PRILAGODBA HADLOCK 2-FORMULE ZA PREDVIĐANJE MASE NOVOROĐENČETA U TRUDNICA OBOLJELIH OD GESTACIJSKOGA DIJABETESA MELITUSA I S PREKOMJERNIM PORASTOM TJELESNE MASE U TRUDNOĆI

Lovrić, Boris

Doctoral thesis / Disertacija

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:152:458366

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Boris Lovrić

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, 2021.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Boris Lovrić

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, 2021.

Mentor rada: prof. dr. sc. Siniša Šijanović, dr. med.

Rad ima 89 stranica.

Precizno procijenjena fetalna masa unutar nekoliko dana od poroñaja može pridonijeti kliničkoj odluci o načinu dovršenja trudnoće. Dosadašnja istraživanja, vezana za usporedbu preciznosti različitih modela procjene fetalne mase, nisu dala nedvojben i jednoznačan odgovor. Ovim smo istraživanjem pokušali pridonijeti preciznosti procjene fetalne mase u populaciji s visokim rizikom od velike fetalne mase.

Zahvaljujem kolegama i prijateljima koji su pomogli u ovom istraživanju. I bez navoñenja njihovih imena, oni će se u zahvali prepoznati.

Zahvaljujem i svojoj obitelji. Ona je izvor životne snage kada je to najpotrebnije.

SADRŽAJ

1. UVOD…… 1

1.1. Gestacijski dijabetes melitus…… 1

1.2. Definicija i epidemiologija gestacijskog dijabetesa melitusa…..…… 4

1.3. Utjecaj gestacijskog dijabetesa na trudnoću…….. 5

1.4. Makrosomija i klinički rad……... 6

1.5. Ultrazvučna procjena fetalne makrosomije……..... 8

2. HIPOTEZA……..... 15

3. CILJ ISTRAŽIVANJA……... 16

4. ISPITANICE I METODE……. 17

4.1. Ustroj studije……..... 17

4.1.1. Ispitanice……..……. 17

4.1.2. Metode istraživanja……... 18

4.2. Matematički model preinake Hadlock 2 formule…….…….... 20

4.3. Statistička analiza…….…… 21

5. REZULTATI…….……. 23

6. RASPRAVA…….……. 53

7. ZAKLJUČAK…….……... 68

8. SAŽETAK…….……. 70

9. SUMMARY……... 72

10. LITERATURA…….……... 74

11. ŽIVOTOPIS…….…….. 86

12. PRILOZI…….…… 89

POPIS KRATICA:

$\overline{XX}$ - aritmetička sredina

AC – opseg abdomena (engl. *abdominal circumference*)

BPD – biparijetalni promjer (engl. *biparietal diameter*)

C – medijan

FL – duljina natkoljenične kosti (engl. *femur lenght*)

GDM – gestacijski dijabetes melitus

IP – interval pouzdanosti

ITM – indeks tjelesne mase

P – statistička vjerojatnost

t – vrijednost t-testa

UZV - ultrazvuk

X^2 – chi kvadrat test

1. UVOD

Zanimanje šire znanstvene zajednice za promjene u metabolizmu ugljikohidrata tijekom trudnoće započelo je 1952. godine kada je Jurgen Pedersen u svojoj doktorskoj disertaciji iznio teoriju o hiperglikemiji i fetalnoj hiperinzulinemiji (1). Njegovu je teoriju o hiperglikemiji i hiperinzulinemiji najbolje citirati: „Hiperglikemija majke rezultira fetalnom hiperglikemijom, a time i hipertrofijom fetalnog tkiva gušterače s hipersekrecijom inzulina. To opet znači veću fetalnu iskorištenost glukoze. Ova će pojava objasniti nekoliko abnormalnih struktura i promjena utvrđenih u novorođenčadi.“ (2) Navedena je teorija najčešće objašnjenje fetalne makrosomije. Fetalna makrosomija nosi zdravstveni rizik i za trudnicu i za dijete, naročito u porođaju. Opće opstetričko znanje podrazumijeva da se u slučaju makrosomnih fetusa može očekivati veći broj carskih rezova, ozljeda djeteta pri porođaju, ozljeda rodilje, distocije ramena pa i komplikacija poslije porođaja. Važnost procjene fetalne mase očituje se u mogućnosti smanjenja navedenih komplikacija ukoliko je procjena precizna. Imajući u vidu postojeće formule za procjenu fetalne mase i veće pogreške koje su češće pri većim fetalnim masama, željeli smo testirati formulu koja bi bila preciznija i time kliničko odlučivanje učinila sigurnijim.

1.1. Gestacijski dijabetes melitus

Prema već spomenutoj Pedersonovoj teoriji, veća koncentracija glukoze u trudnice dovodi do prijenosa veće količine glukoze fetusu. Glukoza kroz posteljicu prolazi olakšanom difuzijom. Glukoza u fetalnom organizmu povećava izlučivanje inzulina pa fetalni organizam pohranjuje višak glukoze kao glikogen i mast. Hormonske promjene koje se događaju tijekom trudnoće potiču inzulinsku rezistenciju. U žena s normalnim koncentracijama glukoze prije trudnoće, promjene u metabolizmu glukoze uočljive su već krajem prvog tromjesečja (3). Vrijednost glukoze natašte smanjuje se progresivno. Moguća objašnjenja su razrjeđenje krvi, odnosno povećanje volumena plazme tijekom rane trudnoće, veće iskorištavanje glukoze (bilo u posteljici i fetusu ili zbog pojačane funkcije majčinih β-stanica) ili nedovoljna proizvodnja u jetri zbog veće cirkulirajuće koncentracije. Dakle, glukoza natašte se smanjuje, a proizvodnja u jetri povećava, uz

istodobno povećanje razine inzulina natašte. Proizvodnja glukoze u jetri, koja je uobičajeno potisnuta prisutnošću inzulina, povećava se unatoč navedenoj većoj koncentraciji inzulina natašte. Tako dolazi do smanjenja osjetljivosti na inzulin i do manje supresije jetrene proizvodnje glukoze i time do porasta koncentracije glukoze (4). U pretilih je žena osjetljivost na inzulin još manja, samim time manja je supresija stvaranja glukoze u jetri (5). Neki citokini, poput TNF-α, u većoj su koncentraciji u pretilih osoba. Takvi citokini ometaju inzulinski signalni put i smanjuju prijenos GLUT-4 iz citoplazme u membranu. TNF- α se ponaša kao serin/treonin kinaza i inhibira inzulin-receptor supstrat 1 i fosforilaciju tirozina na inzulinskom receptoru. Time je ulazak glukoze u stanicu znatno smanjen (6). Pretpostavlja se da ovakvi defekti na receptorskoj razini mogu pridonijeti nastanku dijabetesa tipa 2 u žena s GDM-om u anamnezi. Mnoge žene poslije trudnoće opterećene gestacijskim dijabetesom obole od dijabetesa tipa 2 i/ili metaboličkog sindroma (7).

U žena s gestacijskim dijabetesom melitusom (GDM) veće su koncentracije glukoze natašte, dok je jetrena proizvodnja slična. Inzulin natašte raste, osobito u pretilih trudnica (8). Tomu treba dodati i povećanu koncentraciju membranskog glikoproteina PC-1 (engl. *plasma cell membrane glycoprotein 1*) koji djeluje kao inhibitor inzulin-receptor tirozin kinaze (IRTK). Smanjenom se aktivnošću IRTK-a smanjuje inzulinska osjetljivost.

U trudnoći se inzulinska osjetljivost u žena s gestacijskim dijabetesom smanjuje za oko 40%. Takvo što prvi je pokazao Edmond Ryan sa suradnicima još 1985. godine koristeći „*clamp*“ tehnike (9). Ipak, kada se govori o mehanizmu povećane inzulinske rezistencije tijekom trudnoće, može se reći da je to područje u kojem se intenzivno traga za konačnom istinom. Usprkos brojnim saznanjima na molekularnom nivou funkcioniranja ravnoteže glukoze i inzulina, složenost metabolizma i velika količina molekula s različitim ulogama i dalje navode znanstvenike na nova istraživanja. Tijekom trudnoće izlučuju se neki hormoni poput humanog placentarnog laktogena koji ima djelovanje suprotno inzulinu. Slično djeluju progesteron, prolaktin i kortizol čija se koncentracija trajanjem gestacije povećava. I već spomenuti TNF-α ima određenu ulogu tijekom trudnoće. Pokazano je da je TNF-α obrnuto povezan s osjetljivošću na inzulin i da je njegov učinak veći u odnosu na spomenuti kortizol, leptin, humani placentalni laktogen, progesteron, prolaktin i estrogen. Treba dodati da je ovaj rast

TNF-α najvjerojatnije placentnog porijekla, s obzirom da se oko 94% placentalnog TNF-α otpušta u majčin krvotok, a ostatak se nalazi u fetalnom krvotoku (4).

Daljnja su istraživanja pretpostavila da se ne radi o izoliranoj promjeni metabolizma ugljikohidrata trudnoće, već da je u promjene uključen i metabolizam lipida. Tijekom trudnoće dolazi do porasta tjelesne mase. Jedan dio, prosječno oko 4 kg, odnosi se na porast masnog tkiva, ali treba znati da su lipidi osmotski aktivni i da otprilike 1 kg lipida u tkivu zadržava oko 4 litre vode, stoga je ukupni porast masnog tkiva tijekom trudnoće u dobroj mjeri na račun vode. Potkožno se masno tkivo povećava odmah tijekom prvog tromjesečja, naročito ono centralno raspodijeljeno. Štoviše, upotrebom ultrazvuka pokazano je povećanje i preperitonealnog masnog tkiva i potkožnog masnog tkiva te da se taj omjer povećava, što znači povećanje intraabdominalne masti tijekom trudnoće. Ovakav je porast količine masti različit u žena s urednim indeksom tjelesne mase prije trudnoće i žena s prekomjernom tjelesnom masom te pretilih žena. U žena s urednim indeksom tjelesne mase dolazi do lipogeneze tijekom prvog tromjesečja, a potom do lipolize. Situacija je obrnuta u pretilih žena. Kod njih tijekom trudnoće dolazi do lipolize koja ima negativan učinak na inzulinsku rezistenciju, odnosno, djeluje na njezino povećanje (10). Time se može djelomično objasniti razlika u većoj inzulinskoj rezistenciji u žena s prekomjernom tjelesnom masom ili pretilih žena. Imajući to u vidu, tradicionalno se žene s indeksom tjelesne mase preko 25 kg/m^2 svrstava u rizičnu skupinu za razvoj GDM-a. Istraživanje o koncentracijama lipida tijekom trudnoće pokazalo je da se ukupna koncentracija triglicerida poveća oko 2 do 4 puta. Ukupna se koncentracija kolesterola također poveća i taj porast iznosi oko 25% do 50%. Istim je istraživanjem uočen sličan porast LDL-a za oko 50% do polovine trudnoće te povišenje HDL-a oko 30% da bi daljnjim napredovanjem trudnoće uslijedio manji pad HDL-a. Slobodne su masne kiseline i proizvodnja glukoze u jetri povezane, pa se pretpostavlja da je i to jedan od mehanizama smanjenja iskorištavanja glukoze tijekom kasnije faze trudnoće (10).

Porast tjelesne mase na račun masti ne mora nužno biti velik kako bi imao negativan učinak na metabolizam. Povećanjem količine masnog tkiva koje nije inertno, već metabolički vrlo aktivno, dolazi do otpuštanja različitih adipokina u krvotok majke. Neki od spomenutih, poput TNF-α i pojedinih interleukina, povećavanju inzulinsku rezistenciju, a adiponektin povećava inzulinsku osjetljivost potičući kaskadne reakcije

koje za cilj imaju veću dostupnost GLUT-a 4 na membrani stanice. U žena s GDM-om manja je supresija oslobađanja slobodnih masnih kiselina primjenom inzulina, što zatvara svojevrsni negativni metabolički krug u kojem dolazi do veće inzulinske rezistencije, smanjene osjetljivosti na inzulin i veće koncentracije glukoze spremne na prijenos fetusu.

1.2. Definicija i epidemiologija gestacijskog dijabetesa melitusa

Gestacijski se dijabetes melitus najčešće definira kao dijabetes koji se prvi puta otkrije ili javi u trudnoći. Odmah valja upozoriti na koncentracije glukoze nasuprot pretpostavljenom dijabetesu prije trudnoće. Naime, vrlo je vjerojatno da se, ukoliko su klinički znakovito veće vrijednosti glukoze, radi o već postojećem dijabetesu, najčešće tipa 2, ali može biti i tipa 1. Kada se radi o blažem povišenju koncentracije glukoze, onda je riječ o gestacijskom dijabetesu. Gestacijski je dijabetes stanje povišenih vrijednosti glukoze od 5,1 do 7,0 mmol/L natašte, odnosno do 11,1 mmol/L u slučajnom nalazu, dok dijabetes u trudnoći označava povišenje preko 7,0 mmol/L natašte, odnosno 11,1 mmol/L kao slučajni nalaz glukoze.

Još je 1978. godine Američko udruženje opstetričara i ginekologa (ACOG) preporučilo da se trudnicama s većim rizikom učini test oralnim opterećenjem glukozom u svrhu evaluacije iskorištavanja glukoze, odnosno dijagnosticiranja gestacijskog dijabetesa (11). Od tog su vremena do danas uspoređivani mnogi kriteriji za dijagnosticiranje gestacijskog dijabetesa (12). Tijekom vremena ispitivani su načini dijagnosticiranja i probira GDM-a, odnosno vrijednosti koncentracije glukoze koje bi bile granične. Današnji kriteriji, prihvaćeni od većine dijabetoloških, odnosno opstetričkih i ginekoloških društava te Svjetske zdravstvene organizacije, temelje se na rezultatima istraživanja HAPO studije (13). Po kriterijima koji su sukladni navedenima, u Republici Hrvatskoj također se koriste jednaki kriteriji (14). Po tim kriterijima u Republici Hrvatskoj nailazimo na oko 15% žena s gestacijskim dijabetesom. Iako je navedena brojka potvrđena u svakodnevnom radu, odnosno unutarbolničkim registrima, jedini tiskani članak govori o prevalenciji od 4,67%, iako postoji ozbiljno ograničenje istraživanja koje navode i autori. Naime, rezultati su temeljeni na podacima dostupnima kroz registar porođaja u Republici Hrvatskoj, u kojem postoji mogućnost prijave samo jedne bolesti u trudnoći i mnogi se slučajevi gestacijskog dijabetesa melitusa ne prijave (15).

U našem su istraživanju također korišteni navedeni kriteriji, kako je detaljnije objašnjeno u metodologiji istraživanja.

1.3. Utjecaj gestacijskog dijabetesa na trudnoću

Važnost gestacijskog dijabetesa očituje se kroz učinke na zdravlje trudnice i djeteta, kratkoročne i dugoročne. Osim toga, tijekom trudnoće dolazi do većeg broja komplikacija zbog čega je perinatalni ishod u žena s gestacijskim dijabetesom lošiji u usporedbi sa ženama čije trudnoće nisu bile opterećene gestacijskim dijabetesom.

Osim učestalih komplikacija, poput makrosomije fetusa, prijevremenog porođaja, distocije porođaja, distocije ramena povezane ponajprije s makrosomijom, neonatalnih komplikacija, uočeno je da gestacijski dijabetes melitus povećava zdravstveni rizik od kardiovaskularnih bolesti kasnije u životu, kako za majku, tako i za dijete (16).

Kako bi se spriječio dijabetes tipa 2 kod jedne žene, broj potreban za liječenje žena s prethodnim gestacijskim dijabetesom unutar tri godine je 5 - 6 (17).

Pokazano je da određene intervencije tijekom trudnoće mogu smanjiti prevalenciju makrosomne djece i kasnijeg adipoziteta, odnosno smanjiti učestalost lošijeg perinatalnog ishoda (18, 19).

Iako se pokazalo da intervencije mogu smanjiti učestalost lošijeg perinatalnog ishoda, unatoč primjeni svih preventivnih mjera i liječenju, lošiji perinatalni ishod i dalje ostaje karakteristika trudnoća opterećenih gestacijskim dijabetesom (20). U literaturi se mogu naći brojne rasprave treba li uopće pristupati opisanim načinom koji podiže zdravstvene troškove, a ne rezultira dovoljnim smanjenjem komplikacija. No, s obzirom da je uočeno da hodanje poslije obroka utječe na smanjenje glukoze 3 sata poslije obroka (21), preporučena je umjerena tjelesna aktivnost. Savjetuje se otprilike pola sata umjerene aerobne aktivnosti pet puta tjedno, odnosno najmanje 150 minuta tjedno (22). Ovakve se preporuke odnose, naravno, na one trudnice u kojih nema kontraindikacija za izvođenje preporučene tjelesne aktivnosti.

Po Pedersonovoj teoriji, koju je kasnije proširio Freinkel (23), veličina fetusa izravno je povezana s količinom glukoze dostupne fetusu. Kako je sasvim logično da će velika koncentracija glukoze iz krvotoka majke u konačnici biti prenesena dijelom i fetusu (uz

ostale hranjive tvari), tako će fetus reagirati vlastitom hiperinzulinemijom. To je prijelomna točka koja dalje pokreće niz događanja. Naime, u slučaju veće količine dostupne glukoze, fetalni se inzulin veže jednakim afinitetom na receptor inzulinu sličnog čimbenika rasta 1 (IGF-1, engl. *insulin like growth factor*), kao i na receptor za inzulin (24). Samim time, odgovornima za prekomjerni rast fetusa i veliku masu pri porođaju smatraju se faktori rasta, a ne sam inzulin. Nadalje, inzulin uzrokuje smanjenje sinteze surfaktanta, što dovodi do češćih komplikacija vezanih za manju zrelost pluća, odnosno respiratorni distres (25).

U trudnoćama opterećenima gestacijskim dijabetesom javlja se relativna hipoksija. Takva hipoksija može pogodovati asfiksiji pri porođaju i smrti fetusa, odnosno komplikacijama u daljnjem neurološkom razvoju djeteta (26). U takvim se uvjetima stvara više fetalnih eritrocita temeljem povećanja koncentracije eritropoetina. Takav obrazac dovodi do policitemije, a ona kasnije do hiperbilirubinemije u novorođenčadi (27).

Jedna od komplikacija u novorođenčadi koja je bila izložena utjecaju veće količine glukoze u maternici jest hipoglikemija. Takva je hipoglikemija posljedica relativne fetalne hiperinzulinemije nastale uslijed naglog prekida dotoka glukoze od majke samim porođajem. Srećom, to je prolazno stanje, ali zahtijeva veliki oprez i češće hranjenje takve djece kako bi se prevenirala hipoglikemija i teške posljedice koje može ostaviti na zdravlje djeteta (28).

Velika fetalna masa pri porođaju uglavnom je posljedica velike količine masnog tkiva fetusa. Istraživanja su pokazala da je povećana porođajna masa veća u djece iz trudnoća opterećenih gestacijskim dijabetesom upravo na račun veće količine masnog tkiva u odnosu na djecu iz urednih trudnoća (29, 30).

1.4. Makrosomija i klinički rad

Skrb za trudnice s gestacijskim dijabetesom uključuje savjetovanje o prehrani i tjelesnoj aktivnosti, dijetu, mjerenje glukoze i općenito češće antenatalne posjete. U slučajevima kada se dobra kontrola glukoze postigla (iako, pored brojnih smjernica i preporuka, neke kolege banaliziraju težinu bolesti), rađena su istraživanja vezana za farmakološki pristup. Usporedbe terapijske uspješnosti metformina i inzulina dovele su

do preporuka da je prvi lijek izbora inzulin (31). Kontinuirano mjerenje glukoze omogućuje bolji uvid u vrijednosti glukoze i pretpostavlja bolju kontrolu bolesti. Određivanje glikiranog hemoglobina pridonosi uvidu u kontrolu bolesti. Unatoč dobroj kontroli glikemije, uočeno je da je učestalost makrosomije oko 3 i pol puta veća u žena s gestacijskim dijabetesom (32). Nadalje, uočeno je da makrosomija nije samo problem dobre kontrole glikemije, odnosno gestacijskog dijabetesa. Indeks tjelesne mase prije trudnoće također povećava rizik od nastanka makrosomnog djeteta. Trudnice koje su imale prekomjernu tjelesnu težinu i dobru kontrolu GDM-a dijetom imale su oko 50% veći rizik za makrosomnu djecu u odnosu na trudnice s GDM-om i urednim indeksom tjelesne mase. Ukoliko su bile pretile, taj se rizik povećao dva puta. Ukoliko je GDM bio lošije kontroliran, rizik od makrosomije bio je trostruko veći, dok žene liječene inzulinom nisu imale povećani rizik (33). Daljnja su istraživanja potvrdila da se upotrebom inzulina može smanjiti učestalost makrosomije (18, 19). Općenito uzevši, na globalnoj razini učestalost makrosomije procijenjena je na oko 9% kada za granicu uzimamo ≥4000 grama, uz velike varijacije među različitim državama (34).

Imajući u vidu češću fetalnu makrosomiju u žena čija je trudnoća opterećena gestacijskim dijabetesom, može se pretpostaviti i veći broj komplikacija pri porođaju. Neke od komplikacija su produljen porođaj ili zastoj porođaja, operativno dovršenje trudnoće, veća učestalost carskih rezova, porođajne ozljede genitalnog trakta, poslijeporođajno krvarenje, ruptura maternice (35, 36). Makrosomija je definirana kao masa fetusa preko neke određene mase, bez obzira na duljinu gestacije. Najčešće se koristi 4000 grama i više, a negdje 4500 grama i više (37, 38). Ipak, pojam makrosomije vrlo je rijedak u slučajevima prijevremenog porođaja. Tada se kao mjera procjene fetalnog rasta uzima centila izrađena temeljem analize populacije. U slučaju vaginalnog porođaja i procjene fetalne mase osnovna premisa kliničkog rada jest imati dovoljno precizne metode kojima bi se procijenila fetalna masa. Precizna procjena fetalne mase omogućava sigurniji klinički podatak za kombiniranje s ostalim klinički važnim nalazima pri vaginalnom dovršenju trudnoće. Distocija ramena češće se događa pri rađanju makrosomne djece. Zanimljivo je da su takvi podaci opisivani i prije 40-ak godina (39) kada ultrazvučna procjena fetalne mase još nije preuzela vodeće mjesto u dijagnostičkom postupniku.

Velika metaanaliza kojom je obuhvaćeno 17 studija kvantificirala je paletu komplikacija makrosomije (40). Tom je analizom prikazan 2,05 puta veći rizik od poslijeporođajnog krvarenja majke, 1,98 puta veći rizik od dovršenja trudnoće carskim rezom, 1,91 puta veći rizik od ozljeda analnog sfinktera, 9,54 puta veći rizik distocije ramena, 11,03 puta veći rizik od ozljeda brahijalnog pleksusa te 6,43 puta veći rizik od frakture klavikule djeteta. Svi navedeni omjeri izgleda bili su veći u slučajevima djece ≥4500 grama, npr. distocije ramena od 15,64 puta i ozljede brahijalnog pleksusa djeteta 19,87 puta u odnosu na djecu ispod 4000 grama.

Rizik od makrosomije najviše je povezivan s majčinim dijabetesom. Iako mnoga istraživanja potvrđuju tu vezu te se danas ona čini neospornom, postoje određena stanja koja zasebno povećavaju mogućnost makrosomije, a uz gestacijski dijabetes takav je združeni učinak čak i veći. Izuzev konstitucije roditelja, jedno je od takvih stanja pretilost trudnice i porast njezine tjelesne mase tijekom trudnoće (41). Promjenama u kontroli glikemije i tjelesne mase te porasta tjelesne mase ne mogu se objasniti svi slučajevi makrosomije. U slučajevima dobre regulacije glikemije i urednog porasta tjelesne mase i dalje nije isključena fetalna makrosomija (42). Kao neki od rizičnih čimbenika opisani su tjelesna neaktivnost, protok krvi kroz maternicu i posteljicu, veličina posteljice, razlike u gradijentu koncentracije kroz posteljicu i sposobnosti posteljice za transport tvari (43).

Rasprave su se odvijale na znanstvenoj razini – trebaju li sve trudnice, s obzirom na važnost distocije ramena i drugih komplikacija u slučaju makrosomije, *a priori* rađati carskim rezom (38). Naravno, takav bi stav bio loš jer sam proces porođaja ne ovisi isključivo o jednoj dimenziji, tj. fetalnoj masi. S tim u vezi, važno je imati preciznu procjenu fetalne mase kako bi se donijela ispravna odluka.

1.5. Ultrazvučna procjena fetalne makrosomije

Pri procjeni fetalne mase važno je odgovoriti na nekoliko naizgled jednostavnih pitanja. Koju metodu koristiti, što mjeriti, kada mjeriti i kolika je vjerojatnost klinički relevantne pogreške? Današnji je standard ultrazvučna dvodimenzionalna procjena. Najčešće korištena formula je Hadlockova formula koja u izračun uključuje mjere biparijetalnog promjera (BPD, engl. *biparietal diameter*), opsega abdomena (AC, engl. *abdominal*

circumference) i duljine femura (FL, engl. *femur lenght*) (44). Tijekom vremena razvilo se pregršt formula. U jednoj analizi 18 formula autori zaključuju kako je u slučaju procjene djece fetalne mase preko 4000 grama većina formula neprecizna i kako je potrebno pronaći nove, preciznije formule. Ta je studija objavljena 2015. godine (45). Dvije godine poslije objavljena je studija kojom se nastojalo preinačiti formulu uz pomoć regresijskog modela kako bi se povećala preciznost samog izračuna (46). Krajem 2012. godine objavljena je studija o usporedbi 10 formula za procjenu fetalne mase u slučajevima kada je pretpostavljena masa fetusa bila jednaka ili veća od 4500 grama. Autori su na uzorku od 174 fetusa proveli mjerenja unutar 7 dana od porođaja (47). Njihov zaključak je da preciznost u slučaju makrosomije i dalje ostaje neriješen problem. Valja spomenuti da je većina formula temeljena na regresijskoj analizi. Hadlock je svoju formulu temeljenu na spomenutom matematičkom izračunu objavio 1985. godine (44). Studija objavljena 2020. godine usporedila je preciznost 22 formule za procjenu fetalne mase među trudnicama oboljelima od gestacijskog dijabetesa (48). Uobičajeno, zaključak je da nijedna od uspoređivanih formula nije bila dovoljno precizna za određivanje fetalne makrosomije.

Nadalje, ultrazvučni je pregled fetalne mase prije termina porođaja, ukoliko je cilj procjena fetalne mase, beskoristan za procjenu fetalne makrosomije. Fetus se i dalje nalazi u fazi rasta i kroz tri ili četiri tjedna rasta može imati porast mase dovoljno velik da postane makrosoman. S kliničke strane, procjene fetalne mase, ukoliko su precizne i učinjene unutar sedam dana od porođaja, imaju dobru prediktivnu vrijednost. Treba nadodati da je većina formula temeljena na regresijskim modelima u kojima dolazi do smanjene preciznosti na krajevima distribucijske krivulje. Većina formula u obzir uzima veličine pojedinih fetalnih biometrijskih parametara i stavlja u relaciju sa stvarnom masom, odnosno novorođenačkom masom. Zbog toga je važno da procjena fetalne mase bude učinjena što bliže trenutku porođaja, makar u slučaju kada se pretpostavlja veliko dijete, upravo zato da bi se izbjegla nesigurnost u to koliko je od zadnje procjene narasla fetalna masa. U praksi, uzimajući u obzir postotak pogreške, odstupanja od 10% i više od stvarne novorođenačke mase mogu imati utjecaja na donošenje ne sasvim ispravne kliničke odluke, barem gledajući retrospektivno. Ukoliko se u obzir uzme fetalna masa od 3950 grama, pogreška od 10% može značiti porađanje djeteta od 4400 grama. U slučaju usporenog porođaja, unatoč dobrim trudovima rodilje, jedan bi dio liječnika puno odlučnije predložio dovršenje trudnoće carskim rezom (iako nije

nužno da je takva praksa sasvim opravdana). Treba reći da, unatoč centilnim krivuljama rasta i podacima o tjednom porastu fetalne mase, rasponi u fetalnom rastu mogu biti veliki zbog različite podloge, odnosno stanja ili bolesti trudnice.

U svakodnevnom radu opstetričari moraju procijeniti pouzdanost zadnje procjene fetalne mase i po potrebi procjenu ponoviti. Ultrazvučni je pregled standard skrbi, odnosno procjene fetalne mase. Ne tako rijetko, u slučajevima da se posumnja u procjenu, opstetričar izmjeri udaljenost fundusa od simfize (pa i druge Leopold-Pavlikove hvatove) kako bi tim načinom priskrbio još jedan podatak za donošenje kliničke odluke. Fetalnu biometriju ultrazvukom nije uvijek lako napraviti. Ponekad glavica koja je ušla duboko u zdjelicu ne nudi potreban presjek, katkad prezentacija zatkom također otežava procjenu. U većim je trudnoćama, naročito u slučaju prsnuća vodenjaka, ultrazvučna procjena fetalne mase izrazito otežana. K tome, ultrazvučna procjena fetalne mase ovisi i o iskustvu kliničara.

Predikcijske vrijednosti pojedinih biometrijskih parametara u procjeni trajanja trudnoće različite su u slučaju procjene fetalne mase. Biparijetalni promjer, opsezi glave i abdomena te duljina natkoljenične kosti parametri su koji su se potvrdili kroz brojna istraživanja. I danas su standard, kako procjene gestacijske dobi, tako i fetalne mase. Ipak, predikcijska vrijednost ovisi i o trajanju gestacije.

Poslije prvog tromjesečja uočeno je da kombinacija opsega glave i duljine natkoljenične kosti ima sličnu dijagnostičku vrijednost kao i kombinacija s ostalim parametrima pri procjeni gestacijske dobi. Dodavanje drugih parametara nije pridonijelo preciznosti izračuna (49, 50).

Biparijetalni se promjer koristi u gotovo svim smjernicama i većini formula za procjenu gestacije i fetalne mase. U kasnijoj fazi trudnoće, ponajviše zbog različitih oblika glave, nije toliko pouzdan (51).

Kako bi uopće imalo smisla mjeriti BPD radi procjene fetalne mase, potrebno je imati standardiziran ultrazvučni presjek fetalne glave u kojem se mjeri. Osim toga, ispravno je mjerenje važno radi usporedbe s mjerenjima tijekom trudnoće te drugih usporedbi - od one radi potrebe za drugim mišljenjem, do znanstvenih istraživanja. Ravnina koja presijeca talamus i treću moždanu komoru nudi najvjerodostojniji presjek. Kosti kalvarije moraju biti postavljene tako da je slika vrlo simetrična, odnosno da su lijeva i

desna strana poput odraza u zrcalu. Hadlock je biparijetalni promjer mjerio između vanjskih strana kostiju lubanje (52).

Neki kliničari koriste omjer BPD-a i okcipitofrontalnog omjera. Kada je taj omjer umnožen brojem 100, dobije se tzv. cefalični indeks (52). U svakodnevnoj praksi nije toliko u upotrebi, ali nešto se češće koristi u slučaju oligohidramnija, prijevremenog prsnuća plodovih ovoja, u slučaju prezentacije zatkom ili rascijepa neuralne cijevi koji mogu promijeniti izgled fetalne glave, npr. u slučaju dolihocefalije. Hadlock je pokazao da je u većini normalno oblikovanih fetalnih glava raspon cefaličkog indeksa oko jedne standardne devijacije. U slučaju da se navedeni indeks nalazi blizu ili izvan granica jedne standardne devijacije, Hadlock je zaključio kako BPD nije pouzdan biometrijski parametar te u takvim slučajevima prednost treba dati opsegu glave.

Opseg glave fetusa koristi se rutinski pri procjeni trajanja trudnoće i procjeni fetalne mase. Kao i BPD, koristi se poslije 14. tjedna trudnoće. Iako je BPD najkorišteniji biometrijski parametar u procjeni fetalne mase te je sastavni dio većine formula za izračun iste, neka su istraživanja pokazala veću pouzdanost opsega glave u odnosu na biparijetalni promjer (53). Razdoblje u kojem su navedena istraživanja objavljena spada u same početke kombiniranja različitih biometrijskih parametara fetusa u svrhu procjene trajanja trudnoće i fetalne mase, potaknuta tada novom metodom pogleda u unutrašnjost maternice, odnosno ultrazvukom. Neka istraživanja novijeg datuma takvu prednost demantiraju, štoviše ostavljaju BPD kao nezamjenjiv parametar (54).

Ravnina u kojoj je potrebno mjeriti opseg glave po standardnim uputama slična je onoj u kojoj mjerimo BPD. Radi se o prikazu talamusa i treće moždane komore, ali i prikazu „*cavum septum pelucidum*“ s prednje strane i razdvajanju tentorija sa stražnje strane. U takvom je presjeku opseg glave najveći. Izgled glave također bi, kao pri mjerenju BPD-a, trebao podsjećati na zrcalnu sliku jedne polovice glave. Tada možemo biti sigurni da se ne radi o kosom presjeku i samim time manje pouzdanoj mjeri opsega fetalne glave. Današnji uređaji omogućuju mjerenje opsega postavljanjem elipse oko fetalne glave. Pri tome je važno elisu položiti uz kosti glave. Postavljanje uz kožu glave lažno će povećati opseg.

Utvrđivanje duljine natkoljenične kosti, iako se na prvi pogled čini jednostavnom, ima određena standardizirana pravila po kojima se izvodi kako bi dobivena mjera bila pouzdana. Valja reći da je duljina natkoljenične kosti vrlo čest biometrijski parametar koji kliničari koriste u procjeni trajanja trudnoće, naročito nekontrolirane ili nedovoljno kontrolirane. Varijacije u duljini natkoljenične kosti, osim zbog rasnih razlika uočljivih od početka drugog tromjesečja (55), uporište imaju i u biološkim razlikama, te je uočeno da duljina natkoljenične kosti korelira s pojedinim genetskim poremećajima i malformacijama (56). Natkoljenična kost koju mjerimo mora biti bliže ultrazvučnoj sondi, k tome, što je više moguće, u paralelnoj ravnini. Moraju biti prikazani glava femura ili veliki trohanter na proksimalnom dijelu te kondil na distalnom dijelu. Time se postiže veća pouzdanost mjere, odnosno lažno precjenjivanje i podcjenjivanje duljine. Mjeriti treba osificirani dio kosti, no bez glave natkoljenične kosti. Kursor treba postaviti na mjesto spoja hrskavice i kosti.

Opseg abdomena biometrijski je parametar koji, s obzirom na veliki raspon, veću pouzdanost ima u funkciji procjene fetalne mase nego gestacijske dobi, naročito u slučaju dijabetesa i trudnoće (57, 58). Vrlo je važan biometrijski parametar u određivanju gestacijske dobi fetusa kod kojih je utvrđena malformacija glave ili nogu s obzirom na to da je pouzdanost preostalih, najčešće korištenih, parametara upitna. Ukoliko izuzmemo bolesti trudnice i fetusa, na veličinu raspona u mjerama opsega abdomena utječu prirodne varijacije, ali i iskustvo liječnika koji izvodi ultrazvučni pregled te tehnika prikaza i mjerenja. S obzirom na nepravilan, odnosno nesimetričan izgled i slabiju ehogenost struktura u standardiziranom presjeku, opseg abdomena nije sasvim jednostavan za mjerenje.

Ravnina u kojoj je potrebno obaviti mjerenje podrazumijeva prikaz fetalne jetre u najvećem promjeru te prikaz lijevog i desnog ogranka portalne vene i najkraći umbilikalni dio lijeve portalne vene. Pri tome bi fetalna rebra trebala biti prikazana simetrično, uz što okomitiji presjek fetalnog abdomena. Kursori ili elipsa postavljaju se tako da obuhvate kožu, ne koštani dio (razlika u odnosu na mjerenje opsega glave).

Postoje i drugi biometrijski parametri kojima se pokušalo doći do pouzdane metode procjene fetalne mase. Imajući u vidu da se tijekom prošlosti razvilo 30-ak formula za izračun fetalne mase, ne čudi zaključak da niti jedna nije dovoljno precizna da bi bila dostatna u svakoj opstetričkoj situaciji. Ultrazvučni uređaji u svojoj programskoj podršci

(engl. *software*) uglavnom imaju nekoliko formula te njihove modifikacije. Neke od najčešće korištenih su Shepardova modifikacija Warsofove formule (59, 60) te Hadlockova formula (44).

S obzirom da je Hadlockova formula, zajedno s modifikacijama, jedna od najčešće primjenjivanih u procjeni fetalne mase, ona je kroz brojna istraživanja i najviše evaluirana. Kroz istraživanja o dijagnostičkoj preciznosti Hadlockova je formula potvrđena kao najpreciznija. Spomenuta računalna podrška omogućava odabir broja biometrijskih parametara za izračun fetalne mase te se odabirom broja parametara neizravno odabire modifikacija formule. Modifikacija Hadlockove formule podrazumijeva upotrebu mjera glave, abdomena i natkoljenične kosti fetusa. Odabir navedenih parametara temelji se na maloj pogrešci i velikoj mogućnosti primjene. Pozadina takvog odabira leži u rezultatima istraživanja kako dodavanje drugih biometrijskih parametara ne pridonosi povećanju preciznosti. Brojni istraživači, pokušavajući pridonijeti preciznosti formule, uključuju u izračun pojedine biometrijske parametre poput opsega bedra (61, 62), a bilo je pokušaja izračuna fetalne mase korištenjem umjetne inteligencije (63).

Pokazano je da procjena fetalne mase ovisi i o tehnici ultrazvučnog mjerenja. U nekim je istraživanjima upotrebom trodimenzionalnog ultrazvuka pronađena manja učestalost klinički relevantnih pogreški u procjeni fetalne mase (64), dok je u drugima pronađen suprotan rezultat (65). Imajući u vidu oprečne podatke, ali i činjenicu da je izvođenje trodimenzionalnog ultrazvučnog pregleda u svakodnevnoj praksi za procjenu fetalne mase kompliciranije (potrebno je više vremena, znanja, iskustva i skuplja oprema), trodimenzionalni ultrazvučni pregledi čine se, za sada, opravdani jedino u pojedinim kompliciranim slučajevima ili u istraživačke svrhe.

Uzevši u obzir sve dosad navedeno, opravdano je reći da se potraga za savršenom ili makar dovoljno preciznom formulom za procjenu fetalne mase nastavlja. Ta potraga uključuje kombinaciju broja i vrste biometrijskih parametara fetusa, ultrazvučnih tehnika, postavki istraživanja, specifična stanja u kojima se očekuje veći broj makrosomne djece, pa čak i modele temeljene na umjetnoj inteligenciji. Također, razvijaju se pojedini matematički modeli, bilo regresijski, bilo drugi u svrhu povećanja preciznosti. Mnoge su preinake formula napravljene preinakom koeficijenata

pridruženih biometrijskim parametrima, ali ne i izgledom same formule. Ovim smo istraživanjem pokušali doći do preciznije formule promjenom njenog izgleda, a ne samo koeficijenata. Nastojali smo pridonijeti preciznosti u izračunu fetalne mase onih fetusa za koje se opravdano sumnja da će biti češće makrosomni, ali i drugačije debljine i rasporeda masnog tkiva.

2. HIPOTEZA

Preinačena formula za ultrazvučno predviđanje novorođenačke mase u ispitanica s gestacijskim dijabetesom melitusom i prekomjernim porastom tjelesne mase tijekom trudnoće bolje predviđa novorođenačku masu u odnosu na Hadlock 2-formulu u istih ispitanica. Razlika stvarne i predviđene mase novorođenčeta predviđene preinačenom formulom manja je od razlike stvarne mase novorođenčeta i mase novorođenčeta predviđene Hadlock 2-formulom.

3. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj disertacije bio je ocijeniti ultrazvučno predviđanje novorođenačke mase preinačenom formulom u ispitanica s gestacijskim dijabetesom melitusom i prekomjernim porastom tjelesne mase tijekom trudnoće u odnosu na Hadlock 2-formulu u istih ispitanica. Tu smo ocjenu učinili analizom razlike u odstupanju fetalne mase procijenjene objema formulama u odnosu na novorođenačku masu. Nadalje, analizirali smo razliku u postotcima pogrešno predviđene mase uz raspon pouzdanosti. Uspoređene su vrijednosti osjetljivosti, specifičnosti, pozitivnih i negativnih prediktivnih vrijednosti, površina ispod krivulje (AUC, *engl.* area under curve) i dijagnostička preciznost obiju formula.

4. ISPITANICE I METODE

4.1. Ustroj studije

Istraživanje je provedeno u Općoj bolnici Slavonski Brod (Rodilište Nova Gradiška), u vremenskom razdoblju od 1. srpnja 2016. godine do 31. kolovoza 2020. godine. Radi se o prospektivnom, kohortnom, aplikativnom, opservacijskom, kvantitativnom te analitičkom istraživanju o dijagnostičkoj preciznosti preinačene Hadlock 2-formule za procjenu novorođenačke mase.

4.1.1. Ispitanice

U istraživanje su uključene trudnice koje su prvi put na pregled došle do 7 tjedna gestacije te je utvrđena jednoplodna trudnoća. Potom su dobile obavijest i po potpisivanju pristanka za sudjelovanje uključene su u istraživanje, odnosno započeto je prikupljanje njihovih podataka.

Prilikom prvog pregleda učinjen je ultrazvučni pregled po pravilima struke i etičkih načela. Zabilježeni su antropometrijski podaci poput dobi, tjelesne visine i mase, opsega trbuha i suprailijačnog kožnog nabora te je izračunat indeks tjelesne mase za razdoblje prije trudnoće. Uzeta je iscrpna anamneza s naglaskom o postojanju poremećaja metabolizma glukoze. Zabilježeni su podaci o graviditetu, paritetu, načinu dovršenja prethodne trudnoće. Svim je ispitanicama učinjen oralni test opterećenja glukozom između 24. i 28. tjedna, a u slučaju kliničke procjene i prije te poslije spomenutog perioda, po smjernicama temeljenima na preporukama HAPO studije (66). Trudnice kojima je utvrđeno da boluju od gestacijskog dijabetesa nastavile su sudjelovanje u istraživanju. Njima je praćen porast tjelesne mase po tromjesečjima i izračunat ukupni porast tjelesne mase tijekom trudnoće, zabilježeni su podaci o vrijednostima krvnog tlaka, koncentracije glukoze u krvi, glikiranog hemoglobina koji su dobiveni standardiziranim laboratorijskim mjerenjima. Tri dana prije samog porođaja morao je biti obavljen ultrazvučni pregled procjene fetalne biometrije, pri čemu su izmjereni biparijetalni promjer (BPD – engl. *biparietal diameter*), opseg glave (HC – engl. *head circumference*), opseg abdomena (AC – engl. *abdominal circumference*),

duljina femura (FL – *engl.* femur lenght), debljina potkožnog masnog tkiva i debljina posteljice (prosječna vrijednost mjerenja nekoliko dijelova) (prilozi 1 – 5). Vremenski period u kojem je učinjen ultrazvučni pregled jednak ili duži od četiri dana do porođaja smatrao se isključnim kriterijem, kao i UZV pregled prilikom porođaja u slučaju oticanja plodove vode. Ispitanice s gestacijskim dijabetesom, koje su imale porast tjelesne mase tijekom trudnoće unutar preporučenih vrijednosti, isključene su iz analize.

Iz istraživanja su isključene trudnice čija su djeca imala kongenitalnu malformaciju ili su rođena prijevremeno te trudnice kojima ultrazvučni pregled nije učinjen unutar tri dana do porođaja. Trudnice koje su imale znakovito povišenu koncentraciju glukoze u krvi, što se klasificira kao dijabetes u trudnoći, također su isključene iz istraživanja. Nijedno dijete sa zastojem u rastu tijekom trudnoće nije analizirano (utvrđena masa ispod 10 centile rasta). Trudnice za koje se zna da boluju od dijabetesa izvan trudnoće nisu uzete u razmatranje za istraživanje.

4.1.2. Metode istraživanja

Sve trudnice koje su u navedenom vremenskom razdoblju došle na pregled u Opću bolnicu Slavonski Brod (Rodilište Nova Gradiška) bile su potencijalne ispitanice u predmetnom istraživanju. Svima je pružena antenatalna skrb po pravilima struke. One ispitanice kojima je utvrđen GDM nastavile su istraživanje. Za dijagnozu gestacijskog dijabetesa potrebno je da barem jedna od navedenih koncentracija glukoze u venskoj plazmi majke bude jednaka ili veća od graničnih vrijednosti: a) natašte ≥5,1mmol/L, b) uz 75 grama glukoze (OGTT) nakon sat vremena ≥10 mmol/L i nakon 2 sata od opterećenja ≥8,5 mmol/L. U slučajevima kada je glukoza u plazmi natašte bila >7 mmol/L, uz 75 g glukoze (OGTT) nakon 2 sata >11,1mmol/L ili ako je pojedinačni slučajan nalaz koncentracije glukoze bio >11,1 mmol/L, smatralo se da se radi o dijabetesu u trudnoći. Takav nalaz koncentracije glukoze >11,1 mmol/L, tj. dijabetes u trudnoći, potvrđen je mjerenjem glukoze natašte ili postotkom glikiranog hemoglobina. Glavni kriterij za uključivanje u istraživanje je obolijevanje od gestacijskog dijabetesa melitusa. Sve su ispitanice liječene dijetom, a u slučajevima nedovoljno dobre kontrole glukoze u krvi upućene su u Referenti centar za dijabetes u trudnoći Republike Hrvatske, kako je uobičajeno u praksi. Vrijednosti glukoze u krvi su uprosječene vrijednosti, u prvom tromjesečju pretežno vrijednosti natašte, a u drugom i trećem

tromjesečju uprosječene vrijednosti svih nalaza glukoze, uključivo i profila glukoze. Vrijednosti tlaka prikazane rezultatima istraživanja vrijednosti su srednjeg arterijskog tlaka dobivenog uzimanjem u obzir svih izmjerenih vrijednosti prema formuli: sistolički tlak (mmHg) plus dvostruki dijastolički tlak (mmHg) podijeljeno s tri. U sklopu redovitih kontrolnih pregleda trudnica, osim dijagnostičkih testova preporučenih pravilima struke, analiziran je dnevnik o tjednom porastu tjelesne mase trudnice. Osim što boluju od gestacijskog dijabetesa, sve su trudnice u istraživanju imale porast tjelesne mase tijekom trudnoće veći od preporučenoga od strane Instituta za medicinu (67). Svim su ispitanicama učinjeni ultrazvučni pregledi preporučeni antenatalnom skrbi za trudnice, a samo one ispitanice, koje su imale medicinski zapis o predviđenoj masi novorođenčeta do tri dana prije porođaja, obuhvaćene su završnom fazom istraživanja, odnosno analizom podataka. Ultrazvučna se procjena fetalne mase korištenjem Hadlock 2- formule radi na način da se uz pomoć ultrazvuka prikažu i pažnjom dobrog stručnjaka izmjere biparijetalni promjer fetusa, opseg abdomena fetusa i duljina natkoljenične kosti fetusa [$\log_{10}$(masa) = 1.335-0.0034*AC*FL+ 0.0316*BPD+0.0457*AC +0.1623*FL]. Zabilježene mjere računalni program u ultrazvučnom uređaju stavlja u prethodno postavljenu Hadlock 2-formulu te prikaže predviđenu masu i pogrešku (kao standardnu devijaciju). Hadlock 2-formulom nije predviđen opseg glave fetusa u ukupni izračun fetalne mase (44), već Hadlock 4-formulom. Navedeni opseg fetalne glave izmjeren je kako bi se učinila dodatna procjena fetalne mase koja odgovara današnjem standardu dobre skrbi za trudnice. Treba naglasiti da je odlučeno da se preinači Hadlock 2-formula jer je u praksi poznato da je u slučaju fetusa veće mase položaj fetalne glave često nepovoljan za ultrazvučni prikaz pa time procjenu opsega glave čini nepouzdanom te može uvelike utjecati na pogrešku u procjeni fetalne mase.

Prethodno predmetnom istraživanju provedeno je pilot istraživanje. Pilot istraživanjem obuhvaćena je opisana skupina ispitanica (s GDM-om i prekomjernim porastom tjelesne mase), učinjena su ultrazvučna mjerenja te je Hadlock 2-formulom procijenjena fetalna masa. Poslije porođaja izmjerena je novorođenačka masa, koja je služila kao „zlatni standard“, kao i duljina novorođenčeta, što ulazi u uobičajenu praksu. Uz iste parametre (biparijetalni promjer, opseg abdomena i duljinu natkoljenične kosti) korištene za Hadlock 2-formulu pridodana je novorođenačka masa te je dobivena preinačena formula za procjenu fetalne mase. Potom su na manjem uzorku korištene

obje formule - Hadlock 2 i preinačena formula. Prosječna pogreška u predviđanju fetalne mase je do 10% u svih trudnica, no u trudnica s većim udjelom abdominalnog potkožnog masnog tkiva te u trudnica s GDM-om ta je pogreška veća od 10%. Pilot studijom provedenom na uzorku od 16 ispitanica za novu formulu utvrđeno je da imala 4,9% manji postotak pogrešno predviđene mase novorođenčadi ispitanica koje su oboljele od GDM-a i tijekom trudnoće imale porast tjelesne mase veći od preporučenoga u odnosu na Hadlock 2-formulu. Dobro predviđanje novorođenačke mase pridonosi kliničkom odlučivanju. Snaga pilot istraživanja bila je 80% te α 0,05. Predmetno istraživanje opisano ovom disertacijom imalo je jednake zadane vrijednosti parametara snage te pogreške tipa 1, a obuhvatilo je veći uzorak radi ocjene preinačene formule. Temeljem rezultata iz pilot istraživanja dovoljan broj ispitanica za postizanje statističke značajnosti bio je 72. Uspoređene su razlike između masa novorođenčeta predviđenih preinačenom i Hadlock 2-formulom u odnosu na stvarnu novorođenačku masu, kao i razlika u odstupanju stvarne mase novorođenčeta i masa novorođenčeta predviđenih pomoću preinačene i Hadlock 2-formule te postotak pogreške za obje formule. Ultrazvučna su mjerenja obavljena uređajem Voluson S8 Expert (GE Medical Systems Kretztechnik GmbH & Co OHG, Zipf, Austrija).

Istraživanje je prikazano vodeći se preporukama za izvještavanje studija o dijagnostičkoj preciznosti (STARD) (68).

4.2. Matematički model preinake Hadlock 2-formule

Analizi podataka pristupilo se s namjerom da se Hadlock-2 formula prilagodi našem specifičnom slučaju. U Hadlock-2-formuli koeficijenti uz BPD, AC i FL pozitivni su, dok je koeficijent uz interakciju AC-a i FL-a negativan. Stoga, umjesto uobičajene regresijske analize u kojoj ne možemo vjerovati u pouzdanost koeficijenata zbog visoke koreliranosti varijabli (BPD, HC, AC i FL), pristupamo tzv. nenegativnoj metodi najmanjih kvadrata (engl. *non-negative least squares*, *NNLS*) koja je bliska običnoj linearnoj regresiji. U NNLS-u preciziramo za koje koeficijente želimo da budu nenegativni, čime se mogu eliminirati loši utjecaji visoke koreliranosti među varijablama.

Po preliminarnoj analizi i vodeći se Hadlock-2 formulom, koeficijente uz BPD, HC, AC i FL biramo tako da budu nenegativni, dok uz interakcije koeficijenti mogu biti proizvoljnog predznaka. Analizom interakcija saznalo se da interakcije ne povećavaju prediktivnu sposobnost formule.

Daljnje smo istraživanje proveli u smjeru provjeravanja stabilnosti dobivenih koeficijenata uz varijable BPD, AC i FL. Pri tome smo koristili metodu unakrsne provjere valjanosti (engl. *cross-validation*), što je jedna od mogućnosti (10 000 uzoraka sa 103 podatka za treniranje, a 30 podataka za testiranje). Kod normalne regresijske analize postoje dobro poznati t-testovi za značajnost koeficijenata, F-test za valjanost modela i sl. Kod NNLS-a takvi postupci nisu mogući te se analizi parametara mora pristupiti iz drugog kuta, tj. neparametrijskom statistikom. Izračuni su se pokazali dobrima te predlažemo formulu:

log10(masa) = 2.15892221 + 0.03476867*BPD + 0.02295019*AC + 0.03765565*FL

U tablici 4.1. prikazani su 95-postotni intervali pouzdanosti za koeficijente.

Tablica 4.1. Intervali pouzdanosti za koeficijente u preinačenoj formuli

	Donja granica	Gornja granica
Intercept	2.034787	2.274611
BPD	0.02023291	0.04842025
AC	0.02069359	0.02541719
FL	0.02321795	0.05288639

4.3. Statistička analiza

Kategorijski su podaci predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički su podaci opisani srednjom vrijednošću (aritmetičkom sredinom) i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima središnjom vrijednosti (medijanom) i granicama interkvartilnog raspona. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su

Studentovim t-testom, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Mann-Whitneyevim U testom. Razlika normalno raspodijeljenih varijabli između dvaju mjerenja testirana je t-testom za zavisne uzorke, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Wilcoxovim testom. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Pearsonovim X^2 testom, X^2 testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Povezanost normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli ocijenjena je Pearsonovim koeficijentom korelacije r, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Spearmanovim koeficijentom korelacije ρ (rho). Sve su P vrijednosti dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na $\alpha = 0,05$. Podaci su analizirani statističkim postupcima s pomoću programa MedCalc Statistical Software version 13.1.2 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgija; http://www.medcalc.org; 2014).

5. REZULTATI

U istraživanje je uključeno 213 punoljetnih ispitanica. Istraživanje su završile 133 ispitanice, dok 80 nije. S obzirom na isključne kriterije, zbog prirođene malformacije djeteta iz istraživanja je isključena jedna ispitanica, zbog dijabetesa u trudnoći pet ispitanica, zbog prijevremenog porođaja sedam ispitanica. U 14 trudnica nije učinjen UZV pregled tri dana unutar porođaja. Kod dviju ispitanica došlo je do prsnuća vodenjaka prije nego je unutar tri dana učinjen UZV pregled i one su također isključene iz istraživanja. U četiri ispitanice radilo se o djeci ispod 10. centile rasta. I one su također isključene iz istraživanja. Trideset i osam ispitanica imalo je uredne vrijednosti porasta tjelesne mase tijekom trudnoće. Iz praćenja je zbog drugih razloga (najviše zbog porođaja u drugom rodilištu) isključeno 9 ispitanica. U 8 slučajeva bio je prisutan polihidramnij, no to nije utjecalo na ultrazvučni prikaz biometrijskih parametara fetusa. Rođeno je 70 muške djece, 63 ženske.

Analizom dobi ispitanica pokazano je da je medijan dobi svih ispitanica bio 27 godina, najmlađa ispitanica imala je 23, a najstarija 38 godina.

Bilo je 80 (60,2%) ispitanica kojima je trudnoća u predmetnom istraživanju bila prva, 41 (30,8%) ispitanica već je jednom bila trudna, 11 (8,3%) ispitanica bilo je trudno treći put i 1 (0,8%) ispitanica četvrti put. Analizirajući dosadašnje porođaje, 96 (72,2%) ispitanica u predmetnom istraživanju rodilo je prvi put, 31 (23,3%) ispitanica drugi put te 6 (4,5%) ispitanica treći put.
U tablici 5.1. prikazani su antropometrijski podaci ispitanica.

Tablica 5.1. Antropometrijski podaci ispitanica

Varijabla	C	25. P.	75. P.
Tjelesna visina (cm)	165,00	162,00	169,00
Tjelesna masa (kg)	73,40	69,80	78,60
ITM (kg/m^2)	27,25	25,62	28,68
Masa prilikom porođaja (kg)	91,90	87,30	96,20
Porast tj. mase u 1. trom. (kg)	2,90	2,30	3,20
Porast tj. mase u 2. trom. (kg)	6,80	6,20	7,20
Porast tj. mase u 3. trom. (kg)	7,60	7,00	8,30
Ukupni porast tjelesne mase tijekom trudnoće (kg)	17,20	15,90	18,70

C – medijan, 25. P – 75. P – interkvartilni raspon

Ukupno je bilo 19 (14,3%) ispitanica s urednim indeksom tjelesne mase prije trudnoće, dok je 98 (73,7%) ispitanica zatrudnjelo s prekomjernom tjelesnom težinom. Ispitanica koje su zatrudnjele kao pretile bilo je 16 (12,0%).

Raspon za indeks tjelesne mase prije trudnoće iznosio je od 20,30 kg/m^2 do 32,98 kg/m^2 , dok je raspon za ukupni porast tjelesne mase tijekom trudnoće iznosio od 13,7 kg do 28,1 kg. U tablici 5.2. prikazane su vrijednosti laboratorijskih mjerenja ispitanica tijekom antenatalne skrbi.

Tablica 5.2. Laboratorijske vrijednosti prosjeka glukoze u krvi, glikiranog hemoglobina i srednjeg arterijskog tlaka u ispitanica

Varijabla	C	25. P.	75. P.
Guk 1. trom. (mmol/L) – prosjek	4,30	4,10	4,50
Guk 2. trom. (mmol/L) – prosjek	4,90	4,70	5,10
Guk 3. trom. (mmol/L) – prosjek	5,10	4,80	5,40
HbA1c 1. trom. (%)	5,10	4,90	5,40
HbA1c 2. trom. (%)	5,20	5,00	5,50
HbA1c 3. trom. (%)	5,30	5,10	5,60
Srednji art. tlak 1. trom. (mmHg)	86,00	83,08	89,56
Srednji art. tlak 2. trom. (mmHg)	88,39	84,72	92,05
Srednji art. tlak 3. trom. (mmHg)	89,00	86,00	93,33

C – medijan, 25. P – 75. P – interkvartilni raspon

Utvrđeno je postojanje razlika između vrijednosti glukoze. Wilcoxonovim je testom pokazano da je vrijednost glukoze u prvom tromjesečju bila manja u odnosu na drugo tromjesečje ($Z = -9,950$; $P < 0,001$) te treće tromjesečje ($Z = -10,024$; $P < 0,001$). Prosjek vrijednosti glukoze bio je najveći u trećem tromjesečju, znakovito veći u odnosu na prvo i drugo ($Z = -7,735$; $P < 0,001$) tromjesečje.

Utvrđena je pozitivna povezanost vrijednosti glukoze u prvom tromjesečju i drugom tromjesečju ($r_s = 0,652$; $P < 0,001$), prvom i trećem ($r_s = 0,685$; $P < 0,001$) te drugom i trećem tromjesečju ($r_s = 0,688$; $P < 0,001$).

Slična je analiza učinjena za vrijednosti glikiranog hemoglobina. Statistički znakovita razlika postojala je među svim tromjesečjima, najmanja vrijednost bila je u prvom tromjesečju, a najveća u trećem. S obzirom na vrijednosti, statističku značajnost nije pratila klinička važnost u razlici. Pronađene su razlike u usporedbi postotaka u prvom i drugom tromjesečju ($Z = -5,265$; $P < 0,001$), prvom i trećem ($Z = -8,880$; $P < 0,001$) te drugom i trećem tromjesečju ($Z = -9,959$; $P < 0,001$).

Vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka također su pokazale statističku značajnost, ali bez klinički znakovitih razlika. Vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka bile su manje u prvom u odnosu na drugo tromjesečje ($Z = -10,006$; $P < 0,001$), u prvom u odnosu na treće

tromjesečje (Z = -10,004; P < 0,001) te u drugom u odnosu na treće tromjesečje (Z = -9,840; P < 0,001).

Od 133 ispitanice njih je 16 (12,0%) tijekom trudnoće bolovalo od gestacijske hipertenzije. Sve su liječene metildopom i imale su dobru kontrolu arterijskog tlaka, a većini ispitanica (12/16) hipertenzija se pojavila poslije 35. tjedna trudnoće. Od 37 ispitanica koje su već jednom rodile (27,8% od ukupnog uzorka), njih 17 imalo je gestacijski dijabetes u prethodnim trudnoćama (45,9% ponovljenog GDM-a).
Prijašnji carski rez u osobnoj anamnezi imalo je 14 ispitanica (37,8% od svih više rodilja).

Ispitanice koje su došle do kraja istraživanja rodile su u terminu, medijan je bio 277 dana (interkvartilni raspon 274 - 281 dan, najmanja vrijednost 261, najveća 287 dana). Osamdeset i šest ispitanica (64,7%) rodilo je prirodnim putem, vaginalno, dok je 47 ispitanica (35,3%) rodilo carskim rezom. Od svih porođaja carskim rezom elektivnim carskim rezom rodilo je 14 (29,8%) ispitanica, 8 (17,0%) elektivnim carskim rezom zbog neuspjele indukcije porođaja, a 25 ispitanica (53,2%) rodilo je hitnim carskim rezom. Cefalopelvina disproporcija bila je razlog carskom rezu u 18 ispitanica (38,3%). U tablici 5.3. prikazana je detaljnija analiza s obzirom na vrstu carskog reza i cefalopelvinu disproporciju.

Tablica 5.3. Učestalost hitnog carskog reza i cefalopelvina disproporcija u ispitanica

Vrsta carskog reza - indikacija hitnosti	Cefalopelvina disproporcija		Ukupno
	Ne	Da	
Elektivni, n (%)	6 (42,9)	8 (57,1)	14
Hitni, n (%)	17 (68,0)	8 (32,0)	25
Elektivni zbog neuspjele indukcije, n (%)	6 (75,0)	2 (25,0)	8

Pearsonovim testom nije utvrđena razlika u proporcijama (X^2 = 3,122; P = 0,210).

Međutim, u slučajevima ispitanica u kojih je u anamnezi postojao carski rez (n = 14) pronađena je znakovita razlika u učestalosti ponovljenog carskog reza, kako je prikazano tablicom 5.4. Od 14 ispitanica s carskim rezom u anamnezi njih je 13 (92,9%) rodilo ponovljenim carskim rezom.

Tablica 5.4. Učestalost carskog reza s carskim rezom u anamnezi ispitanice

Način dovršenja trudnoće	Prethodni carski rez		Ukupno
	Ne	Da	
Vaginalno, n (%)	18 (94,7)	1 (5,3)	23
Carski rez, n (%)	5 (27,8)	13 (72,2)	14

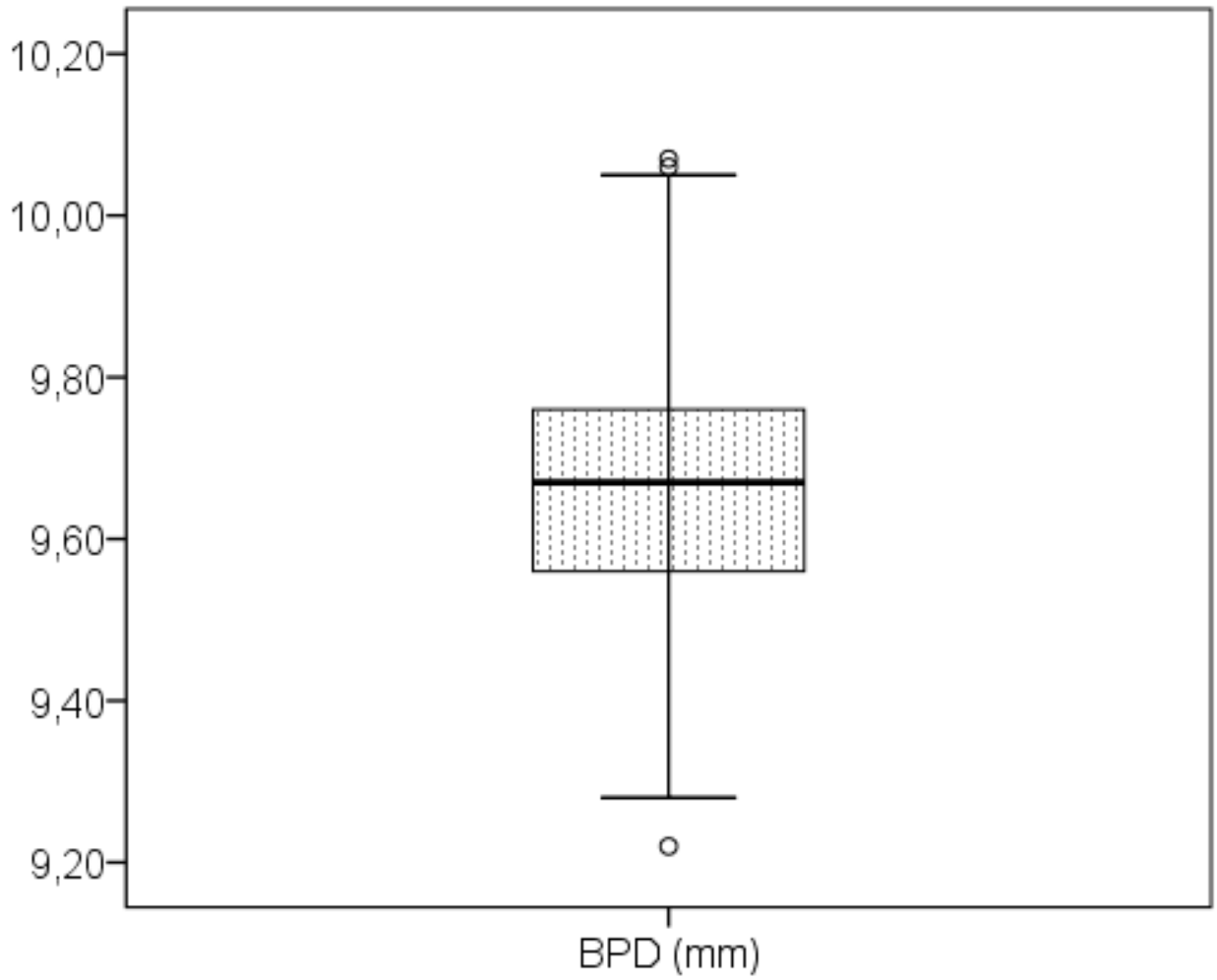
Fisherov test: P < 0,001

Učinjena su ultrazvučna mjerenja u vremenskom razdoblju ne duljem od tri dana do porođaja (slike 5.1. – 5.3.). Za neke je pacijentice to značilo i do nekoliko UZV pregleda u terminu, dok je u 8 ispitanica UZV pregled učinjen pri dolasku u rađaonicu radi porođaja. UZV mjere fetalne biometrije prikazane su u tablici 5.5. Osim standardnih mjera raspršenja (interkvartilni raspon) date su i mjere raspona, kako bi se što preciznije opisao uzorak i pridonijelo vjerodostojnosti podataka.

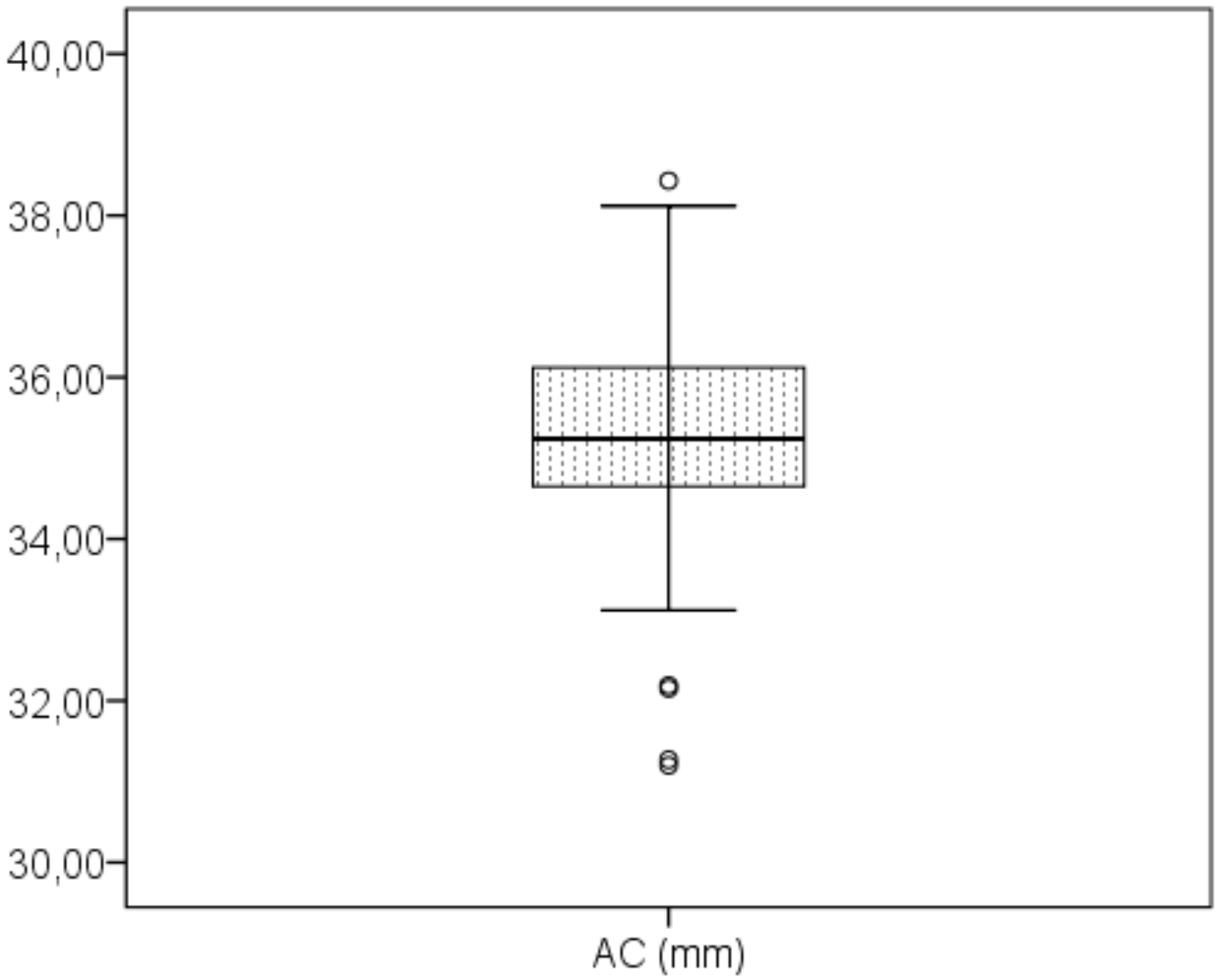
Tablica 5.5. Ultrazvučna mjerenja ispitanica i fetusa unutar tri dana do porođaja

	$\bar{X}$	SD	C	IP donji	IP gornji	25.P.	75.P.	Min.	Maks.
Debljina potkožnog tkiva (mm)	43,70	12,31	43,90	40,90	46,90	34,90	51,90	15,90	74,90
Debljina posteljice (mm)	36,38	6,48	36,30	35,30	39,30	31,30	41,30	23,30	50,30
BPD (mm)	9,67	0,18	9,67	9,65	9,71	9,56	9,76	9,22	10,07
HC (mm)	34,65	0,99	34,55	34,32	34,82	34,02	35,18	32,08	37,49
AC (mm)	35,35	1,23	35,24	35,11	35,68	34,65	36,12	31,20	38,43
FL (mm)	7,73	0,15	7,72	7,70	7,76	7,65	7,81	7,21	8,12

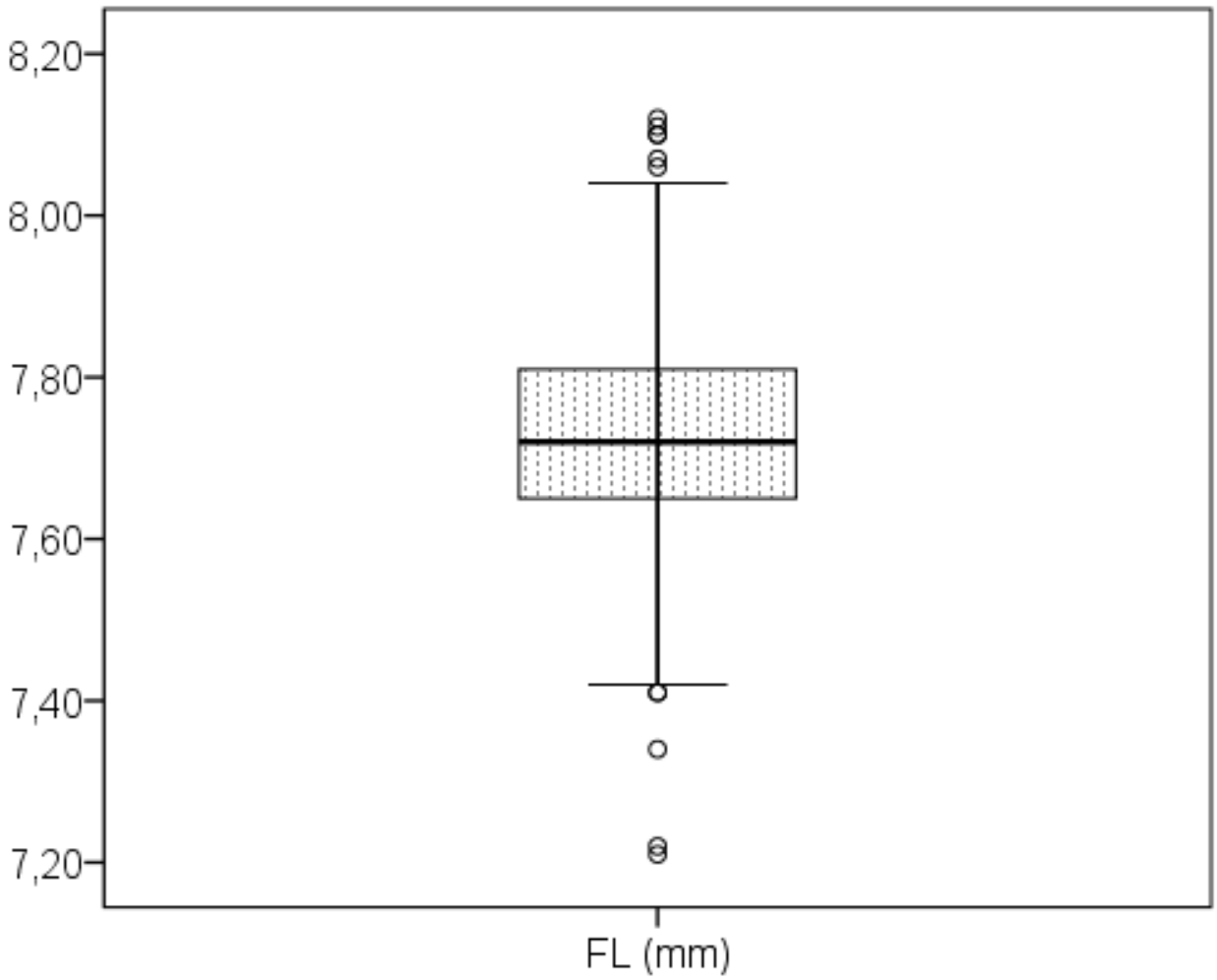
$\bar{X}$ – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; C – medijan; IP – 95% interval pouzdanosti za medijan; 25.P. - 75.P. – interkvartilni raspon



Slika 5.1. Medijan za BPD zajedno s interkvartilnim rasponom, najmanjom i najvećom vrijednosti (isključeni odstupnici)



Slika 5.2. Medijan za AC zajedno s interkvartilnim rasponom, najmanjom i najvećom vrijednosti (isključeni odstupnici)



Slika 5.3. Medijan za FL zajedno s interkvartilnim rasponom, najmanjom i najvećom vrijednosti (isključeni odstupnici)

Tablicom 5.6. prikazane su vrijednosti procjena fetalne mase mjerene Hadlock 2-formulom, preinačenom formulom u usporedbi s masom novorođenčeta kao „zlatnim standardom“. U obzir su uzeti BPD, AC i FL (slike 5.4. – 5.6.). Također, date su vrijednosti odstupanja između mase novorođenčeta i masa procijenjenih objema formulama. Razlika u masama prikazana je i kao postotak pogreške u odnosu na novorođenačku masu (apsolutna pogreška, bez obzira na predznak).

Najmanje dijete rođeno u terminu imalo je masu od 2850 grama, a najveće, rođeno carskim rezom, imalo je masu od 4850 grama. Raspon duljine novorođenčadi bio je od 47 cm do 57 cm.

Kada je analizirana prosječna vrijednost mase procijenjene Hadlock 2-formulom i novorođenačke, pokazano je znakovito odstupanje ($t = 3,876$; $P < 0,001$).

Takva razlika između mase novorođenčeta i mase procijenjene preinačenom formulom nije pokazala statističku značajnost ($t = 0,186$; $P = 0,853$) (slika 5.4 i 5.5).

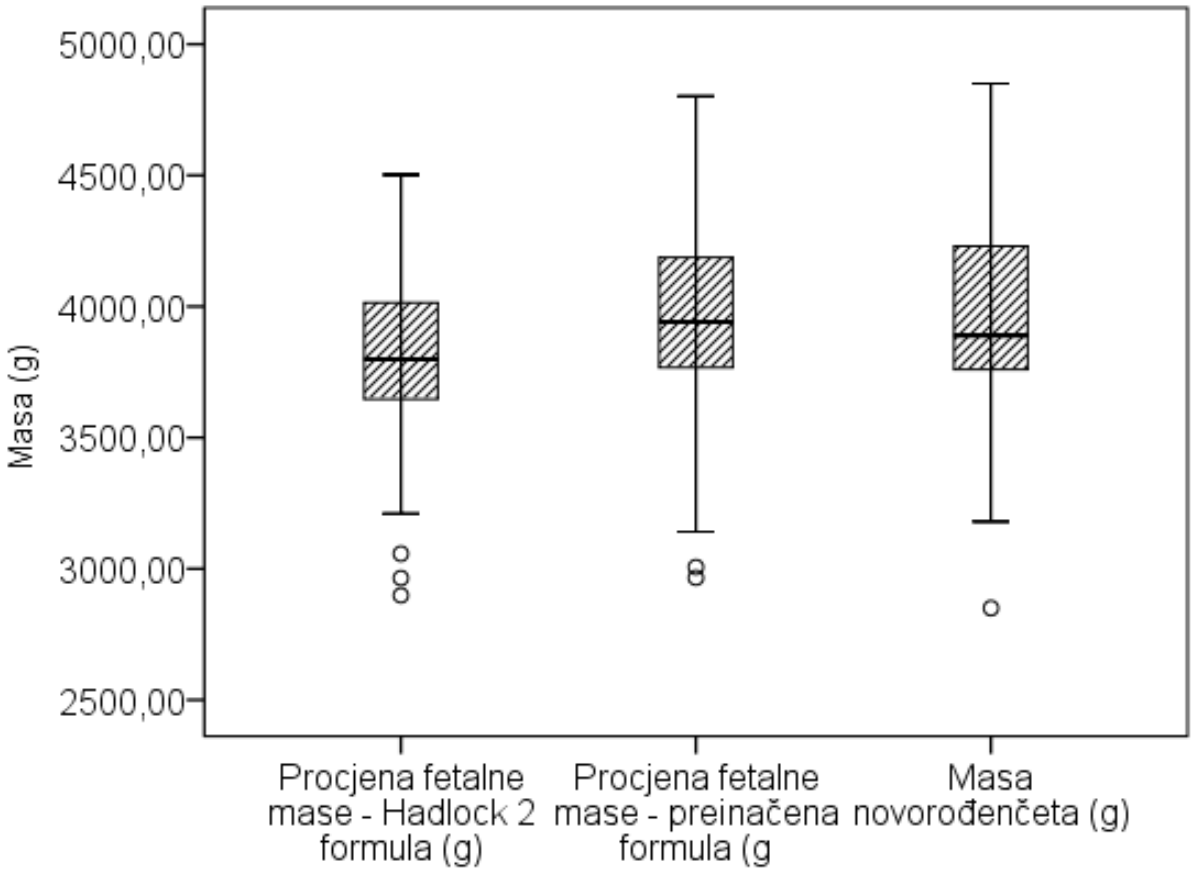
Prosječno odstupanje između stvarne mase novorođenčeta i mase procijenjene Hadlock 2-formulom iznosilo je 191,57 g. Odstupanje mase procijenjene preinačenom formulom iznosilo je 122,05 g i to je bilo statistički znakovito manje odstupanje u odnosu na odstupanje mase procijenjene Hadlock 2-formulom ($t = -4,951$; $P < 0,001$) (slika 5.6.).

Pronađena je statistički znakovita razlika u postotcima pogreške između masa dobivenih procjenama Hadlock 2 i preinačenom formulom. Prosječan postotak pogreške Hadlock 2-formulom iznosio je 4,70%, dok je taj postotak kod preinačene formule iznosio 3,11% ($t = -4,716$; $P < 0,001$).

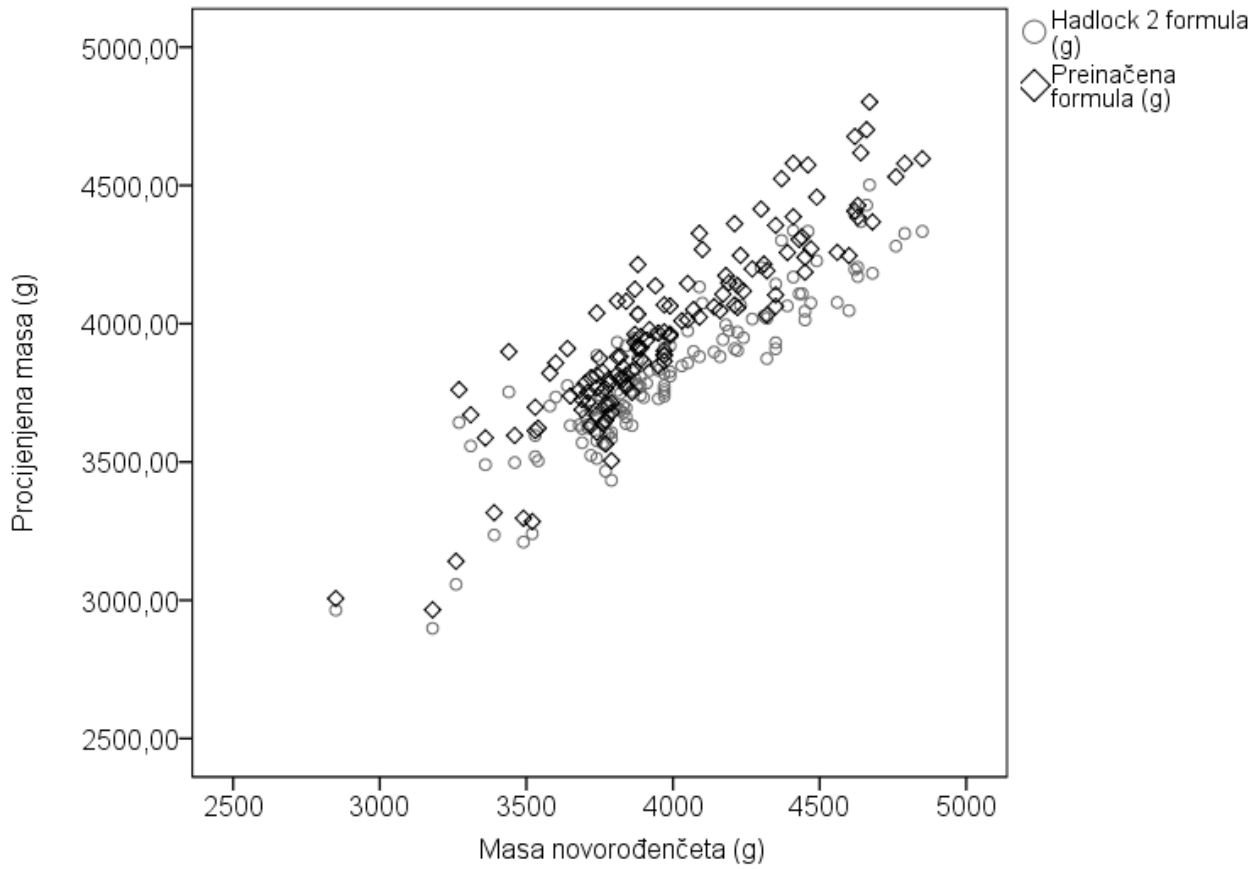
Tablica 5.6. Procjene fetalne mase Hadlock 2 i preinačenom formulom te odstupanja od mase novorođenčeta

	$\bar{X}$	SD	SE	C	IP donji	IP gornji	25.P.	75.P.	Min.	Maks.
Fetalna masa - Hadlock 2 (g)	3823,94	284,08	24,63	3798,94	3750,93	3881,01	3646,50	4014,10	2898,55	4501,87
Fetalna masa - preinačena formula (g)	3972,99	330,91	28,69	3940,95	3880,49	4034,25	3767,20	4186,61	2965,62	4801,77
Masa novorođenčeta (g)	3981	372	32	3890	3860	3970	3760	4230	2850	4850
Razlika – Hadlock 2 (g)	191,57	126,87	11,00	166,90	144,80	196,34	96,71	253,03	7,23	552,57
Razlika – preinačena (g)	122,05	100,64	8,73	88,70	76,91	118,89	41,37	193,31	0,54	491,46
Pogreška – Hadlock 2 (%)	4,70	2,86	0,25	4,37	3,79	4,89	2,33	6,07	0,19	12,01
Pogreška – preinačena (%)	3,10	2,67	0,23	2,36	2,00	2,83	0,99	4,46	0,01	15,03

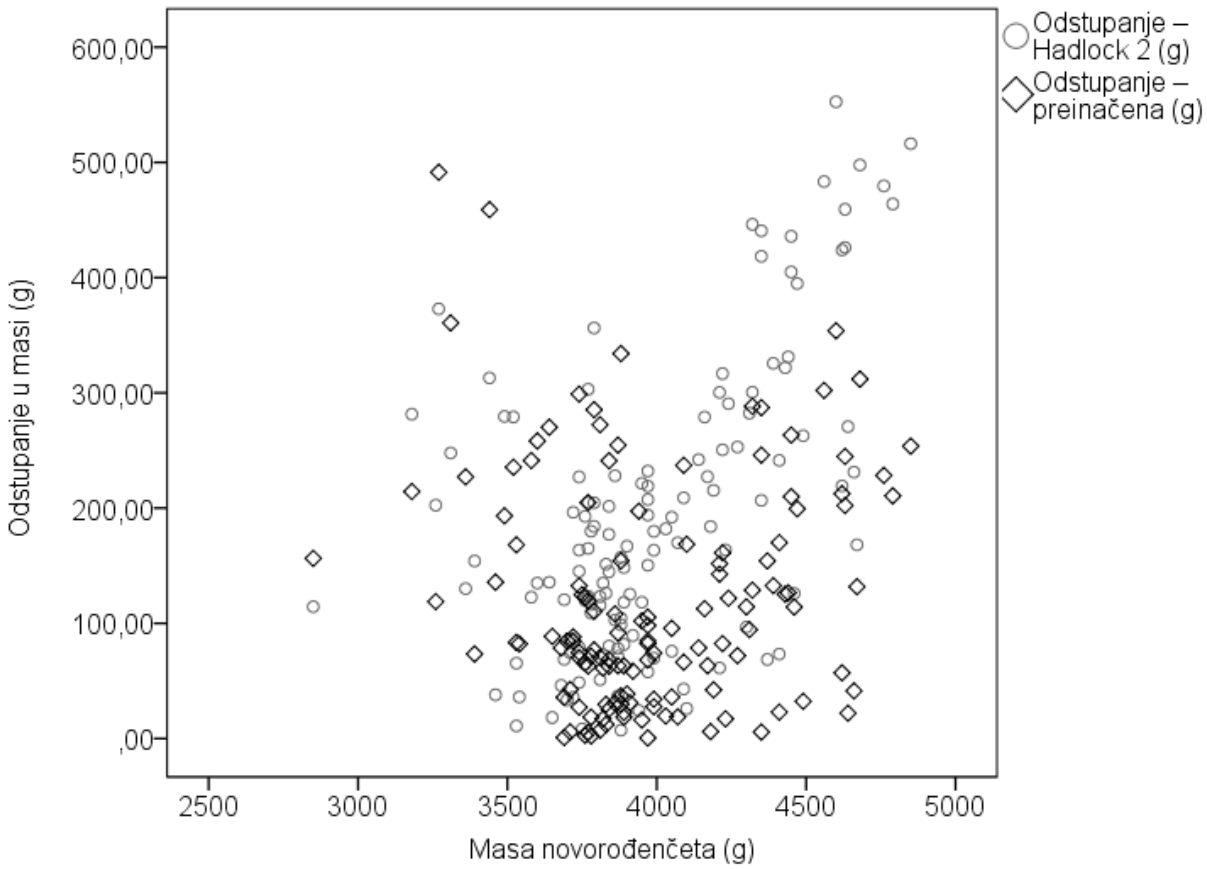
$\bar{X}$ – aritmetička sredina; SE – standardna pogreška za aritmetičku sredinu; SD – standardna devijacija; C – medijan; IP – 95% interval pouzdanosti za medijan; 25.P. - 75.P. – interkvartilni raspon



Slika 5.4. Usporedba medijana i intrerkvartilnih raspona fetalnih masa i novorođenačke mase



Slika 5.5. Usporedba procijenjenih fetalnih masa objema formulama s novorođenačkom masom



Slika 5.6. Usporedba odstupanja procijenjenih fetalnih masa objema formulama od novorođenačke mase

Analizirane su razlike u odstupanju novorođenačke mase i mase procijenjene Hadlock 2-formulom te preinačenom formulom, za oba liječnika koji su proveli mjerenja, kao i za postotak pogreške za obje formule. Kako je prikazano tablicom 5.7., nije bilo razlike ni u jednoj od analiziranih varijabli.

Tablica 5.7. Razlike u odstupanjima procjena fetalnih masa i mase novorođenčeta i postotci pogreške između liječnika koji su obavili mjerenja

	Liječnik	N	$\bar{X}$	SD	t	P
Odstupanje, Hadlock 2 (g)	1	71	184,18	111,59	-0,717	0,475
	2	62	200,02	142,85		
Odstupanje, preinačena (g)	1	71	112,60	99,94	1,161	0,249
	2	62	132,88	101,15		
Pogreška – Hadlock 2 (%)	1	71	4,57	2,56	0,582	0,561
	2	62	4,86	3,18		
Pogreška – preinačena (%)	1	71	2,89	2,67	0,970	0,334
	2	62	3,34	2,67		

$\bar{X}$ – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; t – vrijednost t-testa; P – statistička vjerojatnost

Postotci pogreške za obje formule svrstani su u razrede do 5%, od 5 do 10% te 10% i više. Potom su analizirane razlike u učestalosti pojedine kategorije pogreške.

U tablici 5.8. prikazane su učestalosti pogreške Hadlock 2-formule i preinačene formule u odnosu na novorođenačku masu, kao i vrijednosti statističke analize.

Tablica 5.8. Razlika u učestalostima pogreški u procjeni fetalne mase s obzirom na korištenu formulu i razred pogreške

Razred pogreške	Hadlock 2	Preinačena form.	X^2	P
0 - 4,99% N (%)	80 (60,2)	104 (78,2)	10,071	0,002
5 - 9,99% N (%)	45 (33,8)	26 (19,5)	6,930	0,009
>10% N (%)	8 (6,0)	3 (2,3)	2,280	0,131

X^2 – chi kvadrat; P – statistička vjerojatnost

Iz tablice 5.8. vidljivo je da je u ukupnom uzorku učestalost pogreške do 5% veća pri procjeni mase preinačenom formulom u odnosu na procjenu mase Hadlock 2-formulom, s razlikom od 18%. U analizi preinačene formule mjerili smo i razlikovanje predikcije mase od stvarne porođajne mase. Preinačena formula radi grešku manju od 5% u odnosu na stvarnu porođajnu masu u 78,2% slučajeva (95% IP = 0.7378641 - 0.8252427), te grešku manju od 10% u 97,7% slučajeva (95% IP = 0.9708738, 0.9902913). Nadalje, učestalost veće pogreške, odnosno pogreške od 5% do 10% u procjeni mase, pronađena je za procjenu Hadlock 2-formulom. Razlika je iznosila 14,3%. Najveća pogreška u procjeni fetalne mase, ona preko 10%, pronađena je u 8 (6,0%) ispitanica korištenjem Hadlock 2-formule te u 3 ispitanice korištenjem preinačene formule. U ukupnom uzorku, pogreška do 10% u odstupanju od novorođenačke mase bila je prisutna 94% za Hadlock-2 formulu i 97,7% za preinačenu formulu. U sva tri slučaja, u kojima je procjena preinačenom masom prelazila preko 10%, fetalna masa bila je precijenjena, odnosno veća u odnosu na novorođenačku masu. Najveći postotak pogreške za Hadlock 2-formulu bio je 12,01%, a odstupanje od novorođenačke mase 552 grama, dok je kod preinačene formule taj postotak iznosio 15,03%, a odstupanje od novorođenačke mase 491 gram. Druga dva postotka u razredu pogreške veće od 10% za preinačenu formulu iznosila su 10,9% i 13,34%.

Analizirane su razlike u učestalosti pogreški u procjeni fetalne mase s obzirom na korištenu formulu i razred pogreške u odnosu na postojanje makrosomije i novorođenačke mase jednake ili veće od 3800 grama. Razlika od 200 grama uzeta je u obzir kao klinički relevantna jer se preklapa s pogreškom od 5% u slučaju mase od 4000 grama.

Makrosomne novorođenčadi bilo je 50, što je iznosilo 37,6%, od čega 31 muške djece (62%) i 19 ženske (48%). Novorođenčadi mase jednake ili veće od 3800 grama bilo je 88 (66,2%), 46 (53,3%) muške djece i 42 (46,7) ženske djece.

U tablici 5.9. prikazane su usporedbe navedenih učestalosti pogreški u procjeni, s obzirom na razred pogreške i makrosomiju. Kod preinačene formule, pronađena je znakovito veća učestalost manje pogreške (do 5%), dok je u ostalim kategorijama ta učestalost pogreški bila veća pri korištenju Hadlock 2-formule. Razlika u učestalosti pogreški do 5% iznosila je 46,8%. Za pogrešku od 5% do 10% razlika u učestalosti iznosila je 32%. Pronađena je veća učestalost pogreški preko 10% u procjeni fetalne mase korištenjem Hadlock 2-formule u odnosu na preinačenu formulu.

Tablica 5.9. Usporedba učestalosti pogreške među formulama s obzirom na razred pogreške u makrosomne novorođenčadi (n = 50)

Razred pogreške	Hadlock 2	Preinačena	X^2	P
0 - 4,99% N (%)	17 (34,0)	40 (80,0)	21,367	<0,001
5 - 9,99% N (%)	26 (52,0)	10 (20,0)	11,000	0,001
>10% N (%)	7 (14,0)	0 (0)	7,452	0,006

X^2 – chi kvadrat; P – statistička vjerojatnost

U tablici 5.10. prikazana je slična usporedba, ali za novorođenčad mase jednake ili veće od 3800 grama. Tom je analizom pokazano da nije bilo razlike u pogreškama do 10% pri manjim fetalnim masama, odnosno onima do 3800 grama. Razlika u učestalosti pogreške pronađena je u svim kategorijama. Preinačenom formulom bilo je više pogreški unutar 5%, dok je u ostalim razredima učestalost pogreške bila veća pri upotrebi Hadlock 2-formule, kako je prikazano tablicom 5.10.

Tablica 5.10. Usporedba učestalosti pogreške među formulama s obzirom na razred pogreške u novorođenčadi mase jednake ili veće od 3800 grama (n = 88)

Razred pogreške	Hadlock 2	Preinačena	X^2	P
0 - 4,99% N (%)	49 (55,7)	73 (83,0)	13,938	<0,001
5 - 9,99% N (%)	32 (36,4)	15 (17)	7,644	0,006
>10% N (%)	7 (8)	0 (0)	6,625	0,010

X^2 – chi kvadrat; P – statistička vjerojatnost

U predviđanju makrosomije korištenjem Hadlock 2-formule ispravno je dijagnosticirano 33 od 50 slučajeva (66%), dok je korištenjem preinačene formule to zabilježeno u 36 od 50 slučajeva (72%). Razlika od 6% nije bila dovoljna za statističku značajnost (X^2 = 0,417; P = 0,519). U slučajevima procjene fetalne mase ≥ 3800 grama rezultati su 65 od 88 (73,86%) za Hadlock 2-formulu i 85 od 88 (96,59%) za preinačenu formulu (X^2 = 17,951; P < 0,001).

Analizirana je povezanost debljine potkožnog masnog tkiva i fetalnih masa te novorođenačke mase. Slična je analiza provedena i za debljinu posteljice. Nije bilo statistički znakovite povezanosti između debljine potkožnog tkiva te mase procijenjene Hadlock 2-formulom (r_s = 0,196; P = 0,024), mase procijenjene preinačenom formulom (r_s = 0,195; P =0,025), te novorođenačke mase (r_s = 0,185; P = 0,033). Nije pronađena povezanost ni između debljine posteljice i fetalne mase procijenjene Hadlock 2-formulom (r_s = 0,028; P = 0,747), mase procijenjene preinačenom formulom (r_s = 0,023; P = 0,789) te novorođenačke mase (r_s = 0,034; P = 0,702).

U porođajima bez cefalopelvine disproporcije bilo je 4 od 29 (13,8%) makrosomne djece, dok je u porođajima s cefalopelvinom disproporcijom bilo 17 od 18 makrosomne djece (94,4%), što je bilo statistički znakovito različito (X^2 = 29,228; P < 0,001).

Analizirana je razlika u procjenama mase objema formulama i novorođenačke mase s obzirom na postojanje hipertenzije. U tablici 5.11. prikazane su vrijednosti procijenjenih fetalnih masa i novorođenačke mase. Nije pokazana znakovita razlika u masama s obzirom na postojanje hipertenzije.

Tablica 5.11. Usporedba procijenjenih fetalnih masa objema formulama i novorođenačke mase s obzirom na gestacijsku hipertenziju

	Hipertenz.	C	25. P.	75. P.	Z	P
Procjena fetalne mase - Hadlock 2-formula (g)	Ne	3798,94	3660,78	4014,10	-0,318	0,750
	Da	3778,68	3618,91	3993,01		
Procjena fetalne mase - preinačena formula (g	Ne	3940,95	3771,59	4186,61	-0,318	0,750
	Da	3917,59	3732,46	4160,34		
Masa novorođenčeta (g)	Ne	3890	3760	4230	-0,356	0,722
	Da	3960	3775	4220		

C – medijan, 25. P – 75. P – interkvartilni raspon; Z – vrijednost Mann-Whitneyevog testa; P – statistička vjerojatnost

Nije pronađena ni klinički ni statistički znakovita povezanost debljine posteljice i potkožnog masnog tkiva s ultrazvučnim mjerenjima BPD-a, HC-a, AC-a i FL-a, kako je prikazano u tablici 5.12.

Tablica 5.12. Spearmanovi koeficijenti korelacije debljine potkožnog tkiva i posteljice s mjerama fetusa pri ultrazvučnoj procjeni mase

		Debljina potkožnog tkiva	Debljina posteljice
BPD (mm)	r_s	0,144	0,001
	P	0,097	0,990
	N	133	133
HC (mm)	r_s	0,178	0,036
	P	0,041	0,678
	N	133	133
AC (mm)	r_s	0,193	-0,004
	P	0,026	0,963
	N	133	133
FL (mm)	r_s	0,230	0,253
	P	0,008	0,003
	N	133	133

Kako bi se usporedila diskriminacijska sposobnost obaju korištenih formula za procjenu fetalne mase, učinjena je ROC analiza (engl. Receiver operating characteristics) u predviđanju makrosomije i mase novorođenčeta ≥ 3800 grama.

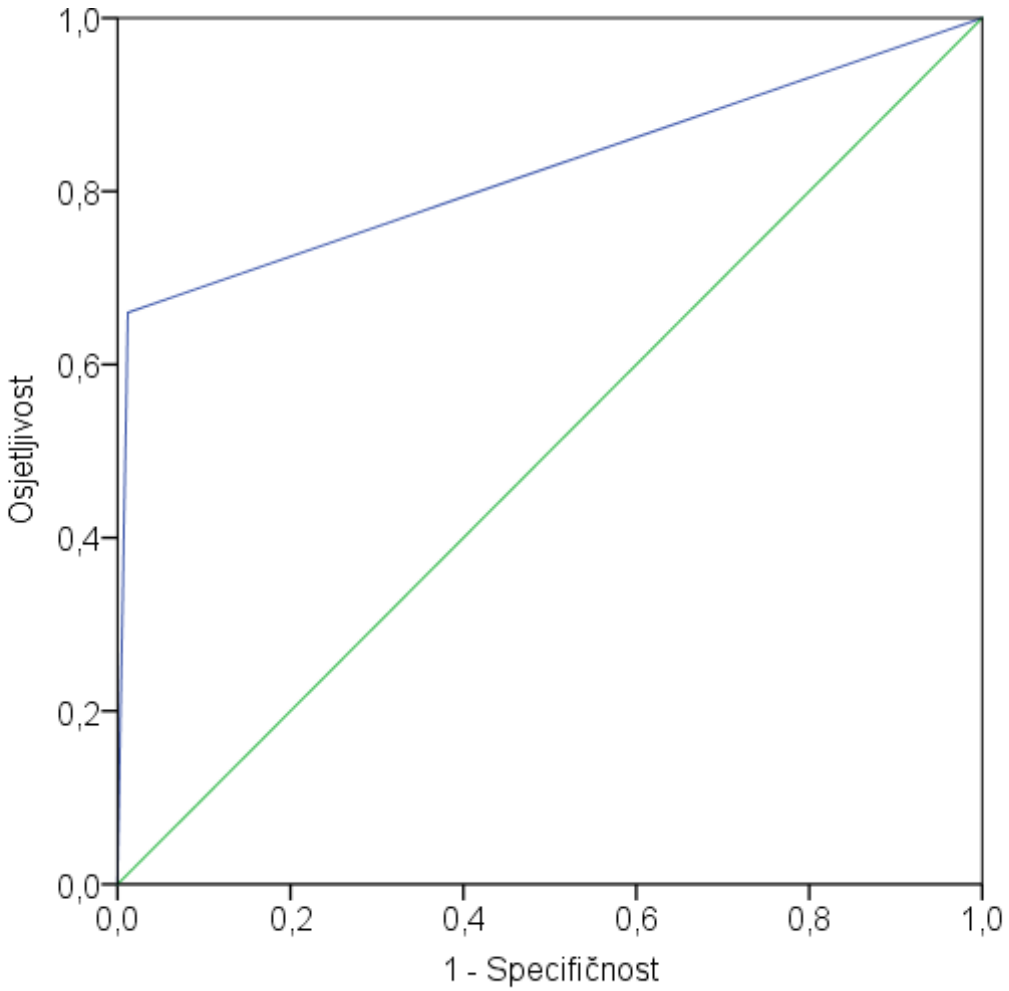
Rezultati analize za Hadlock 2-formulu u slučaju predviđanja makrosomije

Površina ispod krivulje (AUC) iznosila je 0,824 (SE = 0,043; P < 0,001; 95% IP = 0,740 – 0,908) (slika 5.7.). S obzirom na navedenu prevalenciju, a vezano za dijagnostičku preciznost Hadlock 2-formule, analizom je utvrđena osjetljivost od 66,00%, specifičnost od 98,80%, pozitivna prediktivna vrijednost od 80,48%, negativna prediktivna vrijednost od 97,48% i ukupna preciznost testa od 96,50%. U tablici 5.13. prikazani su i 95-postotni intervali pouzdanosti za navedene mjere.

Tablica 5.13. Karakteristike testa Hadlock 2-formule u dijagnostici makrosomije

Karakteristika testa	Vrijednost	95% IP
Osjetljivost	66,00%	51,23% do 78,79%
Specifičnost	98,80%	93,47% do 99,97%
Pozitivna prediktivna vrijednost	80,48%	36,78% do 96,69%
Negativna prediktivna vrijednost	97,48%	96,33% do 98,27%
Preciznost	96,50%	91,80% do 98,91%

IP – interval pouzdanosti



Slika 5.7. ROC analizom Hadlock 2-formule kao testa u dijagnostici makrosomije utvrđena je diskriminacija od 0,824

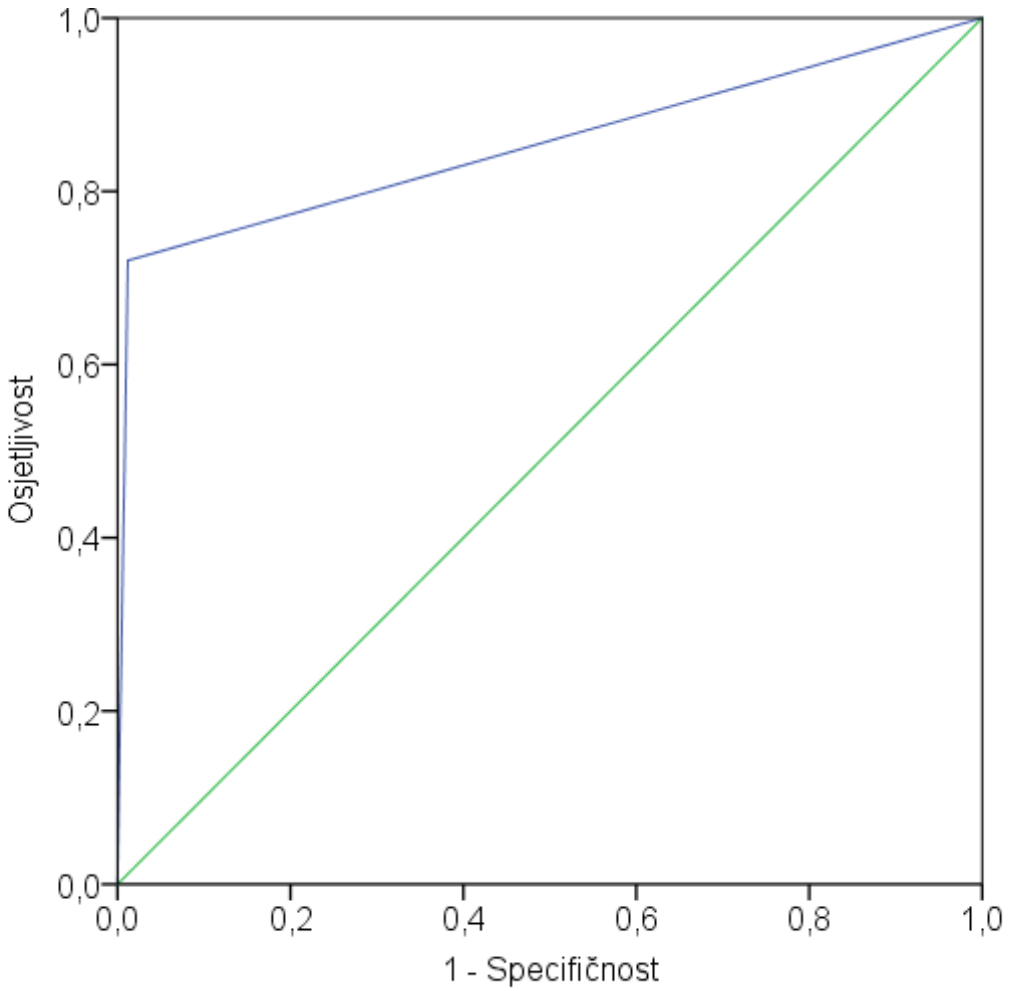
Rezultati analize za preinačenu formulu u slučaju predviđanja makrosomije

Učinjena je ista analiza za preinačenu formulu. Površina ispod krivulje (AUC) iznosila je 0,854 (SE = 0,040; P < 0,001; 95% IP = 0,776 – 0,932) (slika 5.8.). Analizom preciznosti preinačene formule kao testa u otkrivanju makrosomije utvrđena je, s obzirom na navedenu prevalenciju, osjetljivost od 72,00%, specifičnost od 98,80%, pozitivna prediktivna vrijednost od 81,81%, negativna prediktivna vrijednost od 97,91% i ukupna preciznost testa od 96,92%. U tablici 5.14 prikazani su i 95-postotni intervali pouzdanosti za navedene mjere.

Tablica 5.14. Karakteristike testa preinačene formule u dijagnostici makrosomije

Karakteristika testa	Vrijednost	95% IP
Osjetljivost	72,00%	57,51% - 83,77%
Specifičnost	98,80%	93,47% - 99,97%
Pozitivna prediktivna vrijednost	81,81%	38,88% - 96,95%
Negativna prediktivna vrijednost	97,91%	96,78% - 98,65%
Preciznost	96,92%	92,38% - 99,14%

IP – interval pouzdanosti



Slika 5.8. ROC analizom preinačene formule u dijagnostici makrosomije utvrđena je diskriminacija od 0,854.

Rezultati analize za Hadlock 2-formulu u slučaju predviđanja novorođenačke mase ≥ 3800 grama

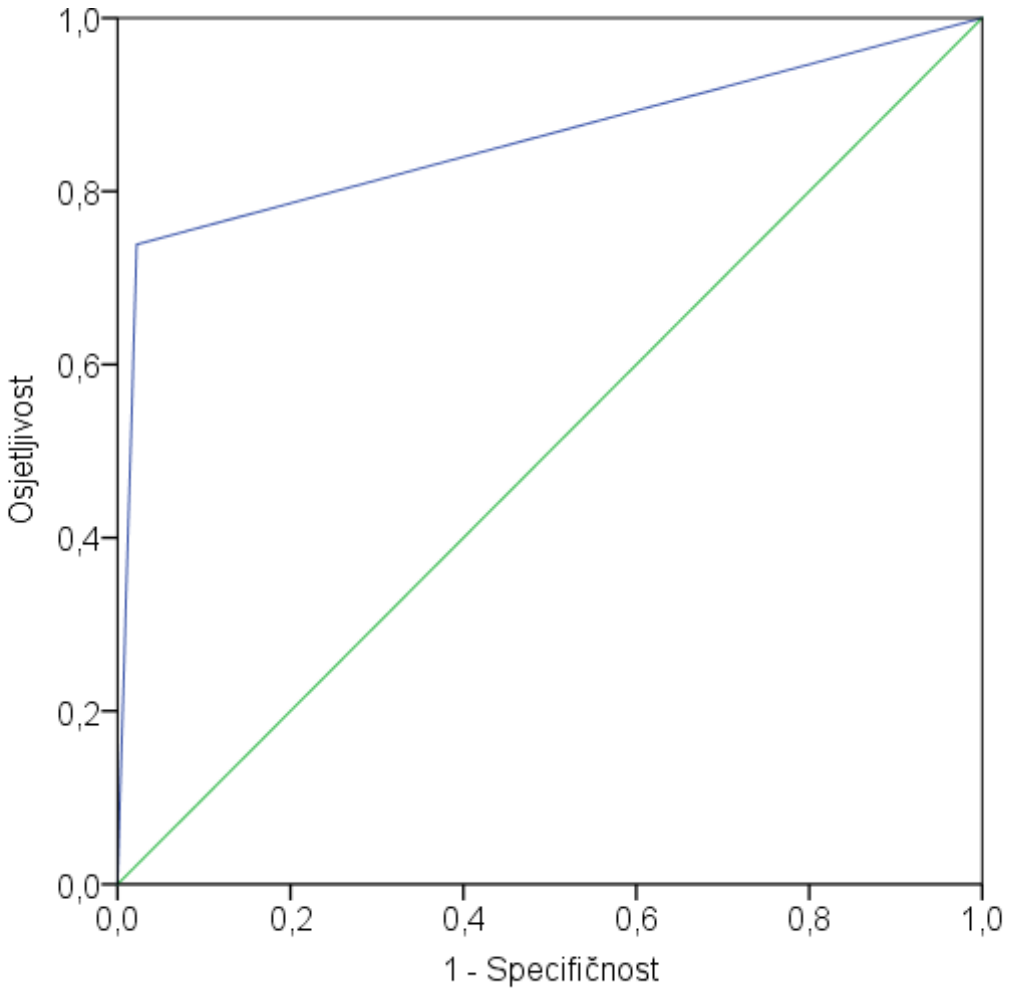
Slična analiza za Hadlock 2-formulu učinjena je za predviđanje novorođenačke mase ≥ 3800 grama. ROC analizom dobiveni su sljedeći rezultati.

Površina ispod krivulje (AUC) iznosila je 0,858 (SE = 0,033; P < 0,001; 95% IP = 0,794 – 0,922) (slika 5.9.). Analizom preciznosti Hadlock 2-formule kao testa u otkrivanju novorođenačke mase ≥ 3800 grama utvrđena je, s obzirom na navedenu prevalenciju, osjetljivost od 73,86%, specifičnost od 97,782%, pozitivna prediktivna vrijednost od 98,48%, negativna prediktivna vrijednost od 65,67% i ukupna preciznost testa od 81,95%. U tablici 5.15. prikazani su i 95-postotni intervali pouzdanosti.

Tablica 5.15. Karakteristike testa Hadlock 2-formule u dijagnostici novorođenačke mase ≥ 3800 grama

Karakteristika testa	Vrijednost	95% IP
Osjetljivost	73,86%	63,41% - 82,66%
Specifičnost	97,78%	88,23% - 99,94%
Pozitivna prediktivna vrijednost	98,48%	90,31% - 99,78%
Negativna prediktivna vrijednost	65,67%	57,31% - 73,16%
Preciznost	81,95%	74,35% - 88,08%

IP – interval pouzdanosti



Slika 5.9. ROC analizom Hadlock 2-formule kao testa u dijagnostici novorođenačke mase ≥ 3800 grama utvrđena je odlična diskriminacija od 0,858.

Rezultati analize za preinačenu formulu u slučaju predviđanja novorođenačke mase ≥ 3800 grama

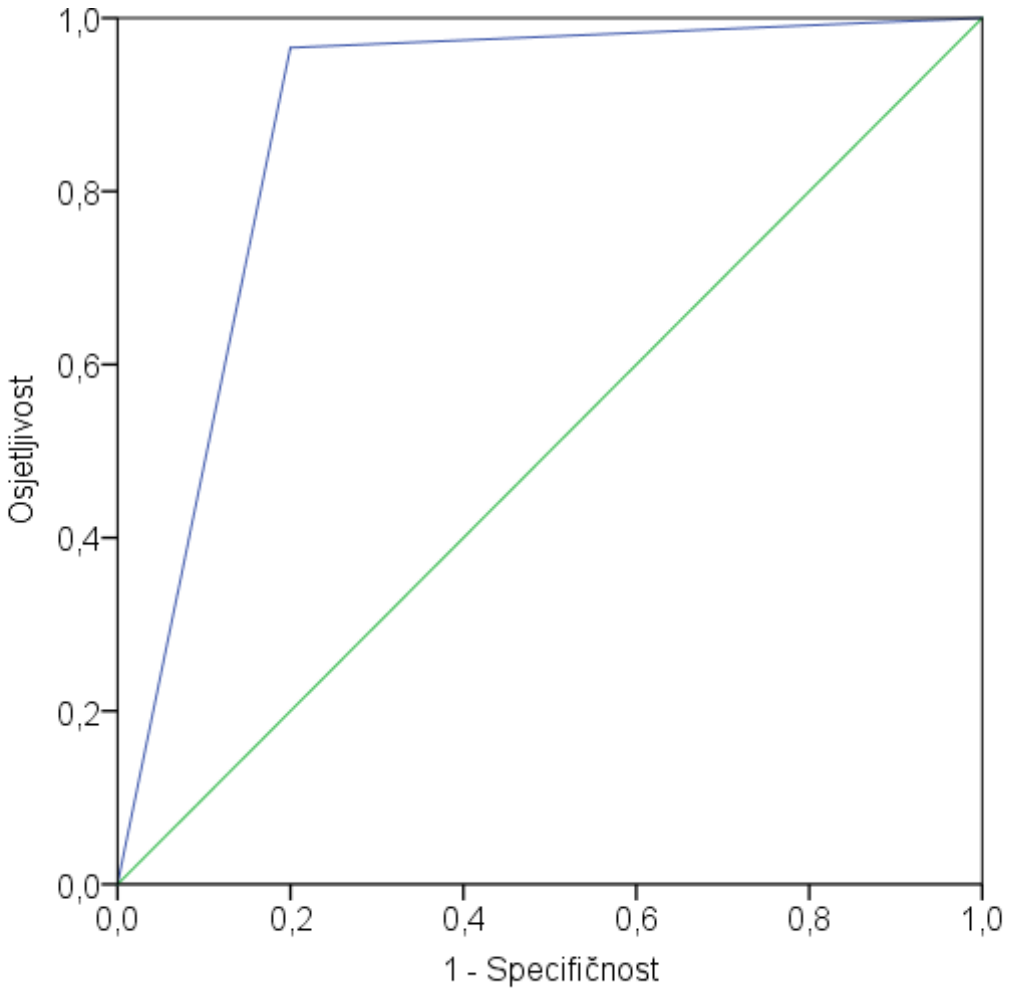
Slična analiza za preinačenu formulu učinjena je za predviđanje novorođenačke mase ≥ 3800 grama. ROC analizom dobiveni su sljedeći rezultati.

Površina ispod krivulje (AUC) iznosila je 0,883 (SE = 0,037; P < 0,001; 95% IP = 0,810 – 0,956) (slika 5.10.). Analizom preciznosti preinačene formule kao testa u otkrivanju novorođenačke mase ≥ 3800 grama utvrđena je, s obzirom na navedenu prevalenciju, osjetljivost od 96,59%, specifičnost od 80,00%, pozitivna prediktivna vrijednost od 90,43%, negativna prediktivna vrijednost od 92,31% i ukupna preciznost testa od 90,98%. U tablici 5.16 prikazani su i 95-postotni intervali pouzdanosti.

Tablica 5.16. Karakteristike testa preinačene formule u dijagnostici novorođenačke mase ≥ 3800 grama

Karakteristika testa	Vrijednost	95% IP
Osjetljivost	96,59%	90,36% - 99,29%
Specifičnost	80,00%	65,40% - 90,42%
Pozitivna prediktivna vrijednost	90,43%	84,02% - 94,43%
Negativna prediktivna vrijednost	92,31%	79,63% - 97,36%
Preciznost	90,98%	84,77% do 95,25%

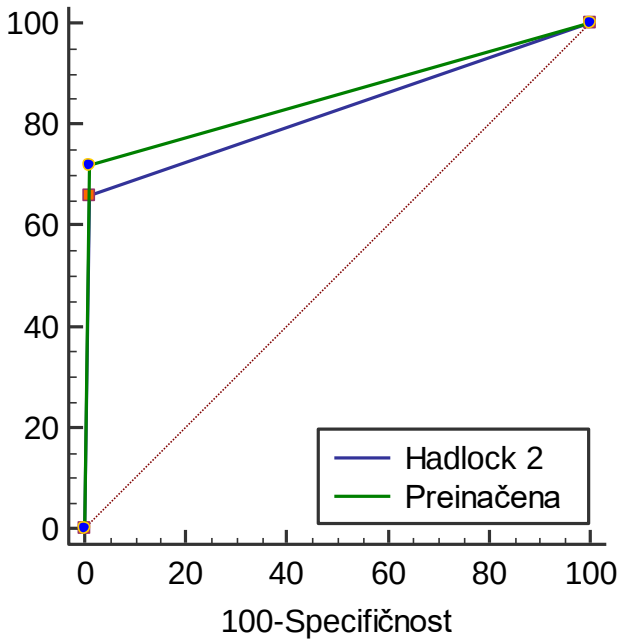
IP – interval pouzdanosti



Slika 5.10. ROC analizom preinačene formule kao testa za otkrivanje novorođenačke mase ≥ 3800 grama utvrđena je diskriminacija od 0,883.

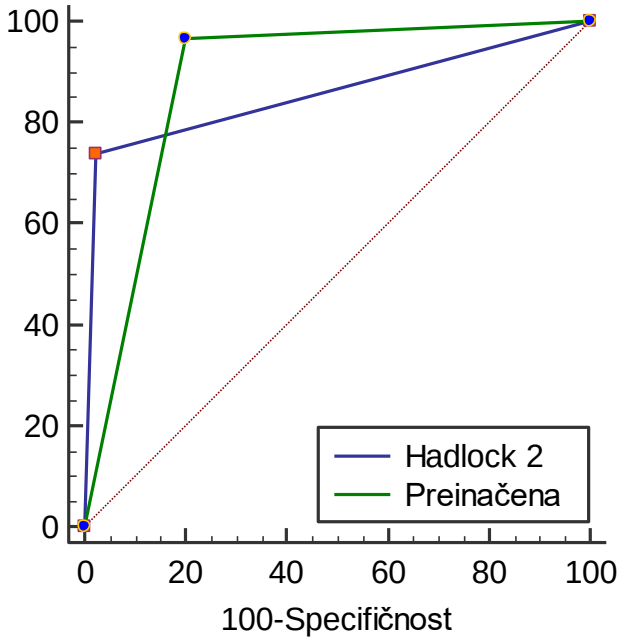
Usporedba površina ispod krivulje:

U slučaju procjene makrosomije nije pronađena razlika između veličine površina ispod krivulja za Hadlock 2 i preinačenu formulu (z = 1,769; P = 0,077) (slika 5.11.)



Slika 5.11. Nije bilo statistički znakovite razlike između veličina površina ispod krivulja uspoređivanih formula u dijagnostici makrosomije.

U slučaju procjene novorođenačke mase ≥ 3800 grama također nije bilo razlike između veličine površina ispod krivulja za Hadlock 2 i preinačenu formulu (z = 0,677; P = 0,498) (slika 5.12.).



Slika 5.12. Nije bilo statistički znakovite razlike između veličina površina ispod krivulja uspoređivanih formula u dijagnostici novorođenačke mase ≥ 3800 grama.

Površine ispod krivulje dobivene su usporedbom kategorijskih varijabli s obzirom na postojanje makrosomije ili mase fetusa ≥ 3800 grama, a ne kontinuiranih vrijednosti. U slučajevima kontinuiranih vrijednosti, površine ispod krivulje su veće.

Za masu procijenjenu Hadlockovom 2-formulom u slučaju makrosomije AUC je iznosila 0,977 (SE = 0,010; P < 0,001; 95% IP 0,958 - 0,996). U slučaju preinačene formule podaci su sljedeći: AUC = 0,978; SE = 0,010; P < 0,001; 95% IP 0,959 - 0,996.

U slučaju procjene fetalne mase ≥ 3800 grama podaci za Hadlockovu 2-formulu su: AUC = 0,966; SE = 0,014; P <0,001; 95% IP 0,940 - 0,993.

Za predviđanje mase ≥ 3800 grama u slučaju preinačene formule podaci su identični: AUC = 0,966; SE = 0,014; P < 0,001; 95% IP 0,940 - 0,993.

6. RASPRAVA

Sagledavajući cjelokupnost dosada objavljenih istraživanja o procjenama fetalne mase, zaključak bi bio da savršeno precizna formula ne postoji. Vjerojatnije je da se radi o formulama koje su pokazale dovoljnu preciznost u zadanim uzorcima, bilo da se radi o trudnoćama u općoj populaciji ili trudnoćama s pojedinim stanjima majki i/ili fetusa.

Neki od poznatih čimbenika koji mogu ometati preciznost formule su varijacije zbog gestacijske dobi. Većina je formula preciznija u procjenama fetalne mase terminskih fetusa, što je sasvim logično kada se u odstupanje od stvarne mase (novorođenačke kao „zlatnog standarda“) uračuna vrijeme provedeno od procjene mase do porođaja. Izradom populacijskih centilnih krivulja rasta takav porast tjelesne mase fetusa poznat je i dostupan te se vrlo često koriste empirijski izračuni temeljeni na tablicama s centilima fetalne mase u odnosu na trajanje trudnoće, uglavnom na tjednoj razini porasta mase. Takvi su izračuni provedeni na općoj populaciji kako bi bile sveobuhvatni, no opisani uzorak nije nužno optimalan za primjenu pri nekim drugim stanjima. Primjer su trudnoće opterećene dijabetesom. Izuzev veće dostupnosti glukoze koja utječe na rast fetusa, promjene se događaju i u inzulinskoj signalizaciji te stimulaciji receptora čimbenika rasta (24).

Većina istraživanja vezanih za preinačenje formula za procjenu fetalne mase kao isključnog kriterija imala je vremensko razdoblje od zadnje ultrazvučne procjene do porođaja dulje od sedam dana. Takvom logikom, koja je tekstom poviše objašnjena, dobivena je mogućnost da odstupanje od stvarne mase bude što manje. To je potrebno u izračunu koeficijenata u preinačenim formulama radi što manjeg odstupanja od stvarne, tj. novorođenačke mase.

Naše je istraživanje kao isključni kriterij imalo razdoblje od zadnje ultrazvučne procjene do tri dana do porođaja. Ovakav je vrlo rigorozan kriterij bio razlog za isključenje 14 ispitanica iz istraživanja.

Treba naglasiti da se u procjeni preciznosti formule za izračun fetalne mase moraju u obzir uzeti svi relevantni čimbenici koji mogu utjecati na iskrivljenje rezultata istraživanja.

Jedan od čimbenika koji najviše pridonosi mogućoj pogrešci je gestacijska dob. Uočeno je da veliki rasponi u gestacijskoj dobi u uzorku kojim se nastoji obuhvatiti sve tjedne trudnoće pridonose smanjenju preciznosti formule. U istraživanju objavljenom 2004. godine Kurmanavicius i suradnici usporedili su preciznost nekoliko formula (Campbell, Wilkin, Shepard, Merz i dvije Hadlockove) na 5612 fetusa (69). Zaključeno je da su obje Hadlockove formule bile preciznije od drugih, iako ne u dovoljnoj mjeri da bi bile apsolutno prihvaćene, osobito u slučajevima fetusa male ili velike mase. Isto tako, uočena je razlika u rezultatima mjerenja pojedinih liječnika i zaključeno da razlika u mjerenjima između pojedinih liječnika može dovesti do smanjenja preciznosti. Takav nas zaključak dovodi do drugog čimbenika koji ima utjecaja na preciznost izračuna fetalne mase, a to je iskustvo, znanje i vještina liječnika koji obavlja pregled.

U našem su istraživanju svi pregledi obavljeni u terminu te unutar razdoblja od tri dana do porođaja. Sve su preglede obavila dvojica liječnika, nije uočena razlika u razlici procijenjene mase od mase novorođenčeta između dvojice liječnika. To je važno polazište u daljnjoj interpretaciji rezultata.

Još jedan od čimbenika koji treba uzeti u obzir prilikom istraživanja preciznosti formula za izračun fetalne mase su dva kraja fetalne mase. Veliki rasponi fetalne mase smanjuju preciznost formule. Mogući odgovor je i količina pojedine vrste tkiva (npr. masnog), a ne samo ukupna veličina pojedinog parametra. Prosječna je pogreška u odstupanju od novorođenačke mase veća u slučajevima fetalnog rasta ispod 10. i iznad 90. centile (70).

Pokazano je da su u uzorcima u kojima se radi o većoj djeci češće pogreške podcjenjivanja fetalne mase u odnosu na stvarnu novorođenačku masu kao „zlatnog standarda“ i obrnuto - u slučajevima fetusa manje mase češće su pogreške preuveličavanja mase (37). Postoje oprečna istraživanja. Coomarasamy i suradnici pokazali su da je u slučaju pozitivnog nalaza više makrosomije nego u slučaju negativnog nalaza da je nema (71). Navedenom metaanalizom obuhvaćena su 63 druga istraživanja. Ukupno je bilo uključeno 19117 trudnica. Autori su zaključili da je u slučaju pozitivnog testa (u predviđanju makrosomije) pouzdanije smatrati da je makrosomija prisutna nego da u slučaju negativnog testa nije prisutna. Drugim riječima, imajući u vidu mogućnost pogreške i podatak o nastavku rasta fetusa od

zadnje procjene do porođaja, u slučajevima graničnih nalaza treba smatrati da je makrosomija prisutna.

Treba napomenuti da postoje i drugi čimbenici koji dovode do smanjenja pouzdanosti izmjerenog biometrijskog parametra. Ističu se situacije s manjkom plodove vode ili pak viškom plodove vode. Preciznosti izračuna pridonosi i položaj fetusa. Po nekim istraživanjima debljina potkožnog masnog tkiva također ima ulogu u postupku mjerenja, odnosno u prikazu biometrijskih parametara (72 – 74). Posljednje spomenuto jasno je bilo kome tko je pokušao učiniti ultrazvučnu procjenu fetalne mase izrazito pretile trudnice, k tomu s gestacijskim dijabetesom i vrlo velikim fetusom, npr. u 39. tjednu gestacije. Našim je istraživanjem obuhvaćen upravo ovakav uzorak pacijentica. S obzirom da u istraživanju nije sudjelovala nijedna ispitanica s blizanačkom trudnoćom, besmislena je daljnja diskusija u svrhu usporedbe vlastitih rezultata s dosadašnjim istraživanjima. Ipak, treba spomenuti da postoje istraživanja koja pokazuju da upotreba istih formula u slučaju blizanačkih trudnoća pokazuje manju preciznost u procjeni fetalne mase (75, 76).

Usporedbe s rezultatima istraživanja provedenih na multietničkoj populaciji treba uzeti s oprezom. S obzirom na to da postoje određene razlike u veličinama pojedinih biometrijskih parametara, treba biti oprezan u interpretaciji rezultata unutar pojedinog istraživanja, dok usporedba pogreške s drugim istraživanjima ne podliježe nužno istom iskrivljenju rezultata (77).

Bez potrebe za navođenjem referenci, populacija fetusa koja je *in utero* bila izložena većoj količini glukoze prosječno je teža u odnosu na opću populaciju. Kako je već spomenuto, pogreška u procjeni fetalne mase fetusa, čija je masa preko 90. centile rasta, veća je.

Za ultrazvučni uređaj kojim su u našem istraživanju izvedeni pregledi može se reći da predstavlja dobar standard i da je poteškoća zbog prikaza bilo, ali ne u mjeri koja bi se mogla smatrati ograničavajućim čimbenikom. K tome, svi su pregledi učinjeni uz pomoć istog uređaja i stoga je pogreška zbog upotrebe različitih uređaja izbjegnuta.

Iz istraživanja su isključeni fetusi za koje je utvrđeno da imaju određene malformacije. Konkretno, u našem se istraživanju radilo o jednoj ispitanici kod čijeg je djeteta utvrđeno postojanje Downovog sindroma.

Poviše su navedena ograničenja istraživanja i čimbenici koji bi mogli, utječući na preciznost procjene fetalne mase, ometati usporedbu rezultata s drugim istraživanjima. Kada se pogleda vezanu literaturu, većina se istraživača u rezultatima istraživanja o usporedbi različitih formula za procjenu fetalne mase služi sljedećim mjerama: prosječnim odstupanjem procijenjene mase od novorođenačke, učestalošću postotka pogreške s obzirom na razrede postotka pogreški (do 5%, do 10% i više od 10%), usporedbom površina ispod krivulje (ROC analiza) i osjetljivošću te specifičnošću testa (zajedno s prediktivnim vrijednostima). Slični su rezultati s ciljem usporedbe prikazani našim istraživanjem.

U našem je istraživanju prosječna razlika u odstupanju mase između procijenjenih vrijednosti i mase novorođenčeta bila veća korištenjem Hadlock 2-formule. Učestalost makrosomije bila je veća nego u općoj populaciji (50/133, odnosno 37,6%). Imajući u vidu uzorak trudnica s gestacijskim dijabetesom koje su tijekom trudnoće imale porast tjelesne mase veći od preporučenog, takav se postotak čini očekivanim. Korištenjem Hadlockove 2-formule postotak ispravno dijagnosticiranih slučajeva makrosomije bio je 66%, dok je taj postotak korištenjem preinačene formule iznosio 72%. Razlika je pokazana u slučajevima predikcije novorođenačke mase ≥ 3800 grama, kao one u kojoj odstupanje do 10% (kao klinički prihvatljivo) može rezultirati makrosomijom. Korištenjem Hadlock 2-formule ispravno je predviđeno 73,86% slučajeva, a preinačenom formulom 96,59%.

Combs i suradnici usporedili su 31 formulu za procjenu fetalne makrosomije u populaciji dijabetičnih trudnica i trudnoćama starijima od 36 tjedana te mjerenjima obavljenima unutar dva tjedna do porođaja (78). Podatak koji su dobili jest da je površina ispod krivulje pokazivala raspon od 0,836 do 0,897. Nije bilo razlike u veličini površine ispod krivulje među primijenjenim formulama. Hadlockova je formula, ovisno o modifikaciji, u tom istraživanju imala površinu ispod krivulje od 0,87 do 0,89. U našem je istraživanju površina ispod krivulje iznosila je 0,824, a za preinačenu formulu 0,854, bez uočene statistički znakovite razlike. Te su površine u skladu s rezultatima drugih istraživača i smatra se da imaju odličnu diskriminaciju (79). U njihovom je istraživanju sudjelovalo 119 trudnica s gestacijskim dijabetesom te 46 s preegzistentnim dijabetesom; učestalost makrosomija iznosila je 30%. Rezultati tog istraživanja usporedivi su s rezultatima našeg istraživanja. Combs i suradnici (78) zaključili su kako

ne postoji formula koja bi se svim uspoređivanim parametrima istakla. Primjer je Vintzileos formula. U spomenutom istraživanju njezina je sistemska greška bila najmanja, ali diskriminacijska vrijednost (određena veličinom površine ispod krivulje) bila je pri dnu ljestvice s obzirom na apsolutnu pogrešku. Pronađen je i suprotan rezultat. Neke su formule (Thurnau, Weinberger, Woo i Scot) imale veliku sistemsku i apsolutnu pogrešku, toliku da autori zaključuju kako bi trebalo preispitati njihovu kliničku upotrebljivost. Najbolje rangirana formula (Ott) imala je pozitivnu prediktivnu vrijednost od 81%. Umjereno podižući osjetljivost na 90%, dobiva se 42% lažno pozitivnih rezultata, što je vrlo loše. Štoviše, posljednja navedena formula imala je učestalost od 32% pogreški preko 10% odstupanja od novorođenačke mase (apsolutna pogreška), u 7% ta su odstupanja bila veća od 30% od mase novorođenčeta. Preinačena formula u našem je istraživanju imala daleko manju učestalost tako velikih apsolutnih pogreški izraženih postotkom.

Shmueli i suradnici usporedili su različite formule za procjenu fetalne mase, odnosno makrosomije (80). U njihovom istraživanju Hadlock 2-formula za predviđanje makrosomije imala je osjetljivost od 77,55% i specifičnost od 87,12%, što je ujedno bio i najbolji omjer u usporedbi s drugim formulama. Pozitivna prediktivna vrijednost iznosila je 38%, a negativna 97,44%. Preciznost je iznosila 86,24%. U našem istraživanju preinačena formula imala je osjetljivost od 72%, specifičnost 98,80%, pozitivnu prediktivnu vrijednost od 81,81% a negativnu od 97,91%. Preciznost testa iznosila je 96,92%. Navedeno je istraživanje imalo nekoliko ograničenja uobičajenih za retrospektivna istraživanja, uzorak je bio dijabetička populacija, bez obzira o kojem se tipu dijabetesa radilo (ukupno 1060 ispitanica), procjene fetalne mase učinjene su unutar sedam dana do porođaja. Usporedbe radi, Hadlock 2-formula u našem istraživanju imala je osjetljivost od svega 66%, specifičnost 98%, pozitivnu prediktivnu vrijednost od 80,48%, negativnu od 97,48% i preciznost od 96,5%. Možemo reći da testovi imaju veću sposobnost isključiti makrosomiju nego je potvrditi. Takav je podatak važan s obzirom na istraživanje Bryanta i suradnika koji je pokazao da bi trebalo učiniti između 155 i 588 carskih rezova kako bi se spriječio jedan slučaj ozljede brahijalnog pleksusa novorođenčeta (81). U navedenom istraživanju, uspoređujući 10 modela za procjenu fetalne mase, srednja vrijednost osjetljivosti svih formula iznosila je 51,55% (raspon od 20,62% do 81,44% u slučaju Shepardove formule). Specifičnost je, očekivano, bila veća i iznosila je 92,53% (rasponi od 76,64% do 97,09%). Pozitivna

prediktivna vrijednost za sve je formule iznosila 41,44%, negativna 95,01%. Preciznost svih formula zajedno iznosila je 88,87%, s rasponima od 77,08% do 91,13%. Kada je analizirana učestalost apsolutne pogreške preko 10% u odstupanju od mase novorođenčeta, rezultati su bili šaroliki. Hadlockovi su modeli iznosili od oko 43% do 82% procjena unutar odstupanja od 10%, dok su druge formule pokazale učestalost od oko 72% do oko 80%. U navedenom istraživanju, temeljenom na matematičkom modelu izračuna Euklidske udaljenosti, Hadlockova je formula, koja uračunava BPD, AC i FL, proglašena drugom najboljom.

Chauhan i suradnici napravili su retrospektivno istraživanje u općoj populaciji u kojem su u terminskim trudnoćama učinjeni UZV pregledi, odnosno procjene fetalne mase unutar tri dana do porođaja. Osjetljivost korištenih formula kretala se između 25% i 42%, a specifičnost od 93% do 98%. Postotak ispravno dijagnosticiranih slučajeva makrosomije bio je 76,5% (82).

Nekoliko godina kasnije, isti je autor objavio istraživanje u kojem je uspoređivana preciznost formule bez obzira na makrosomiju. Pronađena je slabija preciznost u slučaju većih fetalnih masa, ukupna osjetljivost iznosila je 71%, specifičnost 92% i točno dijagnosticiranih slučajeva makrosomije od 55% (83).

Nadalje, Chauhan sa suradnicima opet je 2005. godine u prestižnom ginekološkom časopisu objavio članak (34). Radi se o preglednom članku koji pokazuje blagi pad u učestalosti makrosomije u populaciji SAD-a - pad od 1 % u razdoblju od 1996. godine do 2002. godine (podsjetimo da statistički podaci govore u prilog sve veće prevalencije pretilosti). Opisani su modeli predikcije makrosomije, čak je uvrštena i studija iz Republike Hrvatske, ona šibenskih kolega koji su uočili veću učestalost makrosomije u navedenoj regiji bez prateće veće učestalosti gestacijskog dijabetesa (84). Potonje je napisano kao podsjetnik na druge razloge makrosomije, poput konstitucijskih razlika. Spomenuto istraživanje američkih autora navodi za Shepardovu formulu vjerojatnost da će procjena makrosomije biti točna u svega 16% do 32%. U istraživanju Chauhana iz 2005. godine analizirana je sposobnost različitih formula iz 14 istraživanja vezanih za ultrazvučnu metodu otkrivanja makrosomije. Pokazana je osjetljivost od 12% do 75% te specifičnost od 68% do 99%, s tim da je veća preciznost (17% do 79%) pronađena u populaciji s većom učestalosti makrosomije (34). Takav rezultat ne iznenađuje jer sama učestalost veće makrosomije odgovara vjerojatnosti da će i

predikcija biti točna, odnosno da je veći udio onih za koje će se kasnije pokazati da je predikcija bila ispravna.

Bilo je još istraživanja koja su prikazala vrlo velik raspon osjetljivosti korištenih modela procjene fetalne mase. U jednom je istraživanju američkih autora taj raspon iznosio od 25% do 75%. Autori su koristili svoj model i u obzir uzeli druge parametre poput trajanja gestacije, pariteta, majčine visine, težine i porasta tjelesne mase trudnice u zadnjem tromjesečju. U slučaju da se uzme osjetljivost testa od 80%, granica za predviđanje makrosomije iznosila je 3550 grama (85). Autori su bili zadovoljni tim rezultatom i naveli kako to smatraju dovoljno preciznim modelom. K tome, radilo se o općoj populaciji, bjelačkoj rasi i nekompliciranim trudnoćama. Postavlja se pitanje svakodnevne praktične upotrebe ovakvog modela. K tome, masa od 3550 grama većini ginekologa ne predstavlja granicu zbog koje bi razmišljali o dovršenju trudnoće carskim rezom radi izbjegavanja rizika od komplikacija (naravno, u slučaju kada nema drugih opstetričkih indikacija za carski rez poput većih stupnjeva suženja zdjelice).

Izraelski su autori proveli istraživanje u detekciji makrosomije u populaciji s dijabetičnim trudnicama, kontrolnoj skupini i trudnicama sa sumnjom u fetus velik za gestaciju (LGA, engl. *large for gestational age*). Pokazali su, u ukupnom uzorku, da je osjetljivost ultrazvučne metode za prepoznavanje makrosomije oko 55%, specifičnost oko 88%, pozitivna prediktivna vrijednost 48% i negativna 91% (86).

Zanimljivo je istraživanje američke liječnice Carol Benson i suradnika na dijabetičnim trudnicama. Usporedili su nekoliko konvencionalnih ultrazvučnih formula u svrhu preciznog mjerenja fetalne mase i određivanja makrosomije (Warsof, Shepard i Hadlock). Pronašli su da je prosječno odstupanje od mase novorođenčeta za Hadlockovu 2-formulu bilo najmanje i iznosilo je 2,6% -/+ 12,2%. Za Warsofovu je pogreška bila 5,9 ± 12,6%. U našem je istraživanju prosječni postotak pogreške u slučaju Hadlockove 2-formule iznosio 4,79% (± 2,86%), a u slučaju preinačene formule 3,06% (± 2,67%). U svojim su rezultatima autori pokazali da je predviđanje fetalne mase u populaciji dijabetičnih trudnica pouzdano. Imajući u vidu 95-postotni interval pouzdanosti od 15% do 22% za pogrešku, značilo bi da će za oko 5% fetusa pogreška biti veća od 20% fetalne mase (87).

U Sjedinjenim Američkim Državama na dijabetičnim trudnicama provedeno je još jedno istraživanje. Istraživanje je obuhvatilo dijabetične trudnice na inzulinskoj terapiji,

mjerenja su obavljena u razdoblju od sedam dana do porođaja. Korišteno je šest regresijskih modela za procjenu fetalne mase. Bilo je 19,4% makrosomne djece. Rezultati su pokazali da je bilo 66% procjena unutar 10% pogreške od mase novorođenčeta korištenjem opsega abdomena i duljine natkoljenične kosti (raspon od 53,4% do 66,2%). U navedenom je istraživanju prikazana učestalost od 63% za Hadlockovu 2-formulu (88). U našem istraživanju postotak unutar 5% imalo je 60,2%, a za preinačenu formulu 78,2%. Nadalje, pogreški u razredu od klinički prihvatljivih 5% do 10% za Hadlockovu 2-formulu bilo je 33,8%, što daje ukupni postotak od 96% pogreški unutar 10%. Za preinačenu su formulu rezultati još bolji, u navedenom razredu pogreške od 5% do 10 % bilo je 19,5% što je ukupno 97,7% pogreški do 10%. Razlika u postotku pogreški u najmanjem razredu između Hadlockove 2 i preinačene formule iznosila je 18%, što je bilo statistički znakovito različito u korist preinačene formule. Isti autori (88) navode ukoliko je procijenjena fetalna masa 4500 grama, oko 50% je vjerojatnost da je dijete uistinu makrosomno. To govori u prilog lošoj preciznosti korištenih formula pri većim fetalnim masama. U našem je istraživanju, gledajući samo makrosomnu djecu, Hadlockovom 2-formulom prikazano 34% pogreški u razredu do 5 % te 80% u istom razredu pogreške za preinačenu formulu (tablica 5.9.). Hadlockova 2-formula u 7 slučajeva imala je u makrosomne djece pogrešku u izračunu mase preko 10%, dok nije zabilježen nijedan slučaj pri upotrebi preinačene formule. To je izrazito važan podatak kada se u obzir uzme klinička praksa. Pogreške su upravo najveće pri većim fetalnim masama. Stoga nam se činilo opravdanim učiniti analizu s obzirom na 3800 grama fetalne mase. Naime, ta masa, kada se uzme u obzir pogreška, može i ne mora označavati makrosomno dijete. Vrlo je važan podatak udjela do 5% od stvarne mase u djece ≥ 3800 grama. Korištenjem preinačene formule bilo je 83% pogreški do 5% te 17 u razredu od 5 do 10%. Pri upotrebi Hadlockove 2- formule te su učestalosti bile 55,7% i 36,4%. Kao i u slučaju makrosomije, u 7 slučajeva (oko 8%) bilo je odstupanja većeg od 10% korištenjem Hadlockove 2- formule i nijednog korištenjem preinačene formule.

Spomenuto je istraživanje opisalo osjetljivost od 51%, specifičnost od 96%, pozitivnu prediktivnu vrijednost od 75%, negativnu od 89% i preciznost testa od 88% za Hadlockovu 2-formulu. Porastom osjetljivosti smanjuje se specifičnost testa. Tako je za Campbellovu formulu s dva parametra (opseg abdomena i biparijetalni promjer) pronađena osjetljivost od 69%, a specifičnost od svega 77%. Podsjetimo, specifičnost

testa je sposobnost da razgraniči subjekte koji svojstvo nemaju. U posljednjem slučaju, za 77% procjena fetalnih masa može se reći da neće biti makrosomne.

Hoopman i suradnici objavili su 2010. godine istraživanje o usporedbi 36 različitih formula i prosječnim pogreškama, odnosno učestalosti pogrešaka s obzirom na određenu kategoriju postotka (5%, 10%, 20% i 30%). Radi se o retrospektivnom istraživanju provedenom u Tuebingenu na 350 slučajeva makrosomne djece (4000 grama) koji su bili prihvatljivi s obzirom na kriterije istraživanja (jednoplodne trudnoće, djeca bez strukturnih anomalija) (89). Autori navode da se radilo o procjenama unutar sedam dana do porođaja, 52,3% u razdoblju od jednog dana do porođaja. Ono što se vidi kao rezultat istraživanja jest velik raspon pogreški, bilo da se radi o postotku pogreške procjene mase ili o učestalosti procjena različitih razreda postotka pogreške. Tako je za Hadlockovu 2-formulu (BPD,AC,FL) prosječna pogreška od -7,3% (± 8,5%), za Hansmannovu -6,5% (±5,8%), za Hadlockovu (AC, FL) -10,0% (±9,0%). Raspon je od 0,3% do 62,2%, bez obzira na predznak. Postotak pogreški unutar 5% iznosio je za navedene formule redom 2,9%, 4,6% i 1,7%. U razredu pogreški do 10% ta je učestalost iznosila redom 58,0%, 69,4%, 48,9%. Za razred od 10% raspon navedenih učestalosti također je bio vrlo velik - od 0 do 95,6% (Hart).

Uspoređujući 72% ispravno postavljenih dijagnoza makrosomije definirane kao mase ≥4000 grama preinačenom formulom (naše istraživanje), treba reći da je taj postotak vrlo dobar. Raspon preciznosti ispravno prepoznate makrosomije modelima korištenima u Hoopmannovom istraživanju šarolik je, od 36 modela svega 6 prelazi 60%, odnosno 4 prelaze 70%. Od navedena 4 modela, učestalost pogreški do 10% iznosile su 95,6%, 52%, 50,9% i 38,3%. Izuzev postotka od 95,6% (Hart), ostali su modeli usporedive preciznosti u detekciji makrosomije imali kudikamo manji postotak procjena mase s unutar odstupanja do 10%. Postotak pogreški s odstupanjem do 5% u našem je istraživanju, kako je već nekoliko puta spomenuto, bio 80% u slučaju makrosomne djece, što je veći postotak manjih pogreški u usporedbi s drugim modelima (28 modela ima manje od 10% rezultata unutar pogreške od 5%).

Zanimljiva je i usporedba formula koja je u istraživanju Combsa i suradnika (78) proglašena najpreciznijom (formula Ott, apsolutna pogreška od 8,2%, relativna -2,9%). U istraživanju Markusa Hoopmanna i suradnika navedena je formula (Ott) imala vrlo veliku apsolutnu pogrešku (12,1%) i relativnu pogrešku (11,8%). Štoviše, imala je i

malu preciznost u ispravno procijenjenoj makrosomiji (23%), što je u usporedbi s našom preinačenom formulom oko 3,1 puta manje.

Da se raspravu o preciznosti modela za procjenu fetalne mase s obzirom na korištene biometrijske parametre može dodatno komplicirati, pokazuje primjer opsega abdomena fetusa. Prema nekim istraživanjima, kao najbolji biometrijski parametar za otkrivanje makrosomije navodi se opseg abdomena fetusa (71). Preciznije, navodi se da, ukoliko je opseg unutar raspona od 35 cm do 38 cm, taj parametar može biti samostalan prediktor makrosomije. Rosati i suradnici potvrđuju takav nalaz, ali nadodaju da je kombinacija s drugim parametrima preciznija (90). To potvrđuje rezultate drugih istraživanja u kojima se usporedbom različitih formula najpreciznijima pokazuju upravo kombinacije BPD-a, AC-a i FL-a (47). Treba podsjetiti da mjerenje opsega abdomena nije jednostavno i da se ono izvodi u standardiziranom presjeku koji nije uvijek lako postići. Taj presjek uključuje najveći promjer jetre jer su promjene u rastu fetusa usko povezane s veličinom jetre (91). Po rezultatima istraživanja uloge AC-a u procjeni fetalne mase, odnosno makrosomije, pokazano je da AC može biti dobar prediktor ukoliko je opseg abdomena veći za dva do tri tjedna u odnosu na gestacijsku dob. U slučajevima da je iznad 90. centile, predlaže se ponavljanje procjene fetalne mase blizu termina porođaja. Ukoliko je ispod 90. centile, rezultati govore da ponavljanje ultrazvučnog pregleda u svrhu procjene fetalne mase neće pridonijeti preciznosti procjene makrosomije (92). Treba napomenuti da je istraživanje provedeno u Berlinu, na populaciji trudnica s gestacijskim dijabetesom (1914 ispitanica i 4478 ultrazvučnih pregleda). Ograničenja navedenog retrospektivnog istraživanja su učestalost od 10% žena kojima je test oralnim opterećenjem glukozom učinjen zbog sumnje u veliku fetalnu masu između 28. i 32. tjedna gestacije, potom preciznost izmjerenih biometrijskih parametara u nekim slučajevima kada je u kliničkom radu nedostajalo liječnika iskusnih u radu s ultrazvukom. Autori zaključuju da bi predviđanje makrosomije bilo preciznije ukoliko bi se ultrazvučnoj procjeni fetalne mase pridodao poneki rizični čimbenik vezan na trudnicu. Na takvome su tragu i drugi autori koji zaključuju da ultrazvučna procjena fetalne mase nije nužno jedina na koju se treba osloniti i da se uzimanjem u obzir drugih rizičnih čimbenika (majčini antropometrijski podaci i prisutnost dijabetesa), odnosno prilagodbom podataka (engl. *adjustment*), može postići veća preciznost u procjeni makrosomije (93, 94).

Melamed i suradnici usporedbom 26 formula dolaze do zaključka da su formule koje su bile vrlo precizne u njihovom uzorku bile formule temeljene na trima i više biometrijskih parametara (95). Učinjeno je 3705 ultrazvučnih procjena unutar tri dana do porođaja. Takve rezultate ne potvrđuje istraživanje Hoopmanna i suradnika (89). Oni su pak pronašli da su četiri od pet najpreciznijih formula utemeljene na modelu s dvama biometrijskim parametrima (Schillinger, Ferrero, Hansmann i Merz).

Iako postoje autori koji, zaključujući temeljem rezultata vlastitih istraživanja, opseg abdomena smatraju najvažnijim biometrijskim parametrom, važno je spomenuti da upravo taj podatak može biti mač s dvjema oštricama. Treba napomenuti da utjecaj na pogrešku, odnosno odstupanje procijenjene fetalne mase u odnosu na novorođenačku, u slučaju opsega abdomena može iznositi 3,5% (96, 97). Takav podatak može činiti najveći udio u sustavnoj ili slučajnoj pogreški (98).

Siemer i suradnici u svom su istraživanju opisali 11 formula za procjenu fetalne mase. Obuhvatili su 1941 trudnoću, makrosomne djece (4000 grama) bilo je 211. Relativna i apsolutna pogreška kretale su se između 5,2% i 7,5% za Merzovu formulu te 14,5% i 14,9% za Campbellovu formulu. Dvije su se Hadlockove formule pokazale najpreciznijima, dok je Schiledova formula bila najpreciznija kada se uračunala razlika u spolu (preciznost od 40% u razredu do 5% odstupanja od novorođenačke mase). Ovo je istraživanje, kao i istraživanje Kurmanavicusa (69), pokazalo da većina formula ima naviku podcjenjivati fetalnu masu. Vrlo vjerojatno jer nisu imale makrosomnu djecu kao populaciju po kojoj su prilagođeni koeficijenti, dok su u našem istraživanju u pilot studiji uglavnom sudjelovale ispitanice s djecom većom od prosječne novorođenačke mase (iznad 75. centile).

Predikcija novorođenačke mase ≥4500 grama još je manje precizna. Iako podaci nisu usporedivi s rezultatima našeg istraživanja (zbog činjenice da su mjere za ocjenu testa postavljene na različite granice, 4000 grama i 4500 grama), po istraživanjima postotak apsolutne pogreške kreće se oko 12,6%, što je više u odnosu na 8,4% u slučaju 4000 grama, nevezano za druge rizične čimbenike poput dijabetesa (99). U još jednom istraživanju, u djece veće od 4500 grama, učestalost pogreški u razredu od 10% i više u odstupanju od novorođenačke mase bilo je više od 50% (100).

Ultrazvučna procjena fetalne mase pokazala se kao najčešće upotrebljavana metoda za procjenu fetalne mase. Kombiniranje drugih rizičnih čimbenika malo je kompliciranije izvesti u svakodnevnom radu, no većina liječnika takve rizične

čimbenike uračunava empirijski. Stoga su istraživanja (iako ih ima) za kvantifikaciju takvih modela vrlo važna. Time bi se pomoglo u donošenju odluke temeljene na pojedinim rezultatima dobivenima priznatim znanstvenim metodama njihove analize.

Drugi empirijski zaključak govori o potrebi serijskih mjerenja, naročito onih fetusa kojima je prije termina opseg abdomena iznad 90. centile za gestacijsku dob (92). Ipak, neki autori osporavaju omjer uloženog i dobivenog ovakvog pristupa (101).

Kao da nema dovoljno oprečnih rezultata, irski kolege izvijestili su o rezultatima analize opsega abdomena fetusa u predviđanju normalne fetalne mase (između 10. i 90. centile), a cilj rada bio je ispitati može li se izbjeći nepotrebno ponavljanje ultrazvučnih pregleda (102). Rezultati su pokazali da oni fetusi čiji je opseg abdomena bio na 50. centili, 75. i 90. imali su 100%, 97% i 96% pozitivnu prediktivnu vrijednost.

Nadalje, govoreći o ultrazvučnim tehnikama, neka su istraživanja upotrebljavala trodimenzionalnu (3D) tehniku kako bi provjerila preciznost predviđanja velike fetalne mase. Razlog tomu je što se dvodimenzionalnim ultrazvukom ne uzima u obzir volumen. Treba spomenuti da ultrazvučna metoda procjene fetalne mase ne podrazumijeva sastav tkiva, pa se razlike u novorođenačkoj masi mogu pronaći među djecom koja imaju gotovo identične biometrijske parametre poput BPD-a, AC-a i FL-a.

Naime, bilo je pokušaja da se uzimanjem u obzir potkožnog masnog tkiva poveća preciznost u procjeni fetalne mase. Takav bi podatak posebno bio koristan u populaciji fetusa izloženoj većoj koncentraciji glukoze tijekom trudnoće. Rezultati govore u prilog tome da se temeljem mjerenja potkožnog masnog tkiva može dijagnosticirati ubrzan fetalni rast (103). Po rezultatima istraživanja procjena je da masno tkivo novorođenčeta ima udio oko 14% u ukupnoj masi novorođenčeta, ali i da ta odstupanja mogu imati varijabilnost i do 46% (104).

Jedno manje istraživanje talijanskih autora objedinilo je rezultate triju istraživanja provedenih na ukupno 287 fetusa. Učinjena su ultrazvučna mjerenja mekog tkiva abdomena i bedra fetusa. Tom je analizom, za sve modele zajedno, pokazana uspješnost u otkrivanju makrosomije od 80% (105).

Jedna skupina autora 2012. godine zaključuje da je došao kraj dvodimenzionalnom ultrazvuku u predikciji fetalne mase, odnosno da je preciznost formula temeljenih na dvodimenzionalnoj tehnici prikaza dosegla svoj vrh i da se treba okrenuti drugačijim

pristupima u ultrazvučnoj metodi procjene fetalne mase (106). Usput rečeno, dvije godine poslije objavili su članak u kojem je korištena dvodimenzionalna ultrazvučna tehnika procjene fetalne mase (54).

Skupina austrijskih kolega iz Salzburga usporedila je fetalne mase i analizirala modele procjene pomoću dvodimenzionalne tehnike (formule Hansmann, Merz, Hadlock) i trodimenzionalne tehnike (formule Schild, Liang, Chang). Schildova formula u trodimenzionalnoj tehnici pokazala je umjereno veću preciznost, dok se ostale formule u 3D prikazu nisu pokazale boljima u usporedbi s konvencionalnim formulama korištenima u dvodimenzionalnoj tehnici (107). Već je rečeno da dvodimenzionalno mjerenje masnog tkiva fetusa, iako dobro korelira s kožnim naborima novorođenčeta, nema veći doprinos u poboljšanju predviđanja makrosomije. Postavlja se klinički važno pitanje treba li koristiti ultrazvučnu procjenu fetalne mase kao metodu probira za otkrivanje distocije ramena (i posljedica koje ona nosi). Postoje oprečni podaci o veličini fetusa i distocije ramena. Iako postoje oprečni podaci o veličini fetusa (99, 108), većina se smjernica ne bazira isključivo na rezultatima procjene fetalne mase, već kao rizične čimbenike prepoznaje dijabetes majke, uz fetalnu masu ≥ 4500 grama (37, 109). Podsjetimo da je istraživanje Hoopmana pokazalo zajedničku sposobnost detekcije svih formula od svega 22% za novorođenčad ≥ 4500 grama (89). U tom je istraživanju najveću stopu otkrivanja imala Birnholzova formula, 83%, uz 46% lažno pozitivnih. Druga po redoslijedu bila je Hadlockova formula (Hadlock IV) sa 74,5% uspjeha u detekciji i 31% lažno pozitivnih rezultata.

Uzimajući do sada navedena odstupanja u preciznosti pojedinih formula za procjenu fetalne mase, općenito različitih modela, može se zaključiti kako priča o preciznoj procjeni fetalne mase i predviđanju makrosomije i dalje nije završena. Štoviše, sve upućuje na to da se ne smije oslanjati samo na ultrazvučnu procjenu fetalne mase, već tražiti nove modele za probir. Ti modeli mogu uključivati različite biometrijske parametre, ultrazvučne tehnike, rizične čimbenike poput pojedinih bolesti, antropometrijskih podataka i slično. U slučaju preinake formula za dvodimenzionalnu ultrazvučnu detekciju valja razmisliti o populaciji koja služi kao „zlatni standard“ u modifikaciji koeficijenata različitih regresijskih modela. U našem je slučaju populacija u pilot istraživanju imala masu veću od 75. centile, a koeficijenti u preinačenoj formuli prilagođeni za fetuse u kojih se očekuje veća tjelesna masa. U konačnici, usporedbom apsolutne pogreške izražene postotkom, usporedbom učestalosti odstupanja mase do

5% (pa i 10%), usporedbom preciznosti kao kategorijske varijable, naša preinaka formule pokazuje odlične rezultate. Ukoliko se izuzme usporedba površine ispod krivulje (i za makrosomiju i za masu ≥ 3800 grama), preinačena formula superiornija je u odnosu na Hadlockovu 2-formulu. Statistička vjerojatnost pri usporedbama površina ispod krivulje za makrosomiju bila je 0,077, što je vrlo blizu granice koju držimo znakovitom razlikom. Usporedbom površina ispod krivulje za kategorijsku analizu prikazani su rezultati koji su jednaki drugima, dok usporedba površina ispod krivulje za kontinuiranu varijablu (procijenjenu fetalnu masu preinačenom formulom) pokazuje iznimno veliku diskriminacijsku sposobnost). Ipak, treba reći da takva usporedba (iako su je radili mnogi autori) nije poštena s obzirom na matematičku pozadinu, a niti korisna pri kliničkom odlučivanju.

Postavlja se pitanje kako napisati smislen zaključak kada formule opisane u raspravi ove disertacije imaju toliko velike raspone u preciznosti procjene fetalne mase. K tome, ne radi se samo i isključivo o formulama korištenima pri ultrazvučnoj procjeni. Ukoliko izuzmemo mogućnosti kombiniranja ultrazvučnih tehnika, različitih vrsta i broja biometrijskih parametara, antropometrijskih podataka trudnice i pojedinih drugih rizičnih čimbenika, ostaje ogoljeno pitanje usporedbe samih podataka kojima su modeli za procjenu fetalne mase opisani. Takve usporedbe, nažalost, nisu standardizirane. Neki su kolege koristili srednju vrijednost pogreške, potom srednju vrijednost postotka pogreške, srednju vrijednost odstupanja procijenjene mase od novorođenačke mase, učestalost onih mjerenja koje smatramo klinički preciznima (razredi odstupanja od 5% i 10%), potom površine ispod krivulje, osjetljivost i specifičnost testa, prediktivne vrijednosti i naposljetku preciznost testa. Nadalje, neki kolege zagovaraju površinu ispod krivulje (ROC analiza), ali upitno je koliko takav rezultat može pridonijeti kliničkoj odluci. Već je spomenuta osjetljivost od 80% (podatak koji znači da je 80% mogućnost da dijete bude makrosomno) ukoliko je izmjerena fetalna masa od 3550 grama (85). Ali takvo što znači pogrešku od najmanje 450 grama odnosno 12,6%.

Svrha procjene fetalne mase jest dobiti koristan podatak s ciljem dovršenja trudnoće vaginalnim putem (izuzevši druge indikacije za operativno dovršenje trudnoće), uz malen rizik komplikacija temeljenih na većoj masi djeteta. S druge strane stoji potreba za prepoznavanjem mase fetusa koja predstavlja neprihvatljivo velik rizik od ozljede inzistiranjem na vaginalnom porođaju. Ukoliko bi takvi podaci bili kategorijske prirode, odlučivanje kliničara bio bi jednostavan posao, a ne mukotrpan kao što je svakodnevno

prisutno u praksi. Naime, svaki liječnik itekako brine da savjesno obavi svoj posao i izbjegne narušavanje zdravlja svojih pacijenata, ali muke koje ima na tom putu veće su ukoliko ne postoje jasni pokazatelji temeljeni na velikom broju istraživanja. Formule za procjenu fetalne mase suviše su uopćene. Formule u svojoj naravi podrazumijevaju povećanje mase s obzirom na povećanje dvodimenzionalne vrijednosti mjerenog parametra. Masa je funkcija volumena, a ne samo eksponencijska funkcija. K tomu treba dodati razliku u gustoći pojedinih vrsta tkiva i njihove zastupljenosti (ne nužno volumenu), što također utječe na masu.

Korištenjem naše preinačene formule nije zabilježen nijedan slučaj pogreške preko 10% u slučajevima makrosomne djece (u slučaju Hadlockove 2-formule jest u 14% slučajeva). Za granicu od 3800 grama ti su rezultati za preinačenu formulu također isti, dok je u slučaju korištenja Hadlockove-2 formule 7 slučajeva (8%) odstupanja većih od 10%. Takav je odličan rezultat, vjerojatno, posljedica karakteristika „zlatnog standarda“ korištenog za preinaku koeficijenata. Takva preciznost pri većim fetalnim masama nije pokazana korištenjem drugih formula opisanih u raspravi. Treba dodati i da je u cijelom uzorku preinačena formula pokazala svega 3 slučaja (2,3%) odstupanja većih od 10%, što je odličan rezultat.

Otežanost prikaza i debljina posteljice nisu bili povezani s preciznošću procjene i nije pronađena povezanost navedenih parametara s fetalnim biometrijskim parametrima korištenima u našem istraživanju (110).

Klinički znakovitim smatra se odstupanje od 10% u procjeni fetalne mase. U slučaju pogreške od 5 do 10% mase može doći do promjene u kliničkoj odluci ukoliko je procjena mase podatak kojem se pri kliničkom odlučivanju pridaje mnogo pozornosti. Postotak pogreške manji od 5 % smatrao bi se poželjnim, osobito uzimajući u obzir činjenicu da su sve procjene fetalne mase učinjene unutar tri dana do porođaja.

Preinačena formula radi grešku manju od 5% u odnosu na stvarnu porođajnu masu u 78,2% slučajeva, grešku manju od 10% u 97,7% slučajeva te se pokazuje boljom u ovom specifičnom slučaju u odnosu na Hadlockovu 2-formulu koja ima pripadne greške od 60,2% i 94%. Kako bismo bili rigorozni, t-testom smo pokazali da je naša formula preciznija od Hadlockove.

7. ZAKLJUČAK

U istraživanju provedenom na trudnicama s gestacijskim dijabetesom melitusom te porastom tjelesne mase većim od preporučenoga uspoređivane su fetalne mase Hadlock-2 formulom i preinačenom formulom nastalom temeljem prethodnog pilot istraživanja. Uspoređena su odstupanja u masi procijenjenoj formulama u odnosu na masu novorođenčeta kao „zlatni standard“ (pod uvjetom da je procjena fetalne mase bila unutar tri dana do porođaja). K tome, uspoređeni su postotci u odstupanju procijenjene fetalne i novorođenačke mase za obje formule. Analizirana je razlika u učestalosti pogreške u procjeni fetalne mase s obzirom na veličinu postotka pogreške (do 5% odstupanja, od 5% do 10% i onih preko 10%). Također, preciznost preinačene formule u odnosu na Hadlock-2 formulu ocijenjena je standardnim ocjenama dijagnostičke preciznosti testa (osjetljivost, specifičnost, pozitivna i negativna prediktivna vrijednost, dijagnostička preciznost te površina ispod krivulje).

Preinačena formula, u odnosu na Hadlock-2 formulu, u ukupnom je uzorku imala statistički znakovito manje prosječno odstupanje od novorođenačke mase u odnosu na Hadlock-2 formulu, kao i postotak odstupanja. Preinačena je formula imala veći udio odstupanja od novorođenačke mase do 5% te manji udio odstupanja od 5% do 10%. Također, nešto je manji udio pogreški preko 10%. U 3 slučaja, u kojima je preinačenom formulom odstupanje bilo veće od 10%, radilo se o uvećanoj procjeni. Preinačena formula ima svojstvo da ne podcjenjuje porođajnu masu (u našem setu podataka). Karakteristika preinačene formule jest da se, kada dođe do odstupanja većeg od 10%, može smatrati da je stvarna masa nešto manja, što se može smatrati klinički poželjnijim podatkom od lažno negativne makrosomije. Slične učestalosti postotaka odstupanja pronađene su i za procjenu kod samo makrosomne djece te djece ≥3800 grama. U procjeni makrosomije preinačena formula imala je, u odnosu na Hadlock-2 formulu, veću osjetljivost, dok su specifičnost, pozitivna i negativna prediktivna vrijednost te ukupna preciznost bile vrlo slične. Preinačena formula imala je neznatno veću diskriminacijsku sposobnost mjerenu površinom ispod krivulje (za procjenu makrosomije).

Zaključno, cilj je ovog istraživanja ispunjen. Preinačena formula pokazala je odličan rezultat većinom mjera kojima se mjeri preciznost pojedinog modela za predviđanje

novorođenačke mase. Naša je formula nastala na specifičnom uzorku, a ne u općoj populaciji. Takvo što može biti ograničenje istraživanja, ali i prednost u slučajevima u kojima je populacija na kojoj se primjenjuje slična. Vrijeme će pokazati koliki će odjek preinačena formula postići u globalnoj ili domaćoj znanstvenoj zajednici, a koliko u svakodnevnom radu. Protokoli za otkrivanje fetalne makrosomije zasigurno će se nastaviti dok god za to ima potrebe, mogućnosti i dovoljno motiviranih istraživača koji žele pridonijeti zdravlju još nerođenih, ali punopravnih ljudskih bića. Na nama ostaje da svoju formulu razvijamo dalje i testiramo na većem broju fetusa.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: ocijeniti ultrazvučno predviđanje novorođenačke mase preinačenom formulom u odnosu na Hadlock 2-formulu, ispitati razliku u odstupanjima procijenjenih masa i mase novorođenčeta te postotak pogrešno predviđenih novorođenačkih masa. Nacrt studije: Istraživanje je provedeno u OB Slavonski Brod (Nova Gradiška) od 1. srpnja 2016. do 31. kolovoza 2020. godine. Istraživanje je prospektivno, kohortno, aplikativno, opservacijsko, kvantitativno te analitičko. Ispitanici i metode: U istraživanju je sudjelovalo 213 punoljetnih trudnica s jednoplodnom trudnoćom koje su bolovale od gestacijskog dijabetesa melitusa i imale tijekom trudnoće porast tjelesne mase veći od preporučenog. Učinjena su ultrazvučna mjerenja biparijetalnog promjera, opsega abdomena i duljine natkoljenične kosti fetusa te procjena fetalne mase Hadlock 2-formulom i preinačenom formulom iz pilot istraživanja unutar tri dana do porođaja (37. i 42. tjedna trudnoće). Uspoređena je preciznost formula. Podaci su analizirani za 133 trudnice, odnosno njihovu djecu. Rezultati: Ukupno je bilo 14,3% trudnica s urednim ITM-om prije trudnoće te 12,0% pretilih trudnica; makrosomne djece bilo je 37,6%. U usporedbi s masom novorođenčeta, razlika je u prosječnom odstupanju u masi procijenjenoj Hadlock 2-formulom ($P < 0,001$), ali ne u slučaju preinačene formule ($P = 0,853$). Postojala je razlika u veličini pogreške u procjeni mase između preinačene i Hadlock 2-formule (122,05g vs 191,57g; $P < 0,001$). Preinačena formula imala je manju srednju vrijednost postotka odstupanja u masi u odnosu na Hadlock 2-formulu (3,11% vs 4,70%; $P < 0,001$). Učestalost pogreški do 5% odstupanja od novorođenačke mase bila je veća za preinačenu formulu (78,2% vs 60,2%; $P = 0,002$), a učestalost pogreški od 5% do 10% za Hadlock 2-formulu (33,8% vs 19,5% za preinačenu; $P = 0,009$). Postotak pogreški ≥10% iznosio je 2,3% za preinačenu i 6% za Hadlock 2-formulu. U slučaju makrosomije, učestalost pogreški do 5% te 5% do 10% iznosila je 80% i 20% za preinačenu formulu te 34,0% i 52,0% za Hadlock-2 formulu ($P < 0,001$; $P = 0,001$). Slični rezultati dobiveni su za masu od 3800 grama. Hadlock 2-formulom ispravno je dijagnosticirano 66% makrosomne djece, preinačenom 72%. Specifičnost i preciznost testa bili su neznatno različiti. Pozitivna prediktivna vrijednost preinačene formule iznosila je 81,81%, negativna 97,91%. Zaključak: Preinačena formula pokazala je veću preciznost pri većim masama fetusa.

Potreban je veći uzorak u općoj populaciji kako bi se ispitala mogućnost implementacije preinačene formule u svakodnevni rad.

Ključne riječi: biometrija; fetalna masa; Hadlock 2; makrosomija; preciznost; ultrazvučna procjena; usporedba

9. SUMMARY

Adjustment of Hadlock 2-formula for prediction of newborn weight in pregnant women with gestational diabetes mellitus and weight gain during pregnancy greater than recommended

Objectives: to evaluate the ultrasound prediction of fetal weight by a modified formula in relation to the Hadlock 2 formula. Also, the aim was to examine the difference in weight differences between fetal weights predicted by formulas and newborns weights, and the percentage of incorrectly predicted newborns weights with respect to absolute size error up to 5%, from 5% up to 10% and ≥10%. Study Design: The research was conducted in GH Slavonski Brod (Nova Gradiška) from July 1, 2016 to August 31, 2020. The research is prospective, cohort, applied, observational, quantitative and analytical. Participants and methods: The study involved 213 adult pregnant women with singleton pregnancies who suffered from gestational diabetes mellitus and had weight gain during pregnancy higher than recommended. Ultrasound measurements of biparietal diameter, abdominal circumference, and femur length were performed within three days prior to delivery using Hadlock 2 formula and modified formula from the pilot study. The accuracy of the formulas was compared. All deliveries were between 37 and 42 weeks of gestation. Considering exclusion criteria, the data were analyzed for 133 pregnant women and their children. Results: There were 14.3% of pregnant women with normal BMI before pregnancy, 12.0% of obese pregnant women and 37.6% of macrosomia. Compared with the newborns weights we found a difference in the mean difference of the weights estimated by the Hadlock 2-formula ($P < 0.001$), but not in the case of the modified formula ($P = 0.853$). Difference was found in mean values of differences between newborns weights and weights estimated the modified and Hadlock 2 formulas (122.05g vs 191.57g; $P < 0.001$). Compared to newborns weights, the modified formula had a lower mean value of deviation percentage in weight compared to the Hadlock 2-formula (3.11% vs 4.70%; $P < 0.001$). The error rate of up to 5% deviation from newborn weight was higher for the modified formula (78.2% vs 60.2%; $P = 0.002$), and the error rate of 5% to 10% was higher for the Hadlock 2- formula (33, 8% vs 19.5% for modified; $P = 0.009$). The error rate ≥10%

was 2.3% for the modified and 6% for the Hadlock 2 formula. In the case of macrosomia, these error rates of up to 5% and 5% to 10% were 80% and 20% for the modified formula, and 34.0% and 52.0% for the Hadlock 2-formula ($P < 0.001$; $P = 0.001$). Similar results were obtained by analysis with a weight limit of 3800 grams. Hadlock's 2-formula correctly diagnosed 66% of macrosomia, modified formula 72%. The specificity and accuracy of the test were slightly different. The positive predictive value of the modified formula was 81.81%, the negative 97.91%. Conclusion: At higher fetal masses, the modified formula showed greater precision. A larger sample in the general population is needed to examine the possibility of implementing the modified formula into everyday practice.

Keywords: biometrics; fetal weight; Hadlock 2; macrosomia; accuracy; ultrasound assessment; comparison

10. LITERATURA

1. Pedersen J. Diabetes and pregnancy: Blood sugar of newborn infants. (disertacija). Copenhagen (DK): Danish Science Press; 1952. str. 230.
2. Pedersen J. The pregnant diabetic and her newborn: Problems and management. Baltimore: William & Wilkins; 1967. str. 128–37.
3. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. Am J Obstet Gynecol. 1991 Dec;165(6 sv 1):1667-72.
4. Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 2007 Dec;50(4):938-48.
5. Sivan E, Chen X, Homko CJ, Reece EA, Boden G. Longitudinal study of carbohydrate metabolism in healthy obese pregnant women. Diabetes Care. 1997 Sep;20(9):1470-5.
6. Stephens JM, Lee J, Pilch PF. Tumor necrosis factor-alpha-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is accompanied by a loss of insulin receptor substrate-1 and GLUT4 expression without a loss of insulin receptor-mediated signal transduction. J Biol Chem. 1997 Jan 10;272(2):971-6.
7. Juras J. Dijabetes i metabolički sindrom nakon gestacijskog dijabetesa (disertacija). Zagreb (HR): Sveučilište u Zagrebu; 2015.
8. Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol. 1999 Apr;180(4):903-16.
9. Ryan EA, O'Sullivan MJ, Skyler JS. Insulin action during pregnancy. Studies with the euglycemic clamp technique. Diabetes. 1985 Apr;34(4):380-9.
10. Tinius RA, Cahill AG, Strand EA, Cade WT. Altered maternal lipid metabolism is associated with higher inflammation in obese women during late pregnancy. Integr Obes Diabetes. 2015;2(1):168-75.

11. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of diabetes mellitus in pregnancy Technical Bulletin no. 48. Washington, DC: ACOG; 1978.

12. Lauring JR, Kunselman AR, Pauli JM, Repke JT, Ural SH. Comparison of healthcare utilization and outcomes by gestational diabetes diagnostic criteria. J Perinat Med. 2018 May 24;46(4):401-9.

13. Professional Practice Committee: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. Classification and Diagnosis of Diabetes: Diabetes Care 2020;43(Suppl. 1):S14–S31.

14. Đelmiš J, Ivanišević M, Juras J, Herman M. Dijagnoza hiperglikemije u trudnoći. Gynaecol Perinatol. 2010;19(2):86-9.

15. Vince K, Poljičanin T, Kejla P, Rodin U, Matijević R. Prevalence, risk factors and pregnancy outcomes of women with gestational diabetes in Croatia - a national study. Gynaecol Perinatol. 2017;26(3-4):124-8.

16. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. Diabetes Care. 2002 Oct;25(10):1862-8.

17. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, Dabelea D, Bennett PH, Pi-Sunyer X, i sur. Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Dec;93(12):4774-9.

18. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med. 2005 Jun 16;352(24):2477-86.

19. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, i sur. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. N Engl J Med. 2009 Oct 1;361(14):1339-48.

20. Wexler DJ, Powe CE, Barbour LA, Buchanan T, Coustan DR, Corcoy R, i sur. Research Gaps in Gestational Diabetes Mellitus: Executive Summary of a National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Workshop. Obstet Gynecol. 2018 Aug;132(2):496-505.

21. Coe DP, Conger SA, Kendrick JM, Howard BC, Thompson DL, Bassett DR Jr, i sur. Postprandial walking reduces glucose levels in women with gestational diabetes mellitus. Appl Physiol Nutr Metab. 2018 May;43(5):531-4.

22. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. Obstet Gynecol. 2018 Feb;131(2):e49-e64.

23. Freinkel N. Banting Lecture 1980. Of pregnancy and progeny. Diabetes. 1980 Dec;29(12):1023-35.

24. Hiden U, Glitzner E, Hartmann M, Desoye G. Insulin and the IGF system in the human placenta of normal and diabetic pregnancies. J Anat. 2009 Jul;215(1):60-8.

25. Moore TR. A comparison of amniotic fluid fetal pulmonary phospholipids in normal and diabetic pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2002;186(4):641–50.

26. Dudley DJ. Diabetic-associated stillbirth: incidence, pathophysiology, and prevention. Obstet Gynecol Clin North Am. 2007 Jun;34(2):293-307.

27. Salvesen DR, Brudenell JM, Snijders RJ, Ireland R, Nicolaides K. Fetal plasma erythropoietin in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol 1993;168(1 Pt 1):88–94.

28. Metzger BE, Persson B, Lowe LP, Dyer AR, Cruickshank JK, Deerochanawong C, i sur. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: neonatal glycemia. Pediatrics. 2010 Dec;126(6):e1545-52.

29. Sewell MF, Huston-Presley L, Super DM, Catalano P. Increased neonatal fat mass, not lean body mass, is associated with maternal obesity. Am J Obstet Gynecol. 2006 Oct;195(4):1100-3.

30. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with neonatal anthropometrics. Diabetes 2009;58(2):453–9.

31. Professional Practice Committee: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. Management of Diabetes in Pregnancy: Diabetes Care 2020;43(Suppl. 1):S183–S192.

32. Murphy HR, Rayman G, Lewis K, Kelly S, Johal B, Duffield K, i sur. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. BMJ. 2008 Sep 25;337:a1680.

33. Langer O, Yogev Y, Xenakis EM, Brustman L. Overweight and obese in gestational diabetes: the impact on pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol. 2005 Jun;192(6):1768-76.

34. Chauhan SP, Grobman WA, Gherman RA, Chauhan VB, Chang G, Magann EF, i sur. Suspicion and treatment of the macrosomic fetus: a review. Am J Obstet Gynecol. 2005 Aug;193(2):332-46.

35. King JR, Korst LM, Miller DA, Ouzounian JG. Increased composite maternal and neonatal morbidity associated with ultrasonographically suspected fetal macrosomia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012 Oct;25(10):1953-9.

36. Esakoff TF, Cheng YW, Sparks TN, Caughey AB. The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol. 2009 Jun;200(6):672.e1-4.

37. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Macrosomia: ACOG Practice Bulletin, Number 216. Obstet Gynecol. 2020 Jan;135(1):e18-e35.

38. Langer O, Berkus MD, Huff RW, Samueloff A. Shoulder dystocia: should the fetus weighing greater than or equal to 4000 grams be delivered by cesarean section? Am J Obstet Gynecol. 1991 Oct;165(4 Pt 1):831-7.

39. Benedetti TJ, Gabbe SG. Shoulder dystocia. A complication of fetal macrosomia and prolonged second stage of labor with midpelvic delivery. Obstet Gynecol. 1978 Nov;52(5):526-9.

40. Beta J, Khan N, Khalil A, Fiolna M, Ramadan G, Akolekar R. Maternal and neonatal complications of fetal macrosomia: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019 Sep;54(3):308-18.

41. Black MH, Sacks DA, Xiang AH, Lawrence JM. The relative contribution of prepregnancy overweight and obesity, gestational weight gain, and IADPSG-defined gestational diabetes mellitus to fetal overgrowth. Diabetes Care. 2013 Jan;36(1):56-62.

42. Nahavandi S, Price S, Sumithran P, Ekinci EI. Exploration of the shared pathophysiological mechanisms of gestational diabetes and large for gestational age offspring. World J Diabetes. 2019 Jun 15;10(6):333-40.

43. Vieira MC, McCowan LME, North RA, Myers JE, Walker JJ, Baker PN, i sur. SCOPE consortium. Antenatal risk factors associated with neonatal morbidity in large-for-gestational-age infants: an international prospective cohort study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2018 Aug;97(8):1015-24.

44. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS. Estimation of fetal weight with the use of head, body and femur measurements: A prospective study. Am J Obstet Gynecol 1985;151:333-7.

45. Esinler D, Bircan O, Esin S, Sahin EG, Kandemir O, Yalvac S. Finding the best formula to predict the fetal weight: comparison of 18 formulas. Gynecol Obstet Invest. 2015;80(2):78-84.

46. Balsyte D, Schäffer L, Zimmermann R, Kurmanavicius J, Burkhardt T. Optimized Sonographic Weight Estimation of Fetuses over 3500 g Using Biometry-Guided Formula Selection. Ultraschall Med. 2017 Jan;38(1):60-4.

47. Faschingbauer F, Voigt F, Goecke TW, Siemer J, Beckmann MW, Yazdi B, i sur. Fetal weight estimation in extreme macrosomia (≥4,500 g): comparison of 10 formulas. Ultraschall Med. 2012 Dec;33(7):E62-E67.

48. Cesnaite G, Domza G, Ramasauskaite D, Volochovic J. The Accuracy of 22 Fetal Weight Estimation Formulas in Diabetic Pregnancies. Fetal Diagn Ther. 2020;47(1):54-9.

49. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK. Estimating fetal age: computer-assisted analysis of multiple fetal growth parameters. Radiology. 1984 Aug;152(2):497-501.

50. Persson PH, Weldner BM. Reliability of ultrasound fetometry in estimating gestational age in the second trimester. Acta Obstet Gynecol Scand. 1986;65(5):481-3.

51. Papageorghiou AT, Kemp B, Stones W, Ohuma EO, Kennedy SH, Purwar M, i sur.; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). Ultrasound-based gestational-age estimation in late pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016 Dec;48(6):719-26.

52. Hadlock FP, Deter RL, Carpenter RJ, Park SK. Estimating fetal age: effect of head shape on BPD. AJR Am J Roentgenol. 1981 Jul;137(1):83-5.

53. Law RG, MacRae KD. Head circumference as an index of fetal age. J Ultrasound Med. 1982 Sep;1(7):281-8.

54. Schmidt U, Temerinac D, Bildstein K, Tuschy B, Mayer J, Sütterlin M, i sur. Finding the most accurate method to measure head circumference for fetal weight estimation. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014 Jul;178:153-6.

55. Ogasawara KK. Variation in fetal ultrasound biometry based on differences in fetal ethnicity. Am J Obstet Gynecol. 2009 Jun;200(6):676.e1-4.

56. Liu J, Huang L, He Z, Lin S, Wang Y, Luo Y. Clinical value of genetic analysis in prenatal diagnosis of short femur. Mol Genet Genomic Med. 2019 Nov;7(11):e978.

57. Landon MB, Mintz MC, Gabbe SG. Sonographic evaluation of fetal abdominal growth: predictor of the large-for-gestational-age infant in pregnancies complicated by diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol. 1989 Jan;160(1):115-21.

58. Yan J, Yang H, Meng W, Wang Y, Shang L, Cai Z, i sur. Abdominal circumference profiles of macrosomic infants born to mothers with or without hyperglycemia in China. J Matern Fetal Neonatal Med. 2020 Jan;33(1):149-56.

59. Shepard MJ, Richards VA, Berkowitz RL, Warsof SL, Hobbins JC. An evaluation of two equations for predicting fetal weight by ultrasound. Am J Obstet Gynecol. 1982 Jan 1;142(1):47-54.

60. Warsof SL, Gohari P, Berkowitz RL, Hobbins JC. The estimation of fetal weight by computer-assisted analysis. Am J Obstet Gynecol. 1977 Aug 15;128(8):881-92.

61. Scioscia M, Scioscia F, Vimercati A, Caradonna F, Nardelli C, Pinto LR, i sur. Estimation of fetal weight by measurement of fetal thigh soft-tissue thickness in the late third trimester. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008 Mar;31(3):314-20.

62. Simcox LE, Myers JE, Cole TJ, Johnstone ED. Fractional fetal thigh volume in the prediction of normal and abnormal fetal growth during the third trimester of pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2017 Oct;217(4):453.e1-453.e12.

63. Farmer RM, Medearis AL, Hirata GI, Platt LD. The use of a neural network for the ultrasonographic estimation of fetal weight in the macrosomic fetus. Am J Obstet Gynecol. 1992 May;166(5):1467-72.

64. Schild RL, Fimmers R, Hansmann M. Fetal weight estimation by three-dimensional ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol. 2000 Oct;16(5):445-52.

65. Tuuli MG, Kapalka K, Macones GA, Cahill AG. Three-Versus Two-Dimensional Sonographic Biometry for Predicting Birth Weight and Macrosomia in Diabetic Pregnancies. J Ultrasound Med. 2016 Sep;35(9):1925-30.

66. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. N Engl J Med 2008;358:1996–2002.

67. Institute of Medicine and National Research Council. Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. Washington (DC): The National Academies Press; 2009.

68. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, i sur. STARD Group. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. BMJ. 2015 Oct 28;351:h5527.

69. Kurmanavicius J, Burkhardt T, Wisser J, Huch R. Ultrasonographic fetal weight estimation: accuracy of formulas and accuracy of examiners by birth weight from 500 to 5000 g. J Perinat Med. 2004;32(2):155-61.

70. Dudley NJ. A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005 Jan;25(1):80-9.

71. Coomarasamy A, Connock M, Thornton J, Khan KS. Accuracy of ultrasound biometry in the prediction of macrosomia: a systematic quantitative review. BJOG. 2005 Nov;112(11):1461-6.

72. Drassinower D, Timofeev J, Huang CC, Benson JE, Driggers RW, Landy HJ. Accuracy of clinically estimated fetal weight in pregnancies complicated by diabetes mellitus and obesity. Am J Perinatol. 2014 Jan;31(1):31-7.

73. Tsai PJ, Loichinger M, Zalud I. Obesity and the challenges of ultrasound fetal abnormality diagnosis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2015 Apr;29(3):320-7.

74. Maxwell C, Glanc P. Imaging and obesity: a perspective during pregnancy. AJR Am J Roentgenol. 2011 Feb;196(2):311-9.

75. Khalil A, D'Antonio F, Dias T, Cooper D, Thilaganathan B. Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). Ultrasound estimation of birth weight in twin pregnancy: comparison of biometry algorithms in the STORK multiple pregnancy cohort. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014 Aug;44(2):210-20.

76. Caravello JW, Chauhan SP, Morrison JC, Magann EF, Martin JN Jr, Devoe LD. Sonographic examination does not predict twin growth discordance accurately. Obstet Gynecol. 1997 Apr;89(4):529-33.

77. Buck Louis GM, Grewal J, Albert PS, Sciscione A, Wing DA, Grobman WA, i sur. Racial/ethnic standards for fetal growth: the NICHD Fetal Growth Studies. Am J Obstet Gynecol. 2015 Oct;213(4):449.e1-449.e41.

78. Combs CA, Rosenn B, Miodovnik M, Siddiqi TA. Sonographic EFW and macrosomia: is there an optimum formula to predict diabetic fetal macrosomia? J Matern Fetal Med. 2000 Jan-Feb;9(1):55-61.

79. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. Assessing the Fit of the Model. U Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX, urednici. Aplied Logistic Regression. 3. izd. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2013. str. 177.

80. Shmueli A, Salman L, Hadar E, Aviram A, Bardin R, Ashwal E, i sur. Sonographic prediction of macrosomia in pregnancies complicated by maternal diabetes: finding the best formula. Arch Gynecol Obstet. 2019 Jan;299(1):97-103.

81. Bryant DR, Leonardi MR, Landwehr JB, Bottoms SF. Limited usefulness of fetal weight in predicting neonatal brachial plexus injury. Am J Obstet Gynecol 1998;179:686–9.

82. Chauhan SP, Perry KG Jr, Magann EF, Lutton TC, Meydrech EF, Morrison JC. Intrapartum assessment of birth weight at term: clinical versus sonographic models using from one to four fetal parameters. J Matern Fetal Invest 1994;4:263-7.

83. Chauhan SP, Hendrix NW, Magann EF, Morrison JC, Kenney SP, Devoe LD. Limitation of clinical and sonographic estimate of birth weight: experience with 1034 parturients. Obstet Gynecol 1998;91:72-7.

84. Mikulandra F, Stojnic E, Perisa M, Merlak I, Sikic D, Zenic N. Fetal macrosomia: pregnancy and delivery. Zentralbl Gynakol 1993;115:553-61.

85. Nahum GG, Stanislaw H, Huffaker BJ. Accurate prediction of term birth weight from prospectively measurable maternal characteristics. J Reprod Med. 1999 Aug;44(8):705-12.

86. Ben-Haroush A, Yogev Y, Mashiach R, Hod M, Meisner I. Accuracy of sonographic estimation of fetal weight before induction of labor in diabetic pregnancies and pregnancies with suspected fetal macrosomia. J Perinat Med 2003;31:225-30.

87. Benson CB, Doubilet PM, Saltzman DH. Sonographic determination of fetal weights in diabetic pregnancies. Am J Obstet Gynecol 1987;156:441-4.

88. McLaren RA, Puckett JL, Chauhan SP. Estimators of birth weight in pregnant women requiring insulin: a comparison of seven sonographic models. Obstet Gynecol 1995;85:565-9.

89. Hoopmann M, Abele H, Wagner N, Wallwiener D, Kagan KO. Performance of 36 different weight estimation formulae in fetuses with macrosomia. Fetal Diagn Ther. 2010;27(4):204-13.

90. Rosati P, Exacoustos C, Caruso A, Mancuso S. Ultrasound diagnosis of fetal macrosomia. Ultrasound Obstet Gynecol 1992;2:23–9.

91. Deter RL, Harrist RB. Assessment of normal fetal growth. U: Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 1. izd. Chervenak FA, Isaacson GC, Campbell S, urednici. Boston (MA): Little, Brown and Company; 1993. str. 361.

92. Schaefer-Graf UM, Wendt L, Sacks DA, Kilavuz Ö, Gaber B, Metzner S, i sur. How many sonograms are needed to reliably predict the absence of fetal overgrowth in gestational diabetes mellitus pregnancies? Diabetes Care. 2011 Jan;34(1):39-43.

93. Sokol RJ, Chik L, Dombrowski MP, Zador IE. Correctly identifying the macrosomic fetus: improving ultrasonography-based prediction. Am J Obstet Gynecol. 2000 Jun;182(6):1489-95.

94. Hart NC, Hilbert A, Meurer B, Schrauder M, Schmid M, Siemer J, i sur. Macrosomia: a new formula for optimized fetal weight estimation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010 Jan;35(1):42-7.

95. 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 May;28(5):617-29.

96. Chang TC, Robson SC, Spencer JA, Gallivan S. Ultrasonic fetal weight estimation: analysis of inter- and intra-observer variability. J Clin Ultrasound. 1993 Oct;21(8):515-9.

97. Sarmandal P, Bailey SM, Grant JM. A comparison of three methods of assessing inter-observer variation applied to ultrasonic fetal measurement in the third trimester. Br J Obstet Gynaecol. 1989 Nov;96(11):1261-5.

98. Smulian JC, Ranzini AC, Ananth CV, Rosenberg JC, Vintzileos AM. Comparison of three sonographic circumference measurement techniques to predict birth weight. Obstet Gynecol. 1999 May;93(5 Pt 1):692-6.

99. Alsulyman OM, Ouzounian JG, Kjos SL. The accuracy of intrapartum ultrasonographic fetal weight estimation in diabetic pregnancies. Am J Obstet Gynecol. 1997 Sep;177(3):503-6.

100. Benacerraf BR, Gelman R, Frigoletto FD Jr. Sonographically estimated fetal weights: accuracy and limitation. Am J Obstet Gynecol. 1988 Nov;159(5):1118-21.

101. Tarca AL, Hernandez-Andrade E, Ahn H, Garcia M, Xu Z, Korzeniewski SJ, i sur. Single and Serial Fetal Biometry to Detect Preterm and Term Small- and Large-for-Gestational-Age Neonates: A Longitudinal Cohort Study. PLoS One. 2016 Nov 1;11(11):e0164161.

102. Neff KJ, Walsh C, Kinsley B, Daly S. Serial fetal abdominal circumference measurements in predicting normal birth weight in gestational diabetes mellitus. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013 Sep;170(1):106-10.

103. Farah N, Stuart B, Donnelly V, Rafferty G, Turner M. What is the value of ultrasound soft tissue measurements in the prediction of abnormal fetal growth? J Obstet Gynaecol. 2009 Aug;29(6):457-63.

104. Bernstein IM, Catalano PM. Influence of fetal fat on the ultrasound estimation of fetal weight in diabetic mothers. Obstet Gynecol. 1992 Apr;79(4):561-3.

105. Maruotti GM, Saccone G, Martinelli P. Third trimester ultrasound soft-tissue measurements accurately predicts macrosomia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017 Apr;30(8):972-6.

106. Kehl S, Schmidt U, Spaich S, Schild RL, Sütterlin M, Siemer J. What are the limits of accuracy in fetal weight estimation with conventional biometry in two-dimensional ultrasound? A novel postpartum study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012 May;39(5):543-8.

107. Hasenoehrl G, Pohlhammer A, Gruber R, Staudach A, Steiner H. Fetal weight estimation by 2D and 3D ultrasound: comparison of six formulas. Ultraschall Med. 2009 Dec;30(6):585-90.

108. Naef RW 3rd, Martin JN Jr. Emergent management of shoulder dystocia. Obstet Gynecol Clin North Am. 1995 Jun;22(2):247-59.

109. Chauhan SP, Gherman R, Hendrix NW, Bingham JM, Hayes E. Shoulder dystocia: comparison of the ACOG practice bulletin with another national guideline. Am J Perinatol. 2010 Feb;27(2):129-36.

110. Colton, T. Statistics in Medicine. New York: Little Brown and Company; 1974.

11. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime	Boris Lovrić
Datum rođenja	5. srpnja 1972.
Adresa:	Urije 9/2, 35400 Nova Gradiška
Zvanje	Doktor medicine
Edukacija	
1991. – 1998.	Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
1999. – 2005.	Specijalizacija iz ginekologije i opstetricije, Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb
2010. – 2012.	Subspecijalizacija iz fetalne medicine i opstetricije, Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb
2010. – danas	Upis poslijediplomskog doktorskog studija Biomedicina i zdravstvo, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku
2004.	Poslijediplomski tečaj I. kategorije „Ultrazvuk u ginekologiji i porodništvu“
2005.	Poslijediplomski tečaj I. kategorije „Ginekološka endoskopska kirurgija“
2006.	Završen kolposkopski tečaj Hrvatskog društva za kolposkopiju HLZ-a
2010.	Poslijediplomski tečaj I. kategorije „UZV pregled fetalnog srca“, Zagreb
2012.	Tečaj 3D/4D – fetalna ehokardiografija, Beograd, Srbija
2015.	Tečaj fetalne ehokardiografije, Ljubljana, Slovenija
2019.	Tečaj fetalne ehokardiografije, Šibenik

1. studeni 2019. - 30. studeni 2019.	Studijski boravak – „Fetalna ehokardiografija“, Celje, Slovenija

Radno iskustvo

1998. – 1999.	Liječnički staž, DZ Nova Gradiška
1999. – 2005.	Specijalizant iz ginekologije i opstetricije, OB Nova Gradiška
2005. – 2010.	Specijalist iz ginekologije i opstetricije, OB Nova Gradiška
2010. – 2012.	Subspecijalist iz fetalne medicine i opstetricije, OB Nova Gradiška
2012. – danas	Voditelj Odjela za ginekologiju i opstetriciju, OB Nova Gradiška

Članstva u udrugama i komorama

2017. – danas	Član Upravnog odbora Hrvatskog društva za perinatalnu medicinu HLZ-a
2010. – danas	Član Hrvatskog društva za ginekologiju i opstetriciju HLZ-a
2017. – danas	Član GO Hrvatskog liječničkog sindikata
2018. – danas	Član Povjerenstva za trajnu medicinsku edukaciju Hrvatske liječničke komore
Stručne aktivnosti	Stručna predavanja o reproduktivnom zdravlju na gradskom radiju te u srednjim školama na području grada Nove Gradiške
	Jednom tjedno sudjeluje u radu trudničke ambulante DZ Nova Gradiška

Popis publikacija:

- Lovrić B, Lasović Ž, Šoljić Z, Jukić M, Dmitrović R. Izvanmaterična trudnoća u žene korisnice oralne hormonske kontracepcije. Gynaecol Perinatol. 2006;15(4):212-3.

- Tišlarić-Medenjak D, Košec V, Kos M, Latin V, Harni V, Lovrić B. Kombinirani ultrazvučno-biokemijski probir fetalnih aneuploidija od 10. - 14. tjedna trudnoće: prvi rezultati primjene testa u Hrvatskoj. Gynaecol Perinatol. 2008;17(4):195-200.
- Tišlarić-Medenjak D, Zec I, Košec V, Ivičević-Bakulić T, Kuna K, Herman R i sur. Primjena kombiniranog ultrazvučno-biokemijskog probira fetalnih trisomija u prvom i dvostrukog biokemijskog probira u drugom tromjesečju u neugroženim trudnoćama. Gynaecol Perinatol. 2009;18(3):123-31.
- Košec V, Zec I, Tišlarić-Medenjak D, Kuna K, Šimundić AM, Lajtman-Križaić M i sur. Pregnant Women's Knowledge and Attitudes to Prenatal Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: Croatian Multicentric Survey. Coll.Antropol. 2013;37(2):483-9.
- Lovrić B, Grgić F, Juras J. Promijenjena Hadlock 2-formula za ultrazvučnu procjenu novorođenačke težine u žena s gestacijskim dijabetesom. XXX. perinatalni dani “Ante Dražančić”. Gynaecol perinatol. Zbornik radova. Đelmiš J. (Ur). Zagreb; HLZ, Hrvatsko društvo za perinatalnu medicinu, 2016. str.159-60.
- Lovrić B, Grgić F, Juras J. Modified Hadlock 2-formula for ultrasound estimation of newborns weight in GDM obese women. XXXVIII. Alpe Adria Meeting of Perinatal Medicine. Book of abstract. Đelmiš J. (Ur). Zagreb; 2016. str. 31-2.

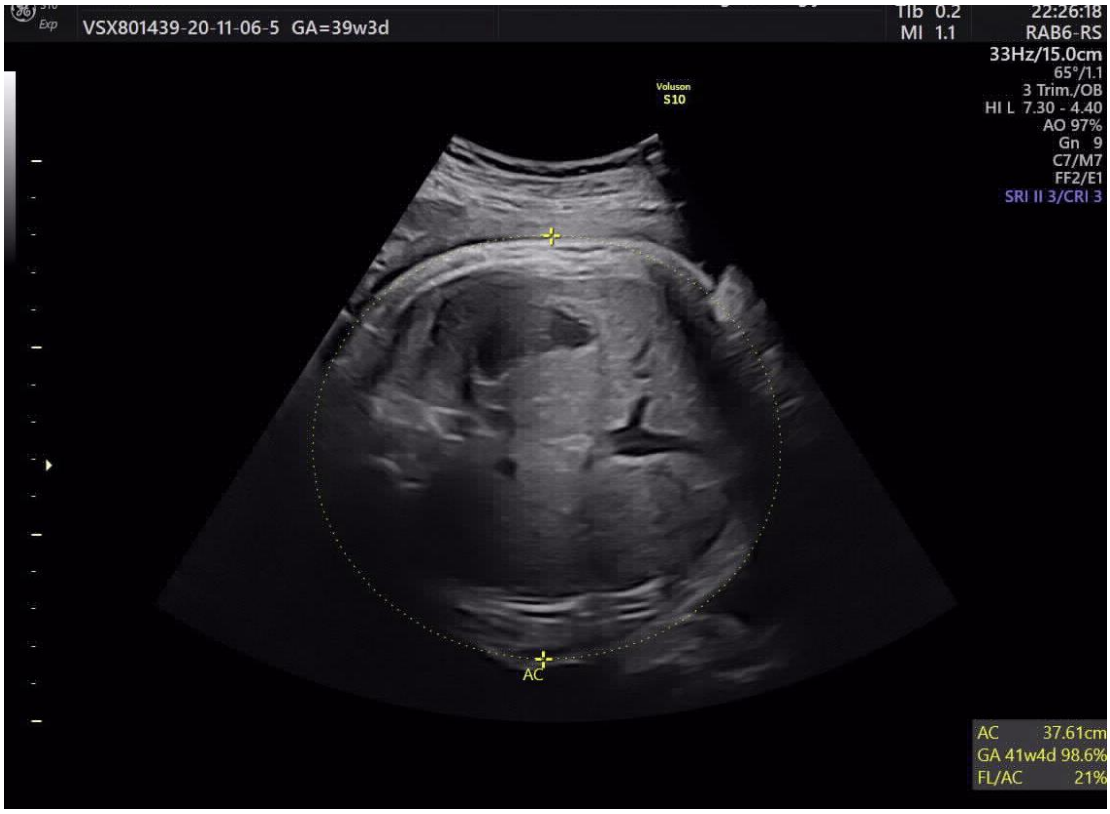
12. PRILOZI

1. Ultrazvučno mjerenje duljine biparijetalnog promjera fetusa
2. Ultrazvučno mjerenje opsega fetalnog abdomena
3. Ultrazvučno mjerenje duljine kosti natkoljenice fetusa
4. Ultrazvučno mjerenje debljine posteljice
5. Ultrazvučno mjerenje debljine potkožnog masnog tkiva

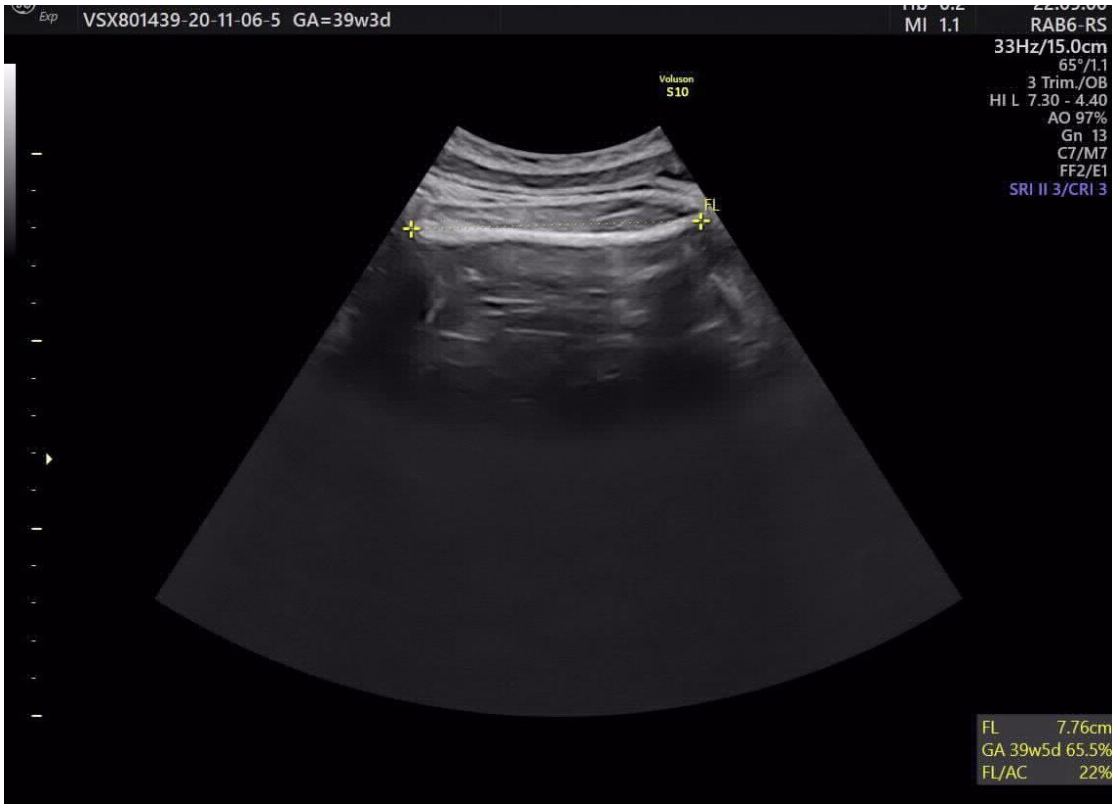
1. Ultrazvučno mjerenje duljine biparijetalnog promjera fetusa



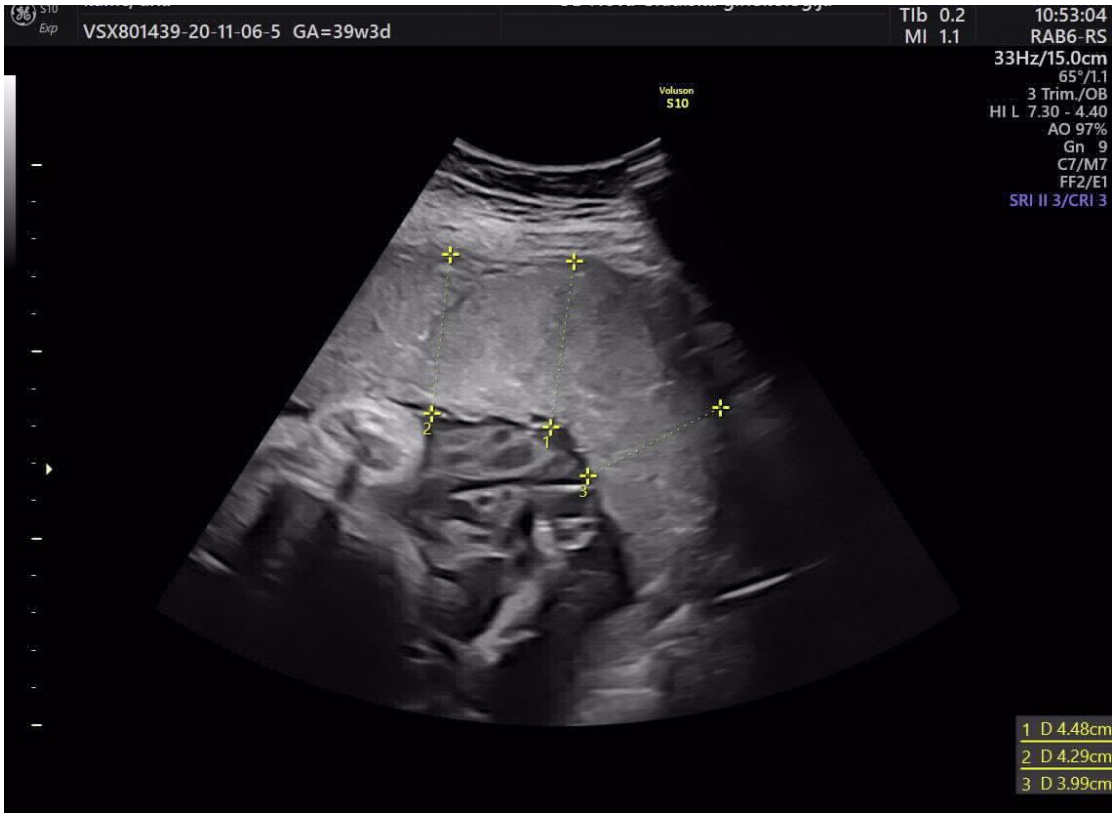
2. Ultrazvučno mjerenje opsega fetalnog abdomena



3. Ultrazvučno mjerenje duljine kosti natkoljenice fetusa



4. Ultrazvučno mjerenje debljine posteljice



5. Ultrazvučno mjerenje debljine potkožnog masnog tkiva

