

Ultrazvučna procjena fetalne mase u trudnoćama opterećenima dijabetesom

Tuškan, Tea

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:745315>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-12**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Tea Tuškan

Ultrazvučna procjena fetalne mase u trudnoćama opterećenima dijabetesom

Diplomski rad



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za perinatalnu medicinu Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Josipa Jurasca i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021/2022.

POPIS KRATICA

GDM – gestacijski dijabetes melitus

HAPO – engl. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes – Studija za hiperglikemiju i nepovoljni ishod trudnoće

OGTT – engl. oral glucose tolerance test - oralni test opterećenja glukozom

LGA – engl. large for gestational age - veliko za gestacijsku dob

BPD – engl. biparietal diameter - biparijetalni promjer

HC – engl. head circumference – opseg glave

AC – engl. abdominal circumference - opseg abdomena

FL – engl. femur length – duljina bedrene kosti

Sadržaj

Sažetak	
Summary	
1. Uvod.....	1
2. Gestacijski dijabetes melitus	3
2.1 Dijagnoza	4
2.2 Utjecaj GDM-a na majku i dijete.....	5
2.2.1 Komplikacije kod majke	5
2.2.2 Komplikacije kod fetusa	6
3. Makrosomija	8
3.1 Prevencija komplikacija.....	9
3.2 Ultrazvučna procjena fetalne mase	11
3.2.1 Fetalni parametri	12
3.2.2 Formule za procjenu fetalne mase.....	14
4. Zaključak	18
5. Zahvala	19
6. Literatura	20
7. Životopis.....	28

Sažetak

Tea Tuškan

Ultrazvučna procjena fetalne mase u trudnoćama opterećenima dijabetesom

Gestacijski dijabetes melitus je opisan kao prolazni oblik dijabetesa izazvan inzulinskom rezistencijom i disfunkcijom β -stanica gušterače tijekom trudnoće, koji se prvi put javlja ili prvi put dijagnosticira u trudnoći. Dijabetes u trudnoći značajno ugrožava zdravlje majke povećanjem rizika razvoja preeklampsije, zatim oštećenjem endotelnih stanica predisponira majku na razvoj kardiovaskularnih bolesti i povećava rizik od nastanka dijabetesa melitusa tipa 2 kasnije u životu. Kod fetusa dolazi do mogućnosti razvoja makrosomije tijekom trudnoće, zatim respiratornog distres sindroma i hipoglikemije nakon porođaja. Makrosomija je definirana kao fetalna masa veća od 4 000 g ili 4 500 g, bez obzira na gestacijsku dob. Potrebno je na vrijeme prepoznati rizične čimbenike razvoja makrosomije, kako bi se na njih moglo utjecati. Trenutno se fetalna masa procjenjuje formulama koje koriste biometrijske parametre (biparijetalni promjer, opseg abdomena, opseg glave, duljina bedrene kosti) izmjerene ultrazvukom, no preciznost procjene pada sa porastom fetalne mase veće od 4 000g. Najčešće korištene formule za procjenu fetalne mase su Hadlock i Shepard, uz koje postoje još oko 30 drugih formula. Međutim, ni jedna nije dovoljno precizna u slučaju razvoja makrosomije. Točna dijagnoza makrosomije se može postaviti tek mjerenjem mase nakon porođaja. Sprječavanje komplikacija makrosomije se provodi dijagnosticiranjem i liječenjem gestacijskog dijabetesa melitusa.

Ključne riječi: gestacijski dijabetes melitus, makrosomija, ultrazvučna procjena

Summary

Tea Tuškan

Ultrasound assessment of fetal weight in pregnancies burdened by diabetes

Gestational diabetes mellitus has been described as a transient form of diabetes caused by insulin resistance and pancreatic β -cell dysfunction during pregnancy, which first occurs or is first diagnosed in pregnancy. Diabetes in pregnancy significantly endangers the mother's health by increasing the risk of developing preeclampsia, then by damaging endothelial cells predisposes the mother to the development of cardiovascular diseases and increases the risk of developing type 2 diabetes later in life. The fetus may develop macrosomia during pregnancy, followed by respiratory distress syndrome and postpartum hypoglycemia. Macrosomia is defined as a fetal weight greater than 4000 g or 4500 g, regardless of gestational age. Risk factors for macrosomia need to be identified on time so that they can be influenced. Currently, fetal weight is estimated using biometric parameters (biparietal diameter, abdominal circumference, head circumference, femur length) measured by ultrasound, but the accuracy of the estimate decreases with an increase in fetal weight greater than 4000 g. The most commonly used formulas for fetal weight assessment are Hadlock and Shepard, together with about 30 other formulas. However, none is precise enough in the case of the development of macrosomia. An accurate diagnosis of macrosomia can only be made by measuring weight after birth. Prevention of complications of macrosomia is carried out by diagnosis and treatment of gestational diabetes mellitus.

Key words: gestational diabetes mellitus, macrosomia, ultrasound assessment

1. Uvod

Povećanje dobi majke, zajedno s povećanjem stope dijabetesa u svijetu dovelo je do povećanja stope dijabetesa u trudnoći (1). Prema podacima uzetim sa "IDF Diabetes Atlas", prevalencija gestacijskog dijabetesa melitusa u Europi 2021. godine bila je 15%, dok je u Hrvatskoj bila 4,3% (2).

Dijabetes u trudnoći prvi je put opisao Bennowitz 1824. u Njemačkoj. Opisao je klinički slučaj žene koja je u tri uzastopne trudnoće imala intenzivnu žeđ i ponavljanje glikozurije. Jedno od djece imalo je 5,5 kg pri porođaju (3). Godine 1909. profesor opstetricije, Williams, prijavio je 66 slučajeva dijabetesa u trudnoći iz literature od kojih je 55 žena imalo dijabetes prije trudnoće, 9 žena je razvilo dijabetes za vrijeme trudnoće, kod dvije žene se nije znao točan početak. Stope smrtnosti su u to vrijeme bile jako visoke, 27% za vrijeme porođaja i dodatnih 23% unutar dvije godine nakon porođaja. Cilj studije je bila interpretacija i dijagnostička uloga glikozurije u trudnoći, s obzirom da se u to vrijeme dijabetes dijagnosticirao na temelju nalaza šećera u urinu. Pokazao je da koncentracija šećera u urinu veća od 3g/L ukazuje na dijabetes, osobito ako je prisutan u ranoj trudnoći ili u prisutnosti simptoma, što bi moglo biti prvi program probira dijabetesa u trudnoći (3). Od tada do 1964. godine istraživalo se na koji način dijagnosticirati GDM i napraviti probir među ženama. Dr. O'Sullivan i Claire Mahan su 1964. objavili prve statistički utemeljene kriterije za procjenu glikemije u trudnoći koji su postali standard za otkrivanje GDM-a idućih par desetljeća. Nakon toga, Norbet Freinkel organizira prvu međunarodnu radionicu o GDM-u 1979. godine zbog nesuglasnosti oko dijagnoze GDM-a. Na njoj su prihvaćeni kriteriji O'Sullivanova i Mahana. Na četvrtoj

radionici održanoj 1997. godine prvi put je preporučeno korištenje ultrazvuka u svrhu dijagnosticiranja kongenitalnih anomalija u trudnoćama s dijabetesom. Na svakoj od radionica napravljene su modifikacije kriterija za dijagnozu GDM-a, no i dalje nisu imali utvrđeni jedinstveni pristup dijagnozi GDM-a. "The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups" (IADPSG) 2008. godine organizirao je međunarodni kongres o dijagnozi i klasifikaciji GDM-a gdje su pregledani rezultati HAPO studije, koji su prihvaćeni kao novi kriteriji za dijagnozu GDM-a koji se koriste i danas. (3)

2. Gestacijski dijabetes melitus

Jedna od glavnih prepreka u postizanju poboljšanog zdravlja majke i djeteta je gestacijski dijabetes melitus (GDM). GDM je opisan kao prolazni oblik dijabetesa izazvanim inzulinskom rezistencijom i disfunkcijom β -stanica gušterače tijekom trudnoće. Otprilike 9 – 25 % trudnoća diljem svijeta je pod utjecajem ove akutne, dugotrajne i transgeneracijske zdravstvene komplikacije (4). Definira se kao dijabetes koji se prvi put javlja ili dijagnosticira u trudnoći, što uključuje i ranije neprepoznatu poremećenu toleranciju glukoze. Najčešće nastaje u drugom tromjesečju zbog inzulinske rezistencije, koja se događa zbog brojnih hormonskih promjena (5). Fiziološke promjene u metabolizmu glukoze uočljive su već krajem prvog tromjesečja kako bi se prilagodile nutritivnom zahtjevu majke i fetusa. Vrijednost glukoze natašte smanjuje se progresivno. Razlozi tome su razrjeđenje krvi, odnosno povećanje volumena plazme na početku trudnoće, veće iskorištavanje glukoze ili nedovoljna proizvodnja u jetri. Unatoč smanjenju glukoze natašte, jetrena proizvodnja je povećana. Usto, dolazi i do povećanja inzulina natašte. Povećana proizvodnja glukoze unatoč povećanoj vrijednosti inzulina dovodi do smanjene osjetljivosti na inzulin (6). Osjetljivost inzulina se mijenja tijekom gestacije ovisno o potrebama. Za vrijeme rane gestacije, osjetljivost inzulina raste kako bi se pospješio unos glukoze u masna tkiva i time stvorila zaliha za potrebe kasne gestacije. Kako trudnoća napreduje tako lokalni i placentalni hormoni kao što su estrogen, progesteron, leptin, kortizol, placentalni laktogen i placentalni hormon rasta potiču stanje inzulinske rezistencije (7). U zdravoj trudnoći, homeostaza glukoze održana je unatoč razvijenoj rezistenciji inzulina. To se postiže zbog adekvatnog kompenzatornog povećanja sekrecije inzulina. Povećanje sekrecije

povezano je sa hiperplazijom i hipertrofijom β -stanica gušterače, u čemu također sudjeluju navedeni hormoni. U trenutku kada organizam ne reagira prikladno na razvoj inzulinske rezistencije dolazi do razvoja GDM-a (8).

Čimbenici rizika za razvoj GDM-a uključuju prekomjernu tjelesnu težinu/pretilost, zapadnjačku prehranu i nedostatak mikronutrijenata, poodmaklu dob majke i obiteljsku povijest rezistencije inzulina i/ili dijabetesa (9).

2.1 Dijagnoza

Na temelju rezultata provedene HAPO studije, uspostavljeni su kriteriji za dijagnozu GDM-a. Za dijagnozu je potrebno da barem jedna od navedenih koncentracija glukoze u venskoj plazmi majke bude jednaka ili veća od graničnih vrijednosti: a) natašte $\geq 5,1$ mmol/L, b) uz 75 grama glukoze natašte (OGTT) nakon sat vremena ≥ 10 mmol/L i nakon dva sata od opterećenja $\geq 8,5$ mmol/L. U slučaju izmjerene vrijednosti natašte veće od 7 mmol/L i dva sata nakon OGTT-a $\geq 11,1$ mmol/L, ili ako je pojedinačni slučajni nalaz veći od 11,1 mmol/L, navedeno se definira kao dijabetes u trudnoći. Dijabetes u trudnoći bude potvrđen postotkom glikiranog hemoglobina $\geq 6,5\%$ (10).

Potrebno je testirati sve trudnice na prvom prenatalnom posjetu koje do trudnoće nemaju dijagnosticiran dijabetes. Prvo se mjeri glukoza natašte. Ako ona na prvom dolasku bude manja od 5,1 mmol/L potrebno je napraviti OGTT između 24. i 28. tjedna sa 75 grama glukoze. Ako bude veća od 5,1 mmol/L postavlja se dijagnoza GDM-a. U

slučaju izmjerene vrijednosti veće od 7 mmol/L postavlja se dijagnoza dijabetesa u trudnoći (5).

2.2 Utjecaj GDM-a na majku i dijete

Važnost razumijevanja i razvoja terapije odnosno prevencije GDM-a ilustrira se brojnim komplikacijama, kratkoročnim i dugoročnim, koje utječu na zdravlje majke i djeteta (9).

2.2.1 Komplikacije kod majke

Hiperglikemija uzrokovana GDM-om može oštetiti endotelne stanice što utječe na vaskularnu disfunkciju i potiče nastanak hipertenzije (11). Poznato je da su oboje, hipertenzija i dijabetes, čimbenici rizika za razvoj preeklampsije, poremećaja koji uključuje visoki krvni tlak i proteinuriju (12). Takve oštećene endotelne stanice ostaju trajno promijenjene, što osobu predisponira na kardiovaskularne bolesti (13).

Žene kojima je dijagnosticiran GDM imaju visok rizik razvoja dijabetesa melitusa kasnije u životu. Iako se većini žena hiperglikemija smanji nakon porođaja, u prosjeku 10% žena razvije dijabetes odmah nakon porođaja dok ostalih 20% - 60% žena razvije dijabetes unutar idućih 5 – 10 godina ako se ne primjene određene intervencije s ciljem smanjenja rizika nastanka dijabetesa melitusa (14).

2.2.2 Komplikacije kod fetusa

Fetus ima ograničenu sposobnost vlastite proizvodnje glukoze, zbog čega većina glukoze dolazi od majke. Prema Pedersonovoj teoriji, ako su majčine razine glukoze visoke i nekontrolirane doći će do povećane proizvodnje fetalnog inzulina (15). Fetalni inzulin se veže i na receptore inzulina sličnog čimbenika rasta (IGF-1) što će potaknuti prekomjerni rast fetusa, odnosno makrosomiju (16). Prekomjerni rast fetusa dovodi do komplikacija tijekom porođaja, kako za dijete tako i za majku. Vaginalni porođaj može biti zakompliciran zbog mogućnosti produženog porođaja i povećanog rizika za nastanak laceracija i ruptur vaginalnog tkiva, što može dovesti do prebacivanja na neplanirani carski rez. Osim traume tkiva, postoji i rizik za nastanak atonije maternice što je jedan od uzroka poslijeporođajnog krvarenja. Jedna od najčešćih komplikacija tijekom vaginalnog porođaja za dijete je distocija ramena i Erbova paraliza (15).

Nakon porođaja, ova djeca su pod povećanim rizikom za razvoj hipoglikemije. Razlog tome je prekomjerna produkcija inzulina zbog hiperglikemije majke tijekom trudnoće čiji se izvor prekida nakon porođaja te dijete ima premale zalihe glukoze u tom trenutku. Hipoglikemija može dovesti do ozbiljnih oštećenja središnjeg živčanog sustava i kardiopulmonalnog sustava. Dugoročne posljedice uključuju mentalnu retardaciju, ponavljajuće epileptične napadaje, zaostajanje u razvoju i poremećaje osobnosti (9,15). Osim hipoglikemije, imaju i povećani rizik nastanka respiratornog distres sindroma zbog negativnog utjecaja inzulina na sintezu surfaktanta (17).

Makrosomija uzrokuje povećanu potrebu fetusa za kisikom što je okidač za eritropoezu i konačno policitemiju. Nakon što se višak stanica raspadne, dolazi do otpuštanja

bilirubina i razvoja novorođenačke žutice (15,18). U slučaju relativne hipoksije povećava se rizik od asfiksije i smrti fetusa tijekom poroda (19).

Abnormalna metabolička okolina za vrijeme gestacije utječe na razvoj fetusa, što uzrokuje nastanak dijabetesa melitusa tipa 2 kasnije u njihovom životu. Kasnije komplikacije uključuju povećani BMI tijekom djetinjstva, povišeni tlak, visoke razine kolesterola koje povisuju rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti (20).

3. Makrosomija

Dva termina se koriste za pretjerani rast fetusa, a to su "veliko za gestacijsku dob" (LGA) i "makrosomija". LGA označava fetalnu masu jednaku ili veću od 90. percentile za određenu gestacijsku dob. Makrosomija označava fetalnu masu veću od 4000g ili 4500g, bez obzira na gestacijsku dob (21).

GDM nije jedini uzrok makrosomije. Gestacijska dob veća od 39 tjedana povećava rizik od makrosomije, do čak 2,9% nakon 41. tjedna (22). Majčina već postojeća pretilost prije trudnoće povećava rizik od makrosomije. Pretjerani dobitak na masi za vrijeme trudnoće ili ako je prethodno dijete bilo teže od 4000g pri porođaju su također rizični faktori za makrosomiju. Antropometrijske studije su pokazale da se makrosomija nastala zbog GDM-a razlikuje od ostalih makrosomija. Novorođenčad koja je makrosomna zbog GDM-a majke ima više ukupne tjelesne masti, šira ramena i općenito veće opsege gornjih ekstremiteta, veće mjere kožnih nabora gornjeg dijela tijela i manje omjere opsega od glave do abdomena u usporedbi sa novorođenčadi koja je makrosomna iz drugih razloga. Navedene su razlike razlog povećanog rizika od porođajne trauma kod GDM-a (23).

Analiza podataka više od 23 000 žena u HAPO studiji pokazala je prevalenciju makrosomije od 6,7 % među 17 244 žena koje nisu pretile i nemaju GDM, zatim prevalenciju od 10,2 % među 2 791 žene koje nisu pretile ali imaju GDM. Prevalencija makrosomije među 935 žena koje su pretile i imaju GDM je 20,2% (24). Unatoč dobroj kontroli glikemije i terapiji GDM-a, rizik za makrosomiju i dalje je uvećan dva do tri puta

(25). Možemo zaključiti da iako su pretilost i GDM zasebno veliki rizični faktori za makrosomiju, zajedno imaju još veći utjecaj.

3.1 Prevencija komplikacija

Kako bi se spriječile komplikacije uzrokovane makrosomijom, potrebno je na vrijeme započeti sa intervencijama. Korisno je odmah uočiti rizične faktore koji bi doveli do razvoja makrosomije i na njih djelovati. Meta analiza 28 randomiziranih kliničkih istraživanja u kojima su sudjelovale 5 322 žene usporedila je standardnu njegu bez vježbanja i prenatalno vježbanje. Pokazala je da prenatalno vježbanje smanjuje rizik od makrosomije i LGA, bez porasta rađanja premturane djece. Također, žene koje su vježbale su imale 20% manju stopu porođaja carskim rezom (26). Žene bez kontraindikacija bi trebale biti poticane na aerobne vježbe i vježbe snage kako bi smanjile rizik od makrosomije.

Kod žena bez dijabetesa, prehrana sa nižim glikemijskim indeksom je pokazale nikakve do jako male koristi u prevenciji makrosomije dok je kod žena sa dijabetesom, kombinacija navedene prehrane i vježbanja utjecala na smanjenje rizika od makrosomije za 15% (27).

Dodavanje inzulina u terapiju GDM-a smanjuje rizik od makrosomije. Jedno kliničko ispitivanje u kojem je sudjelovalo 98 žena sa GDM-om koje su nosila djecu čiji je opseg fetalnog abdomena prelazio 75. percentilu za gestacijsku dob, pokazalo je da dodavanje inzulina u terapiju uz promjenu prehrane smanjuje rizik od makrosomije sa 45% kod onih koji su samo mijenjali prehranu na 15% (28). Ti rezultati su dosljedni i sa većim istraživanjama kao što je ACHOIS (Australian Carbohydrate Intolerance Study in

Pregnant Women). Zajedno, ti rezultati dokazuju ulogu kontrole majčine hiperglikemije u prevenciji makrosomije.

Što se tiče samog porođaja makrosomnog djeteta, postoje razna mišljenja. Studije su pokazale da je šansa za vaginalni porođaj veća kada nastupi spontani porođaj, nego kada je porođaj induciran (29). Čekanje na spontani početak porođaja ograničeno je samim gestacijskim dobom. Nakon 41. tjedna maternalna i perinatalna smrtnost raste te je potrebno inducirati porođaj. Kako nakon 37. tjedna fetus raste oko 230g po tjednu, rana indukcija porođaja je jedan od načina kako spriječiti makrosomiju i njene komplikacije (30). Za indukciju su bitna dva uvjeta: da su pluća fetusa dovoljno sazrijela i da je Bishopov indeks koji ukazuje na zrelost cerviksa ≥ 6 . Fetalna pluća u zdravoj trudnoći normalno sazrijevaju oko 37. tjedna. U trudnoći opterećenoj dijabetesom sazrijevanje je produženo zbog utjecaja inzulina na surfaktant tako da pluća sazrijevaju tek oko 38,5 tjedana. Ako cerviks nije dovoljno zreo, može doći do neuspješne indukcije i na kraju do prebacivanja na carski rez (31). Neke studije su zapravo pokazale da kod induciranih porođaja dolazi do porasta postotka broja porođaja carskim rezom bez poboljšanja perinatalnog ishoda (29).

Drugi način porođaja bio bi planirani carski rez koji se preporuča pacijentima koji očekuju makrosomno dijete, posebno onima sa GDM-om, o inzulinu ovisan dijabetes ili ako su prethodno već imali makrosomno dijete (15). Zbog prethodno navedenih razloga jako je bitno imati dovoljno precizne formule koje će točno odrediti fetalnu masu prije porođaja, o čemu će se pričati više u daljnjem tekstu.

Nakon porođaja, svako makrosomno novorođenče treba biti pregledano kako bi provjerili postoje li kongenitalne anomalije ili ako postoje posljedice porođajne traume. Potrebno je napraviti nalaze i provjeriti imaju li hipoglikemiju, policitemiju, hiperbilirubinemiju i elektrolitni disbalans. Glukoza u krvi treba provjeravati svakih sat vremena prvih 6 do 8 sati života, nakon toga koliko je potrebno. Treba odmah započeti sa dojenjem, no ako ono nije dovoljno, započinje se intravenska infuzija glukoze (15).

3.2 Ultrazvučna procjena fetalne mase

U industrijaliziranim zemljama korištenje prenatalnog ultrazvuka uvelike je zamijenilo kliničke metode za dijagnozu makrosomije. Mjerenje visine fundusa samostalno ili u kombinaciji sa mjerom udaljenosti simfize – fundusa za dijagnosticiranje makrosomije postiže osjetljivost od 10 do 43% sa pozitivnom prediktivnom vrijednošću između 28 i 53% (21,32). Niska stopa otkrivanja fetalne makrosomije sa kliničkim metodama može biti posljedica abnormalnog fetalnog položaja, oligohidramnija ili polihidramnija, zatim majčine pretilosti, manjak iskustva porodničara ili nedosljedno definirana fiksna točka fundusa. Jedna je studija pokazala da ultrazvučno mjerenje fetalnog opsega abdomena otkriva niske i visoke vrijednosti fetalne mase bolje od kliničke metode mjerenja visine fundusa u rutinskoj praksi između 37. i 41. tjedna gestacije (33). Ultrazvuk omogućuje točno i pouzdano mjerenje duljine kostiju i opseg fetalnog tijela. Dakle, čini se da je prenatalna ultrazvučna procjena fetalne mase prikladnija od kliničkih metoda. Unatoč tome, dolazi do problema jer fetus ima nepravilno trodimenzionalno tijelo različite gustoće i sastava tkiva (34).

3.2.1 Fetalni parametri

Fetalni ultrazvuk pruža nekoliko biometrijskih podataka kao što je biparijetalni promjer (BPD), opseg glave (HC), dužina bedrene kosti (FL) i opseg abdomena (AC) koji se koriste za procjenu fetalne mase.

BPD je jedan od najčešće mjerenih fetalnih parametara. Mjeri se od 12. tjedna gestacije do kraja trudnoće, ali u kasnijoj fazi trudnoće nije toliko pouzdan zbog različitih oblika glave. Mjeri se u transaksijalnoj ravnini koja presijeca talamus i treću moždanu komoru, između vanjskih strana kostiju. Koristi se za procjenu gestacije dob i fetalne mase. Preciznost je ovisna o gestacijskoj dobi. Između 12. i 26. tjedna preciznost je ± 10 do 11 dana, nakon čega pada i bude ± 3 tjedna u vrijeme termina. Više čimbenika utječe na preciznost, kao što su dob majke, paritet, težina prije trudnoće, specifične karakteristike populacije, zatim tehnički čimbenici kao što su različite tehnike mjerenja, jednostruko naspram višestrukih mjerenja. Već smo naveli da oblik glave utječe na preciznost. Najpreciznije je dok je glava jajolikog oblika. Ako je glava neobično zaobljena (brahicefalija) ili neobično produžena (dolichocefalija) mjerenja BPD-a bi mogla precijeniti ili podcijeniti gestacijsku dob (35). Kako bi utvrdili je li oblik glave prikladan, Hadlock i suradnici su usporedili BPD i frontookcipitalni promjer. Omjer ovih promjera naziva se cefalični indeks sa srednjom vrijednošću od 0,78 i normalnim rasponom od 0,70 do 0,86. Kod fetusa sa abnormalnim cefaličnim indeksom, gestacijska dob može se procijeniti korištenjem drugih fetalnih parametara, kao što je opseg glave (36).

Opseg glave (HC) može se koristiti kao zamjena za BPD. Mjeri se praćenjem vanjskog perimetra glave u istoj ravnini kao BPD ili formulom koja koristi BPD i frontooccipitalni promjer sa maksimalnom pogreškom od 6% (35).

Kada bi samo jedna fetalna mjera bila potrebna za otkrivanje makrosomije, najpouzdanija bi bila mjera opsega abdomena. Ispravan prikaz ima odlučujući utjecaj na mjerenje, zbog čega se mora prikazati transaksijalni presjek. AC se mjeri na razini fetalne jetre u najvećem promjeru, koristeći umbilikalni dio lijeve portalne vene kao orijentir (35). Bubrezi ne smiju biti vidljivi, međutim samo jedan par rebara smije biti vidljiv i tri točke okoštavanja kralježaka. Nadalje, prema Cambellu i Wilkinu točni poprečni presjek uključuje želudac (37). Mjerenje AC obuhvaća najudaljenije dijelove mekog tkiva fetusa, a ne koštani dio. Mjerenje se izvodi praćenjem vanjskog perimetra pomoću kuglice na ultrazvučnoj opremi ili jednadžbom pomoću poprečnog i anteroposteriornog promjera fetalnog abdomena (35). Fetalni AC ima najveći utjecaj na procjenu težine. Ultrazvučno izmjeren AC ≥ 35 cm u terminu ima pozitivnu prediktivnu vrijednost od 93% za fetalnu masu veću od 4 000g (38).

Sve duge kosti fetusa mogu se adekvatno izmjeriti ultrazvukom, međutim, bedrena kost je najveća, najmanje se pomiče i najlakše ju je snimiti. Bedrena kost se može vizualizirati nakon 14. tjedna trudnoće pa sve do poroda. Mjeri se duž duge osi kosti, od jednog do drugo kraja neovisno o zakrivljenosti. Vrat femura, proksimalna i distalna epifizna hrskavica moraju biti isključeni iz mjerenja. Distalna epifiza postaje ehogena u trećem tromjesečju i odvaja se od koštanog dijela, te ako se uključi u mjerenje može doći do precjenjivanja dobi. Preciznost procjene gestacijske dobi je najveća nakon 26. tjedna trudnoće, a najmanja blizu termina poroda. Biološke varijacije mogu dovesti do

netočnog mjerenja, kao i kod ostalih parametara. Potrebno je da bedrena kost bude što bliže ultrazvučnoj sondi i u paralelnoj ravnini kako bi se izbjegle netočne vrijednosti (35).

3.2.2 Formule za procjenu fetalne mase

Točna dijagnoza makrosomije može biti postavljena tek mjerenjem fetalne mase nakon rođenja. Prenatalna procjena fetalne mase je neprecizna. Iako objavljene formule za procjenu fetalne mase pokazuju korelaciju sa porođajnom masom, varijabilnost te procjene je do 20% kod većine formula. Meta analiza 29 studija pokazala je osjetljivost od 56% i specifičnost od 92% za predviđanje fetalne mase veće od 4000g. Ultrazvučna preciznost pada sa porastom fetalne mase više od 4 000g, tako da kod ultrazvučno procijenjene mase veće od 4000g točnost te procjene je samo u 33 – 44% slučajeva (39).

Najčešće korištene formule su Hadlock i Shepard, koje su unaprijed programirane na većini ultrazvučnih uređaja. Međutim, uz njih postoji još oko 30 formula za procjenu fetalne mase što još više odražava slabost metode (34). Većina formula koje se trenutno koriste povezane su sa značajnim greškama kada se predviđa da će novorođenče biti makrosomno. Na primjer, Hadlockova formula ima srednju apsolutnu postotnu pogrešku od 13% za novorođenčad veću od 4500g, dok za novorođenčad manju od 4000g ima 8% (40). Kod žena bez dijabetesa, ultrazvučna procjena fetalne mase veće od 4500g ima osjetljivost od 10 do 45%, specifičnost od 57 do 99%, pozitivnu prediktivnu vrijednost od 11 do 44% i negativnu prediktivnu vrijednost od 92 do 99% (21). Kada je porođajna masa veća od 4500g, samo 40 do 60% novorođenčadi ima masu unutar 10% ultrazvučno procijenjene vrijednosti (40). Rezultati koji pokazuju

veću točnost uglavnom se oslanjaju na manje strože kriterije za makrosomiju, kao što je masa veća od 4000g ili prelazi 90. percentilu za gestacijsku dob. Meta analiza 56 studija pokazala je osjetljivost od 56% i specifičnost od 92% za procjenu mase veće od 4 000g (39). Jedna je studija usporedila preciznost 36 različitih formula za procjenu fetalne mase i ni jedna se nije pokazala superiornijom od druge na klinički značajni način (41). Druga je studija procijenila 21 formulu i pronašla značajne varijacije u osjetljivosti (14 – 99%) i specifičnosti (64 – 99,8%). Također su zaključili da su procjene temeljene na 3 ili 4 biometrijskih parametara bolje od procjene samo na temelju opsega abdomena (42).

Osim netočnosti, ultrazvučna procjena fetalne mase predisponira žene na rizik od porođajnih komplikacija i na porod carskim rezom. U jednoj prospektivnoj studiji, ženama s klinički procijenjenom fetalnom masom većom od 3700g blizu termina učinjena je ultrazvučna procjena, a ženama s procijenjenom fetalnom masom većom od 4000g bilo je rečeno o potencijalnom riziku porođajne traume. Ako je procijenjena fetalna masa bila veća od 4500g, preporučeno je carski rez. Porod carskim rezom je udvostručen kada je ultrazvučno procijenjena fetalna masa bila veća od 4000g (54%), u usporedbi kod fetalne mase manje od 4000g (24,9%), iako je stvarna fetalna masa jednaka ili veća od 4500g izmjerena u 10,6% i 8,5% ovih grupa (43).

Stvarna fetalna masa često se podcjenjuje kada se koriste biometrijske formule za procjenu fetalne mase (44). Studija objavljena 2004. godine usporedila je pet formula za procjenu fetalne mase kod 5612 novorođenčadi. Uspoređene formule su Cambell i Wilkin, Shepard, dvije Hadlockove i Merz. Hadlock I koja koristi BPD, HC, AC i FL i Hadlock II koja koristi AC i FL se dale najstabilnije rezultate kod svih fetalnih masa.

Shepardova i Merzova formula su precjenjivale fetalnu masu, dok su je ostale podcjenjivale. Merzova formula je imala najmanji raspon i najmanju srednju razliku za fetalnu masu veću od 4 000g, što može biti rezultat toga da Merzova formula koristi BPD, koji se može preciznije izmjeriti u kasnijoj trudnoći, a ne HC. (45).

Godine 2010. objavili su novu Hartovu formulu za precizniju procjenu fetalne mase koja je uključila majčinu masu, HC, AC i FL. Uspoređena je sa sedam formula na 424 fetusa i pokazala je najmanju srednju grešku, najmanju srednju postotnu pogrešku i najmanju srednju apsolutnu postotnu grešku (46).

Studija koja je usporedila 36 formula pokazala je da je Hartova formula najpreciznija od svih. Iako je Hartova formula prepoznala sve fetuse veće od 4000g, nije ni jednog većeg od 4500g. Najveću stopu otkrivanja fetusa većih od 4500g pokazala je Hadlock IV formula koja uključuje HC, AC i FL (74,%) ali sa lažno pozitivnim postotkom od 31,5% (41).

Kako se formule za procjenu makrosomije ne bi koristile kod fetalne mase manje od 4000g, Kehl i sur. razvili su formulu koja uvrštava $AC \geq 36\text{cm}$. Ponavljana mjerenja AC dovela su do osjetljivosti od 84% i specifičnosti od 100% kod procjene fetalne mase iznad 90. percentile (34,47).

Postoje i pokušaji korištenja trodimenzionalnog ultrazvuka kod procjene fetalne mase (48,49), vjerujući da će njime doći do preciznijih procjena budući da se smatra da je fetalna masa izravno proporcionalna fetalnom volumenu. No, trodimenzionalni ultrazvuci još nisu dovoljno rasprostranjeni i potrebno je znanje i iskustvo kako bi se postigli značajni rezultati.

Objavljena je i studija u kojoj se pokušava procijeniti makrosomija u prvom trimestru na temelju određenih majčinih karakteristika (mase, visine, prethodnog rađanja makrosomnog novorođenčeta, pušenja, povijesti kronične hipertenzije i dijabetesa melitusa) i rezultata markera (nuhalni nabor, β – HCG, PAPP – A). Navedeni markeri bili su značajno viši kod makrosomog fetusa nego kod onih bez makrosomije (50).

4. Zaključak

Ultrazvuk i dalje ostaje zlatni standard procjene fetalne mase, iako kod GDM-a još nije postigao svoju ulogu u prevenciji komplikacija makrosomije. Potrebno je nastaviti istraživati nove oblike formule koje će precizno odrediti fetalnu masu veću od 4 000g i na taj način pomoći ginekolozima u donošenju odluka na temelju "evidence based medicine", a ne samo na iskustvu.

Primjer studije koja je pomogla utvrditi kriterije dijagnoze za GDM na globalnoj razini je HAPO studija, čiji primjer treba slijediti i poticati takva istraživanja u svrhu pronalaska najboljih kriterija za procjenu fetalne mase.

Za sada ostaje da je najbolje liječenje makrosomije prevencija nastanka. To postizemo pravovremenim uočavanjem rizičnih faktora, probirom trudnica na GDM i propisivanjem ogovarajuće terapije bilo to promjenom životnih navika ili farmakoterapijom.

5. Zahvala

Zahvaljujem mentoru doc. dr. sc. Josipu Jurasu na uloženom vremenu i savjetima oko izrade ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem roditeljima, Aniti i Darku, te sestrama, Ivi i Anji, na podršci tijekom cijelog školovanja.

Zahvaljujem se kolegama, koji su postali prijatelji, i dečku Toniju na pruženoj motivaciji kada je najviše trebala.

6. Literatura

1. Feig DS, Corcoy R, Jensen DM, Christopher J. Diabetes in pregnancy outcomes: a systematic review and proposed codification of definitions. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015 May 7;37:680–90. doi: 10.1002/dmrr.2640
2. IDF Diabetes Atlas, 10. izd. [Internet]. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2021 [pristupljeno 14.06.2022.] Dostupno na: <https://diabetesatlas.org/data/en/indicators/14/>
3. Negrato CA, Gomes MB. Historical facts of screening and diagnosing diabetes in pregnancy. *Diabetol Metab Syndr.* 2013;5(1):1–8. doi: 10.1186/1758-5996-5-22
4. Alejandro EU, Mamerto TP, Chung G, Villavieja A, Gaus NL, Morgan E, i sur. Gestational diabetes mellitus: a harbinger of the vicious cycle of diabetes. *Int J Mol Sci.* 2020;21(14):1–21. doi:10.3390/ijms21145003
5. Đelmiš J, Ivanišević M, Juras J, Herman M. Dijagnoza hiperglikemije u trudnoći. Diagnosis of hyperglycemia in pregnancy. *Gynaecol Perinatol.* 2010 [pristupljeno 25.5.2022.];19(2):86–9. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/68422?lang=en>
6. Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2007 Dec;50(4):938–48. doi: 10.1097/GRF.0b013e31815a5494
7. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SB, Sims EAH. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Dec;165(6 Pt 1):1667–72. doi: 10.1016/0002-

9378(91)90012-g

8. Cianni G Di, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Prato S Del. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003 July-Aug;19(4):259–70. doi: 10.1002/dmrr.390. PMID: 12879403
9. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*. 2018 Oct 26;19(11):1–21. doi: 10.3390/ijms19113342
10. Lovrić B. Prilagodba Hadlock 2-formule za predviđanje mase novorođenčeta u trudnica oboljelih od gestacijskoga dijabetesa melitusa i s prekomjernim porastom tjelesne mase u trudnoći [Disertacija]. Osijek: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek; 2021 [pristupljeno 13.05.2022.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:458366>
11. Dharmashankar K, Widlansky ME. Vascular endothelial function and hypertension: insights and directions. *Curr Hypertens Rep*. 2010 Dec;12(6):448-55. doi: 10.1007/s11906-010-0150-2
12. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation*. 2011 Jun 21;123(24):2856-69. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853127
13. Shostrom DC V, Sun Y, Oleson JJ, Ferguson TS. History of gestational diabetes mellitus in relation to cardiovascular disease and cardiovascular risk factors in US

- women. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017 Jun;8:1–6. doi: 10.3389/fendo.2017.00144
14. Buchanan TA, Xiang AH, Page KA. Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy. *Nat Rev Endocrinol*. 2012 Nov;8(11):639–49. doi:10.1038/nrendo.2012.96
 15. Kamana KC, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Ann Nutr Metab*. 2015 [pristupljeno 20.5.2022.];66(Suppl 2):14-20. Dostupno na: <https://www.jstor.org/stable/48507203>
 16. 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. doi: 10.1111/j.1469-7580.2008.01035.x
 17. Moore TR. A comparison of amniotic fluid fetal pulmonary phospholipids in normal and diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Apr;186(4):641–50. doi: 10.1067/mob.2002.122851
 18. Salvesen DR, Michael Brudenell J, Snijders RJM, Ireland RM, Nicolaidis KH. Fetal plasma erythropoietin in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168(1):88–94. doi: 10.1016/S0002-9378(12)90891-1
 19. Dudley DJ. Diabetic-associated stillbirth: incidence, pathophysiology, and prevention. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2007 Jun;34(2):293–307. doi: 10.1016/j.ogc.2007.03.001

20. Tam WH, Ching R, Ma W, Ozaki R, Li AM, Ho M, i sur. In utero exposure to maternal hyperglycemia increases childhood cardiometabolic risk in offspring. *Diabetes Care*. 2017 May;40(5):679-86. doi: 10.2337/dc16-2397
21. Jackson R, States U. Clinical management guidelines for obstetrician - gynecologists. 2020;135(173):18–35.
22. Hamilton BE, Ph D, Martin JA, Osterman MJK, Curtin SC, Mathews TJ. Births: final data for 2014. *Natl Vital Stat Rep*. 2015;64(12):2007–14.
23. Nasrat H, Abalkhail B, Fageeh W. Anthropometric measurements of newborns of gestational diabetic mothers: does it indicate disproportionate fetal growth? *J Matern Fetal Med*. 1997 Sep-Oct;6(5):291–5. doi: 10.1002/(SICI)1520-6661(199709/10)6:5<291::AID-MFM10>3.0.CO;2-O
24. Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, McCance DR, Dyer AR, Metzger BE, i sur. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2012 Apr;35(4):780-6. doi: 10.2337/dc11-1790
25. Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM. The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Sep; 191(3):964-8. doi: 10.1016/j.ajog.2004.05.052
26. Wiebe HW, Boulé NG, Chari R, Davenport MH. The effect of supervised prenatal exercise on fetal growth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2015 May;125(5):1185–94. doi: 10.1097/AOG.0000000000000801

27. Muktabhant B, Ta L, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Diet or exercise, or both, for preventing excessive weight gain in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun 15;(6):CD007145. doi: 10.1002/14651858.CD007145
28. Buchanan TA, Kjos SL, Montoro MN, Wu PY, Madrilejo NG, Gonzalez M, Nunez V, Pantoja PM, Xiang A. Use of fetal ultrasound to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild gestational diabetes. 1994 Apr;17(4):275–83. doi: 10.2337/diacare.17.4.275
29. Sanchez-Ramos L, Bernstein S, Kaunitz AM. Expectant management versus labor induction for suspected fetal macrosomia: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2002 Nov;100(5 Pt 1):997–1002.
30. Cheng YW, Sparks TN, Laros RK, Nicholson JM, Caughey AB. Impending macrosomia: will induction of labour modify the risk of caesarean delivery? *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2012;119(4):402–9. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.03248.x
31. Friesen CD, Miller AM, Rayburn WF. Influence of spontaneous or induced labor on delivering the macrosomic fetus. *Am J Perinatol*. 1995 Jan;12(1):63–6. doi: 10.1055/s-2007-994404
32. O'Reilly-Green, C, Divon M. Sonographic and clinical methods in the diagnosis of macrosomia. *Clin Obstet Gynecol*. 2000 Jun;43(2):309–20. doi: 10.1097/00003081-200006000-00008
33. Kayem G, Grangé G, Bréart G, Goffinet F. Comparison of fundal height

- measurement and sonographically measured fetal abdominal circumference in the prediction of high and low birth weight at term. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Nov;34(5):566–71. doi: 10.1002/uog.6378
34. Bamberg C, Hinkson L, Henrich W. Prenatal detection and consequences of fetal macrosomia. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(3):143–8. doi: 10.1159/000341813
 35. MacGregor SN, Sabbagha RE. Assessment of gestational age by ultrasound. *The Global Library of Women's Medicine.* 2008. doi: 10.3843/GLOWM.10206
 36. 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. doi: 10.2214/ajr.137.1.83
 37. Campbell S, Wilkin D. Ultrasonic measurement of fetal abdomen circumference in the estimation of fetal weight. *Br J Obstet Gynaecol.* 1975 Sep;82(9):689-97. doi: 10.1111/j.1471-0528.1975.tb00708.x
 38. Jazayeri A, Heffron JA, Phillips R, Spellacy WN. Macrosomia prediction using ultrasound fetal abdominal circumference of 35 Centimeters or more. *Obstet Gynecol.* 1999 Apr;93(4):523–6. doi: 10.1016/s0029-7844(98)00520-1
 39. Malin GL, Bugg GJ, Takwoingi Y, Thornton JG. Antenatal magnetic resonance imaging versus ultrasound for predicting neonatal macrosomia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2016 Jan;123(1):77–88. doi: 10.1111/1471-0528

40. Scioscia M, Vimercati A, Selvaggi LE, Ceci O, Vicino M. Estimation of birth weight by two-dimensional ultrasonography. *Obstet Gynecol.* 2008 May;111(1):57–65. doi: 10.1097/01.AOG.0000296656.81143.e6
41. 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. doi: 10.1159/000299475
42. Melamed N, Yogev Y, Meizner I, Mashiach R, Ben-haroush A. Sonographic prediction of fetal macrosomia: the consequences of false diagnosis. *J Ultrasound Med.* 2010 Feb;29(2):225-30. doi: 10.7863/jum.2010.29.2.225
43. Weiner Z, Ben-shlomo I, Beck-fruchter R, Goldberg Y, Shalev E. Clinical and ultrasonographic weight estimation in large for gestational age fetus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002 Oct 10;105(1):20–4. doi: 10.1016/s0301-2115(02)00140-9
44. Dudley NJ. A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005 Jan;25(1):80–9. doi: 10.1002/uog.1751
45. Kurmanavicius J, Burkhardt T, Huch R. Ultrasonographic fetal weight estimation : accuracy of formulas and accuracy of examiners by birth weight from 500 to 5000 g. *J Neonatal Perinatal Med.* 2004 Jan;32(2):155–61. doi: 10.1515/jpm.2004.028
46. 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. doi: 10.1002/uog.7493

47. 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. doi: 10.1002/uog.10094
48. Chang F, Liang RI, Ko H, Yao BL, Chang CH, Yu CH. Three-dimensional ultrasound-assessed fetal thigh volumetry in predicting birth weight. *Obstet Gynecol.* 1997 Sep 1;90(3):331–9. doi: 10.1016/S0029-7844(97)00280-9
49. Liang RI, Chang FM, Yao BL, Chang CH, Yu CH, Ko HC. Predicting birth weight by fetal upper-arm volume with use of three-dimensional ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Sep;177(3):632-8. doi: 10.1016/s0002-9378(97)70157-1
50. Poon LC, Karagiannis G, Stratieva V, Syngelaki A, Nicolaides KH. First-trimester prediction of macrosomia. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(2):139-47. doi: 10.1159/000318565

7. Životopis

Tea Tuškan rođena je 8. listopada 1996. godine. Završila je Osnovnu školu Slave Raškaj u Ozlju, nakon čega je upisala Gimnaziju Karlovac. Medicinski fakultet u Zagrebu upisuje 2016. godine.

Tijekom studija biva članicom rukometne sekcije fakulteta te postaje voditeljica iste. Sudjeluje kao studentski koordinator u kliničkom istraživanju PANORAMA – HF u pedijatrijskoj populaciji.