

# Значај одређивања нивоа феритина у серуму труднице у предвиђању рађања новорођенчади телесне масе мале за гестациони узраст

Љубомир Милашиновић<sup>1</sup>, Немања Вишњевац<sup>1</sup>, Мирјана Богавац<sup>1</sup>, Зорица Грујић<sup>1</sup>, Љиљана Младеновић Сегеди<sup>1</sup>, Јована Паунковић<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиника за гинекологију и акушерство, Клинички центар Војводине, Нови Сад, Србија;

<sup>2</sup>Служба за здравствену заштиту жена, Дом здравља Нови Сад, Нови Сад, Србија

## КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Интраутерини застој у расту плода је један од водећих узрока перинаталног морбидитета и mortalитета. Како каузална терапија не постоји, превиђање интраутериног застоја у расту је приоритетни задатак перинаталне заштите.

**Циљ рада** Циљ рада је био да се одређивањем нивоа феритина у серуму и елемената црвене крвне лозе трудница између 30. и 32. гестационе недеље издвоји група жена код којих се може очекивати настанак застоја у расту плода.

**Методе рада** Испитивање је било проспективно и обухватило је 220 здравих трудница, а урађено је у Клиници за гинекологију и акушерство Клиничког центра Војводине и Клиничком лабораторијуму од 1. марта 2008. до 30. новембра 2009. године. Свим трудницама одређиване су вредности: феритина, еритроцита, хемоглобина, хематокрита, леукоцита и тромбоцита.

**Резултати** Новорођенчад телесне масе мале за гестациони узраст родило је 8,1% испитаница. Вредности еритроцита, хемоглобина и хематокрита биле су статистички значајно веће код жена чија су деца имала телесну масу малу за гестациони узраст. Код мајки деце мале тежине на рођењу ниво феритина у серуму био је у просеку за 6,4 g/l виши него код мајки које су родиле бебе нормалне тежине ( $p < 0,005$ ). ROC анализа је показала да је код трудница чији је ниво феритина већи од 13,6  $\mu\text{g/l}$ , број еритроцита већи од  $3,76 \times 10^{12}/\text{l}$  и вредност хемоглобина већа од 117 g/l у периоду 30–32. недеље трудноће значајно већа вероватноћа рађања детета малог за гестациони узраст ( $p < 0,05$ ).

**Закључак** Изостанак смањења вредности феритина у серуму и елемената црвене крвне лозе у крви здраве труднице између 30. и 32. недеље трудноће може са великом вероватноћом указати на развој интраутерине ретардације раста плода.

**Кључне речи:** трудноћа; интраутерини застој у расту плода; феритин; еритроцити; хемоглобин; хематокрит

## УВОД

Инциденција рађања деце телесне масе мале за гестациони узраст у општој популацији је 3–10% [1]. Интраутерини застој у расту плода (ИУЗР) је, после превременог рођења, други водећи узрок перинаталног морбидитета и mortalитета [2, 3]. Код новорођенчади телесне масе мање од 2.500 грама у термину порођаја бележи се од три до пет пута већи перинатални mortalитет у односу на новорођенчад чија телесна маса на рођењу у термину одговара вредности 50. перцентила. Они су изложени повећаном ризику од интрапарталног феталног дистреса, интраутерине хипоксије, поремећаја неуралног развоја, аспирације меконијума, интраутерине смрти, постнаталне хипогликемије или хипокалцемије и могућем настанку дијабетеса тип 2, гојазности, хипертензије, кардиоваскуларних и аутоимунских болести у одраслом добу [1, 4–9].

Интраутерини раст плода зависи од генетских фактора (20%), али и матерналних и плацентарних фактора (80%) [3]. Плацентарна инсуфицијенција и поремећена ну-

тритивна функција постељице је један од најчешћих фактора настанка асиметричног ИУЗР [10]. Сматра се да код оштећења нутритивне функције постељице прво долази до оштећења сложених механизма преноса хранљивих материја, као што је гвожђе [11]. Због тога очекивано снижење нивоа феритина у крви труднице између 30. и 32. недеље трудноће изостаје [12]. Хронична фетална хипоксемија, настала као последица плацентарне инсуфицијенције, утврђена је код 30% новорођенчади рођене с телесном масом малом за гестациони узраст [3].

Веома је битно из опште популације трудница издвојити оне код којих постоји ризик од рађања деце телесне масе мале за гестациони узраст, поставити дијагнозу на време, адекватно даље пратити трудноћу и одредити оптимално време и начин порођаја.

## ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се одређивањем нивоа феритина у серуму, броја еритроцита, хемоглобина и хематокрита код трудница између

## Correspondence to:

Mirjana BOGAVAC  
Klinika za ginekologiju i  
akušerstvo  
Klinički centar Vojvodine  
Branimira Čosića 37  
21000 Novi Sad  
Srbija  
mbogavac@yahoo.com

30. и 32. гестационе недеље издвоји група жена код којих је могуће очекивати рођење детета телесне масе мале за гестациони узраст.

## МЕТОДЕ РАДА

Студија је рађена у Клиници за гинекологију и акушерство Клиничког центра Војводине у Новом Саду и Клиничком лабораторијуму од 1. марта 2008. до 30. новембра 2009. године. У планирано проспективно испитивање укључено је 220 здравих трудница у првим недељама трећег триместра трудноће с нормалним клиничким и ултразвучним налазима и лабораторијским анализама у актуелној трудноћи. Оптималан број испитаница неопходних за статистичку анализу израчунат је помоћу инциденције испитивања појаве и очекиване статистичке значајности ( $p < 0,05$ ). Испитивање је трајало годину дана. Све труднице су пре истраживања упознате са циљем и начином испитивања и дале су свој писани пристанак за укључивање у студију. Истраживање је одобрила Етичка комисија.

Критеријуми за укључивање жена у студију били су: трудноћа старости 30–32. гестационе недеље (израчунато на основу датума последње менструације), редован менструални циклус, гестациона старост потврђена ултразвучном биометријом у првом триместру (између 8. и 13. недеље трудноће), нормални лабораторијски налази у првом и другом триместру трудноће и порођај у термину. Критеријуми за искључење жена из студије били су: хронична болест труднице (нефропатија, хипертензија, исхемијска кардиопатија, малигни тумори, хронична анемија, дијабетес мелитус, инфекција током трудноће и пушење током трудноће) и конгениталне малформације новорођенчета.

На првом прегледу свим трудницама урађени су процена телесне масе, раст и стање плода и узета крв за анализу. Процена телесне масе, раст и стање плода дати су на темељу података добијених ултразвучном биометријом, одређивањем биофизичког профила према параметрима Петриковског (*Petrikovsky*) [10] и доплер анализом протока крви кроз *a. umbilicalis* и *a. cerebri media*. Крв за анализу узимана је из кубиталне вене пре доручка, а одређивани су: број еритроцита, леукоцита и тромбоцита, хематокрит, концентрација хемоглобина, ниво феритина и С-реактивног протеина (*CRP*). Контролни клинички и ултразвучни прегледи обављани су сваке две недеље.

Вредности феритина одређиване су имунометријским тестом за квантитативно одређивање у хуманом серуму на анализаторима марке *Olympus* уз коришћење истоимених феритин-реагенса (суспензија полистиренских латекс партикула униформне величине, обложених поликлонским зечјим антиферитин антителом).

После порођаја издвојена је студијска група од 17 трудница које су родиле децу телесне масе мање од 10 перцентила према важећим стандардима за нашу популацију [11]. Контролна група је обухватила 193 труднице које су родиле еутрофичну децу. Од 220 трудница

у 30–32. недељи трудноће укључених у студију 10 је током истраживања искључено: код три труднице се након 32. гестационе недеље развила хипертензија, код две труднице дошло је до појаве гестационог дијабетеса, четири труднице су се породиле пре навршене 37. недеље гестације, а један узорак крви је био конттаминирани фибрином, те се није могло приступити одређивању нивоа феритина.

Статистичка обрада података урађена је применом програма *Statsoft Statistica*.

## РЕЗУЛТАТИ

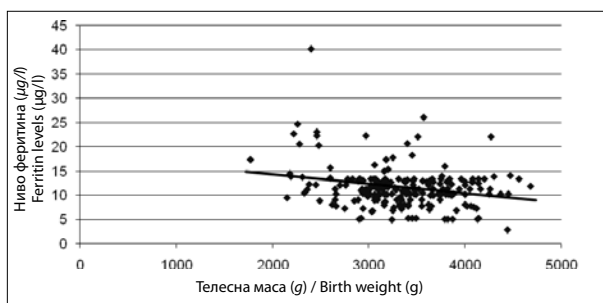
Код 210 трудница које су завршиле испитивање инциденција новорођенчади телесне масе мале за гестациони узраст била је 8,1%, док је 91,9% трудница родило еутрофичну децу. У групи новорођенчади мале телесне масе рођено је 11 девојчица (64,71%) и шест дечака (35,29%). У укупном узорку рођено је 107 девојчица и 103 дечака. Анализом  $\chi^2$ -тестом утврђено је да је добијена разлика статистички значајна.

Разлике у старости породиља ( $27,8 \pm 5,7$  и  $28,0 \pm 5,67$  година) и гестационом узрасту у тренутку порођаја ( $267 \pm 6,13$  и  $271 \pm 7,68$  дана) између две испитиване групе нису биле статистички значајне (Табела 1). Према важећим критеријумима за анемију у трудноћи (ниво хемоглобина мањи од  $110 \text{ g/l}$  и ниво хематокрита мањи од 31%), у студијској групи ниједна трудница није била анемијна, док је у контролној групи 47,44% трудница било малокрвно. Број еритроцита, хематокрит и концентрација хемоглобина код трудница студијске групе ( $3,93 \pm 0,29 \times 10^{12}/l$ ;  $35,65 \pm 2,83 \text{ g}$ ;  $128 \pm 9,69 \text{ g/l}$ ) били су значајно виши него код испитаница контролне групе ( $3,45 \pm 0,29 \times 10^{12}/l$ ;  $32,91 \pm 2,5 \text{ g}$ ;  $112,38 \pm 13,23 \text{ g/l}$ ). И поред тога што је просечан број леукоцита код испитаница студијске групе ( $12,6 \times 10^9/l$ ) био статистички значајно већи ( $p < 0,05$ ) него у контролној групи ( $10,95 \times 10^9/l$ ), ни код једне труднице број леукоцита није био ван опсега референтних вредности за трудноћу ( $4,0$ – $14,9 \times 10^9/l$ ). Одступања у леукоцитној формули није било, а вредности *CRP* ( $< 6 \text{ }\mu\text{g/l}$  код свих жена) потврдиле су да нема инфекције ни у једној испитиваној групи. Ниво феритина у серуму трудница студијске групе ( $17,54 \pm 7,84 \text{ }\mu\text{g/l}$ ) био је у просеку за  $6,4 \text{ }\mu\text{g/l}$  виши него код испитаница контролне групе ( $11,11 \pm 3,24 \text{ }\mu\text{g/l}$ ), што је статистички значајна разлика ( $p < 0,05$ ). Корелација између телесне масе новорођенчади и нивоа феритина у серуму трудница има мали коефицијент корелације ( $r = -0,24$ ) и негативну линију тренда (Графикон 1). Разлике у вредности Апгар скова у првом и петом минуту између студијске ( $9,2 \pm 0,53$  и  $9,6 \pm 0,49$ ) и контролне групе ( $9,3 \pm 0,79$  и  $9,7 \pm 0,49$ ) нису биле статистички значајне (Табела 1).

Анализом сензитивности и специфичности различитих вредности феритина у серуму трудница утврђен је праг одлучивања од  $13,6 \text{ }\mu\text{g/l}$ . *ROC* (енгл. *receiver operating characteristic*) анализом предвиђања појаве терминске новорођенчади смањене телесне масе помоћу

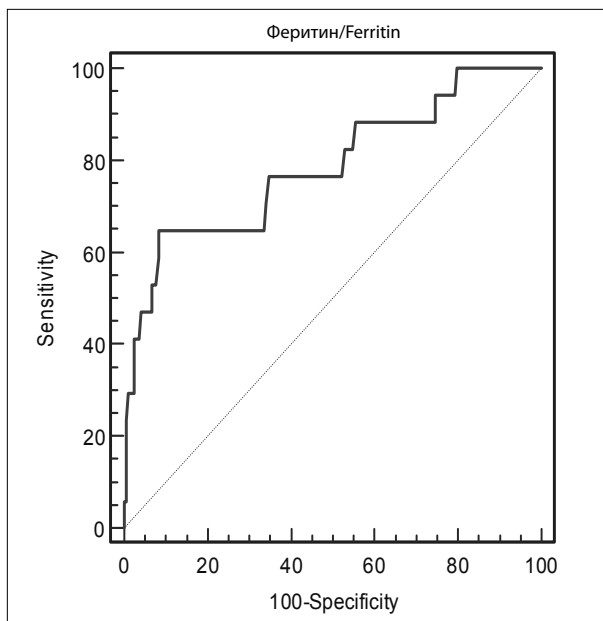
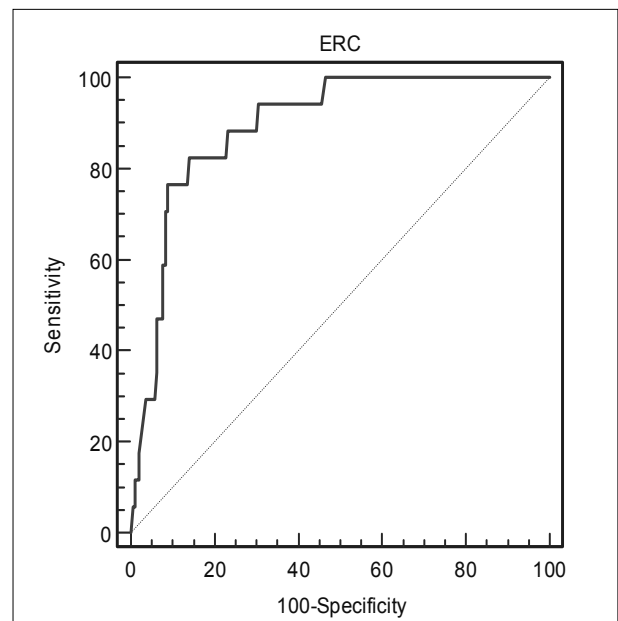
**Табела 1.** Средње вредности (и стандардна девијација) одређиваних параметара код трудница које су родиле децу телесне масе мале за гестациони узраст и оних које нису (контролна група)**Table 1.** Mean (SD) of the variables studied in pregnant women with and without low birth weight (control group) newborns for gestational age

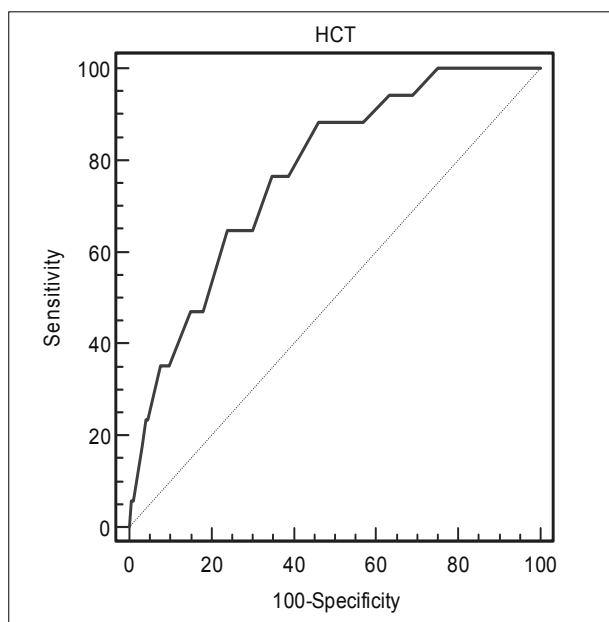
Параметар Parameter	Контролна група Controls		Мала тежина на рођењу Low birth weight		p
	X (SD)	95% CI	X (SD)	95% CI	
Старост мајке (године) Mother's age (years)	28.0 (5.67)	27.2–28.9	27.8 (5.7)	22.1–28.2	>0.05
Гестациони узраст (дани) Gestational age (days)	271 (7.68)	270–272	267 (6.13)	264–270	>0.05
Еритроцити ( $\times 10^{12}/l$ ) Erythrocytes ( $\times 10^{12}/l$ )	3.45 (0.29)	3.41–3.49	3.93 (0.23)	3.82–4.02	<0.005
Хемоглобин (g/l) Hemoglobin (g/l)	112.38 (13.23)	110.52–114.24	128 (9.69)	123.4–132.6	<0.005
Хематокрит Hematocrit	32.91 (2.59)	32.55–33.27	35.65 (2.83)	34.3–36.98	<0.001
Леукоцити ( $\times 10^9/l$ ) Leucocytes ( $\times 10^9/l$ )	10.95 (1.91)	10.69–11.21	12.58 (1.92)	11.67–13.49	<0.005
Феритин ( $\mu g/l$ ) Ferritin ( $\mu g/l$ )	11.11 (3.24)	10.65–11.57	17.54 (7.84)	13.81–21.25	<0.005
Апгар скор у 1. минуту Apgar score 1 <sup>st</sup> min	9.3 (0.79)	9.19–9.41	9.2 (0.53)	8.95	>0.05
Апгар скор у 5. минуту Apgar score 5 <sup>th</sup> min	9.7 (0.49)	9.63–9.77	9.6 (0.49)	9.37–9.83	>0.05

**Графикон 1.** Корелација телесне масе новорођенчади и нивоа феритина у крви мајке ( $r=-0,24$ )**Graph 1.** Correlation of birth weight and blood ferritin levels in pregnant women ( $r=-0.24$ )

нивоа феритина у серуму труднице (30–32. гестациона недеља) добија се вредност од 0,78 (95%CI 0,72–0,83), што је веома добра предиктивна способност вредности нивоа феритина ( $p<0,0001$ ) (Графикон 2).

Анализом сензитивности и специфичности броја еритроцита у крви труднице утврђен је праг одлучивања од  $3,76 \times 10^{12}/l$ . ROC анализом предвиђања појаве терминске новорођенчади смањене телесне масе помоћу броја еритроцита из крви мајке (30–32. гестациона недеља) добија се вредност од 0,89 (95%CI 0,84–0,93), што је веома добра предиктивна способност вредности нивоа еритроцита ( $p<0,0001$ ) (Графикон 3).

**Графикон 2.** ROC анализа предвиђања рођења деце смањене телесне масе помоћу нивоа феритина из крви мајке**Graph 2.** ROC curve of prediction of low birth weight according to blood ferritin levels in pregnant women**Графикон 3.** ROC анализа предвиђања рођења деце смањене телесне масе помоћу броја еритроцита (ERC) из крви мајке**Graph 3.** ROC curve of prediction of low birth weight according to number of erythrocytes (ERC) in blood of pregnant women



**Графикон 4.** ROC анализа предвиђања рођења деце смањене телесне масе помоћу вредности хематокрита (HCT) мајке

**Graph 4.** ROC curve of prediction of low birth weight according to hematocrit (HCT) in blood of the pregnant women

Анализом сензитивности и специфичности вредности хематокрита у крви труднице утврђен је праг одлучивања од 32,9%. ROC анализом предвиђања појаве терминске новорођенчади смањене телесне масе помоћу вредности хематокрита из крви мајке (30–32. гестациона недеља) добија се вредност од 0,77 (95%CI 0,70–0,82), што је веома добра предиктивна способност вредности нивоа хематокрита ( $p < 0,0001$ ) (Графикон 4).

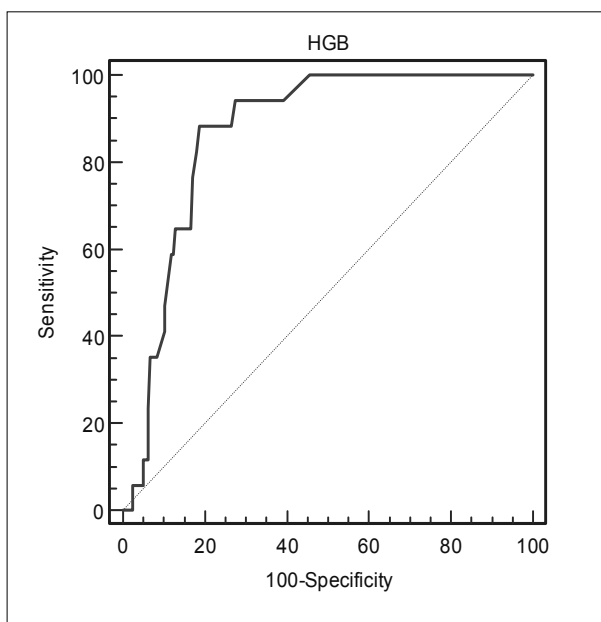
Анализом сензитивности и специфичности различитих вредности хемоглобина у крви труднице утврђен је праг одлучивања од 117 g/l. ROC анализом предвиђања појаве терминске новорођенчади смањене телесне масе помоћу вредности хемоглобина из крви мајке (30–32. гестациона недеља) добија се вредност од 0,86 (95%CI 0,81–0,9), што је веома добра предиктивна способност вредности нивоа хемоглобина ( $p < 0,0001$ ) (Графикон 5).

Методом логистичке регресије, односно при деловању више варијабли (вредност феритина, еритроцита, хемоглобина) на појаву новорођенчади смањене телесне масе рођене у термину, посматрано за случајеве високе статистичке значајности ( $p < 0,05$ ), добијени су нивои значајности за сваку од ових варијабли (Табела 2).

**Табела 2.** Вредности варијабли обрађених методом логистичке регресије

**Table 2.** Value of variables according to logistic regression method

Варијабла Variable	Коефицијент Coefficient	Стандардна грешка Standard deviation	$p$
Феритин Ferritin	0.16	0.067	0.0154
Број еритроцита Erythrocytes	3.61	1.11	0.0012
Хемоглобин Hemoglobin	0.073	0.025	0.0039



**Графикон 5.** ROC анализа предвиђања рођења деце смањене телесне масе помоћу вредности хемоглобина (HGB) мајке

**Graph 5.** ROC curve of prediction of low birth weight according to hemoglobin (HGB) levels in blood of the pregnant women

## ДИСКУСИЈА

Чињеница да се ИУЗР плода најчешће дијагностикује у трећем триместру трудноће и резултати пренаталних и постнаталних мерења тежине плода, односно новорођенчета и постељице, који су корелирани са гестационим узрастом, у случајевима без потврђене генетске болести и патогномоничних налаза, указали су на то да је ИУЗР могућа последица поремећене онтогенезе постељице. Хистолошка испитивања су показала да нарушена онтогенеза ресица с последичним смањењем плацентне баријере и хемодинамским поремећајима лежи у основи највећег броја (80–85%) случајева ИУЗР. Она су указала на могућност да хематолошке анализе могу имати значај у предвиђању ИУЗР плода [13–16].

Светлосна и електронска микроскопија постељице након терминског порођаја показује двојаки вид промене – заустављену онтогенезу терминалних ресица или ангиоматозу зрелих интермедијарних ресица [17]. Доминантна појава зрелих интермедијарних ресица и ограничено постојање терминалних ресица упућују на то да је материјални супстрат ИУЗР поремећен развој плацентног крвотока [18, 19]. На ово указују и поремећаји дијастолног протока крви кроз пупчану артерију потврђени доплером [20].

Нарушена онтогенеза ресица са смањењем плацентне баријере и хемодинамским поремећајима који додатно ограничавају ову баријеру отежавају размену материја између крви мајке и крви плода – што се прво манифестује смањењем транспорта олигоелемената (Fe, Cu, Co, Zn, Se), витамина Бе-групе ( $B_1, B_6, B_{12}$ ) и фолне киселине – доводећи до поремећаја метаболизма и хипоксемије плода. Смањено издвајање ки-

сеоника из еритроцита мајчине крви интервилозних простора излаже ресице већем притиску кисеоника, чиме се успоставља стање релативне „хипероксије“ крви интервилозног простора. Пошто „хипероксија“ условљава смањење стварања васкуларног ендотелног фактора раста (*VEGF*), а тиме и гранање капилара, стање „хипероксије“ интервилозног простора подстиче даљу регресију онтогенезе постељице и постаје додатни замајац ИУЗР. Ово стање отежава и повећање концентрације хемоглобина у еритроцитима труднице, што је највероватније реактивни одговор труднице који је покренуо хипоксични плод [17, 19].

Основне хематолошке анализе (крвна слика) трудница рађене у првим недељама трећег триместра трудноће показале су да труднице које су родиле новорођенчад мале телесне масе за гестациони узраст имају статистички значајно веће вредности броја еритроцита, концентрације хемоглобина и хематокрита него труднице које су родиле еутрофичну новорођенчад [21, 22, 23]. Наши налази су потврдили налазе других аутора са статистичком значајности на нивоу  $p < 0,005$ .

Резултати статистичких анализа предвиђања рађања новорођенчади мале телесне масе у термину порођаја помоћу броја еритроцита, концентрације хемоглобина и хематокрита добијених анализом мајчине крви између 30. и 32. недеље трудноће су контрадикторни [24]. Оптимални праг одлучивања у нашем узорку је за број еритроцита био  $3,76 \times 10^{12}/l$ , концентрација хемоглобина је била  $117 g/l$ , а хематокрит 32,9. С овим вредностима можемо очекивати да ће се родити дете мале телесне масе за узраст са сензитивношћу 81,2–88,2% и специфичношћу 53,9–86%. Вредности добијене ROC анализом (0,77–0,86; 95%CI 0,70–0,90) указују на веома добру предиктивну вредност испитиваних хематолошких параметара.

Класичне студије су показале да су резерве гвожђа код младих и здравих жена у репродуктивном периоду граничне. Ова нестабилна ситуација утиче на хематолошки одговор током трудноће. Због тога одређивање броја еритроцита, концентрације хемоглобина и хематокрита има релативни значај у предвиђању рађања деце телесне масе мале за гестациони узраст. Током трудноће концентрација гвожђа се смањује, тако да и вредности феритина опадају: за 32% током првог триместра, за 39% у другом триместру и за чак 53% у трећем триместру [25, 26]. Најниже вредности током трудноће феритин достиже између 30. и 32. недеље, након чега се његова концентрација одржава на константном нивоу [24, 25]. Смањење нивоа феритина је у корелацији са смањењем резерви гвожђа у организму мајке настале због повећане потрошње (од стране мајке, постељице и плода) и хемодилуције [25]. Код трудница са ИУЗР бележи се виши ниво феритина у крви због смањене екстракције гвожђа и ослобађања феритина од стране постељице [27, 28, 29]. Клиничка запажања и хистолошка испитивања показала су да је ИУЗР последица нарушене онтогенезе постељице са смањењем плацентне баријере и плацентне перфузије, што омета размену материја између крви мајке

и крви плода, али током патофизиолошких збивања долази и до оштећења паренхима постељице, која је веома богата феритином, те тако ослобођени феритин проузрокује додатно повећање концентрације феритина у крви мајке [25].

Пошто смањење екстракције гвожђа претходи клиничком развоју ИУЗР плода, верује се да праћење нивоа феритина у крви мајке може бити поуздан параметар у предвиђању развоја застоја раста плода уколико се очекивано смањење нивоа феритина не деси у току трећег триместра трудноће. Сматра се да жене код којих је концентрација феритина већа од  $15 \mu g/l$  у 30–32. гестационој недељи трудноће имају четири и по пута већу шансу да роде дете мале тежине на рођењу у термину трудноће [12, 15]. Недостатак гвожђа и анемија плода доводе до повећане синтезе хормона који ослобађа кортикотропин (*CRH*), што доводи до повећаног лучења феталног кортизола који спречава раст плода [25, 26].

Наше истраживање је доказало слабу корелацију између вредности телесне масе новорођенчета и нивоа феритина у крви мајке одређеном између 30. и 32. недеље гестације ( $r = -0,24$ ). Оптималан праг одлучивања за вредности феритина у крви труднице у овом периоду био је већи од  $13,6 \mu g/l$ . При овим вредностима, са сензитивношћу од 64,7% и специфичношћу од 91,7%, може се тврдити да ће се развити ИУЗР плода. Слични подаци добијени су и у истраживањима других аутора [5, 15, 22, 25]. ROC анализом предвиђања појаве рађања деце смањене телесне масе у термину порођаја помоћу нивоа феритина добијеног из крви мајке између 30. и 32. недеље трудноће добија се вредност од 0,78 (95%CI 0,72–0,83), што указује на веома добру предиктивну вредност одређивања нивоа феритина ( $p < 0,0001$ ).

Инфекција доводи до повећања нивоа феритина услед повећаног лучења инфламаторних цитокина који индукују синтезу феритина, а самим тим може доћи и до појаве лажно позитивних резултата. Ради искључења постојања инфекције било које етиологије, одређивани су број леукоцита, леукоцитна формула и ниво *CRP* у крви испитиваних трудница. Ни код једне жене налази нису били ван физиолошких опсега који важе за трудноћу. Други аутори у сличним радовима нису утврђивали број леукоцита [30].

Методом логистичке регресије, односно при деловању неколико варијабли на појаву терминске новорођенчади мале телесне масе за гестациони узраст, посматрано за случајеве високе статистичке значајности ( $p < 0,05$ ), добијени су следећи нивои значајности: за вредност феритина  $p = 0,0154$ , за број еритроцита  $p = 0,0012$  и за ниво хемоглобина  $p = 0,0039$ .

## ЗАКЉУЧАК

Концентрација феритина у серуму трудница је користан и добар показатељ трофобласне активности постељице. Изостанак смањења вредности феритина

при нивоу већем од 15 g/l у крви здраве труднице између 30. и 32. недеље гестације може указати на смањен пренос микронутријената од мајке ка плоду, што с великом вероватноћом води развоју ИУЗР. Број

еритроцита већи од  $4,0 \times 10^{12}/l$ , концентрација хемоглобина већа од 120 g/l и хематокрит већи од 34 повећава вероватноћу рађања деце телесне масе мале за гестациони узраст.

## ЛИТЕРАТУРА

- Wallace JM, Regnault TR, Limesand SW, Hay WW, Anthony RV. Investigating the causes of low birth weight in contrasting ovine paradigms. *J Physiol.* 2005; 565(1):19-26.
- McIntire DD, Bloom SL, Casey BM. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med.* 1999; 340(16):1234-8.
- Mandruzzato G. Intrauterine growth restriction (IUGR): Guidelines for definition, recognition and management. *Archives of Perinatal Medicine.* 2008; 14(4):7-8.
- Allen L. Biological mechanisms that might underlie iron's effects on fetal growth and preterm birth. *J Nutr.* 2001; 131:581-9.
- Shankaran S, Das A, Bauer CR. Fetal origin of childhood disease: intrauterine growth restriction in term infants and risk for hypertension at 6 years of age. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006; 160(9):977-81.
- Myatt L. Placental adaptive responses and fetal programming. *J Physiol.* 2006; 572(1):25-30.
- Jansson T, Powell TL. Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches. *Clin Sci.* 2007; 113(1):1-13.
- Soubasi V, Petridou S, Sarafidis K, Tsantali Ch, Diamanti E, Buonocore G, et al. Association of increased maternal ferritin levels with gestational diabetes and intra-uterine growth retardation. *Diabetes Metab.* 2010; 36(1):58-63.
- Shao J, Lou J, Rao R, Georgieff MK, Kaciroti N, Felt BT, et al. Maternal serum ferritin concentration is positively associated with newborn iron stores in women with low ferritin status in late pregnancy. *J Nutr.* 2012; 142(11):2004-9.
- Petrikovsky BM, Smith-Levitin M, Gross B. Weighted biophysical profile score-ready for clinical use. *Isr J Obstet Gynecol.* 1998; 9:77-9.
- Nikolić Lj. Intrauterusni rast živorođene dece. *Jugoslavenska pedijatrija.* 1973; 16:131-8.
- Hsu WY, Wu CH, Hsieh CT, Lo HC, Lin JS, Kao MD. Low body weight gain, low white blood cell count and high serum ferritin as markers of poor nutrition and increased risk for preterm delivery. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2013; 22(1):90-9.
- Milašinović Lj, Milin J. IUGR-posledica poremećaja ontogeneze posteljice. In: Radunović N, editor. *Novine u perinatalnoj medicini, III knjiga.* Beograd: Udruženje za perinatalnu medicinu Jugoslavije; 1998. p.83-6.
- Milašinović Lj. Fetalna nutricija i malnutricija. In: Stefanović S, Moglgorić S, editors. *Ishrana zdravog i bolesnog novorođenčeta.* Novi Sad: Ar NS; 2008. p.29-51.
- Nahum R, Brenner O, Zahalka MA, Traub L, Quintana F, Moroz C. Blocking of the placental immune-modulatory ferritin activates Th 1 type cytokines and affects placenta development, fetal growth and the pregnancy outcome. *Hum Reprod.* 2004; 19(3):715-22.
- Bresani CC, Braga MC, Felisberto DF, Tavares-de-Melo CE, Salvi DB, Batista-Filho M. Accuracy of erythrogram and serum ferritin for the maternal anemia diagnosis (AM): a phase 3 diagnostic study on prediction of the therapeutic responsiveness to oral iron in pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013; 13:13.
- Chaddaha V, Viero S, Huppertz B, Kingfom J. Developmental biology of the placenta and origins of placental insufficiency. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2004; 9(5):357-69.
- Mayhew TM, Wijesekara J, Baker PN, Oug SS. Morphometric evidence that villous development and fetoplacental angiogenesis are compromised by intrauterine growth restriction but not by preeclampsia. *Placenta.* 2004; 25(10):829-33.
- Torry DS, Hinrichs M, Torry RJ. Determinants of placental vascularity. *An J Reprod Immunol.* 2004; 51(4):257-68.
- Milašinović Lj, Grujić Z. Značaj doplerskih pretraga u predikciji i određivanju stepena hipoksije ploda. In: *Zbornik radova. V kongres ultrazvuka, ginekologije i perinatalne medicine.* Beograd: ECHO Sinergija; 2008. p.110-11.
- Madhavan Nair K, Bhaskaram P, Balakrishna N, Ravinder P, Sesikeran B. Response of hemoglobin, serum ferritin, and serum transferrin receptor during iron supplementation in pregnancy: a prospective study. *Nutrition.* 2004; 20(10):896-9.
- Langini SH, se Portela ML, Lazzari A, Ortega Soler CR, Lonnerdal B. Do indicators of maternal iron status reflect placental iron status at delivery? *J Trace Elem Med Biol.* 2006; 19(4):243-9.
- Borna S, Abdollahi A, Mizaei F. Predictive value of mid-trimester amniotic fluid high-sensitive C-reactive protein, ferritin and lactate dehydrogenase for fetal growth restriction. *Indian J Pathol Microbiol.* 2009; 52(4):498-500.
- Uberos J, Molina A, Munoz A. Blood ferritin levels in pregnant women as an estimator of low birth weight? *Prenat Neonat Med.* 2000; 5:177-81.
- Morasso Mdel C, Molero J, Vinocur P, Acosta L, Paccussi N, Raselli S. Iron deficiency and anemia in pregnant women from Chaco, Argentina. *Arch Latinoam Nutr.* 2002; 52(4):336-43.
- Lee JI, Kang SA, Kim SK, Lim HS. A cross sectional study of maternal iron status of Korean women during pregnancy. *Nutr Res.* 2002; 22(12):1377-88.
- Cogswell EM, Parvanta I, Ickes L, Yip R, Brittenham MG. Iron supplementation during pregnancy, anemia, and birth weight: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2003; 78:773-81.
- Ronnenberg AG, Wood RJ, Wang X, Xing H, Chen C, Chen D. Preconception hemoglobin and ferritin concentrations are associated with pregnancy outcome in a prospective cohort of Chinese women. *J Nutr.* 2004; 134(10):2586-91.
- Dugdale AE. Predicting iron and folate deficiency anaemias from standard blood testing: the mechanism and implications for clinical medicine and public health in developing countries. *Theor Biol Med Model.* 2006; 3:34.
- Montoya Romero Jde J, Castelazo Morales E, Valerio Castro E, Velázquez Cornejo G, Nava Muñoz DA, Escárcega Preciado JA, et al; Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología. Review by expert group in the diagnosis and treatment of anemia in pregnant women. *Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología. Ginecol Obstet Mex.* 2012; 80(9):563-80.

## Significance of Serum Ferritin Level in the Prediction of Delivery of Low Birth Weight Newborns for Gestational Age

Ljubomir Milašinović<sup>1</sup>, Nemanja Višnjevac<sup>1</sup>, Mirjana Bogavac<sup>1</sup>, Zorica Grujić<sup>1</sup>, Ljiljana Mladenović Segedi<sup>1</sup>, Jovana Paunković<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Gynecology and Obstetrics, Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad, Serbia;

<sup>2</sup>Department for Women's Health Care, Primary Health Care Center, Novi Sad, Serbia

### SUMMARY

**Introduction** Intrauterine growth restriction is one of the leading causes of prenatal morbidity and mortality. As there is no causal therapy, prediction of intrauterine growth retardation is one of the priorities of prenatal healthcare.

**Objective** The purpose of this study was to analyze blood ferritin level, and erythrocyte, hemoglobin and hematocrit count in pregnant women between 30-32 weeks of gestation and to set apart those with a possible development of intrauterine growth restriction.

**Methods** A prospective study was conducted that included 220 healthy pregnant women between 30-32 gestational weeks. The study was done at the Clinical Center of Vojvodina, Department of Obstetrics and Gynecology Novi Sad and Clinical laboratory from March 1, 2008 to November 30, 2009. Serum ferritin level, hemoglobin, hematocrit and erythrocyte count were determined from blood samples of all pregnant women.

**Results** After term delivery, 8.1% of pregnant women gave birth to low birth weight babies for gestational age but without anemia. The value of ferritin, hemoglobin, hematocrit and erythrocyte was significantly higher in women with low birth weight babies. In mothers with low birth weight newborns serum ferritin level was on the average for 6.4 g/l higher than in mothers with normal weight newborns ( $p < 0.005$ ). Statistically, ROC curve analysis showed that the pregnant women with the ferritin level above 13.6  $\mu\text{g/L}$ , and with erythrocyte count  $> 3.76 \times 10^{12}/\text{L}$ , hemoglobin  $> 117 \text{ g/L}$  and hematocrit  $> 32.9\%$ , in the period of 30-32 weeks of gestation, also had a significantly higher probability of having a low birth weight newborn for gestational age ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion** Based on the level of ferritin and other parameters in the period of 30-32 weeks of gestation, we can predict pregnant women in whom we can expect development of intrauterine growth restriction.

**Keywords:** pregnancy; intrauterine growth restriction; serum ferritin; erythrocytes; hemoglobin; hematocrit

Примљен • Received: 12/05/2011

Прихваћен • Accepted: 29/03/2013