

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Dr Relja R. Lukić

**ZNAČAJ HEMODINAMSKIH I BIOHEMIJSKIH
POKAZATELJA PRVOG TRIMESTRA TRUDNOĆE
U PROCENI RIZIKA ZA NASTANAK
KOMPLIKACIJA POREMEĆAJA PLACENTACIJE**

DOKTORSKA DISERTACIJA

BEOGRAD, 2016. god.

UNIVERSITY OF BELGRADE

MEDICAL FACULTY

Dr Relja R. Lukić

**IMPORTANCE OF PREGNANCY FIRST
TRIMESTER HEMODYNAMICAL AND
BIOCHEMICAL PARAMETERS USAGE IN RISK
ASSESSMENT OF PLACENTAL DISTURBANCE
COMPLICATIONS**

DOCTORAL DISERTATION

BELGRADE, 2016.

MENTOR

Prof. dr Milan Đukić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE ZA OCENU I ODBRANU DOKTORSKE DISERTACIJE

Prof. dr Darko Plećaš, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, predsednik komisije

Prof. dr Željko Miković, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, član komisije

Prof. dr Mirjana Bogavac, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, član komisije

Najsrdačnije se zahvaljujem svom mentoru Prof. dr Milanu Đukiću, mom prvom učitelju i prijatelju, na izuzetnoj naučnoj i stručnoj pomoći, konstruktivnom kriticismu, kao i na neizmernoj podršci pruženoj ne samo tokom pripreme i izrade ove doktorske teze.

Veliku zahvalnost dugujem Prof. dr Željku Mikoviću koji me je uveo u čudesan svet velike perinatologije. Učeći od njega učinilo mi se da je lako raditi ovaj posao.

Veliku pomoć u izradi ove disertacije pružile su mi kolege lekari i medicinske sestre Odeljenja visokorizičnih trudnoća i Odeljenja za ultrazvučnu dijagnostiku ginekološko akušerske klinike GAK „Narodni Front“.

Zahvaljujem se Gordani, Aleksi i Ani na bezgraničnoj podršci, ljubavi i razumevanju, onome što samo porodica može da pruži.

Relja Lukić

ZNAČAJ HEMODINAMSKIH I BIOHEMIJSKIH POKAZATELJA PRVOG TRIMESTRA TRUDNOĆE U PROCENI RIZIKA ZA NASTANAK KOMPLIKACIJA POREMEĆAJA PLACENTACIJE

SAŽETAK

Uvod: Cilj ovog istraživanja je mogućnost predikcije razvoja preeklampsije (PE), intrauterusnog zastoja u rastu ploda (IUZR), abrupcije placente (AP) i intrauterusne smrti ploda (FMU) pojedinačnom i kombinovanom upotrebom niskih vrednosti plazma-proteina-A povezanog sa trudnoćom (PAPP-A) i slobodne beta-subjedinice humanog-horionskog-gonadotropina (free-βHCG), kao i visokih srednjih vrednosti doplerskog pulsatilnog-indeksa (PI) uterinih arterija u prvom trimestru trudnoće.

Metodologija: Serumski PAPP-A, free-βHCG i srednji doplerski-PI su određivani tokom 11-13⁺⁶ nedelja gestacije kod normotenzivnih nulipara sa jednoplodnom trudnoćom. Pacijentkinje su ispunjavale minimum jedan od tri navedena kriterijuma: ekstremno niske vrednosti PAPP-A ($PAPP-A \leq 0.52 MoM$), free-βHCG ($free-\beta HCG \leq 0.56 MoM$) i ekstremno visok srednji doplerski-PI ($PI \geq 2.52$).

Rezultati: Od 85 trudnica, njih 14 (16.5%) je razvilo PE, 14 (16.5%) IUZR, 7 (8.2%) AP i 1 (1.2%) FMU. ROC-analiza je identifikovala PAPP-A i PI, kao kontinualne varijable, sa značajnom prediktivnom moći za razvoj PE ($p=0.001$; $p=0.002$), IUZR ($p=0.045$; $p=0.004$) i AP ($p=0.009$; $p=0.011$). Ista analiza je utvrdila da free-βHCG nema prediktivnu moć za razvoj PE ($p=0.709$), IUZR ($p=0.142$) i AP ($p=0.141$). Kombinovani prediktivni model kategorijalnih varijabli ($PAPP-A \leq 0.52 MoM + PI \geq 2.52$) je pokazao značajnu prediktivnu moć za razvoj PE ($OR=5.83$, $95\%CI=1.217-27.297$, $p=0.027$), ali ne i za razvoj IUZR ($OR=2.171$, $95\%CI=0.622-7.576$, $p=0.224$) i AP ($OR=5.143$, $95\%CI=0.591-44.742$, $p=0.138$).

Zaključak: Ova istraživanje je pokazalo da niske vrednosti PAPP-A i povišene srednje vrednosti doplerskog-PI prvog trimestra trudnoće, kao pojedinačne varijable, imaju značajan prediktivni kapacitet za razvoj PE, IUZR i AP. Ekstremno niske vrednosti PAPP-A i ekstremno visoke srednje vrednosti

doplerskog-PI u kombinovanom prediktivnom modelu prvog trimestral trudnoće, pokazuju značajnu prediktivnu moć za razvoj PE.

Ključne reči: PAPP-A, PI, free- β HCG, preeklampsija, intrauterusni zastoj u rastu ploda, abrupcija placente.

NAUČNA OBLAST: Medicina

UŽA NAUČNA OBLAST: Ginekologija

IMPORTANCE OF PREGNANCY FIRST TRIMESTER HEMODYNAMICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS USAGE IN RISK ASSESSMENT OF PLACENTAL DISTURBANCE COMPLICATIONS

SUMMARY

Background: The objective of this study was prediction of preeclampsia (PE), intrauterine-growth-retardation (IUGR), placental abruption (PA) and intrauterine fetal death (IFD) development using extreme low first-trimester pregnancy-associated-plasma-protein-A (PAPP-A), extreme low free-beta-human-chorionic-gonadotropin (free- β HCG) levels and increased Doppler pulsatility index (PI) of uterine arteries, as a single and combined predictors.

Methods: First-trimester serum PAPP-A, free- β HCG and Doppler mean-PI measurement was performed between 11-13⁺⁶ gestation weeks in nulliparous, normotensive, singleton pregnancies. Patients had to have at least one out of three following criteria: extremely low PAPP-A ($\text{PAPP-A} \leq 0.52\text{MoM}$), extremely low free- β HCG ($\text{free-}\beta\text{HCG} \leq 0.56\text{MoM}$) and extremely high mean-PI ($\text{PI} \geq 2.52$).

Results: Of 85 pregnant women PE, IUGR, PA and IFD were recorded in 14 (16.5%), 14 (16.5%), 7 (8.2%) and 1 (1.2%) cases, respectively. The ROC-curve analysis identified PAPP-A and PI, as single continuous variables, to be a significant predictors of PE ($p=0.001$, $p=0.002$, respectively), IUGR ($p=0.045$, $p=0.004$, respectively) and PA ($p=0.009$, $p=0.011$, respectively) development. The same analysis identified free- β HCG to be a non-significant predictor of PE ($p=0.709$), IUGR ($p=0.142$) and PA ($p=0.141$). A prediction model included combined categorical variables ($\text{PAPP-A} \leq 0.52 \text{ MoM} + \text{PI} \geq 2.52$) found to be significantly associated with PE ($\text{OR}=5.83$, $95\%\text{CI}=1.217\text{-}27.297$, $p=0.027$), and non-significant for IUGR ($\text{OR}=2.171$, $95\%\text{CI}=0.622\text{-}7.576$, $p=0.224$) and PA ($\text{OR}=5.143$, $95\%\text{CI}=0.591\text{-}44.742$, $p=0.138$).

Conclusion: Our study suggests that the first-trimester extreme low PAPP-A and increased Doppler mean-PI levels, as a single predictors, have significant predictive capability for PE, IUGR and PA development, while extreme low PAPP-A

and increased Doppler mean-PI levels in combined model, have significant predictive capability only for PE development.

Key words: PAPP-A, PI, free- β HCG, preeclampsia, intrauterine growth retardation, placental abruption.

SCIENTIFIC AREA: Medicine

SPECIALISATION: Gynecology

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1 Patofiziologija poremećaja placentacije	3
1.2 Animalne studije	7
1.3 Komplikacije poremećaja placentacije	8
1.3.1 Hipertenzivni poremećaji u trudnoći	8
1.3.2 Intrauterusni zastoj u rastu ploda	10
1.3.3 Abrupcija placente	11
1.3.4 Intrauterusna smrt ploda	12
1.4 Faktori rizika za pojavu komplikacija poremećaja placentacije	13
1.4.1 Faktori rizika vezani za trudnoću	13
1.4.2 Hronični faktori rizika	14
1.4.3 Nasledni faktori rizika	17
1.4.4 Ostali faktori rizika	
1.5 Faktori koji utiču na smanjenje relativnog rizika za pojavu preeklampsije i drugih komplikacija poremećaja placentacije	19
1.5.1 Acetilsalicilna kiselina	19
1.5.2 Heparin	20
1.5.3 Kalcijumski suplementi	20
1.5.4 Antioksidansi	21
1.5.5 Omega 3 masne kiseline – Riblje ulje	22
1.5.6 Pušenje cigareta	22
1.6 Biohemijski pokazatelji prvog trimestra trudnoće i poremećena placentacija	23
1.6.1 Angiogeni faktori – placentni faktor rasta i vazoendotelijalni faktor rasta	25
1.6.2 Antagonisti angiogenih faktora rasta	26
1.6.3 Mokraćna kiselina	27
1.6.4 Placentni protein 13	27

1.6.5 Plazma protein A povezan sa trudnoćom	28
1.6.6 Humani horionski gonadotropin	28
1.6.7 Globulin koji se vezuje za polni hormon	29
1.6.8 Adiponektin	30
1.6.9 Apolipoprotein E	30
1.6.10 Inhibin A i Aktivin A	31
1.6.11 Markeri inflamacije	32
1.6.12 Urinarni biohemijski parametri	33
1.7 Hemodinamski pokazatelji prvog trimestra trudnoće i poremećena placentacija	34
1.7.1 Ultrazvučni Dopplerski indeksi uteroplacentne cirkulacije	34
1.7.2 Arterijski krvni pritisak	37
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	39
3. MATERIJAL I METODE	41
3.1 Izvori podataka	41
3.2 Prikupljeni podaci	42
3.2.1 Biofizički podaci	42
3.2.2 Podaci o poremećajima u posmatranoj trudnoći	42
3.2.3 Biohemijski pokazatelji	43
3.2.4 Hemodinamski pokazatelji	44
3.3 Statistička obrada podataka	45
3.3.1 Zavisne varijable	45
3.3.2 Nezavisne varijable	45
3.3.3 Indeksna grupa	45
3.3.4 Statistička analiza	45
4. REZULTATI	47
4.1 Osnovne karakteristike ispitivane populacije pacijenata	47
4.2 Uticaj biofizičkih, biohemijskih i hemodinamskih pokazatelja prvog trimestra trudnoće na pojavu preeklampsije	52

4.2.1 Uticaj biofizičkih pokazatelja prvog trimestra trudnoće na pojavu preeklampsije	52
4.2.2 Uticaj biohemijskih i hemodinamskih pokazatelja prvog trimestra trudnoće na pojavu preeklampsije	57
4.2.3 Uticaj broja pozitivnih nezavisnih biohemijskih i hemodinamskih varijabli PAPP-A, free β HCG i PI na pojavu preeklampsije	69
4.2.4 Prediktivna moć kombinovanja pozitivnih nezavisnih varijabli PAPP-A i PI u proceni relativnog rizika na pojavu preeklampsije	70
4.2.5 Dijagnostička moć nezavisnih varijabli PAPP-A, free β HCG i PI u proceni nastanka preeklampsije	71
4.2.6 Dijagnostička moć pozitivnih nezavisnih varijabli PAPP-A, PI i free β HCG u proceni nastanka preeklampsije	75
4.3 Uticaj biofizičkih, biohemijskih i hemodinamskih pokazatelja prvog trimestra trudnoće na pojavu intrauterusnog zastoja u rastu ploda	76
4.3.1 Uticaj biofizičkih pokazatelja prvog trimestra trudnoće na pojavu intrauterusnog zastoja u rastu ploda	76
4.3.2 Uticaj biohemijskih i hemodinamskih pokazatelja prvog trimestra trudnoće na pojavu intrauterusnog zastoja u rastu ploda	81
4.3.3 Prediktivna moć kombinovanja pozitivnih nezavisnih varijabli PAPP-A i PI u proceni relativnog rizika za pojavu intrauterusnog zastoja u rastu ploda	93
4.3.4 Dijagnostička moć nezavisnih varijabli PAPP-A, free β HCG i PI u proceni pojave intrauterusnog zastoja u rastu ploda	94
4.3.5 Dijagnostička moć pozitivnih nezavisnih varijabli PAPP-A, PI i free β HCG u proceni nastanka intrauterusnog zastoja u rastu ploda	99
4.4 Uticaj biofizičkih, biohemijskih i hemodinamskih pokazatelja prvog trimestra trudnoće na pojavu abrupcije placente	101
4.4.1 Uticaj biofizičkih pokazatelja prvog trimestra trudnoće na pojavu abrupcije placente	101
4.4.2 Uticaj biohemijskih i hemodinamskih pokazatelja prvog trimestra trudnoće na pojavu abrupcije placente	105

4.4.3 Prediktivna moć kombinovanja pozitivnih nezavisnih varijabli PAPP-A i PI u proceni relativnog rizika na pojavu abrupcije placente	117
4.4.4 Dijagnostička moć nezavisnih varijabli PAPP-A, free β HCG i PI u proceni pojave abrupcije placente	118
4.4.5 Dijagnostička moć pozitivnih nezavisnih varijabli PAPP-A, PI i free β HCG u proceni nastanka abrupcije placente	123
4.5 Uticaj biofizičkih, biohemijskih i hemodinamskih pokazatelja prvog trimestra trudnoće na pojavu intrauterusne smrti ploda	124
5. DISKUSIJA	125
6. ZAKLJUČCI	147
7. LITERATURA	152

1. UVOD

Zahvaljujući značajnom razvoju perinatologije, praćenim unapređenjem medicinskih tehnologija, u poslednjoj deceniji dolazi do značajnog poboljšanja nadzora nad zdravljem trudnica i fetusa/novorodenčeta. Rezultat toga je značajno smanjenje perinatalnog morbiditeta i mortaliteta, posebno u razvijenim zemljama i zemljama u razvoju. Međutim i dalje postoje stanja u perinatologiji koja mogu ugroziti život i zdravlje trudnice i/ili fetusa/novorodenčeta. Značajan broj tih stanja je determinisan poremećajem placentacije i predstavlja neposredne komplikacije istog. Najznačajnija i najčešća komplikacija je preeklampsija, a u manjoj meri i intrauterusni zastoje u rastu ploda, abrupcija posteljice i intrauterusna smrt ploda.

Francuski lekar Francois Boissier de Sauvages de Lacroix je 1739. godine bio prvi koji je pomenuo termin eklampsija, opisujući ga kao akutni oblik konvulzija u trudnoći, razlikujući ga od hroničnih konvulzivnih stanja kao što je epilepsija. Opisao je nekoliko pojava oblika od kojih je najviše pažnje posvetio *eclampsia parturientium* (Chesley, 1974). Proteinurija u okviru eklamptičnih napada je prvi put opisana 1840. godine, a povišeni krvni pritisak je izmeren sfimografskom tehnikom neposredno nakon toga. Godine 1894. je prijavljeno da se

povišeni krvni pritisak i proteinurija mogu javiti kod trudnica i bez eklamptičnih napada i tada se uvodi termin preeklampsija (Chesley, 1984).

Približno 10% trudnica može imati povišeni krvni pritisak u određenom periodu trudnoće. Preeklampsija, koja se u današnje vreme smatra multisistemskim obolenjem, predstavlja klinički najznačajniji pojavni oblik hipertenzivnog sindroma u trudnoći i dovodi do različitih komplikacija u 5-8% slučajeva trudnoća u zemljama razvijenog zapadnog sveta i kod oko 5% nulipara (North i sar., 2011). Posledice preeklampsije i eklampsije u nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju su značajno veće: 10-18% fatalnih ishoda po trudnicu se pripisuje preeklampsiji (Duley, 2009). Bolest ne utiče samo na zdravlje trudnice; približno jedna trećina novorođenčadi majki sa preeklampsijom se rađa prevremeno, a kod četvrtine fetusa se registruje intrauterusni zastoje u rastu. Oko 15% slučajeva prevremeno rođene dece je neposredna posledica pojave komplikacija poremećaja placentacije, a perinatalni morbiditet kod preeklampsije je uglavnom posledica prevremenog porođaja i/ili intrauterusnog zastoja u rastu ploda, neonatalne hipoksemije, acidoze ili neadekvatno sprovedene reanimacije novorođenčeta. Sve pomenuto svrstava preeklampsiju i druge komplikacije poremećaja placentacije među vodeće uzroke maternalnog i perinatalnog morbiditeta i mortaliteta (Duley, 2009).

Patofiziološki supstrat poremećaja placentacije, iako u velikoj meri definisan, još uvek nije do kraja poznat, uprkos značajnim naučno istraživačkim dostignućima u poslednjih nekoliko decenija. Imajući u vidu moguće posledice pojave komplikacija poremećaja placentacije, pre svega preeklampsije, postavljanje opravdane pretpostavke o tome koje su trudnice u riziku već u ranoj gestaciji predstavlja značajan izazov u savremenoj perinatologiji (Bolte i sar., 2001).

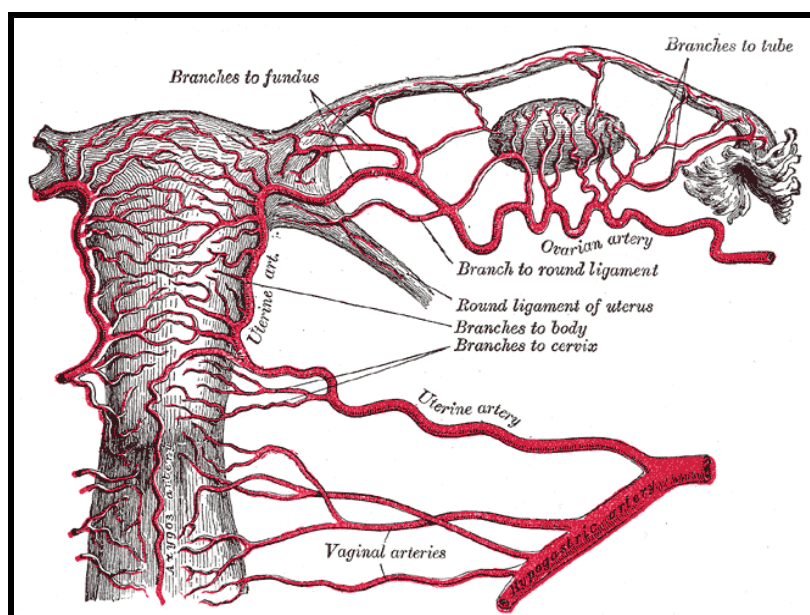
Dostupne pretpostavke o mogućim uzrocima pojave komplikacija poremećaja placentacije prepoznaju kao ključni faktor neadekvatnu invaziju trofoblasta u muskularni sloj zida spiralnih arteriola miometrijuma uterusa što dovodi do hipoperfuzije placente, te posledični nastanak oštećenja i aktivacije endotela u sistemske cirkulaciji trudnice uz mogući poremećaj funkcije više

organa i organskih sistema (Bolte i sar., 2001). Imajući u vidu ovaj hemodinamski aspekt pojave, donekle je moguće predvideti rizik od pojave preeklampsije i drugih komplikacija poremećaja placentacije upotrebom Dopler ultrasonografije sagledavanjem uteroplacentne cirkulacije počev od prvog trimestra trudnoće (Poon, 2009). U poslednjih dvadeset godina, osim hemodinamskih pokazatelja trudnoće, ispituje se upotrebna vrednost velikog broja biohemijskih pokazatelja trudnoće kao potencijalnih prediktora pojave preeklampsije i drugih komplikacija poremećaja placentacije. Velika većina tih pokazatelja je u direktnoj korelaciji sa poremećenom placentacijom i uglavnom ukazuje na poremećaj produkcije faktora angiogeneze i inflamacije, poremećenu endotelijalnu i/ili trombocitnu aktivnost ili rani oksidativni stres (Ay i sar., 2005).

1.1. PATOFIZIOLOGIJA POREMEĆAJA PLACENTACIJE

Pojava preeklampsije i drugih komplikacija poremećaja placentacije je posledica uglavnom poznatog patofiziološkog procesa. Nesporna je ključna uloga placente za nastanak ovog kompleksnog poremećaja u trudnoći. U prilog tome govori činjenica da se preeklampsija dešava isključivo u trudnoći, simptomi i znaci preeklampsije nestaju nakon rađanja posteljice, a preeklampsija se može javiti i u odsustvu „vijabilnog“ fetusa (molarna trudnoća, npr.). Savremena perinatologija suštinski i nedvosmisleno podrazumeva pojavu preeklampsije kao komplikaciju poremećaja placentacije (Steegers i sar., 2010).

Dovod krvi u uterus uspostavljaju leva i desna arterija uterina, a u nešto manjoj meri ovarijalne arterije. U perimetrijumu se arterije uterine račvaju u arkuatne arterije od kojih nastaju radijalne arterije uterusa. Po ulasku u miometrijum, radijalne arterije prelaze u spiralne arteriole na spoju miometrijuma i endometrijuma i završavaju u bazalnom endometrijumu (Prefumo i sar., 2004). Na slici 1. prikazana je vaskularizacija uterusa.

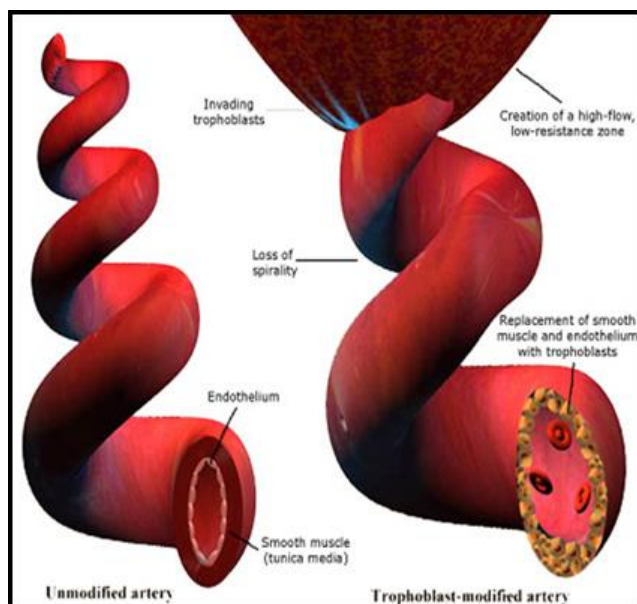


Slika 1. Vaskularizacija uterusa (preuzeto sa: www.en.wikipedia.org)

Formiranje uteroplacentne cirkulacije je strogo regulisani proces neophodan za normalno funkcionisanje fetoplacentne jedinice i fiziologiju trudnoće u celini. Započinje formiranjem interviloznog protoka u periodu 7-8. nedelje gestacije nastajanjem komunikacije između spiralnih arteriola i elemenata blastociste. U ovom stadijumu ekstravilozni citotrofoblast je u funkcionalnom smislu podeljen na dva tipa: A. invazivni citotrofoblast od koga nastaju intersticijalni i endovaskularni citotrofoblast i B. proliferativni citotrofoblast. Intersticijalni citotrofoblast se kreće retrogradno, prodire u bazalnu deciduu i naseljava miometrijum u periodu od 10. do 12. nedelje gestacije, a endovaskularni citotrofoblast naseljava decidualne segmente spiralnih arteriola. Od 12. do 16. nedelje trudnoće endovaskularni citotrofoblast ulazi u miometrijalne delove spiralnih arteriola, zemenjuje ćelije endotela i mišićni sloj zida krvnog suda (Slika 2.). Na taj način spiralne arteriole od miometrijuma do interviloznog prostora postaju dekolirane „cevi“ refraktarne na vazokonstrikciju. Hemodinamska posledica je smanjenje otpora u vaskularnom sistemu uterusa, što olakšava adekvatno snabdevanje rastuće fetoplacentne jedinice krvlju majke. Krajnji

rezultat je formiranje uteroplacentne cirkulacije kao nisko rezistentnog sistema visokog kapaciteta u kome su arteriole izgubile elastičnost zida i ističu direktno u veliki venozni bazen bez interponiranog kapilarnog ležišta (Prefumo i sar., 2004).

Poremećena placentacija je patofiziološki proces koji nastaje kao posledica poremećene trofoblastne fiziologije. Invazivni citotrofoblast ulazi u decidualni deo spiralnih arteriola, ali je invazija miometrijalnih segmenata spiralnih arteriola kompromitovana. Spiralne arteriole na taj način ostaju uske i neadekvatno refraktarne na vazokonstrikciju (Slika 2). U hemodinamskom smislu poremećena placentacija je posledica neadekvatnog formiranja ili adaptacije uteroplacentne cirkulacije (Gomez i sar., 2006).



Slika 2. Izgled neadaptirane i adaptirane spiralne arteriole uterusu
(preuzeto sa www.en.wikipedia.org)

Uprkos brojnim istraživanjima nisu u potpunosti definisani faktori koji dovode do poremećaja u formiranju uteroplacentne cirkulacije. Objavljene studije ukazuju na važan uticaj angiogenih faktora, genskih faktora i faktora lokalne sredine (Ilekis i sar., 2007).

NK ćelije trudnice (*natural killer cells*, NK) imaju važnu ulogu u imunskom sistemu endometrijuma i značajno utiču na regulaciju placentacije. Interakcija između NK ćelija trudnice i pojedinih fetalnih antigena glavnog histokompatibilnog kompleksa (MHC kompleks) može biti u vezi sa povećanim relativnim rizikom od pobačaja i pojave preeklampsije i drugih komplikacija poremećaja placentacije (Colucci i sar., 2011).

Poremećaj adaptacije miometrijalnih segmenata spiralnih arteriola uterusa u preeklampsiji dovodi do hipoperfuzije placente i posledične placentne ishemije; patološki nalazi placente opisuju ateroszu, fibrinoidnu nekrozu, trombozu i placentnu infarkciju. Patognomoničan nalaz placente se ne pronalazi kod svih trudnica sa razvijenom kliničkom slikom preeklampsije, ali je prisustvo istog u direktnoj korelaciji sa težinom kliničke slike (Salafia i sar., 1998). Bolesti udružene sa vaskularnom insuficijencijom kao što su hipertenzija, dijabetes, sistemski lupus i lupusni nefritis i druge dovode do povećanja relativnog rizika za pojavu preeklampsije i drugih komplikacija poremećaja placentacije (Duckitt i sar., 2005).

Posledica hipoperfuzije i ishemije placente je otpuštanje medijatora poremećene placentacije u sistemsku cirkulaciju trudnice usled oksidativnog stresa i destrukcije arhitektonike sincicijuma. U cirkulaciji trudnice se registruju fragmenti sinciciotrofoblastne membrane i različiti produkti sinciciotrofoblasta od kojih su od posebnog interesa solubilni Endoglin (s-ENG) i solubilna forma receptora vaskularnog endotelijalnog faktora rasta (sFLT-1 VEGF) (Redman i sar., 2010). Ovi biohemijski medijatori iniciraju mehanizme aktivacije endotela i sistemske vazokonstrikcije trudnice.

Ispitivani mehanizmi aktivacije endotela i vazokonstrikcije u preeklampsiji i drugim komplikacijama poremećaja placentacije su oksidativni stres, poremećaj sinteze azot monoksida (NO), poremećaj sinteze vaskularnog endotelijalnog faktora rasta (VEGF), poremećaj odnosa prostaciklin/tromboksana A₂; poremećaj aktivosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron; poremećaj sinteze serotonina; poremećaj sinteze endotelina; poremećaj faktora aktivacije trombocita (PAF); poremećaj regulacije autonomnog nervnog sistema i baroreceptora; poremećaj

sinteze neuropeptida Y; poremećaj sinteze neurokonina B; neidentifikovani cirkulišući faktori u preeklampsiji. (Thomson i sar., 2000; Gratton i sar., 2001).

Placentna insuficijencija uz disfunkciju endotela i patološki sistemski odgovor periferne vaskulature trudnice, u zavisnosti od stepena izraženosti patoloških promena, za posledicu ima pojavu kliničkih manifestacija poremećaja placentacije, pre svega preeklampsije, intrauterusnog zastoja u rastu ploda, abrupcije placente i intrauterusne smrti ploda (Hayman i sar., 2001).

1.2 ANIMALNE STUDIJE

Jedan od ključnih aspekata koji je usporio istraživanja u domenu pojava komplikacija poremećaja placentacije je nedostatak adekvatnog animalnog modela. Dugi niz godina je smatrano da je preeklampsija pojava rezervisana samo za humanu populaciju (Podjarny i sar., 2004). Brojni animalni modeli su korišćeni tokom prethodnih godina u pokušaju da se „imitira“ pojava komplikacija poremećaja placentacije i oni su obuhvatali stimulaciju uteroplacentne ishemije, inhibiciju sinteze azot monoksida (NO), nefropatiju izazvanu adriamicinom, antagonizam angiogeneze i druge. Većina animalnih modela je doprinela boljem sagledavanju pojedinih aspekata preeklampsije, ali bez adekvatne analogije sa humanim modelom (Podjarny i sar., 2004). Animalni model koji koristi soj miša BPH/5 uspeva da razvije maternalni i fetoplacentni sindrom koji značajno podseća na preeklampsiju u humanoj populaciji i koji uključuje pojavu gestacijske hipertenziju, proteinurije, renalne glomerularne lezije i endotelne disfunkcije uz poremećen odnos pro- i antiangiogenih faktora rasta (Woods i sar., 2011). Koristeći ovaj model ćerka studija je pokazala moguću ulogu pravastatina u promeni koncentracije antiangiogenih faktora rasta i pojavu hipertenzije kod životinja (Singh i sar., 2011). Razvoj animalnih modela koji bi pružili pun spektar kliničkih karakteristika preeklampsije i drugih komplikacija poremećaja placentacije ostaje važan naučno istraživački cilj.

1.3 KOMPLIKACIJE POREMEĆAJA PLACENTACIJE

1.3.1 Hipertenzivni poremećaji u trudnoći

Dugi niz godina nije postojao jedinstveni dijagnostički kriterijum koji bi definisao preeklampsiju i druge hipertenzivne poremećaje u trudnoći. Različiti autori su koristili različite termine i sisteme klasifikacije, a u pojedinim slučajevima različiti autori koriste iste termine za različite hipertenzivne poremećaje. Samim tim su i dijagnostički kriterijumi dugi niz godina predstavljali predmet konfuzije i kontroverze u stručnoj javnosti. Aktuelna podela predložena je od strane Radne grupe međunarodnog društva za ispitivanje hipertenzije u trudnoći Nacionalnog zdravstvenog Instituta SAD (*ISSHP – International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*) i objavljena je 2001. godine u formi konsenzusa (Brown i sar., 2001) koji deli hipertenzivne poremećaje u trudnoći na:

1. Gestacijsku hipertenziju
2. Preeklampsiju i eklampsiju
3. Hroničnu hipertenziju
4. Preeklampsiju superponiranu na hroničnu hipertenziju

1.3.1.1 Preeklampsija

U skladu sa prihvaćenim dijagnostičkim kriterijumima preeklampsija (PE) se definiše kao sistolni krvni pritisak veći ili jednak od 140 mm Hg ili dijastolni krvni pritisak veći ili jednak od 90 mm Hg detektovani u 2 merenja sa minimalnim vremenskim intervalom od 6 sati koji se *de novo* javlja posle 20. nedelje gestacije i koji je praćen signifikantnom proteinurijom. Signifikantna proteinurija se definiše kao urinarna ekskrecija od 0.3 g proteina ili više u 24-časovnom urinu i izražava kao vrednost od 30 mg/dL ("1+ krstić") ili više, pri nasumičnom uzimanju urina bez postojeće infekcije urinarnog trakta (Brown i sar., 2001). U odnosu na stepen izraženosti simptoma i znakova preeklampsija se deli na blagi i teški oblik.

Blagi oblik preeklampsije:

- krvni pritisak $\geq 140/90$ mm Hg;
- 0.3 g proteina u toku 24 časa u urinu;

Težak oblik preeklampsije:

- krvni pritisak $\geq 160/110$ mm Hg;
- proteinurija veća od 2 g u 24 sata;
- oligurija < 500 mL u 24 sata;
- broj trombocita manji od 100.000 ćelija/mm³;
- povišen nivo serumskog kreatinina veći od 120 mg/L;
- perzistentna glavobolja ili cerebralne ili vizuelne smetnje;
- perzistentni epigastrični bol;
- evidentna mikroangiopatska hemolitička anemija (povišen nivo LDH).

Eklampsija, po definiciji, predstavlja prisustvo toničko-kloničkih grčeva (konvulzija) kod pacijentkinja sa preeklampsijom koji nisu uzrokovani nijednim drugim afektom. Konvulzije mogu nastati u toku trudnoće, tokom porođaja i nakon porođaja (Brown i sar., 2001).

Mnoga pitanja ostaju otvorena u vezi sa dijagnostičkim kriterijumima za preeklampsiju. Postoje klasifikacije koje definišu preeklampsiju kao hipertenziju indukovanu trudnoćom i udruženu sa multiorganskom disfunkcijom (North i sar., 2011). Neke klasifikacije razdvajaju „proteinurijsku“ od „neproteinurijske“ preeklampsije. Preeklampsija sa proteinurijom ima lošiju prognozu od preeklampsije bez proteinurije, koja opet ima lošiju prognozu u odnosu na gestacijsku hipertenziju (Homer i sar., 2008). Imajući u vidu saznanja u vezi sa etiologijom i patofiziologijom ove pojave, aktuelna je klinička podela na „*early onset*“ (terminacija trudnoće pre 34. gestacijske nedelje) i „*late onset*“ (terminacija trudnoće nakon 34. gestacijske nedelje) preeklampsiju sa predominantnim mišljenjem da se radi o *de facto* dva posebna perinatološka entiteta. Mnogi autori rano prezentujuću („*early onset*“) preeklampsiju nazivaju i placentnom preeklampsijom, a kasno prezentujuću („*late onset*“) preeklampsiju nazivaju maternalnom preeklampsijom imajući u vidu pokazanu razliku u patofiziološkom substratu (Oudejans i sar., 2007).

Tabela 1. Rano prezentujuća (*early onset*) vs. kasno prezentujuća (*late onset*)
preeklampsija (Preuzeto od Oudejans i sar., 2007)

	Rano prezentujuća PE <i>early onset</i>	Kasno prezentujuća PE <i>late onset</i>
Gestacijsko doba terminacije trudnoće	<34 nedelja gestacije	>34 nedelja gestacije
Učestalost	30-40%	60-70%
Placentna morfologija	Patološka	Normalna
Etiologija	placentna ± maternalna	Maternalna

1.3.2 Intrauterusni zastoj u rastu ploda

Termin intrauterusni zastoj u rastu ploda (IUZR) se odnosi na postojanje fetusa ili novorođenčeta čija je procenjena telesna masa ispod desetog percentila za određeno i ranim ultrazvučnim pregledom potvrđeno gestacijsko doba ili doba na rođenju i koji nije dostigao svoj puni predodređeni potencijal rasta (Mandrizzato i sar., 2008). Za razliku od ploda koji je *mali za gestacijsku dob* (*small for gestational age*, SGA), smatra se da kod IUZR ploda u trudnoći postoji determinišući patofiziološki substrat (ACOG 2013). Intrauterusni zastoj u rastu ploda u trudnoći je najčešće komplikacija poremećene placentacije i neformirane utroplacentne cirkulacije i u metaboličkom smislu za posledicu ima manji ili veći stepen hipoksije ploda (Marsal i sar., 1996). S obzirom na patofiziološki substrat veoma je čest komorbiditet sa preeklampsijom, mada neki autori smatraju da je IUZR ploda u trudnoći i neposredna komplikacija preeklampsije (ACOG 2013). U razvijenim zemljama sveta 4-7% novorođenčadi se rađa sa nekim oblikom poremećenog rasta tokom trudnoće, a jednu trećinu od tog broja karakteriše istovremeno prisustvo hipertenzivnog sindroma u trudnoći. Ukupan broj novorođenčadi koji se rodi sa intrauterusnim zastojem u rastu i preeklampsijom je 1.5-2% od sve živorođene dece i oni pokazuju značajno veći perinatalni morbiditet i mortalitet. Oko 30% dece rođene sa intrauterusnim zastojem u rastu pokazuje

deficit telesne visine i težine i u odrasloj dobi, kao i određeni neurološki i mentalni deficit (Mayer i sar., 2013). Postoji pokazana uzročno posledična povezanost u oko 50% slučajeva između intrauterusnog zastoja u rastu ploda i intrauterusne smrti ploda (Baschat, 2011). Uprkos značajnom perinatološkom napretku stope detekcije IUZR ploda pre rođenja je i dalje niska i iznosi oko 15% (Figueras i sar., 2011).

1.3.3 Abrupcija placente

Abrupcija placente (AP) predstavlja svako delimično ili potpuno odlublјivanje normalno usađene placente nakon 26. nedelje gestacije, a pre trećeg porođajnog doba (Tikkanen i sar., 2010). Sa incidencom 0.4-1% svih trudnoća predstavlja jedan od najznačajnijih uzroka maternalnog morbiditeta i perinatalnog mortaliteta (Kyrklund-Blomberg i sar., 2001). Ispitivano je preko 50 različitih faktora rizika za pojavu abrupcije placente i značajna povezanost je pokazana za komorbiditet sa preeklampsijom i sa pozitivnom anamnezom na pojavu abrupcije placente u prethodnim trudnoćama (Saftlas i sar., 1991). Rezultati pojedinih istraživanja pokazuju povezanost abrupcije placente sa postojanjem trombofilija i/ili hipohomocisteinemije (Eskes i sar., 2001). Posledice abrupcije placente su u direktnoj korelaciji sa stepenom abrupcije i mogu uticati na zdravlje trudnice u smislu pojave značajnog krvavljenja u trudnoći i potrebe za transfuzijom krvi i krvnih derivata, te dovesti do pojave diseminovane intravaskularne koagulopatije (DIK), insuficijencije bubrega kao i do pojave indikacije za histerektomiju imajući u vidu moguću vitalnu ugroženost pacijentkinje (Bodelon i sar., 2009). Posledice po zdravlje ploda su u korelaciji sa prevremenim porođajem i malom telesnom masom novorođenčeta, anemijom i hipoksijom, mada je abrupcija placente značajnog stepena često neposredan uzrok intrauterusne smrti ploda (Conde-Agudelo i sar., 2015). Brojne studije ukazuju na značajnu povezanost abrupcije placente značajnog stepena i teške preeklampsije i ukazuju na verovatno postojanje zajedničkog patofiziološkog substrata smatrajući ih zajedno komplikacijama poremećene placentacije (Ananth i sar., 2007).

1.3.4 Intrauterusna smrt ploda

Intrauterusna smrt (*fetus mortus in utero*, FMU) ploda se dijagnostikuje u skladu sa prihvaćenim kriterijumima Svetske zdravstvene organizacije (SZO) kao odustvo srčane radnje ploda i odsustvo pulzacija pupčane vrpce nakon 26 nedelje gestacije, to jest kod ploda čija je telesna težina iznad 1000 grama. Dijagnostički kriterijumi u vezi sa gestacijskom dobi u kojoj se ovakav ishod trudnoće pokazuje nisu usaglašeni na globalnom nivou (SAD 20. nedelja gestacije; Velika Britaniji 24 nedelja gestacije i telesna težina ploda ≥ 500 grama itd.) i to je glavni razlog neadekvatnog poređenja epidemioloških podataka (Lawn i sar., 2009). Sumarni epidemiološki podaci govore da se svake godine registruje više od 3.2 miliona slučajeva intrauterusne smrti ploda sa predominacijom u nisko i srednje razvijenim zemljama sveta (Lawn i sar., 2009). Većina rezultata obavljenih istraživanja pokazuje da je najveći broj intrauterusnih smrti ploda posledica poremećene placentacije ili njenih komplikacija. Komparativna analiza studija od strane SCRN (*Stillbirth Collaborative Research Network*) grupe pokazuje da je poremećaj placentacije neposredni uzrok svih FMU u 23% slučajeva u SAD i u 26% slučajeva u Švedskoj, dok je u Danskoj taj procenat i nešto veći. Ovo istraživanje svoj zaključak bazira na dokazanom postojanju komorbiditeta sa preeklampsijom i/ili teškim intrauterusnim zastojem u rastu ploda u trudnoći, kao i na patognomoničnom histopatološkom nalazu placente. Ostali navedeni neposredni uzroci intrauterusne smrti ploda su intrauterusne infekcije, kongenitalne anomalije ploda, prisutne hromozomopatije, kao i uzroci od strane pupčane vrpce (SCRN, 2011).

Pojava preeklampsije i drugih komplikacija poremećaja placentacije u trudnoći povezuje se sa brojnim faktorima rizika koji se mogu podeliti u četiri grupe:

1. Faktori rizika vezani za trudnoću
2. Hronični faktori rizika
3. Nasledni faktori rizika
4. Ostali faktori rizika

1.4.1 Faktori rizika vezani za trudnoću

1.4.1.1 Nuliparitet

Nuliparitet skoro 3 puta povećava relativni rizik za pojavu preeklampsije (Duckitt i sar., 2005). Prethodne trudnoće imaju „zaštitni“ efekat čak i u slučaju prevremene terminacije pobačajem ili prevremenim porođajem. Protektivni efekat prethodne trudnoće se, međutim, gubi kada dođe do *de novo* koncepcije ostvarene se novim partnerom ili kada je „*spacing*“ interval između dve trudnoće predugačak. To je formiralo stav da prethodno izlaganje očevim genima ima protektivnu ulogu u nastanku preeklampsije. Prethodno izneto je pokazano rezultatima studije kod nulipara koje su imale prethodno prekid trudnoće sa istim partnerom i dva puta manji relativni rizik za pojavu preeklampsije, za razliku od nulipara koje su imale prethodno prekid trudnoće sa različitim partnerom i bile u statistički značajno većem relativnom riziku (Ilekis i sar., 2007).

1.4.1.2 Visoko rizična trudnoća

Klinička stanja vezana za trudnoću koja *per se* značajno povećavaju relativni rizik od pojave komplikacija poremećaja placentacije su multipla gestacija (Sibai i sar.,2000) polihidramnion (Nassar i sar.,2006), trudnoća ostvarene nakon primene arteficialnih reproduktivnih tehnika (AIH, IVF/ET), hidatiformna molarna trudnoća i hidrops fetusa (Roberts, 2001). Ova stanja predstavljaju multiplikaciju relativnog rizika nastalog na osnovu imunoloških, genetskih, biofizičkih i ostalih faktora rizika.

1.4.2 Hronični faktori rizika

Mnogobrojna istraživanja pokazuju da su neka hronična stanja i bolesti faktor rizika za pojavu preeklampsije i ostalih komplikacija poremećaja placentacije.

1.4.2.1 Gojaznost

Gojaznost je važan faktor rizika za nastanak preeklampsije; povećani indeks telesne mase (BMI) ili povećana abdominalna gojaznost pre trudnoće ili u ranoj gestaciji značajno povećavaju relativni rizik za nastanak preeklampsije (Rodie i sar., 2004). Rizik za razvoj i stepen ispoljavanja simptoma i znakova preeklampsije se značajno povećava sa stepenom gojaznosti (Sebire i sar., 2001), što je u direktnoj povezanosti sa promenjenim metaboličkim statusom trudnice. Gojaznost trudnice menja profil lipida u plazmi u smislu povećanja koncentracije triglicerida i VLDL holesterola i smanjenja koncentracije HDL holesterola u odnosu na kontrolnu grupu trudnica sa normalnim indeksom telesne mase. Ovaj obrazac dislipidemije je sličan onome u „metaboličkom sindromu“ koji je opisan i kod žena koje nisu gravidne (Sattar i sar., 1997). Gojaznost je u metaboličkom smislu stanje hronične inflamacija niskog stepena (Sebire i sar., 2001).

1.4.2.2 Životna dob

Životna dob trudnice u trenutku koncepcije je nezavistan faktor rizika za pojavu preeklampsije i drugih komplikacija poremećaja placentacije. Rezultati studije koja je obuhvatila pacijentkinja starosne dobi preko 40 godina je pokazala značajno povećanja relativnog rizika za pojavu preeklampsije od 6.6% u odnosu na trudnice starosne dobi od 20 do 29 godina života (Kaaja i sar.,2008). Duckitt i saradnici pokazuju u svom istraživanju da je relativni rizik za pojavu preeklampsije skoro dva puta veći za trudnice starosne dobi preko 40 godina (Duckitt i sar., 2005).

1.4.2.3 Etnička pripadnost majke i oca

Etnička pripadnost majke i oca je faktor od uticaja na pojavu preeklampsije. Retrospektivna studija obavljena u SAD na 127.000 trudnica sa niskim rizikom za pojavu preeklampsije je dokazala veću stopu detekcije preeklampsije u grupi afro-američkih trudnica (5.2%, OR 1.41, 95% CI 1.25-1.62), latinoameričkih

trudnica (4.0%, OR 0.9, 95% CI 0.84-0.97) i trudnica azijske porijekla (3.5%, OR 0.79, 95%CI 0.72-0.88) u odnosu na grupu trudnica bele rase (Caughey i sar., 2005). Etničke karakteristike muškog faktora pokazale su sličan obrazac ispoljavanja relativnog rizika za pojavu preeklampsije u trudnoći. Stopa detekcije preeklampsije je bila veća kada su otac i majka različite etničke pripadnosti (Caughey i sar., 2005).

1.4.2.4 Poremećaj glikoregulacije

Poremećaj glikoregulacije pre i u toku trudnoće povećava relativni rizik za pojavu preeklampsije. Multicentrična studija na populaciji trudnica iz SAD i Velike Britanije ukazuje na to da su 0.5-0.75% trudnica sa razvijenom preeklampsijom imale i poremećaj glikoregulacije po tipu diabetes mellitus tip I ili tip II (Middleton i sar., 2010). Primećeno je i značajno povećanje stope detekcije poremećaja glikoregulacije po tipu diabetes mellitus tip II u trudnoći praćenoj insulinskom rezistencijom u odnosu na opštu populaciju u svim uzrasnim grupama, što je u direktnoj vezi sa povećanjem gojaznosti (Albrecht i sar., 2010). Istovremena prisutnost preeklampsije i poremećaja glikoregulacije u trudnoći dodatno povećava rizik od pojave maternalnog morbiditeta i mortaliteta i pojave fetalnih i neonatalnih komplikacija (Middleton i sar., 2010).

1.4.2.5 Kardiovaskularni poremećaji

Kardiovaskularni poremećaji i preeklampsija imaju slične faktore rizika kao što su gojaznost, poremećaj serumskih lipida, povišena insulinska rezistencija, pušenje i drugi. (Rodie i sar., 2004). Kardiovaskularni poremećaji predstavljaju faktore rizika i za pojavu ostalih hipertenzivnih poremećaja u trudnoći. Nepovoljni kardiovaskularni profil uz poremećaj metabolizma predstavlja značajan faktor rizika ne samo za pojavu eklampsije već i za nastanak kardiovaskularne bolesti u budućnosti (Rodie i sar., 2004). Dokazana koronarna bolest trudnice povećava skoro 2 puta relativni rizik za pojavu preeklampsije (North i sar., 2011).

1.4.2.6 Hronična hipertenzija

Hronična hipertenzija može biti značajno pogoršana u trudnoći. Relativni rizik za pojavu superponirane preeklampsije i eklampsije kod trudnica sa

hroničnom hipertenzijom je znatno veći nego kod normotenzivnih trudnica (Zareizan, 2004).

1.4.2.7 Bolesti bubrega trudnica

Bolesti bubrega trudnica koje u hroničnom obliku koegzistiraju u trudnoći značajno povećavaju relativni rizik za pojavu svih pojava oblika hipertenzivnog sindroma u trudnoći. Hiperurikemija prethodi značajnoj proteinuriji kod preeklampsije. Pretpostavka je da kod ovih trudnica dolazi do povećanja tubularne resorpcije mokraćne kiseline (Levy, 2003).

1.4.2.8 Antifosfolipidni sindrom i urođene/stečene trobofilije

Antifosfolipidni sindrom i urođene/stečene trobofilije značajno i višestruko utiču na povećanje relativnog rizika za pojavu preeklampsije i abrupcije placente (Duckitt i sar., 2005). Studijom koja je ispitala 172 trudnoće sa pojavom kliničke slike preeklampsije u prethodnoj trudnoći pokazano je prisustvo nekog oblika trombofilije kod 60 trudnica, sa značajnim relativnim rizikom za ponovnu pojavu preeklampsije (Fachinetti i sar., 2009).

1.4.2.9 Pušenje cigareta

Pušenje cigareta je faktor rizika koji značajno povećava rizik za nastanak hroničnih plućnih bolesti, hipertenzije i mnogih kardiovaskularnih bolesti. Pojedini autori objavljuju rezultate koji ukazuju da pušenje kod trudnica smanjuje incidencu pojave preeklampsije, a povećava incidencu pojave intrauterusnog zastoja u rastu ploda, prevremenog porođaja i abrupcije placente (Conde-Agudelo i sar., 1999). Žene pušači, čak i prestankom pušenja u ranoj gestaciji, smanjuju relativni rizik za pojavu preeklampsije. Isti autori zaključuju da bi pušenje, uprkos mnogobrojnim negativnim i štetnim dejstvima po zdravlje ljudi, moglo imati svojevrsan protektivni efekat na pojavu preeklampsije u trudnoći (Cnattingius i sar., 1997; North i sar., 2000).

1.4.2.10 Astma

Astma je bolest koju u biohumoralnom smislu karakteriše stanje hronične inflamacije i izmenjenog imunološkog statusa. U studiji koja je obuhvatila ispitivanje 650 trudnica sa astmom došlo se do podataka da one trudnice koje su ispoljile umerene do teške simptome osnovnog obolenja su pokazale povećan

relativni rizik za razvoj preeklampsije u odnosu na kontrolnu grupu bez obzira na terapiju kojom su tretirane (Triche i sar., 2004).

1.4.3 Nasledni faktori rizika

Pozitivna porodična anamneza, u smislu povećanog relativnog rizika za pojavu preeklampsije kod trudnica čije su majke ili sestre imale preeklampsiju u trudnoći sugerše na postojanje naslednih faktora rizika i svojevrsnu genetsku predispoziciju za pojavu ove komplikacije poremećaja placentacije (Cincotta i Brenneske., 1998). Slična sugestija proizlazi iz rezultata studija koje govore da trudnice koje su rođene iz preeklamptičnih trudnoća imaju značajno veći relativni rizik za pojavu preeklampsije u aktuелnoj gestaciji (Esplin i sar., 2001). Pojedini istraživači postavljaju hipotezu o postojanju gena ili genskog lokusa koji bi bio odgovoran za razvoj preeklampsije. Arngrimsson i saradnici su objavili da postoji verovatnoća da se taj genetski materijal nalazi u regionu 2p13, bez konkretne numeracije gena (Arngrimsson i sar., 1999; Moses i sar., 2000). Pojedine studije ukazuju na značaj interakcije između genotipa trudnice i genotipa fetusa u pojavi preeklampsije (Goddard i sar., 2007).

1.4.4 Ostali faktori rizika

Anksioznost i stres povećavaju relativni rizik za pojavu preeklampsije i drugih komplikacija poremećaja placentacije. Uticaj stresa na nastanak preeklampsije je verovatno putem modulacije imunskog odgovora za produkciju inflamatornih citokina (Coussons-Read i sar., 2007). Neke studije dovode u vezu pojavu preeklampsije i eklampsije sa prisutnim pojedinim psihološkim faktorima i pojedinim psihološkim profilima trudnica (Rep i sar., 2007). Opisani faktori rizika imaju značajnu ulogu u formiranju prediktivnog modela za pojavu preeklampsije. Pojedine studije preseka definišu pojedinačne relativne rizike za pojavu preeklampsije za neke od opisanih faktora rizika i prikazani su u tabeli 2.

Tabela 2. Faktori rizika trudnice za nastanak preeklampsije
(Preuzeto od Ducckit i sar., 2005)

FAKTOR RIZIKA	RELATIVNI RIZIK (95% CI)
Nuliparitet	2.91(1.28-6.61)
PE u prethodnoj trudnoći	7.19 (5.85-8.83)
Životna dob ≥ 40 godina	1.96 (1.34-2.87)
BMI ≥ 35 kg/m ²	1.55 (1.28-1.88)
Gemelarna trudnoća	2.93 (2.04-4.21)
Dijastolni TA ≥ 80 mmHg	1.38 (1.01-1.87)
Pregestacijski dijabetes	3.56 (2.54-4.99)
PE u porodici (majka/sestra)	2.90 (1.70-4.93)
Antifosfolipidni sindrom	9.72 (4.34-21.75)

Tabelarno prikazani pojedini faktori rizika sa svojim pojedinačnim relativnim rizicima za nastanak preeklampsije definišu *a priori* ili *background* rizik (Caughey i sar., 2005). Limitiranost njihove upotrebne vrednosti u predikciji pojave komplikacija poremećaja placentacije je u tome što se većina pomenutih faktora rizika ne može modifikovati, međusobni odnos im je neprecizan, mnogi od njih su relativno česti u populaciji trudnica; faktori rizika kao što su životna dob i gojaznost su manje korisni u stratifikaciji rizika s obzirom da u savremenom razvijenom društvu žene ostvaruju trudnoću u kasnijoj životnoj dobi, a stanovništvo u celini postaje gojazno (Caughey i sar., 2005).

Sve prethodno navedeno nameće potrebu da se identifikuju klinički i biohemijski parametri koji će multiplikacijom *a priori* rizika formirati prediktivni model koji bi u ranoj gestaciji omogućio procenu relativnog rizika i verovatnoću za pojavu preeklampsije i drugih komplikacija poremećaja placentacije, a samim tim i uticati na primenu adekvatne prevetivne strategije, poboljšati nadzor nad trudnoćom i omogućiti blagovremeni tretman (Caughey i sar., 2005).

1.5 FAKTORI KOJI UTIČU NA SMANJENJE RELATIVNOG RIZIKA ZA POJAVU PREEKLAMPSIJE I DRUGIH KOMPLIKACIJA POREMEĆAJA PLACENTACIJE

1.5.1 Acetilsalicilna kiselina

Upotreba acetilsalicilne kiseline u trudnoći u protektivnoj dozi 80-100 mg je ispitivana imajući u vidu da poremećena placentacija, između ostalog, dovodi do aktivacije trombocita i sistema koagulacije, te posledično narušava ravnotežu odnosa tromboksana A₂/prostaciklin. Acetilsalicilna kiselina inhibira sintezu tromboksana A₂ i na taj način potencijalno utiče na smanjenje relativnog rizika za pojavu preeklampsije (Briceno-Perez i sar., 2009).

Studije objavljene osamdesetih godina prošlog veka su pokazale zadovoljavajuće smanjenje učestalosti preeklampsije protektivnom upotrebom acetilsalicilne kiseline kod trudnica sa visokim *a priori* rizikom za razvoj preeklampsije (Beaufils i sar., 1985) i visokim serumskim vrednostima tromboksana A₂ (Benigni i sar., 1989). Početno obećavajući rezultati nisu u potpunosti opravdali očekivanja. Studija koja je uključila 1100 trudnica sa srednjim i visokim rizikom za razvoj preeklampsije nije pokazala statistički značajan uticaj na relativni rizik za pojavu preeklampsije protektivnom upotrebom acetilsalicilne kiseline u trudnoći (Benigni i sar., 1993). Meta analize randomiziranih studija pokazuju malu, ali konzistentnu upotrebnu vrednost primene acetilsalicilne kiseline u smanjenju relativnog rizika za pojavu preeklampsije (RR 0.90, 95% CI 0.84-0.97) i prevremenog porođaja (RR 0.90, 95% CI 0.83-0.98), bez statistički značajnog uticaja na pojavu abrupcije placente (Askie i sar., 2007).

Uprkos neusaglašenim stavovima, Američki koledž za akušerstvo i ginekologiju, kao i Nacionalni institut za zdravlje i kliničku izuzetnost Velike Britanije preporučuju započinjanje profilakse preeklampsije upotrebom protektivne doze acetilsalicilne kiseline pre 16. nedelje gestacije kod trudnica sa

visokom *a priori* rizikom. Profilaktička primena acetilsalicilne kiseline se preporučuje i trudnicama sa dva ili više „umerenih“ faktora rizika (Visintin i sar., 2010). Primena acetilsalicilne kiseline je potpuno bezbedna u drugom i trećem trimestru trudnoće, dok je potpuna bezbednost primene u prvom trimestru verovatna (Dekker i sar., 1993).

1.5.2 Heparin

Brojnim istraživanjima je pokazano povećanje relativnog rizika za pojavu preeklampsije i drugih komplikacija poremećaja placentacije kod trudnica kod kojih je poremećena koagulabilnost krvi stanjima kao što su antifosfolipidni sindrom i trombofilije (Duckitt i sar., 2005). Određeni broj studija ispituje upotrebnu vrednost primene niskomolekularnog heparina u prevenciji preeklampsije i abrupcije placente. Studija Rey i saradnika je pokazala da se profilaktičkom primenom niskomolekularnog heparina kod trudnica bez dokazane nasledne trombofilije sa preeklampsijom u prethodnoj trudnoći, relativni rizik za pojavu preeklampsije smanjuje sa 24% na 5.5% u grupi trudnica kod kojih je primenjivan niskomolekularni heparin u terapiji. Rezultati nisu bili signifikantni kada je ispitivana grupa trudnica niskog rizika za razvoj preeklampsije (Rey i sar., 2009).

1.5.3 Kalcijumski suplementi

Postoje studije koje sugerišu da suplementacija kalcijumom u ishrani može značajno smanjiti relativni rizik za pojavu preeklampsije i drugih komplikacija poremećaja placentacije (Levine i sar., 1997). Meta analizom koja je sumarno uključivala 15.000 trudnica je ispitivan relativni rizik za pojavu preeklampsije kod indeksne grupe sa kalcijumskom suplementacijom u ishrani u odnosu na kontrolnu grupu. Ukupni relativni rizik za pojavu preeklampsije u indeksnoj grupi iznosi 0.48% (95% CI 0.33-0.69), a u grupi trudnica sa visokim rizikom za pojavu preeklampsije vrednost relativnog rizika iznosi 0.38% (95% CI 0.21-0.68) (Hofmeyr i sar., 2006). Novije studije ne pokazuju značajno smanjenje relativnog rizika za pojavu preeklampsije, gestacijske hipertenzije, intrauterusnog zastoja u rastu ploda, prevremenog porođaja i fetalne/neonatalne smrti suplementacijom

kalcijuma u ishrani trudnica. Agencija za hranu i lekove SAD (*Food and drug administration*, FDA) kompendijumom daje preporuku da je malo verovatna povezanost suplementacije kalcijumom u ishrani trudnica i promene relativnog rizika za pojavu preeklampsije (Trumbo i sar., 2007).

1.5.4 Antioksidansi

Brojne studije su ispitivale ulogu antioksidanasa u prevenciji preeklampsije imajući u vidu da oksidativni stres ima potencijalnu ulogu u patofiziološkom procesu koji determiniše pojavu preeklampsije u trudnoći, a uzimajući u obzir da su markeri oksidativnog stresa povišeni u cirkulaciji trudnica sa razvijenom kliničkom slikom preeklampsije (Roberts i sar., 2010).

Vitamin C i vitamin E su antioksidansi koji su zbog svoje dostupnosti bili predmet brojnih proučavanja. Chapell i saradnici su u studiji procenjivali potencijalnu upotrebnu vrednost antioksidanasa u trudnoći dovodeći ih u korelaciju sa markerima endotelne disfunkcije (PAI1/PAI2). Pokazano je značajno smanjenje odnosa PAI1/PAI2 tokom trudnoće kao i značajno smanjenje incidence preeklampsije u indeksnoj u odnosu na kontrolnu grupu (Chapell i sar., 1999). Ista grupa autora nastavila je započeto istraživanje u okviru multicentrične VIP studije (*Vitamins In Preeclampsia*) koja nije pokazala značajno smanjenje relativnog rizika za pojavu preeklampsije u odnosu na kontrolnu grupu trudnica koja nije tretirana vitaminom C i vitaminom E. Iznenadujuće, indeksna grupa antioksidansima tretiranih trudnica imala je veću incidencu pojave intrauterusnog zastoja u rastu ploda u trudnoći, što je donekle dovelo u pitanje bezbednost primene antioksidanasa u trudnoći (Poston i sar., 2006). Studija Svetske zdravstvene organizacije koja je ispitivala profilaktički potencijal antioksidanasa za razvoj preeklampsije kod trudnica sa niskim socioekonomskim i nutritivnim statusom, koristeći dizajn sličan VIP studiji, je potvrdila da suplementacija vitaminima C i E ne smanjuje značajno relativni rizik za nastanak preeklampsije i ne utiče na promenu relativnog rizika za nastanak intrauterusnog zastoja u rastu ploda niti prevremenog porođaja (Villar i sar., 2009). Pomenute studije nisu potvrdile značajnu efikasnost primene antioksidanasa vitamina C i E u prvom i drugom

trimestru trudnoće u smanjenju relativnog rizika za nastanak preeklampsije bilo kod trudnica sa niskim ili visokim *a priori* rizikom. Ostaje predmet istraživanja potencijalno pozitivan efekat prekonceptijske primene istih.

1.5.5 Omega 3 masne kiseline – Riblje ulje

Relativno mala incidenca preeklampsije i prevremenog porođaja u populaciji trudnica čija je ishrana prevashodno na bazi ribe dala je za povod da se nekoliko studija bavi pitanjem potencijalno korisne uloge omega-3 masnih kiselina u prevenciji pojave komplikacija poremećaja placentacije (Makrides i sar., 2006). Riblje ulje čine polinezasićene masne kiseline dugih lanaca koje utiču na angiogene i inflamatorne procese putem nishodne regulacije tromboksana A2 (Makrides i sar., 2006). Randomizirana studija FOTIP (*Fish Oil Trials In Pregnancy*) je uključila trudnice visokog rizika koje su u prethodnoj trudnoći razvile neki oblik hipertenzivnog sindroma u trudnoći i koje su u ishrani koristile riblje ili maslinovo ulje od 20. nedelje gestacije. Ogranak ove studije obuhvatio je trudnice u dobi 24.-30. nedelja gestacije koje su razvile hipertenziju u aktuelnoj trudnoći. Nije pokazan značajan uticaj omega-3 masnih kiselina ribljeg ulja na incidencu i relativni rizik za nastanak komplikacija poremećaja placentacije (Olsen i sar., 2000). Do sličnog zaključka dovodi i meta analiza 6 studija Cochrane baze podataka (Makrides i sar., 2006). Definitivan zaključak o potencijalnom uticaju ribljeg ulja u ishrani trudnica na promenu relativnog rizika za razvoj preeklampsije u trudnoći treba izvesti po završetku mnogobrojnih studija koje su u toku i koje analiziraju uticaje pojedinačnih sastojaka ribljeg ulja na pojavu preeklampsije.

1.5.6 Pušenje cigareta

Nema sumnje da pušenje cigareta ima višestruko negativan uticaj na zdravlje ljudske populacije u celini, pa i na zdravlje trudnica i fetusa. Značajne studije ukazuju da pušenje cigareta u trudnoći smanjuje relativni rizik za pojavu preeklampsije (Conde-Agudelo i sar., 1999). GOPEC multicentrična studija je analizirala uticaj pušenja cigareta na trudnoću. Rezultati ukazuju na smanjenje rizika za razvoj preeklampsije kod trudnica pušača u odnosu na nepušače, ali u slučaju razvijene kliničke slike preeklampsije trudnice pušači imaju 2 puta veći

relativni rizik za prevremeni porođaj i intrauterusni zastoj u rastu ploda, a relativni rizik za pojavu eklamptičnih napada je povećan pet puta (Pipkin i sar., 2008). Ovi podaci ukazuju da trudnice pušači imaju manji relativni rizik za pojavu preeklampsije, ali kada dođe do razvoja kliničke slike komplikacija poremećaja placentacije ove trudnice imaju težu kliničku sliku i teži stepen manifestacije (Pipkin i sar., 2008). Protektivni efekti pušenja cigareta u trudnoći se ne mogu pripisati duvanu koji se žvaće. Wikstrom i saradnici su u svojoj studiji dokazali da konzumiranje „bezdimnog“ duvana za žvakanje ne smanjuje relativni rizik za pojavu preeklampsije u trudnoći. Autori zaključuju da protektivno dejstvo duvana na pojavu preeklampsije i drugih komplikacija poremećaja placentacije ne obezbeđuje nikotin, već produkti sagorevanja duvana, pre svega ugljen monoksid koji pozitivno utiče na proces invazije citotrofoblasta u ranoj gestaciji, a samim tim i na placentaciju u celini (Wikstrom i sar., 2010). Studije koje ispituju uticaj pušenja cigareta u trudnoći se oslanjaju na anamnestičke podatke što može doprineti neobjektivnosti analize. Bez obzira na potencijalno protektivno dejstvo pušenja na pojavu preeklampsije i drugih komplikacija poremećaja placentacije, nesporno je da strategije za smanjenje/ukidanje pušenja cigareta ne samo u trudnoći ostaju prioritet javnog zdravlja.

1.6 BIOHEMIJSKI POKAZATELJI PRVOG TRIMESTRA TRUDNOĆE I POREMEĆANA PLACENTACIJA

U poslednjih 20 godina, a naročito od vremena kada je rani biohemijski skrining na aneuploidije postao sastavni deo dobre kliničke prakse, ispitivana je upotrebnost vrednosti velikog broja biohemijskih pokazatelja prvog trimestra trudnoće kao potencijalnih prediktora pojave preeklampsije. Većina tih pokazatelja je u direktnoj korelaciji sa poremećajem placentacije, tj. sa poremećenom invazijom trofoblasta u miometrijalni segment zida spiralnih arteriola uterusa i posledičnoj hipoperfuziji placente, kao i u korelaciji sa poremećenom produkcijom faktora angiogeneze, faktora inflamacije, poremećenom endotelijalnom i trombocitnom aktivnošću ili ranim oksidativnim stresom (Poon, 2014). U tabeli 3.

su prikazani svi do sada ispitivani biohemijski pokazatelji trudnoće u cilju predikcije preeklampsije.

Tabela 3. Ispitivani biohemijski pokazatelji trudnoće u cilju predikcije preeklampsije i drugih komplikacija poremećene placentacije
(Preuzeto od L.C. Poon i Kypros H. Nicolaides., 2014)

<i>ADAM 12</i>	<i>L-Arginin</i>
<i>Aktivin A</i>	<i>L-Homoarginin</i>
<i>Adiponektin</i>	<i>Leptin</i>
<i>Adrenomedulin</i>	<i>Magnezijum</i>
<i>Alfafetoprotein (AFP)</i>	<i>Matrix metaloproteinaza-9</i>
<i>Alfa-1-mikroglobulin</i>	<i>Mikroalbuminurija</i>
<i>Angiopoetin-2</i>	<i>Mikrotransferinurija</i>
<i>Antifosfolipidna antitela</i>	<i>N-acetil-beta-glukozaminidaza</i>
<i>Antitrombin III</i>	<i>Neurokinin B</i>
<i>Atrialni natriuretički peptid</i>	<i>Neuropeptid Y</i>
<i>Beta2-mikroglobulin</i>	<i>Neutrofični lipokalin</i>
<i>C-reaktivni protein (CRP)</i>	<i>P-Selektin</i>
<i>Kalcijum</i>	<i>Pentraksin 3</i>
<i>Ćelijski adhezioni molekul</i>	<i>Placentni faktor rasta (PIGF)</i>
<i>Cirkulišući trophoblast</i>	<i>Placentni protein 13</i>
<i>Kortikotropni rilizing hormone</i>	<i>PAI-2</i>
<i>Citokini</i>	<i>Aktivatori trombocita</i>
<i>ADMA</i>	<i>Trombociti</i>
<i>Endotelin</i>	<i>PAPP-A</i>
<i>Estriol</i>	<i>Prostaciklin</i>
<i>Feritin</i>	<i>Relaksin</i>
<i>Fetalna DNK</i>	<i>Rezistin</i>

<i>Fetalna RNK</i>	<i>Serumski lipidi</i>
<i>Fetalni hemoglobin</i>	<i>s-Endoglin</i>
<i>Fibronektin</i>	<i>s- fms like- Tirozin kinaza</i>
<i>Genski marker</i>	<i>Tromboksan</i>
<i>Haptoglobin</i>	<i>Tiroidna funkcija</i>
<i>Hematokrit</i>	<i>Proteini ukupni</i>
<i>Homocistein</i>	<i>Transferin</i>
<i>HCG</i>	<i>TNF receptor-1</i>
<i>Placentni hormon rasta</i>	<i>Mokraćna kiselina</i>
<i>Inhibin A</i>	<i>Kalciurija/kreatinurija</i>
<i>ILGF</i>	<i>Kalikreinurija</i>
<i>ILGF BP</i>	<i>VEGF</i>
<i>Insulinska rezistencija</i>	<i>Visfatin</i>
<i>Izoprostani</i>	<i>Vitamin D</i>

1.6.1 Angiogeni faktori: Placentni faktor rasta i vazoendotelijalni faktor rasta

Angiogeneza, razvoj novih krvnih sudova od postojećih epitelnih ćelija, je od suštinskog značaja za normalan razvoj placente i proces placentacije jer utiče na trofoblastnu proliferaciju (Ong i sar., 2000). Većina studija ispituje dva najpotentnija angiogena faktora rasta i to vaskularni endotelijalni faktor rasta (VEGF) i placentni faktor rasta (PIGF) u smislu ranih prediktora komplikacija poremećaja placentacije. Napredovanjem fiziološke trudnoće koncentracija VEGF se smanjuje (Ong i sar., 2000), dok je u preeklampsiji placentna koncentracija iRNK koja kodira VEGF značajno niža u odnosu na kontrolnu grupu (Cooper i sar., 1996). Plazma koncentracija PIGF je značajno smanjena u prvom i drugom trimestru kod trudnica koje će razviti preeklampsiju u odnosu na kontrolnu grupu (Kim i sar., 2007). Posmatrajući PIGF kao izolovani prediktor prvog trimestra na preeklampsiju uočava se stopa detekcije od 59% sa lažno pozitivnom stopom od 5% za „early“ onset preeklampsiju što je značajnija stopa predikcije u odnosu na

PAPP-a (stopa detekcije 44%, lažno pozitivna stopa 5%) (Akolekar i sar., 2008). Pojedina istraživanja prepoznaju poremećaj balansa angiogenih faktora (VEGF i PlGF) i antiangiogenih faktora (sFLT-1 i s-Endoglin) rasta kao patofiziološki događaj koji uslovljava pojavu preeklampsije. Upotrebom anti-VEGF antitela u sistemskom lečenju nekih karcinoma je dokazana povezanost sa dozno zavisnim povećanjem stepena hipertenzije i proteinurije (Ostendorf i sar., 2007), što dodatno ukazuje na ulogu pro-angiogenih i anti-angiogenih faktora u razvoju preeklampsije. Skorašnje studije ispituju značaj placentnih antagonista angiogenih faktora rasta kako bi procenile njihovu ulogu u razvoju preeklampsije i potencijalni prediktivni značaj.

1.6.2 Antagonisti angiogenih faktora rasta VEGF i PlGF

1.6.2.1 Solubilna FMS-slična tirozin kinaza

Solubilna FMS-slična tirozin kinaza (sFLT-1) literaturno opisivana i kao solubilni VEGF receptor 1, je placentni peptid uključen u razvoj preeklampsije neutrališući angiogena dejstva VEGF i PlGF (Koga i sar., 2003). Serumski nivoi sFLT-1 su značajno povišeni kod trudnica sa preeklampsijom u poređenju sa normotenzivnim kontrolama i u korelaciji su sa težinom ispoljene kliničke slike, a značajno opadaju nakon rađanja placente (Chaiworapongsa i sar., 2004). Registrovani su viši nivoi serumske sFLT-1 kod nulipara u odnosu na pluripare (120 C), kao i značajno povišene vrednosti sFLT-1 u krvi pupčane vrpce fetusa iz preeklampsijskih trudnoća u odnosu na kontrolnu grupu (Staff i sar., 2005).

1.6.2.2 Solubilni endoglin

Solubilni endoglin (sEng) je placentni peptid koji ostvaruje antiangiogeno dejstvo kao koreceptor za transformišuće faktore rasta beta 1 i beta 3 (Luft, 2006). Studije pokazuju da su serumski nivoi sEng značajno povišeni kod trudnica sa preeklampsijom u odnosu na kontrolnu grupu, da koreliraju sa težinom bolesti i da značajno opadaju nakon rađanja placente (Koga i sar., 2003). Takođe, serumski nivoi sEng su značajno povišeni pre razvijanja kliničke slike u periodu od 17. do 20. nedelje gestacije (Levine i sar., 2006). Ispitivan je prediktivni potencijal sFLT-1 i sEng u prvom trimestru trudnoća u kojima je došlo do pojave preeklampsije. Rana

i saradnici nisu pokazali značajnu razliku u nivoima antiangiogenih faktora rasta u prvom trimestru trudnoće sa preeklampsijom u odnosu na kontrolnu grupu (Rana i sar., 2007). Nasuprot tome, Bauman i saradnici u svojoj studiji pokazuju značajno povišene serumske nivoe sFLT-1 i sEng u prvom trimestru trudnoće kod trudnica koje će razviti kliničku sliku preeklampsije (Baumann i sar., 2008). Li i saradnici su pokazali da je u uslovima hipoksije trofoblastna proizvodnja sFLT-1 i sEng povećana, uz posledično smanjenje serumske koncentracije PIGF, ali i povišen nivo lipidne peroksidaze koja je marker oksidativnog stresa (Li i sar., 2005).

1.6.3 Mokraćna kiselina

Hiperurikemija je deo biohumoralnog odgovora na poremećaj placentacije (Schackis, 2004) i do danas je u upotrebi u svakodnevnoj kliničkoj praksi u proceni nastanka i težine kliničke slike preeklampsije. Mokraćna kiselina je marker oksidativnog stresa i renalne disfunkcije i nekoliko studija opisuju pozitivnu korelaciju između hiperurikemije kod trudnice i nepovoljnih ishoda trudnoće. Meta analiza 18 studija sa preko 4000 trudnica pokazuje relativno slabu prediktivnu moć mokraćne kiseline za nepovoljni ishod trudnoće uključujući i pojavu preeklampsije (Thangaratiman i sar., 2006).

1.6.4 Placentni protein 13

Placentni protein 13 (PP13) je placentni peptid koji je neposredno uključen u proces placentacije i remodelovanje uterušnih krvnih sudova (Burger i sar., 2004). U fiziološkoj trudnoći serumski nivoi PP13 se postepeno povećavaju. Značajno niže vrednosti PP13 u intervalu od 11.do 14. nedelje gestacije su pokazane kod trudnica koje će razviti preeklampsiju i/ili intrauterusni zastoje u rastu ploda (Chafetz i sar., 2007). Kod trudnica koje će razviti preeklampsiju, serumske vrednosti PP13 merene u drugom i trećem trimestru trudnoće su u direktnoj korelaciji sa pojavom intrauterusnog zastoja u rastu ploda i prevremenim porođajem (Grill i sar., 2009). Kombinujući merenje serumskog PP13 sa Doppler analizom uteroplacentne cirkulacije u ranoj gestaciji može se dodatno poboljšati stepen predikcije preeklampsije. Nikolaides i saradnici su pokazali da postoji značajan kombinovani uticaj niske serumske vrednosti PP13 i

povišene vrednosti PI uteroplacentne cirkulacije u ranoj gestaciji na pojavu „*early onset*“ preeklampsije u odnosu na kontrolnu grupu, sa stopom detekcije od 90% i lažno pozitivnom stopom od 6% (Nicolaidis i sar., 2006).

1.6.5 Plazma protein A povezan sa trudnoćom

Plazma protein A povezan sa trudnoćom (PAPP-A) je glikolizirani placentni proteinski kompleks koji se više od dve decenije koristi u ranom biohemijском skriningu trudnica na hromozomopatije. Vezivanjem za IGFBP-4 (*insulin growth factor binding protein-4*) PAPP-A modulira količinu raspoloživog bioaktivnog IGF-2 (*insulin growth factor-2*) za koji je dokazano da podstiče invaziju trofoblasta u muskularni deo zida spiralnih arteriola uterusa (Laursen i sar., 2001). Rezultati kliničke studije Fourniera i saradnika ukazuju da se PAPP-A može smatrati ranim biohemijским markerom invazije trofoblasta (Fournier i sar., 2008). Mnogobrojne studije pokazuju da su niske serumske vrednosti PAPP-A u prvom i u drugom trimestru trudnoće u direktnoj korelaciji sa razvojem preeklampsije i drugih komplikacija poremećaja placentacije, naročito sa pojavom abrupcije placente, intrauterusnog zastoja u rastu ploda i intrauterusne smrti ploda (Ong i sar., 2000; Smith i sar., 2002; Poon i sar., 2009; Ranta i sar., 2011; Huynh i sar., 2014).

1.6.6 Humani horionski gonadotropin

Najviše i vremenski najduže ispitivani bihemijский pokazatelj prvog trimestra trudnoće je beta subjedinica humanog horionskog gonadotropina (beta HCG). Beta HCG je trofoblastni produkt placente koji, između ostalog, sprečava dezintegraciju žutog tela trudnoće i tako optimalizuje hormonski status trudnoće. HCG utiče na mehanizme lokalne imunotolerancije kod trudnice (Kayisli i sar., 2003). Njegova upotrebna vrednost u ranom i kasnom biohemijском skriningu na aneuploidije je dobro poznata (Spencer, 2005). Poremećaj placentacije podrazumeva i poremećaj trofoblastne fiziologije što utiče na promenu serumske koncentracije HCG. Smit i saradnici su ukazali na značajno povišene vrednosti semuskog HCG u trećem trimestru trudnoće kod trudnice sa preeklampsijom (Smith i sar., 1994). Od tada su brojne studije sugerisale da izmenjene serumske vrednosti HCG trudnice mogu biti povezane sa pojavom preeklampsije i ostalih komplikacija poremećaja

placentacije (Basirat i sar., 2006; Spencer i sar., 2006). Rezultati većine do sada objavljenih studija su pokazali da je beta HCG, uprkos detektovanim značajno nižim vrednostima u prvom trimestru trudnoće slab prediktor za pojavu većine komplikacija poremećaja placentacije, osim donekle za pojavu intrauterusnog zastoja u rastu ploda (Basirat, 2006; Goetzinger i sar., 2010). Jedno od mogućih objašnjenja je nedovoljno poznati patofiziološki mehanizam u ranoj hipoksiji trofoblasta koji remeti ravnotežu između procesa diferencijacije i procesa proliferacije citotrofoblasta (Robins i sar., 2007).

1.6.7 Globulin koji se vezuje za polni hormon

Hiperinsulinemija i insulinska rezistencija utiču na patofiziološki proces poremećaja placentacije, a *fasting* nivo insulina u krvi trudnice je povišen i pre same pojave klinički manifestne preeklampsije (Spencer i sar., 2005). Poremećaj glikoregulacije u trudnoći predstavlja dokazani faktor rizika za pojavu komplikacija poremećaja placentacije (Wolf i sar., 2002). Globulin koji se vezuje za polni hormon (SHBG) je glikoprotein jetre koji se u cirkulaciji vezuje za cirkulišuće estrogene i testosteron i njegova proizvodnja je inhibirana insulinom; nizak nivo SHBG je povezan sa povišenim vrednostima insulina i nekoliko studija koristi SHBG kao marker insulinske rezistencije u nekim kardiovaskularnim bolestima (Sherif i sar., 1998) i u preeklampsiji (Wolf i sar., 2002). Prateći serumske vrednosti SHBG u prvom trimestru trudnoće kod pluripara koje će razviti kliničku sliku preeklampsije, studija Wolfa i saradnika pokazuje značajno niže vrednosti u odnosu na kontrolnu grupu (Wolf i sar., 2002). Nasuprot tome, dalja istraživanja i objavljene studije ne pokazuju značajnu razliku u serumskim vrednostima SHBG između indeksne i kontrolne grupe (Spencer i sar., 2005).

1.6.8 Adiponektin

Iako gojaznost podrazumeva povećanje sveukupne telesne masti i opisana je indeksom telesne mase (BMI), ono što determiniše morbiditet povezan sa

gojaznošću je distribucija masnih naslaga (Mori i sar., 2010). Adipocitokini koji su proizvodi visceralnog masnog tkiva su adiponektin, leptin i faktor nekroze tumora alfa (TNF alfa). Serumski nivoi adiponektina su u obrnutoj korelaciji sa stepenom gojaznosti, BMI i insulinskom rezistencijom, tako da visoke koncentracije adiponektina ostvaruju protektivni efekat za nastanak dijabetes melitusa tip II (Linddsy i sar., 2002). Smatra se da adiponektin ostvaruje i protektivnu ulogu na vaskularni sistem u celini smanjujući nivoe adhezivnih molekula, pre svega ICAM-1 (intraćelijski adhezioni molekul), E-selektina i VCAM-1 (ćelijski adhezioni molekul) (Mori i sar., 2010). Analizirajući potencijalnu ulogu adiponektina kao prediktora za nastanak komplikacija poremećaja placentacije pošlo se od pretpostavke da povećana akumulacija visceralnog masnog tkiva tokom trudnoće može dovesti do disregulacije adipocitokina u celini i na taj način uticati na poremećaj insulinske rezistencije. D'Anna i saradnici su pokazali postojanje značajno nižih serumskih koncentracija adiponektina u prvom trimestru trudnoće kod žena koje su kasnije razvile preeklampsiju u odnosu na kontrolnu grupu, kao i značajne razlike serumskih vrednosti adiponektina unutar same indeksne grupe u odnosu na vreme pojave kliničkih znakova bolesti (D'Anna i sar., 2006). Nasuprot tome, Ramsay i saradnici su u svojoj studiji utvrdili da je serumski nivo adiponektina kod trudnica sa preeklampsijom zapravo veći u trećem trimestru trudnoće u odnosu na kontrolnu grupu, što je dovelo do pretpostavke da adiponektin čini deo humoralnog odgovora u pokušaju smanjenja postojeće insulinske rezistencije u preeklampsiji (Ramsay i sar., 2003). Uloga adipocitokina u predikciji preeklampsije i drugih komplikacija poremećaja placentacija ostaje predmet daljih istraživanja.

1.6.9 Apolipoprotein E

Patofiziološki mehanizam za koji se pretpostavlja da može dovesti do poremećaja placentacije je putem poremećenog metabolizma masti kao posledice oksidativnog stresa. Trudnice sa preeklampsijom i drugim komplikacijama poremećaja placentacije imaju izmenjen lipidni profil u smislu povišenih koncentracija triglicerida i LDL što može doprineti endotelnoj disfunkciji (Sattar i sar., 1997). Apolipoprotein E je glavni sastojak lipoproteina veoma niske gustine (VLDL) i utiče na modifikaciju inflamatornog odgovora i regulaciju hepatičkog

preuzimanja holesterola (Belo i sar., 2004). Gen za Apolipoprotein E (ApoE) na hromozomu 19 ima 3 alela: e2, e3 i e4. ApoE e4 je povezan sa visokim nivoom triglicerida i VLDL. Samim tim postavljena je hipoteza da su nivoi ApoE i polimorfizmi ovog gena povezani sa povećanim relativnim rizikom za razvoj preeklampsije. Nagy i saradnici su pronašli veću incidencu ApoE e2 u grupi trudnica sa razvijenom kliničkom slikom preeklampsije u odnosu na kontrolnu grupu (Nagy i sar., 1998). Nasuprot tome, Makkonen i saradnici su objavili studiju u kojoj nisu pronašli značajno veću zastupljenost nijednog ApoE alela u odnosu na kontrolnu grupu (Makkonen i sar., 2001). Povišeni nivoi ApoE su registrovani u pojedinim studijama kod trudnica sa preeklampsijom, ali tek sa razvijenom kliničkom slikom i zbog toga je malo verovatno da bi Apolipoprotein E mogao imati veći prediktivni značaj (Rasanen i sar., 2010).

1.6.10 Inhibin A i aktivin A

Inhibin A i aktivin A su placentalni glikoproteini čija se serumska koncentracija tokom fiziološke trudnoće povećava pod determinacijom fetoplacentne jedinice (Muttukrishna i sar., 2000). Serumske koncentracije oba hormona su u trećem trimestru trudnoće višestruko povećane kod trudnica sa razvijenom kliničkom slikom preeklampsije. Serumske i amnionske koncentracije inhibina A su povišene i u drugom trimestru u razvijenoj teškoj preeklampsiji (Zeeman i sar., 2002). Studija Davidsona i saradnika pokazuje postojanje značajno više serumske koncentracije aktivina A u drugom trimestru kod razvijene kliničke slike preeklampsije, ali nema značajne razlike u serumskim koncentracijama inhibina A između indeksne i kontrolne grupe (Davidson i sar., 2003). Studije koje su ispitivale serumske koncentracije inhibina A i aktivina A u prvom trimestru kod trudnica koje će razviti preeklampsiju pokazuju nisku prediktivnu vrednost oba biohemijska pokazatelja (Roes i sar., 2004).

1.6.11 Markeri inflamacije

1.6.11.1 C- reaktivni protein

CRP je marker akutne faze inflamatornog odgovora. Fiziološku trudnoću karakteriše sistemski inflamatorni odgovor niskog intenziteta i lako povišene

serumske koncentracije CRP se registruju već od 4-5 nedelje gestacije (Sacks i sar., 2004). Pojavu komplikacija poremećaja placentacije karakteriše sistemski inflamatorni odgovor znatnog intenziteta, te su vrednosti CRP u trećem trimestru značajno povišene u odnosu na fiziološku trudnoću i u direktnoj korelaciji sa težinom kliničke slike (Guven i sar., 2009). Potencijalni prediktivni značaj CRP-a kao markera za pojavu preeklampsije nije precizno definisan. Garcia i saradnici registruju povišene vrednosti CRP u 22. nedelji gestacije kod trudnica koje će razviti kliničku sliku preeklampsije (Garcia i sar., 2007), dok Teran i saradnici ne registruju značajnu razliku u serumskim koncentracijama CRP merenim u 16. nedelji gestacije u indeksnoj i kontrolnoj grupi trudnica (Teran i sar., 2005). Otežanoj proceni prediktivne moći CRP-a doprinosi i „fiziološko“ variranje vrednosti ovog biohemijskog pokazatelja u različitim rasnim grupama (Picklesimer i sar., 2008).

1.6.11.2 Adhezioni molekuli

Aktivacija vaskularnog endotela u sistemske cirkulaciji trudnica sa preeklampsijom je deo definisanog patofiziološkog mehanizma. Adhezioni molekuli utiču na adherencu inflamatornih ćelija za endotelijalne ćelije i naknadnu migraciju istih u sklopu inflamatornog procesa. Ekspresija ovih molekula na površini endotela krvnih sudova je precizno regulisan proces i povišene serumske vrednosti adhezivnih molekula ukazuju na endotelijalnu disfunkciju (Kim i sar., 2004). Specifični oblici adhezivnih molekula posreduju u odgovarajućim interakcijama između inflamatornih ćelija i endotela i koncentracija svakog od ovih molekula reflektuje stepen aktivacije određenog tipa inflamatornih ćelija. Povišene serumske koncentracije P-selektina reflektuju stepen aktivacije trombocita; povišene serumske koncentracije E-selektina, vaskularnog ćelijskog adhezivnog molekula (VCAM-1) i interćelijskog adhezivnog molekula (ICAM-1) reflektuju stepen aktivacije samih endotelijalnih ćelija; povišene serumske vrednosti L-selektina reflektuju stepen aktivacije leukocita (Chaiworapongsa i sar., 2002). Fiziološka trudnoća podrazumeva porast serumskih koncentracija P-selektina, pad serumskih koncentracija L-selektina i nepromenjenost serumskih koncentracija E-selektina, VCAM-1 i ICAM-1 (Chaiworapongsa i sar., 2002). Nekoliko studija je ispitivalo

serumske koncentracije adhezionih molekula kod trudnica sa preeklampsijom u odnosu na kontrolnu grupu i primećen je značajan porast serumskih koncentracija P-selektina, E-selektina i VCAM-1 kao i značajno smanjenje serumskih koncentracija L-selektina određivanih u porođaju (Kim i sar., 2004). Dalja istraživanja koja su koristila placentnu biopsiju i specifično bojenje endotelnih ćelija spiralnih arteriola nisu dokazale značajnu razliku u nivou pozitivnog bojenja na VCAM-1 i ICAM-1 kod trudnica sa preeklampsijom u odnosu na kontrolnu grupu (Tziotis i sar., 2002). Chavarria i saradnici su ispitivali potencijalnu prediktivnu moć adhezionih molekula analizom serumskih koncentracija u 20. nedelji gestacije kod trudnica koje će razviti preeklampsiju i registrovali su povišene serumske koncentracije P-selektina, E-selektina i ICAM-1, a snižene serumske vrednosti L-selektina i VCAM-1 u odnosu na kontrolnu grupu (Chavarria i sar., 2008). Studija koja je obuhvatila 70 trudnica u visokom riziku za razvoj preeklampsije registruje značajno povišene serumske vrednosti P-selektina u periodu 10-14. nedelja gestacije (Bosio i sar., 2001). Iako adhezioni molekuli učestvuju u delu patofiziološkog procesa nastanka komplikacija poremećaja placentacije, nijedan od njih nije dovoljno specifičan da bi se koristio rutinski u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

1.6.12 Urinarni biohemijski parametri

Poslednjih nekoliko godina veliku pažnju stručne javnosti privlači istraživanje pojave podociturijske kao ranog reprezentativnog klinički signifikantne proteinurije. Podociti predstavljaju ćelijske elemente tubula bubrega koje je, kao i njihove proteinske produkte, moguće detektovati RT-PCR metodom u veoma ranoj gestaciji kod trudnica koje će razviti „*early onset*“ preeklampsiju. Ispitivanje patofiziološkog mehanizma koji definiše ovu pojavu je u toku. Do sada objavljeni podaci (Garovic i sar., 2013) ukazuju na povezanost poremećaja balansa angiogenih i antiangiogenih placentnih faktora i pojavu signifikantne podociturijske. Nefrolozi i perinatolozi koji intenzivno tretiraju ovu problematiku smatraju da bi u skorije vreme ovaj način skrininga prvog trimestra trudnoće na preeklampsiju mogao da bude standardizovan i lako dostupan u vidu komercijalnog testa (Craici i sar., 2013).

1.7. HEMODINAMSKI POKAZATELJI PRVOG TRIMESTRA TRUDNOĆE I POREMEĆENA PLACENTACIJA

1.7.1 Ultrazvučni Dopplerski indeksi uteroplacentne cirkulacije

Citotrofoblastna invazija spiralnih arteriola i zamena njihovog endotela je deo fiziološkog procesa placentacije koji u hemodinamskom smislu rezultira transformacijom i remodelovanjem uterusnih krvnih sudova, te smanjenjem otpora u uteroplacentnoj cirkulaciji (UPC). Na taj način uteroplacentna cirkulacija postaje niskorezistentni sistem visokog kapaciteta u kome su arteriole izgubile elastičnost zida i ističu direktno u veliki venozni bazen bez interponiranog kapilarnog ležišta (Prefumo i sar., 2004). Hemodinamska refleksija formirane uteroplacentne cirkulacije je pojava niskog sistolnog protoka maksimalne brzine toka praćena visokim dijastolnim protokom krvi. Sve ove hemodinamske promene se u fiziološkoj trudnoći završavaju do 24. gestacijske nedelje, uz individualni obrazac smanjenja otpora u zavisnosti od gestacijskog doba (Hollis i sar., 2001). Ultrazvučni Dopplerski reprezentant UPC je parni uterusni krvni sud arterija uterina. Ove krvne sudove je obostrano relativno lako Dopplerski locirati u realnom vremenu, imaju dobru reproducibilnost i odražavaju rezistentnost u celokupnom UPC (Cnossen i sar., 2008). Hemodinamika UPC se može kvantifikovati pomoću hemodinamskih pokazatelja i to indeksa rezistencije (RI) i pulzatilnog indeksa (PI).

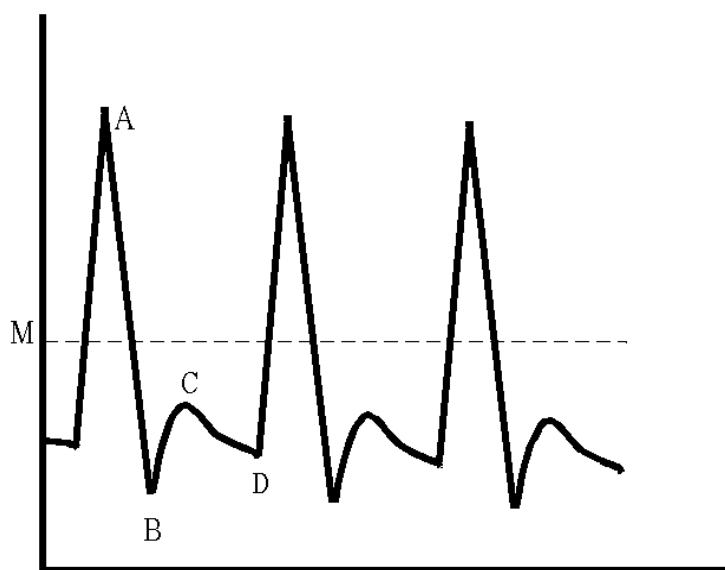
1.7.1.1 Indeks rezistencije

Indeks rezistencije (RI) je definisao Gosling kao $RI = S - D / S$, pri čemu je S - maksimalna sistolna brzina; D - maksimalna dijastolna brzina; A - srednja brzina protoka (Gosling i sar., 1971).

1.7.1.2. Pulzatilni indeks

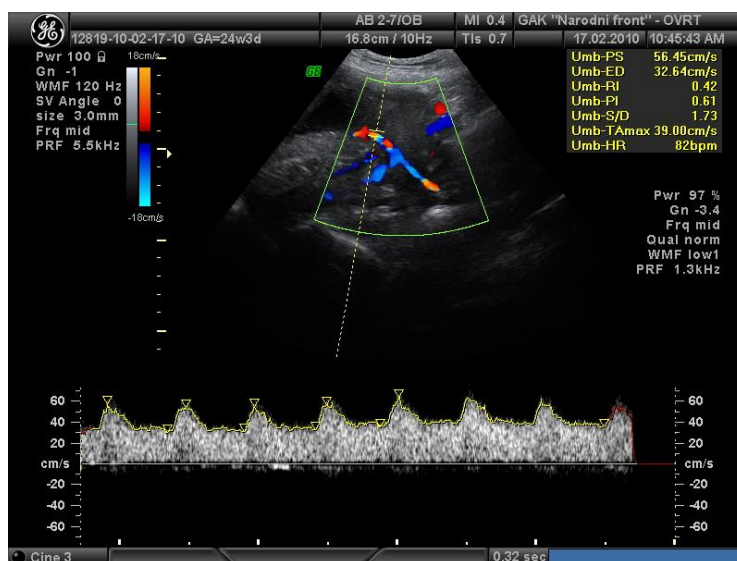
Pulzatilni indeks (PI) je definisao Planiol i predstavlja modifikovanu verziju indeksa rezistencije kao $PI = S - D / A$, pri čemu je S - maksimalna sistolna brzina; D - maksimalna dijastolna brzina; A - srednja brzina protoka (Planiol i sar., 1974).

U stanju van trudnoće Dopplerski izgled talasa arterija uterina je karakterističan i karakteriše ga brz uspon i brz pad brzine protoka krvi u sistoli, kao i postojanje useka, odnosno *notch*-a koji ukazuje na dominantnost posmatranog krvnog suda prikazan je shematski na slici 3.



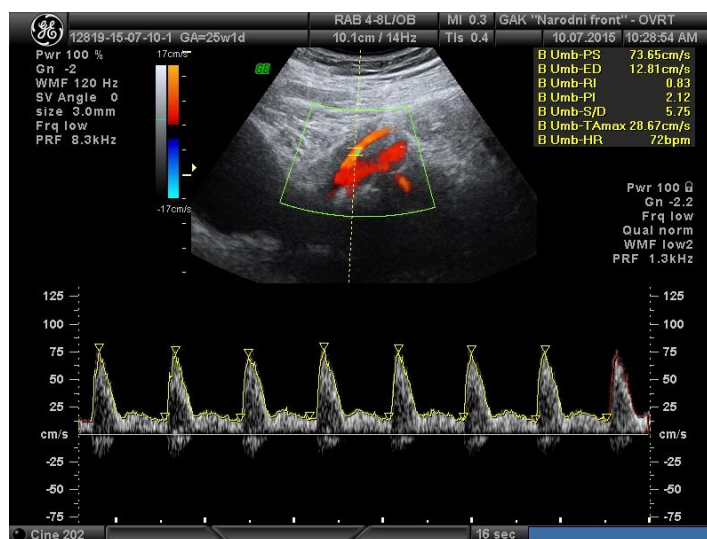
Slika 3. Shematski prikaz Dopplerskog talasa arterije uterine sa prisustvom useka
(preuzeto od Hollis i sar., 2001)

U fiziološkoj trudnoći usled remodelovanja spiralnih arteriola i smanjenja otpora u UPC dolazi do promene Dopplerskog izgleda talasa arterija uterina u smislu postojanja visoke dijastolne brzine toka krvi sa kontinuiranim tokom u dijastoli i gubitkom dijastolnog useka-„notcha“, a krvni sud u celini dobija izgled dekolirane cevi (Sciscione i sar., 2009), što je prikazano na slici 4.



Slika 4. Dopplerski talas adaptirane (formirane) uterine arterije
(autor Dr Relja Lukić)

U uslovima poremećene placentacije remodelovanje spiralnih arteriola je poremećeno, ovi krvni sudovi zadržavaju mišićni sloj zida i značajnu elastičnost što u hemodinamskom smislu znači povećan otpor u UPC u celini. Ovaj patološki otpor se detektuje Dopplerskom analizom uterinih krvnih sudova sa kvantitativno povišenim vrednostima indeksa hemodinamskih pokazatelja PI i RI i kvalitativno karakterističnim izgledom Dopplerskog talasa uz prisustvo dijastolnog useka- „notcha“ u odnosu na fiziološku placentaciju. U kvantitativnom i kvalitativnom smislu UPC u uslovima poremećene placentacije ima slične karakteristike kao u uslovima van trudnoće (Sciscione i sar., 2009). Na slici 5 prikazan je Dopplerski izgled neadaptirane (neformirane) uterine arterije sa povišenim vrednostima indeksa otpora i prisustvom notcha.



Slika 5. Dopplerski izgled neadaptirane (neformirane) uterine arterije
(autor Dr Relja Lukić)

Značajan broj kliničkih studija bavi se mogućnostima primene analize uteroplacentne cirkulacije kao skrining metode u predikciji razvoja preeklampsije, intrauterusnog zastoja u rastu ploda i drugih komplikacija poremećaja placentacije u različitim gestacijskim dobima (Steegers i sar., 2010).

1.7.2 Aterijski krvni pritisak

Merenje srednjeg arterijskog krvnog pritiska (*mean arterial pressure*, MAP) je od nesumnjive važnosti za dijagnostikovanje svih kliničkih oblika hipertenzivnog sindroma u trudnoći, ali prediktivna vrednost merenja MAP u ranoj gestaciji za pojavu komplikacija poremećaja placentacije je predmet istraživanja (Yu i sar., 2005). Studije koje su analizirale upotrebnu vrednosti MAP u prvom i drugom trimestru trudnoće ukazuju da povišene vrednosti dijastolnog krvnog pritiska povećavaju relativni rizik za pojavu preeklampsije širokim rasponom stope detekcije 8-93% uz lažno pozitivnu stopu 7-52%. Verovatno je da ove razlike nastaju usled različitih tehnika merenja MAP i neusaglašenih dijagnostičkih kriterijuma za preeklampsiju (Yu i sar., 2005). Meta analiza 34 studije koja je ispitivala pojedinačnu vrednost merenja sistolnog krvnog pritiska (*systolic blood*

pressure, SBP), dijastolnog krvnog pritiska (*diastolic blood pressure*, DBP) i srednjeg arterijskog pritiska prvog i drugog trimestra trudnoće u predikciji preklampsije pokazuje da postoji značajnija prediktivna moć MAP u odnosu na SBP i DBP, te da vrednost MAP iznad 90 mm Hg 3.5 puta povećava relativni rizik za pojavu preeklampsije (Cnossen i sar., 2008). Neke studije ukazuju da ambulantno merenje krvnog pritiska može obezbediti bolju procenu vrednosti eliminacijom „bolničkog uticaja belog mantila“ (Higgins i sar., 1997) mada većina studija nije dokazala veću prediktivnost u odnosu na pojavu preeklampsije i drugih komplikacija poremećaja placentacije (Conde-Agudelo i sar., 2004).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Predviđanje pojave komplikacija poremećaja placentacije predstavlja svojevrsan izazov u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Uprkos mnogobrojnim sprovedenim istraživanjima etiopatogeneza ovog poremećaja nije do kraja razjašnjena. Verovatni etiološki faktori su imunološke, genetske, inflamatorne, nutritivne i druge prirode, te bi idealni prediktivni model trebalo da obuhvati sve ove parametre.

S obzirom da patofiziološki proces koji dovodi do poremećaja placentacije počinje u najranijoj gestaciji, delotvorne preventivne strategije bi davale pun efekat ako bi se primenile u početku trudnoće. Predviđanje pojave komplikacija poremećaja placentacije u prvom ili ranom drugom trimestru daje mogućnost za uspešniji nadzor i tretman trudnica i povoljniji ishod trudnoće.

Ovo istraživanje predstavlja analizu pojedinačnih biohemijskih i hemodinamskih pokazatelja prvog trimestra trudnoće i mogućnost njihovog međusobnog kombinovanja i kombinovanja sa biofizičkim parametrima trudnice u cilju procene rizika za pojavu komplikacija poremećaja placentacije, to jest preeklampsije, intrauterusnog zastoja u rastu ploda, abrupcije placente i intrauterusne smrti ploda.

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. Ispitati pojedinačnu i kombinovanu vrednost biohemijskih pokazatelja prvog trimestra trudnoće (free- β HCG i PAPP-A) u proceni rizika za pojavu preeklampsije (PE), intrauterusnog zastoja u rastu ploda (IUZR), abrupcije placente (AP) i intrauterusne smrti ploda (FMU).
2. Ispitati mogućnost primene hemodinamskog Dopplerskog pokazatelja prvog trimestra trudnoće (PI) u proceni rizika za pojavu preeklampsije (PE), intrauterusnog zastoja u rastu ploda (IUZR), abrupcije placente (AP) i intrauterusne smrti ploda (FMU).
3. Ispitati opravdanost kombinovanja biohemijskih pokazatelja prvog trimestra trudnoće (free- β HCG i PAPP-A) i hemodinamskog pokazatelja prvog trimestra trudnoće (PI) u proceni rizika za pojavu komplikacija poremećaja placentacije, odnosno preeklampsije (PE), intrauterusnog zastoja u rastu ploda (IUZR), abrupcije placente (AP) i intrauterusne smrti ploda (FMU).

3. MATERIJAL I METODE

3.1 IZVOR PODATAKA

Ovo istraživanje predstavlja prospektivnu studiju praćenja jednoplodnih trudnoća sprovedenu u vremenskom intervalu od 01.03.2013. godine do 31.12.2014. godine u ginekološko akušerskoj klinici GAK „Narodni front“, nastavnoj bazi Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu.

Istraživanje je obuhvatilo trudnice sa, u trenutku uključivanja u studiju, potvrđenom fiziološkom trudnoćom koje su ispunjavale prethodno definisane kriterijume za uključivanje, to jest isključivanje iz studije.

A. Kriterijumi za uključivanje u studiju:

- Trudnice starije od 18 godina
- Primiparitet
- Jednoplodna trudnoća praćena najkasnije od 11. nedelje gestacije
- Redovna antenatalna kontrola sprovedena u GAK „Narodni front“

B. Kriterijumi za isključivanje iz studije:

- Multiparitet

- Višestruke trudnoće
- Trudnice sa anamnezom pobačaja i/ili intrauterusne smrti ploda pre 24. nedelje gestacije
- Fetalne hromozomske anomalije
- Strukturni poremećaji ploda

Indeksnu grupu je potom formiralo ukupno 85 trudnica koje su zadovoljavale ulazne kriterijume i kriterijume literaturno definisane pozitivnosti bar jedne od tri nezavisne varijable za povećan rizik od nastanka komplikacije poremećaja placentacije.

3.2 PRIKUPLJENI PODACI

3.2.1 Biofizički podaci

Pri prvoj poseti od ispitanica su uzimani podaci o životnoj dobi, telesnoj težini i telesnoj visini, pušenju, istoriji prethodnih trudnoća, istoriji bolesti (uključujući hroničnu hipertenziju, bolesti bubrega, šećernu bolest, kardiovaskularne bolesti, autoimune bolesti, poremećene i stečene koagulopatije itd.), koji su zatim, unošeni u strukturiranu bazu podataka.

3.2.2 Podaci o poremećajima u posmatranoj trudnoći

Podaci o poremećajima u posmatranoj trudnoći su se odnosili na preeklampsiju, intrauterusni zastoj u rastu ploda, abrupciju placente i intrauterusnu smrt ploda.

3.2.2.1 Preeklampsija

Preeklampsija je dijagnostikovana u skladu sa prihvaćenim kriterijumima za hipertenzivne poremećaje u trudnoći kao sistolni pritisak ≥ 140 mm Hg i/ili dijastolni pritisak ≥ 90 mm Hg izmereni u dva merenja između kojih je prošlo 6 sati, u trudnoći starijoj od 20. nedelje gestacije kod prethodno normotenzivnih žena, sa signifikantnom proteinurijom ≥ 0.3 grama u 24-časovnom urinu;

3.2.2.2 Intrauterusni zastoje u rastu ploda

Intrauterusni zastoj u rastu ploda je dijagnostikovao u skladu sa prihvaćenim kriterijumom o procenjenoj telesnoj masi ploda ispod desetog percentila za određeno i ranim ultrazvučnim pregledom potvrđeno gestacijsko doba;

3.2.2.3 Abrupcija placente

Abrupcija placente je dijagnostikovana u skladu sa prihvaćenim kriterijumima kao svako delimično ili potpuno odlublivanje normalno usađene posteljice nakon 26. nedelje gestacije, a pre trećeg porođajnog doba;

3.2.2.4 Intrauterusna smrt ploda

Intrauterusna smrt ploda je dijagnostikovana u skladu sa prihvaćenim kriterijumima kao odsustvo srčane radnje ploda i odsustvo pulzacija pupčane vrpce nakon 26. nedelje gestacije;

3.2.3 Biohemijski pokazatelji

Uzorci krvi ispitanica su uzimani venepunkcijom između 11. i 14. nedelje gestacije u okviru ranog biohemijskog skrininga na postajenje aneuploidija. Biohemijski pokazatelji, free-βHCG i PAPP-A, su analizirani PRISCA softverskim paketom. Rezultati ispitivanih pokazatelja trudnoće su izražavani vrednostima multiplicirane medijane (MoM), prilagođene gestacijskoj starosti trudnoće, indeksu telesne mase trudnice, pušačkom statusu trudnice i etničkoj pripadnosti. Za granične vrednosti indeksne grupe smatrane su vrednosti biohemijskih pokazatelja prvog trimestra $PAPP-A \leq 0.52$ MoM-a i $free-\beta HCG \leq 0.56$ MoM-a u skladu sa literaturno preuzetim kriterijumima (Pilalis i sar., 2007; Goetzinger i sar., 2010), koji definišu povećan relativni rizik za nastanak komplikacija poremećaja placentacije u trudnoći.

3.2.4 Hemodinamski pokazatelji

Kod ispitivanih trudnica su se tokom trudnoće rutinski izvodila bar tri ultrazvučna pregleda korišćenjem Color Doppler aparata GE Voluson 730 Expert sa konveksnom sondom od 5.0 MHz.

Prvi ultrazvučni pregled se izvodio između 11. i 14. nedelje gestacije u okviru ranog biohemijskog skrininga na aneuploidije. Analizirani hemodinamski pokazatelj je srednja vrednost pulzatilnog indeksa (PI), koji je dobijen nakon obostranog transabdominalnog Color Doppler ultrazvučnog mapiranja i analize uterinih krvnih sudova.

Analiza uterinih krvnih sudova je podrazumevala izgled pulsno doplerskog talasa (prisustvo ili odsustvo „notcha“) i kompjutersko određivanje srednje vrednosti pulzatilnog indeksa (PI). Transabdominalna sonda ultrazvučnog aparata je postavljana u sagitalni položaj koji je obezbeđivao potpuno sagledavanje cervikalnog kanala i nivoa unutrašnjeg uterusnog ušća (OIU). Referentno mesto pulsne Dopplerske analize obostrano je uterini krvni sud u nivou OIU, ugao insonacije pulsno Dopplerskog talasa je $<30^{\circ}$ uz širinu kalipera od 2 mm. Način ultrazvučnog pregleda zadovoljavao je kriterijume FMF (*Fetal Medicine Foundation*) za analizu uteroplacentne cirkulacije u prvom trimestru trudnoće.

Za granične vrednosti indeksne grupe smatrane su srednje vrednosti hemodinamskog pokazatelja uteroplacentne cirkulacije prvog trimestra trudnoće $PI \geq 2.52$, bez obzira na lokalizaciju posteljice, prisustvo „notcha“, krajnju dijasolnu brzinu i S/D odnos, a u skladu sa literaturno preuzetim kriterijumima (Poon i sar., 2009; Pilalis i sar., 2007) koji definišu povećan relativni rizik za nastanak komplikacija poremećaja placentacije u trudnoći.

Drugi ultrazvučni pregled se izvodio između 20. i 24. nedelje gestacije radi sagledavanja detaljne sonomorfologije ploda. Treći ultrazvučni pregled se izvodio nakon 26. nedelje gestacije radi sagledavanja vitalnosti ploda, biometrijskih pokazatelja rasta ploda, pokazatelja proporcionalnosti i hemodinamskih Dopplerskih pokazatelja uteroplacentne cirkulacije i fetoplacentne jedinice.

3.3 STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

3.3.1 Zavisne varijable

U ovom istraživanju zavisne varijable su pojava preeklampsije (PE), intrauterusnog zastoja u rastu ploda (IUZR), abrupcije posteljice (AP) i intrauterusne smrti ploda (FMU).

3.3.2 Nezavisne varijable

U ovom istraživanju nezavisne varijable su biohemijski pokazatelji prvog trimestra trudnoće PAPP-A i free- β HCG i srednja vrednost hemodinamskog Dopplerskog pokazatelja uteroplacentne cirkulacije prvog trimestra trudnoće PI.

3.3.3 Indeksna grupa

Proračunata veličina uzorka na osnovu koje je formirana indeksna grupa je određena za statističku snagu istraživanja od 80% i nivo alfa greške od 0.05. Indeksnu grupu je formiralo ukupno 85 trudnica koje su zadovoljavale ulazne kriterijume i kriterijume literaturno definisane pozitivnosti bar jedne od tri nezavisne varijable za povećan rizik od nastanka komplikacija poremećaja placentacije.

3.3.4 Statistička analiza

Za statističku analizu dobijenih podataka Indeksne grupe upotrebljeni su deskriptivni i analitički statistički metodi.

Deskriptivne statističke metodi:

- Apsolutni i relativni brojevi (N, %)
- Mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana)
- Mere disperzije (standardna devijacija, interval varijacije)

Analitičke statističke metode:

- Testovi razlike za poređenje parametrijskih i neparametrijskih veličina
- Univarijantna i multivarijantna regresiona analiza (binarna logistička)
- ROC (*Receiver Operating Characteristics*) analiza

- Testovi dijagnostičke tačnosti

Testovi razlike korišćeni u analizi su *Chi*-kvadrat test i *Mann-Whitney* test za poređenje neparametrijskih veličina, kao i *Studentov* t-test za poređenje parametrijskih veličina.

Univarijantna logistička regresiona analiza korišćena je u cilju ispitivanja prediktivne moći pojedinačno svake nezavisne varijable (PAPP-A, free β HCG, PI) sa pojedinačno svakom zavisnom varijablom (PE, IUZR, AP, FMU).

Multivarijantna logistička regresiona analiza korišćena je u cilju ispitivanja prediktivne moći udruženih nezavisnih varijabli (PAPP-A i PI) sa pojedinačno svakom zavisnom varijablom (PE, IUZR, AP, FMU).

Prilikom definisanja univarijantnog i/ili multivarijantnog modela zabeležene su vrednosti svake nezavisne varijable, p-vrednosti, vrednosti relativnog rizika za pojavu posmatranog ishoda, objašnjenog varijabiliteta i klasifikacione moći po dobijenom modelu.

Ispitivanje dijagnostičke tačnosti prediktivnog modela za svaku od posmatranih nezavisnih varijabli obavljeno je analizom ROC (*Receiver Operating Characteristics*) krive koja je konstruisana na osnovu odgovarajućih tačaka preseka senzitivnosti i specifičnosti za datu analizu.

Testovi dijagnostičke tačnosti korišćeni u prediktivnom modelu su specifičnost (Sp), senzitivnost (Sn), pozitivna prediktivna vrednost (PPV) i negativna prediktivna vrednost (NPV).

Podaci o svakom pacijentu su unošeni u originalnu bazu podataka koja je formirana od strane autora istraživanja, statistički obrađeni u SPSS 20.0 (*IBM corporation*) softverskom programskom paketu i prikazani tabelarno i grafički. Dobijeni rezultati su smatrani statistički značajnim za sve vrednosti $p \leq 0.05$ što je i prihvaćena vrednost za odbacivanje nulte hipoteze.

4. REZULTATI

4.1 OSNOVNE KARAKTERISTIKE ISPITIVANE POPULACIJE PACIJENATA

U ovu prospektivnu follow up studiju uključene su trudnice koje ispunjavaju unapred definisane *a priori (baseline)* kriterijume od kojih je formirana indeksna grupa. Indeksnu grupu je formiralo ukupno 85 trudnica koje su zadovoljavale ulazne kriterijume i kriterijume literaturno definisane pozitivnosti bar jedne od tri nezavisne varijable (PAPP-A, PI i free- β HCG) za povećan rizik od nastanka komplikacija poremećaja placentacije.

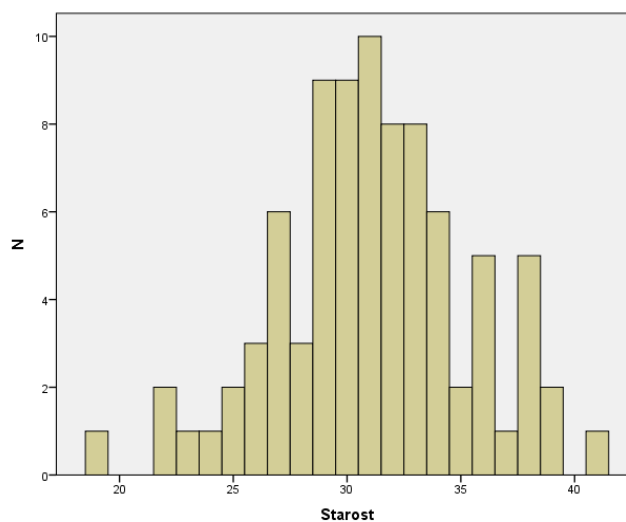
Od ispitivanog ukupnog broja trudnica indeksne grupe (85) kod 14 trudnica (16.5%) je pokazano prisustvo preeklampsije (PE), kod 14 (16.5%) trudnica je pokazano prisustvo intrauterusnog zastoja u rastu ploda (IUZR), kod 7 (8.2%) trudnica je pokazano prisustvo abrupcije placente (AP) i kod 1 (1.2%) trudnice je pokazano prisustvo intrauterusne smrti ploda (FMU). U tabeli 4 je prikazan broj trudnica u indeksnoj grupi u odnosu na pojavu posmatarnih zavisnih varijabli (PE, IUZR, AP, FMU).

Tabela 4. Broj trudnica u indeksnoj grupi u odnosu na pojavu zavisnih varijabli PE, IUZR, AP i FMU

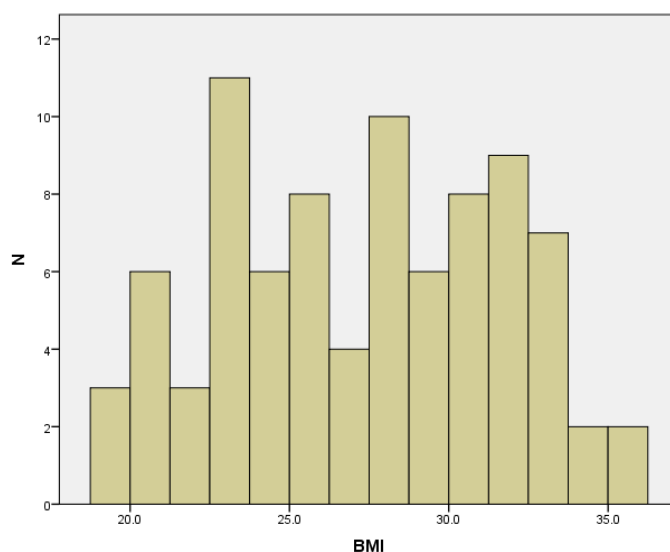
	PE (%)	IUZR (%)	AP (%)	FMU (%)
Ne	71 (83.5)	71 (83.5)	78 (91.8)	84 (98.8)
Da	14 (16.5)	14 (16.5)	7 (8.2)	1 (1.2)
Ukupno	85 (100)	85 (100)	85 (100)	85 (100)

U ispitivanoj indeksnoj grupi trudnica srednja vrednost starosne dobi je 31.12 ± 4.22 (19-41) godina. Najveći broj trudnica je starosne dobi od 25 do 35 godina. Distribucija trudnica u odnosu starosnu dob prikazana je na grafikonu 1.

Grafikon 1. Distribucija trudnica u indeksnoj grupi u odnosu na starosnu dob



U ispitivanoj indeksnoj grupi srednja vrednost indeksa telesne mase (BMI) je 27.24 ± 4.35 (18.8 - 36.2) kg/m^2 . Distribuciju trudnica u odnosu na BMI prikazana je na grafikonu 2.

Grafikon 2. Distribucija trudnica u indeksnoj grupi u odnosu na BMI

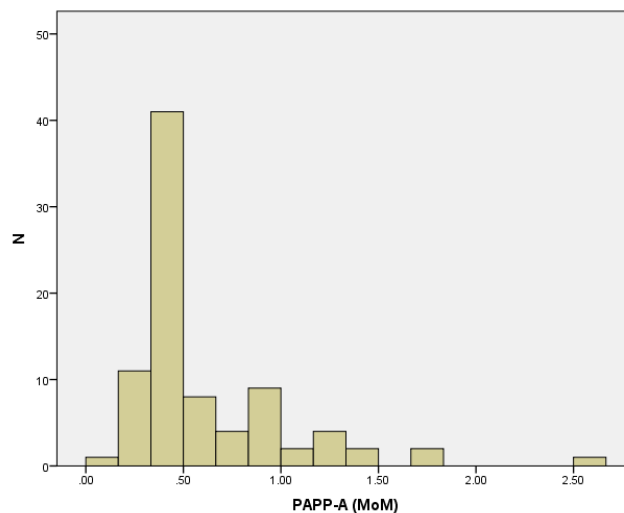
U ispitivanoj indeksnoj grupi pozitivan pušački status ima 24 trudnice (28.2%; n=85); kod 4 trudnice (4.7%; n=85) je koncepcija ostvarena nakon in vitro fertilizacije (IVF); poremećaj glikoregulacije (DM) je registrovan kod 6 trudnica (7.1%; n=85). Broj trudnica u odnosu na posmatrane parametre pokazan je u tabeli 5.

Tabela 5. Broj trudnica u indeksnoj grupi u odnosu na pozitivan pušački status, IVF status i poremećaj glikoregulacije

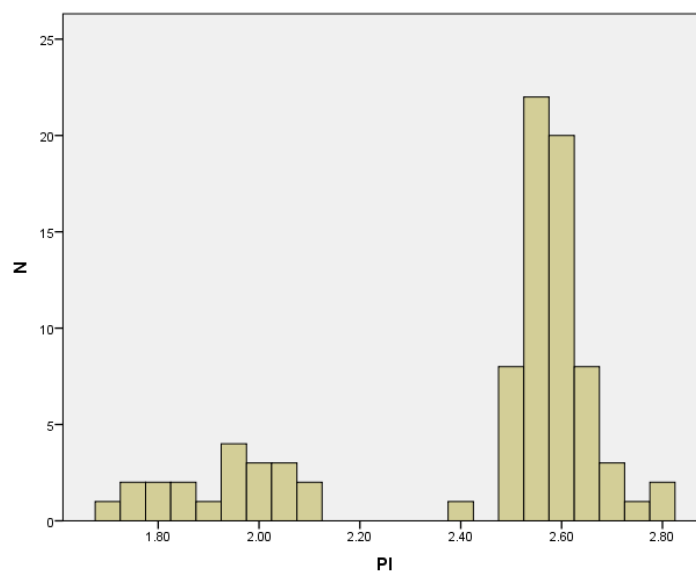
	Pušenje (N, %)	IVF (N, %)	DM (N, %)
Ne	61 (71.8)	81 (95.3)	79 (92.9)
Da	24 (28.2)	4 (4.7)	6 (7.1)
Ukupno	85 (100)	85 (100)	85 (100)

U ispitivanoj indeksnoj grupi srednja vrednost posmatranih nezavisnih varijabli je: PAPP-A 0.62 ± 0.40 (0.14-2.62) MoM-a; PI 2.44 ± 0.29 (1.70-2.81); free- β HCG 0.62 ± 0.44 (0.25-2.69) MoM-a; Distribucija nezavisnih varijabli u odnosu na njihove apsolutne vrednosti prikazana je na grafikonima 3, 4 i 5.

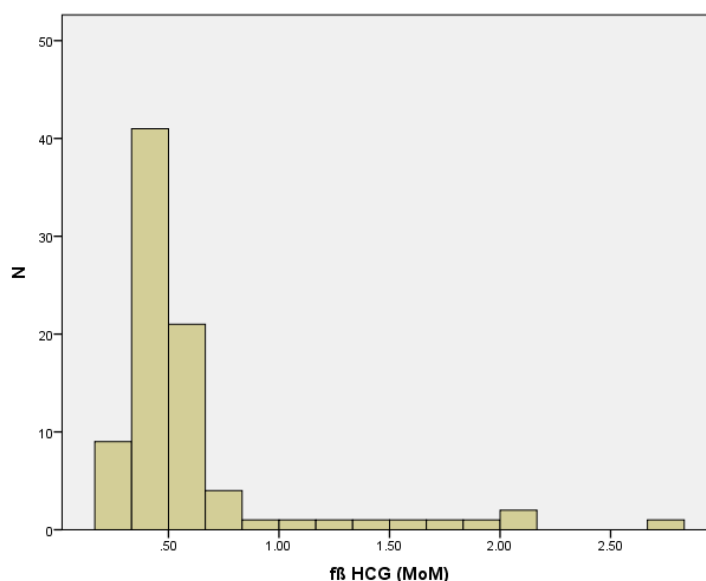
Grafikon 3. Distribucija trudnica u indeksnoj grupi u odnosu na vrednosti PAPP-A (MoM)



Grafikon 4. Distribucija trudnica u indeksnoj grupi u odnosu na vrednosti PI



Grafikon 5. Distribucija trudnica u indeksnoj grupi u odnosu na vrednosti free- β HCG (MoM)



U ispitivanoj indeksnoj grupi 59 trudnica (69.4%; n=85) ima pozitivnu nezavisnu varijablu $PAPPA \leq 0.52$ MoM-a; 64 trudnica (75.3%; n=85) ima pozitivnu nezavisnu varijablu $PI \geq 2.52$; 64 trudnica (78.8%; n=85) ima pozitivnu nezavisnu varijablu free β HCG ≤ 0.56 MoM-a. Prisustvo literaturno preuzetih pozitivnih nezavisnih varijabli podrazumeva povećan rizik za nastanak zavisnih varijabli i prikazano je na tabeli 6.

Tabela 6. Broj trudnica u indeksnoj grupi u odnosu na prisustvo pozitivnih nezavisnih varijabli ($PAPPA \leq 0.52$ MoM-a; $PI \geq 2.52$; free β HCG ≤ 0.56 MoM-a)

	PAPPA≤ 0.52 MoM (N, %)	PI≥ 2.52 (N, %)	Free βHCG≤ 0.56 MoM (N, %)
Ne	26 (30.6)	21 (24.7)	18 (21.2)
Da	59 (69.4)	64 (75.3)	67 (78.8)
Ukupno	85 (100)	85 (100)	85 100)

4.2. UTICAJ BIOFIZIČKIH, BIOHEMIJSKIH I HEMODINAMSKIH POKAZATELJA PRVOG TRIMESTRA TRUDNOĆE NA POJAVU PREEKLAMPSIJE

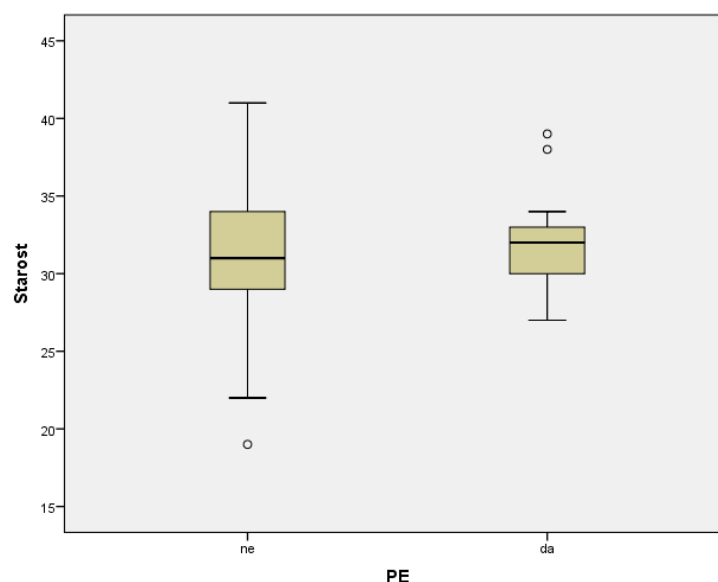
4.2.1 Uticaj biofizičkih pokazatelja prvog trimestra trudnoće na pojavu preeklampsije

4.2.1.1 Starosna dob i preeklampsija

U grupi trudnica sa pojavom preeklampsije (n=14) srednja vrednost starosne dobi je 32.14 ± 3.42 (27-39) godina; u grupi trudnica bez pojave preeklampsije (n=71) srednja vrednost starosne dobi je 30.92 ± 4.35 (19-41) godina.

Distribucija trudnica u ispitivanoj indeksnoj grupi u odnosu na starosnu dob i pojavu preeklampsije prikazana je na grafikonu 6.

Grafikon 6. Distribucija trudnica u indeksnoj grupi u odnosu na starosnu dob i pojavu preeklampsije



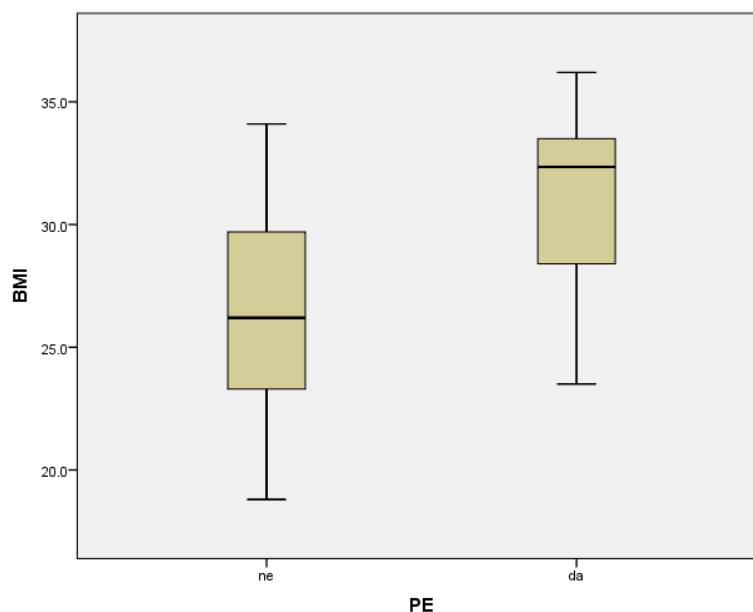
Statističkom analizom zaključuje se da ne postoji statistički značajan uticaj starosne dobi na pojavu preeklampsije u ispitivanoj grupi ($t=0.996$; $p=0.322$).

4.2.1.2 Indeks telesne mase i preeklampsija

U grupi trudnica sa pojavom preeklampsije ($n=14$) srednja vrednost indeksa telesne mase (BMI) je 31.28 ± 3.56 ($23.5-36.2$) kg/m^2 ; u grupi trudnica bez pojave preeklampsije (71) srednja vrednost indeksa telesne mase je 26.44 ± 4.06 ($18.8-34.1$) kg/m^2 .

Distribucija trudnica u ispitivanoj indeksnoj grupi u odnosu na indeks telesne mase (BMI) i pojavu preeklampsije prikazana je na grafikonu 7.

Grafikon 7. Distribucija trudnica u indeksnoj grupi u odnosu na BMI i pojavu preeklampsije



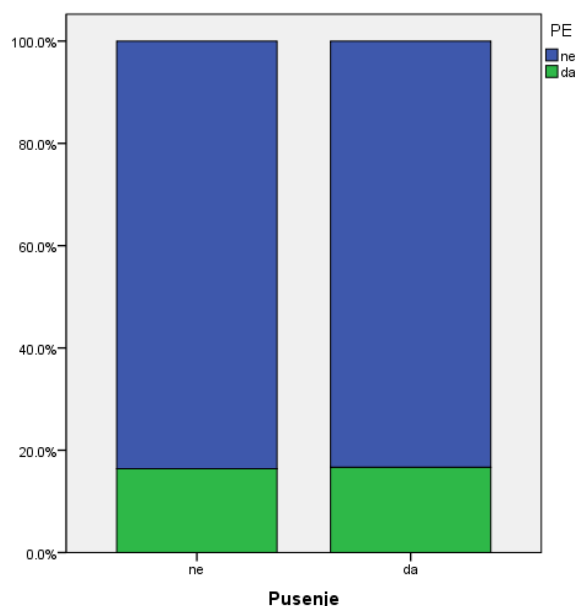
Statističkom analizom zaključuje se da postoji visoko statistički značajan uticaj indeksa telesne mase (BMI) na pojavu preeklampsije u ispitivanoj grupi ($t=4.153$; $p\leq 0.01$).

4.2.1.3 Pušenje cigareta i preeklampsija

U grupi trudnica sa pojavom preeklampsije pozitivan pušački status imaju 4 trudnice (16.7% od svih pušača u ispitivanoj grupi; $n=24$), a negativan pušački status ima 10 trudnica (16.4% od svih nepušača u ispitivanoj grupi; $n=61$).

Distribucija trudnica u ispitivanoj indeksnoj grupi u odnosu na pušački status i pojavu preeklampsije prikazana je na grafikonu 8.

Grafikon 8. Distribucija trudnica u indeksnoj grupi u odnosu na pušački status i pojavu preeklampsije



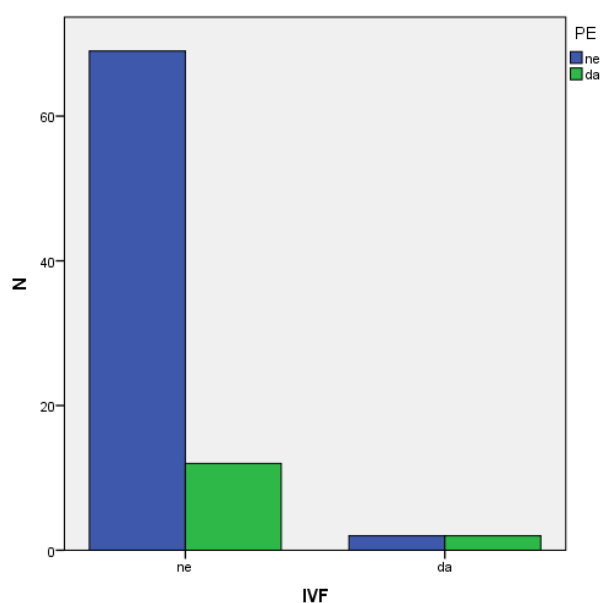
Statističkom analizom zaključuje se da ne postoji statistički značajan uticaj pušačkog statusa na pojavu preeklampsije u ispitivanoj grupi ($\chi^2=0.001$; $p=1.000$).

4.2.1.4 *In vitro* fertilizacija i preeklampsija

U grupi trudnica sa pojavom preeklampsije (PE) 2 trudnoće (50% od svih trudnoća ostvarenih IVF; $n=4$) su ostvarene nakon IVF, a 12 trudnoća nisu ostvarene nakon IVF (14.8% od svih trudnoća koje nisu ostvarenih nakon IVF; $n=81$).

Distribucija trudnica u ispitivanoj indeksnoj grupi u odnosu na IVF status i pojavu preeklampsije prikazana je na grafikonu 9.

Grafikon 9. Distribucija trudnica u indeksnoj grupi u odnosu na IVF status i pojavu preeklampsije



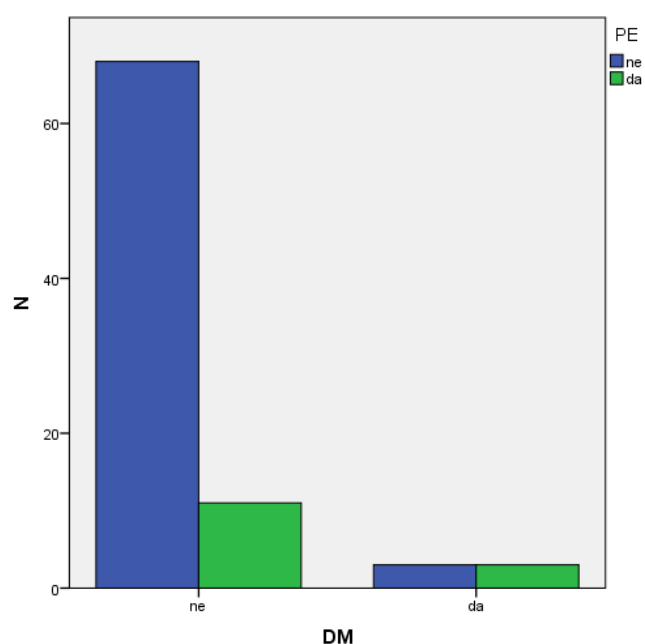
Statističkom analizom zaključuje se da ne postoji statistički značajan uticaj trudnoće ostvarene nakon IVF na pojavu preeklampsije u ispitivanoj grupi ($\chi^2=3.430$; $p=0.125$).

4.2.1.5 Poremećaj glikoregulacije i preeklampsija

U grupi trudnica sa pojavom preeklampsije poremećaj glikoregulacije imaju 3 trudnice (50% od svih poremećaja glikoregulacije u ispitivanoj grupi; $n=6$), a poremećaj glikoregulacije nema 11 trudnica (13.9% od svih koji nemaju poremećaj glikoregulacije u ispitivanoj grupi; $n=79$).

Distribucija trudnica u ispitivanoj indeksnoj grupi u odnosu na prisutan poremećaj glikoregulacije i pojavu preeklampsije prikazana je na grafikonu 10.

Grafikon 10. Distribucija trudnica u indeksnoj grupi u odnosu na prisutan poremećaj glikoregulacije i pojavu preeklampsije



Statističkom analizom zaključuje se da je uticaj poremećaja glikoregulacije na pojavu preeklampsije na samoj granici konvencionalno prihvaćenog nivoa statističke značajnosti ($\chi^2=5.275$; $p=0.054$).

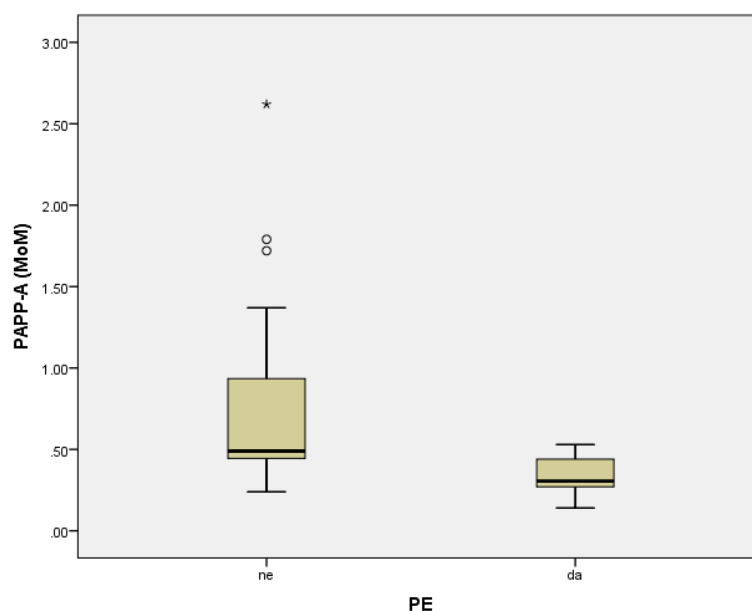
4.2.2 Uticaj biohemijskih i hemodinamskih pokazatelja prvog trimestra trudnoće na pojavu preeklampsije

4.2.2.1 Uticaj nezavisne varijable PAPP-A na pojavu preeklampsije

U grupi trudnica sa pojavom preeklampsije ($n=14$) srednja vrednost PAPP-A je 0.33 ± 0.11 (0.14-0.53) MoM-a; u grupi trudnica bez pojave preeklampsije ($n=71$) srednja vrednost PAPP-A je 0.68 ± 0.41 (0.24-2.62) MoM-a.

Distribucija trudnica u ispitivanoj indeksnoj grupi u odnosu na vrednost PAPP-A i pojavu preeklampsije prikazana je na grafikonu 11.

Grafikon 11. Distribucija trudnica u indeksnoj grupi u odnosu na vrednost PAPP-A i pojavu preeklampsije



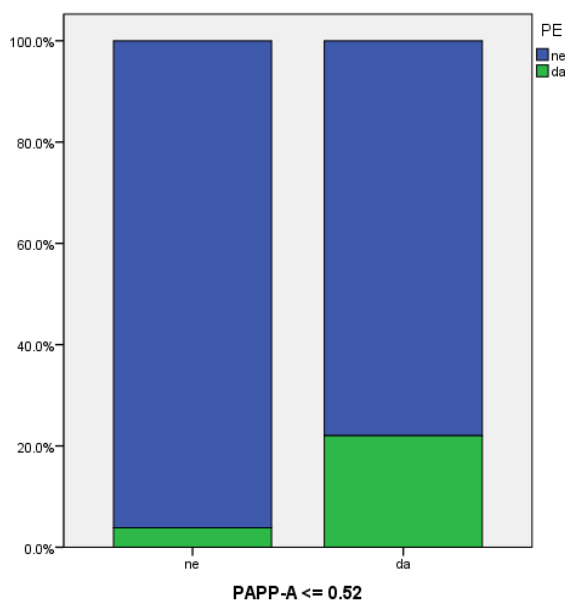
Statističkom analizom zaključuje se da postoji visoko statistički značajan uticaj vrednosti nezavisne varijable PAPP-A na pojavu preeklampsije u ispitivanoj grupi ($Z=-4.287$; $p<0.01$).

4.2.2.2 Uticaj pozitivne nezavisne varijable PAPP-A na pojavu preeklampsije

U grupi trudnica sa pojavom preeklampsije pozitivnu nezavisnu varijablu PAPP-A ≤ 0.52 ima 13 trudnica (22% od svih trudnica sa PAPP-A ≤ 0.52 u ispitivanoj grupi; $n=59$), a pozitivnu nezavisnu varijablu PAPP-A ≤ 0.52 nema jedna trudnica (3.8% od svih trudnica koje nemaju PAPP-A ≤ 0.52 u ispitivanoj grupi; $n=26$).

Distribucija trudnica u ispitivanoj indeksnoj grupi u odnosu na vrednost PAPP-A ≤ 0.52 i pojavu preeklampsije prikazana je na grafikonu 12.

Grafikon 12. Distribucija trudnica u indeksnoj grupi u odnosu na vrednost PAPP-A ≤ 0.52 i pojavu preeklampsije



Statističkom analizom zaključuje se da je uticaj nezavisne varijable PAPP-A ≤ 0.52 na pojavu preeklampsije na samoj granici konvencionalno prihvaćenog nivoa statističke značajnosti ($\chi^2=4.339$; $p=0.055$).

4.2.2.3 Prediktivna moć nezavisne varijable PAPP-A u proceni relativnog rizika na pojavu preeklampsije

Prediktivna moć nezavisne varijable PAPP-A u proceni relativnog rizika na pojavu preeklampsije ispitivana je univarijantnom logističkom regresionom analizom, a dobijeni podaci prikazani su u tabeli 7.

Tabela 7. Prediktivna moć nezavisne varijable PAPP-A u proceni relativnog rizika na pojavu preeklampsije (PE)

PE	P vrednost	OR (95% IP)	R ²	Klasifikaciona moć (%)
PAPP-A	<0.001	3.803E-7 (OE-7-0.0012)	0.470	88.2
PAPP-A^a	0.013	0.17E-4 (OE-7-0-0986)	0.507	90.6

a- Prilagođeno za BMI

Podaci dobijeni univarijantnom logističkom regresionom analizom ukazuju da postoji visoko statistička značajna povezanost ($p<0.01$) između nezavisne varijable PAPP-A, i zavisne varijable PE, uz zadovoljavajući objašnjeni varijabilitet i zadovoljavajuću klasifikacionu moć. Prediktivni model prilagođen za BMI ukazuje da je nezavisna varijabla PAPP-A i dalje statistički visoko značajan prediktor ($p=0.013$).

4.2.2.4 Prediktivna moć pozitivne nezavisne varijable PAPP-A u proceni relativnog rizika na pojavu preeklampsije

Prediktivna moć nezavisne varijable $PAPP-A \leq 0.52$ MoM-a u proceni relativnog rizika na pojavu preeklampsije ispitivana je univarijantnom logističkom regresionom analizom, a dobijeni podaci prikazani su u tabeli 8.

Tabela 8. Prediktivna moć pozitivne nezavisne varijable $PAPP-A \leq 0.52$ MoM-a u proceni relativnog rizika na pojavu preeklampsije (PE)

PE	P vrednost	OR (95% IP)	R ²	Klasifikaciona moć (%)
PAPP-A≤ 0.52 MoM	0.067	7.065 (0.873-57.204)	0.103	83.5
PAPP-A^a ≤ 0.52 MoM	0.193	4.295 (0.478-38.623)	0.343	87.1

a- Prilagođeno za BMI

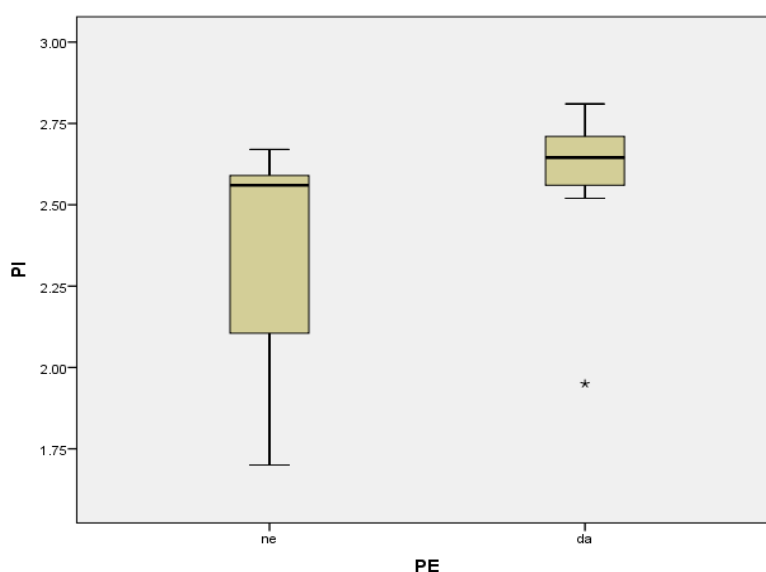
Podaci dobijeni univarijantnom logističkom regresionom analizom ukazuju da pozitivna nezavisna varijabla $PAPP-A \leq 0.52$ MoM-a povećava 7.07 puta relativni rizik za pojavu preeklampsije što je veoma blizu konvencionalno prihvaćenog nivoa statističke značajnosti ($p=0.067$) uz niski objašnjeni varijabilitet i zadovoljavajuću klasifikacionu moć. Prediktivni model prilagođen za BMI ukazuje da pozitivna nezavisna varijabla $PAPP-A \leq 0.52$ MoM-a više nije statistički značajan prediktor ($p=0.193$).

4.2.2.5 Uticaj nezavisne varijable PI na pojavu preeklampsije

U grupi trudnica sa pojavom preeklampsije (n=14) srednja vrednost PI je 2.61 ± 0.21 (1.95-2.81); u grupi trudnica bez pojave preeklampsije (n=71) srednja vrednost PI je 2.40 ± 0.30 (1.70-2.67).

Distribucija trudnica u ispitivanoj indeksnoj grupi u odnosu na vrednost PI i pojavu preeklampsije prikazana je na grafikonu 13.

Grafikon 13. Distribucija trudnica u indeksnoj grupi u odnosu na vrednost PI i pojavu preeklampsije



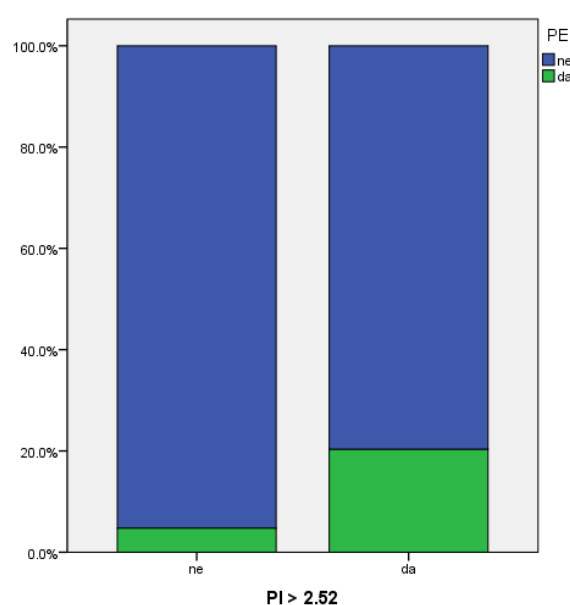
Statističkom analizom zaključuje se da postoji visoko statistički značajan uticaj vrednosti nezavisne varijable PI na pojavu preeklampsije u ispitivanoj grupi ($Z=-3.085$; $p<0.01$).

4.2.2.6 Uticaj pozitivne nezavisne varijable PI na pojavu preeklampsije

U grupi trudnica sa pojavom preeklampsije pozitivnu nezavisnu varijablu $PI \geq 2.52$ ima 13 trudnica (20.3% od svih trudnica sa $PI \geq 2.52$ u ispitivanoj grupi; $n=64$), a pozitivnu nezavisnu varijablu $PI \geq 2.52$ nema jedna trudnica (4.8% od svih trudnica koje nemaju $PI \geq 2.52$ u ispitivanoj grupi; $n=21$).

Distribucija trudnica u ispitivanoj indeksnoj grupi u odnosu na vrednost $PI \geq 2.52$ i pojavu preeklampsije prikazana je na grafikonu 14.

Grafikon 14. Distribucija trudnica u indeksnoj grupi u odnosu na vrednost $PI \geq 2.52$ i pojavu preeklampsije



Statističkom analizom zaključuje se da ne postoji statistički značajan uticaj pozitivne nezavisne varijable $PI \geq 2.52$ na pojavu preeklampsije u ispitivanoj grupi ($\chi^2=2.779$; $p=0.172$).

4.2.2.7 Prediktivna moć nezavisne varijable PI u proceni relativnog rizika na pojavu preeklampsije

Prediktivna moć nezavisne varijable PI u proceni relativnog rizika na pojavu preeklampsije ispitivana je univarijantnom logističkom regresionom analizom, a dobijeni podaci prikazani su u tabeli 9.

Tabela 9. Prediktivna moć nezavisne varijable PI u proceni relativnog rizika na pojavu preeklampsije (PE)

PE	P vrednost	OR (95% IP)	R ²	Klasifikaciona moć (%)
PI	0.057	345.9 (0.836-143153)	0.170	83.5
PI ^a	0.135	25.0 (0.368-1699.1)	0.368	88.2

a- Prilagođeno za BMI

Podaci dobijeni univarijantnom logističkom regresionom analizom ukazuju da postoji povezanost između nezavisne varijable PI i zavisne varijable PE koja je na granici konvencionalno prihvaćenog nivoa statističke značajnosti ($p=0.057$), uz niski objašnjeni varijabilitet i zadovoljavajuću klasifikacionu moć. Prediktivni model prilagođen za BMI ukazuje da nezavisna varijabla PI više nije statistički značajan prediktor ($p=0.135$).

4.2.2.8 Prediktivna moć pozitivne nezavisne varijable PI u proceni relativnog rizika na pojavu preeklampsije

Prediktivna moć nezavisne varijable $PI \geq 2.52$ u proceni relativnog rizika na pojavu preeklampsije ispitivana je univarijantnom logističkom regresionom analizom, a dobijeni podaci prikazani su na tabeli 10.

Tabela 10. Prediktivna moć pozitivne nezavisne varijable $PI \geq 2.52$ u proceni relativnog rizika na pojavu preeklampsije (PE)

PE	P vrednost	OR (95% IP)	R ²	Klasifikaciona moć (%)
PI$\geq$2.52	0.128	5.098 (0.625-41.575)	0.067	83.5
PI^a$\geq$2.52	0.259	3.560 (0.392-32.287)	0.333	87.1

a- Prilagođeno za BMI

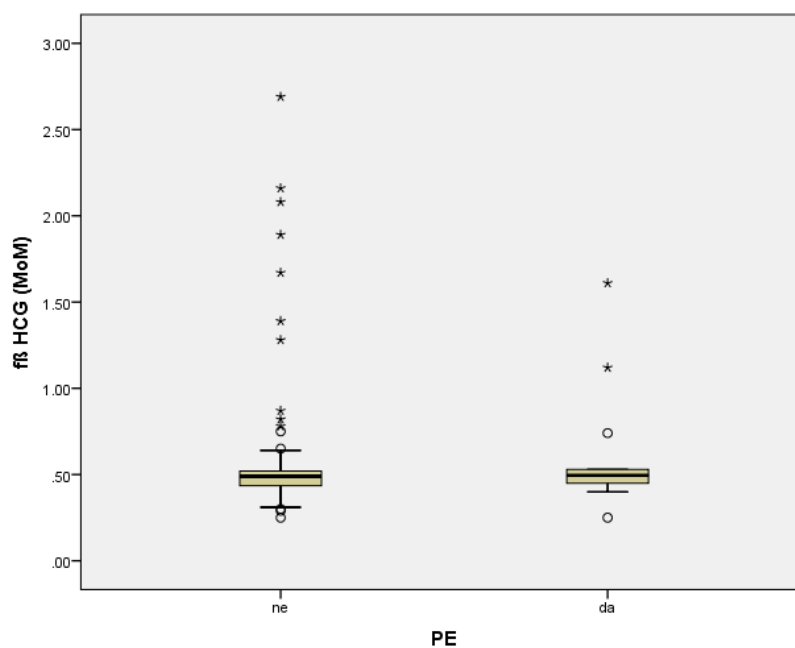
Podaci dobijeni univarijantnom logističkom regresionom analizom ukazuju da pozitivna nezavisna varijabla $PI \geq 2.52$ povećava 5.1 put relativni rizik za pojavu preeklampsije što nije statistički značajno ($p=0.128$) uz niski objašnjeni varijabilitet i zadovoljavajuću klasifikacionu moć. Prediktivni model prilagođen za BMI ukazuje da pozitivna nezavisna varijabla $PI \geq 2.52$ nije statistički značajan prediktor ($p=0.259$).

4.2.2.9 Uticaj nezavisne varijable free- β HCG na pojavu preeklampsije

U grupi trudnica sa pojavom preeklampsije (n=14) srednja vrednost free β HCG je 0.61 ± 0.35 (0.25-1.61) MoM-a; u grupi trudnica bez razvijene preeklampsije (n=71) srednja vrednost free β HCG je 0.62 ± 0.46 (0.25-2.69) MoM-a.

Distribucija trudnica u ispitivanoj indeksnoj grupi u odnosu na vrednost free β HCG i pojavu preeklampsije prikazana je na grafikonu 15.

Grafikon 15. Distribucija trudnica u indeksnoj grupi u odnosu na vrednost free β HCG i pojavu preeklampsije



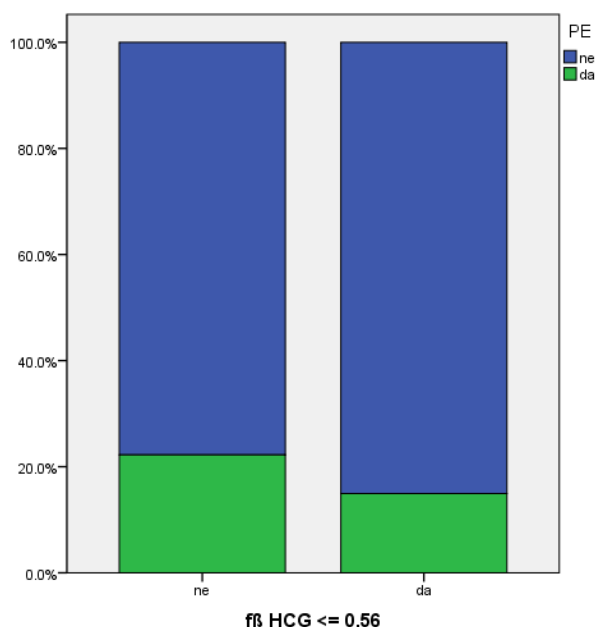
Statističkom analizom zaključuje se da ne postoji statistički značajan uticaj vrednosti nezavisne varijable free β HCG na pojavu preeklampsije u ispitivanoj grupi ($Z=-0.374$; $p=0.708$).

4.2.2.10 Uticaj pozitivne nezavisne varijable free β HCG na pojavu preeklampsije

U grupi trudnica sa pojavom preeklampsije pozitivnu nezavisnu varijablu free β HCG $\leq$ 0.56 MoM-a ima 10 trudnica (14.9% od svih trudnica sa free β HCG $\leq$ 0.56 MoM-a u ispitivanoj grupi; n=67), a pozitivnu nezavisnu varijablu free β HCG $\leq$ 0.56 MoM-a nemaju 4 trudnice (22.2% od svih trudnica koje nemaju free β HCG $\leq$ 0.56 MoM-a u ispitivanoj grupi; n=18).

Distribucija trudnica u ispitivanoj indeksnoj grupi u odnosu na vrednost free β HCG $\leq$ 0.56 MoM-a i pojavu preeklampsije prikazana je na grafikonu 16.

Grafikon 16. Distribucija trudnica u indeksnoj grupi u odnosu na vrednost free β HCG $\leq$ 0.56 MoM-a i pojavu preeklampsije



Statističkom analizom zaključuje se da ne postoji statistički značajan uticaj pozitivne nezavisne varijable free β HCG $\leq$ 0.56 MoM-a na pojavu preeklampsije u ispitivanoj grupi ($\chi^2=0.549$; $p=0.483$).

4.2.2.11 Prediktivna moć nezavisne varijable free β HCG u proceni relativnog rizika na pojavu preeklampsije

Prediktivna moć nezavisne varijable free β HCG u proceni relativnog rizika na pojavu preeklampsije ispitivana je univarijantnom logističkom regresionom analizom, a dobijeni podaci prikazani su na tabeli 11.

Tabela 11. Prediktivna moć nezavisne varijable free β HCG u proceni relativnog rizika na pojavu preeklampsije (PE)

PE	P vrednost	OR (95% IP)	R ²	Klasifikaciona moć (%)
free β HCG	0.932	0.943 (0.246-3.618)	0.000	83.5
free β HCG ^a	0.691	1.329 (0.328-5.384)	0.310	84.7

a- Prilagođeno za BMI

Podaci dobijeni univarijantnom logističkom regresionom analizom ukazuju da ne postoji statistička značajna povezanost ($p=0.932$) između nezavisne varijable free β HCG i zavisne varijable PE, uz nezadovoljavajući objašnjeni varijabilitet i zadovoljavajuću klasifikacionu moć. Prediktivni model prilagođen za BMI ukazuje da nezavisna varijabla free β HCG nije statistički značajan prediktor ($p=1.329$).

4.2.2.12 Prediktivna moć pozitivne nezavisne varijable free β HCG u proceni relativnog rizika na pojavu preeklampsije

Prediktivna moć nezavisne varijable free β HCG $\leq$ 0.56 MoM-a u proceni relativnog rizika na pojavu preeklampsije ispitivana je univarijantnom logističkom regresionom analizom, a dobijeni podaci prikazani su u tabeli 12.

Tabela 12. Prediktivna moć pozitivne nezavisne varijable free β HCG $\leq$ 0.56 MoM-a u proceni relativnog rizika na pojavu preeklampsije (PE)

PE	P vrednost	OR (95% IP)	R ²	Klasifikaciona moć (%)
free β HCG $\leq$ 0.56 MoM	0.462	0.614 (0.168-2.250)	0.010	83.5
free β HCG ^a $\leq$ 0.56 MoM	0.089	0.229 (0.042-1.250)	0.354	83.5

a- Prilagođeno za BMI

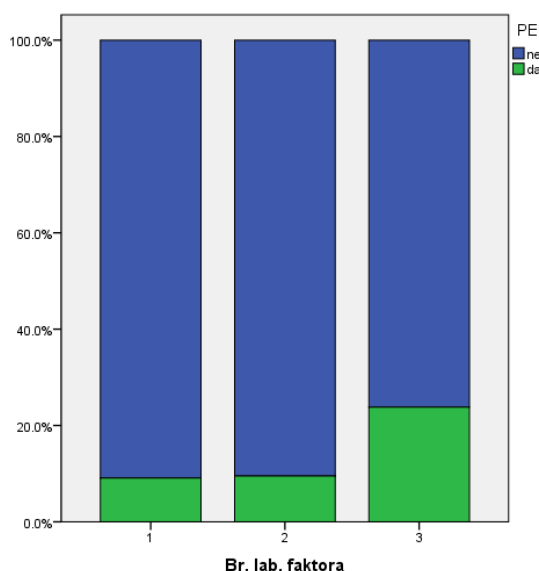
Podaci dobijeni univarijantnom logističkom regresionom analizom ukazuju da pozitivna nezavisna varijabla free β HCG $\leq$ 0.56 MoM-a povećava 0.6 puta relativni rizik za pojavu preeklampsije što nije statistički značajno ($p=0.462$) uz nezadovoljavajući objašnjeni varijabilitet i zadovoljavajuću klasifikacionu moć. Prediktivni model prilagođen za BMI ukazuje da je pozitivna nezavisna varijabla free β HCG $\leq$ 0.56 MoM-a blizu konvencionalno prihvaćenog nivoa statističke značajnosti ($p=0.089$), što ukazuje da gojaznost može biti modelator veze između pozitivne nezavisne varijable free β HCG $\leq$ 0.56 MoM-a i pojave preeklampsije.

4.2.3 Uticaj broja pozitivnih nezavisnih biohemijskih i hemoodinamskih varijabli PAPP-A, free β HCG i PI na pojavu preeklampsije

U grupi trudnica sa razvijenom preeklampsijom i jednom pozitivnom nezavisnom varijablom su 2 trudnice (9.1% od svih trudnica sa jednom pozitivnom nezavisnom varijablom u ispitivanoj grupi; n=22), sa istovremeno prisutne 2 pozitivne nezavisne varijable 2 trudnice (9.5% od svih trudnica sa dve pozitivne nezavisne varijable u ispitivanoj grupi; n=21) i sa istovremeno prisutne 3 pozitivne nezavisne varijable 10 trudnica (23.8% od svih trudnica sa tri pozitivne nezavisne varijable u ispitivanoj grupi; n=42).

Distribucija trudnica u ispitivanoj indeksnoj grupi u odnosu na broj istovremeno prisutnih pozitivnih nezavisnih varijabli i prisustvo preeklampsije prikazana je na grafikonu 17.

Grafikon 17. Procenat trudnica u indeksnoj grupi u odnosu na broj istovremeno prisutnih pozitivnih nezavisnih varijabli i prisustvo preeklampsije



Iako je ukupan broj trudnica sa razvijenom preeklampsijom i istovremeno prisutne 3 pozitivne nezavisne varijable bio značajno veći nego u ostale dve grupe,

statističkom analizom zaključuje se da ne postoji statistički značajan uticaj broja pozitivnih nezavisnih biohemijskih i hemodinamskih varijabli (PAPP-A ≤ 0.52 MoM-a, Free β HCG ≤ 0.56 MoM-a, PI ≥ 2.52) na pojavu preeklampsije (PE) u ispitivanoj grupi ($\chi^2=2.683$; $p=0.118$).

4.2.4 Prediktivna moć kombinovanja pozitivnih nezavisnih varijabli PAPP-A i PI u proceni relativnog rizika na pojavu preeklampsije

Podaci dobijeni univarijantnom logističkom regresionom analizom omogućili su dalju multivarijantnu logističku regresionu analizu kombinovanjem pojedinačnih prediktivnih moći pozitivnih nezavisnih varijabli PAPP-A ≤ 0.52 MoM-a i PI ≥ 2.52 u proceni relativnog rizika na pojavu preeklampsije (PE). Dobijeni podaci su prikazani u tabeli 13.

Tabela 13. Prediktivna moć kombinovanja pozitivnih nezavisnih varijabli PAPP-A ≤ 0.52 MoM-a i PI ≥ 2.52 u proceni relativnog rizika za nastanak PE

PE	P vrednost	OR (95% IP)	R ²	Klasifikaciona moć (%)
PAPP-A ≤ 0.52 MoM+PI ≥ 2.52	0.027	5.83 (1.217-27.297)	0.125	83.5
(PAPP-A ≤ 0.52 MoM+PI ≥ 2.52)^a	0.103	3.99 (0.755-21.186)	0.358	87.1

a- Prilagođeno za BMI

Podaci dobijeni multivarijantnom logističkom regresionom analizom ukazuju da postoji statistički značajna povezanost ($p<0.05$) udruženih pozitivnih nezavisnih varijabli PAPP-A ≤ 0.52 MoM-a i PI ≥ 2.52 i zavisne varijable PE, uz relativno zadovoljavajući objašnjeni varijabilitet i zadovoljavajuću klasifikacionu moć (Tabela 13). Prediktivni model prilagođen za BMI ukazuje da povezanost

pozitivnih nezavisnih varijabli PAPP-A ≤ 0.52 MoM-a i PI ≥ 2.52 povećava 3.99 puta relativni rizik na pojavu preeklampsije, što nije statistički značajno.

4.2.5 Dijagnostička moć nezavisnih varijabli PAPP-A, free β HCG i PI u proceni nastanka preeklampsije

Ispitivana je dijagnostička moć (tačnost) nezavisnih varijabli PAPP-A, PI i free β HCG u proceni nastanka preeklampsije ROC (*receiver operating curve*) analizom odnosa specifičnosti i senzitivnosti za svaku pojedinačnu vrednost nezavisnih varijabli.

Tabelarno je prikazana površina ispod formiranih krivi za svaku ispitivanu nezavisnu varijablu i izračunata statistička značajnost (Tabela 14). Visoko statistički značajna dijagnostička moć za nastanak preeklampsije je dokazana za nezavisne varible PAPP-A i PI što ih svrstava u značajne prediktore. Nezavisna varijabla free β HCG ne pokazuje statistički značajnu dijagnostičku moć za nastanak preeklampsije i nije značajan prediktor.

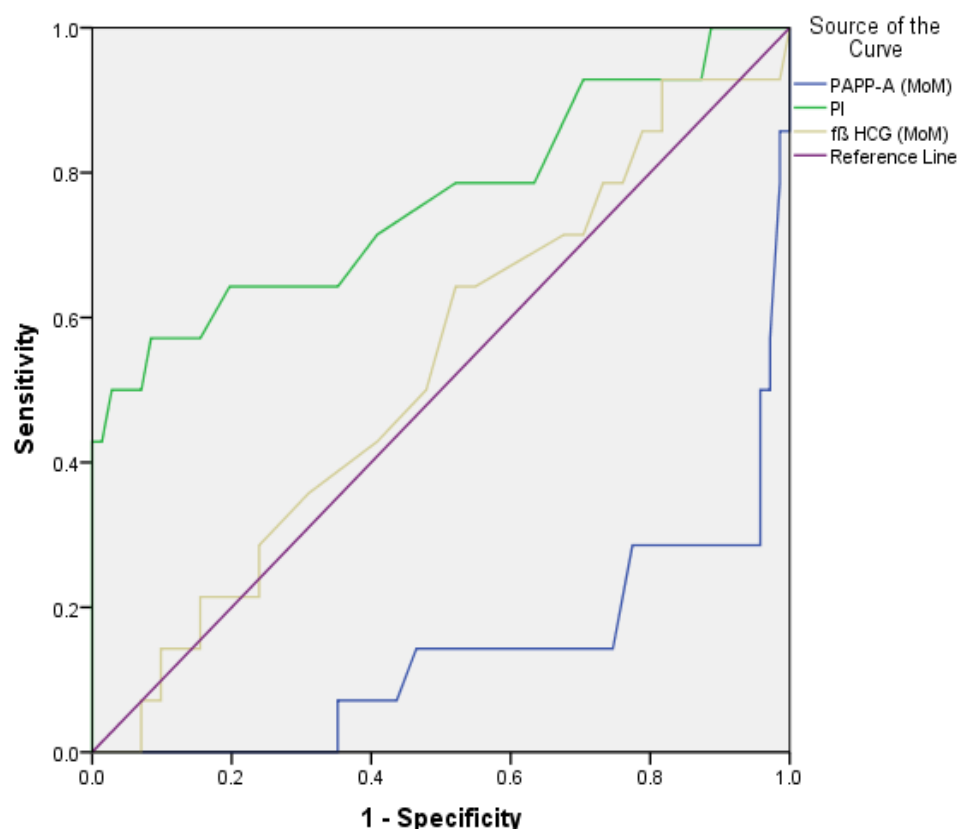
Tabela 14. Dijagnostička moć PAPP-A, PI i free β HCG u proceni nastanka preeklampsije (PE)

	Površina ispod krive	p vrednost	95% (IP za P ispod krive)	
			Donji	Gornji
PAPP-A	0.864	0.000	0.750	0.978
PI	0.762	0.002	0.598	0.925
Free βHCG	0.532	0.709	0.370	0.694

Grafički je prikazan izgled formiranih ROC krivi za svaku ispitivanu nezavisnu varijablu i površina ispod njih u odnosu na srednju liniju (Grafikon 18).

Najveću površinu zauzima kriva nezavisne varijable PAPP-A, a potom nezavisne varijable PI i obe pokazuju visoku statističku značajnost. Površina ispod krive nezavisne varijable free β HCG nema statistički značajnu vrednost.

Grafikon 18. ROC krive nezavisnih varijabli PAPP-A, free β HCG i PI u proceni nastanka preeklampsije (PE)



Dodatnom ROC analizom značajnog prediktora PAPP-A utvrđeno je da je za ispitivanu indeksnu grupu odnos specifičnosti (Sp) i senzitivnosti (Sn) koji definiše/utiče na skrining model u tački PAPP-A 0.45 MoM-a (Sn 0.74; Sp 0.86) povoljniji nego u tački PAPP-A 0.52 MoM-a (Sn 0.34; Sp 0.86) što je u ovoj studiji bio prihvaćeni literaturni cut off za povećani relativni rizik od nastanka preeklampsije. Specifičnost i senzitivnost za svaku pojedinačnu vrednost nezavisne varijable PAPP-A prikazane su u tabeli 15.

Tabela 15. ROC analiza odnosa specifičnosti (Sp) i senzitivnosti (Sn) za svaku pojedinačnu vrednost nezavisne varijable PAPP-A u ispitivanoj grupi

PAPP-A (MoM)			
<i>Cut-off</i>	Sn	1-Sp	Sp
.1750	1.000	.929	0.071
.2250	1.000	.857	0.143
.2450	.986	.857	0.143
.2600	.986	.786	0.214
.2750	.972	.571	0.429
.2900	.972	.500	0.5
.3150	.958	.500	0.5
.3400	.958	.357	0.643
.3600	.958	.286	0.714
.3750	.915	.286	0.714
.3900	.887	.286	0.714
.4050	.859	.286	0.714
.4150	.817	.286	0.714
.4250	.803	.286	0.714
.4350	.775	.286	0.714
.4450	.746	.143	0.857
.4550	.690	.143	0.857
.4650	.676	.143	0.857
.5200	.352	0.071	.929

Dodatnom ROC analizom značajnog prediktora PI utvrđeno je da je za ispitivanu indeksnu grupu odnos specifičnosti (Sp) i senzitivnosti (Sn) koji definiše/utiče na skrining model u tački PI 2.62 (Sn 0.57; Sp 0.91) povoljniji nego u tački PI 2.52 (Sn 0.78; Sp 0.36) što je u ovoj studiji bio prihvaćeni literaturni *cut off* za povećani relativni rizik od nastanka preeklampsije. Specifičnost i senzitivnost za svaku pojedinačnu vrednost nezavisne varijable PI prikazane su u tabeli 16.

Tabela 16. ROC analiza odnosa specifičnosti (Sp) i senzitivnosti (Sn) za svaku pojedinačnu vrednost nezavisne varijable PI u ispitivanoj grupi

PI			
<i>Cut-off</i>	Sn	1-Sp	Sp
...	...	...	...
2.0350	.929	.803	0.197
2.0750	.929	.761	0.239
2.1050	.929	.746	0.254
2.2650	.929	.732	0.268
2.4650	.929	.718	0.282
2.5150	.929	.704	0.296
2.5250	.786	.634	0.366
2.5350	.786	.549	0.451
2.5450	.786	.535	0.465
2.5550	.786	.521	0.479
2.5650	.714	.408	0.592
2.5750	.643	.352	0.648
2.5850	.643	.282	0.718
2.5950	.643	.197	0.803
2.6050	.571	.155	0.845
2.6150	.571	.113	0.887
2.6250	.571	.085	0.915
2.6400	.500	.070	0.93
2.6550	.500	.028	0.972
2.6650	.429	.014	0.986
...	...	...	...

4.2.6 Dijagnostička moć pozitivnih nezavisnih varijabli PAPP-A, PI i free β HCG u proceni nastanka preeklampsije

Ispitivana je i tabelarno prikazana dijagnostička moć (tačnost) pozitivnih nezavisnih varijabli PAPP-A $\leq$ 0.52 MoM-a, PI $>$ 2.52 i free β HCG $\leq$ 0.56 MoM-a u proceni nastanka preeklampsije analizom parametara specifičnosti (Sp), senzitivnosti (Sn), pozitivne (PPV) i negativne (NPV) prediktivne vrednosti za svaku pojedinačnu pozitivnu nezavisnu varijablu (Tabela 17). Potom je analizirana i tabelarno prikazana kombinovana dijagnostička moć po svim navedenim parametrima za pozitivne nezavisne varijable PAPP-A $\leq$ 0.52 MoM-a i PI $>$ 2.52 koje su ROC analizom pokazale statistički značajnu prediktivnost u proceni nastanka preeklampsije (Tabela 17).

Tabela 17. Dijagnostička moć pozitivnih nezavisnih varijabli u proceni nastanka preeklampsije (PE)

PE	PAPP-A $\leq$ 0.52	PI $\geq$ 2.52	free β HCG $\leq$ 0.56	PAPP-A $\leq$ 0.52 + PI $\geq$ 2.52
Sn (%)	92.86	92.86	71.43	85.71
Sp (%)	35.21	28.17	19.72	49.30
LR+	1.43	1.29	0.89	1.69
LR-	0.20	0.25	1.45	0.29
PPV (%)	22.03	20.31	14.93	25.00
NPV (%)	96.15	95.24	77.78	94.59

Analizom prikazanih parametara može se zapaziti slična dijagnostička moć u proceni nastanka preeklampsije (PE) za pozitivne nezavisne varijable PAPP-A $\leq$ 0.52 MoM-a i PI $>$ 2.52 po svim parametrima prediktivnosti i značajno slabija dijagnostička moć za pozitivnu nezavisnu varijablu free β HCG $\leq$ 0.56 MoM-a.

Kombinovanjem uticaja pozitivnih nezavisnih varijabli PAPP-A $\leq$ 0.52 MoM-a i PI $>$ 2.52 dijagnostička moć u proceni nastanka preeklampsije (PE) dobijenog

prediktivnog modela postaje veća po svim analiziranim parametrima osim po senzitivnosti (S_n) koja je neznajno manja.

4.3 UTICAJ BIOFIZIČKIH, BIOHEMIJSKIH I HEMODINAMSKIH POKAZATELJA PRVOG TRIMESTRA TRUDNOĆE NA POJAVU INTRAUTERUSNOG ZASTOJA U RASTU PLODA

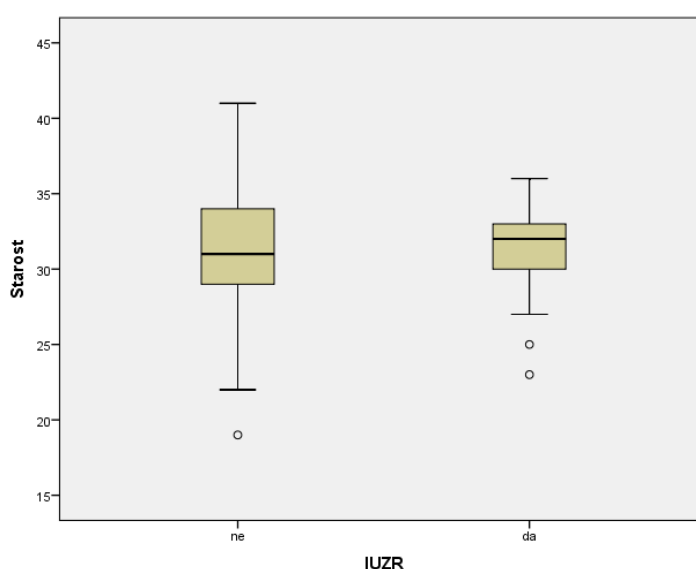
4.3.1 Uticaj biofizičkih pokazatelja prvog trimestra trudnoće na pojavu intrauterusnog zastoja u rastu ploda

4.3.1.1 Starosna dob i intrauterusni zastoj u rastu ploda

U grupi trudnica sa razvijenim IUZR ($n=14$) srednja vrednost starosne dobi je 31.00 ± 3.74 (23-36) godina; u grupi trudnica bez razvijene preeklampsije ($n=71$) srednja vrednost starosne dobi je 31.14 ± 4.33 (19-41) godina.

Distribucija trudnica u ispitivanoj indeksnoj grupi u odnosu na starosnu dob i pojavu IUZR prikazana je na grafikonu 19.

Grafikon 19. Distribucija u indeksnoj grupi u odnosu na starosnu dob i IUZR



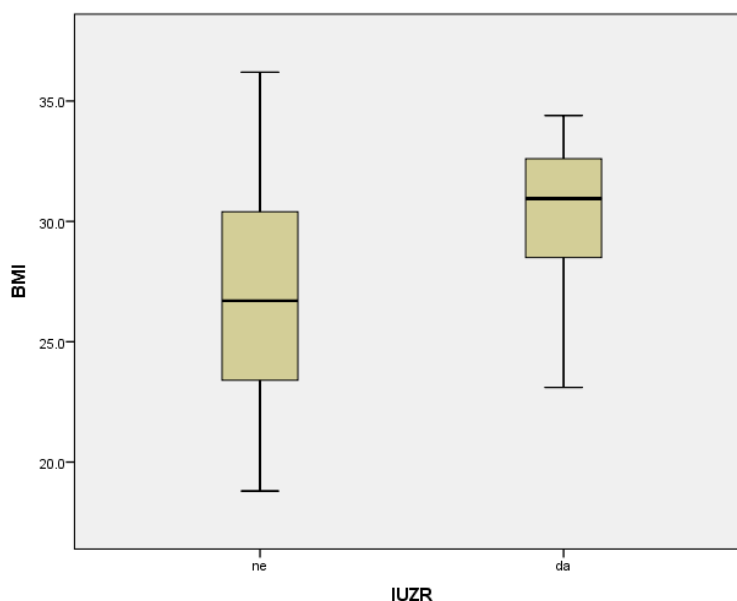
Statističkom analizom zaključuje se da ne postoji statistički značajan uticaj starosne dobi na pojavu preeklampsije u ispitivanoj grupi ($t=-0.114$; $p=0.910$).

4.3.1.2 Indeks telesne mase i intrauterusni zastoј u rastu ploda

U grupi trudnica sa pojavom IUZR ($n=14$) srednja vrednost indeksa telesne mase (BMI) je 29.95 ± 3.35 ($23.1-34.4$) kg/m^2 ; u grupi trudnica bez pojave IUZR (71) srednja vrednost indeksa telesne mase je 26.70 ± 4.34 ($18.8-36.2$) kg/m^2 .

Distribucija trudnica u ispitivanoj indeksnoj grupi u odnosu na indeks telesne mase (BMI) i pojavu IUZR prikazana je na grafikonu 20.

Grafikon 20. Distribucija trudnica u indeksnoj grupi u odnosu na BMI i pojavu IUZR



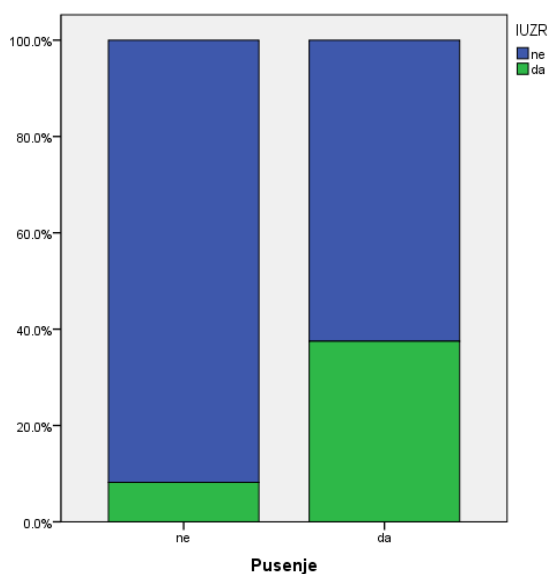
Statističkom analizom zaključuje se da postoji visoko statistički značajan uticaj indeksa telesne mase (BMI) na pojavu IUZR u ispitivanoj grupi ($t=2.640$; $p<0.01$).

4.3.1.3 Pušenje cigareta i intrauterusni zastoje u rastu ploda

U grupi trudnica sa pojavom IUZR pozitivan pušački status ima 9 trudnica (37.5% od svih pušača u ispitivanoj grupi; n=24), a negativan pušački status ima 5 trudnica (8.2% od svih nepušača u ispitivanoj grupi; n=61).

Distribucija trudnica u ispitivanoj indeksnoj grupi u odnosu na pušački status i pojavu IUZR prikazana je na grafikonu 21.

Grafikon 21. Distribucija trudnica u indeksnoj grupi u odnosu na pušački status i pojavu IUZR



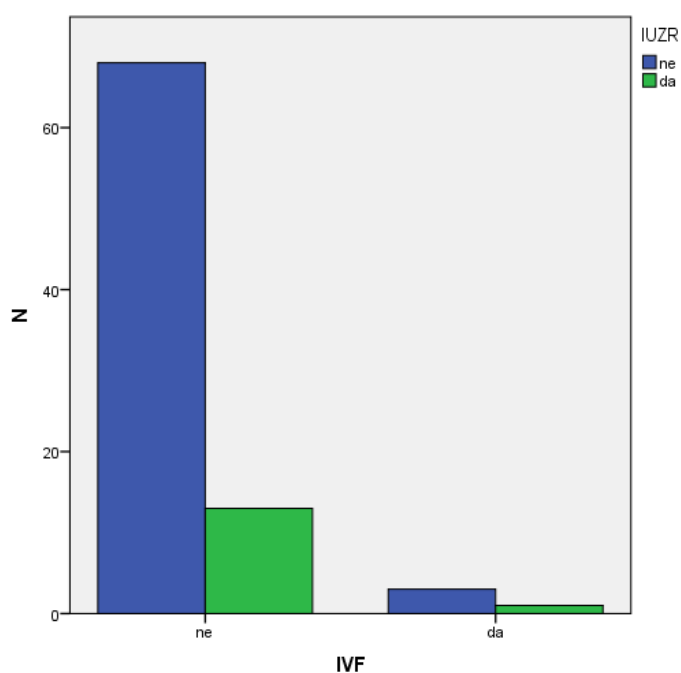
Statističkom analizom zaključuje se da postoji visoko statistički značajan uticaj pušačkog statusa na pojavu IUZR u ispitivanoj grupi ($\chi^2=10.750$; $p<0.01$).

4.3.1.4 Trudnoća ostvarena *in vitro* fertilizacijom i intrauterusni zastoј u rastu ploda

U grupi trudnica sa pojavom IUZR jedna trudnoća (25% od svih trudnoća ostvarenih IVF; n=4) je ostvarena nakon IVF, a 13 trudnoća nisu ostvarene nakon IVF (16% od svih trudnoća koje nisu ostvarenih nakon IVF; n=81).

Distribucija trudnica u ispitivanoj indeksnoj grupi u odnosu na IVF status i pojavu IUZR prikazana je na grafikonu 22.

Grafikon 22. Distribucija trudnica u indeksnoj grupi u odnosu na IVF status i pojavu IUZR



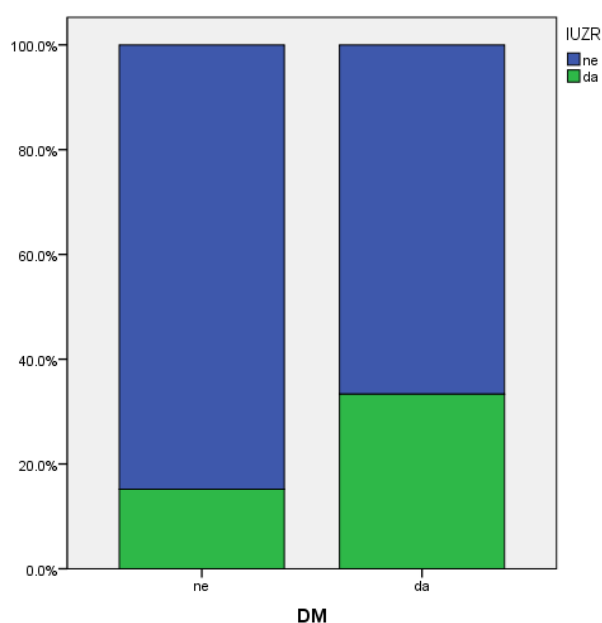
Statističkom analizom zaključuje se da ne postoji statistički značajan uticaj trudnoće ostvarene nakon IVF na pojavu IUZR u ispitivanoj grupi ($\chi^2=0.222$; $p=1.000$).

4.3.1.5 Poremećaj glikoregulacije i intrauterusni zastoј u rastu ploda

U grupi trudnica sa pojavom IUZR poremećaj glikoregulacije imaju 2 trudnice (33.3% od svih poremećaja glikoregulacije u ispitivanoj grupi; n=6), a poremećaj glikoregulacije nema 12 trudnica (15.2% od svih koji nemaju poremećaj glikoregulacije u ispitivanoj grupi; n=79).

Distribucija trudnica u ispitivanoj indeksnoj grupi u odnosu na prisutan poremećaj glikoregulacije i pojavu IUZR prikazana je na grafikonu 23.

Grafikon 23. Distribucija trudnica u indeksnoj grupi u odnosu na prisutan poremećaj glikoregulacije i pojavu IUZR



Statističkom analizom zaključuje se da ne postoji statistički značajan uticaj poremećaja glikoregulacije na pojavu IUZR ($\chi^2=1.334$; $p=0.256$).

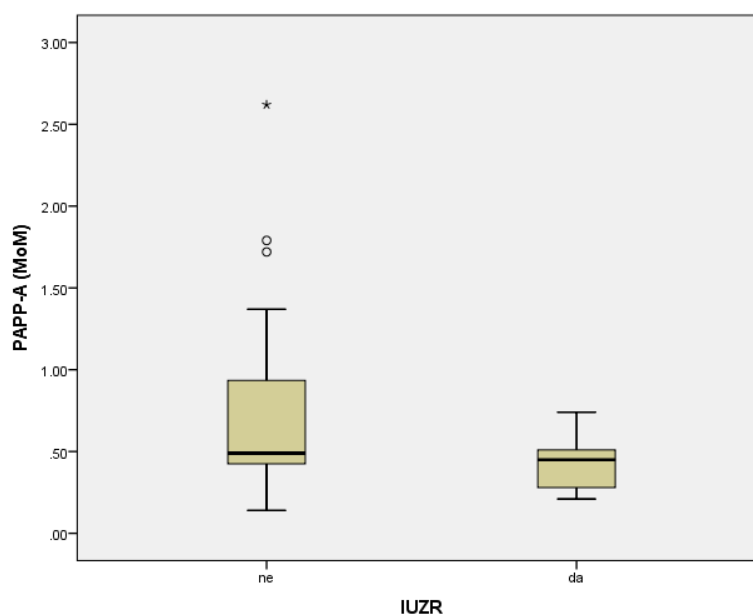
4.3.2 Uticaj biohemijskih i hemodinamskih pokazatelja prvog trimestra trudnoće na pojavu intrauterusnog zastoja u rastu ploda

4.3.2.1 Uticaj nezavisne varijable PAPP-A na pojavu intrauterusnog zastoja u rastu ploda

U grupi trudnica sa pojavom IUZR (n=14) srednja vrednost PAPP-A je 0.44 ± 0.16 (0.21-0.74) MoM-a; u grupi trudnica bez pojave IUZR (n=71) srednja vrednost PAPP-A je 0.66 ± 0.42 (0.14-2.62) MoM-a.

Distribucija trudnica u ispitivanoj indeksnoj grupi u odnosu na vrednost PAPP-A i pojavu IUZR prikazana je na grafikonu 24.

Grafikon 24. Distribucija trudnica u indeksnoj grupi u odnosu na vrednost PAPP-A i pojavu IUZR



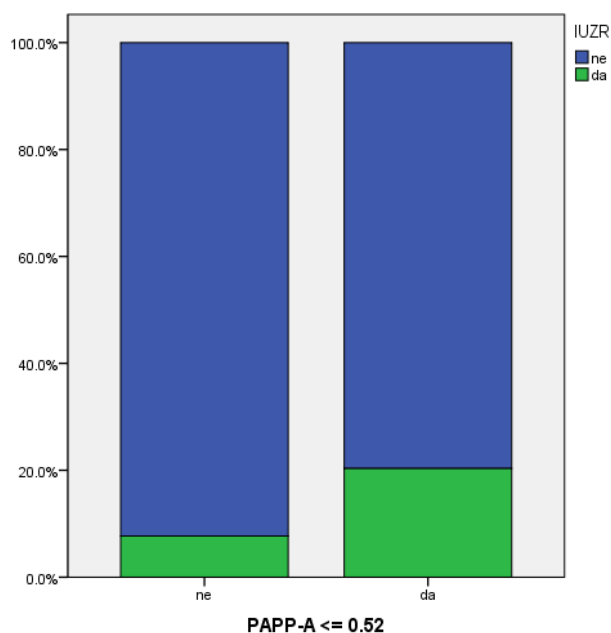
Statističkom analizom zaključuje se da postoji statistički značajan uticaj vrednosti nezavisne varijable PAPP-A na pojavu IUZR u ispitivanoj grupi ($Z = -2.010$; $p < 0.05$).

4.3.2.2 Uticaj pozitivne nezavisne varijable PAPP-A na pojavu intrauterusnog zastoja u rastu ploda

U grupi trudnica sa pojavom IUZR pozitivnu nezavisnu varijablu PAPP-A ≤ 0.52 ima 12 trudnica (20.3% od svih trudnica sa PAPP-A ≤ 0.52 u ispitivanoj grupi; n=59), a pozitivnu nezavisnu varijablu PAPP-A ≤ 0.52 nemaju 2 trudnice (7.7% od svih trudnica koje nemaju PAPP-A ≤ 0.52 u ispitivanoj grupi; n=26).

Distribucija trudnica u ispitivanoj indeksnoj grupi u odnosu na vrednost PAPP-A ≤ 0.52 i pojavu IUZR prikazana je na grafikonu 25.

Grafikon 25. Distribucija trudnica u indeksnoj grupi u odnosu na vrednost PAPP-A ≤ 0.52 i pojavu IUZR



Statističkom analizom zaključuje se da nema statistički značajnog uticaja nezavisne varijable PAPP-A ≤ 0.52 na pojavu IUZR u ispitivanoj grupi ($\chi^2=2.098$; $p=0.209$).

4.3.2.3 Prediktivna moć nezavisne varijable PAPP-A u proceni relativnog rizika na pojavu intrauterusnog zastoja u rastu ploda

Prediktivna moć nezavisne varijable PAPP-A u proceni relativnog rizika na pojavu IUZR ispitivana je univarijantnom logističkom regresionom analizom, a dobijeni podaci prikazani su u tabeli 18.

Tabela 18. Prediktivna moć nezavisne varijable PAPP-A u proceni relativnog rizika na pojavu intrauterusnog zastoja u rastu ploda (IUZR)

IUZR	P vrednost	OR (95% IP)	R ²	Klasifikaciona moć (%)
PAPP-A	0.060	0.043 (0.002-1.138)	0.117	83.5
PAPP-A^a	0.192	0.137 (0.007-2.711)	0.178	81.2
PAPP-A^b	0.150	0.058 (0.001-2.812)	0.330	84.7

a- Prilagođeno za BMI; b- Prilagođeno za BMI i pušenje;

Podaci dobijeni univarijantnom logističkom regresionom analizom ukazuju da postoji statistička značajna povezanost ($p=0.06$) koja je na granici konvencionalno prihvaćenog nivoa značajnosti između nezavisne varijable PAPP-A i zavisne varijable IUZR, uz nezadovoljavajući objašnjeni varijabilitet i zadovoljavajuću klasifikacionu moć. Prediktivni model prilagođen za BMI i pušenje ukazuje da nezavisna varijabla PAPP-A više nije statistički značajan prediktor.

4.3.2.4 Prediktivna moć pozitivne nezavisne varijable PAPP-A u proceni relativnog rizika na pojavu intrauterusnog zastoja u rastu ploda

Prediktivna moć nezavisne varijable $PAPP-A \leq 0.52$ MoM-a u proceni relativnog rizika na pojavu IUZR ispitivana je univarijantnom logističkom regresionom analizom, a dobijeni podaci prikazani su u tabeli 19.

Tabela 19. Prediktivna moć pozitivne nezavisne varijable $PAPP-A \leq 0.52$ MoM-a u proceni relativnog rizika na pojavu intrauterusnog zastoja u rastu ploda (IUZR)

IUZR	P vrednost	OR (95% IP)	R ²	Klasifikaciona moć (%)
PAPP-A≤ 0.52 MoM	0.164	3.064 (0.634-14.810)	0.046	83.5
PAPP-A^a≤ 0.52 MoM	0.389	2.055 (0.398-10.598)	0.149	83.5
PAPP-A^b≤ 0.52 MoM	0.328	2.388 (0.417-13.678)	0.298	82.4

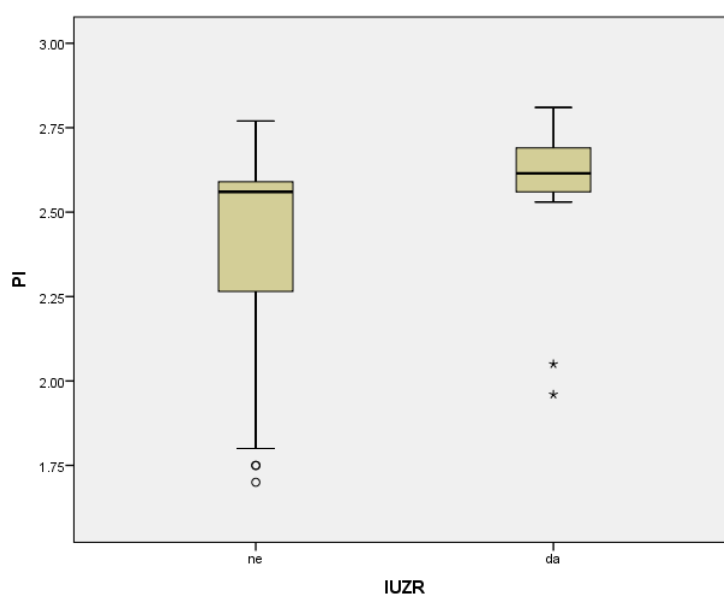
Podaci dobijeni univarijantnom logističkom regresionom analizom ukazuju da pozitivna nezavisna varijabla $PAPP-A \leq 0.52$ MoM-a povećava 3.06 puta relativni rizik za pojavu IUZR što nije statistički značajno uz nezadovoljavajući objašnjeni varijabilitet i zadovoljavajuću klasifikacionu moć. Prediktivni model prilagođen za BMI i pušenje ukazuje da pozitivna nezavisna varijabla $PAPP-A \leq 0.52$ MoM-a i dalje nije statistički značajan prediktor.

4.3.2.5 Uticaj nezavisne varijable PI na pojavu intrauterusnog zastoja u rastu ploda

U grupi trudnica sa pojavom IUZR (n=14) srednja vrednost PI je 2.56 ± 0.25 (1.96-2.81); u grupi trudnica bez pojave IUZR (n=71) srednja vrednost PI je 2.41 ± 0.30 (1.70-2.77).

Distribucija trudnica u ispitivanoj indeksnoj grupi u odnosu na vrednost PI i pojavu IUZR prikazana je na grafikonu 26.

Grafikon 26. Distribucija trudnica u indeksnoj grupi u odnosu na vrednost PI i intrauterusni zastoja u rastu ploda (IUZR)



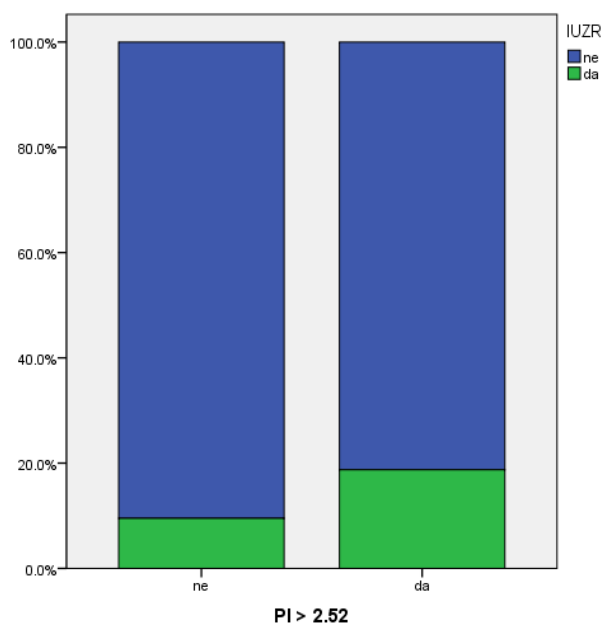
Statističkom analizom zaključuje se da postoji visoko statistički značajan uticaj vrednosti nezavisne varijable PI na pojavu IUZR u ispitivanoj grupi ($Z = -2.884$; $p < 0.01$).

4.3.2.6 Uticaj pozitivne nezavisne varijable PI na pojavu intrauterusnog zastoja u rastu ploda

U grupi trudnica sa pojavom IUZR pozitivnu nezavisnu varijablu $PI \geq 2.52$ ima 12 trudnica (18.8% od svih trudnica sa $PI \geq 2.52$ u ispitivanoj grupi; $n=64$), a pozitivnu nezavisnu varijablu $PI \geq 2.52$ nemaju 2 trudnice (9.5% od svih trudnica koje nemaju $PI \geq 2.52$ u ispitivanoj grupi; $n=21$).

Distribucija trudnica u ispitivanoj indeksnoj grupi u odnosu na vrednost $PI \geq 2.52$ i pojavu IUZR ploda prikazana su na grafikonu 27.

Grafikon 27. Distribucija trudnica u indeksnoj grupi u odnosu na vrednost $PI \geq 2.52$ i pojavu IUZR



Statističkom analizom zaključuje se da ne postoji statistički značajan uticaj pozitivne nezavisne varijable $PI \geq 2.52$ na pojavu IUZR ploda u ispitivanoj grupi ($\chi^2=0.978$; $p=0.501$).

4.3.2.7 Prediktivna moć nezavisne varijable PI u proceni relativnog rizika na pojavu intrauterusnog zastoja u rastu ploda

Prediktivna moć nezavisne varijable PI u proceni relativnog rizika na pojavu IUZR ispitivana je univarijantnom logističkom regresionom analizom, a dobijeni podaci prikazani su u tabeli 20.

Tabela 20. Prediktivna moć nezavisne varijable PI u proceni relativnog rizika na pojavu intrauterusnog zastoja u rastu ploda (IUZR)

IUZR	P vrednost	OR (95% IP)	R ²	Klasifikaciona moć (%)
PI	0.108	13.765 (0.564-335668)	0.075	83.5
PI^a	0.226	6.029 (0.329-110353)	0.168	82.4
PI^b	0.066	15.384 (0.833-284004)	0.351	85.9

a- Prilagođeno za BMI; b- Prilagođeno za BMI i pušenje

Podaci dobijeni univarijantnom logističkom regresionom analizom ukazuju da ne postoji statistički značajna povezanost između nezavisne varijable PI i zavisne varijable IUZR, uz nezadovoljavajući objašnjeni varijabilitet i zadovoljavajuću klasifikacionu moć. Prediktivni model prilagođen za BMI ukazuje da nezavisna varijabla PI nije statistički značajan prediktor. Prediktivni model prilagođen za BMI i pušenje ukazuje da je nezavisna varijabla PI na granici prediktivne statističke značajnosti ($p=0.06$).

4.3.2.8 Prediktivna moć pozitivne nezavisne varijable PI u proceni relativnog rizika na pojavu intrauterusnog zastoja u rastu ploda

Prediktivna moć nezavisne varijable $PI \geq 2.52$ u proceni relativnog rizika na pojavu IUZR ispitivana je univarijantnom logističkom regresionom analizom, a dobijeni podaci prikazani su u tabeli 21.

Tabela 21. Prediktivna moć pozitivne nezavisne varijable $PI \geq 2.52$ u proceni relativnog rizika na pojavu intrauterusnog zastoja u rastu ploda (IUZR)

IUZR	P vrednost	OR (95% IP)	R ²	Klasifikaciona moć (%)
PI$\geq$2.52	0.332	2.192 (0.449-10.713)	0.021	83.5
PI^a$\geq$2.52	0.555	1.642 (0.317-8.516)	0.141	83.5
PI^b$\geq$2.52	0.175	3.543 (0.569-22.057)	0.315	85.9

a- Prilagođeno za BMI; b- Prilagođeno za BMI i pušenje

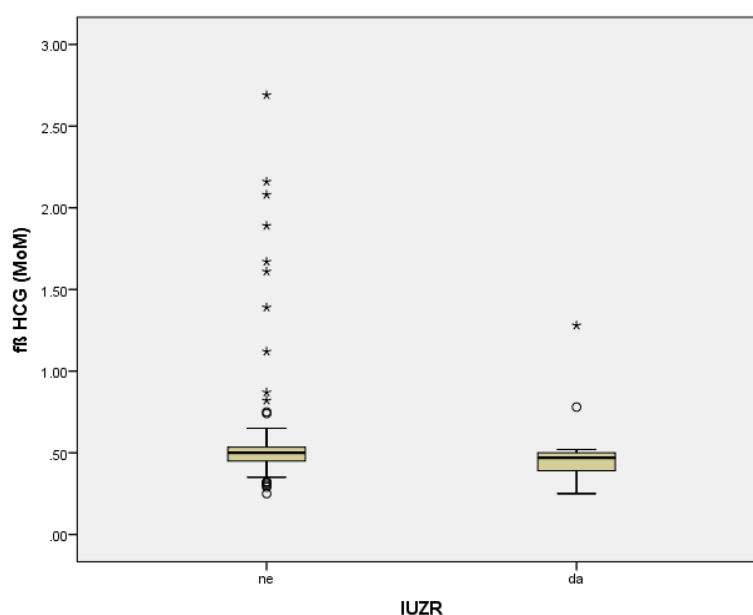
Podaci dobijeni univarijantnom logističkom regresionom analizom ukazuju da pozitivna nezavisna varijabla $PI \geq 2.52$ povećava 2.192 puta relativni rizik za pojavu IUZR što nije statistički značajno ($p=0.128$) uz nezadovoljavajući objašnjeni varijabilitet i zadovoljavajuću klasifikacionu moć. Prediktivni model prilagođen za BMI i pušenje ukazuje da pozitivna nezavisna varijabla $PI \geq 2.52$ nije statistički značajan prediktor.

4.3.2.9 Uticaj nezavisne varijable free β HCG na pojavu intrauterusnog zastoja u rastu ploda

U grupi trudnica sa pojavom IUZR (n=14) srednja vrednost free β HCG je 0.51 ± 0.25 (0.25-1.28) MoM-a; u grupi trudnica bez razvijenog IUZR (n=71) srednja vrednost free β HCG je 0.64 ± 0.47 (0.25-2.69) MoM-a.

Distribucija trudnica u ispitivanoj indeksnoj grupi u odnosu na vrednost free β HCG i pojavu IUZR prikazana je na grafikonu 28.

Grafikon 28. Distribucija trudnica u indeksnoj grupi u odnosu na vrednost free β HCG i pojavu IUZR



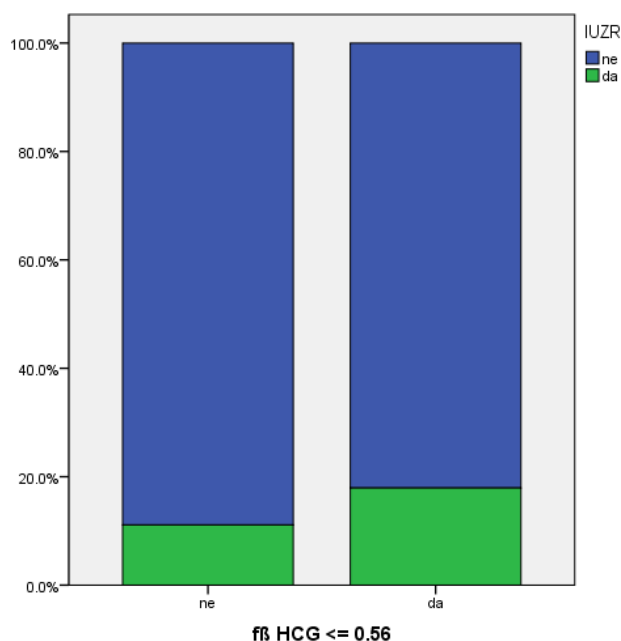
Statističkom analizom zaključuje se da ne postoji statistički značajan uticaj vrednosti nezavisne varijable free β HCG na pojavu IUZR u ispitivanoj grupi ($Z=-1.472$; $p=0.141$).

4.3.2.10 Uticaj pozitivne nezavisne varijable free β HCG na pojavu intrauterusnog zastoja u rastu ploda

U grupi trudnica sa pojavom IUZR pozitivnu nezavisnu varijablu free β HCG $\leq$ 0.56 MoM-a ima 12 trudnica (17.9% od svih trudnica sa free β HCG $\leq$ 0.56 MoM-a u ispitivanoj grupi; n=67), a pozitivnu nezavisnu varijablu free β HCG $\leq$ 0.56 MoM-a nemaju 2 trudnice (11.1% od svih trudnica koje nemaju free β HCG $\leq$ 0.56 MoM-a u ispitivanoj grupi; n=18).

Distribucija trudnica u ispitivanoj indeksnoj grupi u odnosu na vrednost free β HCG $\leq$ 0.56 MoM-a i pojavu IUZR prikazana je na grafikonu 29.

Grafikon 29. Distribucija trudnica u indeksnoj grupi u odnosu na vrednost free β HCG $\leq$ 0.56 MoM-a i pojavu IUZR



Statističkom analizom zaključuje se da ne postoji statistički značajan uticaj pozitivne nezavisne varijable free β HCG $\leq$ 0.56 MoM-a na pojavu IUZR u ispitivanoj grupi ($\chi^2=0.477$; $p=0.724$).

4.3.2.11 Prediktivna moć nezavisne varijable free β HCG u proceni relativnog rizika na pojavu intrauterusnog zastoja u rastu ploda

Prediktivna moć nezavisne varijable free β HCG u proceni relativnog rizika na pojavu IUZR ispitivana je univarijantnom logističkom regresionom analizom, a dobijeni podaci prikazani su u tabeli 22.

Tabela 22. Prediktivna moć nezavisne varijable free β HCG u proceni relativnog rizika na pojavu intrauterusnog zastoja u rastu ploda (IUZR)

IUZR	P vrednost	OR (95% IP)	R ²	Klasifikaciona moć (%)
free β HCG	0.357	0.361 (0.041-3.156)	0.024	83.5
free β HCG ^a	0.506	0.502 (0.066-3.820)	0.145	83.5
free β HCG ^b	0.924	0.910 (0.131-6.327)	0.280	82.4

a- Prilagođeno za BMI; b- Prilagođeno za BMI i pušenje

Podaci dobijeni univarijantnom logističkom regresionom analizom ukazuju da ne postoji statistička značajna povezanost ($p=0.357$) između nezavisne varijable free β HCG i zavisne varijable IUZR, uz nezadovoljavajući objašnjeni varijabilitet i zadovoljavajuću klasifikacionu moć. Prediktivni model prilagođen za BMI i pušenje ukazuje da nezavisna varijabla free β HCG nije statistički značajan prediktor.

4.3.2.12 Prediktivna moć pozitivne nezavisne varijable free β HCG u proceni relativnog rizika na pojavu intrauterusnog zastoja u rastu ploda

Prediktivna moć nezavisne varijable free β HCG $\leq$ 0.56 MoM-a u proceni relativnog rizika na pojavu IUZR ispitivana je univarijantnom logističkom regresionom analizom, a dobijeni podaci prikazani su u tabeli 23.

Tabela 23. Prediktivna moć pozitivne nezavisne varijable free β HCG $\leq$ 0.56 MoM-a u proceni relativnog rizika na pojavu intrauterusnog zastoja u rastu ploda (IUZR)

IUZR	P vrednost	OR (95% IP)	R ²	Klasifikaciona moć (%)
free βHCG$\leq$0.56 MoM	0.494	1.745 (0.353-8.620)	0.010	83.5
free βHCG^a$\leq$0.56 MoM	0.806	1.233 (0.231-6.597)	0.135	83.5
free βHCG^b$\leq$0.56 MoM	0.457	0.489 (0.074-3.223)	0.289	82.4

a- Prilagođeno za BMI; b- Prilagođeno za BMI i pušenje

Podaci dobijeni univarijantnom logističkom regresionom analizom ukazuju da pozitivna nezavisna varijabla free β HCG $\leq$ 0.56 MoM-a povećava 1.745 puta relativni rizik za pojavu IUZR ploda što nije statistički značajno ($p=0.494$) uz nezadovoljavajući objašnjeni varijabilitet i zadovoljavajuću klasifikacionu moć. Prediktivni model prilagođen za BMI i pušenje ukazuje da nezavisna varijabla free β HCG $\leq$ 0.56 MoM-a nije statistički značajan prediktor.

4.3.3 Prediktivna moć kombinovanja pozitivnih nezavisnih varijabli PAPP-A i PI u proceni relativnog rizika na pojavu intrauterusnog zastoja u rastu ploda

Podaci dobijeni univarijantnom logističkom regresionom analizom omogućili su dalju multivarijantnu logističku regresionu analizu kombinovanjem pojedinačnih prediktivnih moći pozitivnih nezavisnih varijabli PAPP-A $\leq$ 0.52 MoM-a i PI $\geq$ 2.52 u proceni relativnog rizika na pojavu intrauterusnog zastoja u rastu (IUZR) ploda. Dobijeni podaci prikazani su u tabeli 24.

Tabela 24. Prediktivna moć kombinovanja pozitivnih nezavisnih varijabli PAPP-A $\leq$ 0.52 MoM-a i PI $\geq$ 2.52 u proceni relativnog rizika na pojavu intrauterusnog zastoja u rastu (IUZR) ploda

IUZR	P vrednost	OR (95% IP)	R ²	Klasifikaciona moć (%)
PAPP-A $\leq$ 0.52 MoM + PI $\geq$ 2.52	0.224	2.171 (0.622-7.576)	0.031	83.5
(PAPP-A $\leq$ 0.52 MoM + PI $\geq$ 2.52) ^a	0.526	1.531 (0.411-5.706)	0.142	83.5

a - Prilagođeno za BMI;

Podaci dobijeni multivarijantnom logističkom regresionom analizom ukazuju da se kombinovanim uticajem udruženih pozitivnih nezavisnih varijabli PAPP-A $\leq$ 0.52 MoM-a i PI $\geq$ 2.52 relativni rizik na pojavu intrauterusnog zastoja u rastu (IUZR) ploda povećava 2.17 puta, što nije statistički značajno ($p=0.224$), uz relativno zadovoljavajući objašnjeni varijabilitet i zadovoljavajuću klasifikacionu moć. Prediktivni model prilagođen za BMI ukazuje da povezanost pozitivnih nezavisnih varijabli PAPP-A $\leq$ 0.52 MoM-a i PI $\geq$ 2.52 povećava 1.52 puta relativni

rizik na pojavu intrauterusnog zastoja u rastu (IUZR) ploda što nije statistički značajno.

4.3.4 Dijagnostička moć nezavisnih varijabli PAPP-A, free β HCG i PI u proceni pojave intrauterusnog zastoja u rastu ploda

Ispitivana je dijagnostička moć (tačnost) nezavisnih varijabli PAPP-A, PI i free β HCG u proceni nastanka IUZR ploda ROC (*receiver operating curve*) analizom odnosa specifičnosti i senzitivnosti za svaku pojedinačnu vrednost nezavisnih varijabli.

Tabelarno je prikazana površina ispod formiranih krivi za svaku ispitivanu nezavisnu varijablu i izračunata statistička značajnost (Tabela 25). Visoko statistički značajna dijagnostička moć za nastanak IUZR je dokazana za nezavisne varijable PAPP-A i PI što ih svrstava u značajne prediktore. Nezavisna varijabla free β HCG ne pokazuje statistički značajnu dijagnostičku moć za nastanak IUZR i nije značajan prediktor.

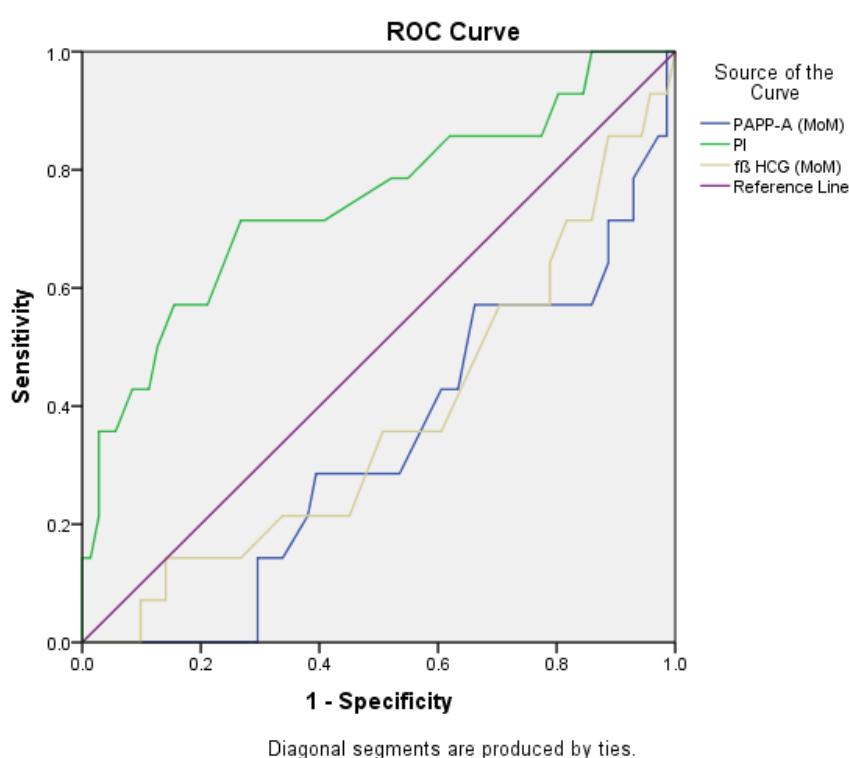
Tabela 25. Dijagnostička moć PAPP-A, PI i free β HCG u proceni nastanka IUZR ploda

	Površina ispod krive	p vrednost	95% (IP za P ispod krive)	
			Donji	Gornji
PAPP-A	0.671	0.045	0.521	0.820
PI	0.744	0.004	0.587	0.902
Free βHCG	0.375	0.142	0.215	0.536

Grafički je prikazan izgled formiranih ROC krivi za svaku ispitivanu nezavisnu varijablu i površina ispod njih u odnosu na srednju liniju (Grafikon 30). Najveću površinu zauzima kriva nezavisne varijable PI koja pokazuje visoku statističku značajnost, a potom nezavisne varijable PAPP-A koja pokazuju

statističku značajnost. Površina ispod krive nezavisne varijable free β HCG nema statistički značajnu vrednost.

Grafikon 30. ROC krive nezavisnih varijabli PAPP-A, free β HCG i PI u proceni nastanka IUZR



Dodatnom ROC analizom značajnog prediktora PAPP-A utvrđeno je da je za ispitivanu indeksnu grupu odnos specifičnosti (Sp) i senzitivnosti (Sn) koji definiše/utiče na skrining model u tački PAPP-A 0.48 MoM-a (Sn 0.54; Sp 0.71) povoljniji nego u tački PAPP-A 0.52 MoM-a (Sn 0.34; Sp 0.86) što je u ovoj studiji bio prihvaćeni literaturni cut off za povećani relativni rizik od nastanka IUZR. Specifičnost i senzitivnost za svaku pojedinačnu vrednost nezavisne varijable PAPP-A prikazana je u tabeli 26.

Tabela 26. ROC analiza odnosa specifičnosti (Sp) i senzitivnosti (Sn) za svaku pojedinačnu vrednost nezavisne varijable PAPP-A u ispitivanoj grupi

PAPP-A (MoM)			
<i>Cut-off</i>	Sn	1-Sp	Sp
.1750	.986	1.000	0
.2250	.986	.929	0.071
.2450	.986	.857	0.143
.2600	.972	.857	0.143
.2750	.930	.786	0.214
.2900	.930	.714	0.286
.3150	.915	.714	0.286
.3400	.887	.714	0.286
.3600	.887	.643	0.357
.3750	.859	.571	0.429
.3900	.831	.571	0.429
.4050	.803	.571	0.429
.4150	.761	.571	0.429
.4250	.746	.571	0.429
.4350	.718	.571	0.429
.4450	.662	.571	0.429
.4550	.634	.429	0.571
.4650	.620	.429	0.571
.4750	.606	.429	0.571
.4850	.535	.286	0.714
.4950	.437	.286	0.714
.5050	.394	.286	0.714
.5150	.380	.214	0.786
.5250	.338	.143	0.857
.5750	.324	.143	0.857

.6550	.310	.143	0.857
.7150	.296	.143	0.857
.7650	.296	.000	1
.8300	.282	.000	1

Dodatnom ROC analizom značajnog prediktora PI utvrđeno je da je za ispitivanu indeksnu grupu odnos specifičnosti (Sp) i senzitivnosti (Sn) koji definiše/utiče na skrining model u tački PI 2.58 (Sn 0.71; Sp 0.73) povoljniji nego u tački PI 2.52 (Sn 0.85; Sp 0.38) što je u ovoj studiji bio prihvaćeni literaturni cut off za povećani relativni rizik od nastanka IUZR. Specifičnost i senzitivnost za svaku pojedinačnu vrednost nezavisne varijable PI prikazana je u tabeli 27.

Tabela 27. ROC analiza odnosa specifičnosti (Sp) i senzitivnosti (Sn) za svaku pojedinačnu vrednost nezavisne varijable PI u ispitivanoj grupi

PI			
<i>Cut-off</i>	Sn	1-Sp	Sp
...	...	...	...
2.0350	.929	.803	0.197
2.0750	.857	.775	0.225
2.1050	.857	.761	0.239
2.2650	.857	.746	0.254
2.4650	.857	.732	0.268
2.5150	.857	.718	0.282
2.5250	.857	.620	0.38
2.5350	.786	.549	0.451
2.5450	.786	.535	0.465
2.5550	.786	.521	0.479
2.5650	.714	.408	0.592
2.5750	.714	.338	0.662

2.5850	.714	.268	0.732
2.5950	.571	.211	0.789
2.6050	.571	.155	0.845
2.6150	.500	.127	0.873
2.6250	.429	.113	0.887
2.6400	.429	.085	0.915
2.6550	.357	.056	0.944
2.6650	.357	.028	0.972
...	...	...	...

4.3.5 Dijagnostička moć pozitivnih nezavisnih varijabli PAPP-A, PI i free β HCG u proceni nastanka intrauterusnog zastoja u rastu ploda

Ispitivana je i tabelarno prikazana dijagnostička moć (tačnost) pozitivnih nezavisnih varijabli PAPP-A $\leq$ 0.52 MoM-a, PI $>$ 2.52 i free β HCG $\leq$ 0.56 MoM-a u proceni nastanka IUZR analizom parametara specifičnosti (Sp), senzitivnosti (Sn), pozitivne (PPV) i negativne (NPV) prediktivne vrednosti za svaku pojedinačnu pozitivnu nezavisnu varijablu (Tabela 28). Potom je analizirana i tabelarno prikazana kombinovana dijagnostička moć po svim navedenim parametrima za pozitivne nezavisne varijable PAPP-A $\leq$ 0.52 MoM-a i PI $>$ 2.52 koje su ROC analizom pokazale statistički značajnu prediktivnost u proceni nastanka IUZR (Tabela 28).

Tabela 28. Dijagnostička moć pozitivnih nezavisnih varijabli (PAPP-A $\leq$ 0.52 MoM-a, PI $\geq$ 2.52, free β HCG $\leq$ 0.56 MoM-a) u proceni nastanka intrauterusnog zastoja u rastu ploda (IUZR)

IUZR	PAPP-A $\leq$ 0.52	PI $\geq$ 2.52	free β HCG $\leq$ 0.56	PAPP-A $\leq$ 0.52 + PI $\geq$ 2.52
Sn (%)	85.71	85.71	85.71	71.43
Sp (%)	33.80	26.76	22.54	46.48
LR+	1.29	1.17	1.11	1.33
LR-	0.42	0.53	0.63	0.61
PPV (%)	20.34	18.75	17.91	20.83
NPV (%)	92.31	90.48	88.89	89.19

Analizom prikazanih parametara može se zapaziti slična dijagnostička moć u proceni nastanka preeklampsije (PE) za pozitivne nezavisne varijable PAPP-A $\leq$ 0.52 MoM-a i PI $>$ 2.52 po svim parametrima prediktivnosti i slabija dijagnostička moć za pozitivnu nezavisnu varijablu free β HCG $\leq$ 0.56 MoM-a.

Kombinovanjem uticaja pozitivnih nezavisnih varijabli PAPP-A $\leq$ 0.52 MoM-a i PI $>$ 2.52 dijagnostička moć u proceni nastanka IUZR dobijenog prediktivnog modela postaje veća po svim analiziranim parametrima osim po senzitivnosti (Sn) koja je značajno manja.

4.4 UTICAJ BIOFIZIČKIH, BIOHEMIJSKIH I HEMODINAMSKIH POKAZATELJA PRVOG TRIMESTRA TRUDNOĆE NA POJAVU ABRUPCIJE PLACENTE

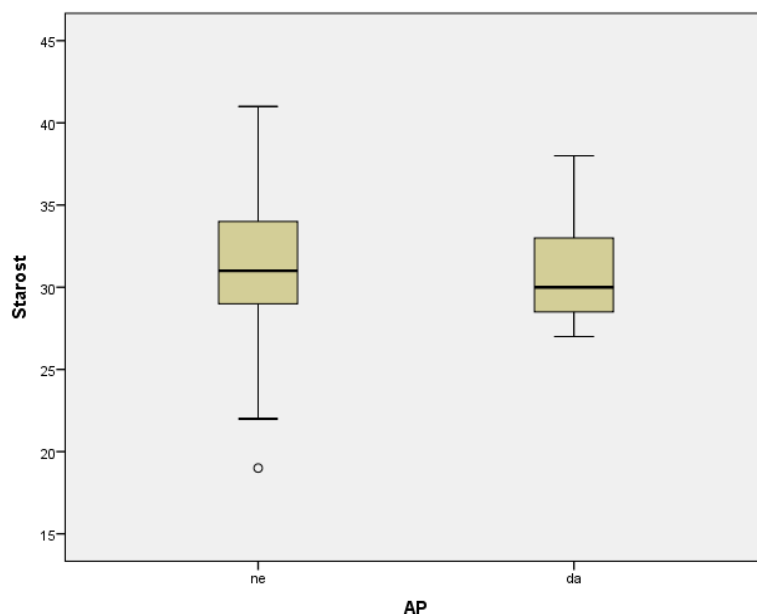
4.4.1 Uticaj biofizičkih pokazatelja prvog trimestra trudnoće na pojavu abrupcije placente

4.4.1.1 Starosna dob i abrupcija placente

U grupi trudnica sa pojavom abrupcije placente (n=7) srednja vrednost starosne dobi je 31.14 ± 4.26 (27-38) godina; u grupi trudnica bez razvijene abrupcije placente (n=78) srednja vrednost starosne dobi je 31.12 ± 4.24 (19-41) godina.

Distribucija trudnica u ispitivanoj indeksnoj grupi u odnosu na starosnu dob i pojavu abrupcije placente prikazana je na grafikonu 31.

Grafikon 31. Distribucija trudnica u indeksnoj grupi u odnosu na starosnu dob i pojavu abrupcije placente



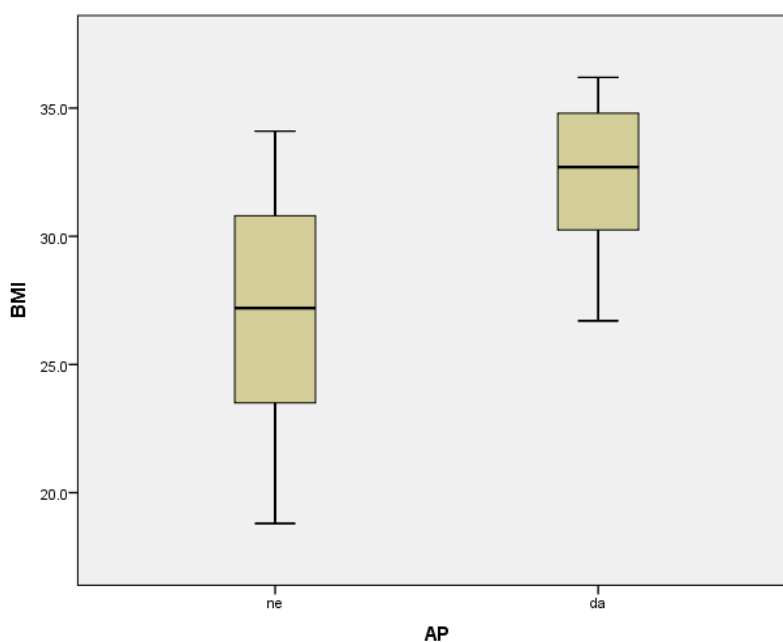
Statističkom analizom zaključuje se da ne postoji statistički značajan uticaj starosne dobi na pojavu abrupcije placente u ispitivanoj grupi ($t=0.016$; $p=0.987$).

4.4.1.2 Indeks telesne mase i abrupcija placente

U grupi trudnica sa pojavom abrupcije placente ($n=7$) srednja vrednost indeksa telesne mase (BMI) je 32.24 ± 3.47 ($26.7-36.2$) kg/m^2 ; u grupi trudnica bez pojave abrupcije placente ($n=78$) srednja vrednost indeksa telesne mase je 26.79 ± 4.15 ($18.8-34.1$) kg/m^2 .

Distribucija trudnica u ispitivanoj indeksnoj grupi u odnosu na indeks telesne mase (BMI) i pojavu abrupcije placente prikazana je na grafikonu 32.

Grafikon 32. Distribucija trudnica u indeksnoj grupi u odnosu na BMI i pojavu abrupcije placente



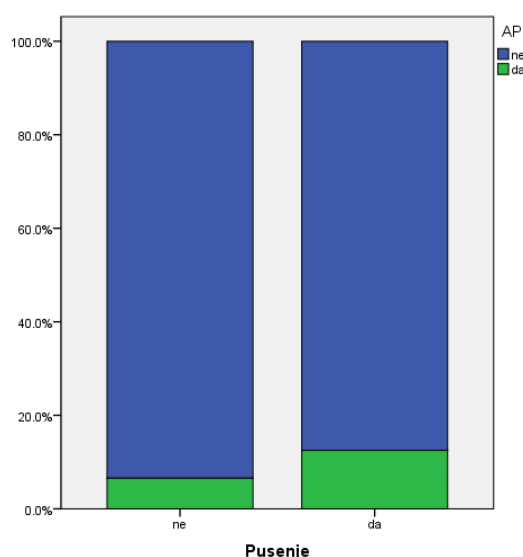
Statističkom analizom zaključuje se da postoji visoko statistički značajan uticaj indeksa telesne mase (BMI) na pojavu abrupcije placente u ispitivanoj grupi ($t=3.367$; $p<0.01$).

4.4.1.3 Pušenje cigareta i abrupcija placente

U grupi trudnica sa pojavom abrupcije placente pozitivan pušački status imaju 3 trudnice (12.5% od svih pušača u ispitivanoj grupi; n=24), a negativan pušački status imaju 4 trudnice (6.6% od svih nepušača u ispitivanoj grupi; n=61).

Distribucija trudnica u ispitivanoj indeksnoj grupi u odnosu na pušački status i pojavu abrupcije placente prikazana je na grafikonu 33.

Grafikon 33. Distribucija trudnica u indeksnoj grupi u odnosu na pušački status i pojavu abrupcije placente



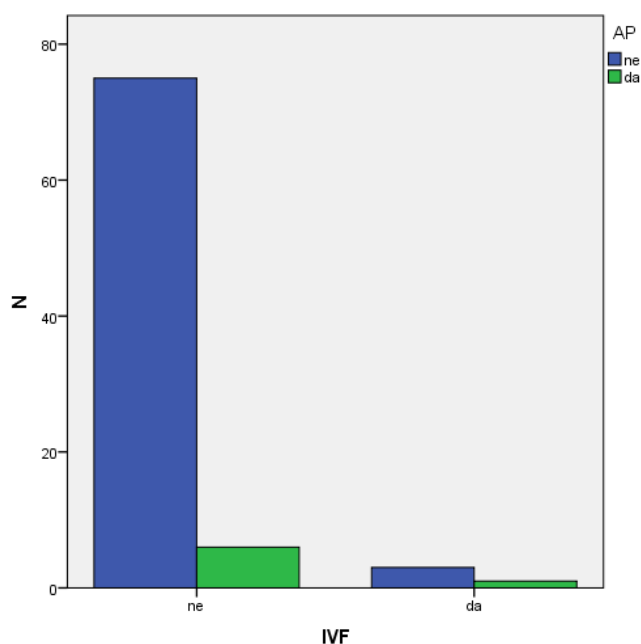
Statističkom analizom zaključuje se da ne postoji statistički značajan uticaj pušačkog statusa na pojavu abrupcije placente u ispitivanoj grupi ($\chi^2=0.805$; $p=0.397$).

4.4.1.4 Trudnoća ostvarena *in vitro* fertilizacijom i abrupcija placente

U grupi trudnica sa pojavom abrupcije placente jedna trudnoća (25% od svih trudnoća ostvarenih IVF; n=4) je ostvarena nakon IVF, a 6 trudnoća nisu ostvarene nakon IVF (7.4% od svih trudnoća koje nisu ostvarenih nakon IVF; n=81).

Distribucija trudnica u ispitivanoj indeksnoj grupi u odnosu na IVF status i pojavu abrupcije placente prikazana je na grafikonu 34.

Grafikon 34. Distribucija trudnica u indeksnoj grupi u odnosu na IVF status i pojavu abrupcije placente



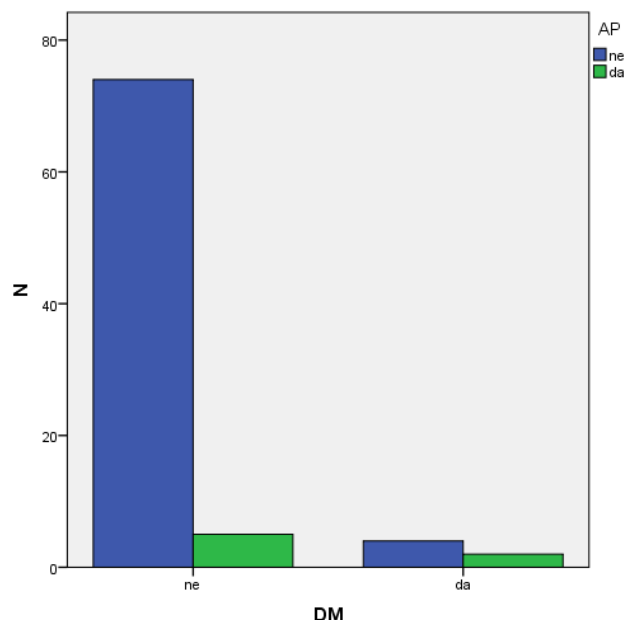
Statističkom analizom zaključuje se da ne postoji statistički značajan uticaj trudnoće ostvarene nakon IVF na pojavu abrupcije placente u ispitivanoj grupi ($\chi^2=1.561$; $p=0.296$).

4.4.1.5 Poremećaj glikoregulacije i abrupcija placente

U grupi trudnica sa pojavom abrupcije placente poremećaj glikoregulacije imaju 2 trudnice (33.3% od svih poremećaja glikoregulacije u ispitivanoj grupi; $n=6$), a poremećaj glikoregulacije nema 5 trudnica (6.3% od svih koji nemaju poremećaj glikoregulacije u ispitivanoj grupi; $n=79$).

Distribucija trudnica u ispitivanoj indeksnoj grupi u odnosu na prisutan poremećaj glikoregulacije i pojavu abrupcije placente prikazana je na grafikonu 35.

Grafikon 35. Distribucija trudnica u indeksnoj grupi u odnosu na prisutan poremećaj glikoregulacije i pojavu abrupcije placente



Statističkom analizom zaključuje se da ne postoji statistički značajan uticaj poremećaja glikoregulacije na pojavu AP ($\chi^2=5.381$; $p=0.075$), ali da je taj uticaj blizu konvencionalno prihvaćenog nivoa statističke značajnosti.

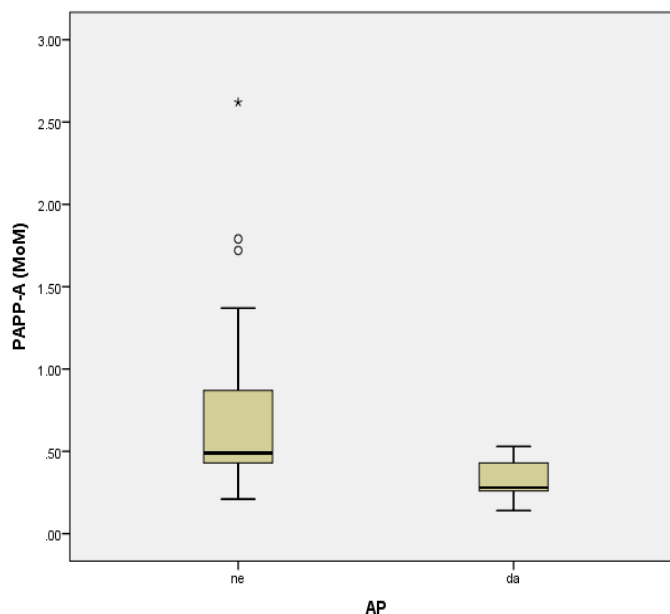
4.4.2 Uticaj biohemijskih i hemodinamskih pokazatelja prvog trimestra trudnoće na pojavu abrupcije placente

4.4.2.1 Uticaj nezavisne varijable PAPP-A na pojavu abrupcije placente

U grupi trudnica sa pojavom abrupcije placente ($n=7$) srednja vrednost PAPP-A je 0.33 ± 0.14 ($0.21-0.74$) MoM-a; u grupi trudnica bez pojave abrupcije placente ($n=78$) srednja vrednost PAPP-A je 0.65 ± 0.41 ($0.21-2.62$) MoM-a.

Distribucija trudnica u ispitivanoj indeksnoj grupi u odnosu na vrednost PAPP-A i pojavu abrupcije placente prikazana je na grafikonu 36.

Grafikon 36. Distribucija trudnica u indeksnoj grupi u odnosu na vrednost PAPP-A i pojavu abrupcije placente



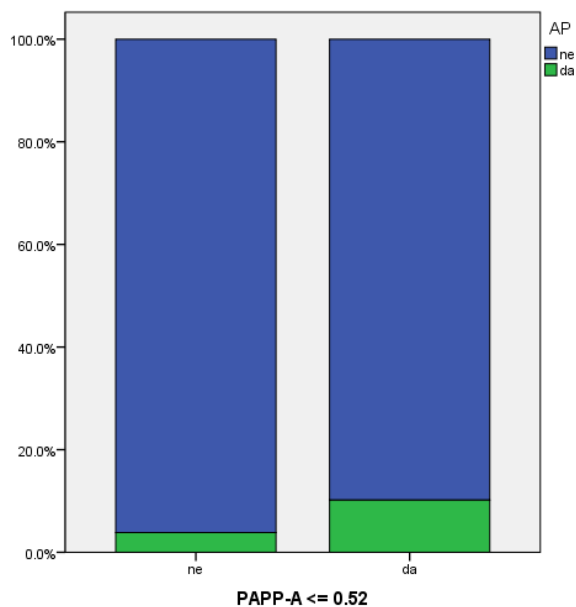
Statističkom analizom zaključuje se da postoji visoko statistički značajan uticaj vrednosti nezavisne varijable PAPP-A na pojavu abrupcije placente u ispitivanoj grupi ($Z=-2.608$; $p<0.01$).

4.4.2.2 Uticaj pozitivne nezavisne varijable PAPP-A na pojavu abrupcije placente

U grupi trudnica sa pojavom abrupcije placente pozitivnu nezavisnu varijablu $PAPP-A \leq 0.52$ ima 6 trudnica (10.2% od svih trudnica sa $PAPP-A \leq 0.52$ u ispitivanoj grupi; $n=59$), a pozitivnu nezavisnu varijablu $PAPP-A \leq 0.52$ nema jedna trudnica (3.8% od svih trudnica koje nemaju $PAPP-A \leq 0.52$ u ispitivanoj grupi; $n=26$).

Distribucija trudnica u ispitivanoj indeksnoj grupi u odnosu na vrednost $PAPP-A \leq 0.52$ i pojavu abrupcije placente prikazana je na grafikonu 37.

Grafikon 37. Distribucija trudnica u indeksnoj grupi u odnosu na vrednost PAPP-A $\leq$ 0.52 i pojavu abrupcije placente



Statističkom analizom zaključuje se da nema statistički značajnog uticaja nezavisne varijable PAPP-A ≤ 0.52 na pojavu abrupcije placente u ispitivanoj grupi ($\chi^2=0.955$; $p=0.431$).

4.4.2.3 Prediktivna moć nezavisne varijable PAPP-A u proceni relativnog rizika na pojavu abrupcije placente

Prediktivna moć nezavisne varijable PAPP-A u proceni relativnog rizika na pojavu abrupcije placente ispitivana je univarijantnom logističkom regresionom analizom, a dobijeni podaci prikazani su u tabeli 29.

Tabela 29. Prediktivna moć nezavisne varijable PAPP-A u proceni relativnog rizika na pojavu abrupcija placente (AP)

AP	P vrednost	OR (95% IP)	R ²	Klasifikaciona moć (%)
PAPP-A	0.013	0.39E-4 (1.35E-8-0.114)	0.282	92.9
PAPP-A^a	0.221	0.010 (0.6E-5-16.202)	0.382	94.1

a - Prilagođeno za BMI

Podaci dobijeni univarijantnom logističkom regresionom analizom ukazuju da postoji visoko statistička značajna povezanost između nezavisne varijable PAPP-A i zavisne varijable abrupcije placente (AP), uz nezadovoljavajući objašnjeni varijabilitet i zadovoljavajuću klasifikacionu moć. Prediktivni model prilagođen za BMI ukazuje da nezavisna varijabla PAPP-A više nije statistički značajan prediktor.

4.4.2.4 Prediktivna moć pozitivne nezavisne varijable PAPP-A u proceni relativnog rizika na pojavu abrupcije placente

Prediktivna moć nezavisne varijable PAPP-A $\leq$ 0.52 MoM-a u proceni relativnog rizika na pojavu abrupcije placente ispitivana je univarijantnom logističkom regresionom analizom, a dobijeni podaci prikazani su u tabeli 30.

Tabela 30. Prediktivna moć pozitivne nezavisne varijable PAPP-A $\leq$ 0.52 MoM-a u proceni relativnog rizika na pojavu abrupcija placente (AP)

AP	P vrednost	OR (95% IP)	R ²	Klasifikaciona moć (%)
PAPP-A $\leq$ 0.52MoM-a	0.347	2.830 (0.323-24.782)	0.029	91.8
PAPP-A ^a $\leq$ 0.52 MoM-a	0.836	1.283 (0.122-13.538)	0.318	92.9

a - Prilagođeno za BMI

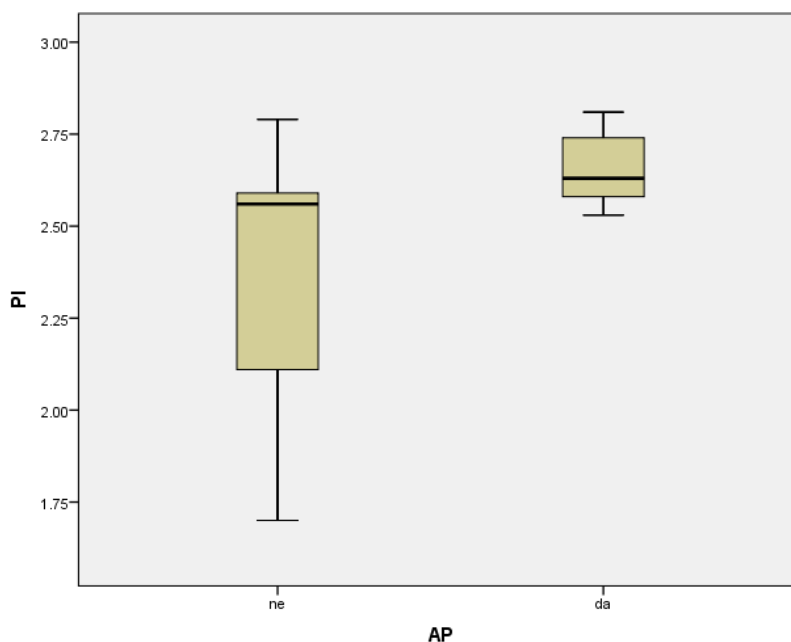
Podaci dobijeni univarijantnom logističkom regresionom analizom ukazuju da pozitivna nezavisna varijabla PAPP-A $\leq$ 0.52 MoM-a povećava 2.83 puta relativni rizik za pojavu abrupcije placente (AP) što nije statistički značajno uz nezadovoljavajući objašnjeni varijabilitet i zadovoljavajuću klasifikacionu moć. Prediktivni model prilagođen za BMI ukazuje da pozitivna nezavisna varijabla PAPP-A $\leq$ 0.52 MoM-a i dalje nije statistički značajan prediktor.

4.4.2.5 Uticaj nezavisne varijable PI na pojavu abrupcije placente

U grupi trudnica sa pojavom abrupcije placente (n=7) srednja vrednost PI je 2.66 ± 0.11 (2.53-2.81); u grupi trudnica bez pojave IUZR (n=78) srednja vrednost PI je 2.41 ± 0.30 (1.70-2.79).

Distribucija trudnica u ispitivanoj indeksnoj grupi u odnosu na vrednost PI i pojavu abrupcije placente prikazana je na grafikonu 38.

Grafikon 38. Distribucija trudnica u indeksnoj grupi u odnosu na vrednost PI i pojavu abrupcije placente



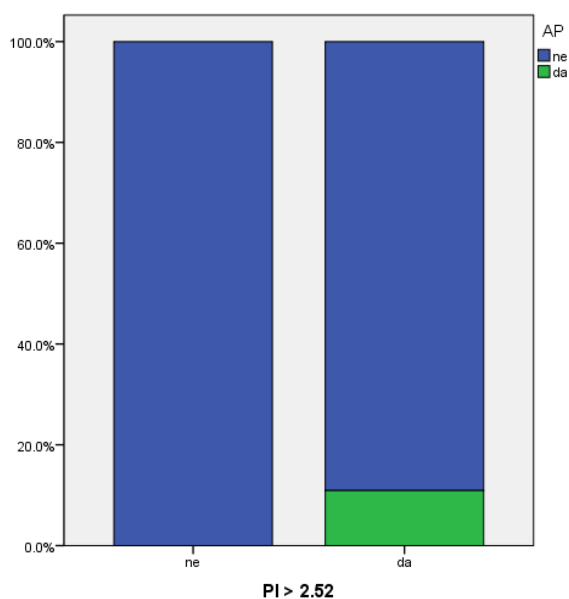
Statističkom analizom zaključuje se da postoji visoko statistički značajan uticaj vrednosti nezavisne varijable PI na pojavu abrupcije placente u ispitivanoj grupi ($Z=-2.562$; $p<0.01$).

4.4.2.6 Uticaj pozitivne nezavisne varijable PI na pojavu abrupcije placente

U grupi trudnica sa pojavom abrupcije placente pozitivnu nezavisnu varijablu $PI \geq 2.52$ ima 7 trudnica (10.9% od svih trudnica sa $PI \geq 2.52$ u ispitivanoj grupi; $n=64$), a pozitivnu nezavisnu varijablu $PI \geq 2.52$ nema nijedna trudnica (0% od svih trudnica koje nemaju $PI \geq 2.52$ u ispitivanoj grupi; $n=21$).

Distribucija trudnica u ispitivanoj indeksnoj grupi u odnosu na vrednost $PI \geq 2.52$ i pojavu abrupcije placente prikazana je na grafikonu 39.

Grafikon 39. Distribucija trudnica u indeksnoj grupi u odnosu na vrednost $PI \geq 2.52$ i pojavu abrupcije placente



Statističkom analizom zaključuje se da ne postoji statistički značajan uticaj pozitivne nezavisne varijable $PI \geq 2.52$ na pojavu abrupcije placente u ispitivanoj grupi ($\chi^2=2.503$; $p=0.185$).

4.4.2.7 Prediktivna moć nezavisne varijable PI u proceni relativnog rizika na pojavu abrupcije placente

Prediktivna moć nezavisne varijable PI u proceni relativnog rizika na pojavu abrupcije placente ispitivana je univarijantnom logističkom regresionom analizom, a dobijeni podaci prikazani su u tabeli 31.

Tabela 31. Prediktivna moć nezavisne varijable PI u proceni relativnog rizika na pojavu abrupcije placente (AP)

AP	P vrednost	OR (95% IP)	R ²	Klasifikaciona moć (%)
PI	0.012	825796 (20.9-32626191)	0.273	92.9
PI ^a	0.236	601.792 (0.015-23777131)	0.395	95.3

a - Prilagođeno za BMI

Podaci dobijeni univarijantnom logističkom regresionom analizom ukazuju da postoji visoko statistički značajna povezanost između nezavisne varijable PI i zavisne varijable abrupcije placente, uz nezadovoljavajući objašnjeni varijabilitet i zadovoljavajuću klasifikacionu moć. Prediktivni model prilagođen za BMI ukazuje da nezavisna varijabla PI više nije statistički značajan prediktor.

4.4.2.8 Prediktivna moć pozitivne nezavisne varijable PI u proceni relativnog rizika na pojavu abrupcije placente

Prediktivna moć nezavisne varijable $PI \geq 2.52$ u proceni relativnog rizika na pojavu abrupcije placente ispitivana je univarijantnom logističkom regresionom analizom, a dobijeni podaci prikazani su u tabeli 32.

Tabela 32. Prediktivna moć nezavisne varijable $PI \geq 2.52$ u proceni relativnog rizika na pojavu abrupcije placente (AP)

AP	P vrednost	OR (95% IP)	R ²	Klasifikaciona moć (%)
$PI \geq 2.52$	0.252	3.416 (0.481-inf+)		
$PI^a \geq 2.52$	0.580	1.946 (0.229-inf+)		

a- Prilagođeno za BMI

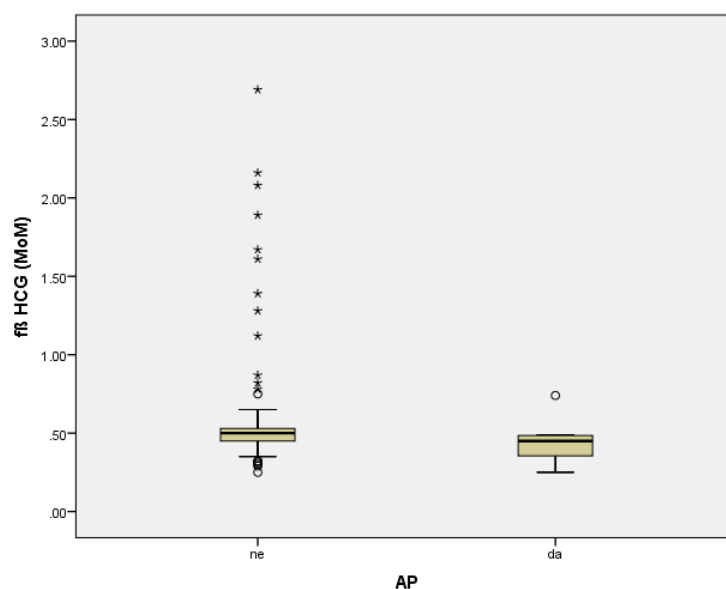
Podaci dobijeni univarijantnom logističkom regresionom analizom ukazuju da pozitivna nezavisna varijabla $PI \geq 2.52$ povećava 3.42 puta relativni rizik za pojavu abrupcije placente što nije statistički značajno ($p=0.128$) uz nezadovoljavajuć objašnjeni varijabilitet i zadovoljavajuću klasifikacionu moć. Prediktivni model prilagođen za BMI ukazuje da pozitivna nezavisna varijabla $PI \geq 2.52$ i dalje nije statistički značajan prediktor.

4.4.2.9 Uticaj nezavisne varijable free β HCG na pojavu abrupcije placente

U grupi trudnica sa pojavom abrupcije placente ($n=7$) srednja vrednost free β HCG je 0.45 ± 0.16 (0.25-0.74) MoM-a; u grupi trudnica bez razvijenog abrupcije placente ($n=78$) srednja vrednost free β HCG je 0.63 ± 0.45 (0.25-2.69) MoM-a.

Distribucija trudnica u ispitivanoj indeksnoj grupi u odnosu na vrednost free β HCG i pojavu abrupcije placente prikazana je na grafikonu 40.

Grafikon 40. Distribucija trudnica u indeksnoj grupi u odnosu na vrednost free β HCG i pojavu abrupcije placente



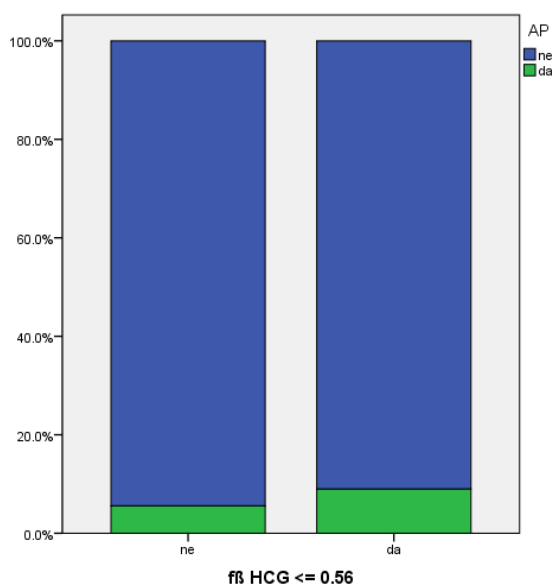
Statističkom analizom zaključuje se da ne postoji statistički značajan uticaj vrednosti nezavisne varijable free β HCG na pojavu abrupcije placente u ispitivanoj grupi ($Z=-1.641$; $p=0.101$).

4.4.2.10 Uticaj pozitivne nezavisne varijable free β HCG na pojavu abrupcije placente

U grupi trudnica sa pojavom abrupcije placente pozitivnu nezavisnu varijablu free β HCG ≤ 0.56 MoM-a ima 6 trudnica (9% od svih trudnica sa free β HCG ≤ 0.56 MoM-a u ispitivanoj grupi; $n=67$), a pozitivnu nezavisnu varijablu free β HCG ≤ 0.56 MoM-a nema jedna trudnica (5.6% od svih trudnica koje nemaju free β HCG ≤ 0.56 MoM-a u ispitivanoj grupi; $n=18$).

Distribucija trudnica u ispitivanoj indeksnoj grupi u odnosu na vrednost free β HCG ≤ 0.56 MoM-a i pojavu abrupcije placente prikazana je na grafikonu 41.

Grafikon 41. Distribucija trudnica u indeksnoj grupi u odnosu na vrednost free β HCG ≤ 0.56 MoM-a i pojavu abrupcije placente



Statističkom analizom zaključuje se da ne postoji statistički značajan uticaj pozitivne nezavisne varijable free β HCG ≤ 0.56 MoM-a na pojavu abrupcije placente u ispitivanoj grupi ($\chi^2=0.217$; $p=1.000$).

4.4.2.11 Prediktivna moć nezavisne varijable free β HCG u proceni relativnog rizika na pojavu abrupcije placente

Prediktivna moć nezavisne varijable free β HCG u proceni relativnog rizika na pojavu abrupcije placente ispitivana je univarijantnom logističkom regresionom analizom, a dobijeni podaci prikazani su u tabeli 33.

Tabela 33. Prediktivna moć nezavisne varijable free β HCG u proceni relativnog rizika na pojavu abrupcije placente (AP)

AP	P vrednost	OR (95% IP)	R ²	Klasifikaciona moć (%)
free β HCG	0.305	0.027 (0.28E-4)	0.063	91.8
free β HCG ^a	0.381	0.028 (0.9E-5-83.205)	0.351	94.1

a -Prilagođeno za BMI

Podaci dobijeni univarijantnom logističkom regresionom analizom ukazuju da ne postoji statistička značajna povezanost ($p=0.305$) između nezavisne varijable free β HCG i zavisne varijable abrupcije placente (AP), uz nezadovoljavajući objašnjeni varijabilitet i zadovoljavajuću klasifikacionu moć. Prediktivni model prilagođen za BMI ukazuje da nezavisna varijabla free β HCG nije statistički značajan prediktor.

4.4.2.12 Prediktivna moć pozitivne nezavisne varijable free β HCG u proceni relativnog rizika na pojavu abrupcije placente

Prediktivna moć nezavisne varijable free β HCG ≤ 0.56 MoM-a u proceni relativnog rizika na pojavu abrupcije placente ispitivana je univarijantnom logističkom regresionom analizom, a dobijeni podaci prikazani su u tabeli 34.

Tabela 34. Prediktivna moć pozitivne nezavisne varijable free β HCG $\leq$ 0.56 MoM-a u proceni relativnog rizika na pojavu abrupcije placente (AP)

AP	P vrednost	OR (95% IP)	R ²	Klasifikaciona moć (%)
free β HCG $\leq$ 0.56 MoM-a	0.645	1.672 (0.188-14.854)	0.006	91.8
free β HCG ^a $\leq$ 0.56 MoM-a	0.978	0.967 (0.086-10.928)	0.317	92.9

a- Prilagođeno za BMI

Podaci dobijeni univarijantnom logističkom regresionom analizom ukazuju da pozitivna nezavisna varijabla free β HCG $\leq$ 0.56 MoM-apovećava 1.67 puta relativni rizik za pojavu abrupcije placente što nije statistički značajno ($p=0.645$) uz nezadovoljavajući objašnjeni varijabilitet i zadovoljavajuću klasifikacionu moć. Prediktivni model prilagođen za BMI ukazuje da nezavisna varijabla free β HCG $\leq$ 0.56 MoM-a nije statistički značajan prediktor.

4.4.3 Prediktivna moć kombinovanja pozitivnih nezavisnih varijabli PAPP-A i PI u proceni relativnog rizika na pojavu abrupcije placente

Podaci dobijeni univarijantnom logističkom regresionom analizom omogućili su dalju multivarijantnu logističku regresionu analizu kombinovanjem pojedinačnih prediktivnih moći pozitivnih nezavisnih varijabli PAPP-A $\leq$ 0.52 MoM-

a i $PI \geq 2.52$ u proceni relativnog rizika na pojavu abrupcije placente (AP). Dobijeni podaci prikazani su u tabeli 35.

Tabela 35. Prediktivna moć kombinovanja pozitivnih nezavisnih varijabli PAPP-A ≤ 0.52 MoM-a i $PI \geq 2.52$ u proceni relativnog rizika za nastanak AP

AP	P vrednost	OR (95% IP)	R ²	Klasifikaciona moć (%)
PAPP-A ≤ 0.52 MoM + $PI \geq 2.52$	0.138	5.143 (0.591-44.742)	0.080	91.8
(PAPP-A ≤ 0.52 MoM + $PI \geq 2.52$) ^a	0.358	2.918 (0.298-28.573)	0.340	94.1

a- Prilagođeno za BMI

Podaci dobijeni multivarijantnom logističkom regresionom analizom ukazuju da udružene pozitivne nezavisne varijable PAPP-A ≤ 0.52 MoM-a i $PI \geq 2.52$ povećavaju 5.14 puta relativni rizik za pojavu zavisne varijable AP što nije statistički značajno ($p=0.138$) uz relativno nezadovoljavajući objašnjeni varijabilitet i zadovoljavajuću klasifikacionu moć. Prediktivni model prilagođen za BMI ukazuje da povezanost pozitivnih nezavisnih varijabli PAPP-A ≤ 0.52 MoM-a i $PI \geq 2.52$ povećava 2.92 puta relativni rizik na pojavu AP što nije statistički značajno.

4.4.4 Dijagnostička moć nezavisnih varijabli PAPP-A, free β HCG i PI u proceni pojave abrupcije placente

Ispitivana je dijagnostička moć (tačnost) nezavisnih varijabli PAPP-A, PI i free β HCG u proceni nastanka abrupcije placente ROC (*receiver operating curve*)

analizom odnosa specifičnosti i senzitivnosti za svaku pojedinačnu vrednost nezavisnih varijabli.

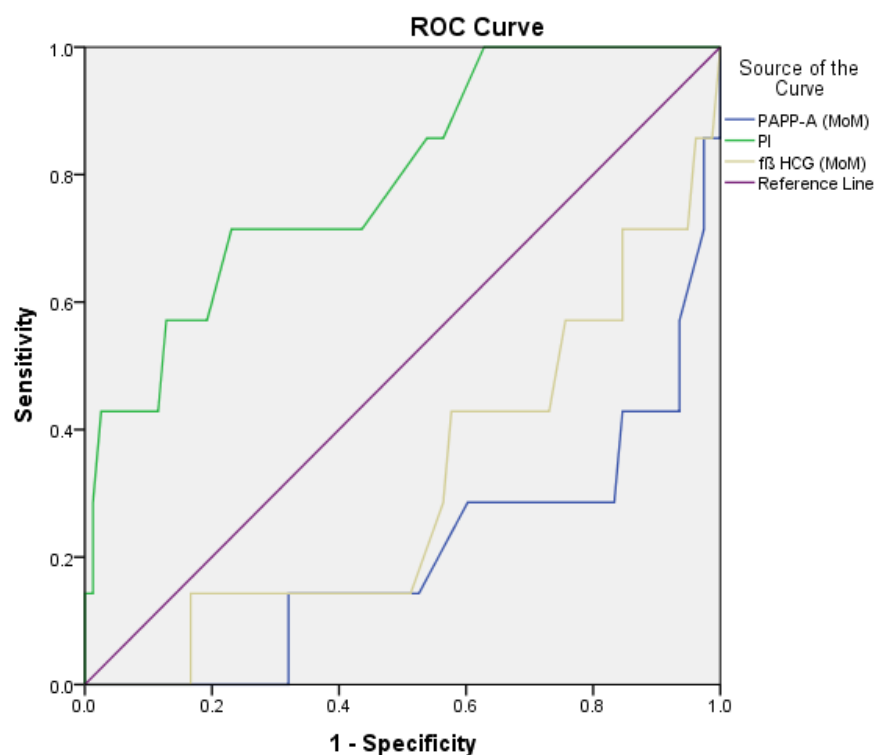
Tabelarno je prikazana površina ispod formiranih krivi za svaku ispitivanu nezavisnu varijablu i izračunata statistička značajnost (Tabela 36). Visoko statistički značajna dijagnostička moć za nastanak abrupcije placente je dokazana za nezavisnu varijablu PAPP-A i statistički značajna dijagnostička moć za nezavisnu varijablu PI što ih svrstava u značajne prediktore. Nezavisna varijabla free β HCG ne pokazuje statistički značajnu dijagnostičku moć za nastanak abrupcije placente i nije značajan prediktor.

Tabela 36. Dijagnostička moć PAPP-A, PI i free β HCG u proceni nastanka abrupcije placente

	Površina ispod krive	p vrednost	95% (IP za P ispod krive)	
			Donji	Gornji
PAPP-A	0.799	0.009	0.615	0.982
PI	0.793	0.011	0.619	0.967
Free βHCG	0.312	0.101	0.105	0.520

Grafički je prikazan izgled formiranih ROC krivi za svaku ispitivanu nezavisnu varijablu i površina ispod njih u odnosu na srednju liniju (Grafikon 42). Najveću površinu zauzima kriva nezavisne varijable PAPP-A koja pokazuje visoku statističku značajnost, a potom nezavisne varijable PI koja pokazuje statističku značajnost. Površina ispod krive nezavisne varijable free β HCG nema statistički značajnu vrednost.

Grafikon 42. ROC krive nezavisnih varijabli PAPP-A, free β HCG i PI u proceni nastanka abrupcije placente



Dodatnom ROC analizom značajnog prediktora PAPP-A utvrđeno je da je za ispitivanu indeksnu grupu odnos specifičnosti (Sp) i senzitivnosti (Sn) koji definiše/utiče na skrining model u tački PAPP-A 0.39 MoM-a (Sn 0.83; Sp 0.71) povoljniji nego u tački PAPP-A 0.52 MoM-a (Sn 0.32; Sp 0.86) što je u ovoj studiji bio prihvaćeni literaturni cut off za povećani relativni rizik od nastanka abrupcije placente. Specifičnost i senzitivnost za svaku pojedinačnu vrednost nezavisne varijable PAPP-A prikazane su u tabeli 37.

Tabela 37. ROC analiza odnosa specifičnosti (Sp) i senzitivnosti (Sn) za svaku pojedinačnu vrednost nezavisne varijable PAPP-A u ispitivanoj grupi

PAPP-A (MoM)			
<i>Cut-off</i>	Sn	1-Sp	Sp
...	...	...	
.1750	1.000	.857	0.143
.2250	.987	.857	0.143
.2450	.974	.857	0.143
.2600	.974	.714	0.286
.2750	.936	.571	0.429
.2900	.936	.429	0.571
.3150	.923	.429	0.571
.3400	.897	.429	0.571
.3600	.885	.429	0.571
.3750	.846	.429	0.571
.3900	.833	.286	0.714
.4050	.808	.286	0.714
.4150	.769	.286	0.714
.4250	.756	.286	0.714
.4350	.731	.286	0.714
.4450	.679	.286	0.714
.4550	.628	.286	0.714
.4650	.615	.286	0.714
.4750	.603	.286	0.714
.4850	.526	.143	0.857
.4950	.436	.143	0.857
.5050	.397	.143	0.857
.5150	.372	.143	0.857
.5250	.321	.143	0.857
.5750	.321	.000	1

Dodatnom ROC analizom značajnog prediktora PI utvrđeno je da je za ispitivanu indeksnu grupu odnos specifičnosti (Sp) i senzitivnosti (Sn) koji definiše/utiče na skrining model u tački PI 2.59 (Sn 0.71; Sp 0.77) povoljniji nego u tački PI 2.52 (Sn 1.00; Sp 0.37) što je u ovoj studiji bio prihvaćeni literaturni cut off za povećani relativni rizik od nastanka IUZR. Specifičnost i senzitivnost za svaku pojedinačnu vrednost nezavisne varijable PI prikazane su u tabeli 38.

Tabela 38. ROC analiza odnosa specifičnosti (Sp) i senzitivnosti (Sn) za svaku pojedinačnu vrednost nezavisne varijable PI u ispitivanoj grupi

PI			
<i>Cut-off</i>	Sn	1-Sp	Sp
...	...	...	
2.4650	1.000	.731	0.269
2.5150	1.000	.718	0.282
2.5250	1.000	.628	0.372
2.5350	.857	.564	0.436
2.5450	.857	.551	0.449
2.5550	.857	.538	0.462
2.5650	.714	.436	0.564
2.5750	.714	.372	0.628
2.5850	.714	.308	0.692
2.5950	.714	.231	0.769
2.6050	.571	.192	0.808
2.6150	.571	.154	0.846
2.6250	.571	.128	0.872
2.6400	.429	.115	0.885
2.6550	.429	.077	0.923
2.6650	.429	.051	0.949
2.6800	.429	.038	0.962
2.7000	.429	.026	0.974

2.7400	.286	.013	0.987
2.7800	.143	.013	0.987
2.8000	.143	.000	1
...	...	...	

4.4.5 Dijagnostička moć pozitivnih nezavisnih varijabli PAPP-A, PI i free β HCG u proceni nastanka abrupcije placente

Ispitivana je i tabelarno prikazana dijagnostička moć (tačnost) pozitivnih nezavisnih varijabli PAPP-A $\leq$ 0.52 MoM-a, PI $>$ 2.52 i free β HCG $\leq$ 0.56 MoM-a u proceni nastanka abrupcije placente (AP) analizom parametara specifičnosti (Sp), senzitivnosti (Sn), pozitivne (PPV) i negativne (NPV) prediktivne vrednosti za svaku pojedinačnu pozitivnu nezavisnu varijablu (Tabela 39). Potom je analizirana i tabelarno prikazana kombinovana dijagnostička moć po svim navedenim parametrima za pozitivne nezavisne varijable PAPP-A $\leq$ 0.52 MoM-a i PI $>$ 2.52 koje su ROC analizom pokazale statistički značajnu prediktivnost u proceni nastanka abrupcije placente (AP) (Tabela 39).

Tabela 39. Dijagnostička moć pozitivnih nezavisnih varijabli u proceni nastanka AP

PE	PAPP-A $\leq$ 0.52	PI $\geq$ 2.52	free β HCG $\leq$ 0.56	PAPP-A $\leq$ 0.52 + PI $\geq$ 2.52
Sn (%)	85.71	100	85.71	85.71
Sp (%)	32.05	26.92	21.79	46.15
LR+	1.26	1.37	1.10	1.59
LR-	0.45	0.00	0.66	0.31
PPV (%)	10.17	10.94	8.96	12.50
NPV (%)	96.15	100	94.44	97.30

Analizom prikazanih parametara može se zapaziti slična dijagnostička moć u proceni nastanka abrupcije placente (AP) za pozitivne nezavisne varijable PAPP-

$A \leq 0.52$ MoM-a i $PI > 2.52$ po svim parametrima prediktivnosti i značajno slabija dijagnostička moć za pozitivnu nezavisnu varijablu free β HCG ≤ 0.56 MoM-a.

Kombinovanjem uticaja pozitivnih nezavisnih varijabli PAPP-A ≤ 0.52 MoM-a i $PI > 2.52$ dijagnostička moć u proceni nastanka abrupcije placente (AP) dobijenog prediktivnog modela postaje veća po svim analiziranim parametrima.

4.5. Uticaj biofizičkih, biohemijskih i hemodinamskih pokazatelja prvog trimestra trudnoće na pojavu intrauterusne smrti ploda

U ispitivanoj i statistički analiziranoj indeksnoj grupi od 85 trudnica kod ukupno 1 trudnice (1.2%) je došlo do intrauterusne smrti ploda, što je ispod statističkog minimuma za procenu uticaja studijom definisanih pokazatelja prvog trimestra na ovaj ishod.

5. DISKUSIJA

Ova studija je analizirala mogućnosti i značaj upotrebe biohemijskih i hemodinamskih pokazatelja prvog trimestra trudnoće u proceni rizika za nastanak komplikacija poremećaja placentacije i to: preeklampsije (PE), intrauterusnog zastoja u rastu ploda (IUZR) i abrupcije placente (AP) i intrauterusne smrti ploda (FMU).

Analizirajući pojedinačnu vrednost biohemijskog pokazatelja PAPP-A prvog trimestra trudnoće u proceni rizika za pojavu preeklampsije, rezultati ove studije pokazuju da postoji značajna povezanost ovog biohemijskog pokazatelja i pojave posmatranog ishoda. Analizirani rezultati pokazuju da vrednost PAPP-A ima značajnu prediktivnu moć u proceni relativnog rizika za pojavu preeklampsije. Takođe je pokazano da snižena vrednost $PAPP-A \leq 0.52$ MoM-a, što je u ovoj studiji literaturno preuzeta *cut-off* vrednost ovog prediktora prvog trimestra trudnoće za povećani relativni rizik za pojavu preeklampsije, značajno utiče na pojavu preeklampsije povećavajući relativni rizik više od 7 puta. Ova studija ukazuje da je PAPP-A kao pojedinačni biohemijski pokazatelj prvog trimestra ne samo značajan prediktor za preeklampsiju već i pokazatelj sa značajnom dijagnostičkom moći. Dodatno analizirajući indeksnu grupu trudnica primećeno je da je odnos specifičnosti i senzitivnosti, koji definiše/utiče na potencijalni skinning model, povoljniji za vrednost $PAPP-A \leq 0.45$ MoM-a (Sn 0.74; Sp 0.86) nego za vrednost literaturno preuzete *cut-off* vrednosti ($PAPP-A \leq 0.52$ MoM-a; Sn 0.35; Sp 0.93). Rezultati ove studije pokazuju i značajnu pojedinačnu dijagnostičku moć za vrednost $PAPP-A \leq 0.52$ MoM-a što u suštini ukazuje na tačnost primene modela u

proceni rizika za nastanak preeklampsije. Nakon uvida u parametre koji utiču na dijagnostičku tačnost primetno je da su predominantne vrednosti visoka senzitivnost (Sn 92.86%) i visoke negativna prediktivna vrednost (NPV 96.15%), a relativno niske vrednosti parametara specifičnosti (Sp 35.21%) i pozitivne prediktivne vrednosti (PPV 22.03%), što ukazuje da bi primenom ovakvog prediktivnog modela, u kome je $PAPP-A \leq 0.52$ MoM-a nezavisni pojedinačni prediktor, bilo moguće u velikoj meri unapred prepoznati one trudnice kod kojih ne bi došlo do pojave preeklampsije u trudnoći.

Navedeni rezultati ovog istraživanja su u skladu sa sumarnim rezultatima većine autora koji su ispitivali mogući uticaj biohemijskog pokazatelja prvog trimestra PAPP-A i pojave preklampsije (Spencer i sar., 2005). Jedna od prvih studija koja je ispitivala ovaj uticaj je analizirala ukupno 5584 trudnice i pokazala da je niska serumska vrednost PAPP-A (ispod desetog percentila) u prvom trimestru trudnoće biohemijski marker poremećaja placentacije i kao takav značajan pokazatelj razvoja preeklampsije, najčešćeg pojavnog oblika hipertenzivnog sindroma u trudnoći (Ong i sar., 2000). U velikoj multicentričnoj studiji koja je obuhvatila 34271 trudnicu pokazano je da trudnice sa niskim vrednostima PAPP-A u prvom trimestru trudnoće imaju značajno veći relativni rizik za pojavu ne samo preeklampsije, već i drugih komplikacija poremećaja placentacije. Ista studija kategorizuje taj uticaj pokazujući da je stepen težine razvijene kliničke slike preeklampsije obrnuto proporcionalan serumskim vrednostima PAPP-A u prvom trimestru trudnoće (Dugoff i sar., 2004). Mnogi autori potvrđuju postojanje obrnuto proporcionalnog uticaja snižene serumske vrednosti PAPP-A u prvom trimestru i stepena ispoljene kliničke slike preeklampsije dajući procenu relativnog rizika sa svaku pojedinačnu vrednost biohemijskog pokazatelja prvog trimestra (Smith i sar., 2002; Yaron i sar., 2002; Dugoff i sar., 2004; Spencer i sar., 2005). Drugi autori, ispitujući prediktivnu moć PAPP-A u prvom trimestru trudnoće, navode da je relativni rizik za pojavu preeklampsije porastao 3.7 puta u odnosu na kontrolnu grupu uzimajući u obzir uticaj kategorijalnih vrednosti $PAPP-A < 0.42$ MoM-a što je pokazanom studijom definisana vrednost petog percentila (Spencer i sar., 2008). Isti autori ukazuju da

upotreba PAPP-A kao pojedinačnog kategorijalnog prediktora nije dovoljno efikasan skrining metod u predikciji preeklampsije uzimajući u obzir nisku senzitivnost jer je samo 23% trudnica sa razvijenom kliničkom slikom preeklampsije pokazivala serumske vrednosti ispod pomenute *cut-off* vrednosti za peti percentil. Slični rezultati su prikazani i u novijoj studiji u kojoj se ukazuje na statistički značajno povećanje relativnog rizika za pojavu preeklampsije uticajem niskih vrednosti PAPP-A <0.46 MoM-a i PAPP-A <0.58 MoM-a, što su date vrednosti petog i desetog percentila, uz nezadovoljavajuću senzitivnost metode koja je uticala na dijagnostičku tačnost (Goetzinger K.R. i sar., 2010). Rezultati istraživanja koji su analizirali prediktivni potencijal različitih biohemijskih pokazatelja prvog trimestra pokazuje da postoji statistički značajan uticaj niskih serumskih vrednosti PAPP-A na pojavu preeklampsije i da je stopa detekcije rano prezentujuće preeklampsije pojedinačnim uticajem PAPP-A prvog trimestra iznosila 47% uz lažno pozitivnu stopu od 5% i 58.3% uz lažno pozitivnu stopu od 10% (Akolekar i sar., 2011). Podaci studije koja je analizirala uticaj biohemijskih pokazatelja prvog trimestra na pojavu preeklampsije i drugih neželjenih ishoda trudnoće je pokazala da su vrednosti PAPP-A prvog trimestra statistički značajno niže kod onih trudnica koje su razvile kliničku sliku preeklampsije u odnosu na kontrolnu grupu ukazujući da relativni rizik za pojavu ishoda raste sa kategorijalnim smanjivanjem vrednosti PAPP-A. Tako je relativni rizik za pojavu preeklampsije u datoj studiji povećan sa 1.9 puta za vrednosti PAPP <0.8 MoM-a na 2.18 puta za vrednosti PAPP-A <0.4 MoM-a uz isti interval poverenja (Ranta i sar., 2011). Najnovija istraživanja (Poon LC., Nicolaides KH., 2014) pokazuju stopu detekcije rano prezentujuće (*early onset*) preeklampsije od 44% uz lažno pozitivnu stopu od 5% upotrebom PAPP-A kao pojedinačnog prediktora prvog trimestra i stopu detekcije od 55% uz lažno pozitivnu stopu od 10% za isti ishod uz interval poverenja od 95%. Isti autori predlažu kombinovani prediktivni model za detekciju preeklampsije biofizičkim, biohemijskim i hemodinamskim pokazateljima prvog trimestra koji bi obuhvatio i uticaj PAPP-A naglašavajući tako njegov prediktivni potencijal (Poon i sar., 2014).

Sumarno analizirani rezultati ovog istraživanja pokazuju da postoji značajna upotrebna vrednost biohemijskog pokazatelja prvog trimestra trudnoće PAPP-A

kao pojedinačnog prediktora sa pokazanom značajnom dijagnostičkom tačnošću u proceni rizika za pojavu preeklampsije u trudnoći.

Analizirajući pojedinačnu vrednost biohemijskog pokazatelja free β HCG prvog trimestra trudnoće u proceni rizika za pojavu preeklampsije, rezultati ove studije pokazuju da ne postoji značajna povezanost ovog biohemijskog pokazatelja i pojave posmatranog ishoda. Ovim istraživanjem je ispitivana i prediktivna moć ovog biohemijskog pokazatelja i pokazano je da ona nije značajna. Pokazano je, takođe, da niska vrednost free β HCG ≤ 0.56 MoM-a, što je u ovoj studiji literaturno preuzeta *cut-off* vrednost ovog prediktora prvog trimestra trudnoće za povećani relativni rizik za pojavu preeklampsije, ne utiče značajno na relativni rizik za pojavu preeklampsije u indeksnoj grupi trudnica. Osim pomenute niske prediktivne moći, studija je pokazala da biohemijski pokazatelj free β HCG ≤ 0.56 MoM-a kao nezavisni pojedinačni pokazatelj prvog trimestra trudnoće pokazuje značajno manju dijagnostičku moć u odnosu na ostale posmatrane prediktore (PAPP-A i PI) prvog trimestra posmatrajući sve parametre prediktivnog modela (Sp, Sn, PPV, NPV).

Navedeni rezultati su u korelaciji sa velikom većinom studija koje su ispitivale potencijalni uticaj biohemijskog pokazatelja prvog trimestra free β HCG i pojave preeklampsije u trudnoći. Jedna od retkih studija koja ukazuje na postojanje uticaja snižene serumske vrednosti β HCG na pojavu preeklampsije u trudnoći je Onga i saradnika iz 2000. godine u kojoj autori na relativno malom uzorku razvijene preeklampsije i poremećene glikoregulacije u trudnoći pokazuju prediktivni potencijal ovog biohemijskog pokazatelja (Ong i sar., 2000). Multicentrična studija koja je analizirala pojedinačni i kombinovani uticaj PAPP-A i free β HCG na pojavu preeklampsije u trudnoći na uzorku od preko 34 hiljade trudnice pokazala je da pokazatelj prvog trimestra free β HCG ne pokazuje značajan uticaj na ispitivani ishod, kao i da niske vrednosti ovog pokazatelja ne pokazuju značajnu dijagnostičku moć (Dugoff i sar., 2004). Spencer i saradnici u svom istraživanju pokazuju da, za razliku od biohemijskog pokazatelja PAPP-A, nema značajnih promena u vrednostima free β HCG kod trudnica koje su razvile preeklampsiju (Spencer i sar., 2005). Do istog zaključka dovode i rezultati

prospektivne studije koja je pokazala nezadovoljavajući prediktivni potencijal na pojavu preeklampsije za ovu nezavisnu varijablu prvog trimestra (Campbell i sar., 2006). Rezultati istraživanja koje, između ostalog, ispituje pojedinačnu prediktivnu moć free β HCG prvog trimestra pokazuje da nema statistički značajne promene relativnog rizika za pojavu preeklampsije uticajem vrednosti koje su ispod petog percentila (free β HCG < 0.47 MoM-a) kao i desetog percentila (free β HCG < 0.56 MoM-a) uz isti interval poverenja (Goetzinger K.R. i sar., 2011). Ista studija ukazuje na nezadovoljavajuću senzitivnost i specifičnost posmatranog biohemijskog pokazatelja, te malu dijagnostičku moć u skrining modelu. Ranta i saradnici u svom istraživanju pokazuju da nema statistički značajne razlike u serumskim vrednostima free β HCG u prvom trimestru trudnoće kod trudnica koje su razvile kliničku sliku preeklampsije u trudnoći u odnosu na kontrolnu grupu. Ista studija pokazuje da kategorijalno niske vrednosti biohemijskog pokazatelja free β HCG ne pokazuju značajnu promenu u relativnom riziku za predikciju preeklampsije (Ranta i sar., 2011). Jedna od poslednjih studija koja analizira potencijalni uticaj biohemijskog pokazatelja prvog trimestra free β HCG na pojavu rano prezentujuće i kasno prezentujuće preeklampsije pokazuje da nema značajnog pojedinačnog uticaja ovog pokazatelja na posmatrani ishod (Akolekar i sar., 2011).

Sumarno analizirani rezultati ovog istraživanja su pokazali da ne postoji značajna upotrebna vrednost free β HCG, kao pojedinačnog biohemijskog pokazatelja prvog trimestra, u proceni rizika za pojavu preeklampsije u trudnoći. S obzirom na veoma mali prediktivni potencijal razumljivo je da studijom nije ispitivana upotrebna vrednost ovog biohemijskog pokazatelja u kombinovanim prediktivnim modelima.

Analizirajući pojedinačnu vrednost hemodinamskog pokazatelja PI prvog trimestra trudnoće u proceni rizika za pojavu preeklampsije, rezultati ovog istraživanja pokazuju da postoji značajna povezanost ovog hemodinamskog pokazatelja i pojave posmatranog ishoda. Analizirani rezultati pokazuju da vrednost PI ima značajnu prediktivnu moć u proceni relativnog rizika za pojavu preeklampsije. Takođe je pokazano da visoka vrednost $PI \geq 2.52$, što je u ovoj studiji literaturno preuzeta *cut-off* vrednost ovog prediktora prvog trimestra trudnoće za

povećani relativni rizik za pojavu preeklampsije, utiče na pojavu preeklampsije povećavajući relativni rizik za više od 5 puta. Ova studija ukazuje da je PI kao pojedinačni hemodinamski pokazatelj prvog trimestra ne samo značajan prediktor za preeklampsiju već i pokazatelj sa značajnom dijagnostičkom moći. Dodatno analizirajući indeksnu grupu trudnica primećeno je da je odnos specifičnosti i senzitivnosti, koji definiše/utiče na potencijalni skinning model, povoljniji za vrednost $PI \geq 2.62$ (Sn 0.57; Sp 0.91) nego za vrednost literaturno preuzete *cut-off* vrednosti ($PI \geq 2.52$; Sn 0.78; Sp 0.36). Rezultati ove studije pokazuju i značajnu pojedinačnu dijagnostičku moć za vrednosti $PI \geq 2.52$ što u suštini ukazuje na tačnost primene modela u proceni rizika za nastanak preeklampsije. Nakon uvida u parametre koji utiču na dijagnostičku tačnost primetno je da su predominantne vrednosti visoke senzitivnosti (Sn 92.86%) i visoke negativne prediktivne vrednosti (NPV 95.24%), a relativno niske vrednosti parametara specifičnosti (Sp 28.17%) i pozitivne prediktivne vrednosti (PPV 20.31%), što ukazuje da bi primenom ovakvog prediktivnog modela, u kome je $PI \geq 2.52$ nezavisni pojedinačni prediktor, bilo moguće u znatnoj meri unapred prepoznati one trudnice kod kojih ne bi došlo do pojave preeklampsije u trudnoći.

Navedeni rezultati ove studije, koja tretira mogućnost predikcije preeklampsije hemodinamskim pokazateljem uteroplacentne cirkulacije prvog trimestra PI, su u korelaciji sa objavljenim rezultatima većine autora koji su se bavili ovim perinataloškim događajem. Dopplerska analiza uteroplacentne cirkulacije, čiji poremećaj patofiziološki posmatrano rezultira pojavom preeklampsije i drugih komplikacija poremećaja placentacije se više od 30 godina koristi u svakodnevnoj kliničkoj praksi (Campbell i sar., 1983). Pažnja stručne javnosti je dugi niz godina bila fokusirana na upotrebnost vrednosti Dopplerskih parametara drugog trimestra. Uticajna studija koja pokazuje značajnu pojedinačnu prediktivnu moć povišene vrednosti PI drugog trimestra za pojavu preeklampsije identifikuje 41% trudnica koje će razviti preeklampsiju uz visoku senzitivnost od 90% za ranoprezentujuću preeklampsiju uz visoku negativnu prediktivnu vrednost (Papageorgiou i sar., 2001). S obzirom na uvođenje ranog biohemijskog skrininga na aneuploidije u dobru kliničku praksu prvog trimestra trudnoće

objavljaju se studije o prediktivnom potencijalu hemodinamskih parametara rane gestacije. Rezultati studije koja analizira ovaj potencijal pokazuju senzitivnost od 27% i relativno visoku negativnu prediktivnu vrednost za pojavu preeklampsije vrednostima PI iznad 2.35 što je bio studijom definisani 95. percentil (Martin i sar., 2001) upotrebom transabdominalne sonografije. Značajnu prediktivnost i dijagnostičku tačnost upotrebe PI prvog trimestra u predikciji preeklampsije pokazuje studija koja predlaže uvođenje ovog hemodinamskog pokazatelja u skrining model (Papageorgiou i sar., 2004). Studija koja pokazuje pojedinačni prediktivni potencijal PI prvog trimestra na pojavu komplikacija poremećaja placentacije ukazuje na značajno povećanje relativnog rizika za pojavu preeklampsije od 2.76 puta u odnosu na kontrolnu grupu uz stopu detekcije preeklampsije od 23% uzimajući vrednost PI od 2.52 kao studijom definisani 95. percentil za dati ishod (Pilalis i sar., 2007). Rezultati pomenute studije istih autora pokazuju sličnu senzitivnost prediktivnog modela i za druge posmatrane ishode, pre svega IUZR ploda i abrupciju placente. Značajan doprinos sagledavanju prediktive moći PI prvog trimestra za pojavu preeklampsije donosi prospektivna studija koja analizom 8481 trudnica definiše *cut-off* vrednosti za pojavu rano prezentujuće preeklampsije, kasno prezentujuće preeklampsije i gestacijske hipertenzije (Poon i Nicolaides, 2009). Pojedini autori ukazuju da vrednost PI prvog trimestra trudnoće ostvaruje značajan uticaj na pojavu rano prezentujuće preeklampsije uz stopu detekcije od 54.1% do 66.1% u zavisnosti od lažno pozitivne stope (Akolekar i sar., 2011). Drugi autori ukazuju na značajno povećanje vrednosti PI prvog trimestra kod trudnica koje će razviti preeklampsiju i na značajnu linearnu negativnu korelaciju sa vremenom terminacije trudnoće (Wright, 2012). Najnovije studije definišu hemodinamski pokazatelj prvog trimestra PI kao značajan pojedinačni prediktor za pojavu preeklampsije sa visokom stopom detekcije od 73% uz lažno pozitivnu stopu od 5% (Poon i sar., 2014).

Sumarno analizirani rezultati ovog istraživanja pokazuju da postoji značajna upotrebna vrednost hemodinamskog pokazatelja prvog trimestra trudnoće PI kao

pojedinačnog prediktora sa značajnom dijagnostičkom tačnošću u proceni rizika za pojavu preeklampsije u trudnoći.

S obzirom da analizirani rezultati ove studije ukazuju na značajnu mogućnost pojedinačne primene biohemijskog pokazatelja PAPP-A i hemodinamskog pokazatelja PI u ranoj gestaciji u cilju procene relativnog rizika za pojavu preeklampsije, proveren je prediktivni potencijal udružene (kombinovane) primene ovih prediktora u prvom trimestru trudnoće. Tako je pokazano da prediktivni model koji formira istovremeno prisustvo biohemijskog pokazatelja $PAPP-A \leq 0.52$ i hemodinamskog pokazatelja $PI \geq 2.52$, što su u ovoj studiji literaturno preuzete *cut-off* vrednosti ovih prediktora prvog trimestra trudnoće za povećani relativni rizik za pojavu preeklampsije, ima značajan uticaj na pojavu preeklampsije povećavajući relativni rizik skoro 6 puta.

Nakon pokazane značajne moći kombinovanog prediktivnog modela za PAPP-A i PI rezultati ove studije pokazuju i značajnu kombinovanu dijagnostičku moć za vrednosti $PAPP-A \leq 0.52$ i $PI \geq 2.52$ što u suštini ukazuje na tačnost primene modela u proceni rizika za nastanak preeklampsije. Nakon uvida u parametre koji utiču na dijagnostičku tačnost, primetno je da su parametri pojedinačnog prediktivnog modela i to senzitivnost i negativna prediktivna vrednost koji su predominirali, u kombinovanom prediktivnom modelu veoma malo promenili svoje vrednosti, dok je istovremeno pokazano značajno povećanje specifičnosti i pozitivne prediktivne vrednosti.

Navedeni rezultati ovog istraživanja su u skladu sa istraživanjima drugih autora. Formiranjem kombinovanog prediktivnog modela istovremenom upotrebom biohemijskih pokazatelja prvog trimestra PAPP-A i free β HCG i hemodinamskog pokazatelja PI uteroplacentne cirkulacije drugog trimestra povećava se stopa detekcije preeklampsije na 62 % uz lažno pozitivnu stopu od 5% (Spencer i sar., 2005).

Pažnja stručne javnosti se poslednjih godina fokusira na kombinovane prediktivne modele prvog trimestra i mogućnost upotrebe kao skrining metoda u predikciji preeklampsije (Pilalis i sar., 2007). Pojedini autori ukazuju na povećanje stope detekcije preeklampsije kombinovanjem PAPP-A i PI prvog trimestra na više

od 60% sa lažno pozitivnom stopom od 5% (Poon i Nicolaides, 2009). Isti autori analiziraju dijagnostičku moć prediktivnog modela koji predstavlja multiplikaciju osnovnog (*a priori*) rizika svake trudnice značajnim prediktorima prvog trimestra kao što su PAPP-A, PI, PlGF i srednji arterijski pritisak, te pokazuju postojanje stope detekcije od preko 90% za pojavu rano prezentujuće preeklampsije uz lažno pozitivnu stopu od 5% i visoku dijagnostičku tačnost modela. Nakon prezentacije rezultata pomenute studije biva predložen novi skrining metod koji podrazumeva kombinovani prediktivni potencijal biofizičkih parametara i biohemijskih i hemodinamskih pokazatelja prvog trimestra trudnoće na pojavu preeklampsije (Poon i sar., 2009). Dodatni doprinos ovakvom dijagnostičkom pristupu daje studija Akolekara i saradnika koja potvrđuje visoku stopu detekcije od preko 95% sa lažno pozitivnom stopom od 5% upotrebom kombinovanog prediktivnog modela na pojavu preeklampsije koji obuhvata pomenute prediktore. Ista studija ne pokazuje značajno povećanje prediktivne moći i dijagnostičke tačnosti uvođenjem u model drugih ispitivanih biohemijskih pokazatelja prvog trimestra kao što su PP13, ihibin A, aktivin A, P selektin solubilni endoglin i drugi (Akolekar i sar., 2011). Isti autori u narednoj studiji pokazuju prediktivni model za pojavu rano prezentujuće preeklampsije koji formiraju PAPP-A, PI, PlGF i srednji arterijski pritisak koji ostvaruje stopu detekcije od 93% sa lažno pozitivnom stopom od 5% i stopu detekcije od 96% sa lažno pozitivnom stopom od 10% (Akolekar i sar., 2013). Najnoviji rezultati studije koja procenjuje kombinovani prediktivni kapacitet modela koji formiraju pokazatelji prvog trimestra PAPP-A i PI, kao i PlGF i srednji arterijski pritisak, potvrđuje visoku stopu detekcije za pojavu rano prezentujuće preeklampsije od 96% uz lažno pozitivnu stopu od 10% uz značajnu dijagnostičku tačnost i autori predlažu metodu kao zlatni standard u kliničkoj praksi (Poon i Nicolaides, 2014).

Sumarno posmatrani i analizirani rezultati ovog istraživanja pokazuju da je kombinovana upotrebna vrednost biohemijskog pokazatelja PAPP-A i hemodinamskog pokazatelja PI prvog trimestra trudnoće u proceni relativnog rizika za pojavu preeklampsije značajna i da je, s obzirom na poboljšanje parametara dijagnostičke tačnosti, kombinovani prediktivni model pouzdaniji u

kliničkoj primeni kao potencijalni skrining metod prvog trimestra za predikciju preeklampsije u odnosu na pojedinačne prediktivne modele za date prediktore.

Analizirajući pojedinačnu vrednost biohemijskog pokazatelja PAPP-A prvog trimestra trudnoće u proceni rizika za pojavu intrauterusnog zastoja u rastu (IUZR) ploda, rezultati ove studije pokazuju da postoji značajna povezanost ovog biohemijskog pokazatelja i pojave posmatranog ishoda. Analizirani rezultati pokazuju da vrednost PAPP-A ima značajnu prediktivnu moć u proceni relativnog rizika za pojavu IUZR ploda. Takođe je pokazano da snižena vrednost $PAPP-A \leq 0.52$ MoM-a, što je u ovoj studiji literaturno preuzeta *cut-off* vrednost ovog prediktora prvog trimestra trudnoće za povećani relativni rizik za pojavu IUZR ploda, utiče na pojavu preeklampsije povećavajući relativni rizik više od 3 puta. Ova studija ukazuje da je PAPP-A kao pojedinačni biohemijski pokazatelj prvog trimestra ne samo značajan prediktor za IUZR ploda već i pokazatelj sa značajnom dijagnostičkom moći. Dodatno analizirajući indeksnu grupu trudnica primećeno je da je odnos specifičnosti i senzitivnosti, koji definiše/utiče na potencijalni skinig model, povoljniji za vrednost $PAPP-A \leq 0.48$ MoM-a (Sn 0.534; Sp 0.71) nego za vrednost literaturno preuzete *cut-off* vrednosti ($PAPP-A \leq 0.52$ MoM-a; Sn 0.33; Sp 0.85). Rezultati ove studije pokazuju i značajnu pojedinačnu dijagnostičku moć za vrednost $PAPP-A \leq 0.52$ MoM-a što u suštini ukazuje na tačnost primene modela u proceni rizika za nastanak IUZR ploda. Nakon uvida u parametre koji utiču na dijagnostičku tačnost primetno je da su predominantne vrednosti visoka senzitivnost (Sn 85.71%) i visoke negativna prediktivna vrednost (NPV 92.31%), a relativno niske vrednosti parametara specifičnosti (Sp 33.80%) i pozitivne prediktivne vrednosti (PPV 20.34%), što ukazuje da bi primenom ovakvog prediktivnog modela, u kome je $PAPP-A \leq 0.52$ MoM-a nezavisni pojedinačni prediktor, bilo moguće u velikoj meri unapred prepoznati one trudnice kod kojih ne bi došlo do pojave IUZR ploda u trudnoći.

Rezultati ovog istraživanja su u velikoj meri u skladu sa rezultatima većine drugih autora koji su ispitivali mogući prediktivni potencijal PAPP-A prvog trimestra za pojavu IUZR ploda. Jedna od prvih kohortnih studija koja je ispitivala uticaj niske serumske vrednosti PAPP-A na nepovoljne ishode u trudnoći je na

uzorku od 4390 jednoplodnih trudnoća pokazala značajnu prediktivnu moć ovog pokazatelja za pojavu nekih kliničkih oblika komplikacija poremećaja placencije, između ostalih i IUZR ploda (Spencer i sar., 2005). Nekoliko studija različitih autora su potom ispitivale povezanost niske serumske vrednosti PAPP-A i male telesne mase ploda na rođenju. Objedinjeni rezultati četiri studije su na ukupnom broju od 24668 trudnoća pokazale da postoji statistički značajna povezanost niske serumske vrednosti PAPP-A ispod petog percentila u prvom trimestru trudnoće i IUZR ploda (Spencer i sar., 2008). Ispitujući uticaj mnogobrojnih biohemijskih pokazatelja prvog trimestra, Gagnon i saradnici pokazuju da niska serumska vrednost PAPP-A < 0.4 MoM-a povećava relativni rizik za pojavu nekih neželjenih ishoda u trudnoći uključujući i IUZR ploda (Gagnon i sar., 2008). Analizom rezultata svojih studija tokom 2009. godine sličan stav zauzimaju Poon i saradnici, kao i Goetzinger i saradnici (Poon i sar., 2009; Goetzinger i sar., 2010). Pojedini autori ne pronalaze značajnu prediktivnost PAPP-A prvog trimestra za pojavu IUZR ploda. Retrospektivna studija Saruhana i saradnika ne pokazuje značajnu povezanost serumske vrednosti PAPP-A prvog trimestra ispod desetog percentila i pojavu IUZR ploda (Saruhan i sar., 2012). Autori istraživanja koje je obuhvatilo 28566 trudnica pokazuju nezadovoljavajuću prediktivnu moć analiziranog pokazatelja PAPP-A za vrednosti ispod petog percentila (Van Ravenswaaij i sar., 2011). Retrospektivna kohortna studija koja je obuhvatila 3269 trudnica je pokazala nisku pozitivnu prediktivnu vrednost serumske vrednosti PAPP-A od 29.7% smatrajući da ovaj pojedinačni prediktor pokazuje nezadovoljavajuću dijagnostičku tačnost (Carbone i sar., 2012). Za razliku od prethodnih istraživanja, ispitujući uticaj različitih biohemijskih pokazatelja prvog trimestra koji mogu uticati na predikciju pojave IUZR ploda, a bez prisutne kliničke slike preeklampsije, pokazano je da niska serumska vrednost PAPP-A u prediktivnom modelu prvog trimestra omogućava stopu detekcije od 73% uz lažno pozitivnu stopu od 10% za posmatrani ishod (Karagiannis i Nicolaides, 2011). Rezultati studije koja je obuhvatila 9450 trudnica pokazuju da postoji značajno povećanje relativnog rizika za IUZR ploda kada je serumska vrednost prvog trimestra PAPP-A < 0.5 MoM-a i da relativni rizik za posmatrani ishod značajno raste daljim opadanjem serumskih

vrednosti PAPP-A (Kirkegaard i sar., 2011). Isti autori pokazuju višestruko povećanje prediktivne moći posmatranog biohemijskog pokazatelja u kombinovanom prediktivnom modelu sa ranim usporenim fetalnim rastom. Rezultati studije koja je ispitivala mogući uticaj izmenjene placentne morfometrije na pojavu IUZR ploda pokazuje statistički značajno smanjenu vrednost serumskog PAPP-A prvog trimestra u posmatranoj grupi za dati ishod (Odibo i sar., 2011). Polivalentnost prikazanih rezultata studija sprovedenih u dužem periodu vremena posledica su postojanja neujednačenih dijagnostičkih kriterijuma koje stratifikuju poremećaj/smanjenje rasta ploda u trudnoći i smanjenu telesnu težinu novorođenčeta na rođenju, kao i prisutan značajan komorbiditet sa drugim kliničkim pojavnim oblicima komplikacija poremećaja placentacije, pre svega sa preeklampsijom (Albu AR i sar., 2013).

Sumarno analizirani i prikazani rezultati ovog istraživanja pokazuju da postoji značajna upotrebna vrednost biohemijskog pokazatelja prvog trimestra trudnoće PAPP-A kao pojedinačnog prediktora sa značajnom dijagnostičkom tačnosti u proceni rizika za pojavu IUZR ploda u trudnoći.

Analizirajući pojedinačnu vrednost biohemijskog pokazatelja free β HCG prvog trimestra trudnoće u proceni rizika za pojavu intrauterusnog zastoja u rastu (IUZR) ploda, rezultati ove studije pokazuju da ne postoji značajna povezanost ovog biohemijskog pokazatelja i pojave posmatranog ishoda. Ovim istraživanjem je ispitivana i prediktivna moć ovog biohemijskog pokazatelja i pokazano je da ona nije značajna. Pokazano je, takođe, da niska vrednost free β HCG ≤ 0.56 MoM-a, što je u ovoj studiji literaturno preuzeta *cut-off* vrednost ovog prediktora prvog trimestra trudnoće za povećani relativni rizik za pojavu IUZR ploda, ne utiče značajno na relativni rizik za pojavu IUZR ploda u indeksnoj grupi trudnica. Osim pomenute niske prediktivne moći, studija je pokazala da biohemijski pokazatelj free β HCG ≤ 0.56 MoM-a kao nezavisni pojedinačni pokazatelj prvog trimestra trudnoće pokazuje i značajno manju dijagnostičku moć u odnosu na ostale posmatrane prediktore (PAPP-A i PI) prvog trimestra posmatrajući sve parametre prediktivnog modela (Sp, Sn, PPV, NPV).

Većina autora koji su ispitivali prediktivni potencijal biohemijskog pokazatelja prvog trimestra trudnoće free β HCG pokazuju rezultate koji su u korelaciji sa rezultatima ovog istraživanja. Studija koja analizira prediktivni potencijal β HCG na pojavu različitih ishoda rizičnih trudnoća ukazuje na povezanost niske serumske vrednosti ovog biohemijskog pokazatelja kod trudnoća sa IUZR ploda (Ong i sar. 2000). Rezultati drugih studija pokazuju nisku senzitivnost ovog biohemijskog prediktora prvog trimestra za posmatrani ishod (Smith i sar., 2002; Zaron i sar. 2006). Studija koja je obuhvatila 34271 trudnoću pokazuje da nema značajne promene serumske vrednosti free β HCG prvog trimestra kod trudnica sa kasnijom pojavom IUZR ploda (Dugoff i sar., 2004). Do sličnih rezultata dolaze i autori studije koji ukazuju na nezadovoljavajuću prediktivnost ovog biohemijskog pokazatelja (Goetziger i sar., 2009). Većina autora zauzima stav o nezadovoljavajućoj dijagnostičkoj moći i dijagnostičkoj tačnosti serumskog free β HCG prvog trimestra u predikciji IUZR ploda (Zhong Y., 2010). Ovaj biohemijski pokazatelj prvog trimestra u najnovijim istraživanjima ne zauzima mesto u značajnim prediktivnim modelima za posmatrani ishod (Albu AR., 2013).

Sumarno analizirani rezultati ovog istraživanja su pokazali da ne postoji značajna upotrebna vrednost free β HCG, kao pojedinačnog biohemijskog pokazatelja prvog trimestra u proceni rizika za pojavu IUZR ploda u trudnoći. S obzirom na veoma mali prediktivni potencijal razumljivo je da studijom nije ispitivana upotrebna vrednost ovog biohemijskog pokazatelja u kombinovanim prediktivnim modelima.

Analizirajući pojedinačnu vrednost hemodinamskog pokazatelja PI prvog trimestra trudnoće u proceni rizika za pojavu intrauterusnog zastoja u rastu (IUZR) ploda, rezultati ovog istraživanja pokazuju da postoji povezanost ovog hemodinamskog pokazatelja i pojave posmatranog ishoda. Analizirani rezultati pokazuju da vrednost PI ima zadovoljavajuću prediktivnu moć u proceni relativnog rizika za pojavu IUZR ploda, naročito u prediktivnom modelu koji je prilagođen za indeks telesne mase (BMI) i pušački status. Takođe je pokazano da visoka vrednost $PI \geq 2.52$, što je u ovoj studiji literaturno preuzeta *cut-off* vrednost ovog prediktora

prvog trimestra trudnoće za povećani relativni rizik za pojavu IUZR ploda, utiče na pojavu IUZR ploda povećavajući relativni rizik za više od 2 puta. Ova studija ukazuje da je PI kao pojedinačni hemodinamski pokazatelj prvog trimestra ne samo značajan prediktor za IUZR ploda već i pokazatelj sa značajnom dijagnostičkom moći. Dodatno analizirajući indeksnu grupu trudnica primećeno je da je odnos specifičnosti i senzitivnosti, koji definiše/utiče na potencijalni skinning model, povoljniji za vrednost $PI \geq 2.58$ (Sn 0.71; Sp 0.73) nego za vrednost literaturno preuzete *cut-off* vrednosti ($PI \geq 2.52$; Sn 0.85; Sp 0.38). Rezultati ove studije pokazuju i značajnu pojedinačnu dijagnostičku moć za vrednosti $PI \geq 2.52$ što u suštini ukazuje na tačnost primene modela u proceni rizika za nastanak IUZR ploda. Nakon uvida u parametre koji utiču na dijagnostičku tačnost primetno je da su predominantne vrednosti visoke senzitivnosti (Sn 85.71%) i visoke negativne prediktivne vrednosti (NPV 90.48%), a relativno niske vrednosti parametara specifičnosti (Sp 26.76%) i pozitivne prediktivne vrednosti (PPV 18.75%), što ukazuje da bi primenom ovakvog prediktivnog modela, u kome je $PI \geq 2.52$ nezavisni pojedinačni prediktor, bilo moguće u znatnoj meri unapred prepoznati one trudnice kod kojih ne bi došlo do pojave IUZR ploda u trudnoći.

Brojne studije su ispitivale prediktivnu sposobnost hemodinamskih parametara uteroplacentne cirkulacije za pojavu IUZR ploda i drugih komplikacija poremećaja placentacije. Studije koje su ispitivale hemodinamske parametre drugog trimestra pokazuju da su indeksi otpora (PI, RI) u uteroplacentnoj cirkulaciji povezani sa nekim od nepovoljnih ishoda trudnoće, a da je pozitivna prediktivna vrednost za pojavu IUZR ploda samo 15% (Bower i sar., 1993). Mnogi autori ukazuju na nezadovoljavajuću pojedinačnu prediktivnu moć hemodinamskog parametra PI drugog trimestra za pojavu IUZR ploda (Irion i sar., 1998). Fokus ispitivanja povezanosti hemodinamskih parametara i komplikacija poremećaja placentacije se vremenom prebacuje u prvi trimestar. Martin i saradnici su studijom koja je obuhvatila 3195 pacijenata pokazali da je za *cut-off* vrednost $PI > 2.35$ senzitivnost modela za pojavu komorbiditeta IUZR ploda i preeklampsije iznosila 27%, dok je izdvojena senzitivnost za IUZR ploda istim modelom bila 12% (Martin i sar., 2001). Šuhter i saradnici su svojom studijom

pokazali senzitivnost hemodinamskog pokazatelja prvog trimestra PI od 17% uvodeći u prediktivni model placentnu morfometriju (Schuchter i sar., 2001). Značajan doprinos u proceni prediktivnosti parametara hemodinamike prvog trimestra za pojavu IUZR i drugih komplikacija poremećaja placentacije ostvaruje studija Dugofa i saradnika koji na uzorku od 1008 pacijenata pokazuju da povećana vrednost hemodinamskog parametra PI iznad 75. percentila ostvaruje stopu detekcije od 17% za pojavu IUZR ploda uz lažno pozitivnu stopu od 5% (Dugoff i sar., 2005). Rezultati značajne studije koja jasno definiše vrednost hemodinamskog parametra prvog trimestra PI od 2.52 kao 95. percentil za pojavu komplikacija poremećaja placentacije pokazuju značajnu senzitivnost od 23% i pozitivnu prediktivnu vrednost od 18% za pojavu IUZR ploda. Isti autori koristeći pomenutu *cut-off* vrednost prvog trimestral pokazatelja PI pokazuju sličnu senzitivnost i za druge posmatrane ishode, pre svega preeklampsiju i abrupciju placente (Pilalis i sar., 2007). Rezultati istraživanja koje ukazuje na zadovoljavajuću dijagnostičku tačnost hemodinamskog parametra prvog trimestra pokazuju, uz značajnu specifičnost i negativnu prediktivnu vrednost, uz pozitivnu prediktivnu vrednost od 17% za pojavu IUZR ploda (Melchiorre i sar., 2009). Najnovija randomizirana istraživanja potvrđuju prediktivni potencijal hemodinamskog pokazatelja prvog trimestra PI za pojavu IUZR ploda, pokazujući uticaj stepena povećanja otpora u uteroplacentnoj cirkulaciji u prvom trimestru sa težinom ispoljene kliničke slike (Sarmiento i sar., 2013).

Polivalentnost prikazanih rezultata studija je posledica neusaglašenosti dijagnostičkih kriterijuma za poremećaj rasta ploda u trudnoći što ostvaruje neposredan uticaj na različitost u dizajniranju studija i posledičnu otežanu komparaciju podataka, ali je i posledica značajne prisutnosti komorbiditeta komplikacija poremećaja placentacije (Albu i sar., 2013).

Sumarno analizirani rezultati ovog istraživanja pokazuju da postoji zadovoljavajuća upotrebnost vrednost hemodinamskog pokazatelja prvog trimestra trudnoće PI kao pojedinačnog prediktora sa značajnom dijagnostičkom tačnošću u proceni rizika za pojavu IUZR ploda u trudnoći.

S obzirom da analizirani rezultati ove studije ukazuju na značajnu mogućnost pojedinačne primene biohemijskog pokazatelja PAPP-A i zadovoljavajuću mogućnost primene hemodinamskog pokazatelja PI u ranoj gestaciji u cilju procene relativnog rizika za pojavu IUZR ploda proveren je i prediktivni potencijal udružene (kombinovane) primene ovih prediktora u prvom trimestru trudnoće. Tako je pokazano da prediktivni model koji formira istovremeno prisustvo biohemijskog pokazatelja $PAPP-A \leq 0.52$ i hemodinamskog pokazatelja $PI \geq 2.52$, što su u ovoj studiji literaturno preuzete *cut-off* vrednosti ovih prediktora prvog trimestra trudnoće za povećani relativni rizik za pojavu IUZR ploda, povećava relativni rizik za pojavu IUZR ploda više od 2 puta.

Nakon pokazane zadovoljavajuće moći kombinovanog prediktivnog modela za PAPP-A i PI, rezultati ove studije pokazuju i zadovoljavajuću kombinovanu dijagnostičku moć za vrednosti $PAPP-A \leq 0.52$ i $PI \geq 2.52$ što u suštini ukazuje na tačnost primene modela u proceni rizika za nastanak IUZR ploda. Nakon uvida u parametre koji utiču na dijagnostičku tačnost primetno je da su parametri pojedinačnog prediktivnog modela i to senzitivnost i negativna prediktivna vrednost koji su predominirali, u kombinovanom prediktivnom modelu umereno smanjili svoje vrednosti, dok je istovremeno pokazano značajno povećanje specifičnosti i umereno povećanje pozitivne prediktivne vrednosti.

Veoma je ograničen broj dostupnih publikacija koje se tiču primene kombinovanog prediktivnog modela pokazatelja prvog trimestra trudnoće PAPP-A i PI u cilju predikcije pojave IUZR ploda kao nezavisnog ishoda. Određeni broj studija analizira uticaj datog modela za ishod preeklampsija uz istovremeno prisustvo IUZR ploda što je i najčešći klinički pojavni oblik poremećaja placencije (Akolekar i Nicolaides, 2012). Studije koje pokazuju pojedinačni prediktivni potencijal pokazatelja prvog trimestra trudnoće prepoznaju potrebu i značaj formiranja kombinovanog prediktivnog modela u cilju povećanja prediktivne moći i dijagnostičke tačnosti (Pilalis A. i sar., 2007). Isti autori naglašavaju i važnost postojanja prediktivnog modela samo za ishod IUZR ploda naglašavajući potencijalne razlike u patofiziološkom substratu u odnosu na preeklampsiju. Rezultati studije koja pokazuje mogućnosti kombinovanog prediktivnog modela

formiranog od strane većeg broja biohemijskih pokazatelja prvog trimestra obuhvatajući i PAPP-A i hemodinamskog pokazatelja prvog trimestra PI, pokazuju značajan prediktivni potencijal sa stopom detekcije od 46-73% za nastanak IUZR ploda koji varira u zavisnosti od vremena terminacije trudnoće uz lažno pozitivnu stopu od 10% (Karagiannis i Nicolaides, 2011). Nešto manju stopu detekcije od 55.5% pokazuju rezultati sprovedenog istraživanja Poon i saradnika uz istu lažno pozitivnu stopu, ali su kombinovani prediktivni model činili samo oni pokazatelji prvog trimestra koji su dokazali svoju vrednost kao deo dobre kliničke prakse postojećih skrining metoda u koje spadaju i PAPP-A i PI (Poon i sar., 2013). Rezultati istraživanja bazirani na sonomorfologiji fetoplacentne jedinice pokazuju zadovoljavajuću stopu predikcije IUZR ploda i značajno veću dijagnostičku tačnost upotrebom kombinovanog prediktivnog modela koji sačinjavaju biohemijski pokazatelj PAPP-A i hemodinamski pokazatelj PI prvog trimestra i pokazatelji morfometrije placente (Odibo i sar., 2011).

Sumarno posmatrani i analizirani rezultati ovog istraživanja pokazuju da je kombinovana upotrebna vrednost biohemijskog pokazatelja PAPP-A i hemodinamskog pokazatelja PI prvog trimestra trudnoće u proceni relativnog rizika za pojavu IUZR ploda zadovoljavajuća i da je, s obzirom na umereno poboljšanje parametara dijagnostičke moći, kombinovani prediktivni model donekle pouzdaniji u kliničkoj primeni kao skrining metod prvog trimestra za predikciju IUZR ploda u odnosu na pojedinačne prediktivne modele za date prediktore.

Analizirajući pojedinačnu vrednost biohemijskog pokazatelja PAPP-A prvog trimestra trudnoće u proceni rizika za pojavu abrupcije placente, rezultati ove studije pokazuju da postoji značajna povezanost ovog biohemijskog pokazatelja i pojave posmatranog ishoda. Analizirani rezultati pokazuju da vrednost PAPP-A ima značajnu prediktivnu moć u proceni relativnog rizika za pojavu abrupcije placente. Takođe je pokazano da snižena vrednost $PAPP-A \leq 0.52$ MoM-a, što je u ovoj studiji literaturno preuzeta *cut-off* vrednost ovog prediktora prvog trimestra trudnoće za povećani relativni rizik za pojavu abrupcije placente, utiče na pojavu abrupcije placente povećavajući relativni rizik skoro 3 puta. Ova studija ukazuje da

je PAPP-A kao pojedinačni biohemijski pokazatelj prvog trimestra ne samo značajan prediktor za abrupciju placente već i pokazatelj sa značajnom dijagnostičkom moći. Dodatno analizirajući indeksnu grupu trudnica primećeno je da je odnos specifičnosti i senzitivnosti, koji definiše/utiče na potencijalni skinning model, povoljniji za vrednost $PAPP-A \leq 0.39$ MoM-a (Sn 0.83; Sp 0.71) nego za vrednost literaturno preuzete *cut-off* vrednosti ($PAPP-A \leq 0.52$ MoM-a; Sn 0.32; Sp 0.85). Rezultati ove studije pokazuju i značajnu pojedinačnu dijagnostičku moć za vrednost $PAPP-A \leq 0.52$ MoM-a što u suštini ukazuje na tačnost primene modela u proceni rizika za nastanak abrupcije placente. Nakon uvida u parametre koji utiču na dijagnostičku tačnost primetno je da su predominantne vrednosti visoka senzitivnost (Sn 85.71%) i visoke negativna prediktivna vrednost (NPV 96.15%), a relativno niske vrednosti parametara specifičnosti (Sp 32.05%) i pozitivne prediktivne vrednosti (PPV 10.17%), što ukazuje da bi primenom ovakvog prediktivnog modela, u kome je $PAPP-A \leq 0.52$ MoM-a nezavisni pojedinačni prediktor, bilo moguće u znatnoj meri unapred prepoznati one trudnice kod kojih ne bi došlo do pojave abrupcije placente u trudnoći.

Veoma mali broj istraživanja se bavi neposrednom procenom uticaja biohemijskih pokazatelja prvog trimestra na pojavu abrupcije placente. Moguće objašnjenje je nemogućnost kreiranja upotrebljivog dizajna studije koji bi procenio potencijal mogućih prediktora prvog trimestra s obzirom na multifaktorijalnost uticaja i nedovoljno poznavanje etiopatogenetskog mehanizma nastanka ovog ishoda u trudnoći (Tikkanen i sar., 2010). Određen broj studija izvodi posredan zaključak o potencijalnom prediktivnom potencijalu PAPP-A i drugih biohemijskih pokazatelja prvog trimestra na pojavu abrupcije placente smatrajući da je patofiziološki substrat u najvećem broju slučajeva isti kao kod preeklampsije i drugih komplikacija poremećaja placentacije, pa je i prediktivna moć pokazatelja u direktnoj korelaciji za oba ishoda (Ananth i sar., 2007). Studija Pilalisa i saradnika pokazuje uticaj niske vrednosti $PAPP-A < 0.52$ MoM-a prvog trimestra, što je studijom definisani 10 percentil, na pojavu abrupcije placente sa senzitivnošću od 42.8% i niskom pozitivnom prediktivnom vrednošću (Pilalis A. i sar., 2007). Studija Rante i saradnika pokazuje uticaj kategorijalne vrednosti $PAPP-A < 0.52$ MoM-a na

povećanje relativnog rizika za pojavu abrupcije placente u trudnoći od 1.73 puta, dok uticaj nekategorijalne vrednosti PAPP-A nije statistički značajan (Ranta i sar., 2011). Najnovije istraživanje koje pokazuje uticaj različitih prediktora na iznenadnu intrauterusnu smrt ploda dovodi u vezu vrednost PAPP-A ispod petog percentila u prvom trimestru trudnoće sa pojavom abrupcije placente kao neposrednim uzročnikom krajnjeg ishoda (Conde-Agudelo i sar., 2015).

Sumarno analizirani rezultati ovoga istraživanja pokazuju da postoji značajna upotrebna vrednost biohemijskog pokazatelja prvog trimestra trudnoće PAPP-A kao pojedinačnog prediktora sa značajnom dijagnostičkom tačnošću u proceni rizika za pojavu abrupcije placente u trudnoći.

Analizirajući pojedinačnu vrednost biohemijskog pokazatelja free β HCG prvog trimestra trudnoće u proceni rizika za pojavu abrupcije placente, rezultati ove studije pokazuju da ne postoji značajna povezanost ovog biohemijskog pokazatelja i pojave posmatranog ishoda. Ovim istraživanjem je ispitivana i prediktivna moć ovog biohemijskog pokazatelja i pokazano je da ona nije značajna. Pokazano je, takođe, da niska vrednost free β HCG ≤ 0.56 MoM-a, što je u ovoj studiji literaturno preuzeta *cut-off* vrednost ovog prediktora prvog trimestra trudnoće za povećani relativni rizik za pojavu abrupcije placente, ne utiče značajno na relativni rizik za pojavu abrupcije placente u indeksnoj grupi trudnica. Osim pomenute niske prediktivne moći, studija je pokazala da biohemijski pokazatelj free β HCG ≤ 0.56 MoM-a kao nezavisni pojedinačni pokazatelj prvog trimestra trudnoće pokazuje i značajno manju dijagnostičku moć u odnosu na ostale posmatrane prediktore (PAPP-A i PI) prvog trimestra posmatrajući sve parametre prediktivnog modela (Sp, Sn, PPV, NPV).

Rezultati ovog istraživanja su u korelaciji sa rezultatima jedne od retkih komparabilnih studija koja analizira free β HCG kao mogući pojedinačni biohemijski pokazatelj prvog trimestra trudnoće za pojavu abrupcije placente i koja ukazuje na niski prediktivni potencijal ovog parametra i malu dijagnostičku tačnost u primeni (Ranta i sar., 2011).

Sumarno analizirani rezultati ovog istraživanja su pokazali da ne postoji značajna upotrebna vrednost free β HCG, kao pojedinačnog biohemijskog

pokazatelja prvog trimestra, u proceni rizika za pojavu IUZR ploda u trudnoći. S obzirom na veoma mali prediktivni potencijal razumljivo je da studijom nije ispitivana upotrebnost vrednosti ovog biohemijskog pokazatelja u kombinovanim prediktivnim modelima.

Analizirajući pojedinačnu vrednost hemodinamskog pokazatelja PI prvog trimestra trudnoće u proceni rizika za pojavu abrupcije placente, rezultati ovog istraživanja pokazuju da postoji povezanost ovog hemodinamskog pokazatelja i pojave posmatranog ishoda. Analizirani rezultati pokazuju da vrednost PI ima značajnu prediktivnu moć u proceni relativnog rizika za pojavu abrupcije placente. Takođe je pokazano da visoka vrednost $PI \geq 2.52$, što je u ovoj studiji literaturno preuzeta *cut-off* vrednost ovog prediktora prvog trimestra trudnoće za povećani relativni rizik za pojavu abrupcije placente, utiče na pojavu abrupcije placente ploda povećavajući relativni rizik za više od 3 puta. Ova studija ukazuje da je PI kao pojedinačni hemodinamski pokazatelj prvog trimestra ne samo značajan prediktor za abrupciju placente, već i pokazatelj sa značajnom dijagnostičkom moći. Dodatno analizirajući indeksnu grupu trudnica primećeno je da je odnos specifičnosti i senzitivnosti, koji definiše/utiče na potencijalni skinning model, povoljniji za vrednost $PI \geq 2.59$ (Sn 0.71; Sp 0.76) nego za vrednost literaturno preuzete *cut-off* vrednosti ($PI \geq 2.52$; Sn 0.71; Sp 0.69). Rezultati ove studije pokazuju i značajnu pojedinačnu dijagnostičku moć za vrednosti $PI \geq 2.52$ što u suštini ukazuje na tačnost primene modela u proceni rizika za nastanak abrupcije placente. Nakon uvida u parametre koji utiču na dijagnostičku tačnost primetno je da su predominantne vrednosti veoma visoke senzitivnosti (Sn 100%) i veoma visoke negativne prediktivne vrednosti (NPV 100%), a relativno niske vrednosti parametara specifičnosti (Sp 26.92%) i pozitivne prediktivne vrednosti (PPV 10.94%), što ukazuje da bi primenom ovakvog prediktivnog modela, u kome je $PI \geq 2.52$ nezavisni pojedinačni prediktor, bilo moguće u značajnoj meri unapred prepoznati one trudnice kod kojih ne bi došlo do pojave abrupcije placente u trudnoći.

Veoma mali broj istraživanja se bavi analizom prediktivnog kapaciteta hemodinamskog parametra PI prvog trimestra za pojavu abrupcije placente.

Moguće objašnjenje je slično kao i u slučaju PAPP-A prvog trimestra i ulazi u domen kompleksne i nedovoljno poznate etiopatogeneze i multifaktorijalan uticaj na ovakav ishod trudnoće (Tikkanen i sar., 2010). Ananth i saradnici navode na zaključak da isti prediktori mogu poslužiti u proceni rizika od nastanka abrupcije placente kao i u slučaju preeklampsije, navodeći na sličnost patofiziološkog substrata u oba slučaja (Ananth i sar. 2007). Multicentrična FASTER studija analizirajući kohortnu grupu definiše vrednost $PAPP-A \leq 0.42$ MoM-a kao peti percentil za pojavu abrupcije placente, ali je senzitivnost kategorijalne primene PAPP-A veoma niska (Dugoff i sar., 2004). Rezultati značajne studije koja pokazuje uticaj biohemijskih i hemodinamskih prediktora prvog trimestra na pojavu različitih komplikacija poremećaja placentacije pokazuje da kategorijalna vrednost $PI > 2.52$, što je studijom definisani 95. percentil za pojavu abrupcije placente, ostvaruje senzitivnost od 42.8% uz nisku pozitivnu prediktivnu vrednost (Pilalis i sar., 2007). Najnovije istraživanje o uticaju pokazatelja prvog trimestra na iznenadnu intrauterusnu smrt ploda pokazuje da vrednost PI iznad 95. percentila ostvaruje značajan uticaj na pojavu abrupcije placente, a potom i na krajnji ishod (Conde-Agudelo i sar., 2015).

Sumarno analizirani rezultati ovog istraživanja pokazuju da postoji značajna upotrebna vrednost hemodinamskog pokazatelja prvog trimestra trudnoće PI kao pojedinačnog prediktora sa značajnom dijagnostičkom tačnosti u proceni rizika za pojavu abrupcije placente u trudnoći.

S obzirom da analizirani rezultati ove studije ukazuju na značajnu mogućnost pojedinačne primene biohemijskog pokazatelja PAPP-A i hemodinamskog pokazatelja PI u ranoj gestaciji, u cilju procene relativnog rizika za pojavu abrupcije placente proveren je i prediktivni potencijal udružene (kombinovane) primene ovih prediktora u prvom trimestru trudnoće. Tako je pokazano da prediktivni model koji formira istovremeno prisustvo biohemijskog pokazatelja $PAPP-A \leq 0.52$ i hemodinamskog pokazatelja $PI \geq 2.52$, što su u ovoj studiji literaturno preuzete *cut-off* vrednosti ovih prediktora prvog trimestra trudnoće za povećani relativni rizik za pojavu abrupcije placente, povećava relativni rizik za pojavu IUZR ploda više od 5 puta.

Nakon pokazane moći kombinovanog prediktivnog modela za PAPP-A i PI, rezultati ove studije pokazuju i zadovoljavajuću kombinovanu dijagnostičku moć za vrednosti $PAPP-A \leq 0.52$ i $PI \geq 2.52$ što u suštini ukazuje na tačnost primene modela u proceni rizika za nastanak abrupcije placente. Nakon uvida u parametre koji utiču na dijagnostičku tačnost primetno je da su parametri pojedinačnog prediktivnog modela i to senzitivnost i negativna prediktivna vrednost koji su predominirali, u kombinovanom prediktivnom modelu umereno smanjili svoje vrednosti, dok je istovremeno pokazano značajno povećanje specifičnosti i umereno povećanje pozitivne prediktivne vrednosti.

Sumarno posmatrani i analizirani rezultati ovog istraživanja pokazuju da je kombinovana upotrebna vrednost biohemijskog pokazatelja PAPP-A i hemodinamskog pokazatelja PI prvog trimestra trudnoće u proceni relativnog rizika za pojavu abrupcije placente zadovoljavajuća i da je, s obzirom na umereno poboljšanje parametara dijagnostičke moći, kombinovani prediktivni model pouzdaniji u kliničkoj primeni kao potencijalni skrining metod prvog trimestra za predikciju abrupcije placente u trudnoći u odnosu na pojedinačne prediktivne modele za date prediktore.

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu analize rezultata ove prospektivne follow-up studije doneti su zaključci u vezi sa pojedinačnom i kombinovanom vrednosti biohemijskih pokazatelja (PAPP-A i free β HCG) i hemodinamskog pokazatelja (PI) prvog trimestra trudnoće u proceni rizika za pojavu preeklampsije :

1. Biofizički parametri ispitivane indeksne grupe koji su pokazali statistički značajan uticaj u proceni rizika za pojavu preeklampsije su indeks telesne mase (BMI) i poremećaj glikoregulacije (DM); životna dob, pušački status i trudnoća ostvarena nakon IVF ne pokazuju statistički značajan uticaj u proceni rizika za pojavu preeklampsije u indeksnoj grupi.

2. Biohemijski pokazatelj prvog trimestra PAPP-A kao nezavisna varijabla pokazuje statistički značajan uticaj u proceni rizika za pojavu preeklampsije, pokazuje statistički značajnu prediktivnu i dijagnostičku moć; kao kategorijalna

varijabla PAPP-A<0.52 MoM-a višestruko povećava relativni rizik u proceni pojave preeklampsije.

3. Hemodinamski pokazatelj prvog trimestra PI kao nezavisna varijabla pokazuje statistički značajan uticaj u proceni rizika za pojavu preeklampsije, pokazuje statistički značajnu prediktivnu i dijagnostičku moć; kao kategorijalna varijabla $PI > 2.52$ višestruko povećava relativni rizik u proceni pojave preeklampsije.

4. Biohemijski pokazatelj prvog trimestra free β HCG kao nezavisna varijabla ne pokazuje statistički značajan uticaj u proceni pojave preeklampsije, ne pokazuje statistički značajnu prediktivnu i dijagnostičku moć; kao kategorijalna varijabla free β HCG <0.56 MoM-a ne povećava statistički značajno relativni rizik u proceni pojave preeklampsije.

5. Kombinovanjem uticaja biohemijskog pokazatelja PAPP-A i hemodinamskog parametra PI prvog trimestra kao kategorijalnih varijabli (PAPP-A<0.52 MoM-a i $PI > 2.52$) značajno se povećava prediktivna moć i dijagnostička tačnost prediktivnog modela po parametrima specifičnosti i pozitivne i prediktivne vrednosti.

6. Sumarna analiza rezultata ovog istraživanja pokazuje da postoji i pojedinačna i kombinovana značajna upotrebna vrednost biohemijskog pokazatelja PAPP-A i hemodinamskog pokazatelja PI prvog trimestra trudnoće u proceni rizika za pojavu preeklampsije u trudnoći. Kombinovani prediktivni model pokazuje veću dijagnostičku tačnost u odnosu na pojedinačne prediktivne modele, te je samim tim i pouzdanost primene značajnija. Upotrebna vrednost biohemijskog pokazatelja prvog trimestra free β HCG u proceni rizika za pojavu preeklampsije u trudnoći je nezadovoljavajuća.

Na osnovu analize rezultata ove prospektivne follow-up studije doneti su zaključci u vezi sa pojedinačnom i kombinovanom vrednosti biohemijskih pokazatelja (PAPP-A i free β HCG) i hemodinamskog pokazatelja (PI) prvog trimestra trudnoće u proceni rizika za pojavu intrauterusnog zastoja u rastu (IUZR) ploda:

7. Biofizički parametri ispitivane indeksne grupe koji su pokazali statistički značajan uticaj u proceni rizika za pojavu intrauterusnog zastoja u rastu ploda su indeks telesne mase (BMI) i pušački status; životna dob, poremećaj glikoregulacije (DM) i trudnoća ostvarena nakon IVF ne pokazuju statistički značajan uticaj u proceni rizika za pojavu intrauterusnog zastoja u rastu ploda u indeksnoj grupi.

8. Biohemijski pokazatelj prvog trimestra PAPP-A kao nezavisna varijabla pokazuje značajan uticaj u proceni rizika za pojavu IUZR ploda, pokazuje statistički značajnu prediktivnu i dijagnostičku moć; kao kategorijalna varijabla $PAPP-A < 0.52$ MoM-a višestruko povećava relativni rizik u proceni pojave IUZR ploda.

9. Hemodinamski pokazatelj prvog trimestra PI kao nezavisna varijabla ne pokazuje statistički značajan uticaj u proceni rizika za pojavu pojave IUZR ploda, pokazuje zadovoljavajuću prediktivnu moć i statistički značajnu dijagnostičku moć; kao kategorijalna varijabla $PI > 2.52$ višestruko povećava relativni rizik u proceni pojave IUZR ploda.

10. Biohemijski pokazatelj prvog trimestra free β HCG kao nezavisna varijabla ne pokazuje statistički značajan uticaj u u proceni rizika za pojavu IUZR ploda, ne pokazuje statistički značajnu prediktivnu i dijagnostičku moć; kao kategorijalna varijabla free β HCG < 0.56 MoM-a ne povećava statistički značajno relativni rizik u proceni pojave IUZR ploda.

11. Kombinovanjem uticaja biohemijskog pokazatelja PAPP-A i hemodinamskog parametra PI prvog trimestra kao kategorijalnih varijabli ($PAPP-A < 0.52$ MoM-a i $PI > 2.52$) umereno se povećava prediktivna moć uz povećanje dijagnostičke tačnosti prediktivnog modela po parametrima specifičnosti i pozitivne prediktivne vrednosti.

12. Analizirani rezultati ovog istraživanja pokazuju da postoji i pojedinačna i kombinovana zadovoljavajuća upotrebna vrednost biohemijskog pokazatelja PAPP-A i hemodinamskog pokazatelja PI prvog trimestra u proceni rizika za pojavu intrauterusnog zastoja u rastu ploda u trudnoći. Kombinovani prediktivni model pokazuje nešto veću dijagnostičku tačnost u odnosu na pojedinačne prediktivne modele, te je samim tim i pouzdanost primene nešto značajnija. Upotrebna vrednost biohemjskog pokazatelja prvog trimestra free β HCG u

proceni rizika za pojavu intrauterusnog zastoja u rastu ploda u trudnoći je nezadovoljavajuća.

Na osnovu analize rezultata ove prospektivne follow-up studije doneti su zaključci u vezi sa pojedinačnom i kombinovanom vrednosti biohemijskih pokazatelja (PAPP-A i free β HCG) i hemodinamskog pokazatelja (PI) prvog trimestra trudnoće u proceni rizika za pojavu abrupcije placente:

13. Biofizički parametar ispitivane indeksne grupe koji je pokazao statistički značajan uticaj u proceni rizika za pojavu abrupcije placente je indeks telesne mase (BMI); pušački status; životna dob, poremećaj glikoregulacije (DM) i trudnoća ostvarena nakon IVF ne pokazuju statistički značajan uticaj u proceni rizika za pojavu abrupcije placente u indeksnoj grupi.

14. Biohemijski pokazatelj prvog trimestra PAPP-A kao nezavisna varijabla pokazuje visoko statistički značajan uticaj u proceni rizika za pojavu abrupcije placente, pokazuje statistički značajnu prediktivnu i dijagnostičku moć; kao kategorijalna varijabla PAPP-A<0.52 MoM-a višestruko povećava relativni rizik u proceni pojave abrupcije placente.

15. Hemodinamski pokazatelj prvog trimestra PI kao nezavisna varijabla pokazuje statistički značajan uticaj u proceni rizika za pojavu abrupcije placente, pokazuje statistički značajnu prediktivnu i dijagnostičku moć; kao kategorijalna varijabla PI>2.52 višestruko povećava relativni rizik u proceni pojave abrupcije placente.

16. Biohemijski pokazatelj prvog trimestra free β HCG kao nezavisna varijabla ne pokazuje statistički značajan uticaj u proceni rizika za pojavu abrupcije placente, ne pokazuje statistički značajnu prediktivnu i dijagnostičku moć; kao kategorijalna varijabla free β HCG <0.56 MoM-a ne povećava statistički značajno relativni rizik u proceni pojave abrupcije placente.

17. Kombinovanjem uticaja biohemijskog pokazatelja PAPP-A i hemodinamskog parametra PI prvog trimestra kao kategorijalnih varijabli (PAPP-A<0.52 MoM-a i PI>2.52) prediktivna moć se višestruko povećava uz povećanje dijagnostičke tačnosti prediktivnog modela po parametrima specifičnosti i pozitivne prediktivne vrednosti.

18. Sumarna analiza rezultata ovog istraživanja pokazuje da postoji pojedinačna i kombinovana značajna upotrebna vrednost biohemijskog pokazatelja PAPP-A i hemodinamskog pokazatelja PI prvog trimestra trudnoće u proceni rizika za pojavu abrupcije placente u trudnoći. Kombinovani prediktivni model pokazuje veću dijagnostičku tačnost u odnosu na pojedinačne prediktivne modele, te je samim tim i pouzdanost primene značajnija. Upotrebna vrednost biohemijskog pokazatelja prvog trimestra free β HCG u proceni rizika za pojavu abrupcije placente u trudnoći je nezadovoljavajuća.

7. LITERATURA

1. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH (2013). Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther*. 33(1):8-15.
2. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH (2011). Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn*. 31(1):66-74.
3. Akolekar R, Zaragoza E, Poon LC, Pepes S, Nicolaides KH (2008). Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 32(6):732-9.
4. Albrecht SS, Kuklina EV, Bansil P, Jamieson DJ, Whiteman MK, Kourtis AP, et al (2010). Diabetes trends among delivery hospitalizations in the U.S., 1994-2004. *Diabetes Care*. 33:768-773.
5. Albu AR, Horhoianu VV, Horhoianu IA (2014). Predictive factors for intrauterine growth restriction. *J Med Life*. 7(2):165-171.
6. Ananth CV, Peltier MR, Chavez MR, Kirby RS, Getahun D, Vintzileos AM (2007). Recurrence of ischemic placental disease. *Obstet Gynecol*. 110(1):128-33.
7. Arngrimsson R, Sigurard TS, Frigge ML, Bjarnadttir RI, Jonsson T, Stefansson H (1999). A genome-wide scan reveals a maternal susceptibility locus for pre-eclampsia on chromosome 2p13. *Hum Mol Genet*. 8(9):1799-1805.
8. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA (2007). Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 369(9575):1791-1798.
9. Ay E, Kavak ZN, Elter K, Gokaslan H, Pekin T (2005). Screening for pre-eclampsia by using maternal serum inhibin A, activinA, human chorionic gonadotropin, unconjugated estriol, and alpha-fetoprotein levels and uterine artery Doppler in the second trimester of pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 45(4):283-8.
10. Baschat AA (2011). Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 37(5):501-14.
11. Basirat Z, Barat S, Hajiahmadi M (2006). Serum beta human chorionic gonadotropin levels and preeclampsia. *Saudi Med J*. 27(7):1001-4.

12. Baumann MU, Bersinger NA, Mohaupt MG, Raio L, Gerber S, Surbek DV (2008). First-trimester serum levels of soluble endoglin and soluble fms-like tyrosine kinase-1 as first-trimester markers for late-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 199(3):266.e1-6.
13. Beaufile M, Uzan S, Donsimoni R, Colau JC (1985). Prevention of pre eclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet.* 1(8433):840-842.
14. Belo L, Gaffney D, Caslake M, Santos-Silva A, Pereira-Leite L, Quintanilha A, et al (2004). Apolipoprotein E and cholesteryl ester transfer protein polymorphisms in normal and preeclamptic pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 112(1):9-15.
15. Benigni A, Gregorini G, Frusca T, Chiabrando C, Ballerini S, Valcamonico A, et al (1989). Effect of low-dose aspirin on fetal and maternal generation of thromboxane by platelets in women at risk for pregnancy-induced hypertension. *N Engl J Med.* 321(6):357-362.
16. Bodelon C, Bernabe-Ortiz A, Schiff MA, Reed SD (2009). Factors associated with peripartum hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 114(1):115-23.
17. Bolte AC, van Geijn HP, Dekker GA (2001). Management and monitoring of severe preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 96(1):8-20.
18. Bosio PM, Cannon S, McKenna PJ, O'Herlihy C, Conroy R, Brady H (2001). Plasma P-selectin is elevated in the first trimester in women who subsequently develop pre-eclampsia. *BJOG.* 108(7):709-715.
19. Bower S, Schuchter K, Campbell S (1993). Doppler ultrasound screening as part of routine antenatal scanning: prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol.* 100(11):989-94.
20. Briceno-Perez C, Briceno-Sanabria L, Vigil-De Gracia P (2009). Prediction and prevention of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 28(2):138-155.
21. Brown MA, Lindheimer MD, De Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM (2001). The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy* 20:IX-XIV.
22. Burger O, Pick E, Zwickel J, Klayman M, Meiri H, Slotky, et al (2004). Placental protein 13 (PP-13): Effects on cultured trophoblasts, and its detection in human body fluids in normal and pathological pregnancies. *Placenta.* 25(7):608-622.
23. Carbone JF, Tuuli MG, Bradshaw R, Liebsch J, Odibo AO (2012). Efficiency of first-trimester growth restriction and low pregnancy-associated plasma protein-A in predicting small for gestational age at delivery. *Prenat Diagn.* 32(8):724-9.

24. Caughey AB, Stotland NE, Washington AE, Escobar GJ (2005). Maternal ethnicity, paternal ethnicity, and parental ethnic discordance: predictors of preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 106(1):156-161.
25. Chafetz I, Kuhnreich I, Sammar M, Tal Y, Gibor Y, Meiri H (2007). First-trimester placental protein 13 screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 197(1):35.e1-7.
26. Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, Bujoid E, Kim YM, Gocalves LF, et al (2004). Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia - Young Investigator Award. *Am J Obstet Gynecol.* 190(6):1541-1547.
27. Chaiworapongsa T, Romero R, Yoshimatsu J, Espinoza J, Kim YM, Park K, et al (2002). Soluble adhesion molecule profile in normal pregnancy and preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 12:19-27.
28. Chappell LC, Seed P, Enye S, Briley AL, Poston L, Shennan AH (2010). Clinical and geographical variation in prophylactic and therapeutic treatments for preeclampsia in the UK. *BJOG.* 117(6):695-700.
29. Chavarria ME, Lara-Gonzalez L, Garcia-Paleta Y, Vital-Reyes VS, Reyes A (2008). Adhesion molecules changes at 20 gestation weeks in pregnancies complicated by preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 137(2):157-164.
30. Chesley LC (1984). History and epidemiology of preeclampsia-eclampsia. *Clin Obstet Gynecol.* 27(4):801-820.
31. Chesley LC (1974). A short history of eclampsia. *Obstet Gynecol.* 43(4):559-602.
32. Cnattingius S, Mills JL, Yuen J, Eriksson O, Salonen H (1997). The paradoxical effect of smoking in preeclamptic pregnancies: smoking reduces the incidence but increases the rates of perinatal mortality, abruptio placentae, and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 177(1):156-61.
33. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, et al (2008). Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict preeclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ.* 178(6):701-711.
34. Colucci F, Boulenouar S, Kieckbusch J, Moffett A (2011). How does variability of immune system genes affect placentation? *Placenta.* 32(8):539-545.
35. Conde-Agudelo A, Althabe F, Belizan JM, Kafury-Goeta AC (1999). Cigarette smoking during pregnancy and risk of preeclampsia: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 181(4):1026-1035.
36. Conde-Agudelo A, Bird S, Kennedy SH, Villar J, Papageorgiou AT (2015). First- and second-trimester tests to predict stillbirth in unselected pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 122(1):41-55.

37. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M (2004). World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 104(6):1367-1391.
38. Cooper JC, Sharkey AM, CharnockJones DS, Palmer CR, Smith SK (1996). VEGF mRNA levels in placentae from pregnancies complicated by preeclampsia. *BJOG.* 103(12):1191-1196.
39. Coussons-Read ME, Okun ML, Nettles CD (2007). Psychosocial stress increases inflammatory markers and alters cytokine production across pregnancy. *Brain Behav Immun.* 21(3):343-50.
40. Craici IM, Wagner SJ, Bailey KR, Fitz-Gibbon PD, Wood-Wentz CM, Turner ST, et al (2013). Podocyturia predates proteinuria and clinical features of preeclampsia: longitudinal prospective study. *Hypertension.* 61(6):1289-96.
41. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Giordano D, De Vivo A, Nicocia G, et al (2006). Adiponectin and insulin resistance in early- and late-onset pre-eclampsia. *BJOG.* 113(11):1264-1269.
42. Davidson EJ, Riley SC, Roberts SA, Shearing CH, Groome NP, Martin CW (2003). Maternal serum activin, inhibin, human chorionic gonadotrophin and alpha-fetoprotein as second trimester predictors of pre-eclampsia. *BJOG.* 110(1):46-52.
43. Dekker GA, Sibai BM (1993). Low-dose aspirin in the prevention of preeclampsia and fetal growth retardation: rationale, mechanisms, and clinical trials. *Am J Obstet Gynecol.* 168(1):214-227.
44. Duckitt K, Harrington D (2005). Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ.* 330(7491):565.
45. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, et al (2004). First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol.* 191(4):1446-51.
46. Duley L (2009). The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 33(3):130-137.
47. Eskes TK (2001). Clotting disorders and placental abruption: homocysteine-a new risk factor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 95(2):206-12.
48. Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, Kerber R, Mineau G, Carrillo J (2001). Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N Engl J Med.* 344(12):867-72.
49. Facchinetti F, Marozio L, Frusca T, Grandone E, Venturini P, Tiscia GL, et al (2009). Maternal thrombophilia and the risk of recurrence of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 200(1):46.e1-5.

50. Figueras F, Gardosi J (2011). Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 204(4):288-300.
51. Fournier T, Handschuh K, Tsatsaris V, Guibourdenche J, Evain-Brion D (2008). Role of nuclear receptors and their ligands in human trophoblast invasion. *J Reprod Immunol.* 77(2):161-70.
52. Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, Allen VM, Blight C, Brock JA, et al (2008). Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can.* 30(10):918-49.
53. Garcia RG, Celedon J, Sierra-Laguado J, Alarcon MA, Luengas C, Silva F, et al (2007). Raised C-reactive protein and impaired flow-mediated vasodilation precede the development of preeclampsia. *Am J Hypertens.* 20(1):98-103.
54. Garovic VD, Craici IM, Wagner SJ, White WM, Brost BC, Rose CH, et al (2013). Mass spectrometry as a novel method for detection of podocyuria in pre-eclampsia. *Nephrol Dial Transplant.* 28(6):1555-61.
55. Goddard KA, Tromp G, Romero R, Olson JM, Lu Q, Xu Z, et al (2007). Candidate-gene association study of mothers with pre-eclampsia, and their infants, analyzing 775 SNPs in 190 genes. *Hum Hered.* 63(1):1-16.
56. Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S, Dicke JM, Gray DL, Odibo AO (2010). Predicting the risk of pre-eclampsia between 11 and 13 weeks gestation by combining maternal characteristics and serum analytes, PAPP-A and free β -hCG. *Prenat Diagn.* 30(12-13):1138-42.
57. Gosling G (1971). The quantitative analysis of occlusive peripheral arterial disease by a nonintrusive ultrasonic technique. *Angiology.* 22:52-55.
58. Gratton RJ, Gandley RE, Genbacev O, McCarthy JF, Fisher SJ, McLaughlin MK (2001). Conditioned medium from hypoxic cytotrophoblasts alters arterial function. *Am J Obstet Gynecol.* 184(5):984-90.
59. Grill S, Rusterholz C, Zanetti-Dallenbach R, Tercanli S, Holzgreve W, Hahn S, et al (2009). Potential markers of preeclampsia-a review. *Reprod Biol Endocrinol.* 7:70.
60. Guven M, Coskun A, Ertas I, Aral M, Zencirc B, Oksuz H (2009). Association of maternal serum CRP, IL-6, TNF-alpha, homocysteine, folic acid and vitamin B12 levels with the severity of preeclampsia and fetal birth weight. *Hypertens Pregnancy.* 28(2):190-200.
61. Hayman R, Warren A, Johnson I, Baker P (2001). The preliminary characterization of a vasoactive circulating factor(s) in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 184(6):1196-203.

62. Higgins JR, Walshe JJ, Halligan A, O'Brien E, Conroy R, Darling MR (1997). Can 24-hour ambulatory blood pressure measurement predict the development of hypertension in primigravidae? *Br J Obstet Gynaecol.* 104(3):356-362.
63. Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L (2006). Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database of Syst Rev.* (3):CD001059.
64. Hollis B, Mavrides E, Campbell S, Tekay A, Thilaganathan B (2001). Reproducibility and repeatability of transabdominal uterine artery Doppler velocimetry between 10 and 14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 18(6):593-7.
65. Homer CS, Brown MA, Mangos G, Davis GK (2008). Non-proteinuric pre-eclampsia: a novel risk indicator in women with gestational hypertension. *J Hypertens.* 26(2):295-302.
66. Huynh J, Dawson D, Roberts D, Bentley-Lewis R (2015). A systematic review of placental pathology in maternal diabetes mellitus. *Placenta.* 36(2):101-14.
67. Ilekis JV, Reddy UM, Roberts JM (2007): Preeclampsia-a pressing problem: an executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Reprod Sci.* 14(6):508-523.
68. Irion O, Massé J, Forest JC, Moutquin JM (1998). Prediction of pre-eclampsia, low birth weight for gestation and prematurity by uterine artery blood flow velocity waveforms analysis in low risk nulliparous women. *Br J Obstet Gynaecol.* 105(4):422-9.
69. Kaaja R (2008). Predictors and risk factors of pre-eclampsia. *Minerva Ginecol.* 60(5):421-9.
70. Karagiannis G, Akolekar R, Sarquis R, Wright D, Nicolaides KH (2011). Prediction of small-for-gestation neonates from biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Fetal Diagn Ther.* 29(2):148-54.
71. Kayisli UA, Selam B, Guzeloglu-Kayisli O, Demir R, Arici A (2003). Human chorionic gonadotropin contributes to maternal immunotolerance and endometrial apoptosis by regulating Fas-Fas ligand system. *J Immunol.* 171(5):2305-13.
72. Kim SY, Ryu HM, Yang JH, Kim MY, Ahn HK, Lim HJ (2004). Maternal serum levels of VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin in preeclampsia. *J Korean Med Sci* 19(5):688-692.
73. Kim SY, Ryu HM, Yang JH, Kim MY, Han JY, Kim JO, et al (2007). Increased sFlt-1 to PlGF ratio in women who subsequently develop Preeclampsia. *J Korean Med Sci.* 22(5):873-877.
74. Kirkegaard I, Uldbjerg N, Henriksen TB (2011). PAPP-A and free β -hCG in relation to admission to neonatal intensive care unit and neonatal disease. *Prenat Diagn.* 31(12):1169-75.

75. Koga K, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Xie RM, Hirata T, et al. (2003). Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia. *J Clin Endocrin Metab.* 88(5):2348-235.
76. Kyrklund-Blomberg NB, Gennser G, Cnattingius S (2001). Placental abruption and perinatal death. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 15(3):290-7.
77. Laursen LS, Overgaard MT, Soe R, Boldt HB, Sottrup-Jensen L, Giudice LC, et al (2001). Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) cleaves insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-5 independent of IGF: implications for the mechanism of IGFBP-4 proteolysis by PAPP-A. *FEBS Let.* 504(1-2):36-40.
78. Lawn JE, Lee AC, Kinney M, Sibley L, Carlo WA, Paul Vk, et al (2009). Two million intrapartum-related stillbirths and neonatal deaths: where, why, and what can be done? *Int J Gynaecol Obstet.* 107 Suppl 1:S5-18.
79. Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD, et al (1997). Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med.* 337(2):69-76.
80. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al (2006). Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med.* 355(10):992-1005.
81. Levy HL (2003). Historical background for the maternal PKU syndrome. *Pediatrics.* 112(6):1516-8
82. Li H, Gu B, Zhang Y, Lewis DF, Wang Y (2005). Hypoxia-induced increase in soluble Flt-1 production correlates with enhanced oxidative stress in trophoblast cells from the human placenta. *Placenta.* 26(2-3):210-217.
83. Luft FC (2006). Soluble endoglin (sEng) joins the soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt) receptor as a pre-eclampsia molecule. *Nephrol Dial Transplant.* 21(11):3052-3054.
84. Makkonen N, Heinonen S, Hiltunen M, Helisalmi S, Mannermaa A, Kirkinen (2001). Apolipoprotein E alleles in women with pre-eclampsia. *J ClinPathol.* 54(8):652-654.
85. Makrides M, Duley L, Olsen SF (2006). Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by preeclampsia or intrauterine growth restriction. *Cochrane Database Syst Rev.* 3:CD003402.
86. Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F, Chervenak FA, Figueras F, Grunebaum A, et al (2008). Intrauterine restriction (IUGR). *J Perinat Med* 36(4):277-81.
87. Martin A, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides K (2001). Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 18(6):583-6.
88. Mayer C, Joseph KS (2013). Fetal growth: a review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 41(2):136-45.

89. Melchiorre K, Leslie K, Prefumo F, Bhide A, Thilaganathan B (2009). First-trimester uterine artery Doppler indices in the prediction of small-for-gestational age pregnancy and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 33(5):524-9.
90. Middleton P, Crowther CA, Simmonds L, Muller P (2010). Different intensities of glycaemic control for pregnant women with pre-existing diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* CD008540.
91. Mori T, Shinohara K, Wakatsuki A, Watanabe K, Fujimaki A (2010). Adipocytokines and endothelial function in preeclamptic women. *Hypertens Res.* 33(3):250-254.
92. Moses EK, Lade JA, Guo G, Wilton AN, Grehan M, Freed K, et al (2000). A genome scan in families from Australia and New Zealand confirms the presence of a maternal susceptibility locus for pre-eclampsia, on chromosome 2. *Am J Hum Genet.* 67(6):1581-5.
93. Muttukrishna S, North RA, Morris J, Schellenberg JC, Taylor RS, Asselin J, et al (2000). Serum inhibin A and activinA are elevated prior to the onset of pre-eclampsia. *Hum Reprod.* 15(7):1640-1645.
94. Nagy B, Rigo J, Fintor L, Karadi I, Toth T (1998). Apolipoprotein E alleles in women with severe pre-eclampsia. *J Clin Pathol.* 51(4):324-325.
95. Nassar AH, Fayyumi R, Saab W, Mehio G, Usta IM (2006). Grandmultiparas in modern obstetrics. *Am J Perinatol.* 23(6):345-9.
96. Nicolaides KH, Bindra R, Turan OM, Chefetz I, Sammar M, Meiri H, et al (2006). A novel approach to first-trimester screening for early preeclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 27(1):13-17.
97. North RA, McCowan LM, Dekker GA, Poston L, Chan EH, Stewart AW, et al (2011). Clinical risk prediction for pre-eclampsia in nulliparous women: development of model in international prospective cohort. *BMJ.* 342:d187.
98. Odibo AO, Goetzinger KR, Odibo L, Cahill AG, Macones GA, Nelson DM, et al (2011). First-trimester prediction of preeclampsia using metabolomic biomarkers: a discovery phase study. *Prenat Diagn.* 31(10):990-4.
99. Olsen SF, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C (2000). Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. Fish Oil Trials In Pregnancy (FOTIP) Team. *BJOG.* 107(3):382-395.
100. Ong CYT, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH (2000). First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG.* 107(10):1265-1270.

101. Ong S, Lash G, Baker PN (2000). Angiogenesis and placental growth in normal and compromised pregnancies. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 14(6):969-980.
102. Ostendorf T, De Vriese AS, Floege J (2007). Renal side effects of anti-VEGF therapy in man: a new test system. *Nephrol Dial Transplant.* 22(10):2778-2780.
103. Oudejans CB, van Dijk M, Oosterkamp M, Lachmeijer A, Blankenstein MA (2007). Genetics of preeclampsia: paradigm shifts. *Hum Genet.* 120(5):607-12.
104. Papageorghiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH (2001). Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 18(5):441-9.
105. Picklesimer AH, Jared HL, Moss K, Offenbacher S, Beck JD, Boggess KA (2008). Racial differences in C-reactive protein levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 199(5):523-526.
106. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Basayiannis K, Benardis P, Haidopoulos D, et al (2007). Screening for pre-eclampsia and small for gestational age fetuses at the 11-14 weeks scan by uterine artery Dopplers. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 86(5):530-4.
107. Pipkin FB (2008). Genetics Preeclampsia Consortium: Smoking in moderate/severe preeclampsia worsens pregnancy outcome, but smoking cessation limits the damage. *Hypertension.* 51(4):1042-1046.
108. Planiol T, Pourcelot L, Itti R (1974). Radioisotopes, ultrasonics and thermography in the diagnosis of cerebral circulatory disorders. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin.* 4(2):221-236.
109. Podjarny E, Losonczy G, Baylis C (2004). Animal models of preeclampsia. *Semin Nephrol.* 24(6):596-606.
110. Poon LC, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH (2009). *Hypertension.* 53(5):812-8.
111. Poon LC, Nicolaides KH (2014). Early prediction of preeclampsia. *Obstet Gynecol Int.* 2014:297397.
112. Poon LC, Nicolaides KH (2014). First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia. *Prenat Diagn.* 34(7):618-27.
113. Poon LCY, Kametas NA, Pandeva I, Valencia C, Nicolaides KH (2005). Mean arterial pressure at 11(+0) to 13 (+6) weeks in the prediction of preeclampsia. *Hypertension.* 51(4):1027-1033.

114. Poston L, Briley AL, Seed PT, Kelly FJ, Shennan AH (2006). Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 367(9517):1145-1154.
115. Prefumo F, Bhide A, Sairam S, Penna L, Hollis B, Thilaganathan B (2004). Effect of parity on second-trimester uterine artery Doppler flow velocity and waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 23(1):46-9.
116. Ramsay JE, Jamieson N, Greer IA, Sattar N (2003). Paradoxical elevation in adiponectin concentrations in women with preeclampsia. *Hypertension*. 42(5):891-894.
117. Rana S, Karumanchi SA, Levine RJ, Venkatesha S, Rauh-Hain JA, Tamez H, et al (2007). Sequential changes in antiangiogenic factors in early pregnancy and risk of developing preeclampsia. *Hypertension*. 50(1):137-142.
118. Ranta JK, Raatikainen K, Romppanen J, Pulkki K, Heinonen S (2011). Decreased PAPP-A is associated with preeclampsia, premature delivery and small for gestational age infants but not with placental abruption. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 157(1):48-52.
119. Rasanen J, Girsen A, Lu X, Lapidus JA, Standley M, Reddy A, et al (2010). Comprehensive maternal serum proteomic profiles of preclinical and clinical preeclampsia. *J Proteome Res*. 9(8):4274-4281.
120. Redman CW, Sargent IL (2010). Immunology of pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 63(6):534-543.
121. Rey E, Garneau P, David M, Gauthier R, Leduc L, Michon N (2009). Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *J Thromb Haemost*. 7(1):58-64.
122. Roberts JM (2001). Preeclampsia: is there value in assessing before clinically evident disease? *Obstet Gynecol*. 98(4):596-9.
123. Roberts JM, Myatt L, Spong CY, Thom EA, Hauth JC, Leveno KJ, et al (2010). Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N Engl J Med*. 362(14):1282-1291.
124. Robins K, Lyons G (2007). Opioid-related narcosis in a woman with myopathy receiving magnesium. *Int J Obstet Anesth*. 16(4):367-9.
125. Rodie VA, Freeman DJ, Sattar N, Greer IA (2004). Pre-eclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy? *Atherosclerosis*. 175(2):189-202.
126. Roes EM, Gaytant MA, Thomas CMG, Raijmakers MTM, Zusterzeel PLM, Peters WHM, et al (2004). First trimester inhibin-A concentrations and later development of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 83(1):117.
127. Sacks GP, Seyani L, Lavery S, Trew G (2004). Maternal C-reactive protein levels are raised at 4 weeks gestation. *Hum Reprod*. 19(4):1025-1030.

128. Saftlas AF, Olson DR, Atrash HK, Rochat R, Rowley D (1991). National trends in the incidence of abruptio placentae, 1979-1987. *Obstet Gynecol.* 78(6):1081-6.
129. Salafia CM, Pezzullo JC, Ghidini A, Lopez-Zeno JA, Whittington SS (1998). Clinical correlations of patterns of placental pathology in preterm pre-eclampsia. *Placenta.* 19(1):67-72.
130. Sarmiento A, Casasbuenas A, Rodriguez N, Angarita AM, Sarmiento P, Sepulveda W (2013). First-trimester uterine artery Doppler velocimetry in the prediction of birth weight in a low-risk population. *Prenat Diagn.* 33(1):21-4.
131. Saruhan Z, Ozekinci M, Simsek M, Mendilcioglu I (2012). Association of first trimester low PAPP-A levels with adverse pregnancy outcomes. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 39(2):225-8.
132. Sattar N, Bedomir A, Berry C, Shepherd J, Greer IA, Packard CJ (1997). Lipoprotein subfraction concentrations in preeclampsia: Pathogenic parallels to atherosclerosis. *Obstet and Gynecol* 89(3):403-408.
133. Schackis RC (2004). Hyperuricaemia and preeclampsia: is there a pathogenic link? *Med Hypotheses.* 63(2):239-244.
134. Schuchter K, Metzenbauer M, Hafner E, Philipp K (2001). Uterine artery Doppler and placental volume in the first trimester in the prediction of pregnancy complications. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 18(6):590-2.
135. Sciscione AC, Hayes EJ (2009). Uterine artery Doppler flow studies in obstetric practice. *Am J Obstet Gynecol.* 201(2):121-126.
136. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, et al (2001). Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 25(8):1175-1182.
137. Sherif K, Kushner H, Falkner BE (1998). Sex hormone-binding globulin and insulin resistance in African-American women. *Metabolism.* 47(1):70-74.
138. Sibai BM (2000). Risk factors, pregnancy complications, and prevention of hypertensive disorders in women with pregravid diabetes mellitus. *J Matern Fetal Med.* 9(1):62-5.
139. Singh J, Ahmed A, Girardi G (2011). Role of complement component C1q in the onset of preeclampsia in mice. *Hypertension.* 58(4):716-724.
140. Smith GS, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM (2002). Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein A and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab.* 87(4):1762-1767.
141. Smith SA, Morris JM, Gallery EDM (2004). Methods of assessment of the arterial pulse wave in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 190(2):472-476.

142. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH (2008). Low levels of maternal serum PAPPa in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenatal Diagn.* 28(1):7-10.
143. Spencer K, Yu CKH, Rembouskos G, Bindra R, Nicolaides KH (2005). First trimester sex hormone-binding globulin and subsequent development of preeclampsia or other adverse pregnancy outcomes. *Hypertens Pregnancy.* 24(3):303-311.
144. Staff AC, Braekke K, Harsem NK, Lyberg T, Holthe MR (2005). Circulating concentrations of sFlt1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1) in fetal and maternal serum during pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 122(1):33-39.
145. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R (2010): Pre-eclampsia. *Lancet.* 376(9741):631-644.
146. Teran E, Escudero C, Calle A (2005). C-reactive protein during normal pregnancy and preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 89(3):299-300.
147. Thangaratinam S, Ismail KM, Sharp S, Coomarasamy A, Khan KS (2006). Tests in Prediction of Pre-eclampsia Severity review group. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG.* 113(4):369-78.
148. Thomson AJ, Greer IA (2000). Non-haemorrhagic obstetric shock. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 14(1):19-41.
149. Tikkanen M (2011). Placental abruption: epidemiology, risk factors and consequences. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 90(2):140-9.
150. Triche EW, Saftlas AF, Belanger K, Leaderer BP, Bracken MB (2004). Association of asthma diagnosis, severity, symptoms, and treatment with risk of preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 104(3):585-593.
151. Trumbo PR, Ellwood KC (2007). Supplemental calcium and risk reduction of hypertension, pregnancy-induced hypertension, and preeclampsia: an evidence-based review by the US Food and Drug Administration. *Nutr Rev.* 65(2):78-87.
152. Tziotis J, Malamitsi-Puchner A, Vlachos G, Creatsas G, Michalas S (2002). Adhesion molecules expression in the placental bed of pregnancies with pre-eclampsia. *BJOG.* 109(2):197-201.
153. Van Ravenswaaij R, Tesselaar-van der Goot M, de Wolf S, van Leeuwen-Spruijt M, Visser GH, Schielen PC (2011). First-trimester serum PAPP-A and fbeta-hCG concentrations and other maternal characteristics to establish logistic regression-based predictive rules for adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn.* 31(1):50-7.

154. Villar J, Purwar M, Merialdi M, Zavaleta N, ThiNhu NN, Anthony J, et al (2009). World Health Organisation multicentre randomised trial of supplementation with vitamins C and E among pregnant women at high risk for pre-eclampsia in populations of low nutritional status from developing countries. *BJOG*. 116(2):780-788.
155. Visintin C, Muggleston MA, Almerie MQ, Nherera LM, James D, Walkinshaw S (2010). Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. *BMJ*. 341:c220.
156. Wikstrom AK, Stephansson O, Cnattingius S (2010). Tobacco use during pregnancy and preeclampsia risk: effects of cigarette smoking and snuff. *Hypertension*. 55(5):1254-1259.
157. Wolf M, Sandler L, Munoz K, Hsu K, Ecker JL, Thadhani R (2002). First trimester insulin resistance and subsequent preeclampsia: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 87(4):1563-1568.
158. Woods AK, Hoffmann DS, Weydert CJ, Butler SD, Zhou Y, Sharma RV, et al (2011). Adenoviral delivery of VEGF121 early in pregnancy prevents spontaneous development of preeclampsia in BPH/5 mice. *Hypertension*. 57(1):94-102.
159. Wright D, Akolekar R, Syngelaki A, Poon LC, Nicolaides KH (2012). A competing risks model in early screening for preeclampsia. *Fetal Diagn Ther*. 32(3):171-8.
160. Yu CK, Smith GC, Papageorgiou AT, CachoAM, Nicolaides KH (2005). An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol*. 193(2):429-436.
161. Zareian Z (2004). Hypertensive disorders of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 87(2):194-8.
162. Zeeman GG, Alexander JM, McIntire DD, Devaraj S, Leveno KJ (2003). Homocysteine plasma concentration levels for the prediction of preeclampsia in women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 189(2):574-6.
163. Zhong Y, Tuuli M, Odibo AO (2010). First-trimester assessment of placenta function and the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Prenat Diagn*. 30(4):293-308.

SPISAK SKRAĆENICA

AP - abrupcija placenta

ADMA - *Asymmetric Dimethyl-L-Arginine*

AFP - alfafetoprotein

AIH - arteficialne reproduktivne tehnike (*artificial insemination by husband*)

ABPM - ambulantno merenje krvnog pritiska (*ambulatory blood pressure monitor*)

ApoE - apolipoprotein E

BMI – indeks telesne mase (*body mass index*)

CRP - C-reaktivni protein

DIK - diseminovana intravaskularna koagulopatija

FMF - *Fetal Medicine Foundation*

FMU - intrauterusna smrt ploda (*fetus mortus in utero*)

FOTIP - *Fish Oil Trials In Pregnancy*

HCG - humani horionski gonadotropin

IGFBP-4 - *insulin growth factor binding protein-4*

ILGF – insulinu sličan faktor rasta (*insulin like growth factor*)

IUZR - intrauterusni zastoj u rastu ploda

MoM - multiplicirana medijana

NK ćelije - *natural killer cells*

NO - azot monoksid

PAF - faktor aktivacije trombocita (*platelet activating factor*)

PAI – plazminogen aktivator inhibitor

PAPP-A - plazma protein A povezan sa trudnoćom

PIGF - placentni faktor rasta (*placental growth factor*)

PP 13 - placentni protein 13

PE - preeklampsija

ROC - *Receiver Operating Characteristics*

SCRN - *Stillbirth Collaborative Research Network*

sENG - solubilni endoglin

sFLT-1 - solubilna FMS-slična tirozin kinaza

sFLT-1 VEGF - solubilna forma receptora vaskularnog endotelijalnog faktora rasta

SGA – mali za gestacijsku dob (*small for gestational age*)

SHBG - globulin koji se vezuje za polni hormon (*Sex Hormone Binding Globulin*)

UPC – uteroplacentna cirkulacija

VCAM-1 - vaskularni ćelijski adhezioni molekul

ICAM-1 - interćelijski adhezioni molekul

VEGF - vaskularni endotelijalni faktor rasta

11. BIOGRAFIJA AUTORA

Relja Lukić je rođen 1971. godine u Beogradu, gde je završio osnovnu školu i V beogradsku gimnaziju. Medicinski fakultet, Univerziteta u Beogradu je upisao 1990. godine i završio 1996. godine sa srednjom prosečnom ocenom 9.58 (devet pedeset osam). Specijalizaciju iz Ginekologije i akušerstva upisao je 1998. godine, a 2002. godine položio je specijalistički ispit sa najvišom ocenom (odličan) na Medicinskom fakultetu u Beogradu, 14.05.2002. godine. Odbranio je magistarski rad pod nazivom "Vrednost kombinovanja hemodinamskih i biohemijskih parametara za predviđanje hipertenzivnog sindroma u trudnoći i intrauterusnog zastoja u rastu ploda" na Medicinskom fakultetu u Beogradu, dana 07.06.2010. godine. Govori, čita i piše engleski jezik.

Tokom 2004. godine pohađao je kurs kontinuirane medicinske edukacije "Understanding HIV and AIDS" u organizaciji Pacific AIDS Education and Training Centre, University of South Carolina, Keck School of Medicine. Tokom 2004, 2006. i 2007. godine usavršavao se na Royal Free Hospital, University College London, United Kingdom. Tokom 2006. godine boravio je u organizaciji World Health Organization na Univerzitetu Washington, kao stipendista Center for AIDS and Sexually Transmitted Diseases, Seattle, USA.

Učesnik je većeg broja nacionalnih i internacionalnih kongresa i simpozijuma. Rezultate svog rada je publikovao u domaćim i međunarodnim časopisima.

12. PRILOZI

Prilog 1.

Potpisani _____ Dr Relja Lukić
broj indeksa _____

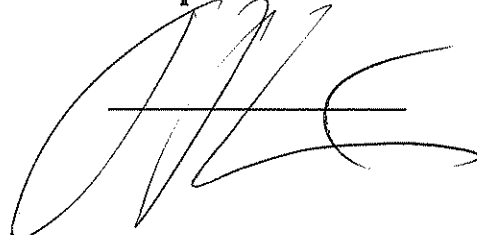
Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom „ZNAČAJ HEMODINAMSKIH I BIOHEMIJSKIH POKAZATELJA PRVOG TRIMESTRA TRUDNOĆE U PROCENI RIZIKA ZA NASTANAK KOMPLIKACIJA POREMEĆAJA PLACENTACIJE”

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

U Beogradu, 30.03.2016.

Potpis doktoranta



Prilog 2.

Ime i prezime autora Dr Relja Lukić

Broj indeksa _____

Studijski program _____

Naslov rada ZNAČAJ HEMODINAMSKIH I BIOHEMIJSKIH POKAZATELJA PRVOG TRIMESTRA TRUDNOĆE U PROCENI RIZIKA ZA NASTANAK KOMPLIKACIJA POREMEĆAJA PLACENTACIJE

Mentor Prof. Dr Milan Đukić

Potpisani/a _____

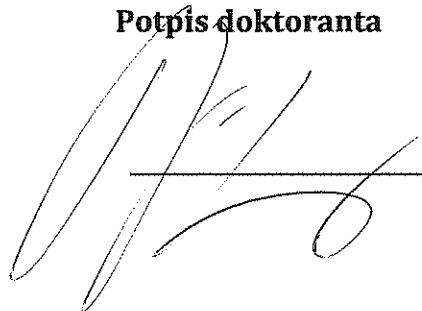
Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu, 30.03.2016.

Potpis doktoranta



Prilog 3.

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

ZNAČAJ HEMODINAMSKIH I BIOHEMIJSKIH POKAZATELJA PRVOG TRIMESTRA TRUDNOĆE U PROCENI RIZIKA ZA NASTANAK KOMPLIKACIJA POREMEĆAJA PLACENTACIJE

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo

2. Autorstvo - nekomercijalno

☒ 3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

Potpis doktoranta

U Beogradu, 30.03.2016.

