

**UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET
NAUČNO NASTAVNOM VEĆU
ODBORU ZA DOKTORSKE STUDIJE**

Predmet: Referat komisije za ocenu i odbranu izrađene doktorske disertacije, „**Procena biofizičkih, biohemijskih i mikrobioloških parametara u predikciji prevremenog porođaja**“ kandidata dr Marije Hadži Lega, studenta doktorskih studija iz ginekologije i akušerstva.

Na osnovu odluke Naučno nastavnog veća Medicinskog fakulteta u Nišu od 29.05.2014. godine, i rešenjem Prodekana za posle diplomске studije Medicinskog fakulteta u Nišu broj 04-KM-140, imenovana je komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije dr Marije Hadži Legepod naslovom, „**Procena biofizičkih, biohemijskih i mikrobioloških parametara u predikciji prevremenog porođaja**“ u sastavu:

1. Prof. dr Jasmina Popović, predsednik
2. Prof. dr Gordana Kocić, član
3. Prof. dr Gordana Ranđelović, član
4. Doc. dr Milan Stefanović, mentor i član
5. Doc. dr Dejan Filimonović, član sa MF u Beogradu

U skladu sa ovom odlukom, Komisija u imenovanom sastavu je pregledala urađenu doktorsku disertaciju i podnosi **Odboru za doktorske studije i Nastavno-naučnom veću** sledeći

R E F E R A T

1. Opšti podaci

Odlukom Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta u Nišu, doktorantudr Mariji Hadži Legaodobrena je temadoktorske disertacije pod naslovom, „**Procena biofizičkih, biohemijskih i mikrobioloških parametara u predikciji prevremenog porođaja**“. Dr Marija Hadži Lega izradila jedoktorsku disertaciju pod odobrenim naslovom na Ginekološkoakušerskoj klinici Medicinskog fakulteta u Skoplju, Makedonija.

2. Odnos izrađene magistarske teze prema prijavi i odobrenju teme

Doktorska disertacija dr Marije Hadži Legeurađena je u skladu sa obrazloženjem koje je kandidat priložio prilikom prijave teme. Naslov doktorske teze se u potpunosti podudara sa sadržajem izrađene doktorske disertacije. Odabrani ciljevi i metodologija su ostali nepromenjeni tokom izrade doktorske disertacije.

3. Tehnički opis izrađene doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Marije Hadži Legesadrži devet poglavlja: Uvod, Cilj, Materijal i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključak, Literatura, Abstrakti i Članci.

Disertacija sadrži 85 tabela, 54 grafikona i slika i 2 stavke (izjave). Broj citiranih referenci je 412.

Tekst je napisan u programu *Microsoft Word2007*, fontom *Times New Roman* veličine 12pt, sa proredom 1.15, štampan u A4 formatu.

4. Karakteristike i sadržajna struktura urađene doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Marije Hadži Legepod nazivom, „**Procena biofizičkih, biohemijskih i mikrobioloških parametara u predikciji prevremenog porođaja**“ je samostalan i originalan naučni rad iz oblasti ginekologije i akušerstva i predstavlja prospektivnu studiju sa dobro postavljenim ciljevima, koji su u skladu sa zadatom temom i primenom adekvatne savremene metodologije.

U poglavlju Uvod dat je detaljan opis i pregled literature ove doktorske disertacije. Dati su podaci globalne i lokalne incidence prevremenog porođaja kao i zdravstvene i ekonomske konsekvence koje proizlaze iz njega. Obzirom na obrazloženu kompleksnost ovog kliničkog entiteta, autor daje pregled naučne literature o riziko faktorima koji dovode do prevremenog porođaja, klasifikovane kao maternalni riziko faktori, riziko faktori povezani sa prethodnom anamenzom i riziko faktori povezani sa trudnoćom. Pretstavljen je detaljni pregled patofizioloških mehanizama prevremenog porođaja i to posebno mehanizmi infekcije i infmalamacije, kao i aktivacija maternalno-fetalne hipotalamo-hipofizo-adrenalne ose. Ističući značaj pravovremenog postavljanja dijagnoze, kao i ograničenu mogućnost kontroleposledicanakon uspostavljanja mehanizma prevremenog porođaja, fokus se menja od tretmana prema prevenciji prevremenog porođaja. Predviđanje prevremenog porođaja kod asimptomatskih trudnica, kao i onih koje su direktno ugrožene prevremenim porođajem nudi opciju za implementaciju intenzivnog prenatalnog nadzora i primenu profilaktičkih mera kod trudnica koje bi imale najveću korist od istih. Obzirom na to da je proces prevremenog porođaja,

u većini slučajeva refleksija mehanizma koji se aktiviraju još u prvom trimestru, predikcija prevremenog porođaja pre njegove eksplicitne manifestacije je od ogromnog kliničkog značaja. Idealni test za skrining prevremenog porođaja trebalo bi da bude efikasan, visoko senzitivan, specifičan i pozitivne prediktivne vrednosti, a niske cene.

Ciljevi istraživanja su dobro postavljeni i formulisani na sledeći način:

1. Utvrđivanje maternalnih riziko faktora za spontani prevremeni porođaj.
2. Definisane demografskih i socio-ekonomskih karakteristika trudnica sa rizikom za spontani prevremeni porođaj
3. Ispitivanje potentnosti pojedinih biofizičkih, biohemijskih i mikrobioloških markera u predikciji prevremenog spotanog porođaja.
4. Ispitivanje specifičnih biohemijskih markera upredikciji prevremenog porođaja (fetalni fibronektin, fosforilisani IGFBP-1, IL-6, IL-2R, TNF-alpha) u cerviko-vaginalnom sekretu i serumu
5. Ispitivanje cervikalne dužine u predikciji prevremenog porođaja kod simptomatskih trudnica
6. Ispitivanje različitih kombinacija markera u predikciji prevremenog porođaja i definicija najoptimalnijeg modela za predikciju prevremenog porođaja kod simptomatskih trudnica
7. Definisane najboljeg prediktivnog modela (prediktivna formula) za predikciju prevremenog porođaja za rok od 14 dana nakon hospitalizacije kod simptomatskih trudnica

U poglavlju Materijal i metode daje se adekvatni i detaljni uvid korišćene metodologije. Istraživanje je izvršeno kao prospektivna klinička studija. Studija je sprovedena na Univerzitetnoj Klinici za ginekologiju i akušerstvo Univerziteta "Sv. Kiril i Metodij", Skoplje, Makedonija, u periodu od septembra 2013 do marta 2014 godine. U studiju je bilo uključeno 117 pacijentkinja: 58 trudnica sa simptomima prevremenog porođaja (ispitivana grupa), i 59 trudnica bez simptoma normalnom jednoplodnom trudnoćom koje su došle na rutinsku kontrolu (kontrolna grupa).

Inkluzioni kriterijumi bili su: jednoplodna trudnoća gestacijske starosti 22 do 36+6 gestacijskih nedelja, postojanje uterinih kontrakcija registrovanih kardio-tokografskim zapisom, promene na grliću materice u smislu skraćivanje ispod 3cm dužine i dilatacija do 3cm.

Ekskluzioni kriterijumi bili su: pretermenska prevremena ruptura plodovih ovojaka, cervikalna dilatacija veća od 3cm, postavljen serklaž, vaginalno krvarenje, višeplođnatruđnoća, trudnoća ispod 22 i iznad 36+6 gestacijskih nedelja, istovremeno postojanje teške hronične bolesti (srčana oboljenja, bolesti vezivnog tkiva, maligne bolesti). Kod svake pacijentkinje nakon detaljnog

informisanja i dobijanja pismene saglasnosti za učešće u studiji, uzeta je detaljna anamneza, napravljen kardio-tokografski zapis, izvršen pregled sterilnim spekulomom pri čemu su uzeti uzorci za ispitivanje: fFN, ph-IGFBP-1, IL-6, IL-2R, TNF- α i brisevi za mikrobiološku analizu. Istovremeno je uzet uzorak seruma za određivanje serumske koncentracije navedenih markera. Izmerena je dužina grlića transvaginalnim ultrazvučnim pregledom (cervikometrija) a takođe i bimanuelni akušerski pregled.

Dobijeni podaci su statistički obrađeni, a svi testovi urađeni korišćenjem softverskog paketa SPSS ver. 13.0. Korišćene su deskriptivne statističke analize za prikaz srednje vrednosti, standardne devijacije, koeficijenta varijacije i intervala varijacije. Kategorijske varijable su testirane Chi square i Fisher's exact testovima, a kvantitativne varijable su analizirane nezavisnim test primerkom i Mann-Whitney's U testom, dok su za utvrđivanje korelacije među opisanim varijablama korišćeni Spearman Rank Ordered Correlation test i Pearson-ov koeficijent linearne korelacije. Urađena je binarna logistička regresija za utvrđivanje prediktivne uloge analiziranih parametara u predviđanju prevremenog porođaja

U poglavlju Rezultati istraživanja iznose se rezultati logičnim redom, sa preglednim i sistematizovanim tabelama i grafikonima, koji u potpunosti proizilaze iz primenjene metodologije i prikazuju rezultate istraživanja u skladu sa postavljenim ciljevima.

Prosečna starost pacijentkinja bila je 30.15 ± 4.8 godina (20 do 40 godina). Podaci nisu ukazali na značajnu vezu između starosti pacijentkinje, BMI, verske pripadnosti, istorije prethodnih abortusa i povećanog rizikaza prevremeni porođaj.

Dokumentovane su značajno veće serumske koncentracije CRP-a kod pacijentkinja koje su se porodile u roku od 14 dana nakon hospitalizacije u poređenju sa pacijentkinjama koje se nisu porodile nakon ovog perioda. Monovarijatna analiza CRP-a kao testa za predikciju prevremenog porođaja dala je senzitivnost od 69,4%, specifičnost od 72.7%, PPV 81%, NPV 59%, LR+ 2.54, LR- 0.42 i AUC od 0.756.

Slične rezultate dala je i analizata IL-6 u cerviko-vaginalnom sekretu sa senzitivnošću od 69.4%, specifičnošću od 68.2%, PPV 78.1%, NPV 57.69%, LR+ 2.18, LR- 0.45 i AUC od 0.759.

Evidentirane su i značajne razlike u koncentraciju IL-2R kod pacijentkinja koje su bile porođene u roku od 14 dana upoređenju sa pacijentkinjama koje se nisu porodile nakon ovog perioda. Dijagnostičke karakteristike ovog testa bile su: senzitivnost 69,4%, specifičnost 68,2%, PPV 78.12%, NPV 57.7%, LR+ 2.18, LR- 0.45 i AUC od 0.688.

Kao značajni pridikator prevremenog porođaja bio je i test koncentracije phIGFBP-1 sa senzitivnošću od 66.7%, specifičnošću od 63.6%, PPV 75%, NPV 54%, LR+ 1.83, LR- 0.52 i AUC od 0.652.

Prema ovom istraživanju, test za fFN bio je manje optimalan od očekivanog: senzitivnost 75%, specifičnost 68,2%, PPV 79% i NPV od 62.5%.

Najbolja stopa predviđanja prevremenog porođaja bila je postignata kombinacijom: actim partus testa, pozitivnog fFN testa, cervikalne dužine manje od 21.5mm, koncentracije IL-6 u cerviko-vaginalnom sekretu većom od 1305 pg/mL i serumskom koncentracijom CRP-a većom od 6.1mg/L. Kombinovani test imao je senzitivnost od 88,9%, specifičnost 77,3%, PPV i AUC od 0.912 i stopu predikcije od 99.5% kod ispitivane populacije.

U poglavlju Diskusija su komentarisani dobijeni rezultati i poređeni sa podacima iz aktuelnih istraživanja uz objašnjenje sličnosti i razlika.

Prevremeni porođaj je glavni uzrok neonatalnog mortaliteta i morbiditeta, zbog čega je jedan od osnovnog cilja savremenog akušerstva smanjivanje njegove incidence. Glavni mehanizam za to je otkriće ranih markera prevremenog porođaja koji bi omogućili pravovremenu identifikaciju pacijentkinja koje su u povećanom riziku za spontani prevremeni porođaj i njihov tretman adekvatnim efikasnim programom.

Studija, saglasno već objavljenim rezultatima, potvrđuje slabu prediktivnu moć anamneze, socio-ekonomskog i demografskog faktora, BMI i starosti majke u predviđanju prevremenog porođaja. Kao značajni prediktori prevremenog porođaja u ovoj studiji potvrđeni su: testovi za fFN, phIGFBP-1, IL-6 i serumska koncentracija CRP-a. Za svaki od ovih dijagnostičkih testova prikazan je pregled dostupne literature, a dobijeni rezultati se najvećim delom podudaraju sa rezultatima iz literature.

Zaključak sadrži iskazane odgovore na postavljene ciljeve na istraživanja.

1.Rezultati dobijeni istraživanjem ukazali su da se ispitivane grupe pacijentkinja statistički značajno ne razlikuje u odnosu na većinu socio-demografskih karakteristika. Zaključeno je da starost,nacionalna i verska pripadnost, broj prethodnih trudnoća i porođaja, pozitivna anamneza za prethodni prevremeni porođaj kao i anamneza za spontani i arteficialni prekid trudnoće su loši prediktori za prevremeni porođaj i kao takvi nemaju važnu kliničku značajnost.

2.U našoj seriji prevremeni porođaj je bio statistički signifikatno povezan sa skraćenjem dužine cerviksa, izmerene transvaginalnim ultrazvukom. Dužina cerviksa manja od optimalne dužine (cut-off 21,5 mm) pretstavlja signifikantni prediktor za prevremeni porođaj.

3.Povišena serumska koncentracija CRP-a takođe se pokazala kao dobar prediktor za prevremeni porođaj kod simptomatskih pacijentkinja u roku od 14 dana nakon testiranja.

4. Kvantifikacija vrednosti IL-6 u cervikalnom sekretu kao visoko signifikantni prediktor za prevremeni porođaj, pokazala je da trudnice sa koncentracijom IL-6 u cervikalnim sekretom većim od 1350 pg/ml imaju statistički značajno povećani rizik za spontani prevremeni porođaj.

5. Pozitivni test za fFN nije pouzdan parametar za predikciju prevremenog porođaja.

6. Pozitivan test za Actim partus se pokazao kao signifikantni prediktor za prevremeni porođaj, ali ne tako značajan kao što je objavljeno u dosadašnjim studijama.

7. Najbolji prediktorni model u našoj studiji je bila kombinacija između fFN testa, Actim partus testa, koncentracije IL-6 u cervikalnom sekretu, dužine cerviksa manjeg od 21,5 mm ipovišene koncentracije CRP i IL-6 u serumu. Ukoliko su svi parametri pozitivni, verovatnoća za prevremeni porođaj u narednih 14 dana iznosi 99,5%.

U poglavlju **Literatura** navedena je 421 referenca citirana u tekstu uvoda i diskusije. Korišćena literatura je adekvatna, savremena i uključuje sve aspekte ove teze.

5. Ocena naučnog doprinosa doktorsketeze

Izrađena doktorska disertacija predstavlja originalni naučno – istraživački rad sa značajnim doprinom u oblasti perinatologije. U svom istraživanju, autor je detaljnosa više aspekata analizirao patofiziološke procese prevremenog porođaja. Rezultati ispitivanja dijagnostičke potentnosti različitih parametara i testova potvrdile su teoriju da testovi koje detektuju promene koje za posledicu imaju aktivaciju u konačni zajednički put aktivacije prevremenog porođaja (bez razlike na inicijalni stimulus- bilo da je to subklinička infekcija ili strukturna anomalija cerviksa) su precizniji od testova koje ispituju specifične pojedinačne parametre različitih puteva aktivacije ovih patofizioloških mehanizama (npr. skrining za genitalne infekcije). Međutim u slučaju pozitivnosti ovih testova mala je verovatnoća da bilo koja preduzeta intervencija da bude efikasna. Disertacijata je potvrdila dijagnostički potencijal i prediktivnu moć testova za: fFN, pHIGFBP-1, IL-6, CRP i cervikometriju u predikciji prevremenog porođaja. Iz prethodno izloženog može se zaključiti da je u slučaju prevremenog porođaja teže napraviti razliku između lažno pozitivnog i lažno negativnog rezultata sa aspekta kliničara, kao i sa aspekta pacijenta, što bi optimalni skrining model trebalo da minimizira. Navedeni biofizički i biohemijski markeri mogu biti korišćeni u kliničkoj praksi za predviđanje prevremenog porođaja i adekvatni tretman simptomatskih pacijenata što bi izdvojilo grupu pacijentkinja sa visokim rizikom, i njihovo lečenje u tercijernoj instituciji, a s druge strane smanjilo nepotrebnu hospitalizaciju, neželjene i neopravdane troškove i izlaganje različitim procedurama i tretmanim trudnica koje realno nisu u povišenom riziku za prevremeni porođaj.

Ocenakandidata

Kandidat je pokazao sposobnost korišćenja metodologije naučno-istraživačkog rada i sposobnost korišćenja stručne literature.

Na osnovu prethodne analize urađene doktorske teze, komisija donosi sledeći zaključak:

ZAKLJUČAK

Doktorska disertacija je uspešno realizovana, saglasno sa postavljenim ciljevima istraživanja. Dobijeni rezultati su jasno prikazani, a zaključci daju jasne odgovore na postavljene ciljeve istraživanja. Korišćena je aktuelna literatura najnovijeg datuma, kako u uvodu, diskusiji tako i pri upoređivanju dobijenih rezultata sa podacima iz relevantnih studija.

Komisija u navedenom sastavu pozitivno ocenjuje i prihvata izrađenu doktorsku disertaciju kandidata dr Marije Hadži Lege pod naslovom „Procena biofizičkih, biohemijskih i mikrobioloških parametara u predikciji prevremenog porođaja“ i Nastavno-naučnom veću Medicinskog fakulteta u Nišu predlaže da usvoji pozitivnu ocenu ovog rada pokrene postupak za njegovu javnu usmenu odbranu.

Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije:

1. Prof. dr Jasmina Popović, predsednik

2. Prof. dr Gordana Kocić, član

3. Prof. dr Gordana Ranđelović, član

4. Doc. dr Milan Stefanović, mentor i član

5. Doc. dr Dejan Filimonović, člana MF u Beogradu

Scientific contribution of the dissertation

This dissertation is an original scientific research paper with a significant contribution to the field of perinatology. The author gave a detailed description of the pathophysiological processes associated with preterm labor and delivery from a variety of perspectives. The results of the comparison of the diagnostic performance of different clinical parameters and/or tests confirmed the theories that test that detect changes in the final common pathway of preterm labor (irrespective of what caused the initial stimulus, be it subclinical infection or congenital anomalies of the cervix) are more precise than tests that determine specific parameters involved in the different pathways of activation of this pathophysiological mechanism (like for instance screening for genital infections). Still, after these test become positive, there is only a slight probability that any taken measure would yield a positive outcome. The dissertation confirmed the diagnostic performance and predictive power of the tests for fFN, pHIGFBP-1, IL-6, CRP and cervical length in the prediction of preterm labor. From the aforementioned, one could conclude that in the case of preterm labor, it is very hard to draw the line between false positive and false negative results, both in aspects of the physician and the patient, so the optimal screening model would be the one that would minimize the chances of getting false positive and/or false negative results. The stated biophysical and biochemical markers could be used in the clinical practice to predict preterm labor and manage such symptomatic patients accordingly and in turn decreasing unnecessary hospital admissions, unreasonable costs and treatments in patients that have a low risk as well as providing an adequate level of care by referring high risk patients to tertiary perinatology centers.

Kandidat Marija Hadži Lega je objavila dva naučni rada iz oblasti koja je obrađena u doktorskoj disertaciji, i 20 autorskih i koautorskih radova (u celini) u međunarodnim i domaćim časopisima
SPISAK RADOVA:

1. **Hadzi Lega M.**, Petrovski G., Adamova G., Nikolova T., Samardziski I., Livrinova V. Severe preeclampsia and coagulopathy. *The Journal of Maternal –Fetal and Neonatal medicine*. Volume 23, supplement 1, may 2010.
2. **Hadzi Lega Mar.**, Dzikova E., Bina A., Nikolova N., Nikolova T. Metabolic parameters and perinatal outcomes of Gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome *The Journal of Maternal –Fetal and Neonatal medicine*. Volume 23, supplement 1, may 2010.
3. **Hadzi-Lega Mar.**, Hadzi-Lega Mak., Nikolova T., Daneva K. Umbilical artery pulsatility index in pregnancies complicated by insulin dependent diabetes mellitus without hypertension. *21 st Congress of Perinatal medicine, Istanbul, Turkey, September 2008*.
4. **Hadzi-Lega Mar.**, Hadzi-Lega Mak., Nikolova T. Middle cerebral artery and umbilical Doppler indices in patients with pre-eclampsia. *7 th World Congress of Fetal Medicine, Sorrento, Italy, June 2008*.
5. **Hadzi-Lega Mar.**, Hadzi-Lega Mak., Nikolova T. Perinatal outcome in intrauterine growth restriction and cerebroplacental ratio *7 th World Congress of Fetal Medicine, Sorrento, Italy, June 2008*
6. **Hadzi-Lega Mar.**, Adamova G., Hadzi-Lega Mak., Daneva K. Lactic dehydrogenase as a marker of adverse pregnancy outcome in severe pre-eclampsia. *Journal of Perinatal Medicine vol.35(2007), Supplement 2*
7. Trajkova K., Adamova G., **Hadzi-Lega M.** Neonatal outcome of fetal breech presentation after vaginal delivery versus cesarean section-our experience. *Journal of Perinatal Medicine vol.35(2007), Supplement 2*
8. Trajkova K., Adamova G., Samardziski I., **Hadzi Lega Mar.** Mortality rate among preterm delivered newborns. *Acta Obstetrica end Gynecologica Portuguesa, Supplement 1, 2008*.
9. **Hadzi Lega Mar.**, Stankova I., Trajkovski V. Comparison of lamellar body count and Lecithin/sphingomyelin values indicating fetal lung maturity. *News in perinatal medicine, Budva, 2004*.
10. **Hadzi-Lega Mar.**, Dimcev P., Hadzi Lega Mak. Ultrasound suspected fetal aneuploides confirmed by rapid fluorescent PCR of amniotic fluid. *1st South East European Congress in perinatal Medicine, Thessaloniki, Greece, 2006*.
11. **Hadzi-Lega Mar.**, Antovska V., Iliev V. Benefits of the 28-day perioperative transdermal estrogen regiment during vaginal hysterectomy. *2nd Congress for Gynecology and obstetrics of Macedonia, September 2003, Ohrid*.
12. **Hadzi-Lega Mar.**, Antovska V., Iliev V. Correlation between clinic and anatomical position of organs at stress incontinentio. *2nd Congress for Gynecology and obstetrics of Macedonia, September 2003, Ohrid*.
13. Petanovski Z, Dimitrov G, Ajdin B, **Hadzi Lega M.**, Sotirovska V, Matevski V, Stojkovska S, Saltirovski S, Suslevski D, Petanovska E. Impact of Body Mass Index (BMI) and age on the

- outcome of the IVF process. Contributions, Sec. Biol.Med MASA, XXXII, 1, 155-171 (2011) ISSN 0352-3254
14. Velkovska Nakova.¹, Krstevska B.², Dimitrovski Ch.³, Simeonova S.⁴, **Hadzi Lega M.**⁵, Serafimosi V.⁶. Prevalence of Thyroid Dysfunction and Autoimmunity in Pregnant Woman with Gestational Diabetes and Diabetes Type 1. Contributions, Sec. Biol. Med. Sci MASA XXXI 2, p.51-59 (2010) ISSN 0351-3254
 15. **Hadzi -Lega M.**, Daneva A. Evaluation of fetal heart rate during Amniocentesis; correlation with fetal karyotype. Macedonian Medical Review 2013 ; 67 (2)
 16. Snezana Jancevska^{1,2}, **Marija Hadži -Lega**^{1,2}. Disturbed warm chain: Neonatal hypothermia. Archives of public health 2013 Vol 5 No.1: 38-42, ISSN 185-7148
 17. Ana Daneva Markova¹, **Marija Hadži-Lega**¹, Arta Bina¹, Tanja Nikolova¹. Nuchal translucency and normal karyotype correlations and possibilities. Medicus 2013, vol.18 (2): 134-136
 18. Ana Daneva Markova¹, **Marija Hadži-Lega**¹, Milan Stefanović². Comparison of Foley Catheter and prostoglandin E2 tablets for the induction of labor at term. Acta Medica Medianae 2013;52(4):21-26.
 19. **Hadži-Lega M.**¹, Daneva Markova A.¹, Stefanovic M.², Girevski V.¹ Fetal fibronectin and phosphorilated insulin like growth factor binding protein-1 as predictors of spontaneous preterm delivery. Acta Medica Medianae 2014.
 20. **Hadzi-Lega Marija**¹, Daneva Markova Ana¹ I Stefanovic Milan². Cervical length and Phosphorilated insulin like growth factor binding protein-1 as the predictors of spontaneous preterm delivery in symptomatic women. Sanamed 2014
 21. **Hadži-Lega M.**¹, Daneva Markova A.¹. Combination of selected biochemical markers and cervical length in the prediction of impending preterm delivery in symptomatic patients, REF.CEOG 046/34: *An International Journal*

