

**UNIVERZITET U BEOGRADU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Dušica M. Kocijančić Belović**

**FETALNI BIOHEMIJSKI MARKERI U  
PREDVIĐANJU NEPOVOLJNOG  
MATERNALNOG I FETALNOG ISHODA  
TRUDNOĆE**

**doktorska disertacija**

**Beograd, 2018.**

**UNIVERSITY OF BELGRADE**

**SCHOOL OF MEDICINE**

**Dusica M. Kocijancic Belovic**

**FETAL BIOCHEMICAL MARKERS IN  
PREDICTION OF ADVERSE MATERNAL  
AND FETAL PREGNANCY OUTCOME**

**doctoral dissertation**

**Belgrade, 2018.**

Mentor:

Prof. dr Snežana Plešinc, vanredni profesor ginekologije i akušerstva, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Članovi Komisije:

Prof. dr Darko Plećaš, redovni profesor ginekologije i akušerstva, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof. dr Ana Savić Radojević, vanredni profesor medicinske i kliničke biohemije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof. dr Zorica Grujić, redovni profesor ginekologije i akušerstva, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Datum odbrane:2018.

Toplo zahvaljujem mentoru svoje teze Prof. dr Snežani Plešinac na stručnim i preciznim sugestijama tokom izrade rada, kao i na svesrdnoj ljudskoj podršci i savetima.

Zahvaljujem kolegini Ass.dr Jeleni Dotlić na nesebičnom trudu u primeni statističko-analitičkog modela u ovoj tezi.

Zahvaljujem svojoj porodici na neizmernoj ljubavi i iskrenom usmeravanju na mom profesionalnom i životnom putu.

Disertaciju posvećujem sinu Konstantinu

# FETALNI BIOHEMIJSKI MARKERI U PREDVIĐANJU NEPOVOLJNOG MATERNALNOG I FETALNOG ISHODA TRUDNOĆE

## REZIME

**Uvod:** Biohemijski markeri prvog i drugog trimestra, osim u skriningu hromozomopatija, pokazuju važnu i nesumnjivu povezanost sa maternalnim i fetalnim ishodom trudnoće kod pacijentkinja gde se radi o fetusu sa euplodnim brojem hromozoma. Smatra se da u osnovi najozbiljnijih komplikacija trudnoće, kao što su hipertenzija, abrupcija placente, intrauterusna restrikcija rasta ploda, mala telesna masa za gestacijsku dob i intrauterusna smrt ploda, osim sličnih faktora rizika, postoji i ishemijska bolest placente. Morfološke promene u građi placente direktno utiču na promenu u nivoima sekrecije biohemijskih markera:  $\beta$ HCG-a (beta humanog horionskog gonadotropina), PAPP-a (plasma protein A u vezi sa trudnoćom) u periodima od 11. do 14. nedelje, kao i HCG-a, AFP (alfa fetoproteina), uE3 (nekonjugovanog estriola) i inhibina A u periodu od 16. do 19. nedelje gestacije. Raznolikost biohemijskih markera je velika, ali se prednost daje onima koji se rutinski rade u kliničkoj praksi, ranije detektuju nego što je pojava prvih kliničkih manifestacija bolesti, kao i to da su u dobroj korelaciji sa ozbiljnošću komplikacija, uz što veću senzitivnost i specifičnost i manje troškove analize.

**Cilj:** Cilj rada je bio utvrditi korelaciju vrednosti biohemijskih markera skrininga prvog i drugog trimestra sa različitim komplikacijama trudnoće, analizirati period trudnoće kada se komplikacije javljaju, ispitati maternalni i fetalni morbiditet u vezi sa markerima, kao i neonatalni ishod trudnoća gde su pacijentkinje imale različite kategorije vrednosti navedenih markera.

**Materijal i metod:** Studija je bila klinička i prospektivna, sprovedena u periodu od 1.1.2013. do 01.07.2014. godine na Klinici za ginekologiju i akušerstvo (KGA) Kliničkog centra Srbije. U studiju su bile uključene 104 trudnice, sa monofetalnom trudnoćom nastalom prirodnim putem. U prvoj studijskoj grupi su bile 54 ispitanice

kod kojih su jedan ili više fetalnih biohemijskih markera prvog ili drugog trimestra imali vrednosti ispod 0,5 i preko 2 MoM-a, a u drugoj studijskoj grupi je bilo 50 ispitanica kod kojih su vrednosti ovih markera bile u opsegu od 0,5 do 2 MoM-a.

U periodu od 11. do 14. nedelje gestacije svim pacijentkinjama je urađen kombinovani prenatalni skrining I trimestra/DOUBLE test/, uz prethodno uredno datiranje trudnoće, u okviru koga se određuju vrednosti  $\beta$ HCG i PAPP-A iz krvi majke, izražene u MoM-ima. U slučaju prisutnih faktora rizika, pacijentkinjama je savetovan biohemijski skrining drugog trimestra (Triple test sa analizama horionskog gonadotropina / HCG/,  $\alpha$  fetoproteina /AFP/ i nekonjugovanog estriola /uE3/ ili Quadriple /Q test- analizom horionskog gonadotropina / HCG-a/,  $\alpha$  fetoproteina /AFP-a/, nekonjugovanog estriola /uE3/ i inhibina A.) Praćenjem kliničkog statusa trudnica, laboratorijskih parametara, kao i ultrasonografskim nadzorom fetusa, pratili smo pojavu određenih fetomaternalnih komplikacija: hipertenzija u različitim kliničkim oblicima, abrupcija placente, gestacijski dijabetes melitus, spontani pobačaj i prevremeni porođaj, prevremena pretermijska ruptura plodovih ovojaka (PPROM), rana i kasna intrauterusna smrt fetusa, intrauterusna restrikcija rasta, kao i neonatalni ishod. **Rezultati:** U našem istraživanju smo dokazali povezanost biohemijskih markera i nepovoljnog ishoda trudnoće. Povišene serumske vrednosti PAPP-A preko 2 MoM-a u prvom trimestru su korelirale sa pojavom abrupcije posteljice u ukupnom uzorku pacijentkinja i hipertenzijom u trećem trimestru, a postojala je statistički značajna razlika u pojavi hipertenzije u drugom i trećem trimestru, pojavi HELLP Sy i preeklampsije, između grupa pacijentkinja sa sniženim (ispod 0,5 MoM-a) i sa vrednostima između 0,5 i 2 MoM-a. Značajno više slučajeva hipertenzije u trećem trimestru je registrovano kod pacijentkinja sa sniženim vrednostima  $\beta$ HCG-a u prvom trimestru. Visoko statistički značajna razlika je postojala između grupa po parametru neonatalnog ishoda i prisustva različite neonatalne patologije, kada su posmatrane vrednosti  $\beta$ HCG-a prvog trimestra kod pacijentkinja sa različitim kategorijama vrednosti. Vrednost HCG-a drugog trimestra na Triple testu korelirala je sa grupom ukupnih komplikacija po tipu gubitka ploda (rani ili kasni pobačaj, rana ili kasna intrauterusna smrt ploda); povišene vrednosti HCG-a preko 2 MoM-a u drugom trimestru trudnoće (na Triple testu) korelirale su pozitivno sa pojavom abrupcije placente. Snižene vrednosti HCG-a u drugom trimestru (ispod 0,5 MoM-a) su korelirale sa hipertenzijom kao i različitim kliničkim

simptomima i znacima težih hipertenzivnih entiteta. Vrednosti AFP-a u drugom trimestru trudnoće (na Q testu) preko 2 MoM-a su korelirale sa težim formama hipertenzije u trudnoći i sa proteinurijom u drugom i trećem trimestru. Kod pacijentkinja sa sniženim vrednostima AFP-a (ispod 0,5 MoM-a) u drugom trimestru češće je registrovana rana fetalna smrt. Obzirom da su biohemijski markeri I i II trimestra trudnoće najznačajnije korelirali sa pojavom hipertenzivnog poremećaja u trudnoći ispitali smo ovu povezanost detaljnije logističkom regresijom i dali modele za predikciju hipertenzivnih poremećaja.

Prema urađenoj ROC analizi, jedini biohemijski marker koji se može koristiti za predviđanje hipertenzivnih poremećaja tokom trudnoće bio je AFP određivan između 16. i 19. gestacione nedelje. U slučaju da je AFP veći od 1,05 MoM pravilno bi se identifikovalo 80% žena koje bi razvile GH/PE u daljem toku trudnoće.

Vrednosti inhibina A na Q testu su bile uglavnom preko 2 MoM-a u slučaju prevremenog porođaja. Češći je bio loš maternalni ishod ako su pacijentkinje imale povišene koncentracije uE3, a lošiji neonatalni ishod ukoliko su imale snižene koncentracije uE3 u drugom trimestru. Težina bebe na rođenju je značajno pozitivno korelirala i sa serumskim vrednostima uE3 u drugom trimestru, a deca su na rođenju imala manju telesnu težinu ako je uE3 bio ispod referentnog opsega..

**Zaključak:** Naša prospektivna klinička studija ukazuje na značaj biohemijskih markera u predikciji različitih fetalnih i maternalnih komplikacija. Prednost ovakvih testova je to što se rutinski primenjuju u kliničkoj praksi i što kombinacijom vrednosti različitih markera možemo u ranim fazama gestacije anticipirati pojavu neke od komplikacija, i u sadejstvu sa parametrima kliničkog, laboratorijskog i sonografskog nalaza sprovesti dalji nadzor majke i fetusa po protokolima visoko rizičnih trudnoća.

**Ključne reči:** PAPP-A, HCG, estriol, inhibin, AFP, marker, trudnoća, komplikacije.

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Ginekologija i akušerstvo

# FETAL BIOCHEMICAL MARKERS IN PREDICTION OF ADVERSE MATERNAL AND FETAL PREGNANCY OUTCOME

## ABSTRACT

**Introduction:** Biochemical markers of the first and second trimester of pregnancy, show an important and indisputable correlation with the maternal and fetal outcome of pregnancy in patients with euploid chromosomal fetuses. It is believed that, in the basis of the most severe complications of pregnancy, such as hypertension, placental abruption, intrauterine restriction of fetal growth, low birth weight for gestational age and intrauterine fetal death, besides similar risk factors, there is also ischemic placental disease.

Morphological changes of placental structure directly affect the changes in the secretion levels of the biochemical markers:  $\beta$ HCG (beta human chorionic gonadotrophin), PAPP-A (pregnancy associated plasma protein A) in the period of 11.th-14.th gestational weeks, and HCG, AFP (alpha-feto protein), uE3 (unconjugated estriol) and inhibin A in the period from 16.th to 19.th weeks of gestation. The diversity of biochemical markers is high, but the advantage is given to those who are routinely being done in clinical practice, those who are previously detected than the onset of the first clinical manifestations of the disease, and which correlate with the seriousness of complications, with greater sensitivity and specificity and less analysis costs.

**Objective:** The aim of this study was to determine the correlation of the biochemical markers values of the first and second trimester screening with different complications of pregnancy, to analyze the period of pregnancy when complications occurred, to examine maternal and fetal morbidity related to markers, as well as the neonatal outcome of pregnancy, where the patients had different categories of markers values.

**Material and method:** The study was clinical and prospective, conducted in the period from 01.01.2013.th until 01.07.2014.th at the Clinic for Gynecology and Obstetrics of



the Clinical Center of Serbia. The study included 104 pregnant women, with a monofetal pregnancy, with natural way of conceiving. The first study group included 54 patients with values of one or more fetal biochemical markers of the first or second trimester below 0.5 and over 2 MoMs, and in the second study group there were 50 patients with the values of these markers in the range of 0,5 to 2 MoMs. In the period from the 11th to the 14th week of gestation, a combined prenatal screening of first trimester / DOUBLE test/ was performed for all patients, with a pre-orderly dating of the pregnancy, within which the values of  $\beta$ HCG and PAPP-A from the mother's blood were determined, expressed in MOMs . If the risk factors were being present, patients were advised to do biochemical screening of the second trimester (Triple test with chorionic gonadotropin / HCG /, alfa fetoprotein / AFP / and unconjugated estriol / uE3 / or Quadruple / Q test-chorionic gonadotropin / HCG /, alfa fetoprotein / AFP /, unconjugated estriol / uE3 / and inhibin A). Following the clinical status of pregnant women, laboratory parameters, and ultrasonographic monitoring of the fetus, we observed the occurrence of certain fetal and maternal complications: hypertension in various clinical forms, placental abruption, gestational diabetes mellitus, spontaneous abortion and premature labor, preterm premature rupture of membranes (PPROM), early and late intrauterine fetal death, intrauterine growth restriction, and neonatal outcome.

**Results:** In our research we have demonstrated the correlation between biochemical markers and adverse pregnancy outcomes. Increased serum PAPP-A values over 2 MoMs in the first trimester, correlated with the occurrence of placental abruption in the overall patient sample and hypertension in the third trimester, and there was statistically significant difference in the onset of hypertension in the second and third trimesters, HELLP Sy and preeclampsia , between patient groups; below 0.5 MoMs and with values between 0.5 and 2 MoMs. Significantly more patients with hypertension in the third trimester , were registered in women with reduced values of  $\beta$ HCG in the first trimester. A high statistically significant difference existed between the groups with different  $\beta$ HCG values of the first trimester by the neonatal outcome parameter. The HCG of the second trimester on the triple test correlated with a total complications of fetal loss (early or late abortion, early or late intrauterine fetal death); elevated HCG levels over 2 MoMs in the second trimester of pregnancy (in the Triple test) correlated positively with the occurrence of placental abruption. Reduced values of HCG in the

second trimester (below 0.5 MoMs) correlated with hypertension as well as various clinical symptoms and signs of severe hypertensive entities. AFP values in the second trimester of pregnancy (in Q test) over 2 MoMs correlated with severe forms of hypertension in pregnancy and with proteinuria in the second and third trimesters. In patients with reduced AFP values (below 0.5 MoMs) in the second trimester, early fetal death more often occurred. Considering that the biochemical markers of first and second trimester of pregnancy most correlated with the occurrence of hypertensive disorder, we examined this connection more detailed by logistic regression, and gave models for the prediction of hypertensive disorders. According to the performed ROC analysis, the only biochemical marker that can be used to predict hypertensive disorders during pregnancy was AFP determined between the 16th and 19th gestation weeks. In the event that AFP is greater than 1.05 MoM, 80% of women who develop gestational hypertension/preeclampsia (GH / PE) in the course of pregnancy could be correctly identified. The values of inhibin A in the Q test were mostly over 2 MoMs in the case of premature labor. A poor maternal outcome more often occurred if patients had elevated uE3 concentrations, and a poor neonatal outcome, if they had reduced concentrations of uE3 in the second trimester. The birth weight had significantly positive correlation with the serum values of uE3 in the second trimester, and the birth body weight was lower if uE3 was below the reference range.

**Conclusion:** Our prospective clinical study points to the importance of biochemical markers in the prediction of various fetal and maternal complications. The advantage of such tests is that they are routinely done in clinical practice and that we can anticipate the appearance of some of the complications in the early stages of gestation, by combining the values of different markers. Considering biochemical markers values with the parameters of the clinical and sonographic findings, we can manage monitoring of the mother and fetus according to the protocols of high-risk pregnancies.

**Key words:** PAPP-A, HCG, estriol, inhibin, AFP, marker, pregnancy, complications.

Scientific field: Medicine

Narrow scientific field: Gynecology and obstetrics

# SADRŽAJ

<b>1.UVOD</b> .....	1
1.1.PRENATALNI SKRINING.....	1
1. 2. PLACENTA I FETO-MATERNALNE KOMPLIKACIJE TRUDNOĆE.....	3
1.3. BIOHEMIJSKI MARKERI I FETOMATERNALNE KOMPLIKACIJE TRUDNOĆE.....	4
1.4. HUMANI HORIONSKI GONADOTROPIN ( HCG) I FETOMATERNALNE KOMPLIKACIJE.....	5
<i>1.4.1. HCG i hipertenzija u trudnoći.....</i>	<i>7</i>
<i>1.4.2. HCG intrauterusna restrikcija rasta ploda(IUGR).....</i>	<i>9</i>
<i>1.4.3. HCG i abrupcija placente.....</i>	<i>11</i>
<i>1.4.4.HCG i prevremeni porođaj.....</i>	<i>12</i>
<i>1.4.5 HCG i intrauterusna smrt ploda.....</i>	<i>14</i>
<i>1.4.6. HCG i gestacijski dijabetes.....</i>	<i>15</i>
1.5. PLAZMA PROTEIN POVEZAN SA TRUDNOĆOM –PREGNANCY ASSOCIATED PLASMA PROTEIN (PAPP-A) I FETOMATERNALNE KOMPLIKACIJE.....	16
1.6. ALFA FETO PROTEIN (AFP) I FETOMATERNALNE KOMPLIKACIJE.....	17
1.7. NEKONJUGOVANI ESTRIOL ( $\alpha$ E3) I FETOMATERNALNE KOMPLIKACIJE.....	19
1.8. INHIBIN A I FETOMATERNALNE KOMPLIKACIJE.....	19
<b>2. CILJEVI</b> .....	21
<b>3. MATERIJAL I METODOLOGIJA</b> .....	22
3.1.IZBOR ISPITANICA I KRITERIJUMI UKLJUČIVANJA U STUDIJU.....	22
3.2.PARAMETRI KOMBINOVANOG SKRININGA U TRUDNOĆI.....	23
3.3.PARAMETRI MATERNALNOG NADZORA.....	24
3.4.PARAMETRI FETALNOG NADZORA.....	26
3.5.STATISTIČKA ANALIZA PODATAKA.....	28

<b>4.REZULTATI</b> .....	32
4.1.PARAMETRI LIČNE, PORODIČNE I REPRODUKTIVNE ANAMNEZE U UKUPNOM UZORKU ISPITANICA.....	32
4.2.REZULTATI KOMBINOVANOG SKRININGA U UKUPNOM UZORKU ISPITANICA.....	34
4.3.FETO-MATERNALNE KOMPLIKACIJE U UKUPNOM UZORKU ISPITANICA.....	36
4.4.PARAMETRI SONOGRAFSKOG NADZORA FETUSA U UKUPNOM UZORKU ISPITANICA.....	43
4.5.ISHODI TRUDNOĆA U UKUPNOM UZORKU ISPITANICA.....	46
4.6.KORELACIJE BIOHEMIJSKIH MARKERA SA FETO-MATERNALNIM KOMPLIKACIJAMA I ISHODOM TRUDNOĆE.....	50
4.7.KATEGORIJE VREDNOSTI BIOHEMIJSKIH MARKERA U KORELACIJI SA GESTACIJSKIM KOMPLIKACIJAMA.....	80
4.8.MODELI PREDIKCIJE HIPERTENZIVNIH POREMEĆAJA U TRUDNOĆI NA OSNOVU VREDNOSTI BIOHEMIJSKIH MARKERA.....	95
<b>5.DISKUSIJA</b> .....	99
<b>6. ZAKLJUČCI</b> .....	127
<b>7. LITERATURA</b> .....	136

# 1. U V O D

Zdravo potomstvo i očuvanje maternalnog i fetalnog zdravlja, jedan je od iskonskih imperativa koji nije promenio smisao ni u savremenom dobu. Privilegija ženskog bića za rađanjem novog života počinje procesom oplodjenja. Postoje veoma izražene anatomske, fiziološke i biohemijske promene kao adaptacija na trudnoću.

Postojanjem brojnih kliničkih, laboratorijskih i ultrasonografskih parametara maternalnog i fetalnog nadzora omogućava se detaljna kontrola trudnoće.

Razvojem novih tehnologija, omogućen je kontinuiran monitoring stanja majke i fetusa, anticipiranje komplikacija kao i pravovremena odluka o načinu i vremenu terminacije trudnoće.

## 1. 1. PRENATALNI SKRINING

U savremenoj medicinskoj praksi sve je izraženija potreba za uvođenjem skrininga. Skrining je neinvazivni test za identifikaciju i eliminaciju ispitanika koji nisu zahvaćeni određenim kliničkim entitetom, tj. onih koji su pod značajnim rizikom za pojavu bolesti. Skrining u trudnoći podrazumeva identifikaciju potencijalnih fetalnih poremećaja, uz obavezno poštovanje etičkih načela, dobre informisanosti roditelja i dobijanje informisanog pristanka za ispitivanje (1). Roditeljima kao učesnicima skrininga potrebno je detaljno objasniti svrhu, dobijene rezultate, kao i eventualnu potrebu za daljnim dijagnostičkim procedurama nakon dobijenih rezultata.

Jedan od parametara koji pozitivno korelira sa postojanjem češćih perinatalnih komplikacija i povećanim maternalnim i fetalnim morbiditetom je životna dob majke. Češće su komplikacije: gestacijski dijabetes, preeklampsija, prevremeni porođaj, intrauterusna smrt ploda i veća neonatalna smrtnost, ali i hromozomopatije i defekti neuralne cevi (2).

Faktor životnog doba majke se ne može posmatrati kao izolovani faktor rizika za pojavu određenih kliničkih entiteta, jer se i kod trudnica mlađe životne dobi (ispod 35 godina) mogu javiti hromozomski poremećaji ploda, kao i različite maternalne i fetalne komplikacije. Još 1866. godine dr John Langdon Daun je opisao novorođenčad sa

trizomijom dvadeset prvog hromozoma: “prevelika koža u odnosu na telo, mali nos i pljosnato lice”.

Dr Jerome Lejeune je 1959. godine proučavajući citogenetiku, uočio postojanje prekobrojnog dvadeset prvog somatskog hromozoma (3).

Ono što je danas dobro poznato je to da svaka trudnica nosi rizik da ima fetus sa nekom od hromozomopatija, ali da je početni rizik uslovljen godinama starosti, a individualni rizik za svaku pacijentkinju osim godina starosti, uključuje i parametre skrining testova koji se rade tokom trudnoće.

Sedamdesetih godina prošlog veka 5% trudnoća su činile trudnice životne dobi 35 godina i više, sa visokom procentom učešća u ukupnoj grupi trudnica sa hromozomopatijama. Osamdesetih godina se, osim godina majke u prenatalnom skriningu u trudnoći, koriste i biohemijski markeri i ultrasonografski pregled, dok se već devedesetih godina uveliko koristi i merenje debljine nuhalnog nabora plodanuhalna translucenca (NT). Više od jedne decenije unazad za uspešan prenatalni skrining prvog trimestra, osim maternalnog životnog doba, koriste se kombinacije različitih biohemijskih parametara (Double, Triple, Quadriple testa), ultrazvučnih parametara (dužina teme trtica- crown rump lentgh -CRL, merenje nuhalnog nabora - NT), prisustvo odnosno odsustvo nosne kosti, trikuspidalna regurgitacija, protok u duktusu venosus-u ploda, kao i njihovo međusobno kombinovanje (4).

Smatra se da je stopa lažno pozitivnih rezultata biohemijskog skrininga u prvom trimestru manja od 3%, dok je stopa detekcije oko 75% (5).

Predmet istraživanja brojnih studija je upravo uporedna validnost skrininga prvog i drugog trimestra. Rezultati velike multicentrične studije u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) ukazuju na to da je skrining prvog trimestra rađen u 11. nedelji trudnoće validniji nego Quadriple skrining test drugog trimestra, ali i rađen u 13. nedelji daje slične rezultate (6).

Biohemijski markeri prvog i drugog trimestra, osim u skriningu hromozomopatija, pokazuju važnu i nesumnjivu povezanost sa maternalnim i fetalnim ishodom trudnoće kod pacijentkinja gde se radi o fetusu sa euplodnim brojem hromozoma.

Rezultati istraživanja velike multicentrične SURUSS studije (Serum Urine and Ultrasound Screening Study -SURUSS), koja je obuhvatila preko 45 000 trudnica, ukazuju na važnost i obavezu izvođenja kombinovanog skrininga prvog trimestra za sve trudnice, dok za trudnice koje se ne jave u nadležnu ustanovu tercijarnog tipa tokom prvog trimestra, savetuje se skrining drugog trimestra u periodu od 14. do 20. nedelje trudnoće, najbolje Quadriple test (7).

## **1.2. PLACENTA i FETOMATERNALNE KOMPLIKACIJE TRUDNOĆE**

Posteljica (placenta) kao novi organ ima ekstremno važnu ulogu u razvoju fetusa: respiratornu u smislu razmene gasova, nutritivnu, ekskretornu, zaštitnu i kao hormonski aktivan organ. Tokom druge nedelje embrionalnog razvoja diferencira se trofoblast, čije ćelije formiraju disk i početnu granicu između endometrijuma i embriona. Trofoblastne ćelije se diferenciraju u trofoblast (centralni trofoblast i ekstravilozni trofoblast) i u periferni sinciotrofoblast. Većina ćelija trofoblasta ima izraženo velika jedra i formira sincicijum. Nakon najranijeg razvoja trofoblastnog tkiva, dešava se čitava kaskada reakcija; formiranje uteroplacentnih krvnih sudova, čupica kao i umbilikalnih krvnih sudova (8).

Posteljica kao organ ima diskoidni oblik, dimenzije oko 20x18 cm, kompletno formirana teži između 400 i 500 g i svoj kompletan razvoj dostiže do 36. nedelje gestacije. Smatra se da nakon toga ona nastavlja samo postupak maturacije (9). Normalan postupak placentacije koji se dešava tokom prvog trimestra dovodi do degeneracije unutrašnjeg i srednjeg mišičnog sloja u procesu endovaskularne invazije, koji se zamenjuje hijalinom i fibrinom, i na tom mestu dolazi do invazije trofoblastnih ćelija. U drugoj fazi trofoblast zahvata segment arterija arcuata koje su u miometrijumu. Ovaj proces je najintenzivniji između 16. i 20. nedelje trudnoće, i to predstavlja period najvećeg pada rezistencije kroz uteroplacentnu cirkulaciju. Zbog izuzetno malog broja glatkih mišičnih ćelija, ovako morfološki izmenjeni krvni sudovi postaju relativno neosetljivi na vazokonstriktorne supstance, te je građa uteroplacentnog vaskularnog korita prilagođena normalnom nutritivnom i respiratornom snabdevanju fetusa.

U uslovima patološke placentacije, navedene promene bivaju ograničene samo na decidualni segment spiralnih arterija, iz još uvek nedovoljno poznatih razloga, te se povećava vaskularni otpor kroz uteroplacentnu mrežu (10).

Placenta je bogat vaskularni i endokrini organ. Predmet je mnogih istraživanja u smislu povezanosti sa patološkim ishodima trudnoće.

Smatra se da u osnovi najozbiljnijih komplikacija trudnoće, kao što su hipertenzija, intrauterusna restrikcija rasta ploda i mala telesna masa za gestacijsku dob stoje slični faktori rizika: socioekonomski status, godine, paritet, prethodna akušerska anamneza navedenih stanja, povišen indeks telesne mase /BMI/, a njihova pojava u trudnoći se povezuje sa postojanjem "ishemijske bolesti placente" (11).

### **1.3. BIOHEMIJSKI MARKERI I FETOMATERNALNE KOMPLIKACIJE TRUDNOĆE**

U svakodnevnoj kliničkoj praksi, kao što je rečeno, veoma uspešno se primenjuje skrining prvog i drugog trimestra trudnoće u otkrivanju fetalnih anomalija, najviše hromozomopatija. U cilju selekcije pacijentkinja za prenatalnu invazivnu dijagnostiku, primenjuje se jednostavan neinvazivan biohemijski i ultrasonografski, tj. kombinovani skrining. Iz rezultata biohemijskog skrininga mogu se dobiti, ne samo informacije o riziku za defekt neuralne tube i hromozomopatije, već i o riziku od nepovoljnog fetomaternalnog ishoda.

Kako se izračunava rizik? Standardizovane vrednosti ovih hormona u trudnoći su definisane za određenu populaciju i datu gestacijsku nedelju. Medijana je srednja vrednost u distribuciji svih testiranih pacijentkinja u istoj laboratoriji. Medijana je tako predstavljena da je polovina rezultata ispitanica ispod ove vrednosti a polovina iznad. MEDIJANA ima vrednost 1. Vrednost medijane je izračunata za svaki marker prvog i drugog trimestra. Odstupanja od ove vrednosti se označavaju kao „umnošci medijane“ - /multiple of median-MoM/, i značajni su pokazatelji za kontrolu trudnoće. Ukoliko je vrednost MoM- a 2 to znači da postoji duplo veći rizik za pojavu nekog od poremećaja



u odnosu na trudnoću bez rizika. Vrednosti MoM-a se dalje koriguju prema individualnim karakteristikama pacijentkinja: indeks telesne mase, pušenje, etnička pripadnost ili prisustvo insulin zavisnog dijabetes melitusa. Korekcija za ove faktore se vrši na način koji je specifičan za datu laboratoriju (12).

Vrednosti MoM-a za svaki biohemijski marker se grafički prikazuju Gaussovom distribucijom gde se uočava verovatnoća pojavljivanja patološkog supstrata u odnosu na pravu liniju tj. trudnoće pod rizikom i trudnoće bez rizika (13).

Gestacijska starost se određuje prema anamnestičkim podacima o poslednjem menstrualnom ciklusu i vrednostima parametra –CRL(crown rump lentgh-dužina teme-trtica).Rezultati velike SURUSS studije antenatalnog skrininga iz 2003. godine ukazuju na značaj kombinovanog skrininga prvog trimestra na aneuploidije ali i na prikaz zajedničkog rizika koji daju skrining prvog i drugog trimestra, čime se smanjuje rizik od neracionalne selekcije pacijentkinja za prenatalnu invazivnu dijagnostiku (7).

Važno je napomenuti da se prilikom testiranja moraju uvažiti i korekcije od strane odgovarajućeg softvera za trudnoće nastale iz asistiranih reproduktivnih tehnologija kao i za multifetalne trudnoće.

#### **1.4. HUMANI HORIZONSKI GONADOTROPIN ( HCG) I FETOMATERNALNE KOMPLIKACIJE**

Humani horionski gonadotropin (HCG) je glikoproteinski hormon sastavljen od 244 aminokiseline, heterodimer, sa dve subjedinice u sastavu ( $\alpha$  i  $\beta$ ). Spajanjem viloznog citotrofoblasta i ekstraviloznog invazivnog citotrofoblasta nastaju ćelije sinciotrofoblasta oplodene jajne ćelije koje luče HCG. Može se veoma rano detektovati u maternalnoj krvi, prosečno oko sedmog dana od procesa koncepcije. Potom ga luči placentalno tkivo. Ima ulogu održavanja žutog tela na početku trudnoće, čime se obezbeđuje adekvatno lučenje progesterona. Delujući preko receptora luteinizirajućeg hormona (LH), HCG stimuliše sintezu estradiola, 17-hidroksiprogesterona, relaksina i inhibina (14).

Postoje mišljenja da HCG učestvuje u sprečavanju odbacivanja fetusa kao alografta. Vrednosti se mogu meriti u krvi ili u urinu, čime se inicijalno dokazuje postojanje

trudnoće, ali je moguće pratiti i trend porasta vrednosti u slučaju postojanja gestacijske trofoblastne bolesti.

U patološkim stanjima kao što je ektopična trudnoća, vrednost HCG-a ima nepravilan rast. Alfa ( $\alpha$ ) subjedinica se sastoji od 92 aminokiseline koja odgovara sastavu tioreostimulirajućeg- (TSH), luteinizirajućeg-(LH) i folikulostimulirajućeg (FSH) hormona, dok beta subjedinica ( $\beta$  HCG) ima 145 aminokiselina koje su slične sastavu LH-a. U napredovanju trudnoće, koncentracije alfa i beta subjedinica se izjednačavaju, a pik lučenja HCG- a je negde oko desete nedelje gestacije.

Vreme dupliranja koncentracije je oko  $30.9 \pm 3.7$  sati. Merenje vrednosti u krvi tj.serumu je preciznije i registruje se pomoću metoda hemiluminescencije ili fluorometrijskog imunoeseja gde se mogu detektovati vrednosti preko 5 mIU/mL (15).

Nova istraživanja ukazuju na specifičnost morfološke gradje, samim tim i funkcije HCG-a. Naime, dok je HCG proizveden sekrecijom ćelija sinciotrofoblasta, ćelije ekstraviloznog invazivnog citotrofoblasta luče varijantu hiperglikoziliranog HCG-a. Prema radovima autora iz 2009. godine ukazuje se na značaj ovog autokrinog faktora koji kontroliše proces incijacije implantacije . Raznolikost molekula HCG-a se može videti u prisustvu u različitim oblicima-regularni HCG, glikozilirani HCG i glikozilirana beta subjedinica HCG-a. U zavisnosti od komplikacija trudnoće-biohemijska trudnoća, ektopična trudnoća, spontani pobačaj, hipertenzija tokom trudnoće i drugo, tri biohemijska oblika ovog molekula su prisutni u različitim koncentracijama (16).

Smatra se da su vrednosti beta subjedinice HCG-a povišene kod pacijentkinja sa Daunovim sindromom fetusa (Sy Down) i to se detektuje na oba biohemijska skrininga. Vrednost ukupnog HCG- a ima manju mogućnost predikcije hromozomopatije od beta subjedinice, pogotovo u prvom trimestru (17).

Beta HCG treba raditi kao sastavni deo skrininga prvog trimestra u periodu od 9. do 13.+6 nedelje gestacije, ili još preciznije u periodu kada se radi i ultrasonografski skrining od 11. do 13.+6 nedelje, te zajedno daju kombinovani Double test. U drugom trimestru HCG se može raditi u periodu od 14. do 20. nedelje gestacije, najbolje u periodu od 16. do 18. nedelje u sklopu skrininga drugog trimestra, tj.Triple ili Quadriple (Q) testa, u kombinaciji sa drugim markerima testa.

Istraživanja koja su sprovedena u našem radu i drugim kliničkim studijama su ukazala na važnost korelacije biohemijskih markera skrininga prvog i drugog trimestra i nepovoljnog fetomaternalnog ishoda.

#### **1.4.1. HCG I HIPERTENZIJA U TRUDNOĆI**

Patomorfološke promene koje nastaju na posteljici kod hipertenzije u trudnoći, prevenstveno težih hipertenzivnih entiteta sa poremećajem biohemijskih parametara bubrežne i hepatične funkcije, sa trombocitopenijom (sa ili bez proteinurije), su formiranje fibrinskih naslaga i kalcifikacija, kao i prevremena maturacija posteljice. Posledično, se vrednosti HCG-a menjaju kod hipertenzivnog sindroma u trudnoći (18).

Etiopatogenetskim mehanizmima hipertenzivnih poremećaja u trudnoći se oduvek poklanjalo dosta pažnje. Kod ovih trudnica se zapaža porast nekih citokina: interleukina (IL) 1 i 6, tumor necrosis factora (TNF) alfa, endotelina, faktora agregacije trombocita, neuropeptida gama i lipidne peroksidaze. S druge strane, zapaža se smanjenje koncentracije azot monoksida (NO) i koncentracije IgG i IgA. Sa aspekta patofizioloških mehanizama, pretpostavljeni mehanizmi su: neodgovarajući imunološki odgovor trudnice, tj.poremećaj imunološke tolerancije, senzibilnost vaskularne mreže na presorne supstance, poremećan odnos prostaciklina i tromboksana. Posledica je aktivacija hemostatskog sistema, taloženje fibrina na oštećenim krvnim sudovima i poremećaj normalnih mehanizama koagulacije krvi (19).

Danas se ipak najviše pažnje posvećuje biohemijskim markerima u predikciji hipertenzivnih entiteta sa poremećajem biohemijskih parametara bubrežne i hepatične funkcije, sa smanjenim brojem trombocita (sa ili bez proteinurije) a to su: vaskularni endotelni faktor rasta-Vascular endothelial growth factor (VEGF), Placentni faktor rasta-Placental growth factor (PIGF), rastvorljiva FMS-slična tirozinu kinaza- Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 (sflT 1), Protein adhezivnosti vaskularnih ćelija -Vascular cell adhesion protein 1 (VCAM), P selectin, placentni protein 13-Placental Protein (PP 13), metaloproteinaza -Metalloprotease (ADAM 12) visfatin, pentraxin-Pentraxin-related protein PTX3, ali i markerima skrininga koji se rutinski primenjuju.

Raznolikost biohemijskih markera je velika, ali se prednost daje onima koji se ranije detektuju nego što je pojava prvih kliničkih manifestacija bolesti, kao i markerima koji su u dobroj korelaciji sa ozbiljnošću komplikacija, uz što veću senzitivnost i specifičnost i manje troškove analize (20).

Važan podatak koji se navodi u velikoj SURUSS studiji, je neophodnost razmatranja vrednosti pri kojima se detektuje rizik pojave određenih komplikacija. Naime, prema podacima iz literature koji se bave problematikom skrininga uz citiranje SURUSS kriterijuma, granične vrednosti koje predstavljaju ozbiljan rizik komplikacija, kako u smislu hromozomopatija, tako i u smislu nepovoljnog fetomaternalnog ishoda, su u slučaju markera skrininga prvog trimestra ispod 0,3, tj. preko 5,0 MoM-a, a u drugom trimestru ispod 0,3, tj. preko 3,0 MoM-a (21). Naravno da su navedene vrednosti ekstremne, i da se komplikacije pojavljuju i pri vrednostima koje su u navedenom opsegu.

Prema nekim podacima iz literature, kod hipertenzivnih poremećaja u trudnoći,  $\beta$ HCG prvog trimestra izražen u MoM-ima nije imao visoku prediktivnu vrednost hipertenzije, u odnosu na PAPP-A, i neke druge biohemijske markere placente (PIGF i ADAM 12) u kombinaciji sa vrednostima srednjeg arterijskog pritiska (22). Prema vrednostima velike meta analize kanadskih autora iz 2008. godine zaključeno je da su niže vrednosti  $\beta$ HCG-a prvog trimestra (ispod 0,5 MoM-a) povezane sa nekim od loših ishoda trudnoće. S druge strane povišene vrednosti HCG-a preko 3,0 MoM-a su povezane sa lošim perinatalnim ishodom, pogotovo u kombinaciji sa povišenim vrednostima Plazma proteina povezanim sa trudnoćom-pregnancy associated plasma protein (PAPP-A)(23).

Interesantna su i istraživanja autora iz 2005. godine koji su uzeli u obzir parametre Q testa preko 33 000 monofetalnih trudnoća, posebno klasifikujući vrednosti markera ispod 0,5 MoM-a i preko 2,0 MoM-a prema Gaussovoj raspodeli, pa potom analizirali njihovu povezanost sa nepovoljnim perinatalnim ishodom. Zaključeno je da su povišene vrednosti HCG-a i inhibina A blisko povezane sa svim ispitivanim lošim ishodom: prevremeni porođaj pre 32. nedelje gestacije, mala porođajna masa ispod 5. i ispod 10. percentila rasta, spontani pobačaj pre 24. nedelje, intrauterusna smrt ploda posle 24. nedelje, ali konkretno i sa pojavom hipertenzivnih poremećaja. Povišene vrednosti HCG-a preko 1,0 MoM-a u kombinaciji sa povišenim vrednostima alfa fetoproteina

(AFP) su bile usko povezane sa pojavom hipertenzivnih entiteta sa poremećajem biohemijskih parametara bubrežne i hepatične funkcije, sa smanjenim brojem trombocita (sa ili bez proteinurije).

Zaključak rada je bio da nijedan marker zasebno ne doprinosi adekvatnoj predikciji komplikacija, koliko u kombinaciji sa drugim markerima Q testa (24).

Konkretni rezultati italijanske dvogodišnje prospektivne studije gde je ispitivana povezanost različitih markera i maternalnih karakteristika u vezi sa pojavom hipertenzivnih poremećaja u trudnoći (gestacijska hipertenzija, rana i kasna hipertenzija sa poremećajem parametara bubrežne i hepatičke funkcije, uz trombocitopeniju, sa ili bez proteinurije) nedvosmisleno ukazuju na izrazitu povezanost vrednosti  $\beta$ HCG-a prvog trimestra koje su uglavnom ispod 1,0 MoM-a sa nekim od hipertenzivnih poremećaja (25).

#### **1.4.2. HCG I INTRAUTERUSNA RESTRIKCIJA RASTA PLODA (IUGR)**

Incidenca intrauterusnog zastoja u rastu ploda u razvijenim zemljama je 4 do 8%, a u zemljama u razvoju oko 6 do 30%. Klinički entiteti koji se mogu javiti u vezi sa restrikcijom rasta ploda su: prematurusi sa malom telesnom masom za gestacijsku dob, neonatusi sa malom telesnom masom za gestacijsku dob i prematurusi sa odgovarajućom telesnom masom za gestacijsku dob. U širokoj upotrebi su različite tabele percentila rasta, prema kojima se restrikcija rasta terminskog deteta stavlja na krivu ispod 10. percentila; primena ovih tabela ima svoje nedostatke, obzirom da ovi neonatusi mogu biti dobrog kliničkog stanja. Jedan od veoma čestih uzroka restrikcije rasta je upravo placentni faktor (26).

Obzirom da je sinciotrofoblast u direktnoj vezi sa maternalnim krvotokom, njegova građa i funkcija izraženo utiču na transport i razmenu gasova i hranljivih materija, kao i produkata metabolizma na nivou uteroplacentne cirkulacije. Primenom novih tehnologija imunofluorescencije i imunohistohemije se može uočiti morfološka promena na nivou placentnog tkiva u smislu apoptoze ćelija sinciotrofoblasta i trofoblasta. Ove promene se za sada odnose na kasniji tok trudnoće, tj. treći trimestar i neophodna su dalja ispitivanja za period rane gestacije (27).

Redukcija uteroplacentnog protoka je jedan od glavnih krivaca “pada” fetalnog metabolizma, što je uvod u poremećaj fetalnog rasta. Tako se uočava niži nivo fetalne glikemije, smanjene rezerve glikogena, sniženje koncentracije esencijalnih aminokiselina, povećanje fetalne koncentracije triglicerida zbog mobilizacije iz rezerva masti, kao i hipoinsulinemija. Mnogi različiti faktori mogu uticati na metaboločki status majke, time i stanje uteroplacentne cirkulacije (egzogeni toksini, infekcije, genetski faktori, nutritivne navike i pušački status), ali najčešći uzrok ovakvih promena koje su uzročno posledične je upravo hipertenzija u trudnoći (28).

Najveći rizik lošeg perinatalnog ishoda kod fetusa sa restrikcijom rasta je u slučajevima superponirane hipertenzije u trudnoći na hroničnu hipertenziju, te se hipertenzivni poremećaji i IUGR vrlo često udruženo pojavljuju. Smatra se da fetusi iz trudnoća sa restrikcijom rasta kod blažih oblika hipertenzije u trudnoći i fetusi iz trudnoća sa hroničnom hipertenzijom majke, imaju sličnu kondiciju na rođenju i neposrednom neonatalnom toku. Hipoksemija fetusa iz ovih trudnoća je vrlo često povezana sa kasnijom policitemijom, hiperkapnijom i acidozom neonatusa (29).

Autori koji se bave ovom problematikom podsećaju da su osnovne antepartalne komplikacije trudnoća sa restrikcijom rasta ploda: oligoamnion, fetalni distress i rizik od mrtvorodenosti. Intrapartalne komplikacije mogu biti: fetalna hipoksija i posledična acidoza kao i povećana stopa operativnog završavanja porođaja. Zato je neophodno podsetiti na važnost antepartalnog nadzora koji prednost daje Dopler sonografiji fetoplacentne cirkulacije (merjenja koja se sprovode na nivou a.umbilicalis i a.cerebri mediae) i merenju biofizičkog profila fetusa (BFP), te da je ekspektativni pristup moguć dok ne postoji dugotrajno prisustvo end dijastolnog bloka kao i reverzije protoka u dijastoli (30).

Studija iz 2000.godine sa preko 5500 monofetalnih trudnoća gde su trudnice rutinski podvrgnute kombinovanom skriningu prvog trimestra, potvrđuje povezanost vrednosti  $\beta$ HCG-a i lošeg perinatalnog ishoda. Naime, niske vrednosti  $\beta$ HCG-a prvog trimestra imaju prediktivnu vrednost za razvoj hipertenzije u trudnoći sa poremećajem biohemijskih faktora bubrežne i hepaticke funkcije i trombocitopenijom (sa ili bez proteinurije) kao i za intrauterusni zastoj u rastu ploda (IUGR). Objašnjenje za niske

vrednosti  $\beta$ HCG prvog trimestra treba tražiti u manjem obimu placente i patološkoj vaskularizaciji, dok se u kasnijoj gestaciji povišene vrednosti HCG-a drugog trimestra mogu objasniti reaktivnim povećanjem kao rezultat hipoperfuzije na nivou utero-placentne jedinice (31).

Smatra se da povišene vrednosti HCG-a drugog trimestra, mogu ukazati na mogućnost lošeg perinatalnog ishoda. Prema podacima iz istraživanja iz 2003. godine visoke vrednosti HCG-a preko 4,0 MoM-a su bile povezane sa malom masom za gestacijsku dob na rođenju i hipertenzivnim poremećajima u 22,5 % slučajeva u studijskoj grupi, dok kod trudnica sa ekstremno visokim vrednostima HCG-a, preko 10 MoM-a u 92% slučajeva se javlja težak perinatalni ishod, u smislu teške restrikcije rasta ploda sa neonatalnim komplikacijama, abrupcija placente kao i teži hipertenzivni poremećaji (32).

Intrauterusni zastoj ploda kao komplikaciju, u kombinaciji sa hipertenzivnim poremećajima i/ili prematuritetom treba najozbiljnije shvatiti, zbog izraženog morbiditeta kao i zbog rizika od pojave kasnijih neuroloških sekvela.

#### **1.4.3. HCG I ABRUPCIJA PLACENTE**

Prevremeno odlublivanje normalno usađene posteljice (abrupcija posteljice) je teška komplikacija, obično izazvana hipertenzivnim poremećajima težeg stepena. Uzroci mogu biti i mehanički (trauma), kratak pupčanik, povećana količina plodove vode (polihidramnion) i multifetalna trudnoća. Abrupcija placente komplikuje 1% trudnoća. Po svom obimu može biti parcijalna i kompletna, a prema stepenu težine koja korelira sa kliničkom slikom, 48% abrupcija je lakšeg stepena, dok je 24% teškog stepena (33).

Iza kliničke slike stoji bogata vaskularna patologija, oštećenje krvnih sudova uteroplacentnog korita, koji zbog dugotrajnog vazospazma i oštećenja endotela gube svoj integritet. Krvarenje najpre počinje u bazalnoj decidui, nakon čega se formira uglavnom retroplacentarni hematoma koji sve više odlubljuje tkivo placente. Ako se krvarenje nastavi i u miometrijum, nastaje Kuvelerov sindrom (Sy Couvelaire), a trudnica u odmaklom stadijumu kaskade može dobiti potrošnu koagulopatiju (34).

U rezultatima istraživanja iz 1999. godine utvrđeno je da se vrednosti HCG povećavaju u trudnoćama sa rizikom od abrupcije placente ali da su tu uključeni i drugi rizikofaktori. Naime, smatra se da ono što leži u osnovi patogeneze hipertenzivnih kliničkih entiteta sa poremećajem biohemijskih faktora, trombocitopenijom (sa ili bez proteinurije) i IUGR-a stoji i kao moguć činioc aburpcije- placentna hipoperfuzija i vaskularne promene. Takođe, rizik za pojavu komplikacija je bio čak 69% ukoliko su i vrednosti AFP-a bile povišene i to preko 2,5 MoM-a (35).

#### **1.4.4. HCG I PREVREMENI POROĐAJ**

Prevremeni porođaj je jedan od najvećih problema savremene perinatalne struke, kako u nerazvijenim, tako i u dobro razvijenim zemljama. Predstavlja period završavanja trudnoće između 24. i 37. nedelje gestacije, gde se kao granica vijabilnosti uzima telesna masa fetusa od 500 g, u slučaju uredno datirane trudnoće. Obzirom na sve izraženije fetomaternalne uzroke, može se govoriti o prevremenom porođaju kao „sindromu“ (36,37).

Brojni su mogući uzroci, najpre maternalni, paternalni, fetalni, placentni, genetski, ali i faktori spoljašnje sredine kao što je traumatizam, socioekonomski, jatrogeni i idiopatatski. Incidenca prevremenog porođaja je između 6 i 10%. Jedan od mogućih ali ređih uzroka je placentna insuficijencija.

Postavlja se pitanje; šta od faktora funkcije ili gradje posteljice može biti uzrok prevremenog porođaja, hormonski tj. funkcionalni ili morfološki? Jedan od mogućih uzroka je abrupcija posteljice, različite etiologije. Pre manifestnog kliničkog poremećaja, moguća je pojava dugotrajnog krvarenja iz decidue, koje se manifestuje kao vaginalno krvarenje u prvom ili najčešće dugom trimestru. Abrupcija posteljice jeste upravo češća kod pacijentkinja kod kojih se javi prevremeni porođaj bez prevremene ruptur plodovih ovojaka, a vaskularne promene nastale na decidualnim krvnim sudovima koje su ispitivane na patohistološkim preparatima su upravo češće kod pacijentkinja sa prevremenim porođajem bez prevremene ruptur plodovih ovojaka (38).



Salafia CM. i saradnici su 1995. godine ukazali na histopatološki nalaz velikih depozita decidualnog hemosiderina uz retroplacentni hematoma, koji se javljaju u čak 36% prevremeno završenih trudnoća (39).

Mnogi autori ukazuju i na patološke vrednosti Dopler protoka u arteriji uterini kod trudnica koje će kasnije imati prevremeni porođaj.

Brojni podaci iz literature ranijih godina su ukazivali na mogućnost hormonalnog disbalansa placentnog porekla, tj. niske vrednosti estrogena kao moguću inicijaciju prevremenog porođaja. Takođe, smatra se da povećana koncentracija trombina pokreće kaskadu koja vodi nizu koagulacionih poremećaja kod abrupcije, a pojava retrohorionog hematoma u ranoj trudnoći je povezana sa kasnijom mogućom abrupcijom posteljice (40).

U kliničkoj praksi, ali i u fazi kliničkog istraživanja sve je više markera za dijagnostiku prevremenog preterminskog prsnuća plodovih ovojaka (PPROM-a) i pretećeg horioamnionitisa, upotrebom različitih komercijalnih testova za detekciju. Između ostalog, može se pratiti i vrednosti HCG-a u serumu i vaginalnom sekretu u predikciji ovih poremećaja. Preciznija dijagnostika horioamnionitisa kod pacijenata sa PPRROM-om ukazuje da su vrednosti HCG-a u serumu ovih pacijentkinja znatno više u odnosu na vrednosti kod pacijentkinja koje imaju samo PPRROM bez jasnih kliničkih i laboratorijskih znakova inflamatornog sindroma. Smatra se da je uzrok na samoj placenti, tj. zapaljenski sindrom koji zahvata posteljicu izaziva hipoksiju u uterušnoj sredini dovodeći do hiperplazije trofoblasta, što naravno rezultira većim koncentracijama HCG-a (41).

A šta je sa vrednostima na biohemijskom skriningu? Radovi koji se bave ovom problematikom uglavnom se zasnivaju na vezi vrednosti HCG-a u biohemijskom skriningu i prevremenim porođajem, bez prevremene ruptore plodovih ovojaka. Smatra se da su niže vrednosti  $\beta$ HCG a prvog trimestra najčešće u kombinaciji sa niskim vrednostima PAPP-A registrovane kao prethodnica prevremenom porođaju pre 37. nedelje. Osim intrauterusne infekcije, kao dobro znanog razloga, kao jedan od placentnih uzroka PPRROM-a su i poremećaji placentacije, tj. poremećaji na nivou spiralnih arterija. Oni ne dovode samo do hipertenzivnih poremećaja u trudnoći i intrauterusne restrikcije rasta ploda, već i do spontanog pobačaja, preterminskog

porodaja, abrupcije placente i kao što je rečeno pretermanskog prsnuća plodovih ovojaka. Kim YM i saradnici 2002. godine u svom istraživanju ukazuju na veći procenat vaskularnih lezija placente kod pacijentkinja sa PPRROM-om; interesantna je i njihova opservacija da postoji statistički značajna razlika na temu poremećaja spiralizacije na nivou miometrijalnog segmenta izmedju urednih terminskih trudnoća i trudnoća kod pacijentkinja sa PPRROM-om, ali da ta razlika nije statistički značajna u slučaju decidualnog segmenta (42).

#### **1.4.5. HCG I INTRAUTERUSNA SMRT PLODA**

Intrauterusna smrt ploda je najteža komplikacija trudnoće, pored naravno maternalne smrti. Incidenca je 1%. Etiopatogenetski mehanizmi su raznovrsni. Sve što predstavlja pojam visoko rizične trudnoće, može biti uzrok: hipertenzivni poremećaji, pregestacijski i gestacijski dijabetes, nasledne i stečene trombofolije, abrupcija placente, infekcije, hromozomski poremećaji, prevremeno prsnuće plodovih ovojaka, kao i incidenti sa pupčanikom (43).

Obzirom da posteljica ima multifaktorijalnu ulogu, jasno je da poremećaj u morfologiji i funkciji posteljice može doprineti smrti fetusa. Već navedeni poremećaji hipertenzije, dijabetesa, abrupcije, perinatalne infekcije i prevremenog prsnuća plodovih ovojaka, sami po sebi svojim histološkim promenama, dovode do poremećaja morfologije placente koja više ne vrši svoju adekvatnu funkciju. Posledično se remeti i normalna sekrecija biohemijskih markera. Vrlo često u ovakvim stanjima zatičemo začarani krug "circulus vitiosus", jer jedno može biti uzrok poremećaja ali to isto stanje može biti i posledica. U zavisnosti od perioda trudnoće, intrauterusna smrt ploda se može tretirati kao izostali ili retinirani pobačaj ili kao intrauterusna smrt u kasnijoj trudnoći. Brojni su radovi na temu predikcije ove komplikacije, tj. koji dijagnostički testovi se mogu sprovesti na temu predviđanja mogućeg ishoda. Obzirom na postojanje rutinskog biohemijskog skrininga, istraživači baziraju svoja ispitivanja na području najranije predikcije. Tako u radu grupe autora iz 2002. godine, na uzorku od preko 1500 trudnica sa monofetalnom trudnoćom, upravo je samo vrednost  $\beta$ HCG-a prvog trimestra pokazala niske vrednosti ispod 0,2 MoM-a za predikciju spontanog pobačaja, ali ne i kasnije intrauterusne smrti (41).

Ipak, neki autori ukazuju na snižene vrednosti beta subjedinice HCG-a prvog trimestra kao značajnog indikatora lošeg perinatalnog i neonatalnog ishoda, dok drugi ukazuju na povišene vrednosti HCG-a drugog trimestra kao značajnog indikatora fetalne smrti (44).

#### **1.4.6. HCG I GESTACIJSKI DIJABETES**

Dijabetes melitus je stanje koje ozbiljno remeti inače složen metabolički milje trudnoće. Dobro su poznate posledice teške hronične bolesti dijabetes melitusa, ali i gestacijskog dijabetesa koji kao poremećaj "de novo" utiče na razvoj fetusa i placente. Poremećaj metabolizma glukoze u ranoj trudnoći može negativno uticati na procese decidualizacije spiralnih arterija, čime se može ugroziti normalna placentna funkcija i doći do intrauterusne restrikcije rasta ploda (45).

Varijacije maternalne glikemije dovode do adaptacionih promena u kontaktu maternalne i fetalne cirkulacije, čija kontaktna površina postaje veća, dok bazalna membrana kapilara postaje manja. Na taj način se kompromituje normalna fetomaternalna razmena hranljivih materija i kiseonika što dovodi do relativne hipoksije fetusa. Iz tog razloga je jasno zašto je fetus izrazito osetljiv na velike oscilacije maternalne glikemije (46). Nije na odmet podsetiti na neophodnost dobre glikoregulacije, prekonceptivno, kod ovih pacijentkinja, ali i kontrole bolesti. Smatra se ipak da je za razvoj "dijabetične placente" koja je velika i zadebljala, odgovorna maternalna hiperinsulinemija i hiperlipidemija, dok je za izraženu vaskularizaciju odgovorna angiogeneza kao posledica hipoksije. S druge strane maternalna hiperglikemija je odgovorna za akcelerisani rast ploda (47).

Ukoliko bolest nastaje ranije, u slučaju pregestacijskog dijabetes melitusa, ultrasonografski izgled posteljice je sledeći: manjih dimenzija i većeg stepena zrelosti u odnosu na gestacijsku starost.

S druge strane insult koji deluje kasnije placenti bogatoj nakupinama glikogena, daje izgled zadebljale strukture. To su potvrdili i istraživači Babawale i saradnici u radovima 2000. godine (48).

Humani horionski gonadotropin značajno utiče na metabolizam steroida placente, istovremeno doprinosi boljoj glukoznoj regulaciji u prvom trimestru. Kod

poremećaja glikoregulacije, sinteza HCG-a je povećana. Na taj način HCG i deluje na povećanu sintezu insulina, izazivajući sniženje glikemije.

Zbog ove interreakcije očekuje se promena koncentracije HCG-a tokom obaveznog skrininga, a poremećaj glikoregulacije se može kasnije potvrditi oralnim testom opterećenja glukozom, uz naravno strogo definisane indikacije.

To se navodi u radu Raty R. i saradnika iz 2003. godine, a to je da su vrednosti HCG u skriningu drugog trimestra bile statistički značajno niže u grupi ispitanica sa gestacijskim dijabetesom, nego u kontrolnoj grupi, ali je promena uočena i na drugim markerima skrininga (49). Obzirom na patomorfološke promene na posteljici dijabetičnih trudnica (vilozni edem, nekroza i vaskularne lezije) ne čudi što se promene odražavaju i u nivoima koncentracije HCG-a.

#### **1.5. PLAZMA PROTEIN POVEZAN SA TRUDNOĆOM –PREGNANCY ASSOCIATED PLASMA PROTEIN (PAPP-A) I FETOMATERNALNE KOMPLIKACIJE**

PAPP-A je plazma protein povezan sa trudnoćom koga sekretuje placentalni trofoblast, u vidu heterotetrametrijskog kompleksa dve subjedinice koje su povezane disulfidnom vezom sa proMBP –proforma eozinofiliranim bazičnim proteinom. PAPP-A i pro MBP su glikozilirani, tako da je deo ovog kompleksa ugljeno hidratnog sastava. PAPP-A je prisutan u folikularnoj tečnosti, ćelijama žutog tela ali u u tubama negravidnih žena (50).

Tokom trudnoće vrednosti PAPP-A rastu do porođaja. Niske vrednosti PAPP-A se odnose na defekte građe trofoblasta, što rezultira poremećajem fetomaternalne cirkulacije tj. mogućnošću češćeg spontanog pobačaja i prevremenog porođaja. Takođe snižene vrednosti se sreću kod najčešćih hromozomopatija u prvom trimestru u odnosu na prosečne vrednosti koncentracije u serumu od 1 MoM-a.

Istraživanja ukazuju da su vrednosti PAPP-A kod trudnica sa preegzistentnim dijabetes melitusom inače niže, te je neophodno takve trudnoće dodatno kontrolisati i testirati radi dobijanja preciznog hromozomskog rezultata. Smatra se da trudnice koje imaju gestacijski dijabetes imaju vrednosti PAPA niže za oko 25% od predviđene (51).

Kod trudnica koje će razviti gestacijsku hipertenziju ili hipertenziju sa poremećajem bubrežne i hepatičke funkcije i trombocitopenijom (sa ili bez proteinurije) vrednosti PAPP-A u skriningu prvog trimestra su snižene i ostaju nedeljama snižene u slučaju teže kliničke slike. U istraživanju autora Poon i saradnika iz 2010. godine utvrđeno je da su vrednosti PAPP-A snižene u svim hipertenzivnim stanjima ali čak najniže u slučaju razvoja ranih težih hipertenzivnih poremećaja, oko 0,62 MoM-a (52).

Na adekvatno lučenje svih placentnih markera utiče invazija i građa trofoblasta, te kompromitovanje trofoblastne cirkulacije utiče na promenu koncentracije ovih markera. Iz tih razloga u slučaju hipoperfuzije placente smanjene su vrednosti PAPP-A, samim tim dolazi do intrauterusne restrikcije rasta ploda. U radu Karagiannis G. i saradnika iz 2011. godine u istraživanju preko 30 000 monofetalnih trudnoća, utvrđen je značajan stepen povezanosti niskih vrednosti PAPP-A i rizika od intrauterusne restrikcije rasta ploda u čak 73% slučajeva gde je završena trudnoća pre 37. nedelje i u 46% slučajeva završetka trudnoće u terminu. To su bili slučajevi restrikcije rasta ploda bez hipertenzije (53). Kada je u pitanju predikcija spontanog pobačaja, predikcija je manja nego u odnosu na kasnije komplikacije trudnoće i obično je neophodno sadejstvo ispitivanja markera prvog i drugog trimestra za višu prediktivnu vrednost. Svakako su vrednosti PAPP-A ipak značajno promenjene u prvom trimestru trudnica koje će kasnije imati spontani pobačaj (54).

Prema podacima iz literature vrednost PAPP-A ispod 5. percentila za gestacijsku dob je izuzetno povezana sa prevremenim porođajem i intrauterusnom smrću ploda. U kombinaciji ispitivanja sadejstva više faktora uključuju se i vrednost  $\beta$ HCG-a ali i paritet, godine starosti, pušenje, povećan BMI. Istraživanja su ukazala da merenje vrednosti pre i posle 13. nedelje u skriningu daju slične rezultate u predikciji (55).

## **1.6. ALFA FETO PROTEIN (AFP) I FETOMATERNALNE KOMPLIKACIJE**

Alfa feto protein (AFP) je glikoprotein fetalnog porekla. Njegov polipeptidni lanac je sastavljen od 590 aminokiselina. Sintetiše ga žumančana kesa embriona a potom fetalna jetra. U maternalnu krv se oslobađa putem fetalnih membrana a u amnionsku tečnost putem fetalnog urina. Još uvek je nedovoljno jasna biološka funkcija ovog

glikoproteina. Ono što je dobro poznato je da je u slučaju defekata neuralne cevi vrednost AFP-a u serumu majke kao i u amnionskoj tečnosti povišena (56).

U konkretnom slučaju najčešće hromozomopatije, trizomije 21. hromozoma-Sy Down, vrednost AFP-a je snižena za oko 30% od predviđene, za konkretan gestacijski slučaj. Ovim je njegov potencijal za predikciju hromozomopatija izuzetno važan, ali se navodi i uloga detekcije van trudnoće u slučaju nekih maligniteta, najčešće jetre. Najviše vrednosti AFP u fetalnoj plazmi dostiže u periodu između 10. i 13. nedelje gestacije a potom postepeno opada od 14. do 32. nedelje, najviše zbog efekta dilucije. Maternalne vrednosti AFP-a su značajno niže nego fetalne, ali progresivno rastu do 28. i 32. nedelje kada dostižu pik vrednosti (57).

Razlike u koncentracijama fetalnog i maternalnog AFP-a, kao i koncentracijama u plodovoj vodi, su osnov za korišćenje ovog markera za detekciju defekata neuralne cevi. Vrednosti između 2,0 i 2,5 MoM-a su 100% prediktivne za defekte neuralne cevi. Primarno na vrednosti AFP-a mogu uticati etnička pripadnost majke, BMI tj. telesna težina majke ali i prisustvo preegzistentnog dijabetes melitusa, gde su vrednosti AFP-a značajno snižene, što je potrebno uzeti u obzir prilikom interpretacije rezultata (58).

U literaturi se navode i ostali brojni razlozi povišenih vrednosti AFP-a i diskrepance u vrednostima maternalnih i fetalnih vrednosti: defekti abdominalnog zida fetusa, ekstrofija mokraćne bešike, lezije kože, anomalije gastrointestinalnog trakta, kongenitalna nefroza (59).

U velikoj studiji iz 1999. godine na preko 60 000 monofetalnih trudnoća, gde je rutinski radjen Triple test, utvrđeno je da su povišene vrednosti AFP preko 2,5 MoM- a usko povezane sa gestacijskom hipertenzijom, spontanom pobačajem, prevremenim porođajem, intrauterusnom restrikcijom rasta ploda, oligoamnionom i abrupcijom placente (60).

Niske vrednosti AFP ispod 0,25 MoM-a se povezuju u literaturi sa češćom intrauterusnom smrću ploda. Takođe, snižene vrednosti AFP-a kod trudnica sa dijabetesom treba tražiti u obrnuto proporcionalnim nivoima sa glikoziliranim hemoglobinom koji je povišen u slučaju loše glikoregulacije trudnice (61).

## **1.7. NEKONJUGOVANI ESTRIOL (uE3) I FETOMATERNALNE KOMPLIKACIJE**

Nekonjugovani estriol (unconjugated oestriol)- uE3 je steroid fetoplacentnog porekla. U placenti se sintetise iz 16 $\alpha$ -hidroksiepiandrosterona (16alfa –OHDHEA-S). Vreme poluživota u cirkulaciji majke je 20 do 30 minuta. Tokom normalne trudnoće vrednosti estriola rastu do termina. Njegova sinteza zavisi od funkcije fetalnog adrenalnog korteksa, fetalne jetre i placentne, pa se smatra važnim indikatorom funkcionisanja fetalnog metabolizma (62).

Prema podacima iz literature, njegove vrednosti su snižene i kod intrauterusne restrikcije rasta ploda i kod trudnoća sa smanjenom količinom plodove vode (63).

U trudnoćama sa Down-ovim sindromom fetusa, vrednosti su značajno snižene, ali i u slučaju Smith Lemli Opitz sindroma, gde zbog deficijencije enzima- placenta steroid sulfataza, dolazi do poremećaja sinteze holesterola kao prekursora placentnih steroida (64).

Snižene vrednosti nekonjugovanog estriola mogu biti pokazatelji predstojećeg distresa ploda. U radovima Hur J. i saradnika iz 2017. godine zaključeno je da su vrednosti nekonjugovanog estriola u serumu majke preko 95.percentila , tj. preko 2 MoM-a, bile povezane sa rizikom od razvoja gestacijskog dijabetes melitusa (65).

## **1.8. INHIBIN A I FETOMATERNALNE KOMPLIKACIJE**

Inhibin je proteinski kompleks koga luči žuto telo i fetoplacentna jedinica. Postojanje inhibina koji se sastoji od  $\alpha$  i  $\beta$  subjedinice je definisano sedamdesetih godina 20. veka. Jedna od funkcija inhibina A je negativna povratna sprega na lučenje folikulostimulišućeg hormona (FSH) tokom trudnoće.

Prvenstvena uloga detekcije ovog proteina je u sklopu kombinovanog skrininga drugog trimestra na hromozomopatije, tj. u sklopu tzv. Quadriple (Q) testa. Vrednosti inhibina se usko povezuju sa komplikacijama trudnoće kod euploidnih fetusa-pojava hipertenzivnih poremećaja, intrauterusne restrikcije rasta i prevremenog porođaja. U radu autora Dugoff i saradnika iz 2005.godine (FASTER trial) uočeno je da su vrednosti inhibina A preko 2 MoM-a u kombinaciji sa povišenim vrednostima HCG-a dobro

korelirale sa prevremenim porođajem pre 32. nedelje, malom telesnom masom na rođenju ispod 10. i ispod 5. percentila, hipertenzijom sa poremećajima bubrežne i hepatičke funkcije, trombocitopenijom i proteinurijom, kao i mrtvorodjenošću (24). Statističkim kombinovanjem vrednosti inhibina A i AFP-a može se napraviti dobar statistički model za predikciju lošeg perinatalnog ishoda, smatraju autori Jung-Joo An i saradnici, istraživanjem iz 2015. godine (66).

Biohemijski markeri koji se rutinski koriste u skriningu prvog i drugog trimestra mogu biti značajni pokazatelji predstojećih fetomaternalnih komplikacija. Upotrebom drugih parametara fetalnog nadzora, biofizičkog profila i parametara ultrasonografske dijagnostike, parametrima placentne i fetalne cirkulacije i oksigenacije, u kombinaciji sa biohemijskim parametrima značajno se mogu predvideti fetalne komplikacije, dok u korelaciji sa kliničkim i laboratorijskim statusom u trudnoći, mogu ukazati na ozbiljne maternalne poremećaje.



## **2. CILJEVI**

1. Dokazati postojanje veze između vrednosti biohemijskih markera prvog i drugog trimestra i nepovoljnog ishoda trudnoće zdravih trudnica.
2. Povezati vrednosti biohemijskih markera sa periodom trudnoće kada se komplikacije javljaju.
3. Ispitati razliku u pojavi različitih komplikacija trudnoće između grupa ispitanica sa normalnim i patološkim vrednostima markera skrininga prvog i drugog trimestra.
4. Analizirati maternalne komplikacije u vezi sa vrednostima markera.
5. Ispitati povezanost markera sa načinom i vremenom porođaja.
6. Analizirati korelaciju biohemijskih markera sa neonatalnom patologijom.

### **3. MATERIJAL I METODOLOGIJA**

Studija je bila klinička i prospektivna, sprovedena u periodu od 1.1.2013. do 01.07.2014.godine na Klinici za ginekologiju i akušerstvo (KGA) Kliničkog centra Srbije.

#### **3.1. IZBOR ISPITANICA I KRITERIJUMI UKLJUČIVANJA U STUDIJU**

U studiju su bile uključene 104 trudnice, sa monofetalnom trudnoćom nastalom prirodnim putem. U prvoj studijskoj grupi su bile 54 ispitanice kod kojih su jedan ili više fetalnih biohemijskih markera prvog ili drugog trimestra imali vrednosti ispod 0,5 i preko 2 MoM-a, u drugoj studijskoj grupi je bilo 50 ispitanica kod kojih su vrednosti ovih markera bile u granicama od 0,5 do 2 MoM-a. Studija je odobrena od strane Etičkog Komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu, dana 10.10.2010. godine, pod brojem 440/X-4.

Kriterijumi isključivanja iz istraživanja su bili : fetalne anomalije i hromozomopatije, pregestacijski dijabetes melitus, pregestacijska hipertenzija, druge hronične bolesti majke, multifetalne trudnoće, trudnoće nastale nekom od arteficialnih reproduktivnih tehnologija- (arteficialne inseminacije, in vitro fertilizacije) kao i nesaglasnost pacijentkinje.

U skladu sa važećim pravilnikom Klinike, pacijentkinje su pročitale i dobile štampanu informaciju o studiji i potpisale saglasnost za uključivanje u studiju.

Vršena je analiza toka i ishoda trudnoće: praćenje maternalnih, fetalnih i neonatalnih komplikacija. Pacijentkinje su kontrolisane ambulantno a u slučaju pojave neke od komplikacija koje zahtevaju intenzivan maternalni i/ili fetalni nadzor, su bile hospitalizovane na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije.

Anamnestički podaci pacijentkinje koji su bili značajni za tok ovog istraživanja su: životna dob, porodična anamneza hipertenzije i dijabetes melitusa, porodična anamneza preeklampsije i koji je po redu aktuelni paritet.

Anamnestički podaci o prethodnom paritetu koji su bili uzeti u obzir su: lična anamneza toka i ishoda prethodnih trudnoća, telesna masa ploda iz prethodne trudnoće ispod 2500g i preko 4000 g, prethodni spontani pobačaji, prevremeni porođaj, prethodna intrauterusna smrt ploda i prethodna smrt neonatusa.

### **3.2. PARAMETRI KOMBINOVANOG SKRININGA U TRUDNOĆI**

U periodu od 11. do 14. nedelje gestacije svim pacijentkinjama je urađen kombinovani prenatalni skrining I trimestra (DOUBLE test), uz prethodno uredno datiranje trudnoće, u okviru koga se određuju vrednosti  $\beta$ HCG i PAPP-A iz krvi majke, izražene u MoM-ima.

U slučaju prisutnih faktora rizika, pacijentkinjama je savetovan biohemijski skrining drugog trimestra (Triple test sa analizama horionskog gonadotropina- HCG,  $\alpha$  fetoproteina AFP i nekonjugovanog estriola  $\mu$ E3 ili Quadriple -Q test- analizom horionskog gonadotropina HCG,  $\alpha$  fetoproteina AFP, nekonjugovanog estriola  $\mu$ E3 i inhibina A). U slučaju kasnijeg dokazanog povećanog rizika pacijentkinjama je savetovana prenatalna invazivna dijagnostika, i u slučaju dokazane hromozomopatije pacijentkinja je isključena iz daljeg ispitivanja.

Analiza biohemijskih markera je radjena u Biohemijskoj laboratoriji Klinike za ginekologiju i akušerstvo. Kod pacijentkinja je radjeno uzorkovanje 5 do 10 mililitara krvi venepunkcijom u nehepariniziranu epruvetu i vršeno je centrifugiranje tokom 15 minuta. Posle separacije seruma, vrednosti biohemijskih markera su merene korišćenjem BRAHMS KRYPTOR analizatora, metodom fluorimetrijskog imunoeseja, softverom SsdwLab 5. Izmerene koncentracije biomarkera su izražene u miliinternacionalnim jedinicama po mililitru (mIU/mL) a potom konvertovane u vrednosti u MoM-ima. Ultrasonografski nalaz, debljina nuhalnog nabora (NT) prisustvo ili odsustvo nosne kosti kao i vrednosti CRL (crown rump lentgh-dužina teme trtica), demografske karakteristike i pušački status su uvrštene u analizu i izveštaj. Na taj način je dobijen kompletan izveštaj kombinovanog skrininga prvog trimestra. U slučaju biohemijskog skrininga drugog trimestra, gde su rezultati vrednosti markera dobijeni u MoM-ima, prethodno je izvršena detaljna ultrasonografska biometrija fetusa uz uredno datiranje trudnoće.

### 3.3. PARAMETRI MATERNALNOG NADZORA

Maternalni nadzor je podrazumevao praćenje kliničkog i laboratorijskog statusa trudnice u prvom, drugom i trećem trimestru: opšti status, BMI, visina krvnog pritiska, klinički ginekološki nalaz, evidentiranje intaktnosti plodovih ovojaka, postojanje krvarenja, registrovanje materičnih kontrakcija koje pacijentkinja doživljava kao česte i bolne, a u kasnijoj gestaciji registrovane kalotom aparata za kardiokografski monitoring. U okviru maternalnog nadzora je radjen i ultrasonografski status cerviksa meren vaginalnom sondom (cervikometrija) na aparatu ACCUVIX vaginalnom sondom od 3.75 MHz.

Laboratorijska obrada je obuhvatala: analizu hemograma sa osvrtom na vrednosti trombocita, sediment urina, biohemijske analize krvi (glikemija, hepatogram, nalaz mokraćne kiseline, uree, kreatinina, ukupnih proteina) testove hemostaze, vrednosti D dimera i ATIII, kao i analiza haptoglobina u slučaju sumnje na hemolizu krvi kod težih hipertenzivnih poremećaja.

Vršena je analiza sedimenta urina na prisustvo proteinurije, pri čemu se prisustvo 1+u sedimentu smatralo proteinurijom, dok je kod pacijentkinja sa hipertenzijom radjena i analiza 24 h satnog urina, sa parametrima zapremine urina i kvantitativno izraženim proteinurijom. Vrednosti od 300mg za 24 h i više su smatrane kriterijumom za dijagnozu preeklampsije ili kvalitativno izražena proteinurija u sedimentu urina sa 1+. Radi procene težine hipertenzivnog poremećaja, vrednosti kvantitativno izražene proteinurije su klasifikovane u tri grupe-ispod 0,3 g, od 0,3 do 2 g i preko 2g za 24h, dok se u sedimentu urina prisustvom jednog ili više pluseva mogla proceniti težina bolesti uz druge kliničke i laboratorijske parametre.

Analizirane su mikrobiološke pretrage cervikalnog i vaginalnog brisa i urinokulture, zbog mogućeg patološkog nalaza u slučaju pretećeg prevremenog porođaja i/ili prevremene rupture plodovih ovojaka.

U slučaju postojanja indikacija, pacijentkinji je savetovan oralni jednostepeni test opterećenja glukozom sa 75 g (OGTT), prema usaglašenim kriterijumima Studijske grupe Internacionalne Asocijacije Dijabetesa i trudnoće(International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) 2010., Internacionalne Federacije ginekologa i obstetričara – The International Federation of Gynecology and Obstetrics

(FIGO) i Svetske zdravstvene organizacije (WHO) iz 2012. godine. (67,68) Indikacije kojima smo se vodili pri selekciji trudnica za OGTT su : BMI veći od 30, makrozomija ploda u prethodnoj trudnoći (preko 4000gr), pozitivna porodična anamneza dijabetes melitusa, ultrasonografski konstatovana povećana količina plodove vode u aktuelnoj trudnoći(amniotic fluid index-Afi preko 90.percentila za gestacijsku starost), akcelerisani rast ploda u aktuelnoj trudnoći, anamnestički podatak o policističnom ovarijalnom sindromu (PCOSy), našte glikemija od 5,3 i više.

U slučaju dokazanog gestacijskog dijabetes melitusa pacijentkinji je planirana hospitalizacija radi praćenja vrednosti postprandijalnih glikemija, 2 h nakon obroka na režimu antidijabetične ishrane.

Dalji poremećaji toka trudnoće u kliničkom smislu koje smo registrovali su spontani pobačaj, tj. spontani prekid trudnoće pre navršene 24. nedelje gestacije, indukovani porođaj ili pobačaj zbog registrovane intrauterusne smrti ploda i postojanje molarne trudnoće u vreme izvođenja ultrasonografskog pregleda za kombinovani skrining prvog trimestra.

Entitet prevremenog porođaja posmatran je u smislu porođaja pre navršene 37. nedelje sa posebnim osvrtom na porođaje pre navršene 34. nedelje gestacije radi preciznijeg registrovanja perinatalnog morbiditeta. Posebno su praćene pacijentkinje sa komplikacijom prevremene ruptur plodovih ovojaka, uz registrovanje parametra cervikovaginalne infekcije kao pratećeg nalaza i mogućeg uzroka horioamnionitisa koji je do komplikacije doveo.

Za kriterijume hipertenzije u trudnoći uzeti su kriterijumi Svetske zdravstvene organizacije (WHO) i Internacionalnog udruženja za istraživanje hipertenzije u trudnoći -International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP): 140/90 mm Hg i više, kod prethodno zdravih normotenzivnih pacijentkinja, izmeren u dva odvojena merenja nakon kraćeg perioda mirovanja, posle 20. nedelje gestacije. Preporuka je da se merenje vrši živinom manometrom u sedećem položaju, sa nogama oslonjenim o pod. Sistolni krvni pritisak treba palpirati na brahijalnoj arteriji, a manžetu treba lagano deflacionirati, pri približno 2 mm Hg u sekundi (69).

U slučaju dokazane hipertenzije pacijentkinjama je planirana hospitalizacija radi praćenja vrednosti krvnog pritiska, uz ordiniranu antihipertenzivnu terapiju kao i

detaljnog fetalnog i maternalnog nadzora. Praćena je klinička slika u smislu razvoja znakova preeklampsije (edemi, glavobolja, epigastrični bol, vizuelne smetnje ) uz odgovarajuće laboratorijske nalaze. U slučaju postojanja indikacija u smislu fetalne ili maternalne ugroženosti kod nekih pacijentkinja je obavljen urgentni prijem na Kliniku radi daljeg praćenja.

Klinički entitet abrupcije posteljice je registrovan u smislu prepartalnog ili intrapartalnog.

### **3.4. PARAMETRI FETALNOG NADZORA**

Praćenje stanja fetusa je podrazumevao antenatalni ultrasonografski nadzor. Pacijentkinjama je radjen ultrasonografski pregled u KGA u periodu izvođenja kombinovanog skrininga prvog trimestra, potom na periode od 4 do 6 nedelja, a obavezno najmanje po 1 u svakom trimestru. Registrovane su vrednosti ultrazvučne biometrije u prvom trimestru- dužina teme trtica (CRL) a u kasnijoj trudnoći merenje parametara biparijetalnog dijametra (BPD), obima glave (HC), merenje obima trbuha tj. abdominalne cirkumference (AC) i dužina butne kosti (FL).Potom je praćen biofizički profil ploda (BFP) od 28. nedelje gestacije po Manningovoj metodi, i svaki parametar je ocenjivan ocenom od 0 do 2-disajni pokreti ploda, fetalni pokreti sa registrovanjem fleksije i ekstenzije, fetalni tonus, količina plodove vode (merenjem amniotic fluid index-a/Afi/ i najvećeg džepa plodove vode (ispod 2 i preko 2), kao i srčani rad ploda koji je meren Non stress testom (kardiotografija).

Patološki nalaz BFP-a ploda je ispod 6, dok su vrednosti od 8 (posmatrajući samo scoring na ultrasonografskom pregledu), tj od 8-10 (uključujući i kardiotokografiju) smatrane dobrom fetalnom kondicijom (70).

Interpretacija kardiotokrafskog zapisa je vršena po FIGO kriterijumima pri čemu se posebno odvajaju kriterijumi za antepartalni i intrapartalni monitoring:

1. Normalan zapis-bazalna frekvenca između 110 i 150/min, sa amplitudom oscilacija od više od 5 do 25 otkucaja u minuti, (uz odsustvo deceleracija kod intrapartalnog monitoringa.)

2. Intermedijarni zapis-bazalna frekvenca od 100 do 110, ili od 150 do 170 otkucaja u minuti, sa saltatornim (preko 25 otkucaja) ili silentnim (5 i ispod 5 otkucaja u min) tipom oscilacija (uz nekomplikovane varijabilne deceleracije ispod 60 sekundi kod intraportalnog monitoringa) .
3. Patološki zapis-bazalna frekvenca oko 150-170/min sa redukovanom varijabilnošću gde se silentni tip oscilacija registruje u intervalu od 60 minuta, potom sinusoidni tip varijabiliteta, (uz prisustvo kasnih, varijabilnih i dugotrajnih deceleracija kod intraportalnog monitoringa).

Kardiotokografija je posebno posmatrana tokom trudnoće i intraportalno.

(71).

Daljim ultrasonografskim pregledom je vršeno merenje vrednosti indeksa rezistencije na nivou umbilikalne i cerebralne cirkulacije, a kod hospitalizovanih pacijentkinja su navedeni parametri praćeni prema protokolima nadzora visoko rizičnih trudnoća, od 28. nedelje, jednom ili dva puta nedeljno, po potrebi svakodnevno. Normalan nalaz indeksa rezistencije u umbilikalnoj arteriji je 0,55-0,65, a u srednjoj cerebralnoj arteriji 0,75-0,85. Patološki nalazi u Dopler sonografiji su: povišen otpor u arteriji umbilicalis (a. umbilicalis) tj. smanjen otpor u arteriji cerebri medii (a. cerebri media) zbog prisustva tzv. "brain sparing fenomena", potom odsustvo protoka u dijastoli, end dijastolni blok i reverzija protoka u dijastoli (72).

Praćenjem stanja majke i fetusa, registrovane su moguće očekivane komplikacije: intrauterusni zastoj u rastu ploda (IUGR), prevremeni porođaj, spontani pobačaj, intrauterusna smrt ploda, gestacijski dijabetes melitus, gestacijska hipertenzija, preeklampsija.

Praćenjem komplikacija, dalje je analizirano vreme i način porođaja, telesna masa deteta na rođenju izražena u gramima, Apgar skor u 1. minutu, a u slučaju carskog reza u 1. i 5. minutu koje ocenjuje nadležni pedijatar-neonatolog. Parametri Apgar skora su ocenjivani od 0 do 2-refleksi, boja kože, respiracije, srčana akcija i tonus.

U daljem toku neonatalnog praćenja dostupni podaci su dobijeni iz medicinske dokumentacije Odeljenja neonatologije Klinike za ginekologiju i akušerstvo KCS, gde se kao parametri registruju : dužina hospitalizacije neonatusa, eutrofičnost, odnosno hiper ili hipotrofija, prisustvo neonatalne patologije-asfiksija, respiratorne komplikacije,

intrakranijalna hemoragija, hiperbilirubinemija, pneumonija, trombocitopenija, hipoglikemija, ikterus novorođenčeta, kao i prijem neonatusa u jedinicu intenzivne nege.

### 3.5. STATISTIČKA ANALIZA PODATAKA

Za statističku analizu su korišćeni metodi deskriptivne i analitičke statistike. Rezultati deskripcije i analize prikazivani su tabelarno i grafički. Za obradu podataka korišćen je program SPSS 20 (IBM SPSS<sup>®</sup> version 20.0 Inc, Chicago, Illinois), a stepen značajnosti je bio  $p < 0,05$ .

Od metoda deskriptivne statistike u radu su korišćeni minimum i maksimum, apsolutni i relativni (%) brojevi. Za parametarske podatke ispitana je normalnost raspodele Kolmogorov – Smirnov Zed testom. S obzirom da normalnost raspodele ( $p \geq 0,05$ ) nije potvrđena za sva analizirana parametarska obeležja koja su prikupljena tokom trudnoće (tabela A) u daljoj obradi podataka korišćeni su neparametarski testovi. Od analitičkih metoda korišćeni su Hi kvadrat test, Spearmanova neparametarska korelacija, Kruskal Wallis neparametarska ANOVA i ROC analiza.

Pearson-ov Hi kvadrat test ( $\chi^2$ ) je statistički analitički neparametarski metod koji se koristi za procenu značajnosti razlike učestalosti kategorija jednog obeležja kao i jednog, dva ili više nezavisnih uzoraka. U ovoj studiji primenjivan je u cilju procene značajnosti razlike u učestalosti kategorija prikupljenih anamnestičkih podataka pacijentkinja o porodičnoj istoriji, navikama i predhodnim trudnoćama. Takođe, korišćen je i za procene značajnosti razlike u učestalosti kategorija laboratorijskih analiza određivanih u aktuelnoj trudnoći ispitivanih pacijentkinja, registrovanim komplikacijama aktuelne trudnoće, pokazateljima stanja fetusa kao i ishoda aktuelne trudnoće.

Spearman-ova korelacija rangova je statistički analitički neparametarski metod koji se upotrebljava za procenu značajnosti jačine i smera ( $-1 \leq \rho_{xy} \leq +1$ ) povezanosti dva obeležja (karakteristike) registrovana na istoj jedinici posmatranja i merena ordinalnom



skalom. Postojanje korelacije između parametara se procenjuje na osnovu njene značajnosti ( $p < 0,05$ ), dok koeficijent korelacije ( $\rho$ ) pokazuje kako parametri utiču jedan na drugi. U ovom istraživanju Spearman-ova korelacija je primenjivana u cilju ispitivanja povezanosti laboratorijskih biohemijskih parametara određivanih u prvom i drugom trimestru trudnoće sa anamnestičkim podacima pacijentkinja, kliničkim parametrima stanja fetusa, kao i komplikacijama i ishodima ispitivane trudnoće.

Jednofaktorska Kruskal Wallis ANOVA ( $KW\chi^2$ ) je statistički analitički neparametarski metod koji se primenjuje u slučaju da je rezultujuće obeležje mereno ordinalnom skalom. Prema tome  $KW\chi^2$  se koristi za procenu dejstva jednog faktora (obeležja, karakteristike) na više nezavisnih uzoraka tj. grupa različitih jedinica posmatranja (gradacije, faktora). U ovom radu  $KW\chi^2$  test je primenjivan u cilju ispitivanja značajnosti razlika laboratorijskih biohemijskih parametara određivanih u prvom, drugom i trećem trimestru trudnoće u odnosu na komplikacije i ishode trudnoće.

ROC (Receiver Operator Characteristics) analiza kao rezultat daje krivu koja pokazuje odnos stvarno pozitivnih prema lažno pozitivnim nalazima (senzitivnost prema 1-specificnost) u ispitivanom uzorku u slučajevima različitih graničnih (cut-off) vrednosti. Ova analiza omogućava da se izabere optimalni model odnosa ispitivanih parametara prema dihotomnoj ishodnoj varijabli. Površina ispod krive (%) pokazuje verovatnoću da se slučajno izabran pozitivni ishod rangira bolje od slučajno izabranog negativnog ishoda i na taj način daje % tačnog opisa predikcije u opisanoj populaciji. U ovoj studiji ROC analiza je korišćena da se ispituju granične (cut-of) vrednosti laboratorijskih biohemijskih parametara određivanih u prvom i drugom trimestru na osnovu kojih bi se mogla predvideti pojava hipertenzije u trudnoći.

Regresiona analiza je metoda multivarijacione statističke analize koja pripada podgrupi metoda za procenjivanje zavisnosti. Prediktivna vrednost se dobija po funkciji regresionog modela u obliku logit transformacije. U regresionoj analizi se na osnovu nekog skupa obeležja posmatranja teoretski predviđa vrednost zavisno promenljive. Između nezavisno promenljivih (čije su vrednosti poznate) i zavisno promenljive (čija se vrednost predviđa) postoje linearne zavisnosti. Ovim metodom se ocenjuje koliko dobro skup prediktora, analiziran zajedno, predviđa ili objašnjava ishodnu varijablu i ocenjuje

relativan doprinos procenjenom ishodu svakog nezavisnog obeležja (prediktora) pojedinačno. Osnovni uslov za regresionu analizu je da se na istoj jedinici posmatranja registruju bar tri obeležja (jedna zavisno promenljiva – kriterijum i najmanje dve nezavisno promenljive – prediktori). Kada je zavisno promenljiva dihotomnog karaktera (sa samo dve mogućnosti ishoda npr. da/ne, prisutno/odsutno, itd) koristi se binarna logistička regresija. U modelima binarne regresije nezavisno promenljiva obeležja mogu biti i numerička i atributivna tj. neparametarska.

Tehnika za izvođenje višestruke regresione analize može biti standardni simultani metod (Enter metod gde se sva prediktorska obeležja ispituju zajedno) ili postepeni metod (stepwise ili Forward Wald u kom kompjuterski program različite statističke kriterijuma sam ubacuje u blokovima, prediktore u analizu sve dok se u poslednjoj fazi svi prediktori ne analiziraju). Pored toga, postepeni metod kao rezultat prikazuje nekoliko modela na osnovu kojih se može videti i koji je prediktor od najvećeg (prvi prikazan u prvom modelu), a koji od najmanjeg (poslednji dodat u značajni model) uticaja u modelu.

Dobijeni modeli predikcije tj. regresione jednačine se tumače preko nekoliko statističkih parametara. Statistički parametri karakteristični za binarni logistički regresioni metod su  $\chi^2$  test, koeficijent  $R^2$ , procenat klasifikacione uspešnosti modela, koeficijenti  $b_0$ - $b_k$ , Wald-ov test,  $\text{Exp}(b)$  i jednačina modela ( $y = b_0 + b_1 x_1 + \dots + b_k x_k$ ). Jednačinu regresione analize ( $y = b_0 + b_1 x_1 + \dots + b_k x_k$ ) formiraju samo prediktori značajni za model. Iz ove jednačine vide se prediktori i način njihovog uticaja na ishod. Hi kvadrat testom ( $\chi^2$ , p) se procenjuje uspešnost tj. kvalitet predikcije modela ( $p < 0,05$  dobra) binarne logističke regresije. Procenat klasifikacije pokazuje stepen do koga model uspešno opisuje celu ispitivanu populaciju.

Koeficijentom  $R^2$  (Nagelkerke  $R^2$ ) se procenjuje učešće prediktora u ukupnom varibilitetu (varijansi) celog binarnog regresionog modela. Wald-ov test (koeficijent tj. empirijska vrednost, df, p) pokazuje važnost svakog prediktora, odnosno, značajnost doprinosa prediktivnoj sposobnosti modela svake nezavisne promenljive ( $p < 0,05$ : značajan;  $p > 0,05$ : doprinos nije značajan, pa se odgovarajući prediktor možda može izostaviti iz modela).

Eksponencirani logistički koeficijenti -  $\text{Exp}(b)$  su količnici verovatnoće (odds ratios – odnos šansi) za svaku nezavisnu promenljivu (prediktor). Vrednost  $\text{Exp}(b)$  veća od jedan (1) pokazuje koliko puta je veća šansa da jedinica posmatranja koja je nosilac proučavane karakteristike bude u kategoriji očekivanog ishoda te karakteristike (tog prediktora).

Enter and Forward Wald binarna logistička regresija su u našoj studiji primenjene da bi se napravili modeli predikcije hipertenzije u trudnoći na osnovu nalaza biohemijskih markera određivanih u prvom i drugom trimestru trudnoće. Za sve modele su kao potencijalni konfaundinzi pretpostavljeni paritet, BMI i godine života pacijentkinja, ali ni u jednom modelu nisu postojali značajni konfaundinzi.

Tabela A. Normalnost raspodele parametarskih podataka

Parametri	Kolmogorov-Smirnov Z	p
Godine života	0,871	0,434
Body Mass Index	0,765	0,602
Paritet	3,231	0,000
Broj spontanih do 12NG pre	5,227	0,000
Broj spontanih do 20NG pre	5,439	0,000
Broj prevremenih do 32NG pre	5,468	0,000
Broj prevremenih do 12NG pre	5,408	0,000
Double test HCG MoM	1,671	0,008
Double test PAPA MoM	1,562	0,015
Double test NT MoM	4,758	0,000
Triple test HCG MoM	0,857	0,455
Triple test AFP MoM	0,885	0,414
Triple test E3 MoM	0,575	0,896
Quadriple test HCG MoM	0,698	0,714
Quadriple test AFP MoM	0,597	0,869
Quadriple test E3 MoM	0,577	0,893
Quadriple test Inhibin MoM	0,507	0,959
Nedelja gestacije u vreme porođaja	3,333	0,000
Apgar skor 1 min	3,751	0,000
Apgar skor 5 min	1,124	0,160
Težina bebe na rođenju	1,439	0,032

## 4.REZULTATI

### 4.1. PARAMETRI LIČNE, PORODIČNE I REPRODUKTIVNE ANAMNEZE U UKUPNOM UZORKU ISPITANICA

Studija je obuhvatila 104 pacijentkinje koje su u proseku imale 30,54 +/- 4,93 godine života i uredan indeks telesne mase (Body mass index-BMI )(tabela 1; grafik 1). Najmlađa trudnica je imala 18, a najstarija 39 godina.

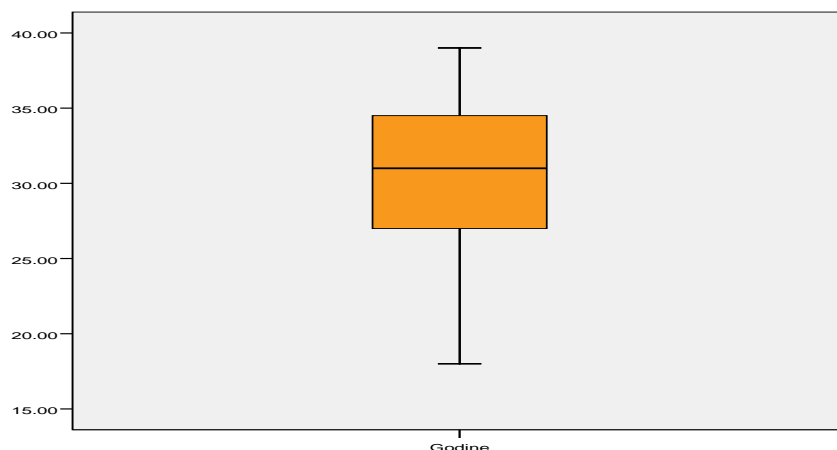
Pacijentkinje su imale do 4 prethodne trudnoće, maksimalno do dva spontana pobačaja do 12. i dva do 20. nedelje gestacije. Po pitanju prevremenog porođaja pre 32. nedelje u prethodnoj trudnoći pacijentkinje su imale do jedan, a pre 37. nedelje maksimalno do 3 prevremena porođaja. Godine života, paritet i akušerska anamneza ispitivanih pacijentkinja su prikazani u tabeli 1, u vidu opštih anamnestičkih podataka pacijentkinje.

Tabela 1. Opšti anamnestički podaci ispitivanih pacijentkinja

Parametri	Minimum	Maksimum	Aritmetička sredina	Standardna Devijacija
Godine života	18,00	39,00	30,5385	4,93437
BMI	22,50	33,10	28,3029	2,20997
Paritet	1,00	4,00	1,5769	0,69243
Br spont pobačaja do 12ng	0,00	2,00	0,1635	0,46448
Br spont pobačaja do 20ng	0,00	2,00	0,0288	0,21841
Br porođ pre 32ng	0,00	1,00	0,0192	0,13800
Br porođ pre 37ng	0,00	3,00	0,0385	0,30918

Legenda: br – broj; ng – nedelja gestacije

Grafik 1. Godine života ispitivanih trudnica



Kada su analizirane prethodne trudnoće ispitivanih žena u preko 90% slučajeva nije bilo gestacionih komplikacija. Ako su komplikacije u prethodnoj trudnoći bile prisutne, najčešće je to bila gestacijska hipertenzija u 4,8% slučajeva i izostali pobačaj u prethodnoj trudnoći do 8,7% slučajeva (tabela 2).

Tabela 2. Podaci o prethodnim trudnoćama pacijentkinja

Parametri		Broj	Procenat	$\chi^2$	p
HTA u pret.trud	da	5	4,8	84,962	0,001
	ne	99	95,2		
DMG u pret. trud.	da	3	2,9	92,346	0,001
	ne	101	97,1		
Izostali pobačaj u prethodnoj trud	da	9	8,7	71,115	0,001
	ne	95	91,3		
Dete TM<2,5kg u prethodnoj trud	ne	102	98,1	96,154	0,001
	da	2	1,9		
Dete TM>4kg u prethodnoj trud	ne	101	97,1	190,404	0,001
	da	3	2,9		

Legenda: HTA – hipertenzija; DMG – dijabetes melitus gestationis; trud – trudnoća ,TM- Telesna masa

Značajno više ispitanica nisu pušači. Takođe, većina pacijentkinja nije imala težih i naslednih oboljenja u porodici, sa akcentom na hipertenziju i dijabetes melitus u porodici. Kod pacijentkinja koje su imale patologiju u porodičnoj anamnezi, reč je bilo o 24% slučajeva hipertenzije a samo kod 1 pacijentkinje je majka imala preeklampsiju (Tabela 3).

Tabela 3. Podaci o porodičnoj anamnezi i navikama pacijentkinja

Parametri		Broj	Procenat	$\chi^2$	P
HTA u porodici	da	25	24,0	89,558	0,001
	ne	78	75,0		
DM u porodici	da	16	15,4	49,846	0,001
	ne	88	84,6		
Pušenje	da	36	34,6	9,846	0,002
	ne	68	65,4		

Legenda: HTA – hipertenzija; DM – dijabetes melitus

## 4.2. REZULTATI KOMBINOVANOG SKRININGA U UKUPNOM UZORKU ISPITANICA

Na tabeli 4. prikazani su nalazi biohemijskih i ultrazvučnih markera kombinovanog skrininga prvog trimestra (Double test), gde se uočava veliki raspon vrednosti-od ispod 0,2 MoM-a do preko 5 MoM-a za oba markera. Takođe uočava se da je skrining prvog trimestra rađen u klinički odgovarajućem razdoblju, sa vrednostima CRL od 39 do 77 mm.

Tabela 4. Nalazi biohemijskih i ultrazvučnih markera kombinovanog skrininga prvog trimestra

Parametri	Minimum	Maksimum	Aritmetička sredina	Standardna Devijacija
DT HCG MoM	0,18	5,42	1,2774	0,92962
DT PAPP A MoM	0,08	5,58	1,4888	1,08741
DT NT MoM	0,57	6,70	1,7690	0,56213
DT ukupni rizik	0,00	2,98	1,4044	0,95762
NG rada DT	11,00	13,50	12,3138	0,53226
CRL	39,00	77,00	59,4390	6,90522

Legenda: HCG – humani horionski gonadotropin; PAPP A – plazma protein A povezan sa trudnoćom; NT – nuhalna translucenca; DT – Double test; NG – nedelja gestacije; CRL – rastojanje teme trtica (crown rump lenght)

U tabeli 5 su prikazane vrednosti biohemijskih markera skrininga drugog trimestra. Uočava se da je vrednost HCG-a u oba skrining testa bila i ispod 0,5 ali i preko 3,5 MoM-a. Vrednosti AFP-a na Q testu su bile ispod 0,4 MoM-a (minimalno) , i maksimalno preko 2,5 MoM-a. Vrednosti estriola i inhibina su bile i ispod do ispod 0,5 MoM-a.

Tabela 5. Vrednosti biohemijskih markera skrininga drugog trimestra

Parametri	Minimum	Maksimum	Aritmetička sredina	Standardna Devijacija
TT HCG MoM	0,43	3,87	1,7100	1,02059
TT AFP MoM	0,61	2,67	1,2174	0,59603
TT E3 MoM	0,27	2,50	1,1828	0,62187
Q HCG MoM	0,35	4,48	2,0800	1,82076
Q AFP MoM	0,39	1,20	0,8240	0,28884
Q E3 MoM	0,47	1,42	0,9860	0,34326
Q Inhibin MoM	0,48	1,87	1,2120	0,49927

Legenda: HCG – humani horionski gonadotropin; AFP – alfa fetoprotein; E3 – estriol, TT- Triple test, QT-Quadriple test

U tabeli 6 se prikazuju kategorije vrednosti biohemijskih markera. Biohemijski parametri oba skrining testa su češće bili povišeni nego sniženi kod ispitivanih trudnica, osim vrednosti nekonjugovanog estriola ( $\mu$ E3) koje su češće bile snižene, ali ove razlike nisu bile statistički značajne ( $p > 0,05$ ) (tabela 6).

Tabela 6. Učestalosti kategorija ispitivanih biohemijskih markera I i II trimestra trudnoće

Parametri	Kategorije	Broj	Procenat	$\chi^2$	p
Beta HCG I trimestar MoM	do 0,5	14	13,5	67,001	0,001
	od 0,5 do 2	74	71,2		
	preko 2	16	15,4		
PAPP-A I trimestar MoM	do 0,5	13	12,5	44,558	0,001
	od 0,5 do 2	66	63,5		
	preko 2	25	24,0		
HCG II trimestar MoM	do 0,5	10	9,6	71,558	0,001
	od 0,5 do 2	75	72,1		
	preko 2	19	18,3		
AFP II trimestar MoM	do 0,5	26	25,0	9,019	0,011
	od 0,5 do 2	49	47,1		
	preko 2	29	27,9		
$\mu$ E3 II trimestar MoM	do 0,5	14	13,5	81,308	0,001
	od 0,5 do 2	78	75,0		
	preko 2	12	11,5		

Legenda: HCG – humani horionski gonadotropin; AFP – alfa fetoprotein;  $\mu$ E3 – nekonjugovani estriol

### 4.3. FETO-MATERNALNE KOMPLIKACIJE U UKUPNOM UZORKU ISPITANICA

U tabelama 7. i 8. je prikazana zastupljenost različitih komplikacija u ukupnom uzorku trudnica. Većina pacijentinja je imala uredne nalaze OGTT-a, pa je gestacioni dijabetes bio dijagnostikovao u svega 7,7% trudnoća. U jednom slučaju trudnoća se nepravilno razvijala i dijagnostikovana je hidatiformna mola. Kod jedne pacijentkinje je prvi put tokom trudnoće na redovnim laboratorijskim kontrolama dijagnostikovana kongenitalna trombofilija. Abrupcija placente je registrovana u 6,7% slučajeva i to dva puta češće intrapartalno nego pre započinjanja porođaja. Kod tri pacijentkinje je došlo do gubitka ploda pre 14. nedelje gestacije, od toga su bila 2 izostala pobačaja do 14. nedelje i 1 indukovani pobačaj zbog intrauterusne smrti ploda u 17. Nedelji (rani fetus mortus in utero-FMU).

Kod jedne pacijentkinje je spontani pobačaj nastao u 19.nedelji trudnoće. Pored toga, došlo je do još jednog gubitka trudnoće zbog intrauterusne smrti ploda u 31. nedelji gestacije.

Tabela 7. Učestalost komplikacija aktulne trudnoće ispitivanih pacijentkinja

Parametri		Broj	Procenat	$\chi^2$	p
Gestacioni dijabetes melitus	da	8	7,7	71,535	0,001
	ne	93	89,4		
Abrupcija placente	u trudnoći	2	1,9	162,317	0,001
	u porođaju	5	4,8		
	ne	94	90,4		
Trombofilija	da	1	1,0	100,038	0,001
	ne	103	99,0		
Mola hydatidosa	da	1	1,0	99,039	0,001
	ne	102	98,1		



Tabela 8. Učestalost loših ishoda (gubitak ploda) u aktuelnoj trudnoći ispitivanih pacijentkinja

Parametri		Broj	Procenat	$\chi^2$	p
Gubitak ploda (Missed ab pre 14ng i rani FMU)	da	3	2,9	92,346	0,001
	ne	101	97,1		
Pobačaj pre 24ng	da	1	1,0	97,040	0,001
	ne	100	96,2		
FMU	da	1	1,0	97,040	0,001
	ne	100	96,2		

Legenda: ab – abortus; ng – nedelja gestacije; FMU – fetus mortus in utero

Većina ispitivanih pacijentkinja je imala uredne nalaze faktora koagulacije tokom trudnoće, češće je registrovana trombocitopenija i u drugom i u trećem trimestru i to ispod  $100 \times 10^9/L$  (tabela 9). D dimer je izražen u mg/L FEU, a cut off je 0,33. AT je izražen u procentima, referentna vrednost je od 80-120%.

Tabela 9. Faktori koagulacije tokom trudnoće kod ispitivanih pacijentkinja

Parametri		Broj	Procenat	$\chi^2$	p
D dimer u II trimestru	patološki	1	1,0	97,040	0,001
	uredan	100	96,2		
D dimer u III trimestru	patološki	4	3,8	84,640	0,001
	uredan	96	92,3		
Antitrombin u II trimestru	patološki	0	0,0	999,999	0,001
	uredan	101	97,1		
Antitrombin u III trimestru	patološki	3	2,9	88,360	0,001
	uredan	97	93,3		
Trombociti II trimestar	ispod 100	6	5,8	78,426	0,001
	ispod 150	0	0,0		
	uredan	95	91,3		
Trombociti III trimestar	ispod 100	7	6,7	129,620	0,001
	ispod 150	6	5,8		
	uredan	87	83,7		

D dimer (mg/L FEU), Antitrombin (%), trombociti  $\times 10^9/L$

Većina pacijentkinja je imala uredne biohemijske analize krvi (tabela 10.i 11.) Najčešći poremećaj u biohemijskim parametrima je bila hipoproteinemija i hipoglikemija u trećem trimestru (23,1 i 11,5%). Povišene transaminaze iznad referentnog opsega su uočene u svega 4,8% slučajeva u trećem trimestru. (ref. opseg do 37 za AST, i 41 za ALT)

Tabela 10. Biohemijski nalazi tokom trudnoće kod ispitivanih pacijentkinja

Parametri		Broj	Procenat	$\chi^2$	p
Haptoglobin II trimestar	patološki	0	0,0	999,999	0,001
	uredan	100	96,2		
Haptoglobin III trimestar	patološki	1	1,0	96,040	0,001
	uredan	99	95,2		
Uk. proteini u II trimestru	niski	4	3,8	85,634	0,001
	uredni	97	93,3		
Uk.proteini u III trimestru	niski	24	23,1	27,040	0,001
	uredni	76	73,1		
Hiperglikemija II trimestar	da	8	7,7	71,535	0,001
	ne	93	89,4		
Hiperglikemija III trimestar	da	12	11,5	57,760	0,001
	ne	88	84,6		
Hipoglikemija II trimestar	da	7	6,7	74,941	0,001
	ne	94	90,4		
Hipoglikemija III trimestar	da	12	11,5	57,760	0,001
	ne	88	84,6		

Tabela 11. Biohemijski nalazi (hepatogram) tokom trudnoće kod ispitivanih pacijentkinja

Parametri		Broj	Procenat	$\chi^2$	p
AST i ALT II trimestar	povišeni	1	1,0	97,040	0,001
	uredni	100	96,2		
AST i ALT III trimestar	povišeni	5	4,8	81,000	0,001
	uredni	95	91,3		
LDH u II trimestru	povišen	1	1,0	97,040	0,001
	uredan	100	96,2		
LDH u III trimestru	povišen	4	3,8	84,640	0,001
	uredan	96	92,3		

Legenda:AST-aspartat aminotransferaza (U/L), ALT-alanin aminotransferaza (U/L),LDH-laktat dehidrogenaza (U/L)

U tabeli broj 12. su prikazani parametri bubrežne funkcije. Diureza tokom trudnoće je kod svih pacijentkinja bila uredna i oligurija nije registrovana u našem uzorku čak ni u slučaju postojanja gestacionih komplikacija. Kvantitavno izražena proteinurija je bila češće u opsegu 0,3 do 2, nego preko 2 g i to češće u trećem trimestru. (ref. vrednost do 0,3 g za 24 h)

Tabela 12. Parametri dobijeni analizom sedimenta urina tokom trudnoće kod ispitivanih pacijentkinja

Parametri		Broj	Procenat	$\chi^2$	p
Proteinurija II trimestar	od 0,3 do 2g/24h	2	1,9	93,158	0,001
	preko 2g/24h	0	0,0		
	ne	99	95,2		
Proteinurija III trimestar	od 0,3 do 2g/24h	7	6,7	144,740	0,001
	preko 2g/24h	3	2,9		
	ne	90	86,5		
Mok. kis. u II trimestru	povišena	0	0,0	999,999	0,001
	uredna	101	97,1		
Mok. kis. u III trimestru	povišena	5	4,8	81,000	0,001
	uredna	95	91,3		
Kreatinin u II trimestru	da	1	1,0	97,040	0,001
	ne	100	96,2		
Kreatinin u III trimestru	da	3	2,9	88,360	0,001
	ne	97	93,3		
Oligurija u II trimestru	ne	101	97,1	999,999	0,001
	da	0	0,0		
Oligurija u III trimestru	ne	100	96,2	999,999	0,001
	da	0	0,0		

Legenda: mok. kis. – mokraćna kiselina, g-gram

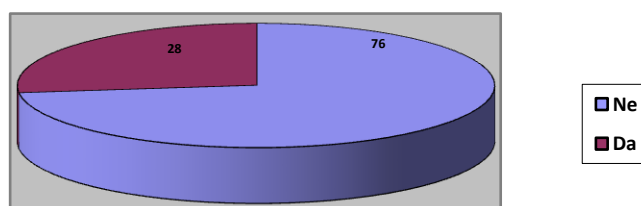
Gestaciona hipertenzija je registrovana kod 6,7% ispitivanih pacijentkinja u II trimestru, a kod 20,2% u III trimestru (Tabela 13, grafik 2). Hipertenzija sa poremećajima parametara koji ukazuju na poremećaj hepatične i bubrežne funkcije, sa trombocitopenijom (sa ili bez proteinurije) je dijagnostikovana kod 20% pacijentkinja tokom celog toka trudnoće. Samo jedna pacijentkinja je razvila HELLP Sy u III trimestru, dok eklampsija nije zabeležena u našoj studiji (tabela 13).

Tabela 13. Učestalost hipertenzije u trudnoći kod ispitivanih pacijentkinja

Parametri		Broj	Procenat	$\chi^2$	p
HTA u II trimestru	da	7	6,7	74,941	0,001
	ne	94	90,4		
HTA u III trimestru	da	21	20,2	33,640	0,001
	ne	79	76,0		
Simptomi PE II trim	glavobolja	3	2,9	256,980	0,001
	edemi ekstremiteta	1	1,0		
	nema	95	91,3		
	kombinovano	2	1,9		
Simptomi PE III trim	glavobolja	2	1,9	180,720	0,001
	edemi ekstremiteta	5	4,8		
	nema	83	79,8		
	kombinovano	10	9,6		
Eklampsija	da	0	0,0	999,999	0,001
	ne	104	100,0		
HELLP Sy u II trim	da	0	0,0	999,999	0,001
	ne	101	97,1		
HELLP Sy u III trim	da	1	1,0	96,040	0,001
	ne	99	95,2		

Legenda: HTA – hipertenzija; PE – preeklampsija (hipertenzija sa poremećajem hepatične i/ili bubrežne funkcije, sa trombocitopenijom, sa ili bez preeklampsije)

Grafik 2. Zastupljenost hipertenzivnog poremećaja tokom ukupnog trajanja trudnoće



Oko 50% ispitivanih žena je imalo infekcije cervikovaginalne regije kao i urinarnu infekciju u III trimestru trudnoće. Sve pacijentkinje kojima je konstatovano postojanje infekcije u trudnoći su blagovremeno tretirane adekvatnom antibiotskom terapijom po antibiogramu. Preвременa pretermijska ruptura plodovih ovojaka (PPROM) je registrovana u 9,6 % slučajeva, dok horioamnionitis retko, ispod 3% (Tabela 14).

Tabela 14. Učestalost infekcija tokom trudnoće ispitivanih pacijentkinja

Parametri		Broj	Procenat	$\chi^2$	p
PPROM	da	10	9,6	64,960	0,001
	ne	91	87,5		
Horioamnionitis	da	3	2,9	92,346	0,001
	ne	101	97,1		
Cervikalna Infekcija u II trimestru	da	2	1,9	93,158	0,001
	ne	99	95,2		
Cervikalna Infekcija u III trimestru	da	7	6,7	73,960	0,001
	ne	93	89,4		
Urinarna infekcija u II trimestru	da	1	1,0	97,040	0,001
	ne	100	96,2		
Urinarna infekcija u III trimestru	da	49	47,1	0,040	0,841
	ne	51	49,0		
Vaginalna infekcija u II trimestru	da	44	42,3	1,673	0,196
	ne	57	54,8		
Vaginalna infekcija u III trimestru	da	49	47,1	0,040	0,841
	ne	51	49,0		

Legenda: PPR0M – preвременa pretermijska ruptura plodovih ovojaka

Većina pacijentkinja nije imala tegobe po tipu krvarenja i kontrakcija u trudnoći koje bi ukazivale na preteći pobačaj ili prevremeni porođaj (Tabela 15).

Krvarenje tokom trudnoće kao simptom pretećeg pobačaja, je najčešće registrovano pre 24. nedelje gestacije. Kontrakcije su tokom cele trudnoće registrovane kod 12 pacijentkinja, dok je jedan manji broj pacijentkinja imao kontrakcije u različitim periodima trudnoće. Sve pacijentkinje sa tegobama su adekvatno i blagovremene tretirane po aktuelnim protokolima za prevenciju spontanog pobačaja ili prevremenog porođaja i većina je dobro odreagovala na terapiju, na šta ukazuje činjenica da je kod ispitivanih pacijentkinja bilo veoma malo loših ishoda trudnoće po tipu prevremenog završavanja trudnoće ili gubitka ploda.

Tabela 15. Učestalost simptoma i znakova pretećeg pobačaja ili prevremenog porođaja ispitivanih pacijentkinja

Parametri		Broj	Procenat	$\chi^2$	p
Kontrakcije do 24. nedelje gestacije	da	17	16,3	47,115	0,001
	ne	87	83,7		
Kontrakcije do 32. nedelje gestacije	da	17	16,3	44,446	0,001
	ne	84	80,8		
Kontrakcije do 37. nedelje gestacije	da	17	16,3	41,796	0,001
	ne	81	77,9		
Krvarenje do 24. nedelje gestacije	da	16	15,4	49,846	0,001
	ne	88	84,6		
Krvarenje do 32. nedelje gestacije	da	3	2,9	88,360	0,001
	ne	97	93,3		
Krvarenje do 37. nedelje gestacije	da	3	2,9	85,371	0,001
	ne	94	90,4		

#### 4.4. PARAMETRI SONOGRAFSKOG NADZORA FETUSA U UKUPNOM UZORKU ISPITANICA

U tabelama 16., 17. i 18. su prikazani ultrasonografski parametri fetu maternalnog nadzora.

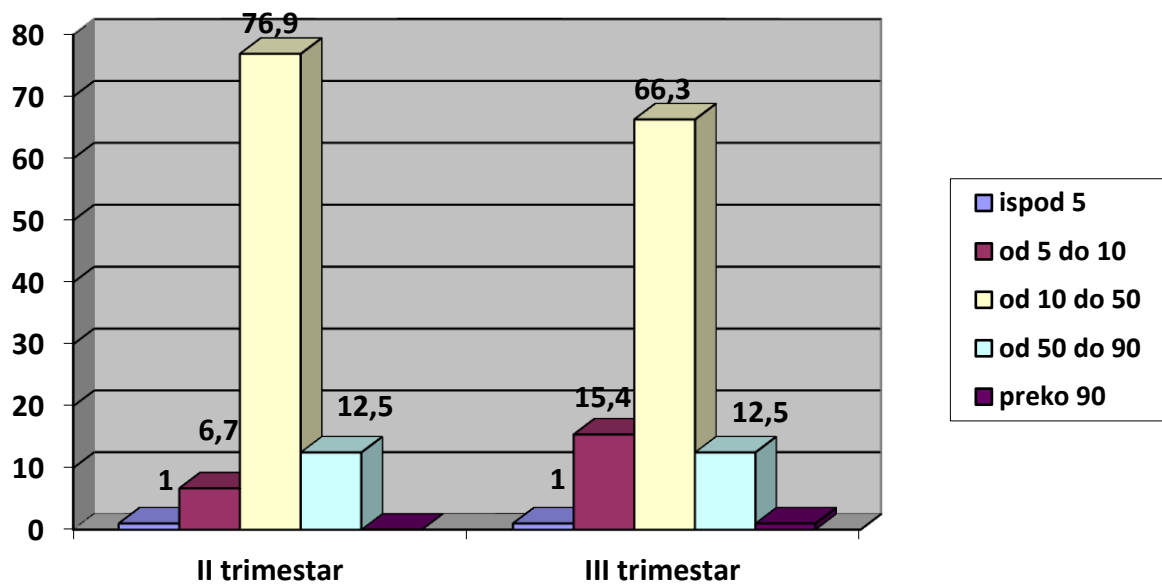
Na osnovu nalaza redovnih ultrazvučnih kontrola trudnoće vidi se da je većina plodova imala odgovarajući stepen rasta i razvoja (od 10. do 90. percentila) tokom II i III trimestra trudnoće (tabela 16; grafik 3). U drugom trimestru trudnoće poremećaj količine plodove vode je ultrasonografski uočen u 26,9%, a u trećem trimestru u 39,4% slučajeva. Ako je dijagnostikovana intrauterusna restrikcija rasta ploda, češći je rast bio ispod 10. nego ispod 5. percentila, što isto važi za dijagnozu smanjene količine plodove vode (oligoamniona) .

Tabela 16. Ultrazvučni parametri nadzora fetusa (rast ploda i količina plodove vode)

Parametri		Broj	Procenat	$\chi^2$	p
Fet.rast u II trimestru	ispod 5 percentila	1	1,0	161,139	0,001
	od 5 do 10 percentila	7	6,7		
	od 10 do 50 percentila	80	76,9		
	od 50 do 90 percentila	13	12,5		
	preko 90 percentila	0	0		
Fet.rast u III trimestru	ispod 5 percentila	1	1,0	159,400	0,001
	od 5 do 10 percentila	16	15,4		
	od 10 do 50 percentila	69	66,3		
	od 50 do 90 percentila	13	12,5		
	preko 90 percentila	1	1,0		
AFI u II trimestru	ispod 5 percentila	2	1,9	140,782	0,001
	od 5 do 10 percentila	17	16,3		
	od 10 do 50 percentila	76	73,1		
	od 50 do 90 percentila	6	5,8		
AFI u III trimestru	ispod 5 percentila	7	6,7	133,000	0,001
	od 5 do 10 percentila	25	24,0		
	od 10 do 50 percentila	63	60,6		
	od 50 do 90 percentila	4	3,8		
	preko 50 percentila	1	1,0		

Legenda: AFI –amniotic fluid index

Grafik 3. Učestalost (%) po percentilima rasta plodova tokom trudnoće





U III trimestru je kod preko 75% fetusa konstatovan uredan nalaz non-stres testa, a BFP skorovan sa BFP 8. U trećem trimestru prosečan BFP plodova je bio viši od 7, iako je 15 fetusa ocenjeno BFP 6, a dva fetusa ocenjena samo sa BFP 4 (tabela 17). Osim češćeg patološkog indeksa rezistencije u A. umbilicalis( RiAu) u 21,2% slučajeva, ostali određivani Dopler parametri su kod skoro svih fetusa bili uredni u III trimestru trudnoće (tabela 17).

Tabela 17. Ultrazvučni parametri nadzora fetusa i NST

Parametri		Broj	Procenat	$\chi^2$	p
RIAu	patološki	22	21,2	31,360	0,001
	uredan	78	75,0		
RICm	patološki	5	4,8	81,000	0,001
	uredan	95	91,3		
ED blok u II trimestru	da	1	1,0	97,040	0,001
	ne	100	96,2		
ED blok u III trimestru	da	3	2,9	88,360	0,001
	ne	97	93,3		
RP u II trimestru	da	1	1,0	97,040	0,001
	ne	100	96,2		
RP u III trimestru	da	1	1,0	96,040	0,001
	ne	99	95,2		
BFP	4,00	2	1,9	178,160	0,001
	6,00	15	14,4		
	7,00	1	1,0		
	8,00	82	78,8		
Non-stres test	normalan	81	77,9	108,510	0,001
	intermedijarni	13	12,5		
	patološki	4	3,8		

Legenda: RP – reverzni protok; ED – end-diaistolni , BFP biofizički profil ,RiAu indeks rezistencije u a.umbilicalis, RiCm-indeks rezistencije u a. cerebri media-i

Cervikometrija ispitivanih žena je bila većinom zadovoljavajuća, kod 15,4% pacijentkinja je konstatovano blago skraćenje dužine grlića (tabela 18).

Tabela 18. Ultrasonografski nadzor majke (cervikometrija)

Parametri		Broj	Procenat	$\chi^2$	p
Cervikometrija	ispod 25 mm	2	1,9	109,520	0,001
	od 25 do 30 mm	16	15,4		
	iznad 30 mm	82	78,8		

mm-milimetri

#### 4.5. ISHODI TRUDNOĆA U UKUPNOM UZORKU ISPITANICA

U tabeli 19. su prikazani periodi trudnoće kada su se trudnoće završavale, iako u proseku su se završavale u terminu (posle 37. nedelje gestacije). Najmanja težina živorođenog deteta je bila 615 g a najveća 4500gr. Prosečan Apgar skor je bio visok i u prvom i u petom minutu (tabela 19).

Tabela 19. Ishodi ispitivanih trudnoća (Vreme završavanja trudnoće i Apgar skor)

Parametri	Minimum	Maksimum	Aritmetička sredina	Standardna Devijacija
NG u vreme završavanja trudnoće	11,00	41,00	36,9423	6,24861
Apgar skor u 1. min	0,00	10,00	8,2200	1,61795
Apgar skor u 5. min	0,00	9,00	7,1000	2,31471
Težina bebe na rođenju	615,00	4500,00	3120,8416	809,11960

NG – nedelja gestacije

Većina dece je u našoj studiji rođena vaginalnim putem, i to indukovanim vaginalnim porođajem Syntocinon-om u 35,6% slučajeva. Elektivan carski rez je rađen u 10,6% slučajeva, a hitan u 9,6%. Nije bilo razlika po polu dece (tabela 20). I za ispitivane pacijentkinje kao i za njihovu decu ishodi trudnoće ukupno gledano su većinom bili dobri (bez komplikacija tokom trudnoće i na rođenju). S druge strane, postpartalno su registrovane različite komplikacije kod 47,1% dece. Izražena je statistički značajna razlika između ishoda za dete ( $p < 0,05$ ), i visoko statistički značajna razlika između različitih načina završavanja trudnoće, i komplikacijama po majku. ( $p < 0,01$ ) (tabela 20).

Tabela 20. Podaci o načinu porođaju i postpartalnom stanju dece ispitivanih pacijentkinja

Parametri		Broj	Procenat	$\chi^2$	p
Tip porođaja-pobačaja	indukovani vaginalni PgE2	10	9,6	126,019	0,000
	indukovani vaginalni Syntocinon	37	35,6		
	spontani vaginalni	31	29,8		
	elektivan SC	11	10,6		
	hitan SC	10	9,6		
	indukovani prevremeni	1	1,0		
	kiretaža	1	1,0		
	indukovani pobačaj	2	1,9		
spontani pobačaj	1	1,0			
Nalaz bebe postpartum	uredan nalaz	52	50,0	0,089	0,765
	razne patologije	49	47,1		
Pol bebe	muški	55	52,9	0,346	0,556
	ženski	49	47,1		
Ishod za majku	dobar - bez komplikacija	93	89,4	64,654	0,001
	loš - ima komplikacije	11	10,6		
Ishod za dete	dobar - bez komplikacija	64	61,5	5,538	0,019
	loš - ima komplikacije	40	38,5		

Legenda: SC – carski rez (Sectio Caesarea), PgE2-prostaglandin E2, Syntocinon

U tabelama 21. i 22. je prikazana zastupljenost neonatalne patologije u našoj grupi od 100 živorođene dece. Polovina dece u ukupnom uzorku je imalo normalan nalaz postpartalne adaptacije. Kod 34 dece je konstatovana kombinovana patologija, tj. više od 1 neonatalne dijagnoze. Najviše su bile zastupljene respiratorne komplikacije, dijagnoza hipotrofičnog novorođenčeta, kao i produžena hospitalizacija. U grupi pacijentkinja čiji su neonatusi imali respiratorne komplikacije, većina je imala patološke vrednosti markera i I i/ili II trimestra, dok je kod 6 dece konstatovan uredan nalaz markera na biohemijskom skriningu majki. U grupi sa patološkom kategorijom vrednosti markera, ispod 0,5MoM-a i preko 2 MoM-a se konstatuje da su vrednosti markera bile i povišene i snižene. U grupi dece koje su imale samo dijagnozu eutrofičnosti, bez pridružene patologije, majke 64% ove dece je imalo uredne nalaze biohemijskih markera na skriningu.

Tabela 21. Zastupljenost neonatalne patologije I

Neonatalne dijagnoze	Broj neonatusa(n)	% u grupi neonatusa sa nekim od patoloških ishoda	% u ukupnom broju neonatusa
Eutrofično novorođenče bez patologije	50		50%
Eutrofično novorođenče sa nekom od pat. dijagnoza	3	6%	3%
Hipotrofično novorođenče	<b>17</b>	34%	17%
Hipetrofično novorođenče	8	16%	8%
Neonatalna asfiksija	6	12%	6%
Respiratorne komplikacije	<b>21</b>	42%	21%
Intrakranijalna hemoragija	3	6%	3%

Tabela 22. Zastupljenost neonatalne patologije II

Neonatalne dijagnoze	Broj neonatusa(n)	% u grupi neonatusa sa nekim od patoloških ishoda	% u ukupnom broju neonatusa
Malo dete za gestacijsku dob -Small for date baby (SGA)	3	6%	3%
Hiperbilirubinemija	6	12%	6%
Pneumonija	6	12%	6%
Trombocitopenija	1	2%	1%
Hipoglikemija	12	24%	12%
Prijem u jedinicu intenzivne nege	10	20%	10%
Produžena hospitalizacija	16	32%	16%
Kombinovana patologija	<b>34</b>	<b>68%</b>	<b>34%</b>

#### 4.6. KORELACIJE BIOHEMIJSKIH MARKERA SA FETO-MATERNALNIM KOMPLIKACIJAMA I ISHODOM TRUDNOĆE

Na tabelama 23. i 24. su prikazane korelacije nalaza parametara Double testa sa anamnestičkim podacima pacijentkinja. U tabeli 23. su prikazani parametri pariteta, godina života, BMI, pušenja i porodične anamneze, a od svih ispitivanih parametara samo je pušenje bilo značajno negativno povezano sa vrednostima NT.

Biohemijski parametri određivani u prvom trimestru nisu bili povezani sa parametrima akušerske anamneze prethodnog pariteta. Takođe, gestacijski dijabetes i hipertenzija u prethodnim trudnoćama majke nisu uticala na nalaze biohemijskih parametara Double testa u aktuelnoj trudnoći (tabela 23).

Tabela 23. Korelacije nalaza Double testa sa anamnestičkim podacima pacijentkinja

Parametri		DT HCG MoM	DT HCG kategor	DT PAPP A MoM	DT PAPP A kategor	DT NT MoM	DT ukupni rizik	CRL
Godine života	$\rho$	0,007	-0,069	0,012	-0,023	0,054	0,241	0,123
	p	0,946	0,496	0,910	0,818	0,594	0,177	0,224
BMI	$\rho$	-0,065	-0,131	0,007	-0,035	0,127	0,064	-0,013
	p	0,519	0,195	0,946	0,731	0,204	0,723	0,900
Pušenje (da/ne)	$\rho$	0,064	-0,090	0,036	-0,012	<b>-0,207</b>	0,041	-0,036
	p	0,525	0,374	0,724	0,903	<b>0,038</b>	0,819	0,722
HTA u porodici	$\rho$	0,153	0,188	0,077	0,141	-0,178	-0,036	-0,067
	p	0,129	0,061	0,449	0,165	0,074	0,843	0,507
DM u porodici	$\rho$	-0,007	0,066	-0,030	0,090	0,049	0,021	-0,104
	p	0,947	0,513	0,769	0,377	0,625	0,909	0,304
Paritet	$\rho$	-0,084	-0,089	-0,029	-0,046	0,099	0,146	0,020
	p	0,405	0,380	0,774	0,653	0,326	0,417	0,841

Legenda: DT – Double test; HCG – humani horionski gonadotropin; PAPP A – plazma protein A; CRL – dužina teme trtica na ultrazvuku (crown rump lenght); ng – nedalja gestacije; Br – broj; BMI – Body Mass Index; DM – diabetes mellitus ; HTA – hipertensio arterialis

Tabela 24. Korelacije nalaza Double testa sa podacima akušerske anamneze pacijentkinja

Parametri		DT HCG MoM	DT HCG kategor	DT PAPP A MoM	DT PAPP A kategor	DT NT MoM	DT ukupni rizik	CRL
Prethodni izostali pobačaj	$\rho$	0,022	0,140	-0,089	-0,053	0,042	0,078	-0,073
	p	0,825	0,166	0,382	0,602	0,679	0,668	0,472
Br spont ab do 12ng	$\rho$	0,000	-0,017	-0,044	0,019	0,126	-0,291	-0,115
	p	0,997	0,870	0,669	0,850	0,208	0,100	0,254
Br spont ab do 20ng	$\rho$	0,038	-0,006	-0,056	-0,035	0,108	.	-0,117
	p	0,707	0,952	0,581	0,730	0,284	.	0,247
Br porod pre 32ng	$\rho$	-0,141	-0,135	-0,130	-0,143	0,146	0,093	-0,057
	p	0,162	0,180	0,202	0,161	0,144	0,607	0,573
Br porod pre 37ng	$\rho$	-0,053	-0,136	-0,007	-0,035	0,045	.	-0,077
	p	0,603	0,176	0,946	0,730	0,652	.	0,445
HTA u pret. trud	$\rho$	-0,179	-0,160	-0,167	-0,184	-0,051	-0,059	-0,048
	p	0,075	0,113	0,100	0,069	0,613	0,746	0,637
DMG u pret. trud	$\rho$	-0,144	-0,101	-0,038	0,043	-0,052	0,019	-0,040
	p	0,152	0,319	0,713	0,671	0,605	0,918	0,695
Pret.dete TM<2,5kg	$\rho$	0,064	0,126	-0,056	-0,035	-0,082	.	-0,067
	p	0,525	0,212	0,583	0,730	0,417	.	0,509
Pret.dete TM>4kg	$\rho$	0,179	0,103	0,128	0,058	-0,035	-0,241	0,076
	p	0,074	0,308	0,210	0,570	0,728	0,176	0,451

Legenda: DT – Double test; HCG – humani horionski gonadotropin; PAPP A – plazma protein A; CRL – dužina teme trtica na ultrazvuku (crown rump lenght); ng – nedalja gestacije; Br – broj; DMG – diabetes mellitus gestationis; HTA – hipertensio arterialis, ab-abortus, TM-telesna masa , trud-trudnoća

S druge strane, postojanje podatka o dijabetesu melitusu u porodičnoj anamnezi je pozitivno koreliralo sa nalazima nekonjugovanog estriola koji su određivani u drugom trimestru trudnoće u sklopu Triple testa. Kod pacijentkinja sa dijabetesom u porodici registrovane su više vrednosti estriola. Nije bilo drugih značajnih korelacija između biohemijskih parametara drugog trimestra i anamnestičkih podataka pacijentkinja (tabele 25 i 26).

Tabela 25. Korelacije nalaza Triple i Quadriple testa sa anamnestičkim podacima pacijentkinja

Parametri		TT HCG MoM	TT AFP MoM	TT E3 MoM	Q HCG MoM	Q AFP MoM	Q E3 MoM	Q Inhibin MoM
Godine života	$\rho$	0,440	-0,049	-0,239	0,200	0,600	0,200	-0,700
	p	0,052	0,842	0,340	0,747	0,285	0,747	0,188
BMI	$\rho$	-0,027	-0,016	0,333	0,003	-0,400	0,300	0,003
	p	0,911	0,947	0,177	0,987	0,505	0,624	0,987
Pusenje (da/ne)	$\rho$	-0,248	0,229	0,011	-0,707	-0,707	0,354	0,007
	p	0,292	0,345	0,965	0,182	0,182	0,559	0,946
HTA u porodici	$\rho$	0,152	-0,200	0,244	0,289	0,866	-0,866	0,005
	p	0,523	0,411	0,328	0,638	0,058	0,058	0,967
DM u porodici	$\rho$	0,049	-0,092	<b>0,532</b>	.	.	.	.
	p	0,839	0,707	<b>0,023</b>	.	.	.	.
Paritet	$\rho$	0,379	-0,145	0,068	0,003	0,003	-0,707	0,707
	p	0,100	0,554	0,788	0,987	0,987	0,182	0,182

Legenda: TT – triple test; HCG – humani horionski gonadotropin; AFP – alfa feto protein; E3 – estriol; Q – quadriple test; ng – nedelja gestacije; Br – broj; BMI – Body Mass Index; DMG – diabetes mellitus gestationis; HTA – hipertensio arterialis;



Tabela 26. Korelacije nalaza Triple i Quadriple testa sa podacima akušerske anamneze pacijentkinja

Parametri		TT HCG MoM	TT AFP MoM	TT E3 MoM	Q HCG MoM	Q AFP MoM	Q E3 MoM	Q Inhibin MoM
Prethodni izostali pobačaj	ρ	0,202	-0,157	-0,119	.	.	.	.
	p	0,392	0,522	0,637	.	.	.	.
Br spont ab do 12ng	ρ	-0,114	0,217	0,081	.	.	.	.
	p	0,632	0,372	0,748	.	.	.	.
Br spont ab do 20ng	ρ	.	.	.	.	.	.	.
	p	.	.	.	.	.	.	.
Br porođ pre 32ng	ρ	.	.	.	.	.	.	.
	p	.	.	.	.	.	.	.
Br porođ pre 37ng	ρ	.	.	.	.	.	.	.
	p	.	.	.	.	.	.	.
HTA u trud.pre	ρ	-0,100	-0,043	0,210	.	.	.	.
	p	0,676	0,861	0,402	.	.	.	.
DMG u trud.pre	ρ	.	.	.	.	.	.	.
	p	.	.	.	.	.	.	.
Pret.dete TM<2,5kg	ρ	.	.	.	.	.	.	.
	p	.	.	.	.	.	.	.
Pret.dete TM>4kg	ρ	.	.	.	.	.	.	.
	p	.	.	.	.	.	.	.

Legenda: DT – Double test; HCG – humani horionski gonadotropin; PAPP – plazma protein A; CRL – dužina teme trtica na ultrazvuku (crown rump lenght); ng – nedalja gestacije; Br – broj; BMI – Body Mass Index; DMG – diabetes mellitus gestationis; HTA – hipertensio arterialis, ab-abortus, TM-telesna masa , trud-trudnoća

Od biohemijskih parametara I trimestra nalaz PAPP-A je pozitivno korelirao sa težinom bebe na rođenju. S druge strane, kada je razmatran ukupni rizik na Double testu on je bio negativno povezan sa nedeljom gestacije u vreme porođaja, Apgar skorom deteta u prvom minutu, kao i težinom bebe na rođenju (tabela 27). Ovi nalazi potvrđuju da kada je nizak rizik na Double testu bolji je ukupni ishod trudnoće. Pored toga težina deteta na rođenju je veća kada je PAPP-A nalaz u I trimestru viši tj. bliži gornjim granicama referentnog opsega.

Tabela 27. Korelacije nalaza Double testa sa ishodima trudnoće

Parametri		DT HCG MoM	DT HCG kategor	DT PAPP A MoM	DT PAPP A kategor	DT NT MoM	DT ukupni rizik	CRL
Način porođaja	ρ	-0,069	-0,050	-0,155	-0,045	0,031	0,198	-0,090
	p	0,496	0,622	0,127	0,662	0,758	0,269	0,375
NG u vreme porođaja	ρ	-0,077	-0,085	0,190	0,149	-0,054	<b>-0,400</b>	0,101
	p	0,448	0,399	0,061	0,142	0,593	<b>0,021</b>	0,317
Apgar skor u 1. min	ρ	0,000	0,084	0,196	0,134	-0,003	<b>-0,367</b>	<b>0,200</b>
	p	0,999	0,415	0,055	0,192	0,973	<b>0,046</b>	<b>0,050</b>
Apgar skor u 5. min	ρ	-0,323	-0,184	-0,044	-0,221	0,103	-0,505	<b>0,457</b>
	p	0,165	0,436	0,855	0,349	0,666	0,079	<b>0,043</b>
Težina neonatusa na rođenju	ρ	-0,003	-0,084	<b>0,248</b>	0,114	-0,150	<b>-0,411</b>	0,015
	p	0,980	0,415	<b>0,015</b>	0,268	0,141	<b>0,024</b>	0,885
Komplikacije neonatusa (da/ne)	ρ	0,056	0,026	-0,152	-0,116	0,077	0,342	-0,080
	p	0,588	0,800	0,140	0,262	0,451	0,064	0,436
Pol bebe	ρ	-0,053	-0,071	-0,064	-0,018	-0,070	0,156	-0,023
	p	0,602	0,485	0,534	0,861	0,488	0,385	0,818
Ishod za majku	ρ	-0,090	-0,129	-0,078	-0,063	0,113	-0,147	0,095
	p	0,372	0,201	0,447	0,536	0,261	0,416	0,348
Ishod za dete	ρ	0,007	-0,063	-0,077	-0,045	0,008	0,258	-0,049
	p	0,941	0,535	0,451	0,660	0,933	0,148	0,631

Legenda: DT – Double test; HCG – humani horionski gonadotropin; PAPP-A – plazma protein A povezan sa trudnoćom; CRL – dužina teme trtica na ultrazvuku (crown rump lenght); ng – nedelja gestacije; kategor – kategorije u ili van referentnog opsega

Težina bebe na rođenju je značajno pozitivno korelirala i sa serumskim vrednostima uE3 u drugom trimestru, dok je nalaz Inhibina A bio negativno povezan sa vremenom tj. nedeljom gestacije kada je dolazilo do porođaja (tabela 28). Prema tome, prevremeni porođaj je češće registrovan kada je nalaz Inhibina bio povišen, a deca su na rođenju imala manju telesnu težinu ako je uE3-a bio ispod referentnog opsega.

Takođe, naši rezultati ukazuju da su vrednosti AFP-a u drugom trimestru više kod plodova ženskog pola, na šta treba obratiti pažnju kada se tumače nalazi Triple testa da bi se izbegli lažno negativni i pozitivni rezultati. Vrednosti HCG-a na Q testu su pozitivno korelirale sa načinom porođaja.

Tabela 28. Korelacije nalaza Triple i Quadriple testa sa ishodima trudnoće

Parametri		TT HCG MoM	TT AFP MoM	TT E3 MoM	Q HCG MoM	Q AFP MoM	Q E3 MoM	Q Inhibin MoM
Način porođaja	ρ	-0,269	-0,069	0,235	<b>0,949</b>	0,527	0,053	0,369
	p	0,252	0,781	0,347	<b>0,014</b>	0,361	0,933	0,541
NG u vreme porođaja	ρ	0,019	-0,228	0,224	-0,600	-0,200	0,400	<b>-0,900</b>
	p	0,935	0,349	0,371	0,285	0,747	0,505	<b>0,037</b>
Apgar skor u 1. min	ρ	0,333	-0,420	-0,200	-0,738	-0,211	-0,316	-0,949
	p	0,164	0,083	0,426	0,262	0,789	0,684	0,051
Apgar skor u 5. min	ρ	-0,616	-0,800	-0,200	0,007	0,005	0,007	0,003
	p	0,269	0,200	0,800	0,946	0,967	0,946	0,987
Težina bebe na rođenju	ρ	-0,122	-0,098	<b>0,539</b>	0,400	0,800	0,001	-0,400
	p	0,610	0,691	<b>0,021</b>	0,600	0,200	0,998	0,600
Komplikacije bebe (da/ne)	ρ	-0,278	0,298	-0,236	.	.	.	.
	p	0,236	0,215	0,346	.	.	.	.
Pol bebe	ρ	-0,199	<b>0,579</b>	0,179	0,354	-0,354	0,007	0,707
	p	0,401	<b>0,009</b>	0,476	0,559	0,559	0,946	0,182
Ishod za majku	ρ	-0,389	-0,158	-0,014	0,354	-0,354	0,707	0,354
	p	0,090	0,518	0,955	0,559	0,559	0,182	0,559
Ishod za dete	ρ	-0,416	0,164	-0,022	0,289	-0,289	0,577	-0,024
	p	0,068	0,503	0,932	0,638	0,638	0,308	0,816

Legenda: TT – triple test; HCG – humani horionski gonadotropin; AFP – alfa fetoprotein; E3 – estriol; Q – quadriple test; NG – nedelja gestacije

Na tabeli 29. i 30. prikazane su korelacije komplikacija aktuelne trudnoće po tipu prevremenog završavanja trudnoće sa biohemijskim parametarima prvog trimestra. Biohemijski parametri nisu bili povezani sa intrauterusnom smrću ploda, pojavom PPROM-a, kao ni spontanim pobačajima u aktuelnoj trudnoći. Takođe nisu korelirali ni sa nalazom hidatidiformne mole. Znak pretećeg pobačaja pre 24. nedelje (krvarenje) je bilo povezano sa povišenim ukupnim rizikom na Double testu, a krvarenje pre 37. nedelje gestacije sa većom debljinom nuhalnog nabora ploda.

Tabela 29. Korelacije komplikacija aktuelne trudnoće po tipu prevremenog završavanja trudnoće i DT

Parametri		DT HCG MoM	DT HCG kategor	DT PAPP A MoM	DT PAPP A kategor	DT NT MoM	DT ukupni rizik	CRL
Izostali pobačaj do 14ng	$\rho$	0,134	0,113	0,019	0,018	-0,053	-0,321	-0,011
	p	0,184	0,262	0,852	0,863	0,598	0,068	0,912
Pobačaj do 24ng	$\rho$	.	.	.	.	.	.	.
	p	.	.	.	.	.	.	.
FMU	$\rho$	0,018	0,007	-0,113	-0,155	-0,066	.	0,095
	p	0,859	0,947	0,273	0,131	0,516	.	0,355
Mola hydatidosa	$\rho$	-0,062	0,004	0,139	0,177	0,038	.	-0,048
	p	0,543	0,966	0,176	0,082	0,705	.	0,639
PPROM	$\rho$	-0,057	-0,122	-0,145	-0,123	-0,016	-0,162	-0,015
	p	0,580	0,233	0,159	0,231	0,872	0,392	0,886
Horioamnionitis	$\rho$	-0,024	0,003	-0,106	-0,151	-0,041	-0,187	0,121
	p	0,816	0,976	0,299	0,137	0,681	0,298	0,229

Legenda: DT – Double test; HCG – humani horionski gonadotropin; PAPP A – plazma protein A; CRL – dužina teme trtica na ultrazvuku (crown rump lenght); ng – nedelja gestacije; FMU – fetus mortus in utero; PPROM – prevremena pretermenska ruptura plodovih ovojaka; kategor – kategorije u ili van referentnog opsega, NG-nedelja gestacije

Tabela 30. Korelacije komplikacija aktualne trudnoće po parametrima prevremenog završavanja trudnoće i DT (prevremene kontrakcije i krvarenje)

Parametri		DT HCG MoM	DT HCG kategor	DT PAPP A MoM	DT PAPP A kategor	DT NT MoM	DT ukupni rizik	CRL
Kontrakcije pre 24ng	$\rho$	0,102	0,116	0,148	0,078	-0,082	-0,254	0,015
	p	0,313	0,252	0,145	0,442	0,417	0,154	0,886
Kontrakcije pre 32ng	$\rho$	-0,155	-0,031	-0,021	-0,064	0,094	-0,266	0,091
	p	0,128	0,765	0,839	0,532	0,354	0,148	0,371
Kontrakcije pre 37ng	$\rho$	-0,158	-0,026	0,019	0,029	-0,177	-0,170	0,149
	p	0,127	0,803	0,853	0,782	0,084	0,369	0,150
Krvarenje pre 24ng	$\rho$	-0,080	0,016	-0,041	0,028	-0,035	<b>0,373</b>	-0,013
	p	0,429	0,877	0,691	0,785	0,729	<b>0,033</b>	0,897
Krvarenje pre 32ng	$\rho$	-0,149	-0,099	-0,027	-0,060	0,155	0,247	0,178
	p	0,146	0,335	0,794	0,559	0,127	0,189	0,082
Krvarenje pre 37ng	$\rho$	-0,050	0,008	-0,020	-0,063	<b>0,288</b>	.	0,124
	p	0,631	0,936	0,846	0,547	<b>0,005</b>	.	0,234

Legenda: DT – Double test; HCG – humani horionski gonadotropin; PAPP A – plazma protein A; CRL – dužina teme trtica na ultrazvuku (crown rump length); ng – nedelja gestacije; kategor – kategorije u ili van referentnog opsega. NT-nuhalna translucenca

Na tabelama 31.i 32. prikazane su korelacije komplikacija aktuelne trudnoće po tipu prevremenog završavanja trudnoće sa biohemijskim parametarima drugog trimestra. Nisu uočene korelacije markera drugog trimestra sa gubitkom ploda u smislu ranog i kasnog spontanog pobačaja, intrauterusne smrti ploda, prevremene pretermijske ruptуре plodovih ovojnica i horioamnionitisa.

Tabela 31. Korelacije komplikacija trudnoće po tipu prevremenog završavanja trudnoće sa TT i QT

Parametri		TT HCG MoM	TT AFP MoM	TT E3 MoM	Q HCG MoM	Q AFP MoM	Q E3 MoM	Q Inhibin MoM
Rani FMU	$\rho$	.	.	.	0,007	0,005	0,707	-0,707
	p	.	.	.	0,946	0,967	0,182	0,182
Pobačaj do 24ng	$\rho$	0,179	0,151	.	.	.	.	.
	p	0,450	0,538	.	.	.	.	.
FMU	$\rho$	.	.	.	.	.	.	.
	p	.	.	.	.	.	.	.
Mola hydatidosa	$\rho$	.	.	.	.	.	.	.
	p	.	.	.	.	.	.	.
PPROM	$\rho$	-0,036	-0,356	0,034	.	.	.	.
	p	0,879	0,135	0,893	.	.	.	.
Horioamnionitis	$\rho$	-0,145	-0,172	-0,351	.	.	.	.
	p	0,543	0,481	0,154	.	.	.	.

Legenda: TT – triple test; HCG – humani horionski gonadotropin; AFP – alfa feto protein; E3 – estriol; Q – quadruple test; ng – nedelja gestacije; ab – abortus; FMU – fetus mortus in utero; PPROM – prevremena pretermijska ruptura plodovih ovojnica

Tabela 32. Korelacije komplikacija trudnoće po parametrima prevremenog završavanja trudnoće sa TT i QT (prevremene kontrakcije i krvarenje)

Parametri		TT HCG MoM	TT AFP MoM	TT E3 MoM	Q HCG MoM	Q AFP MoM	Q E3 MoM	Q Inhibin MoM
Kontrakcije pre 24.ng	$\rho$	0,119	-0,295	0,129	.	.	.	.
	p	0,616	0,221	0,609	.	.	.	.
Kontrakcije pre 32.ng	$\rho$	0,098	-0,394	0,239	0,003	0,007	-0,577	0,289
	p	0,689	0,105	0,339	0,987	0,946	0,308	0,638
Kontrakcije pre 37.ng	$\rho$	-0,011	0,000	0,390	.	.	.	.
	p	0,964	10,000	0,122	.	.	.	.
Krvarenje pre 24.ng	$\rho$	-0,145	-0,172	-0,351	0,005	0,001	0,707	-0,707
	p	0,543	0,481	0,154	0,967	0,998	0,182	0,182
Krvarenje pre 32.ng	$\rho$	-0,387	-0,397	-0,351	.	.	.	.
	p	0,101	0,102	0,154	.	.	.	.
Krvarenje pre 37.ng	$\rho$	0,281	0,255	-0,204	.	.	.	.
	p	0,259	0,323	0,432	.	.	.	.

Legenda: TT – triple test; HCG – humani horionski gonadotropin; AFP – alfa fetoprotein; E3 – estriol; Q – quadruple test; ng – nedelja gestacije;

U tabeli 33. su prikazane korelacije hipertenzivnih poremećaja sa markerima skrininga prvog trimestra. Povišene serumske vrednosti PAPP-A u prvom trimestru su korelirale sa pojavom hipertenzije u drugom i trećem trimestru, takođe različite kategorije PAPP-A su korelirale sa pojavom hipertenzije u trećem trimestru. Pored toga, povišen ukupni rizik na Double testu bio je povezan sa pojavom simptoma preeklampsije kao i proteinurijom u trećem trimestru trudnoće (tabela 33).

Tabela 33. Korelacije komplikacija hipertenzivnih poremećaja u aktuelnoj trudnoći sa nalazima Double testa

Parametri		DT HCG MoM	DT HCG kategor	DT PAPP A MoM	DT PAPP A kategor	DT NT MoM	DT ukupni rizik	CRL
HTA u II trimestru	$\rho$	-0,019	0,013	<b>0,228</b>	0,182	-0,176	-0,154	-0,016
	p	0,852	0,898	<b>0,025</b>	0,076	0,083	0,416	0,879
HTA u III trimestru	$\rho$	0,071	0,165	<b>0,269</b>	<b>0,229</b>	-0,144	-0,340	-0,020
	p	0,492	0,107	<b>0,008</b>	<b>0,025</b>	0,156	0,066	0,845
Simptomi PE u II trimestru	$\rho$	-0,007	0,003	-0,027	-0,114	-0,019	<b>0,422</b>	-0,023
	p	0,945	0,978	0,797	0,270	0,852	<b>0,020</b>	0,822
Simptomi PE u III trimestru	$\rho$	0,056	0,041	-0,133	-0,126	-0,115	0,115	-0,056
	p	0,588	0,687	0,195	0,222	0,258	0,547	0,584
Eklampsija	$\rho$	.	.	.	.	.	.	.
	p	.	.	.	.	.	.	.
HELLP Sy u II trimestru	$\rho$	.	.	.	.	.	.	.
	p	.	.	.	.	.	.	.
HELLP Sy u III trimestru	$\rho$	-0,060	0,007	0,143	0,181	-0,009	.	0,157
	p	0,558	0,947	0,166	0,078	0,930	.	0,125

Legenda: DT – Double test; HCG – humani horionski gonadotropin; PAPP A – plazma protein A; CRL – dužina teme trtica na ultrazvuku (crown rump length); HTA – hipertensio arterialis; PE – preeklampsija, Sy-sindrom, kategor-kategorija



U tabeli 34. su prikazane korelacije ostalih ispitivanih poremećaja sa markerima skrininga prvog trimestra. Konstatovano je da su povišene serumske vrednosti PAPP-A u prvom trimestru korelirale sa pojavom abrupcije posteljice. Markeri prvog trimestra nisu korelirali sa pojavom gestacijskog dijabetes melitusa kao ni sa 1 slučajem novootkrivene trombofilije.

#### 34. Korelacije drugih ispitivanih komplikacija u aktualnoj trudnoći sa nalazima Double testa

Parametri		DT HCG MoM	DT HCG kategor	DT PAPP A MoM	DT PAPP A kategor	DT NT MoM	DT ukupni rizik	CRL
DMG	$\rho$	0,024	0,016	0,047	0,071	0,042	-0,119	-0,031
	p	0,814	0,877	0,649	0,494	0,681	0,531	0,761
Abrupcija posteljice	$\rho$	0,113	0,161	<b>0,214</b>	0,120	0,020	0,273	0,048
	p	0,269	0,115	<b>0,036</b>	0,244	0,845	0,144	0,641
Trombofilija	$\rho$	0,148	0,186	0,170	0,176	-0,149	-0,297	-0,078
	p	0,142	0,064	0,093	0,083	0,136	0,093	0,438

Legenda: DT – Double test; HCG – humani horionski gonadotropin; PAPP-A – plazma protein A; CRL – dužina teme trtica na ultrazvuku (crown rump lenght); DMG – diabetes mellitus gestationis; kategor-kategorija

U tabeli 35. su prikazane korelacije laboratorijskih parametara koje su u vezi sa hipertenzijom u aktualnoj trudnoći sa paramrima Double testa. Povišene serumske vrednosti PAPP-A u prvom trimestru su korelirale sa pojavom proteinurije u trećem trimestru kao i vrednostima ukupnih proteina u biohemiji u trećem trimestru. Pored toga, povišen ukupni rizik na Double testu bio je povezan sa pojavom proteinurije u trećem trimestru trudnoće.

35. Korelacije laboratorijskih parametara u vezi sa hipertenzijom u aktualnoj trudnoći sa nalazima Double testa

Parametri		DT HCG MoM	DT HCG kategor	DT PAPP A MoM	DT PAPP A kategor	DT NT MoM	DT ukupni rizik	CRL
Trombociti u II trimestru	$\rho$	-0,005	0,017	0,022	0,054	-0,031	.	0,003
	p	0,959	0,868	0,833	0,600	0,763	.	0,981
Trombociti u III trimestru	$\rho$	-0,048	0,022	0,200	0,126	-0,058	0,264	0,188
	p	0,638	0,830	0,051	0,221	0,570	0,159	0,066
Proteinurija u II trimestru	$\rho$	-0,062	0,010	-0,021	-0,092	0,108	0,062	-0,077
	p	0,545	0,925	0,839	0,373	0,288	0,746	0,456
Proteinurija u III trimestru	$\rho$	-0,100	0,016	0,118	0,009	-0,129	<b>0,442</b>	0,121
	p	0,328	0,873	0,251	0,929	0,204	<b>0,014</b>	0,236
Ukupni proteini u II trimestru	$\rho$	0,096	0,107	0,052	0,118	-0,023	-0,031	0,025
	p	0,348	0,297	0,617	0,251	0,824	0,871	0,808
Ukupni proteini u III trimestru	$\rho$	0,108	<b>0,208</b>	<b>0,256</b>	0,150	-0,117	-0,144	0,058
	p	0,294	<b>0,041</b>	<b>0,012</b>	0,145	0,252	0,448	0,572

U tabeli 36. su prikazane korelacije hipertenzivnih poremećaja sa markerima skrininga drugog trimestra. HCG u drugom trimestru trudnoće (na Triple testu) korelirale su pozitivno sa pojavom hipertenzije u drugom i trećem trimestru. Više vrednosti AFP u drugom trimestru trudnoće (na Q testu) su registrovane kod pacijentkinja koje su imale simptome preeklampsije u drugom trimestru. (tabela 36)

Tabela 36. Korelacije komplikacija hipertenzivnih poremećaja u aktuelnoj trudnoći sa markerima Triple i Quadriple testa

Parametri		TT HCG MoM	TT AFP MoM	TT E3 MoM	Q HCG MoM	Q AFP MoM	Q E3 MoM	Q Inhibin MoM
HTA u II trimestru	$\rho$	<b>0,516</b>	0,007	0,216	-0,258	0,258	-0,775	-0,775
	p	<b>0,028</b>	0,946	0,390	0,742	0,742	0,225	0,225
HTA u III trimestru	$\rho$	<b>0,465</b>	-0,131	0,167	-0,258	0,258	-0,258	-0,775
	p	<b>0,045</b>	0,603	0,507	0,742	0,742	0,742	0,225
Simptomi PE u II trimestru	$\rho$	-0,082	0,007	0,229	0,632	<b>0,979</b>	-0,738	-0,211
	p	0,732	0,946	0,360	0,368	<b>0,041</b>	0,262	0,789
Simptomi PE u III trimestru	$\rho$	-0,212	0,184	-0,014	0,894	0,447	0,007	0,894
	p	0,383	0,464	0,957	0,106	0,553	0,946	0,106
Eklampsija	$\rho$	.	.	.	.	.	.	.
	p	.	.	.	.	.	.	.
HELLP Sy u II trimestru	$\rho$	.	.	.	.	.	.	.
	p	.	.	.	.	.	.	.
HELLP Sy u III trimestru	$\rho$	0,344	0,023	-0,023	.	.	.	.
	p	0,149	0,927	0,927	.	.	.	.

Legenda: TT – triple test; HCG – humani horionski gonadotropin; AFP – alfa fetoprotein; E3 – estriol; Q – quadriple test; DMG – diabetes mellitus gestationis; HTA – hipertensio arterialis; PE - preeklampsija

U tabeli 37. su prikazane korelacije drugih ispitivanih komplikacija trudnoće sa vrednostima markera triple i Q testa. Uočava se da su vrednosti HCG-a u drugom trimestru trudnoće (na Triple testu) korelirale pozitivno sa pojavom abrupcije placente, dok sa dijabetesom i trombofilijom nije bilo korelacija nijednog od markera skrininga drugog trimestra ( $p < 0,05$ ).

Tabela 37. Korelacije drugih ispitivanih komplikacija u aktuelnoj trudnoći sa markerima Triple i Quadriple testa

Parametri		TT HCG MoM	TT AFP MoM	TT E3 MoM	Q HCG MoM	Q AFP MoM	Q $\mu$ E3 MoM	Q Inhibin MoM
DMG	$\rho$	.	.	.	0,005	0,003	-0,447	0,001
	p	.	.	.	0,967	0,978	0,553	0,998
Abrupcija posteljice	$\rho$	<b>0,473</b>	0,020	-0,174	.	.	.	.
	p	<b>0,035</b>	0,936	0,490	.	.	.	.
Trombofilija	$\rho$	.	.	.	.	.	.	.
	p	.	.	.	.	.	.	.

Legenda: TT – triple test; HCG – humani horionski gonadotropin; AFP – alfa feto protein;  $\mu$ E3 – estriol; Q – quadriple test; DMG – diabetes mellitus gestationis;

U tabeli 38. se prikazuju korelacije vrednosti laboratorijskih parametara u vezi sa hipertenzijom u aktuelnoj trudnoći sa markerima Triple i Quadriple testa. Vrednosti HCG-a u drugom trimestru trudnoće (na Triple testu) korelirale su pozitivno sa vrednostima ukupnih proteina u biohemiji u trećem trimestru.

Tabela 38. Korelacije laboratorijskih parametara u vezi sa hipertenzijom u aktuelnoj trudnoći sa markerima Triple i Quadriple testa

Parametri		TT HCG MoM	TT AFP MoM	TT E3 MoM	Q HCG MoM	Q AFP MoM	Q E3 MoM	Q Inhibin MoM
Trombociti u II trimestru	$\rho$	0,338	0,007	-0,023	.	.	.	.
	p	0,145	0,946	0,927	.	.	.	.
Trombociti u III trimestru	$\rho$	0,176	-0,038	0,146	-0,738	-0,211	-0,316	-0,949
	p	0,470	0,880	0,562	0,262	0,789	0,684	0,051
Proteinurija u II trimestru	$\rho$	.	.	.	-0,258	0,258	-0,775	-0,775
	p	.	.	.	0,742	0,742	0,225	0,225
Proteinurija u III trimestru	$\rho$	0,200	0,043	0,216	-0,632	-0,949	0,738	0,211
	p	0,411	0,865	0,390	0,368	0,051	0,262	0,789
Ukupni proteini u II trimestru	$\rho$	0,338	0,007	-0,023	.	.	.	.
	p	0,145	0,946	0,927	.	.	.	.
Ukupni proteini u III trimestru	$\rho$	<b>0,528</b>	-0,295	0,352	-0,775	-0,775	0,258	-0,258
	p	<b>0,020</b>	0,234	0,152	0,225	0,225	0,742	0,742

U tabeli 39. su prikazane korelacije vrednosti glikemije sa nalazima Double testa.

Nije bilo značajnih korelacija vrednosti glikemije i OGTT testa sa nalazima na Double testu.

Tabela 39. Korelacije vrednosti glikemije u trudnoći sa nalazima Double testa

Parametri		DT HCG MoM	DT HCG kategoror	DT PAPP A MoM	DT PAPP A kategoror	DT NT MoM	DT ukupni rizik	CRL
OGTT nalaz	$\rho$	-0,014	0,014	0,039	0,065	0,006	-0,119	-0,031
	p	0,894	0,890	0,707	0,529	0,953	0,531	0,766
Hiperglikemija u II trimestru	$\rho$	0,024	0,016	0,047	0,071	0,042	-0,119	-0,031
	p	0,814	0,877	0,649	0,494	0,681	0,531	0,761
Hiperglikemija u III trimestru	$\rho$	0,149	0,197	0,095	0,082	0,002	0,053	0,120
	p	0,145	0,053	0,357	0,425	0,982	0,781	0,241
Hipoglikemija u II trimestru	$\rho$	-0,110	-0,130	-0,118	-0,071	-0,043	0,116	-0,194
	p	0,285	0,205	0,253	0,494	0,676	0,543	0,056
Hipoglikemija u III trimestru	$\rho$	-0,027	-0,094	-0,021	0,040	-0,102	0,142	-0,087
	p	0,794	0,361	0,839	0,701	0,316	0,455	0,398

Legenda: DT – Double test; HCG – humani horionski gonadotropin; PAPP A – plazma protein A; CRL – dužina teme trtica na ultrazvuku (crown rump lenght); OGTT – test opterećenja glukozom

U tabeli 40 su prikazane vrednosti parametara hepatograma u trudnoći sa parametrima Double testa. Nije bilo značajnih korelacija biohemijskih analiza hepatograma u trudnoći sa nalazima Double testa.

Tabela 40. Korelacije parametara hepatograma u trudnoći sa nalazima Double testa

Parametri		DT HCG MoM	DT HCG kategoror	DT PAPP A MoM	DT PAPP A kategoror	DT NT MoM	DT ukupni rizik	CRL
AST i ALT u II trimestru	$\rho$	-0,164	-0,183	-0,150	-0,155	0,110	0,279	0,095
	p	0,108	0,072	0,145	0,131	0,283	0,135	0,355
AST i ALT u III trimestru	$\rho$	-0,037	0,012	0,142	0,118	-0,085	-0,116	0,063
	p	0,716	0,904	0,167	0,252	0,404	0,543	0,543
LDH u II trimestru	$\rho$	-0,164	-0,183	-0,150	-0,155	0,110	0,279	0,095
	p	0,108	0,072	0,145	0,131	0,283	0,135	0,355
LDH u III trimestru	$\rho$	-0,145	-0,179	0,133	0,118	-0,016	-0,167	0,127
	p	0,155	0,079	0,198	0,251	0,873	0,378	0,215

Legenda : AST-aspartat aminotransferaza (U/L), ALT-alanin aminotransferaza (U/L),LDH-laktat dehidrogenaza (U/L)

U tabeli br. 41 su prikazane korelacije parametara bubrežne funkcije sa nalazima Double testa. Parametri bubrežne funkcije koji su ispitivani u vezi sa hipertenzivnim poremećajima u trudnoći nisu pokazali korelaciju sa nalazima Double testa. U našem istraživanju nije bilo trudnica sa oligurijom, ispod 500 ml za 24 h, ni u drugom ni u trećem trimestru.

Tabela 41. Korelacija parametara bubrežne funkcije sa nalazima Double testa

Parametri		DT HCG MoM	DT HCG kategor	DT PAPPa MoM	DT PAPPa kategor	DT NT MoM	DT ukupni rizik	CRL
Mokraćna kis u II trimestru	$\rho$	.	.	.	.	.	.	.
	p	.	.	.	.	.	.	.
Mokraćna kis u III trimestru	$\rho$	-0,134	-0,074	0,060	0,035	-0,057	-0,295	0,121
	p	0,190	0,469	0,561	0,732	0,574	0,114	0,238
Kreatinin u II trimestru	$\rho$	-0,047	0,007	0,131	0,026	0,059	-0,182	-0,022
	p	0,645	0,947	0,202	0,803	0,562	0,335	0,831
Kreatinin u III trimestru	$\rho$	-0,098	0,012	-0,058	-0,060	0,128	-0,062	-0,155
	p	0,340	0,908	0,572	0,559	0,210	0,746	0,129
Oligurija u II trimestru	$\rho$	.	.	.	.	.	.	.
	p	.	.	.	.	.	.	.
Oligurija u III trimestru	$\rho$	.	.	.	.	.	.	.
	p	.	.	.	.	.	.	.

Legenda :mokraćna kiselina ( $\mu\text{mol/L}$ ),kreatinin ( $\mu\text{mol/L}$ )

U tabeli 42 se uočava da vrednosti haptoglobina nisu korelirale sa nalazima Double testa.

Tabela 42. Vrednosti haptoglobina kod preeklampsije i HELLP SY u korelaciji sa nalazima Double testa

Parametri		DT HCG MoM	DT HCG kategor	DT PAPPa MoM	DT PAPPa kategor	DT NT MoM	DT ukupni rizik	CRL
Haptoglobin u II rimestru	$\rho$	.	.	.	.	.	.	.
	p	.	.	.	.	.	.	.
Haptoglobin u III rimestru	$\rho$	-0,060	0,007	0,143	0,181	-0,009	.	0,157
	p	0,558	0,947	0,166	0,078	0,930	.	0,125

U tabeli 43. se prikazuju korelacije vrednosti glikemije sa markerima skrininga drugog trimestra. Nije bilo značajnih korelacija vrednosti glikemije i OGTT testa sa navedenim markerima ni na Triple ni na Quadriple testu.

Tabela 43. Korelacije vrednosti glikemije u trudnoći sa markerima skrininga drugog trimestra

Parametri		TT HCG MoM	TT AFP MoM	TT E3 MoM	Q HCG MoM	Q AFP MoM	Q E3 MoM	Q Inhibin MoM
OGTT nalaz	$\rho$	.	.	.	0,003	0,007	-0,447	0,005
	p	.	.	.	0,981	0,946	0,553	0,967
Hiperglikemija u II trimestru	$\rho$	0,179	0,151	.	-0,258	0,258	-0,775	-0,775
	p	0,450	0,538	.	0,742	0,742	0,225	0,225
Hiperglikemija u III trimestru	$\rho$	0,454	0,068	0,102	0,258	-0,258	0,258	0,775
	p	0,051	0,788	0,686	0,742	0,742	0,742	0,225
Hipoglikemija u II trimestru	$\rho$	0,020	0,215	-0,117	.	.	.	.
	p	0,934	0,376	0,644	.	.	.	.
Hipoglikemija u III trimestru	$\rho$	.	.	.	.	.	.	.
	p	.	.	.	.	.	.	.

Legenda: TT – triple test; HCG – humani horionski gonadotropin; AFP – alfa fetoprotein; E3 – estriol; Q – quadriple test; OGTT – test opterećenja glukozom

U tabeli br 44. se uočava da nema korelacija nalaza hepatograma sa markerima skrininga Triple i Q testa.

Tabela 44. Korelacije parametara hepatograma u trudnoći sa markerima skrininga drugog trimestra

Parametri		TT HCG MoM	TT AFP MoM	TT E3 MoM	Q HCG MoM	Q AFP MoM	Q E3 MoM	Q Inhibin MoM
AST i ALT u II trimestru	$\rho$	-0,259	-0,301	-0,398	.	.	.	.
	p	0,271	0,210	0,102	.	.	.	.
AST i ALT u III trimestru	$\rho$	0,224	-0,129	-0,158	0,775	0,775	-0,258	0,258
	p	0,356	0,609	0,531	0,225	0,225	0,742	0,742
LDH u II trimestru	$\rho$	-0,259	-0,301	-0,398	.	.	.	.
	p	0,271	0,210	0,102	.	.	.	.
LDH u III trimestru	$\rho$	-0,053	-0,204	-0,307	0,007	0,005	0,447	0,001
	p	0,830	0,416	0,216	0,946	0,967	0,553	0,998

Legenda: AST-aspartat aminotransferaza (U/L), ALT-alanin aminotransferaza (U/L), LDH-laktat dehidrogenaza (U/L)



U tabeli br. 45 su prikazane korelacije parametara bubrežne funkcije sa markerima skrininga drugog trimestra. Parametri bubrežne funkcije koji su ispitivani u vezi sa hipertenzivnim poremećajima u trudnoći nisu pokazali korelaciju sa markerima skrininga Triple i Q testa.

Tabela 45. Korelacija parametara bubrežne funkcije sa markerima skrininga drugog trimestra

Parametri		TT HCG MoM	TT AFP MoM	TT E3 MoM	Q HCG MoM	Q AFP MoM	Q E3 MoM	Q Inhibin MoM
Mokraćna kis u II trimestru	$\rho$	.	.	.	.	.	.	.
	p	.	.	.	.	.	.	.
Mokraćna kis u III trimestru	$\rho$	0,053	0,003	0,136	-0,775	-0,775	0,775	-0,258
	p	0,830	0,981	0,590	0,225	0,225	0,225	0,742
Kreatinin u II trimestru	$\rho$	.	.	.	-0,258	0,258	-0,775	-0,775
	p	.	.	.	0,742	0,742	0,225	0,225
Kreatinin u III trimestru	$\rho$	-0,215	-0,210	0,047	-0,258	0,258	-0,775	-0,775
	p	0,376	0,402	0,854	0,742	0,742	0,225	0,225
Oligurija u II trimestru	$\rho$	.	.	.	.	.	.	.
	p	.	.	.	.	.	.	.
Oligurija u III trimestru	$\rho$	.	.	.	.	.	.	.
	p	.	.	.	.	.	.	.

Legenda :mokraćna kiselina ( $\mu\text{mol/L}$ ),kreatinin ( $\mu\text{mol/L}$ )

U tabeli br 46. se uočava da nisu postojale korelacije vrednosti haptoglobina sa markerima skrininga Triple i Q testa.

Tabela 46. Vrednosti haptoglobina kod preeklampsije i HELLP SY u korelaciji sa markerima skrininga drugog trimestra

Parametri		TT HCG MoM	TT AFP MoM	TT E3 MoM	Q HCG MoM	Q AFP MoM	Q E3 MoM	Q Inhibin MoM
Haptoglobin u II trimestru	$\rho$	.	.	.	.	.	.	.
	p	.	.	.	.	.	.	.
Haptoglobin u III trimestru	$\rho$	0,344	0,023	-0,023	.	.	.	.
	p	0,149	0,927	0,927	.	.	.	.

U tabeli 47. se uočavaju korelacije faktora koagulacije u sklopu hipertenzivnih poremećaja u trudnoći sa nalazima Double testa.

Antitrombin III je bio snižen u trećem trimestru trudnoće kod pacijentkinja sa nižim vrednostima HCG-a i PAPPa u prvom trimestru trudnoće i tu se uočava značajna korelacija.

Tabela 47. Korelacije nalaza faktora koagulacije u trudnoći sa nalazima Double testa

Parametri		DT HCG MoM	DT HCG kategor	DT PAPPa MoM	DT PAPPa kategor	DT NT MoM	DT ukupni rizik	CRL
D dimer u II trimestru	$\rho$	0,087	0,007	-0,118	-0,155	0,133	.	- 0,144
	p	0,394	0,947	0,250	0,131	0,192	.	0,159
D dimer u III trimestru	$\rho$	0,103	0,107	0,119	0,118	0,016	-0,311	- 0,091
	p	0,316	0,297	0,246	0,251	0,873	0,094	0,376
Antitrombin u II trimestru	$\rho$	.	.	.	.	.	.	.
	p	.	.	.	.	.	.	.
Antitrombin u III trimestru	$\rho$	0,133	<b>0,226</b>	<b>0,237</b>	<b>0,226</b>	0,007	-0,077	0,102
	p	0,194	<b>0,026</b>	<b>0,020</b>	<b>0,027</b>	0,946	0,685	0,319

Legenda :D dimer (mg/L FEU),AT(%)

U tabeli br 48 se prikazuju korelacije nalaza faktora koagulacije u sklopu hipertenzivnih poremećaja u trudnoći sa markerima skrininga Triple i Q testa. Po pitanju navedenih parametara se ne uočavaju značajne korelacije.

Tabela 48. Korelacije nalaza faktora koagulacije u trudnoći sa markerima skrininga drugog trimestra

Parametri		TT HCG MoM	TT AFP MoM	TT E3 MoM	Q HCG MoM	Q AFP MoM	Q E3 MoM	Q Inhibin MoM
D dimer u II trimestru	$\rho$	.	.	.	.	.	.	.
	p	.	.	.	.	.	.	.
D dimer u III trimestru	$\rho$	0,344	0,023	-0,023	.	.	.	.
	p	0,149	0,927	0,927	.	.	.	.
Antitrombin u II trimestru	$\rho$	.	.	.	.	.	.	.
	p	.	.	.	.	.	.	.
Antitrombin u III trimestru	$\rho$	0,344	0,023	-0,023	.	.	.	.
	p	0,149	0,927	0,927	.	.	.	.

Legenda :D dimer (mg/L FEU),AT(%)

Kada su analizirani sami nalazi Double, Triple i Quadriple testa uočeno je da vrednosti HCG-a u prvom i drugom trimestru pozitivno koreliraju, a da kod fetusa sa manjim vrednostims CRL-a u prvom trimestru trudnoće registruju se povišene vrednosti AFP-a u drugom trimestru na Q testu (tabela 49).

Tabela 49. Korelacija biohemijskih parametara određivanih u vreme Double, Triple i Quadriple testa

Parametri		TT HCG MoM	TT AFP MoM	TT E3 MoM	Q HCG MoM	Q AFP MoM	Q $\mu$ E3 MoM	Q Inhibin MoM
DT HCG MoM	$\rho$	<b>0,770</b>	0,147	0,109	0,007	0,800	0,000	0,200
	p	<b>0,001</b>	0,573	0,677	0,946	0,200	10,000	0,800
DT PAPP A MoM	$\rho$	0,210	0,103	0,271	0,800	0,400	0,400	-0,400
	p	0,404	0,694	0,293	0,200	0,600	0,600	0,600
DT NT MoM	$\rho$	0,040	-0,299	-0,258	-0,316	0,316	-0,949	0,316
	p	0,874	0,244	0,317	0,684	0,684	0,051	0,684
DT ukupni rizik	$\rho$	0,006	0,167	0,100	0,400	0,800	-0,800	0,000
	p	0,987	0,668	0,798	0,600	0,200	0,200	10,000
CRL	$\rho$	-0,157	-0,047	-0,312	-0,800	<b>-0,998</b>	0,600	-0,400
	p	0,533	0,859	0,223	0,200	<b>0,001</b>	0,400	0,600
TT HCG MoM	$\rho$	.	-0,034	0,077	.	.	.	.
	p	.	0,889	0,760	.	.	.	.
TT AFP MoM	$\rho$	-0,034	.	0,074	.	.	.	.
	p	0,889	.	0,769	.	.	.	.
TT E3 MoM	$\rho$	0,077	0,074	.	.	.	.	.
	p	0,760	0,769	.	.	.	.	.
Q HCG MoM	$\rho$	.	.	.	.	0,600	-0,200	0,500
	p	.	.	.	.	0,285	0,747	0,391
Q AFP MoM	$\rho$	.	.	.	0,600	.	-0,600	-0,100
	p	.	.	.	0,285	.	0,285	0,873
Q $\mu$ E3 MoM	$\rho$	.	.	.	-0,200	-0,600	.	-0,300
	p	.	.	.	0,747	0,285	.	0,624
Q Inhibin MoM	$\rho$	.	.	.	0,500	-0,100	-0,300	.
	p	.	.	.	0,391	0,873	0,624	.

Legenda: DT – Double test; HCG – humani horionski gonadotropin; PAPP A – plazma protein A; CRL – dužina teme trtica na ultrazvuku (crown rump lenght); TT – triple test; HCG – humani horionski gonadotropin; AFP – alfa fetoprotein; E3 – estriol; Q – quadriple test

U tabeli broj 50. se prikazuju korelacije parametara ultrasonografskog nadzora ploda sa nalazima Double testa.

Kod dece sa povišenim vrednostima HCG-a u prvom trimestru češće je registrovana intrauterusna restrikcija rasta ploda u drugom i trećem trimestru, kao i AFI preko 50.percentila u drugom trimestru trudnoće.

Tabela 50. Korelacije parametara ultrasonografskog nadzora fetusa sa nalazima Double testa.

Parametri		DT HCG MoM	DT HCG kategor	DT PAPP A MoM	DT PAPP A kategor	DT NT MoM	DT ukupni rizik	CRL
Fet.rast u II trimestru	$\rho$	<b>-0,228</b>	<b>-0,214</b>	0,044	0,099	0,120	0,062	-0,029
	p	<b>0,025</b>	<b>0,035</b>	0,668	0,335	0,239	0,744	0,778
Fet.rast u III trimestru	$\rho$	<b>-0,212</b>	-0,170	0,139	0,130	0,086	0,158	-0,067
	p	<b>0,037</b>	0,096	0,177	0,205	0,402	0,403	0,514
AFi u II trimestru	$\rho$	<b>-0,280</b>	<b>-0,249</b>	-0,016	-0,002	0,130	-0,060	-0,064
	p	<b>0,006</b>	<b>0,014</b>	0,880	0,985	0,202	0,753	0,534
AFi u III trimestru	$\rho$	-0,082	-0,092	0,144	0,057	0,005	-0,070	-0,036
	p	0,425	0,371	0,162	0,582	0,964	0,715	0,723

Legenda: DT – Double test; HCG – humani horionski gonadotropin; PAPP A – plazma protein A; CRL – dužina teme trtica na ultrazvuku (crown rump length); ED – end dijastolni; RP – reverzni protok; BFP – biofizički profil; RIAU - protok kroz arteriju umbilikalis; RICM – protok kroz arteriju cerebri mediju , fet.-fetalni

U tabeli br 51. se prikazuju korelacije parametara fetalne oksigenacije i cirkulacije sa nalazima Double testa. Kada je PAPP-A u prvom trimestru bio iznad referentnog opsega češće je bio povišen RICm, dolazilo je do end-dijastolnog bloka, deca su imala niže skorove biofizičkog profila i non-stres test je bio češće intermedijarnog tipa, i ređe patološki (tabela 51).

Tabela 51. Korelacije parametara ultrasonografskog nadzora fetusa i NST-a sa nalazima Double testa

Parametri		DT HCG MoM	DT HCG kategor	DT PAPP A MoM	DT PAPP A kategor	DT NT MoM	DT ukupni rizik	CRL
RIAu	ρ	-0,156	-0,155	0,147	0,102	-0,154	-0,019	0,086
	p	0,126	0,130	0,152	0,325	0,130	0,919	0,400
RICm	ρ	-0,146	-0,158	0,332	0,272	0,007	-0,034	0,069
	p	0,154	0,122	<b>0,001</b>	<b>0,007</b>	0,946	0,858	0,501
ED blok u II trimestru	ρ	.	.	.	.	.	.	.
	p	.	.	.	.	.	.	.
ED blok u III trimestru	ρ	-0,161	-0,099	<b>0,228</b>	0,136	-0,009	-0,340	0,145
	p	0,116	0,335	<b>0,026</b>	0,187	0,927	0,066	0,157
RP u II trimestru	ρ	.	.	.	.	.	.	.
	p	.	.	.	.	.	.	.
RP u III trimestru	ρ	-0,060	0,007	0,143	0,181	-0,009	.	0,157
	p	0,558	0,947	0,166	0,078	0,930	.	0,125
BFP	ρ	-0,051	-0,027	<b>-0,243</b>	-0,127	-0,033	-0,031	0,189
	p	0,622	0,792	<b>0,017</b>	0,219	0,747	0,872	0,064
Non-stres test	ρ	-0,004	-0,107	<b>-0,310</b>	<b>-0,224</b>	0,178	<b>0,484</b>	<b>-0,206</b>
	p	0,970	0,303	<b>0,002</b>	<b>0,030</b>	0,082	<b>0,007</b>	<b>0,046</b>

Legenda: DT – Double test; HCG – humani horionski gonadotropin; PAPP A – plazma protein A; CRL – dužina teme trtica na ultrazvuku (crown rump lenght); NT-nuhalna translucenca;ED – end dijastolni; RP – reverzni protok; BFP – biofizički profil; RIAu – indeks rezistencije kroz arteriju umbilikalis; RICm – indeks rezistencije kroz a. cerebri mediju

U tabeli 52. se uočava da vrednost cervikometrije izražena u milimetrima korelira sa vrednostima ukupnog rizika na Double testu.

Tabela 52. Korelacija parametra ultrasonografskog nadzora majke (cervikometrija) sa nalazima Double testa

Parametri		DT HCG MoM	DT HCG kategor	DT PAPP A MoM	DT PAPP A kategor	DT NT MoM	DT ukupni rizik	CRL
Cervikometrija (mm)	ρ	-0,095	-0,023	0,195	0,055	0,045	<b>-0,388</b>	0,162
	p	0,356	0,819	0,057	0,594	0,662	<b>0,034</b>	0,114

Legenda: DT – Double test; HCG – humani horionski gonadotropin; PAPP A – plazma protein A; CRL – dužina teme trtica na ultrazvuku (crown rump lenght),NT –nuhalna translucenca,mm-milimetri

U tabeli broj 53. su prikazane korelacije parametara ultrasonografskog nadzora ploda sa markerima skrininga Triple i Q testa.

Povišene vrednosti uE3 u drugom trimestru su korelirale pozitivno sa rastom ploda u drugom trimestru trudnoće. Povišeni serumski nivoi AFP-a u drugom trimestru bili su povezani sa nastankom oligoamniona u trećem trimestru trudnoće (tabela 53).

Tabela 53. Korelacije ultrasonografskih parametara ploda tokom trudnoće sa nalazima Triple i Quadriple testa

Parametri		TT HCG MoM	TT AFP MoM	TT $\mu$ E3 MoM	Q HCG MoM	Q AFP MoM	Q $\mu$ E3 MoM	Q Inhibin MoM
Fet.rast u II trimestru	$\rho$	-0,333	-0,141	-0,164	-0,258	0,258	-0,775	-0,775
	p	0,152	0,565	0,516	0,742	0,742	0,225	0,225
Fet.rast u III trimestru	$\rho$	-0,184	-0,005	<b>0,526</b>	-0,632	-0,316	-0,316	-0,632
	p	0,451	0,984	<b>0,025</b>	0,368	0,684	0,684	0,368
AFi u II trimestru	$\rho$	0,032	-0,278	-0,116	0,447	0,894	-0,894	-0,447
	p	0,894	0,250	0,647	0,553	0,106	0,106	0,553
AFi u III trimestru	$\rho$	0,083	<b>-0,522</b>	0,232	-0,775	-0,775	0,258	-0,258
	p	0,735	<b>0,026</b>	0,354	0,225	0,225	0,742	0,742

Legenda: AFi –amniotic fluid indeks Legenda: TT – triple test; HCG – humani horionski gonadotropin; AFP – alfa fetoprotein; E3 – estriol; Q – quadriple test;

Po pitanju parametara fetalne oskigenacije i cirkulacije nisu uočene korelacije sa parametrima skrininga Triple i Q testa. (Tabela 54.)

Tabela 54. Korelacije parametara ultrasonografskog nadzora fetusa i NST-a sa markerima skrininga drugog trimestra

Parametri		TT HCG MoM	TT AFP MoM	TT E3 MoM	Q HCG MoM	Q AFP MoM	Q $\mu$ E3 MoM	Q Inhibin MoM
RIAU	$\rho$	-0,290	-0,012	0,012	.	.	.	.
	p	0,229	0,962	0,962	.	.	.	.
RICM	$\rho$	-0,105	0,136	0,205	-0,894	-0,447	0,007	-0,894
	p	0,667	0,590	0,416	0,106	0,553	0,946	0,106
ED blok u II trimestru	$\rho$	0,179	0,151	.	.	.	.	.
	p	0,450	0,538	.	.	.	.	.
ED blok u III trimestru	$\rho$	0,125	0,023	-0,023	-0,894	-0,447	0,005	-0,894
	p	0,609	0,927	0,927	0,106	0,553	0,967	0,106
RP u II trimestru	$\rho$	0,179	0,151	.	.	.	.	.
	p	0,450	0,538	.	.	.	.	.
RP u III trimestru	$\rho$	0,344	0,023	-0,023	.	.	.	.
	p	0,149	0,927	0,927	.	.	.	.
BFP	$\rho$	0,017	-0,417	0,011	-0,632	-0,316	-0,316	-0,632
	p	0,944	0,085	0,965	0,368	0,684	0,684	0,368
Non-stres test	$\rho$	-0,051	0,173	0,124	0,894	0,447	0,007	0,894
	p	0,835	0,492	0,624	0,106	0,553	0,946	0,106

Legenda: TT – triple test; HCG – humani horionski gonadotropin; AFP – alfa fetoprotein;  $\mu$ E3 – estriol; Q – quadruple test; ED – end dijasolni; RP – reverzni protok; BFP – biofizički profil; RIAU – indeks rezistencije kroz art. umbilicalis ; RICM – indeks rezistencije kroz a. Cerebri media-u

U tabeli 55. se uočava da nisu postojale korelacije vrednosti dužine grlića izraženog u milimetrima sa markerima skrininga drugog trimestra.

Tabela 55. Korelacija parametra ultrasonografskog nadzora majke (cervikometrija) sa markerima skrininga drugog trimestra.

Parametri		TT HCG MoM	TT AFP MoM	TT E3 MoM	Q HCG MoM	Q AFP MoM	Q $\mu$ E3 MoM	Q Inhibin MoM
Cervikometrija(mm)	$\rho$	-0,177	-0,026	-0,129	-0,258	0,258	-0,775	-0,775
	p	0,469	0,919	0,610	0,742	0,742	0,225	0,225

TT – triple test; HCG – humani horionski gonadotropin; AFP – alfa feto protein;  $\mu$ E3 – estriol; Q – quadruple test; ,mm-milimetri

Na tabeli 56 su prikazane značajnosti razlike markera skrininga i prvog i drugog trimestra prema maternalnim i neonatalnim ishodima trudnoće. Parametri prvog trimestra nisu se značajno razlikovali kod dobrih i loših ishoda trudnoće po majku i dete. S druge strane, postojale su značajne razlike u koncentracijama HCG-a određivanim u II trimestru u vreme Triple testa. (tabela 56)

Tabela 56. Značajnost razlike markera skrininga I i II trimestra prema ishodima trudnoće

Parametri	Ishod za majku		Ishod za bebu	
	$\chi^2$	p	$\chi^2$	p
DT HCG MoM	0,806	0,369	0,006	0,941
DT PAPP MoM	0,586	0,444	0,575	0,448
TT HCG MoM	2,871	0,090	3,294	0,070
TT AFP MoM	0,450	0,502	0,482	0,487
TT $\mu$ E3 MoM	0,004	0,953	0,008	0,929
Q HCG MoM	0,500	0,480	0,333	0,564
Q AFP MoM	0,500	0,480	0,333	0,564
Q $\mu$ E3 MoM	2,000	0,157	1,333	0,248
Q Inhibin MoM	0,500	0,480	0,345	0,678
HCG I trim kategorije	1,693	0,193	0,396	0,529
PAPP I trim kategorije	0,353	0,552	0,232	0,630
TT HCG kategorije	<b>12,408</b>	<b>0,000</b>	<b>4,092</b>	<b>0,043</b>
TT AFP kategorije	0,359	0,549	2,070	0,150
TT $\mu$ E3 kategorije	1,907	0,167	0,271	0,603

Legenda:DT-Double test, TT – triple test; HCG – humani horionski gonadotropin; AFP – alfa feto protein; E3 – estriol; Q – quadruple test; PAPP-A –plazma protein A



U tabeli 57. se prikazuje značajnost razlike vrednosti parametara različitih laboratorijskih analiza tokom aktuelne trudnoće prema maternalnim i neonatalnim ishodima. Uočavamo da je većina laboratorijskih parametara u sklopu nadzora trudnoće dobro korelirala sa različitim patološkim ishodima kod majke i neonatusa što je i očekivano.

Tabela 57. Značajnost razlike laboratorijskih parametara aktuelne trudnoće prema ishodima

Parametri	Ishod za majku		Ishod za bebu	
	$\chi^2$	p	$\chi^2$	p
OGTT	2,399	0,121	3,626	0,057
Ddimer II trimestar	0,122	0,727	0,603	0,437
Ddimer III trimestar	0,826	0,363	0,255	0,614
AT II trimestar	0,345	0,678	0,345	0,678
AT III trimestar	<b>9,692</b>	<b>0,002</b>	1,156	0,282
Haptoglobin II trimestar	0,345	0,678	0,345	0,678
Haptoglobin III trimestar	<b>8,091</b>	<b>0,004</b>	1,703	0,192
Trombociti II trimestar	0,217	0,641	0,412	0,521
Trombociti III trimestar	2,423	0,120	<b>7,334</b>	<b>0,007</b>
Proteinuria II trimestar	<b>16,529</b>	<b>0,000</b>	3,349	0,067
Proteinuria III trimestar	<b>8,914</b>	<b>0,003</b>	<b>8,464</b>	<b>0,004</b>
Proteini II trimestar	<b>6,499</b>	<b>0,011</b>	0,269	0,604
Proteini III trimestar	<b>10,539</b>	<b>0,001</b>	<b>6,104</b>	<b>0,013</b>
Hiperglikemija II trimestar	1,764	0,184	<b>5,121</b>	<b>0,024</b>
Hiperglikemija III trimestar	<b>6,878</b>	<b>0,009</b>	<b>5,097</b>	<b>0,024</b>
Hipoglikemija II trimestar	2,399	0,121	1,209	0,272
Hipoglikemija III trimestar	0,098	0,754	0,126	0,722
AST, ALT II trimestar	0,122	0,727	0,603	0,437
AST,ALT III trimestar	<b>4,476</b>	<b>0,034</b>	<b>4,133</b>	<b>0,042</b>
LDH II trimestar	0,122	0,727	0,603	0,437
LDH III trimestar	0,826	0,363	2,555	0,110
Mokraćna kiselina II trimestar	0,345	0,678	0,345	0,678
Mokraćna kiselina III trimestar	<b>4,476</b>	<b>0,034</b>	<b>4,133</b>	<b>0,042</b>
Kreatinin II trimestar	<b>8,182</b>	<b>0,004</b>	1,658	0,198
Kreatinin III trimestar	<b>9,692</b>	<b>0,002</b>	1,156	0,282

Legenda: OGTT – test opterećenja glukozom; DT – Double test; HCG – humani horionski gonadotropin; PAPP – plazma protein A; TT – triple test; AFP – alfa feto protein; E3 – estriol; Q – quadruple test, D dimer (mg/L FEU), AT (%), AST-aspartat aminotrasferaza (U/L), ALT-alanin aminotrasferaza (U/L), LDH (U/L), mokraćna kiselina ( $\mu\text{mol/L}$ ), kreatinin ( $\mu\text{mol/L}$ )

U tabeli broj 58. se prikazuje značajnost razlike markera skrininga I i II trimestra trudnoće sa najzastupljenijim komplikacijama.

Vrednosti HCG-a drugog trimestra su bile više, preko 2 MoM-a kod loših ishoda. Takođe, više koncentracije HCG-a određivane u II trimestru su postojale kod pacijentkinja sa ispitivanim komplikacijama trudnoće kao što su gubitak trudnoće (spontani pobačaj, prevremeni porođaj ili FMU) i gestaciona hipertenzija, ali ne i u slučaju gestacijskog dijabetesa.

Pored toga značajno više serumske koncentracije PAPP-A su registrovane kod pacijentkinja sa hipertenzijom u trudnoći.

Tabela 58. Značajnost razlike markera skrininga I i II trimestra prema najzastupljenijim komplikacijama trudnoće

Parametri	Gubitak trudnoće		HTA u trudnoći		DMG	
	$\chi^2$	p	$\chi^2$	p	$\chi^2$	p
DT HCG MoM	1,495	0,221	0,351	0,554	0,056	0,813
DT PAPP A MoM	0,225	0,635	<b>6,546</b>	<b>0,011</b>	0,210	0,647
TT HCG MoM	0,609	0,435	3,760	0,053	0,556	0,078
TT AFP MoM	0,409	0,523	0,549	0,459	0,136	0,712
TT uE3 MoM	,033	0,856	0,477	0,490	0,600	0,439
Q HCG MoM	0,556	0,078	0,333	0,564	0,556	0,078
Q AFP MoM	2,000	0,157	0,333	0,564	0,028	0,868
Q uE3 MoM	2,000	0,157	1,333	0,248	0,507	0,476
Q Inhibin MoM	0,875	0,350	0,556	0,078	0,183	0,669
HCG I trim kategorije	0,146	0,702	2,328	0,127	0,082	0,775
PAPP A I trim kategorije	0,189	0,664	<b>4,617</b>	<b>0,032</b>	0,379	0,538
TT HCG kategorije	<b>6,674</b>	<b>0,010</b>	<b>9,139</b>	<b>0,003</b>	0,745	0,458
TT AFP kategorije	1,005	0,316	1,242	0,265	0,086	0,769
TT uE3 kategorije	0,150	0,698	0,033	0,856	0,359	0,549

Legenda:; DT – Double test; TT-Triple test, HCG – humani horionski gonadotropin; PAPP A – plazma protein A; TT – triple test; AFP – alfa fetoprotein; E3 – estriol; Q – quadruple test, HTA-hipertenzija, DMG-gestacijski dijabetes melitus

U tabeli 59. se prikazuje značajnost razlike vrednosti parametara različitih laboratorijskih analiza tokom aktuelne trudnoće prema najzastupljenijim komplikacijama. Uočavamo da je većina laboratorijskih parametara u sklopu nadzora trudnoće dobro korelirala sa različitim patološkim ishodima kod majke i neonatusa što je i očekivano.

Tabela 59. Značajnost razlike laboratorijskih parametara aktuelne trudnoće prema najzastupljenijim komplikacijama

Parametri	Gubitak trudnoće		HTA u trudnoći		DMG	
	$\chi^2$	p	$\chi^2$	p	$\chi^2$	p
OGTT	0,020	0,887	2,201	0,138	<b>4,863</b>	<b>0,020</b>
Ddimer II trimestar	0,042	0,838	0,263	0,608	0,266	0,606
Ddimer III trimestar	0,556	0,078	2,091	0,148	0,033	0,856
AT II trimestar	0,031	0,860	0,136	0,712	0,087	0,768
AT III trimestar	0,136	0,712	<b>11,518</b>	<b>0,001</b>	0,662	0,416
Haptoglobin II trimestar	0,010	0,920	0,136	0,712	1,432	0,231
Haptoglobin III trimestar	0,128	0,721	3,762	0,052	<b>4,905</b>	<b>0,027</b>
Trombociti II trimestar	<b>5,773</b>	<b>0,016</b>	0,603	0,437	2,006	0,157
Trombociti III trimestar	0,041	0,840	<b>21,374</b>	<b>0,001</b>	0,010	0,920
Proteinuria II trimestar	<b>7,637</b>	<b>0,006</b>	<b>7,696</b>	<b>0,006</b>	3,191	0,074
Proteinuria III trimestar	0,083	0,773	<b>23,340</b>	<b>0,001</b>	<b>74,692</b>	<b>0,001</b>
Proteini II trimestar	0,316	0,574	2,136	0,144	<b>46,469</b>	<b>0,001</b>
Proteini III trimestar	<b>4,905</b>	<b>0,027</b>	<b>39,299</b>	<b>0,001</b>	<b>12,462</b>	<b>0,001</b>
Hiperglikemija II trimestar	0,136	0,712	1,458	0,227	<b>11,772</b>	<b>0,001</b>
Hiperglikemija III trimestar	0,150	0,698	3,476	0,062	0,086	0,769
Hipoglikemija II trimestar	0,136	0,712	0,274	0,601	0,453	0,501
Hipoglikemija III trimestar	0,020	0,887	0,130	0,718	0,086	0,769
AST,ALT II trimestar	0,053	0,819	0,263	0,608	0,359	0,549
AST,ALT III trimestar	0,020	0,887	<b>10,933</b>	<b>0,001</b>	0,136	0,712
LDH II trimestar	0,042	0,838	0,263	0,608	0,453	0,501
LDH III trimestar	0,998	0,998	<b>7,250</b>	<b>0,007</b>	<b>11,625</b>	<b>0,001</b>
Mokraćna kiselina II trimestar	0,053	0,819	0,136	0,712	2,670	0,102
Mokraćna kiselina III trimestar	0,020	0,887	<b>19,602</b>	<b>0,001</b>	0,010	0,920
Kreatinin II trimestar	0,031	0,860	3,810	0,051	0,128	0,721
Kreatinin III trimestar	0,031	0,860	3,849	0,050	0,010	0,920

Legenda: OGTT – test opterećenja glukozom; DT – Double test; HCG – humani horionski gonadotropin; PAPP-A – plazma protein A; TT – triple test; AFP – alfa fetoprotein; E3 – estriol; Q – quadruple test, D dimer (mg/L FEU), AT (%), AST-aspartat aminotransferaza (U/L), ALT-alanin aminotransferaza (U/L), LDH (U/L), mokraćna kiselina ( $\mu\text{mol/L}$ ), kreatinin ( $\mu\text{mol/L}$ )

#### 4.7.KATEGORIJE VREDNOSTI BIOHEMIJSKIH MARKERA U KORELACIJI SA GESTACIJSKIM KOMPLIKACIJAMA

Na tabelama 60. do 62. prikazane su razlike ishoda i komplikacija trudnoće po kategorijama HCG-a I trimestra. Na tabeli 60. je prikazana značajnost razlike u pojavi maternalnih komplikacija, u zavisnosti od kategorije markera HCG-a prvog trimestra, tj. između I grupe sa vrednostima markera 0,5 do 2 MoM-a i grupe gde su vrednosti ispod 0,5 i preko 2 MoM-a. Visoko statistički značajna razlika je postojala između grupa po parametru neonatalnog ishoda ( $p < 0,01$ ) i statistički značajna razlika po parametrima prisustva različite neonatalne patologije ( $p < 0,05$ ).

Tabela 60. Razlike ishoda i komplikacija trudnoće ( ukupan ishod) po kategorijama HCG-a iz prvog trimestra

Parametri		Kategorije HCG I trimester (MOM)			$\chi^2$	p
		do 0,5	od 0,5 do 2	preko 2		
Ishod za majku	dobar - bez komplikacija	11	67	15	2,157	0,340
	loš - ima komplikacije	3	7	1		
Ishod za dete	dobar - bez komplikacija	4	53	7	<b>11,746</b>	<b>0,003</b>
	loš - ima komplikacije	10	21	9		
Nalaz bebe postpartum	uredan nalaz	4	43	5	<b>6,812</b>	<b>0,033</b>
	razne patologije	9	29	11		

Legenda HCG-humani horionski gonadotropin

U tabelama 61. i 62. se konstatuje da nije postojala statistički značajna razlika po pitanju drugih komplikacija trudnoće i gubitka ploda između grupa pacijentkinja sa različitim kategorijama HCG-a prvog trimestra.

Tabela 61. Razlike ishoda i komplikacija trudnoće (gubitak ploda) između grupa pacijentkinja po kategorijama HCG iz prvog trimestra

Parametri		Kategorije HCG I trimester (MOM)			$\chi^2$	p
		do 0,5	od 0,5 do 2	preko 2		
Izostali pobačaj do 14 ng	da	1	2	0	1,390	0,499
	ne	13	72	16		
Pobačaj pre 24ng	da	0	1	0	0,407	0,816
	ne	13	71	16		
FMU	da	0	1	0	0,407	0,816
	ne	13	71	16		

Legenda – ng-nedelje gestacije, FMU-fetus mortus in utero

Tabela 62. Razlike drugih komplikacija trudnoće između grupa pacijentkinja po kategorijama HCG iz prvog trimestra

Parametri		Kategorije HCG I trimester (MoM)			$\chi^2$	p
		do 0,5	od 0,5 do 2	preko 2		
PPROM	da	1	6	3	1,674	0,433
	ne	12	66	13		
Horio- amnionitis	da	1	1	1	2,174	0,337
	ne	13	73	15		
Abrupcija placente	u trudnoći	1	1	0	6,610	0,198
	u porođaju	2	2	1		
	ne	10	69	15		
DMG	da	1	6	1	0,079	0,961
	ne	12	66	15		

Legenda-PPROM-prevremena pretermijska ruptura plodovih ovojaka, DMG-gestacijski dijabetes melitus

U tabeli 63. se prikazuju razlike u pojavi hipertenzivnih poremećaja u trudnoći između grupa pacijentkinja sa različitim kategorijama markera prvog trimestra. Uočena je statistički značajna razlika po parametru pojave hipertenzije u trećem trimestru između dve grupe pacijentkinja ( $p < 0,05$ ). Značajno više pacijentkinja sa hipertenzijom u trećem trimestru je registrovano kod žena sa sniženim vrednostima  $\beta$ HCG-a u I trimestru.

Tabela 63. Razlike u pojavi hipertenzivnih poremećaja između grupa pacijentkinja po kategorijama HCG-a iz prvog trimestra

Parametri		Kategorije Beta HCG I trimester (MoM)			$\chi^2$	p
		do 0,5	od 0,5 do 2	preko 2		
HTA u II trimestru	da	2	3	2	3,063	0,216
	ne	11	69	14		
HTA u III trimestru	da	6	12	3	<b>6,726</b>	<b>0,047</b>
	ne	7	59	13		
HELLP Sy u III trimestru	da	0	1	0	0,413	0,814
	ne	13	70	16		
Simptomi PE u II trimestru	glavobolja	1	1	1	3,375	0,760
	edemi ekstremiteta	0	1	0		
	nema	12	68	15		
	kombinovano	0	2	0		
Simptomi PE u III trimestru	glavobolja	1	1	0	7,373	0,288
	edemi ekstremiteta	1	4	0		
	nema	8	61	14		
	kombinovano	3	5	2		

Legenda: PE-preeklampsija, Sy-sindrom, HTA-hipertenzija

Na tabelama 64. do 67. prikazane su razlike ishoda i komplikacija trudnoće po kategorijama PAPP-A I trimestra.

Na tabeli 64. je prikazana značajnost razlike u pojavi maternalnih i neonatalnih komplikacija (ukupan ishod) u zavisnosti od kategorije markera PAPP-A prvog trimestra, tj. između I grupe sa vrednostima markera 0,5 do 2 MoM-a i II grupe gde su vrednosti ispod 0,5 i preko 2 MoM-a. Po pitanju kategorija PAPP-A prvog trimestra i parametara ukupnog ishoda između grupa pacijentkinja nije uočena statistički značajna razlika.

Tabela 64. Razlike ishoda i komplikacija trudnoće (ukupan ishod) po kategorijama PAPP-A iz I trimestra

Parametri		Kategorije PAPP-A I trimester (MoM)			$\chi^2$	p
		do 0,5	od 0,5 do 2	preko 2		
Ishod za majku	dobar - bez komplikacija	10	61	22	2,830	0,243
	loš - ima komplikacije	3	5	3		
Ishod za dete	dobar - bez komplikacija	6	43	15	1,689	0,430
	loš - ima komplikacije	7	23	10		
Nalaz bebe postpartum	uredan nalaz	3	36	13	3,385	0,147
	razne patologije	9	29	11		

U tabelama broj 65. i 66. nisu uočene statistički značajne razlike po pitanju gubitka ploda i drugih loših ishoda trudnoće, između grupa pacijentkinja sa različitim kategorijama PAPP-A prvog trimestra.

Tabela 65. Razlike ishoda i komplikacija trudnoće (gubitak ploda) između grupa pacijentkinja po kategorijama PAPP-A prvog trimestra

Parametri		Kategorije PAPP-A I trimester (MOM)			$\chi^2$	p
		do 0,5	od 0,5 do 2	preko 2		
Izostali pobačaj do 14 ng	da	1	1	1	1,625	0,444
	ne	12	65	24		
Pobačaj pre 24 ng	da	0	1	0	0,559	0,756
	ne	12	64	24		
FMU	da	0	0	1	3,240	0,198
	ne	12	65	23		

Legenda-ng-nedelje gestacije, FMU-fetus mortus in utero

Tabela 66. Razlike drugih komplikacija trudnoće između grupa pacijentkinja po kategorijama PAPP-A prvog trimestra

Parametri		Kategorije PAPP A trimester (MoM)			$\chi^2$	p
		do 0,5	od 0,5 do 2	preko 2		
PPROM	da	0	7	3	1,555	0,459
	ne	12	58	21		
Horio- amnionitis	da	0	2	1	0,502	0,778
	ne	13	64	24		
Abrupcija placente	u trudnoći	0	2	0	5,072	0,280
	u porođaju	2	2	1		
	ne	10	61	23		
DMG	da	0	8	0	4,182	0,090
	ne	12	57	24		

Legenda-PPROM-prevremena preterminska ruptura plodovih ovojaka, DMG-gestacijski dijabetes melitus



U tabeli 67. su prikazane razlike u pojavi hipertenzivnih poremećaja između grupa pacijentkinja sa različitim kategorijama PAPP-A prvog trimestra.

Pojava hipertenzije u II i III trimestru je značajno više registrovana kod trudnica sa sniženim vrednostima PAPP-A u I trimestru (ispod 0,5 MoM-a); ova razlika između dve grupe pacijentkinja je statistički značajna ( $p < 0,05$ ). Pacijentkinja koja je razvila HELLP Sy je takođe imala snižene vrednosti PAPP-A u I trimestru. Po parametru pojave preeklampsije u drugom trimestru je postojala visoko statistički značajna razlika između grupa pacijentkinja ( $p < 0,01$ ). Vrednosti PAPP-A su i u ovom slučaju bile niže, tj. u grupi pacijentkinja gde je opseg bio ispod 0,5 MoM-a.

Tabela 67. Razlike u pojavi hipertenzivnih poremećaja između grupa pacijentkinja po kategorijama PAPP-A prvog trimestra

Parametri		Kategorije PAPP-A I trimestar (MoM)			$\chi^2$	p
		do 0,5	od 0,5 do 2	preko 2		
HTA u II trimestru	da	3	3	1	<b>6,899</b>	<b>0,032</b>
	ne	9	62	23		
HTA u III trimestru	da	6	12	3	<b>7,324</b>	<b>0,026</b>
	ne	6	52	21		
HELLP Sy u III trimestru	da	1	0	0	<b>7,407</b>	<b>0,025</b>
	ne	11	64	24		
Simptomi PE u II trimestru	glavobolja	1	1	1	<b>17,642</b>	<b>0,007</b>
	edemi ekstremiteta	0	1	0		
	nema	9	63	23		
	kombinovano	2	0	0		
Simptomi PE u III trimestru	glavobolja	0	2	0	9,917	0,128
	edemi ekstremiteta	0	4	1		
	nema	8	54	21		
	kombinovano	4	4	2		

Legenda: PE-preeklampsija, Sy-sindrom, HTA-hipertenzija, PAPP-A-plazma protein povezan sa trudnoćom

U tabelama od 68. do 71. su prikazane razlike ishoda i komplikacija trudnoće po kategorijama HCG-a drugog trimestra. Na tabeli 68. su prikazane razlike između dve grupe pacijentkinja po pitanju fetomaternalnih komplikacija (ukupan ishod) u zavisnosti od kategorije HCG-a u drugom trimestru. Uočeno je postojanje visoko statistički značajne razlike ( $p < 0,01$ ) između grupa pacijentkinja po pitanju ukupne grupe maternalnih komplikacija. Takođe po pitanju parametra neonatalnog ishoda i kategorije HCG-a uočena je statistički značajna razlika između grupa ( $p < 0,05$ ).

Tabela 68. Razlike ishoda i komplikacija trudnoće (ukupan ishod) po kategorijama HCG iz drugog trimestra

Parametri		Kategorije HCG II trimester (MoM)			$\chi^2$	p
		do 0,5	od 0,5 do 2	preko 2		
Ishod za majku	dobar - bez komplikacija	5	69	19	<b>19,206</b>	<b>0,001</b>
	loš - ima komplikacije	5	6	0		
Ishod za dete	dobar - bez komplikacija	5	69	19	<b>8,127</b>	<b>0,017</b>
	loš - ima komplikacije	5	6	0		
Nalaz bebe postpartum	uredan nalaz	2	40	10	4,456	0,108
	razne patologije	8	32	9		

Legenda: HCG - humani horionski gonadotropin

U tabelama broj 69. i 70. nisu uočene statistički značajne razlike po pitanju gubitka ploda i drugih loših ishoda trudnoće, između grupa pacijentkinja sa različitim kategorijama HCG-a drugog trimestra ( $p > 0,05$ ).

Tabela 69. Razlike ishoda i komplikacija trudnoće (gubitak ploda) između grupa pacijentkinja po kategorijama HCG-a drugog trimestra

Parametri		Kategorije Beta HCG II trimestar (MoM)			$\chi^2$	p
		do 0,5	od 0,5 do 2	preko 2		
Rani FMU	da	0	3	0	1,194	0,550
	ne	10	72	19		
Pobačaj pre 24ng	da	0	1	0	0,407	0,816
	ne	10	71	19		
FMU	da	0	1	0	0,407	0,816
	ne	10	71	19		

Legenda: FMU - fetus mortuus in utero, ng - nedelje gestacije, HCG - humani horionski gonadotropin

Tabela 70. Razlike u pojavi drugih komplikacija trudnoće između grupa pacijentkinja po kategorijama HCG-a drugog trimestra

Parametri		Kategorije HCG II trimester (MOM)			$\chi^2$	p
		do 0,5	od 0,5 do 2	preko 2		
PPROM	da	0	9	1	2,102	0,350
	ne	10	63	18		
Horio- amnionitis	da	0	2	1	0,693	0,707
	ne	10	73	18		
Abrupcija placentente	u trudnoći	0	2	0	1,430	0,839
	u porođaju	1	3	1		
DMG	da	2	4	2	2,730	0,255
	ne	8	68	17		

Legenda :PPROM-prevremena pretermimska ruptura plodovih ovojaka, DMG-gestacijski dijabetes melitus,HCG-humani horionski gonadotropin

U tabeli 71. su prikazane razlike u pojavi hipertenzivnih poremećaja između grupa pacijentkinja sa različitim kategorijama HCG-a drugog trimestra. Analizirajući parametar hipertenzije u drugom i trećem trimestru, kao i težih hipertenzivnih poremećaja sa poremećajem bubrežne i hepatične funkcije i trombocitopenijom (sa ili bez proteinurije) u trećem trimestru, uočena je visoko statistički značajna razlika po svim parametrima između ispitivanih grupa ( $p < 0,01$ ). Pojava ovih težih poremećaja u drugom trimestru je pokazala statistički značajnu razliku između grupa ( $p < 0,05$ ).

Značajno više pacijentkinja sa hipertenzijom kao i različitim kliničkim simptomima i znacima težih hipertenzivnih entiteta sa poremećajem biohemijskih parametara je registrovano kod trudnica sa sniženim vrednostima HCG u drugom trimestru. (ispod 0,5 MoM-a)

Lošiji ishod kako po majku tako i po dete je registrovan ako su pacijentkinje imale snižene koncentracije HCG-a kako u prvom tako i u drugom trimestru.

Tabela 71. Razlike u pojavi hipertenzivnih poremećaja između grupa pacijentkinja po kategorijama HCG-a drugog trimestra

Parametri		Kategorije HCG II trimester (MoM)			$\chi^2$	p
		do 0,5	od 0,5 do 2	preko 2		
HTA u II trimestru	da	4	2	1	<b>18,961</b>	<b>0,001</b>
	ne	6	70	18		
HTA u III trimestru	da	8	10	3	<b>23,340</b>	<b>0,001</b>
	ne	2	61	16		
HELLP Sy u III trimestru	da	0	1	0	0,413	0,814
	ne	10	70	19		
Simptomi PE u II trimestru	glavobolja	0	2	1	<b>13,729</b>	<b>0,033</b>
	edemi ekstremiteta	1	0	0		
	nema	8	69	18		
	kombinovano	1	1	0		
Simptomi PE u III trimestru	glavobolja	1	1	0	<b>25,149</b>	<b>0,001</b>
	edemi ekstremiteta	0	4	1		
	nema	4	63	16		
	kombinovano	5	3	2		

Legenda: PE-preeklampsija, Sy-sindrom, HTA-hipertenzija, HCG-humani horionski gonadotropin

U tabelama broj 72. do 75. se uočavaju razlike između grupa pacijentkinja sa različitim kategorijama AFP-a drugog trimestra i fetomaternalnih komplikacija.

Po pitanju ukupnog maternalnog i neonatalnog ishoda nisu uočene statistički značajne razlike između grupa pacijentkinja sa različitim kategorijama AFP-a.

Tabela 72. Razlike ishoda i komplikacija trudnoće (ukupan ishod ) po kategorijama AFP-a iz drugog trimestra

Parametri		Kategorije AFP II trimestar (MoM)			$\chi^2$	p
		do 0,5	od 0,5 do 2	preko 2		
Ishod za majku	doobar - bez komplikacija	24	41	28	3,499	0,174
	loš - ima komplikacije	2	8	1		
Ishod za dete	doobar - bez komplikacija	15	27	22	3,543	0,171
	loš - ima komplikacije	11	22	7		
Nalaz bebe postpartum	uredan nalaz	10	24	18	2,014	0,365
	razne patologije	13	25	11		

Legenda:AFP-alfa fetoprotein

U tabeli broj 73. se uočava da je kod pacijentkinja sa sniženim vrednostima AFP-a u drugom trimestru češće registrovana rana fetalna smrt, i ta razlika je bila na nivou visoke statističke značajnosti (p =0,01).

Tabela 73. Razlike ishoda i komplikacija trudnoće ( gubitak ploda) između grupa pacijentkinja po kategorijama AFP-a drugog trimestra

Parametri		Kategorije AFP II trimestar(MoM)			$\chi^2$	p
		do 0,5	od 0,5 do 2	preko 2		
Rani FMU	da	3	0	0	<b>9,267</b>	<b>0,010</b>
	ne	23	49	29		
Pobačaj pre 24ng	da	0	1	0	1,072	0,585
	ne	23	48	29		
FMU	da	1	0	0	3,425	0,180
	ne	22	49	29		

Legenda: FMU-fetus mortus in utero, ng-nedelje gestacije, AFP-alfa fetoprotein

U tabeli 74. se uočava da po pitanju drugih komplikacija trudnoće između grupa pacijentkinja sa različim kategorijama AFP-a nisu uočene statistički značajne razlike.

Tabela 74. Razlike drugih komplikacija trudnoće između grupa pacijentkinja po kategorijama AFP-a drugog trimestra

Parametri		Kategorije AFP II trimestar(MoM)			$\chi^2$	p
		do 0,5	od 0,5 do 2	preko 2		
PPROM	da	4	5	1	2,805	0,246
	ne	19	44	28		
Horio- amnionitis	da	1	2	0	1,198	0,549
	ne	25	47	29		
Abrupcija placente	u trudnoći	0	1	1	1,642	0,801
	u porođaju	2	2	1		
DMG	da	2	3	3	0,470	0,791
	ne	21	46	26		

Legenda :PPROM-prevremena pretermenska ruptura plodovih ovojaka, DMG-gestacijski dijabetes melitus,AFP-alfa fetoprotein

U tabeli 75. se prikazuju statistički značajne razlike po parametru hipertenzije tokom trudnoće između grupa pacijentkinja sa različitim kategorijama AFP-a drugog trimestra. Simptomi težih hipertenzivnih poremećaja sa poremećajem hepatičke i bubrežne funkcije, trombocitopenijom (sa ili bez proteinurije) u trećem trimestru su bili češće zastupljeni kod trudnica sa povišenim serumskim nivoima AFP-a u drugom trimestru, i tu se između grupa uočava statistički značajna razlika ( $p < 0,05$ ).

Tabela 75. Razlike u pojavi hipertenzivnih poremećaja između grupa pacijentkinja po kategorijama AFP-a drugog trimestra

Parametri		Kategorije AFP II trimestar(MoM)			$\chi^2$	p
		do 0,5	od 0,5 do 2	preko 2		
HTA u II trimestru	da	0	6	1	4,403	0,111
	ne	23	43	28		
HTA u III trimestru	da	2	13	6	3,171	0,205
	ne	21	35	23		
HELLP Sy u III trimestru	da	0	1	0	1,094	0,579
	ne	23	47	29		
Simptomi PE u II trimestru	glavobolja	0	2	1	4,293	0,637
	edemi ekstremiteta	0	1	0		
	nema	23	44	28		
	kombinovano	0	2	0		
Simptomi PE u III trimestru	glavobolja	0	2	0	<b>12,686</b>	<b>0,048</b>
	edemi ekstremiteta	1	1	3		
	nema	21	36	26		
	kombinovano	1	9	0		

Legenda:PE-preeklampsija,Sy-sindrom, HTA-hipertenzija,AFP-alfa fetoprotein

U tabelama od broja 76. do 79. se prikazuju razlike fetomaternalnog ishoda u zavisnosti od kategorija nekonjugovanog estriola (uE3) u skriningu drugog trimestra.

U tabeli 76. se registruju razlike između grupa po pitanju ukupnog maternalnog i neonatalnog ishoda. Češći je bio loš maternalni ishod ako su pacijentkinje imale povišene koncentracije uE3, a lošiji neonatalni ishod ukoliko su imale snižene koncentracije uE3 u drugom trimestru. I po parametru maternalnog i parametru neonatalnog ishoda je uočena statistički značajna razlika između dve grupe pacijentkinja ( $p < 0,05$ ).

Tabela 76. Razlike ishoda i komplikacija trudnoće (ukupan ishod) po kategorijama uE3 iz drugog trimestra

Parametri		Kategorije uE3 II trimester(MOM)			$\chi^2$	p
		do 0,5	od 0,5 do 2	preko 2		
Ishod za majku	dobar - bez komplikacija	12	73	8	<b>8,206</b>	<b>0,017</b>
	loš - ima komplikacije	2	5	4		
Ishod za dete	dobar - bez komplikacija	5	54	5	<b>7,897</b>	<b>0,019</b>
	loš - ima komplikacije	9	24	7		
Nalaz bebe postpartum	uredan nalaz	6	43	3	4,814	0,090
	razne patologije	8	32	9		

Legenda: uE3-nekonjugovani estriol

U tabeli 77. smo prikazali značajnost razlike između grupa pacijentkinja i različitih kategorija uE3 po parametru gubitka ploda. Pacijentkinja kod koje je registrovan kasni FMU je imala povišene vrednosti uE3 u II trimestru ( $p < 0,05$ ).

Tabela 77. Razlike ishoda i komplikacija trudnoće (gubitak ploda) između grupa pacijentkinja po kategorijama uE3 drugog trimestra

Parametri		Kategorije E3 II trimester(MOM)			$\chi^2$	p
		do 0,5	od 0,5 do 2	preko 2		
Rani FMU	da	0	3	0	1,030	0,598
	ne	14	75	12		
Pobačaj pre 24ng	da	0	1	0	0,350	0,839
	ne	14	74	12		
FMU	da	0	0	1	<b>7,491</b>	<b>0,024</b>
	ne	14	75	11		

Legenda: FMU-fetus mortuus in utero, ng-nedelja gestacije, uE3-nekonjugovani estriol



U tabeli broj 78. se uočava da nije bilo statistički značajne razlike između grupa pacijentkinja sa različitim kategorijama uE3 po parametrima drugih komplikacija trudnoće ( $p > 0,05$ ).

Tabela 78. Razlike drugih komplikacija trudnoće između grupa pacijentkinja po kategorijama uE3 drugog trimestra

Parametri		Kategorije uE3 II trimester (MoM)			$\chi^2$	p
		do 0,5	od 0,5 do 2	preko 2		
PPROM	da	3	5	2	3,581	0,167
	ne	11	70	10		
Horio- amnionitis	da	0	2	1	1,716	0,424
	ne	14	76	11		
Abrupcija placente	u trudnoći	0	2	0	5,046	0,283
	u porođaju	0	3	2		
	ne	14	70	10		
DMG	da	2	5	1	0,942	0,624
	ne	12	70	11		

legenda :PPROM-prevremena pretermijska ruptura plodovih ovojaka, DMG-gestacijski dijabetes melitus, uE3-nekonjugovani estriol

U tabeli 79. se registruju razlike između grupa sa različitim kategorijama uE3 i pojave hipertenzije. Značajno više hipertenzije u II trimestru je registrovano kod trudnica sa povišenim vrednostima uE3 u II trimestru, dakle preko 2 MoM-a. Ta razlika je bila statistički značajna ( $p < 0,05$ ).

Tabela 79. Razlike u pojavi hipertenzivnih poremećaja između grupa pacijentkinja po kategorijama uE3 drugog trimestra

Parametri		Kategorije uE3 II trimester (MoM)			$\chi^2$	p
		do 0,5	od 0,5 do 2	preko 2		
HTA u II trimestru	da	1	3	3	<b>7,074</b>	<b>0,029</b>
	ne	13	72	9		
HTA u III trimestru	da	4	13	4	2,110	0,348
	ne	10	61	8		
HELLP Sy u III trimestru	da	0	1	0	0,355	0,837
	ne	14	73	12		
Simptomi PE u II trimestru	glavobolja	1	2	0	11,678	0,070
	edemi ekstremiteta	0	0	1		
	nema	13	72	10		
	kombinovano	0	1	1		
Simptomi PE u III trimestru	glavobolja	0	2	0	2,622	0,855
	edemi ekstremiteta	0	4	1		
	nema	13	61	9		
	kombinovano	1	7	2		

Legenda: PE-preeklampsija, Sy-sindrom, HTA-hipertenzija, uE3-nekonjugovani estriol

#### 4.8. MODELI PREDIKCIJE HIPERTENZIVNIH POREMEĆAJA U TRUDNOĆI NA OSNOVU VREDNOSTI BIOHEMIJSKIH MARKERA

Obzirom da su biohemijski markeri I i II trimestra trudnoće najznačajnije korelirali sa pojavom hipertenzivnog poremećaja u trudnoći ispitali smo ovu povezanost detaljnije logističkom regresijom. Enter metodom binarne regresije dobijeni su značajni modeli za predviđanje pojave hipertenzivnog poremećaja u trudnoći (gestacijska hipertenzija/preeklampsija) (GH/PE) sa ranim početkom (II trimestar) na osnovu biohemijskih markera prvog trimestra ( $\chi^2=18.840$ ;  $p=0.016$ ;  $B=2.543$ ;  $Wald=41.958$ ; Nagelkerke  $R^2=0.616$ ; ukupna klasifikacija = 90.6%) kao i svih biohemijskih markera zajedno ( $\chi^2=15.844$ ;  $p=0.017$ ;  $B=1.540$ ;  $Wald=5.863$ ; Nagelkerke  $R^2=0.998$ ; ukupna klasifikacija = 98.1%). Za markere drugog trimestra model nije bio značajan ( $p = 0,107$ ).

Značajne logističke jednačine su dobijene i za predviđanje razvoja hipertenzivnog poremećaja u trudnoći sa kasnim početkom (III trimestar) na osnovu biohemijskih markera drugog trimestra ( $\chi^2=13.666$ ;  $p=0.018$ ;  $B=0.956$ ;  $Wald=3.297$ ; Nagelkerke  $R^2=0.767$ ; ukupna klasifikacija=88.9%) kao i svih biohemijskih markera zajedno ( $\chi^2=20.597$ ;  $p=0.004$ ;  $B=0.875$ ;  $Wald=2.705$ ; Nagelkerke  $R^2=0.998$ ; ukupna klasifikacija=89.8%). Za markere prvog trimestra model nije bio značajan ( $p = 0,184$ ).

Na kraju, konstruisali smo i modele za predikciju pojave hipertenzivnog poremećaja (gestacijska hipertenzija/preeklampsija) (GH/PE) tokom celog toka trudnoće (II i III trimestar zajedno) koji se baziraju na vrednosti biohemijskih markera samo prvog ( $\chi^2=16.385$ ;  $p=0.017$ ;  $B=1.299$ ;  $Wald=7.854$ ; Nagelkerke  $R^2=0.698$ ; ukupna klasifikacija=78.6%), samo drugog ( $\chi^2=24.112$ ;  $p=0.001$ ;  $B=0.946$ ;  $Wald=0.751$ ; Nagelkerke  $R^2=0.672$ ; ukupna klasifikacija=88.9%), kao i markerima oba trimestra analiziranim zajedno ( $\chi^2=18.556$ ;  $p=0.015$ ;  $B=2.875$ ;  $Wald=4.705$ ; Nagelkerke  $R^2=0.972$ ; ukupna klasifikacija=96.5%).

Dobijeni modeli su prikazani u tabeli 80.

Tabela 80. Modeli za predikciju GH/PE tokom trudnoće na osnovu biohemijskih markera (u MoM-ima)

Parametri	GH/PE rani početak	GH/PE kasni početak	GH/PE u trudnoći
Markeri I trimestar	1.576 - 0.798 x HCG I trim + 1.504 x PAPP A	Bez značajnog modela	- 4.168 - 0.659 x PAPP A
Markeri II trimestar	Bez značajnog modela	70.419 + 5.891 x HCG II trim + 4.379 x AFP	- 70.419 - 4.379 x AFP
Biohemijski markeri oba trimestra	- 63.126 - 25.491 x HCG I trim + 37.27 x HCG II trim + 63.661 x AFP	- 244,185 - 18,745 x HCG I trim + 52,126 x HCG II trim + 40,128 x AFP	244.185 + 18.745 x HCG I trim - 52.126 x HCG II trim - 40.128 x AFP

Legenda: trim – trimestar; GH – gestaciona hipertenzija; PE – preeklampsia; HCG – humani horionski gonadotropin; PAPP A – plazma protein A; TT – triple test; AFP – alfa fetoprotein; E3 – estriol; MoM – umnošci medijane

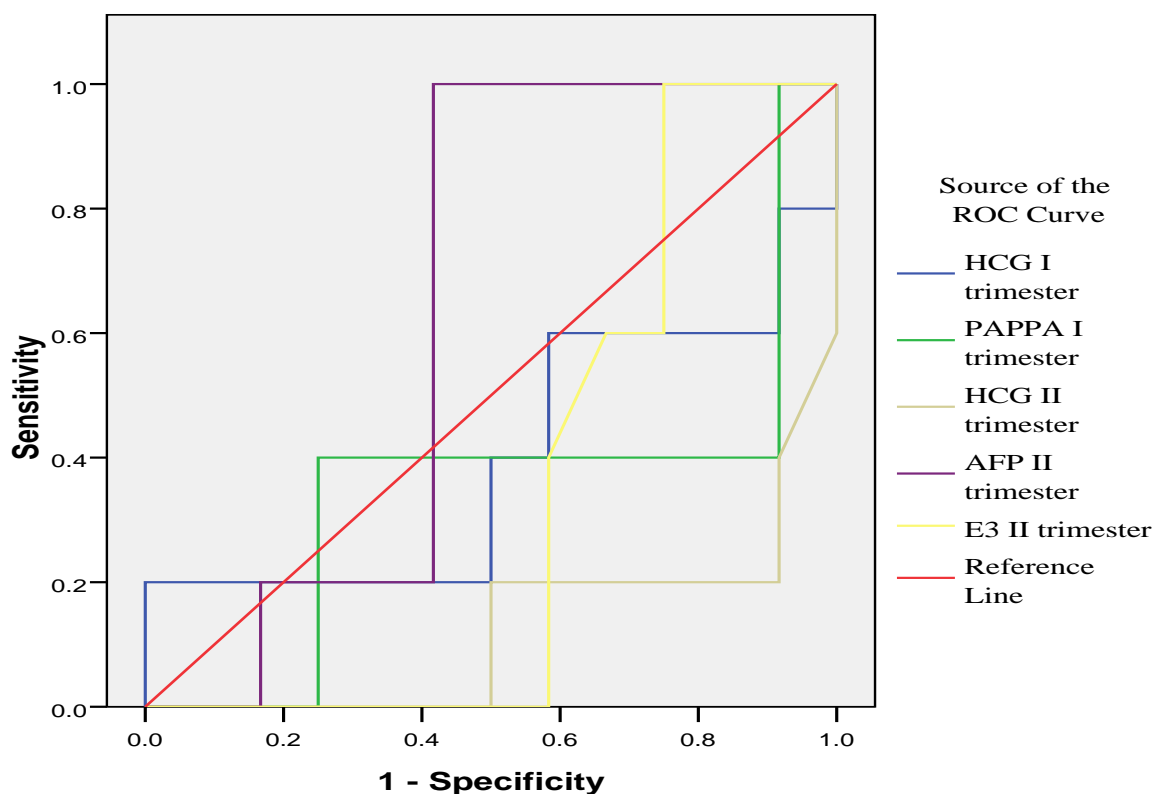
Rezultati ROC analize predstavljeni su u tabeli 81. i grafiku 4. Prema urađenoj ROC analizi, jedini biohemijski marker koji se može koristiti za predviđanje hipertenzivnih poremećaja tokom trudnoće bio je AFP određivan između 16. i 19. gestacione nedelje. U slučaju da je AFP veći od 1,05 MoM pravilno bi se identifikovalo 80% žena koje bi razvile GH/PE u daljem toku trudnoće. Autori u ovoj studiji nisu uspeli da dokažu pouzdanost biohemijskih markera za predviđanje GH/PE sa ranim početkom u II trimestru. Ista ROC kriva dobijena je za predikciju GH/PE sa kasnim početkom u III trimestru kao i pojavom hipertenzivnog poremećaja tokom ukupne trudnoće bez obzira na vreme početka.

Tabela 81. ROC analiza za biohemijske markere (serumske koncentracije u MoM) koji mogu ukazati na pojavu hipertenzivnih poremećaja tokom trudnoće

Parametri		AUC	p	Cut-off vrednost	Senzitivnost %	Specifičnost %
Rani početak	HCG I trimestar	0.524	0.901	1.33	66.7	42.9
	PAPA I trimestar	0.357	0.450	0.56	66.7	44.3
	HCG II trimestar	0.250	0.186	2.22	33.3	57.1
	AFP II trimestar	0.501	0.987	1.04	66.7	50.0
	uE3 II trimestar	0.286	0.257	1.11	33.3	57.1
Kasni početak	HCG I trimestar	0.400	0.527	1.33	60.0	41.7
	PAPA I trimestar	0.350	0.343	2.73	40.0	75.0
	HCG II trimestar	0.125	0.399	0.53	80.0	50.0
	AFP II trimestar	0.633	<b>0.018</b>	1.04	80.0	58.3
	uE3 II trimestar	0.342	0.317	0.94	60.0	33.3
Tokom cele trudnoće	β HCG I trimestar	0.400	0.527	1.33	60.0	41.7
	PAPA I trimestar	0.350	0.343	2.73	40.0	75.0
	HCG II trimestar	0.125	0.399	2.20	20.0	50.0
	AFP II trimestar	0.633	<b>0.018</b>	1.05	80.0	58.3
	uE3 II trimestar	0.342	0.317	0.95	60.0	34.0

Legenda: HCG-humani horionski gonadotropin, PAPP-A-plazma protein A, AFP-alfa fetoprotein, uE3-nekonjugovani estriol

Grafik 4. ROC kriva za predikciju GH/PE tokom trudnoće na osnovu serumskih koncentracija biohemijskih markera prvog I drugog trimestra (u MoM-ima)



Legenda: GH – gestaciona hipertenzija; PE – preeklampsia; HCG – humani horionski gonadotropin; PAPP A – plazma protein A; TT – triple test; AFP – alfa feto protein; E3 – estriol; MoM – umnošci medijane

## 5.DISKUSIJA

Prenatalni neinvazivni skrining koji se već nekoliko decenija unazad uspešno primenjuje u kliničkoj praksi, daje nam izuzetno važne informacije, ne samo o riziku pojave hromozomopatija i defekata neuralne tube, već i o potencijalnim fetalnim i maternalnim komplikacijama. Biohemijski markeri prvog i drugog trimestra, koji se rutinski primenjuju, već u ranoj trudnoći mogu regrutovati pacijentkinje čiji nadzor trudnoće mora biti intenzivan.

U našoj kliničkoj prospektivnoj studiji učestvovala su 104 pacijentkinje koje su uredno bile informisane o parametrima koje su dobijeni anamnezom, kliničkim i laboratorijskim pregledima, kao i ultrasonografskim nadzorom njihovih trudnoća. Pacijentkinje su potpisale saglasnost za učešće u ispitivanju.

Prosečna starost ispitanica je bila 30,54 +/- 4,93 godina. Najmlađa trudnica je imala 18, a najstarija 39 godina. U proseku je Indeks telesne mase (BMI) ispitanica bio uredan, mada 21 pacijentkinja je imala BMI veći od 30 (tabela 1). U grupi gojaznih pacijentkinja 66% je imalo neku od ispitivanih komplikacija trudnoće. Između parametra gojaznosti i markera skrininga prvog i drugog trimestra nije postojala korelacija tj. nije uočena statistički značajna razlika u vrednostima markera između gojaznih i pacijentkinja sa urednim BMI ( $p > 0,05$ ). Prema istraživanju autora Castro i Avina iz 2002. godine gojaznost majke je usko povezana sa pojavom gestacijske hipertenzije i dijabetesa, povišenom stopom operativnog završavanja porođaja ali i brojnim neonatalnim komplikacijama (73).

Od 104 pacijentkinje, više od polovine- 54 su bile prvorotke. Manje od polovine su bile drugorotke i trećerotke a 2 pacijentkinje su bile visokog pariteta (tabela 1). Može se zaključiti da je paritet bio ravnomerno zastupljen u našoj studiji.

Po pitanju parametra pariteta nije bilo statistički značajne razlike u grupama pacijentkinja sa različitim kategorijama markera oba trimestra ( $p > 0,05$ ).

Prema podacima iz literature sklonost ka povećanom maternalnom i neonatalnom morbiditetu imaju pacijentkinje koje su prvorotke i pacijentkinje sa visokim paritetom (4 i više) u odnosu na drugo i trećerotke (74).

Pacijentkinje su imale do 4 prethodne trudnoće, maksimalno do dva spontana pobačaja do 12. i dva do 20. nedelje gestacije. Po pitanju prevremenog porođaja pre 32. nedelje u prethodnoj trudnoći pacijentkinje su imale do jedan, a pre 37. nedelje maksimalno do 3 prevremena porođaja (tabela 1). Po parametrima akušerske anamneze prethodnih trudnoća nije bilo statistički značajne razlike između pacijentkinja sa različitim kategorijama markera skrininga prvog i drugog trimestra ( $p>0,05$ ). Ovakve rezultate su dobili i autori Yigiter i saradnici istraživanjem iz 2006. godine, gde su srednje vrednosti markera prvog trimestra bile malo povišene ali ne značajno, u slučajevima postojanja 2 spontana pobačaja u prethodnim trudnoćama (75).

Kada su analizirane prethodne trudnoće ispitivanih žena u preko 90% slučajeva nije bilo gestacionih komplikacija. Ako su komplikacije u prethodnoj trudnoći bile prisutne, najčešće je to bila gestacijska hipertenzija u 4,8% slučajeva i izostali pobačaj u prethodnoj trudnoći do 8,7% slučajeva (tabela 2). Komplikacije prethodne trudnoće kao parametar nisu korelirale sa različitim kategorijama biohemijskih markera oba trimestra, tj. nije uočena statistički značajna razlika ( $p>0,05$ ).

U ispitivanom ukupnom uzorku pacijentkinja, 34,6% su pušači (tabela 3).

Od svih ispitivanih parametara samo je pušenje bilo značajno negativno povezano sa vrednostima nuhalne translucence -NT (tabela 23). Kod pacijentkinja koje su pušači debljina nuhalne translucence ploda je bila manja. Objašnjenje za ovakve nalaze treba još utvrditi, ali jedno od mogućih bi bilo vezano za potencijalni problem manje prokrvljenosti fetoplacentne jedinice, tj. problema sa vaskularizacijom i cirkulacijom kod pušača pa i mogućeg slabijeg razvoja njihovih fetusa. S obzirom na ovakve nalaze, kada se tumači NT trebalo bi obratiti pažnju na činjenicu potencijalnog postojanja lažno negativnih vrednosti kod pušača (manjih tj. tanjih NT ne zbog niskog rizika za fetus već samo zato što su majke pušači). Pušenje majki može značajno ometati razvoj trofoblasta, jer nikotin utiče na odvijanje ovih fizioloških procesa, te se i u ranoj trudnoći može uočiti retardacija rasta ploda, u smislu manjeg CRL-a i manje debljine nuhalne translucence. Isti rezultate kao i u našoj studiji su potvrdili autori Genbačev i saradnici (76).

Prema podacima iz literature korekcija za pušenje se uvek mora ubaciti u softverski program zato što je, prema podacima studije Spencer-a i saradnika, lažno pozitivna



stopa kod pušača bila 4,48%, što je smanjeno na 3,46% nakon korekcije, kada se uzmu u obzir parametri skrininga pomoću NT-a, biohemije i starosne dobi majke.

Ono što su podaci iz navedene studije, NT se nije značajno razlikovala kod pušača majki čija su deca bili hromozomski zdrava i majki fetusa sa Down Sy (77).

Kada su u pitanju biohemijski markeri oba skrininga u pitanju, oni nisu pokazali korelaciju sa parametrom pušenja, tj. nisu postojale statistički značajne razlike u broju pušača u grupi sa različitim kategorijama vrednosti markera. S druge strane u radovima M.Niemimaa iz 2003. godine se ukazuje da su vrednosti PAPP-a bile značajno snižene kod majki pušača, dok su vrednosti NT-a bile deblje kod majki koje su pušile. Ovo se mora ozbiljno razmatrati jer se samo zbog podatka o pušenju, fetus majke koja puši može se lažno svrstati u grupu rizika za pojavu hromozomopatije (78).

Većina pacijentkinja nije imala težih i naslednih oboljenja u porodici, sa posebnim osvrtom na hipertenziju i dijabetes melitus u porodici. Kod pacijentkinja koje su imale patologiju u porodičnoj anamnezi, reč je bilo o 24% slučajeva hipertenzije a samo kod 1 pacijentkinje je majka imala preeklampsiju. Pozitivna porodična anamneza dijabetesa je bila zastupljena u 15,4% slučajeva (tabela 3). U našoj studiji nisu uočene statistički značajne razlike po parametru pozitivne porodične anamneze hipertenzije i dijabetesa kod pacijentkinja sa različitim kategorijama biohemijskih markera ( $p > 0,05$ ). Ipak, postoje radovi gde se poklanja izuzetna pažnja podacima iz porodične anamneze hronične hipertenzije i dijabetes melitusa tipa 2 u korelaciji sa pojavom preeklampsije. Chunfang Qui i saradnici su 2003. godine ukazali na značaj kombinovanja podataka o anamnezi ove dve hronične bolesti, kao i postojanja udela u ukupnom riziku za pojavu preeklampsije, obzirom na to da li su bolesni jedan ili oba roditelja. Indirektno se može zaključiti da bi verovatno došlo do poremećaja nekog od biohemijskih markera u skriningu u slučaju preeklampsije, u korelaciji sa podacima iz porodične anamneze, kada bi se primenjivalo ispitivanje na većem uzorku pacijentkinja (79).

Analizirajući vrednosti biohemijskih markera prvog trimestra (Double test) u našoj studiji se uočava veliki raspon vrednosti-od ispod 0,2 MoM-a do preko 5 MoM-a za oba markera (tabela 4). Vrednosti markera prvog trimestra su naravno promenjene u slučajevima fetusa sa aneuploidijom, te se smatra da je PAPP-A značajno snižen ispod 0,5 MOM-a kod najčešćih aneuploidija, trizomije 13., 18. i 21. hromozoma kao i monozomije X (45 XO), a da su vrednosti  $\beta$ HCG-a u navedenim aneuploidijama bile

uglavnom snižene, osim u slučajevima trizomije 21. hromozoma, gde su bile povišene preko 2 MoM-a (80, 81). Takođe su značajna poređenja između etničkih grupa, te se korekcije po etničkoj pripadnosti automatski ubacuju u softver. Poređenja radi, kod Azijskih žena vrednosti markera prvog trimestra su više za oko 6% u slučaju PAPP-A, a u slučaju  $\beta$ HCG-a za oko 9%, u odnosu na ostalu populaciju (82).

Vrednosti NT-a (nuhalne translucence) su se u našoj studiji u ukupnom uzorku kretale između 39 i 77 mm. Pregledi za kombinovani skrining su rađeni u periodu od 11. do 13.+5 nedelje gestacije, što u potpunosti zadovoljava kriterijume za adekvatno merenje debljine nuhalnog nabora. U radovima drugih autora se zaključuje da je 50. percentil vrednosti NT-a oko 1,2 mm u 11. nedelji, odnosno 1,5 MoM u 13.+6 nedelji gestacije, zbog veće debljine nuhalnog edema (80). Fenomen nuhalnog edema je razmatran još 1992. godine; smatra se da nuhalni nabor zadebljava za 17% po nedelji gestacije, do 14. nedelje, kada ovaj tranzitoni fenomen prestaje (83).

Kada su analizirane vrednosti biohemijskih markera drugog trimestra, uočava se da je vrednost HCG-a u oba skrining testa bila i ispod 0,5 ali i preko 3,5 MoM-a. Vrednosti AFP-a na Q testu su bile ispod 0,4 MoM-a (minimalno), i maksimalno preko 2,5 MoM-a. Vrednosti estriola i inhibina su bile i ispod 0,5 MoM-a (tabela 5).

U radovima istraživača Berry i saradnika iz 1997. godine, prosečna vrednost HCG-a u drugom trimestru je bila oko 2,7 MoM-a za slučaj trizomije 21. hromozoma, a vrednost AFP-a oko 0,7 MoM-a. U ovom istraživanju nisu uključene vrednosti estriola i inhibina. Uključujući parametar nekonjugovanog estriola (uE3) koji je u slučajevima hromozomopatija obično niži, ispod 1 MoM-a, povećava se verovatnoća detekcije fetusa sa aneuploidijom (85).

Kada se uzmu u obzir vrednosti inhibina A u detekcijama hromozomopatija 18. hromozoma i monozomije X (45 XO), ove vrednosti su bile uglavnom snižene u slučajevima gde nije bilo hidropsa ploda, ali u slučaju monozomije 45,XO i hidropsa ploda vrednosti inhibina A su bile povišene, što je isti slučaj kao sa već pomenutim vrednostima  $\beta$ HCG-a i aneuploidija (86, 80).

U našoj studiji, biohemijski parametri skrininga oba trimestra su češće bili povišeni preko 2 MoM-a nego sniženi ispod 0,5 MoM-a, kod ispitivanih trudnica, osim vrednosti nekonjugovanog estriola (uE3) koje su češće bile snižene. Ove razlike nisu bile statistički značajne ( $p>0,05$ ). U našoj studiji 15,4% pacijentkinja je imalo vrednosti

$\beta$ HCG-a prvog trimestra preko 2 MoM-a, a u drugom trimestru u 18,3% pacijentkinja je imalo vrednosti HCG-a preko 2 MoM-a.

Vrednosti PAPP-A u prvom trimestru preko 2 MoM-a je imalo 24 % pacijentkinja, dok su u slučaju AFP drugog trimestra bile najčešće zastupljene patološke vrednosti-27,9% preko 2 MoM-a i 25% ispod 0,5 MoM-a.

Kada su analizirani sami nalazi Double, Triple i Quadriple testa u našoj studiji i međusobne korelacije parametara, uočeno je da vrednosti  $\beta$ HCG-a u prvom i drugom trimestru pozitivno koreliraju, a da kod fetusa sa manjim vrednostima CRL-a u prvom trimestru trudnoće, registruju se povišene vrednosti AFP u drugom trimestru na Q testu (tabela 49).

U jednom slučaju trudnoća se nepravilno razvijala i dijagnostikovana je hidatiformna mola ( tabela 7). Kod tri pacijentkinje je došlo do gubitka ploda, od toga su bila 2 izostala pobačaja do 14. nedelje i 1 indukovani pobačaj zbog intrauterusne smrti ploda u 17. nedelji (rani fetus mortus in utero-FMU) . Kod jedne pacijentkinje je spontani pobačaj nastao u 19.nedelji trudnoće. Pored toga, došlo je do još jednog gubitka trudnoće zbog intrauterusnesmrti ploda u 31. nedelji gestacije ( tabela 8).

Biohemijski markeri prvog trimestra nisu korelirali sa nalazom hidatiformne mole kao ni sa intrauterusnom smrti ploda, kao ni sa pobačajima u aktuelnoj trudnoći( $p>0,05$ ). U radovima drugih autora se navodi da su vrednosti PAPP-A bile značajno snižene u slučajevima ranog gubitka ploda (molarne trudnoće i pobačaja do 14. nedelje gestacije) (87). S druge strane, u radovima drugih autora se navode povišene vrednosti PAPP-A uz očekivano visoke vrednosti  $\beta$ HCG-a preko 3 MOM-a u slučajevima molarne trudnoće (88).

Kada je posmatran parametar spontanog ili izostalog pobačaja i veze sa sniženim vrednostima PAPP-A, ta veza je potvrđena u radovima Santolaya i saradnika iz 2004. godine, a mogući mehanizam se objašnjava smanjenjem insulinu sličnog faktora II rasta (54). Kada je u pitanju povezanost između vrednosti  $\beta$ HCG-a prvog trimestra i spontanog pobačaja, autori De Leon J. i saradnici su 2004. godine ukazali na značajno snižene vrednosti  $\beta$ HCG-a prvog trimestra i pobačaja (89).

U radovima Sirikunalai i saradnika iz 2016. godine ukazuje se na snižene vrednosti  $\beta$ HCG-a i PAPP-A prvog trimestra u vezi sa spontanim pobačajem gde su vrednosti

$\beta$ HCG-a bile prosečno 0,9 MoM-a a vrednosti PAPP-a 0,75 MoM-a u slučajevima spontanog pobačaja (31).

Većina pacijentkinja nije imala tegobe po tipu krvarenja i kontrakcija u trudnoći koje bi ukazivale na preteći pobačaj ili prevremeni porođaj. Ipak krvarenje tokom trudnoće kao simptom pretećeg pobačaja, je najčešće registrovano pre 24. nedelje gestacije. Patološke kontrakcije su tokom cele trudnoće registrovane kod 12 pacijentkinja, dok je jedan manji broj pacijentkinja imao kontrakcije u različitim periodima trudnoće. Sve pacijentkinje sa tegobama su adekvatno i blagovremene tretirane po aktuelnim protokolima za prevenciju spontanog pobačaja ili prevremenog porođaja i većina je dobro odreagovala na terapiju, na šta ukazuje činjenica da je kod ispitivanih pacijentkinja bilo veoma malo loših ishoda trudnoće po tipu prevremenog završavanja trudnoće ili gubitka ploda (tabela 15).

U našoj studiji znak pretećeg pobačaja pre 24. nedelje (krvarenje) je bilo povezano sa povišenim ukupnim rizikom na Double testu, i razlika je bila statistički značajna ( $p < 0,05$ ) dok je parametar krvarenja pre 37. nedelje gestacije korelirao sa većom debljinom nuhalnog nabora ploda i ta razlika je bila visoko statistički značajna ( $p < 0,01$ ) (tabela 30). U radovima Dugoff i saradnika iz 2004. godine se ukazuje na značajnu povezanost debljine nuhalnog nabora preko 90. percentila, sa prevremenim kontrakcijama i gubitkom ploda pre 24. nedelje trudnoće (90). Loše ishode u vezi sa debljinom nuhalnog nabora preko 3,5 mm su potvrdili i Souka i saradnici koji su analizirali preko 1300 trudnoća, i zaključeno je da je u 5% slučajeva konstatovan spontani pobačaj ili intrauterusna smrt ploda pre 24. nedelje trudnoće, a u 18% slučajeva neonatalna smrt, a čak u 11% slučajeva prevremeni spontani ili indukovani porođaj (91). U radovima autora Yaron i saradnika iz 1999. godine ukazuje se na značaj sniženih vrednosti PAPP-A ispod 0,5 MoM-a u predikciji spontanog pobačaja ali i prevremenog porođaja (92).

U našoj studiji nije bilo značajne korelacije parametra intrauterusne smrti ploda i kategorija markera prvog trimestra (tabela 29). Analizirajući radove drugih autora dolazi se do zaključka da postoje raznovrsni podaci o gubitku ploda u različitim periodima trudnoće i vrednosti markera prvog trimestra. Tako autori Ong i saradnici, objavljuju podatke da su vrednosti oba markera snižena u slučajevima intrauterusne

smrti ploda u bilo kom periodu trudnoće, i to PAPP-A ispod 0,8 i  $\beta$ HCG prosečno oko 0,9 MoM-a (93).

U radovima Smith i saradnika je analizirana intrauterusna smrt ploda nakon 24. nedelje gestacije i zaključeno je da su prosečne vrednosti u toj grupi bile za PAPP-A 0,8, a za  $\beta$ HCG 0,95 MoM-a, dakle u oba slučaja ispod 1 MoM-a (94).

Kada su u pitanju biohemijski markeri drugog trimestra u našoj studiji nije uočena statistički značajna razlika po parametru ranog gubitka ploda i vrednosti markera (tabela 31). Međutim kada se analizira grupa ukupnih komplikacija po tipu gubitka ploda (rani ili kasni pobačaj, rana ili kasna intrauterusna smrt ploda), tu se uočava korelacija na nivou visoko statistički značajne ( $p=0,01$ ) (tabela 58). U radovima nekih autora se navode povišene vrednosti HCG-a drugog trimestra u vezi sa pojavom spontanog pobačaja do 24. nedelje trudnoće (95,96).

U našoj studiji nije uočena statistički značajna razlika u parametrima krvarenja ili prevremenih kontrakcija u bilo kom periodu trudnoće, sa vrednostima markera skrininga drugog trimestra ( $p>0,05$ )(tabela 32).

U radovima Kraus i saradnika iz 2001. godine je zaključeno da su u slučaju povišenih vrednosti AFP-a preko 2,5 MoM-a, pacijentkinje češće imale ranu fetalnu smrt i spontani pobačaj, a u slučaju sniženih vrednosti ispod 0,5 MoM-a je uočeno češće postojanje fetalne smrti, dok u slučajevima ekstremno niskih vrednosti ispod 0,25 MoM, pacijentkinje su imale značajno češće spontani pobačaj. Ovi podaci se slažu sa podacima iz naše studije (tabela 73), jer se uočava da je kod pacijentkinja sa sniženim vrednostima AFP-a u drugom trimestru češće registrovana rana fetalna smrt, i ta razlika je bila na nivou visoke statističke značajnosti ( $p=0,01$ ) kada su posmatrane razlike između grupa pacijentkinja sa različitim vrednostima AFP-a.

U radovima Kiran i saradnika se uočavaju neobjašnjivo povišene vrednosti AFP-a u slučaju krvarenja tokom trudnoće (98). Chandra i saradnici objavljuju da su se u slučajevima antepartalnog krvarenja u grupi pacijentkinja koje nisu imale opterećenu akušersku anamnezu registrovale povišene vrednosti i HCG i AFP-a drugog trimestra, dok u grupi pacijentkinja sa opterećenom anamnezom i drugim faktorima rizika ova dva markera su bila povišena po parametrima gubitka ploda (99). U radovima Schleifer i saradnika se prijavljuju vrlo niske vrednosti nekonjugovanog estriola ispod 0,5 MoM-a u slučajevima rane fetalne smrti (100).

U radovima Yaron i saradnika se takođe navode visoke vrednosti AFP-a i HCG-a u predikciji spontanog pobačaja i fetalne smrti, dok su u tim slučajevima vrednosti nekonjugovanog estriola bile ispod 0,5 MoM-a (101).

Kada su analizina kombinacije markera drugog trimestra i gubitka ploda u radovima Dugoff i saradnika iz 2008. godine zaključeno je da je u 46% slučajeva ranog gubitka ploda (pobačaj ili FMU) bilo pozitivne predikcije, analizirajući vrednosti markera, dok u slučajevima kasne smrti ploda značaj je imao samo inhibin A, dok drugi markeri nisu imali značajnu prediktivnu vrednost (24).

S druge strane Benn i saradnici smatraju da povišene vrednosti AFP-a preko 2 MoM-a i niske vrednosti nekonjugovanog estriola ispod 0,7 MoM-a udruženo, imaju relativnu prediktivnu vrednost od 32% u slučajevima intrauterusne smrti ploda (102). U našoj studiji smo prikazali značajnost razlike između grupa pacijentkinja i različitih kategorija uE3 po parametru gubitka ploda.

Pacijentkinja kod koje je registrovan kasni FMU je imala povišene vrednosti uE3 u drugom trimestru i ta razlika se navodi kao statistički značajna ( $p < 0,05$ ) (tabela 77).

Kada je u pitanju kombinacija markera drugog trimestra u predikciji spontanog pobačaja do 24. nedelje, u radovima Johns i saradnika iz 2007. godine, svi markeri su imali značajno niže vrednosti ispod 1 MOM-a, a kao samostalan marker najbolju predikciju znakova pretećeg pobačaja i ranog gubitka ploda je imao inhibin A (103).

Povećane ili snižene vrednosti markera mogu biti značajno povezane sa komplikacijama spontanog ili izostalog pobačaja i intrauterusne smrti ploda.

U podacima u literaturi, ova povezanost je utvrđena u različitom procentu i uglavnom autori prijavljuju snižene vrednosti markera, što može ukazivati na smanjenu funkciju trofoblasta i posteljice.

U zaključku analize, između grupa pacijentkinja sa različitim kategorijama markera oba trimestra i gubitka ploda u našoj studiji smo dobili sledeće podatke –između markera prvog trimestra sa različitim kategorijama i parametra gubitka ploda nema statistički značajne razlike između grupa (tabele 61 i 65). Po pitanju HCG-a iz drugog trimestra (dve grupa pacijentkinja sa različitim kategorijama markera ) po parametru gubitka ploda nije bilo statistički značajne razlike, u slučaju različitih kategorija vrednosti AFP-a i parametra ranog FMU-a jeste uočena razlika na nivou visoko statistički značajne

između grupa ( $p=0,01$ ). Takođe u slučaju različitih kategorija vrednosti nekonjugovanog estriola i FMU-a ta razlika između grupa je statistički značajna ( $p<0,05$ ) (tabela 77).

Abrupcija placente je registrovana u 6,7% slučajeva, i to dva puta češće intrapartalno nego pre započinjanja porođaja (tabela 7). Ova komplikacija je često udružena sa hipertenzivnim poremećajima, ali se može i izolovano pojaviti. Naime, u patogenezi poremećaja postoji vazospazam maternalnih arteriola koje su poremećene građe, te je i trofoblastna invazija lošijeg kvaliteta. S tim u vezi se često spominju niske vrednosti PAPP-a kao ranog prediktora moguće abrupcije placente (104,90).

U radovima Pilalis i saradnika se navodi da je vrednost PAPP-A ispod 10. percentila za određenu populaciju i gestacijsku starost, bila prediktivna u 43% za placentnu abrupciju (105). S druge strane u radovima Mesdaghi i saradnika iz 2016. godine se navodi da su pacijentkinje koje su imale vrednosti PAPP-A preko 0,8 MoM-a imale morfološki tanju posteljicu ali i češću abrupciju, nego pacijentkinje kod kojih je PAPP-A bio ispod 0,8 MoM-a (106). Kada se kombinuju vrednosti markera prvog trimestra  $\beta$ HCG-a i PAPP-a prvog trimestra, neki autori zaključuju da u slučajevima postojanja retroplacentarnog hematoma u smislu parcijalne abrupcije posteljice, nije bilo značajnog odstupanja u vrednostima ovih markera u odnosu na grupu trudnica sa urednom morfologijom i insercijom posteljice (107).

U našem istraživanju povišene serumske vrednosti PAPP-A u prvom trimestru su korelirale sa pojavom abrupcije posteljice u ukupnom uzorku pacijentkinja, ali nije uočena statistički značajna razlika između grupa sa različitim kategorijama vrednosti PAPP-A (tabele 34, 66).

U našem istraživanju se takodje uočava se da su povišene vrednosti HCG-a u drugom trimestru trudnoće (na Triple testu) korelirale pozitivno sa pojavom abrupcije placente u ukupnom uzorku pacijentkinja (tabela 37); ovo je potvrđeno i u radovima autora Ananth i saradnika gde su vrednosti HCG-a drugog trimestra preko 3 MoM-a bile usko povezane sa pojavom abrupcije (108). Do istih zaključaka su došli autori Gravet i saradnici, i oni navode vrednosti HCG-a preko 5 MoM-a kao izolovanog faktora u predikciji abrupcije posteljice (109). Autori Garcia i saradnici u istraživanju 2010. godine su zaključili da su vrednosti HCG-a drugog trimestra preko 1,5 MoM-a bile

povezane sa abrupcijom posteljice; u našem istraživanju ta vrednost je bila  $\geq 2$  MoM-a (110).

U našem istraživanju nije uočena statistički značajna razlika između grupa pacijentkinja sa različitim vrednostima HCG-a I i II trimestra po pitanju parametra abrupcije posteljice, što znači da i pacijentkinje sa urednim vrednostima markera mogu razviti abrupciju kao komplikaciju trudnoće (tabele 62 i 70).

Većina autora se slaže da su povišene vrednosti AFP-a preko 2 ili 2,5 MoM-a značajne u predikciji placentne abrupcije, mada postoje autori koji smatraju da je klinički značaj ovoga zanemarljiv zbog niske senzitivnosti pojedinačnog markera (111,112).

U radovima Anath i saradnika se ukazuje na povezanost povišenih vrednosti AFP-a i inhibina A preko 95.percentila za gestacijsku dob i određenu populaciju, kao i niske vrednosti inhibina A ispod 5.percentila sa mogućom abrupcijom posteljice, tokom trudnoće. Ovo potvrđuje pretpostavku da moguć uzrok abrupcije posteljice treba razmatrati još u ranoj trudnoći (113). U našoj studiji nije uočena korelacija između različitih kategorija markera AFP-a sa abrupcijom posteljice ( tabela 74). U našoj studiji nije uočena korelacija između različitih kategorija nekonjugovanog estriola i abrupcije. (tabela 78) Podaci dobijeni u našoj studiji u vezi nekonjugovanog estriola i podaci studije Settiyanan T i saradnika se podudaraju, jer su i oni svojim istraživanjem veze niskih vrednosti nekonjugovanog estriola i lošeg perinatalnog ishoda, korelaciju potvrdili za intrauterusni zastoj u rastu ploda ali ne i za abrupciju (114). Što se tiče inhibina A, podaci naše studije se slažu sa podacima autora Sushila i saradnika, koji su dokazali vezu između povišenih vrednosti inhibina A u korelaciji sa preeklampsijom i gestacijskom hipertenzijom ali ne i sa abrupcijom (115) (tabela 37). U našem istraživanju nije uočena statistički značajna razlika između grupa pacijentkinja sa različitim kategorijama vrednosti AFP-a, nekonjugovanog estriola i inhibina A drugog trimestra po pitanju parametra abrupcije posteljice, što znači da i pacijentkinje sa urednim vrednostima markera mogu razviti abrupciju kao komplikaciju trudnoće. Takođe nijedan od markera oba trimestra po grupama sa različitim kategorijama nije pokazao statistički značajnu razliku u pojavi parametra abrupcije posteljice (tabele 62,66,70,74 i 78).



Pretpostavlja se iz navedenog da markeri estriol i inhibin A pojedinačnu daju slabu senzitivnost za pojavu abrupcije placente, te se ne mogu izolovano posmatrati u predikciji i neophodno je sadejstvo sa HCG-om i AFP-om drugog trimestra.

Kod pacijentkinja sa preegzistentnim dijabetes melitusom vrednosti PAPP-A su uglavnom snižene, kao i vrednosti markera hromozomopatija. Obzirom na to u testovima skrininga se vrše korekcije podatka o postojanju dijabetesa u ličnoj anamnezi trudnice. U našoj studiji pacijentkinje koje su imale pregestacijski dijabetes nisu uvrštene u istraživanje, a većina pacijentkinja je imala uredne nalaze OGTT-a, pa je gestacioni dijabetes bio dijagnostikovao u 7,7% trudnoća (tabela 7). Kada su posmatrane vrednosti markera prvog trimestra, tj. parametri nalaza Double testa, nije uočena korelacija, ni po pitanju ultrasonografskih parametara, ni po pitanju markera  $\beta$ HCG i PAPP-A (tabela 34). Kada su posmatrani markeri drugog trimestra, nije bilo korelacije vrednosti nijednog od markera sa pojavom gestacijskog dijabetes melitusa ( $p > 0,05$ ) (tabela 37). Ovaj podatak je potvrđen i u tabeli broj 58. gde su prikazane značajnosti razlike između markera prvog i drugog trimestra prema parametrima maternalnih komplikacija ( $p > 0,05$ ). Kada smo posmatrali razlike između grupa pacijentkinja sa različitim kategorijama markera prvog trimestra nije uočena statistički značajna razlika između grupa ( $p > 0,05$ ) (tabele 62. i 66). Po pitanju razlika između grupa u slučajevima različitih kategorija markera drugog trimestra i dijabetesa u trudnoći nije bilo statistički značajne razlike ni u slučaju jednog markera ( $p > 0,05$ ) (tabele 70, 74 i 78). Kada su u pitanju podaci iz literature, neki autori prijavljuju značajno niže vrednosti PAPP-A kod trudnica koje će razviti gestacijski dijabetes, dok drugi autori prijavljuju još niže vrednosti kod trudnica koje imaju gestacijski dijabetes melitus koji se reguliše insulinskom terapijom (116,117). Autori Walton i saradnici nisu potvrdili vezu između povišenih vrednosti HCG-a drugog trimestra i gestacijskog dijabetesa (118). Kuc i saradnici navode da su vrednosti HCG-a bile uglavnom normalne kod trudnica sa dijabetesom i makrozomijom ploda, prosečno negde oko 1,09 MoM-a, što se slaže sa našim rezultatima (119). Takođe, kada su u pitanju udružene vrednosti AFP-a i HCG-a drugog trimestra neki autori prijavljuju da su bile ispod 1, ali ne ispod 0,5, tj. prosečno 0,7 MoM-a za HCG i 0,9 MoM-a za AFP u slučaju gestacijskog dijabetesa (49). Dobro su poznati podaci o postojanju obrnuto proporcionalne veze između glikoziliranog hemoglobina (koji je povišen u slučajevima

lošije glikoregulacije) i nalaza AFP-a. Ovi podaci se nalaze i u radovima Baumgarten i saradnika, ali su niže vrednosti AFP-a mogle biti tumačene samo u vezi sa kontrolom glikemije u rizičnoj grupi pacijentkinja, ali ne i kao razlika između grupa sa i bez gestacijskog dijabetesa (120).

U radovima Sayin i saradnika se ukazuje da su u njihovom istraživanju vrednosti HCG-a u drugom trimestru bile veće od 1,04 MoM- a, a vrednosti nekonjugovanog estriola manje od 0,8 MoM-a u slučaju gestacijskog dijabetes melitusa (121). Istraživači Evans MI i saradnici prijavljuju podatke koji se slažu sa rezultatima našeg istraživanja u vezi nekonjugovanog estriola i HCG-a, a to je da nisu potrebne korekcije za gestacijski dijabetes u slučajevima vrednosti HCG-a i nekonjugovanog estriola, a u slučajevima za AFP jeste potrebna korekcija u konkretnoj studiji u 20% slučajeva (122).

Danas se u novijoj literaturi ispituju u većoj meri drugi markeri u predikciji gestacijskog dijabetesa kod trudnica, kao što su adiponektin, follistatin-like-3 (FSTL3) and sex hormone-binding globulin (SHBG)(123).

Kod jedne pacijentkinje je prvi put tokom trudnoće na redovnim laboratorijskim kontrolama dijagnostikovana kongenitalna trombofilija. U slučaju trombofilije i biohemijskih markera i prvog i drugog trimestra nisu uočene korelacije ( $p > 0,05$ ) (tabele 34 i 37.) Urođene i stečene trombofilije mogu dovesti do lošeg perinatalnog ishoda kao što su restrikcija rasta fetusa, preeklampsija ili intrauterusna smrt ploda i sve je više radova na ovu temu (124). U našoj studiji je nemoguće zaključiti adekvatnu povezanost samih markera i razvoja trombofilije koja je novootkrivena u trudnoći, obzirom da se ona registruje u slučaju samo 1 pacijentkinje. Dalji radovi na ovu temu bi možda mogli pokazati povezanost, ali je teško zaključiti da li su markeri promenjenih vrednosti zbog same trombofilije ili što je češće, u sklopu njenih mogućih komplikacija (preeklampsija, poremećaj placentacije, poremećaj utero i fetoplacentne cirkulacije).

Prevremena pretermenska ruptura plodovih ovojaka (PPROM), dakle pre 37. nedelje gestacije je registrovana u 9,6 % slučajeva, dok horioamnionitis retko, ispod 3%. Oko 50% ispitivanih žena je imalo infekcije cervikovaginalne regije kao i urinarnu infekciju u III trimestru trudnoće (tabela 14). Sve pacijentkinje kojima je konstatovano postojanje infekcije u trudnoći su blagovremeno tretirane adekvatnom antibiotskom terapijom po antibiogramu, te se smatra da se posledično horioamnionitis u sklopu PPRM-a retko pojavljivao. Što se tiče prevremenog porođaja bez PPRM-a u našoj studiji je

registrovan 1 slučaj indukovanog prevremenog porođaja u 31. nedelji zbog preklampsije i ugroženosti fetusa, a prosečno su se trudnoće završavale u 37. nedelji (tabela 20.). Imali smo 4 slučaja spontanog prevremenog porođaja.

Kada je analizirana povezanost vremena porođaja i markera Double testa, na tabeli 27. se uočava statistička značajnost ukupnog rizika na Double testu i vremena završavanja trudnoće ( $p < 0,05$ ). Kada su analizirani markeri drugog trimestra, uočava se da su vrednosti inhibina A na Q testu bile povišene u slučaju prevremenog porođaja (tabela 28) ( $p < 0,05$ ), a u slučaju drugih markera drugog trimestra nisu uočene korelacije.

Kada su analizirane korelacije između PPRoM-a i parametara Double testa, kao i markera drugog trimestra nisu uočene povezanosti (tabele 29 i 31).

Kada smo analizirali razlike između grupa pacijentkinja sa različitim kategorijama vrednosti markera oba trimestra, nisu uočene statistički značajne razlike između grupa ( $p > 0,05$ ) (tabele 62,66,70,74 i 78).

Do istih rezultata što se tiče markera prvog trimestra su došli i istraživači Morssink i saradnici koji su zaključili da vrednosti  $\beta$ HCG-a i PAPP-A nisu bile statistički značajno promenjene u grupi pacijentkinja sa prevremenim porođajem (125). Autori Spencer K i saradnici, s druge strane, prijavljuju nešto niže vrednosti PAPP-A u slučaju porođaja pre 37. nedelje (oko 0,91 MoM) i pre 34. nedelje (oko 0,90 MoM-a) (126).

Kada su u pitanju vrednosti povišenog inhibina A i prevremenog porođaja, podaci našeg istraživanja se slažu sa rezultatima do kojih su došli Tul i saradnici, koji ukazuju na povezanost povišenih vrednosti inhibina na Q testu oko 1,25 MoM-a u slučaju prevremenog porođaja pre 34. nedelje gestacije, i zaključuju da ostali markeri skrininga nisu bili u vezi sa prevremenim porođajem, što smo i mi zaključili (81). U rezultatima velike FASTER studije se navodi da su vrednosti inhibina u drugom trimestru bile veće od 2 MoM-a u slučaju prevremenog porođaja pre 32. nedelje (24).

U radovima Beta i saradnika se ukazuje na lako snižene vrednosti PAPP-A u slučajevima prevremenog porođaja pre 34. nedelje, ali ne i  $\beta$ HCG-a (127).

Kada su u pitanju vrednosti nekonjugovanog estriola, neki autori prijavljuju nešto niže vrednosti ispod 0,74 MoM-a u slučaju pretećeg prevremenog porođaja, što mi nismo zaključili (128).

Kada je analizirana korelacija AFP-a u predikciji prevremenog porođaja, neki autori navode ulogu sadejstva AFP-a i kortikotropnog releasing hormona u predviđanju ovog kliničkog entiteta ali ne i AFP-a kao samostalnog indikatora (129).

Walton i saradnici analiziraju povezanost HCG-a drugog trimestra i prevremene pretermiske ruptore plodovih ovojaka i ne uočavaju korelacije, što je potvrđeno i u našoj studiji (118).

Analizirajući azijsku populaciju trudnica T'sang TH i saradnici prijavljuju vrednosti AFP-a oko 2 MoM-a i više u predikciji PPRM-a što se ne može zaključiti u istraživanju naše populacije (130).

U literaturi postoji mnogo više navoda na temu predikcije markera skrininga koji se rutinski rade u trudnoći, i prevremenog porođaja, nego markera i PPRM-a. Brojni autori ukazuju na značajne korelacije u vrednostima markera i drugih komplikacija trudnoće, dok se za predikciju prevremenog porođaja češće u kliničkoj praksi koriste markeri oksidativnog stresa, citokini, interleukini i drugo.

Gestaciona hipertenzija je registrovana kod 6,7% ispitivanih pacijentkinja u II trimestru, a kod 20,2% u III trimestru (Tabela 13, grafik 2). Hipertenzija sa poremećajima parametara koji ukazuju na poremećaj hepatične i bubrežne funkcije, sa trombocitopenijom (sa ili bez proteinurije) je dijagnostikovana kod 8,7% pacijentkinja u drugom, i kod 20% pacijentkinja u trećem trimestru. Od kliničkih simptoma i znakova preeklampsije, kod pacijentkinja je najčešće u drugom trimestru registrovana pojava glavobolje uz edeme, a u III trimestru kombinovana simptomatologija (glavobolja, edemi, epigastrični bol i vizuelne smetnje). Samo jedna pacijentkinja je razvila HELLP Sy u III trimestru, dok eklampsija nije zabeležena u našoj studiji (tabela 13).

U našem istraživanju povišene serumske vrednosti PAPP-A u prvom trimestru su korelirale sa pojavom hipertenzije u drugom i trećem trimestru. Korelacija sa hipertenzijom u III trimestru je bila visoko statistički značajna ( $p < 0,01$ ); takođe različite kategorije vrednosti PAPP-A su korelirale sa pojavom hipertenzije u trećem trimestru. Pored toga, povišen ukupni rizik na Double testu bio je povezan sa pojavom simptoma preeklampsije (tabela 33).

Navedeni ostali nivoi značajnosti su bili statistički značajni ( $p < 0,05$ ). U tabeli 36. su prikazane korelacije hipertenzivnih poremećaja sa markerima skrininga drugog

trimestra. Vrednosti HCG-a u drugom trimestru trudnoće (na Triple testu) korelirale su pozitivno sa pojavom hipertenzije u drugom i trećem trimestru. Više vrednosti AFP-a u drugom trimestru trudnoće (na Q testu) su registrovane kod pacijentkinja koje su imale simptome i znake preeklampsije u drugom trimestru ( $p < 0,05$ ).

Kada je posmatrana ukupna korelacija markera oba trimestra i najčešće komplikacije trudnoće, u našoj studiji je zaključeno da su više koncentracije HCG-a određivane u II trimestru postojale kod pacijentkinja sa gestacionom hipertenzijom, ali ne i u slučaju dijabetesa. Pored toga značajno više serumske koncentracije PAPP-A su registrovane kod pacijentkinja sa hipertenzijom u trudnoći, što je već navedeno (tabela 58).

U tabeli 63. se prikazuju razlike u pojavi hipertenzivnih poremećaja u trudnoći između grupa pacijentkinja po različitim kategorijama  $\beta$ HCG-a prvog trimestra. Uočena je statistički značajna razlika po parametru pojave hipertenzije u trećem trimestru između dve grupe pacijentkinja sa različitim kategorijama vrednosti  $\beta$ HCG-a ( $p < 0,05$ ). Značajno više pacijentkinja sa hipertenzijom u trećem trimestru je registrovano kod žena sa sniženim vrednostima  $\beta$ HCG-a u prvom trimestru.

U tabeli 67. su prikazane razlike u pojavi hipertenzivnih poremećaja između grupa pacijentkinja sa različitim kategorijama PAPP-A prvog trimestra.

Pojava hipertenzije u drugom i trećem trimestru je značajno više registrovana kod trudnica sa sniženim vrednostima PAPP-A u prvom trimestru (ispod 0,5 MoM-a); ova razlika između dve grupe pacijentkinja je statistički značajna ( $p < 0,05$ ).

Pacijentkinja koja je razvila HELLP Sy je takođe imala snižene vrednosti PAPP-A u prvom trimestru. Po parametru pojave preeklampsije u drugom trimestru je postojala visoko statistički značajna razlika između grupa pacijentkinja ( $p < 0,01$ ).

Vrednosti PAPP-A su i u ovom slučaju bile niže, tj. u grupi pacijentkinja gde su vrednosti bile ispod 0,5 MoM-a.

U tabeli 71. su prikazane razlike u pojavi hipertenzivnih poremećaja između grupa pacijentkinja sa različitim kategorijama vrednosti HCG-a drugog trimestra. Analizirajući parametar hipertenzije u drugom i trećem trimestru, kao i parametre preeklampsije, uočena je visoko statistički značajna razlika po svim parametrima između ispitivanih grupa ( $p < 0,01$ ). Pojava težih hipertenzivnih poremećaja u drugom trimestru je pokazala statistički značajnu razliku između grupa ( $p < 0,05$ ).

Značajno više pacijentkinja sa hipertenzijom kao i različitim kliničkim simptomima i znacima težih hipertenzivnih entiteta sa poremećajem biohemijskih parametara je registrovano kod trudnica sa sniženim vrednostima HCG-a u drugom trimestru (ispod 0,5 MoM-a).

U tabeli 75. se prikazuju statistički značajne razlike po parametru hipertenzije tokom trudnoće između grupa pacijentkinja sa različitim kategorijama vrednosti AFP-a drugog trimestra. Simptomi težih hipertenzivnih poremećaja sa poremećajem hepatičke i bubrežne funkcije, trombocitopenijom (sa ili bez proteinurije) u trećem trimestru su bili češće zastupljeni kod trudnica sa povišenim serumskim nivoima AFP-a u drugom trimestru, i tu se između grupa uočava statistički značajna razlika ( $p < 0,05$ ).

U tabeli 79. se registruju razlike između grupa sa različitim kategorijama uE3-a i pojave hipertenzije. Značajno više hipertenzije u drugom trimestru je registrovano kod trudnica sa povišenim vrednostima uE3 u drugom trimestru, dakle preko 2 MoM-a. Ta razlika je bila statistički značajna ( $p < 0,05$ ).

Naši podaci o razlikama između grupa sa različitim kategorijama  $\beta$ HCG-a i PAPP-A prvog trimestra se podudaraju sa podacima iz literature. Naime u radu Akolekar i saradnika se ukazuje na to da su vrednosti PAPP-a bile niže u predikciji preeklampsije u svim periodima trudnoće, (tj. 0,63 u ranoj, 0,79 u srednjoj i 0,90 MoM-a kasnoj preeklampsiji) dok smo mi dokazali niže vrednosti ispod 0,5 MoM-a u slučaju hipertenzije u drugom i trećem trimestru i preeklampsije u drugom trimestru(131).

Kada su u pitanju vrednosti HCG-a, podaci se delimično poklapaju; ovi autori prijavljuju vrednosti u proseku od 0,9 do 1 MoM-a u predikciji preeklampsije, dok smo mi sa vrednostima 0,5 MoM-a mogli eventualno predvideti hipertenziju bez preeklampsije u trećem trimestru. Autori Ong Cy i saradnici prijavljuju vrednosti  $\beta$ HCG-a prvog trimestra i PAPP-a ispod 10. percentila u korelaciji sa pojavom hipertenzije u trudnoći (93).

Autori Stamilio i saradnici, analizirajući markere drugog trimestra nisu mogli povezati preeklampsiju i promenjene vrednosti HCG-a i AFP, dok niže vrednosti uE3, uz nepovoljnu prethodnu akušersku anamnezu, kao i nuliparitet, jesu (132). S druge strane

autori Kang JH i saradnici registruju povišene vrednosti HCG-a drugom trimestra u predikciji hipertenzivnih poremećaja (133).

Istraživanja novijeg datuma navode da su vrednosti PAPP-A zajedno sa markerom PP13 placente, u sadejstvu, bolji prediktori hipertenzivnih poremećaja (134). Uzevši u obzir podatak koji smo mi dobili da je u ukupnom uzorku trudnica povišena vrednost PAPP-A korelirala sa pojavom hipertenzije, slične podatke su dobili i Bersinger NA i saradnici koji prijavljuju više vrednosti PAPP-a ali na manjem uzorku ispitanica (135).

Interesantna su zapažanja autora Gagnon i saradnika gde se su analizirani svi markeri skrininga prvog i drugog trimestra, kao i rani ultrasonografski pokazatelji u predikciji čestih komplikacija trudnoće, pa i hipertenzivnih poremećaja. Oni zaključuju da su niže vrednosti PAPP-a ispod 0,4 i  $\beta$ HCG ispod 0,5 MoM-a češće povezani sa hipertenzivnim i drugim poremećajima što smo i mi potvrdili na temu hipertenzije. S druge strane povišene vrednosti HCG –a preko 3 MoM-a i AFP-a preko 2,5 MoM-a su bile češće spojive sa komplikacijama hipertenzije, što smo i mi potvrdili vrednostima preko 2 MoM-a, dok oni navode i snižene vrednosti AFP-a ispod 0,25 MoM-a, što mi nismo potvrdili. U njihovom radu se takođe uočava da se vrednosti nekonjugovanog estriola ispod 0,5 MoM-a češće povezuje sa hipertenzijom, dok mi nismo dobili korelaciju nekonjugovanog estriola i hipertenzije u ukupnom uzorku (23). S druge strane razlike između pacijentkinja sa različitim kategorijama vrednosti nekonjugovanog estriola jesu bile statistički značajno povišene u slučaju hipertenzije, koja se pojavila u drugom trimestru.

Sorensen i saradnici takođe navode sklonost ka pojavi hipertenzije i hipertenzije sa proteinurijom kod pacijentkinja koje su imale povišene vrednosti HCG-a preko 2 MoM-a u ukupnom uzorku ispitivanih pacijentkinja (136).

Kada su u literaturi analizirane vrednosti HCG-a i inhibina drugog trimestra u predikciji hipertenzije, smatra se da one mogu predvideti razvoj hipertenzivne bolesti u kasnijoj trudnoći u 23 % slučajeva, i te vrednosti su bile umereno povišene do 1,5 MoM. (137)

U našoj studiji nismo utvrdili povezanost markera inhibina A i hipertenzije.

Objašnjenje za niske vrednosti  $\beta$ HCG-a u prvom trimestru i povećane u drugom, se može dati u smislu postojanja reaktivnog povećanja zbog hipoperfuzije na nivou placente, o čemu je već bilo reči.

Obzirom da su biohemijski markeri prvog i drugog trimestra trudnoće najznačajnije korelirali sa pojavom hipertenzivnog poremećaja u trudnoći ispitali smo ovu povezanost detaljnije logističkom regresijom. Enter metodom binarne regresije dobijeni su značajni modeli za predviđanje pojave hipertenzivnog poremećaja u trudnoći (GH/PE) sa ranim početkom (II trimestar) na osnovu biohemijskih markera prvog trimestra. Za markere drugog trimestra model nije bio značajan ( $p = 0,107$ ).

Značajne logističke jednačine su dobijene i za predviđanje razvoja hipertenzivnog poremećaja u trudnoći sa kasnim početkom (III trimestar) na osnovu biohemijskih markera drugog trimestra kao i svih biohemijskih markera zajedno. Za markere prvog trimestra model nije bio značajan ( $p = 0,184$ ).

Na kraju, konstruisali smo i modele za predikciju pojave hipertenzivnog poremećaja (gestacijska hipertenzija-preeklampsija) (GH/PE) tokom celog toka trudnoće (II i III trimestar zajedno) koji se baziraju na vrednosti biohemijskih markera samo prvog, samo drugog kao i markerima oba trimestra analiziranim zajedno.

Svi navedeni modeli se nalaze u tabeli broj 80.

Rezultati ROC analize predstavljeni su u tabeli 81 i grafiku 4. Prema urađenoj ROC analizi, jedini biohemijski marker koji se može koristiti za predviđanje hipertenzivnih poremećaja tokom trudnoće bio je AFP određivan između 16. i 19. gestacione nedelje. U slučaju da je AFP veći od 1,05 MoM pravilno bi se identifikovalo 80% žena koje bi razvile GH/PE u daljem toku trudnoće. Navedeni podaci se potvrđuju i u radovima nekih drugih autora koji su konstruisali model predikcije u slučaju AFP-a i hipertenzije i preeklampsije, ali i drugih poremećaja trudnoće a to je vrednost  $AFP \geq 1,2$  MoM-a(138). U našoj studiji nije dokazana pouzdanost biohemijskih markera za predviđanje GH/PE sa ranim početkom u II trimestru. Ista ROC kriva dobijena je za predikciju GH/PE sa kasnim početkom u III trimestru kao i pojavom hipertenzivnog poremećaja tokom ukupne trudnoće bez obzira na vreme početka.

Pacijentkinje obuhvaćene našoj studijom su imale redovne kontrole laboratorijskih parametara, na 4 do 6 nedelja. Redovna laboratorijska obrada je dopunjena ukoliko je bilo potrebe zbog promenjenih parametara kliničkog stanja majke. U studiji su prikazani parametri laboratorijskih analiza od značaja za konkretan klinički slučaj. Većina ispitivanih pacijentkinja je imala uredne nalaze faktora koagulacije tokom trudnoće, češće je registrovana trombocitopenija i u drugom i u trećem trimestru i to ispod  $100 \times$



$10^9/L$  (tabela 9). D dimer je izražen u mg/L FEU, a cut off je 0,33. AT je izražen u procentima, referentna vrednost je od 80-120%.

Većina pacijentkinja je takođe imala uredne biohemijske analize krvi (tabela 10 i 11). Najčešći poremećaji u biohemijskim parametrima su bile hipoproteinemija i hipoglikemija u trećem trimestru (23,1 i 11,5%).

Povišene transaminaze iznad referentnog ospega su uočene u svega 4,8% slučajeva u trećem trimestru (ref. opseg do 37 U/L za AST, i 41 U/L za ALT).

U tabeli broj 12. su prikazani parametri bubrežne funkcije. Parametar ukupne dnevne diureze za 24 h tokom trudnoće je kod svih pacijentkinja bio uredan i oligurija nije registrovana u našem uzorku čak ni u slučaju postojanja gestacionih komplikacija.

Kvantitavno izražena proteinurija je bila češće u opsegu 0,3 do 2, nego preko 2 g i to češće u trećem trimestru (ref. vrednost do 0,3 g za 24 h).

U tabeli 35. su prikazane korelacije laboratorijskih parametara koje su u vezi sa hipertenzijom u aktuelnoj trudnoći i parametara Double testa. Povišene serumske vrednosti PAPP-A u prvom trimestru su korelirale sa pojavom proteinurije u trećem trimestru kao i vrednostima ukupnih proteina u biohemiji u trećem trimestru.

Pored toga, povišen ukupni rizik na Double testu bio je povezan sa pojavom proteinurije u trećem trimestru trudnoće ( $p < 0,05$ ).

U tabeli 38. se prikazuju korelacije vrednosti laboratorijskih parametara u vezi sa hipertenzijom u aktuelnoj trudnoći sa markerima Triple i Quadriple testa. HCG u drugom trimestru trudnoće (na Triple testu) korelirale su pozitivno sa vrednostima ukupnih proteina u biohemiji u trećem trimestru.

U tabelama 39, 40, 41 i 42 su prikazane korelacije vrednosti glikemije, hepatograma, parametara bubrežne funkcije i haptoglobina sa nalazima Double testa. Nije bilo značajnih korelacija vrednosti ispitivanih parametara sa nalazima na Double testu.

U našem istraživanju nije bilo trudnica sa oligurijom, ispod 500 ml za 24 h, ni u drugom ni u trećem trimestru.

U tabeli 43, 44, 45 i 46. se prikazuju korelacije vrednosti glikemije, hepatograma, parametara bubrežne funkcije i haptoglobina sa markerima skrininga drugog trimestra. Uočavamo da korelacije nisu bile statistički značajne. ( $p > 0,05$ )

U tabeli 47. se uočavaju korelacije faktora koagulacije u sklopu hipertenzivnih poremećaja u trudnoći sa nalazima Double testa.

Antitrombin III je bio snižen u trećem trimestru trudnoće kod pacijentkinja sa nižim vrednostima  $\beta$ HCG-a i PAPP-A u prvom trimestru trudnoće i tu se uočava značajna korelacija ( $p < 0,05$ ).

U tabeli br 48. se prikazuju korelacije nalaza faktora koagulacije u sklopu hipertenzivnih poremećaja u trudnoći sa markerima skrininga Triple i Q testa. Po pitanju navedenih parametara se ne uočavaju značajne korelacije ( $p > 0,05$ ).

U tabelama 57. i 59. se prikazuje značajnost razlike vrednosti parametara različitih laboratorijskih analiza tokom aktuelne trudnoće prema najzastupljenijim komplikacijama, kao i prema maternalnim i neonatalnim ishodima. Uočavamo da je većina laboratorijskih parametara u sklopu nadzora trudnoće dobro korelirala sa različitim komplikacijama, patološkim ishodima kod majke i neonatusa što je i očekivano.

Referentni laboratorijski parametri koji jesu vezani za određene komplikacije trudnoće, kao što su hipertenzivni poremećaji, očekivano dobro koreliraju sa markerima skrininga, kao što je u slučaju PAPP-A i proteinurije u našem istraživanju, što je potvrđeno i u radovima drugih autora, kada se analiziraju korelacije PAPP-A i hipertenzije sa proteinurijom. Vrednosti PAPP-A su bile povišene i u našem istraživanju i u radu navedenih autora (135,139). U radovima koji se bave kalkulacijom rizika preeklampsije prema kriterijumima Fondacije za Fetalnu medicinu (FMF) ukazuju na korelaciju povišenih vrednosti PAPP-A i kasne hipertenzije sa proteinurijom, ali ne i sa proteinurijom pre 34. nedelje, što smo i mi potvrdili u vezi sa proteinurijom (140).

Podaci vezani za niže vrednosti antitrombina III kao prokoagulansa i veze između markera skrininga koje smo mi zaključili, se slažu sa dostupnim podacima na ovu temu iz literature.

Naime autori Derbent i saradnici navode rezultate rada gde su vrednosti PAPP-A bile prosečno 0,6 MoM-a a vrednosti  $\beta$ HCG-a prosečno 0,9 MoM-a u grupi pacijentkinja sa trombofilijom, gde su inače povišene vrednosti prokoagulantnih činilaca (141).

Obzirom da su vrednosti AT III obično snižene u težim hipertenzivnim poremećajima ne čudi činjenica da je posledično u tim slučajevima  $\beta$ HCG prvog trimestra niži, a drugog reaktivno povišen, kao što je i inače registrovano u literaturi i u našem istraživanju (142).

Nadzor fetusa u savremenoj perinatologiji uključuje praćenje hemodinamike fetusa: serijske ultrasonografske kontrole radi praćenja rasta ploda, procena parametara biofizičkog profila, kontrola parametara cirkulacije i oksigenacije Dopler sonografijom, kao i NST(non stres test).

Na osnovu nalaza redovnih ultrazvučnih kontrola trudnoće vidi se da je većina plodova imala odgovarajući stepen rasta i razvoja (od 10. do 90. percentila) tokom drugog i i trećeg trimestra trudnoće (tabela 16; grafikon 3). U drugom trimestru trudnoće poremećaj količine plodove vode je ultrasonografski uočen u 26,9%, a u trećem trimestru u 39,4% slučajeva. Ako je dijagnostikovana intrauterusna restrikcija rasta ploda, češći je rast bio ispod 10. nego ispod 5. percentila, što isto važi za dijagnozu smanjene količine plodove vode (oligoamniona).

U trećem trimestru je kod 75% fetusa konstatovan uredan nalaz non-stres testa, a BFP skorovan sa BFP 8. U trećem trimestru prosečan BFP plodova je bio viši od 7, iako je 15 fetusa ocenjeno BFP 6, a dva fetusa ocenjena samo sa BFP 4 (Tabela 17). Osim češćeg patološkog indeksa rezistencije u A. Umbilicalis (RiAu) u 21,2% slučajeva, ostali određivani Dopler parametri su kod većine fetusa bili uredni u trećem trimestru trudnoće (tabela 17).

Fetus sa kompromitovanom hemodinamikom obično pokazuje gubitak ubrzanja srčane frekvencije (FHR), smanjuje respiratorne pokrete i pokrete tela i smanjuje se zapremina amnionske tečnosti.

Cervikometrija je u trećem trimestru trudnoće ispitivanih pacijentkinja bila većinom zadovoljavajuća, kod 15,4% pacijentkinja je konstatovano blago skraćanje dužine grlića (tabela 18).

U tabeli broj 50. se prikazuju korelacije parametara ultrasonografskog nadzora ploda sa nalazima Double testa. Kod fetusa čije su majke imale povišene vrednosti  $\beta$ HCG u prvom trimestru, češće je registrovana intrauterusna restrikcija rasta ploda u drugom i trećem trimestru ( $p < 0,05$ ) kao i indeks amnionske tečnosti (AFi) ispod 50. percentila u drugom trimestru trudnoće ( $p < 0,01$ ).

U tabeli br 51. se prikazuju korelacije parametara fetalne oksigenacije i cirkulacije sa nalazima Double testa. Kada je PAPP-A u prvom trimestru bio iznad referentnog opsega, češće je bio povišen indeks rezistencije u A. Cerebri medii (RiCm), dolazilo je

do end-dijastolnog bloka, deca su imala niže skorove biofizičkog profila i non-stres test je bio češće intermedijarnog tipa, i ređe patološki (tabela 51).

Uočava se visoko statistički značajna korelacija između vrednosti PAPP-A i vrednosti RiCm, kategorija PAPP-A i RiCM, kao i PAPP-A i NST (non stres testa ) u našoj studiji ( $p < 0,01$ ).

U tabeli 52. se uočava da vrednost cervikometrije izražena u milimetrima korelira sa vrednostima ukupnog rizika na Double testu.

U tabeli broj 53. su prikazane korelacije parametara ultrasonografskog nadzora ploda sa markerima skrininga Triple i Q testa. Povišene vrednosti uE3 u drugom trimestru su korelirale pozitivno sa rastom ploda u drugom trimestru trudnoće, tj. niže vrednosti nekonjugovanog estriola su korelirale sa restrikcijom rasta.

Povišeni serumski nivoi AFP-a u drugom trimestru bili su povezani sa nastankom oligoamniona u trećem trimestru trudnoće (tabela 54). Po pitanju parametara fetalne oskigenacije i cirkulacije nisu uočene korelacije sa parametrima skrininga Triple i Q testa (tabela 54.)

U tabeli 55. se uočava da nisu postojale korelacije vrednosti dužine grlića izraženog u milimetrima sa markerima skrininga drugog trimestra.

Istraživanja drugih autora uglavnom navode niže vrednosti markera prvog trimestra kod pacijentkinja sa restrikcijom rasta ploda. U našoj studiji u ukupnom uzorku povišene vrednosti markera su korelirale sa restrikcijom rasta, što možemo zaključiti da su i pacijentkinje sa restrikcijom rasta fetusa imale i normalne vrednosti markera, tj. i pacijentkinje sa povišenim markerima mogu imati uredan trend rasta fetusa po nedeljama gestacije.

U radovima Proctor LK i saradnika se navode niske vrednosti PAPP-A oko 0,45 MoM-a u korelaciji sa restrikcijom rasta ploda, a obično se u takvim slučajevima registruje i povišen AFP u drugom trimestru, što se objašnjava obično postojanjem posteljice manjih dimenzija i njenim morfološkim oštećenjem (143). Niske vrednosti PAPP-A ispod 5. percentila se povezuju u radovima Goetzinger i saradnika u vezi sa intrauterusnom restrikcijom rasta i neonatusom koji ima karakteristike malog rasta za gestacijsku dob, što mi nismo utvrdili, ali se poklapaju naši zaključci u vezi sa povišenim vrednostima  $\beta$ HCG-a prvog trimestra i rastom ploda. U slučaju njihovog istraživanja  $\beta$ HCG je bio preko 90. percentila (144). U radovima Dugoff i saradnika,

kod pacijentkinja učesnica velike FASTER studije, vrednosti  $\beta$ HCG I trimestra u korelaciji sa restrikcijom rasta ispod 10. percentila su pak, bile snižene ispod 5. percentila (90).

Podaci naše studije u vezi sa markerima drugog trimestra se delimično slažu sa rezultatima istraživanja drugih autora, a to je da su i vrednosti AFP-a preko 2 MoM-a bile u korelaciji sa oligoamnionom, za koje smo mi utvrdili povezanost u trećem trimestru trudnoće, kao i korelaciju nižih vrednosti nekonjugovanog estriola sa rastom ploda. U istom istraživanju se navodi povezanost povišenih vrednosti HCG-a drugog trimestra sa restrikcijom rasta, što mi nismo utvrdili (60).

U novijim istraživanjima se uglavnom nalazi povezanost biofizičkih markera prvog trimestra (Dopler arterije uterine) u kombinaciji sa biohemijskim markerima u predikciji lošeg perinatalnog ishoda. S druge strane u radovima Valino i saradnika se navodi povezanost biofizičkih parametara protoka kroz A. umbilicalis i A. cerebri mediu između 35. i 37. nedelje, koja može ukazati na parametre restrikcije rasta ploda, preeklampsije i fetalne hipoksije, i to sve kao posledica neadekvatne placentacije (145). Kada su analizirani biohemijski markeri u predikciji intrauterusne restrikcije rasta ploda sa promenama u hemodinamici, registruju se izuzetno snižene vrednosti PAPP-A ispod 3. percentila u grupi sa povišenim sistolno dijastolnim odnosom u A. umbilicalis, end dijastolnim blokom, i reverzijom protoka u dijastoli (146). Indirektno, rani markeri patološke placentacije u kombinaciji sa biofizičkim parametrima ( indeksi otpora fetoplacentne cirkulacije) u nekim radovima u budućnosti mogu biti izazov.

Što se tiče povezanosti cervikometrije u drugom trimestru i predikcije prevremenog porođaja, novija istraživanja se uglavnom baziraju na upotrebi drugih markera ( kao što su fetalni fibronektin i C reaktivni protein) a ne markera skrininga prvog i drugog trimestra (147).

Većina dece je u našoj studiji rođena vaginalnim putem, i to indukovanim vaginalnim porođajem Syntocinom u 35,6% slučajeva. Elektivan carski rez je rađen u 10,6% slučajeva, a hitan u 9,6%. I za ispitivane pacijentkinje kao i za neonatuse, ishodi trudnoće ukupno gledano su većinom bili dobri (bez komplikacija tokom trudnoće i na rođenju). Izražena je visoko statistički značajna razlika između različitih načina završavanja trudnoće, i maternalnim komplikacijama u ukupnom uzorku ispitivanih pacijentkinja ( $p < 0,01$ ) (tabela 20).

Kada smo analizirali sve parametre Double testa nije bilo korelacije sa ukupnim maternalnim ishodom i načinom porođaja (tabela 27), a kada se uzmu u obzir i parametri neonatalnog ishoda o kojima će kasnije detaljno biti reči, zaključujemo da, kada je nizak ukupan rizik na Double testu bolji je ukupan ishod trudnoće.

Našim rezultatima se prikazuje i to da su vrednosti HCG-a na Q testu pozitivno korelirale sa načinom porođaja, kao i to da su postojale visoko statistički značajne razlike u koncentracijama HCG-a određivanim u drugom trimestru u vreme Triple testa, prema različitim maternalnim komplikacijama (tabela 28- $p < 0,05$ , tabela 56- $p < 0,01$ ).

Kada su analizirane razlike između pacijentkinja sa različitim kategorijama  $\beta$ HCG-a i PAPP-A prvog trimestra u odnosu na ukupan maternalni ishod, nismo uočili statistički značajnu razliku između ispitivanih grupa pacijentkinja ( $p > 0,05$ ) (tabele 60 i 64).

Kada su u pitanju vrednosti HCG-a drugog trimestra, uočeno je postojanje visoko statistički značajne razlike između grupa pacijentkinja po pitanju ukupne grupe maternalnih komplikacija (tabela 68) ( $p < 0,01$ ).

Po pitanju ukupnog maternalnog i neonatalnog ishoda nisu uočene statistički značajne razlike između grupa pacijentkinja sa različitim kategorijama AFP-a (tabela 72).

U tabeli 76. se registruju razlike između grupa u vrednostima uE3 po pitanju ukupnog maternalnog i neonatalnog ishoda. Češći je bio loš maternalni ishod u našoj studiji ako su pacijentkinje imale povišene koncentracije uE3 ( $p < 0,05$ ).

Obzirom da smo u prethodnim poglavljima naveli povezanost povišenih vrednosti HCG-a i različitih komplikacija trudnoće, u ovom poglavlju podsećamo da te komplikacije nose i specifičnosti načina porođaja, potrebu za indukcijom porođaja, hitnim carskim rezom ili jatrogenim prematuritetom. U radovima koji se bave samo značajem HCG-a drugog trimestra, ukazuje se na to da je ovaj hormon povišen u slučajevima prevremenog porođaja i u slučajevima sa ili bez hipertenzivnih poremećaja (118).

Brojni su radovi na temu vrednosti estriola i lošeg perinatalnog ishoda. Nisu nađene značajne korelacije normalnih ili viših vrednosti estriola sa perinatalnim ishodom, ali se ukazuje na značaj povišenih vrednosti u maternalnoj krvi u neposrednom peripartalnom toku kod neonatalnog ishoda majki čije su trudnoće bile komplikovane hipertenzijom i intrauterusnom restrikcijom rasta ploda (148).

Najmanja težina živorođenog deteta je bila 615 gr a najveća 4500 gr. Prosečan Apgar skor je bio visok i u prvom i u petom postnatalnom minutu (tabela 19).

S druge strane, postpartalno su registrovane različite komplikacije kod 47,1% dece. Izražena je statistički značajna razlika između neonatalnih ishoda u ukupnom uzorku ispitivanih pacijentkinja ( $p < 0,05$ ) (tabela 20). Nije bilo razlika po polu dece (tabela 20).

U tabelama 21. i 22. je prikazana zastupljenost neonatalne patologije u našoj grupi od 100 živorođene dece. Polovina dece u ukupnom uzorku je imalo normalan nalaz postpartalne adaptacije. Kod 34 dece je konstatovana kombinovana patologija, tj. više od 1 neonatalne dijagnoze. Najviše su bile zastupljene respiratorne komplikacije, dijagnoza hipotrofičnog novorođenčeta, kao i produžena hospitalizacija.

U grupi pacijentkinja čiji su neonatusi imali respiratorne komplikacije, većina je imala patološke vrednosti markera i prvog i/ili drugog trimestra, dok je kod 6 dece konstatovan uredan nalaz majki na biohemijskom skriningu. U grupi sa patološkom kategorijom vrednosti markera, ispod 0,5 MoM-a i preko 2 MoM-a, se konstatuje da su vrednosti markera bile i povišene i snižene.

U grupi dece koje su imale samo klinički nalaz eutrofičnosti, bez pridružene patologije, majke 64% ove dece je imalo uredne nalaze biohemijskih markera skrininga.

Od biohemijskih parametara prvog trimestra nalaz PAPP-A je pozitivno korelirao sa težinom bebe na rođenju. S druge strane, kada je razmatran ukupni rizik na Double testu on je bio negativno povezan sa nedeljom gestacije u vreme porođaja, Apgar skorom deteta u prvom minutu, kao i težinom bebe na rođenju (tabela 27). Ovi nalazi potvrđuju da, kada je nizak rizik na Double testu, bolji je ukupni ishod trudnoće. Pored toga težina deteta na rođenju je veća kada je PAPP-A nalaz u prvom trimestru viši tj. bliži gornjim granicama referentnog opsega.

Težina bebe na rođenju je značajno pozitivno korelirala i sa serumskim vrednostima uE3 u drugom trimestru, a deca su na rođenju imala manju telesnu težinu ako je uE3 bio ispod referentnog opsega. Takođe, naši rezultati ukazuju da su vrednosti AFP-a u drugom trimestru bile više kod plodova ženskog pola, na šta treba obratiti pažnju kada se tumače nalazi Triple testa da bi se izbegli lažno negativni i pozitivni rezultati (tabela 28).

Postojale su značajne razlike u koncentracijama HCG-a određivanim u drugom trimestru u vreme Triple testa u odnosu na ukupan neonatalni ishod ( $p < 0,05$ ) (tabela 56).

Kada su posmatrane vrednosti  $\beta$ HCG-a prvog trimestra kod pacijentkinja sa različitim kategorijama vrednosti, visoko statistički značajna razlika je postojala između grupa po parametru neonatalnog ishoda ( $p < 0,01$ ) (tabela 60).

U tabeli 64. je prikazana značajnost razlike u pojavi neonatalnih komplikacija (ukupan ishod) u zavisnosti od kategorije markera PAPP-A prvog trimestra, tj. između prve grupe sa vrednostima markera 0,5 do 2 MoM-a i grupe gde su vrednosti ispod 0,5 i preko 2 MoM-a. Po pitanju kategorija PAPP-A prvog trimestra i parametara ukupnog neonatalnog ishoda između grupa pacijentkinja nije uočena statistički značajna razlika ( $p > 0,05$ ).

Po pitanju parametra neonatalnog ishoda i kategorije HCG-a uočena je statistički značajna razlika između grupa pacijentkinja sa različitim kategorijama HCG-a drugog trimestra ( $p < 0,05$ ) (tabela 68).

Po pitanju ukupnog neonatalnog ishoda nisu uočene statistički značajne razlike između grupa pacijentkinja sa različitim kategorijama AFP-a (tabela 72).

Lošiji ukupan neonatalni ishod je registrovan ukoliko su trudnice imale snižene koncentracije uE3 u drugom trimestru ( $p < 0,05$ ) (tabela 76).

Rezultati našeg istraživanja u vezi sa korelacijom PAPP-A i telesne mase na rođenju se podudaraju sa rezultatima Spencer i saradnika iz 2008. godine, koji ukazuju na snižene vrednosti PAPP-A i male telesne mase za gestacijsku dob (149).

Snižene vrednosti potvrđuju i autori Canini i saradnici, ali za razliku od našeg istraživanja oni ne nalaze vezu između vrednosti  $\beta$ HCG-a prvog trimestra i težine deteta na rođenju, dok iste rezultate za PAPP-A i težinu bebe zaključuju, kao što smo i mi potvrdili, kao i autori Peterson i saradnici (150,151). Ovakvi zaključci vezano za PAPP-A ne iznenađuju, obzirom da je PAPP-A u direktnoj vezi sa insulinu sličnom faktorom rasta, te se smatra da u ranoj trudnoći kada se dešava proces placentacije, može se potencijalno predvideti i smanjenje telesne mase na rođenju zbog boljeg ili lošijeg kvaliteta placentacije (152).

Poon i saradnici potvrđuju naše navode u vezi sa smanjenim vrednostima  $\beta$ HCG-a prvog trimestra i telesne mase na rođenju, ali smatraju da markeri ne mogu biti izolovani prediktori ovog parametra, već se u obzir uzimaju i komorbiditet, paritet, etnička pripadnost i pušenje majke (153).



Kada su u pitanju markeri drugog trimestra, istraživanja Yafet i saradnika delimično potvrđuju naše podatke, a to je da su vrednosti HCG-a i AFP preko 1,2 MoM-a bile povezane sa niskom telesnom porodjajnom masom i češćom neonatalnom patologijom. Mi smo ovo zaključili za HCG, ali ne i za AFP, iako oni ukazuju na veću prediktivnu vrednost ako su oba markera bila povišena (138).

Dalja istraživanja na temu povišenih vrednosti HCG-a drugog trimestra preko 2,5 MoM-a i to uglavnom kod pacijentkinja sa težim hipertenzivnim poremećajima, ukazuju da je kod neonatusa tih majki bila niža telesna masa, kao i češći prijem u jedinicu intenzivne neonatalne nege, što smo i mi utvrdili, jer je u našem uzorku dece sa nekim od patoloških ishoda 20% neonatusa imalo potrebu za intenzivnim nadzorom.

Takođe je utvrđeno u literaturi da, što je viša bila vrednost HCG-a bile su i izraženije perinatalne komplikacije (95, 154). Naime kod ekstremno visokih vrednosti HCG-a, prijavljuje se izraženiji stepeni neonatalnog distres sindroma (32).

Suprotno ovim zaključcima, postoje autori koji pronalaze korelacije povišenih vrednosti HCG-a drugog trimestra preko 2 MoM-a isključivo sa pojavom preeklampsije, i ni sa jednim drugim lošim ishodom (155).

Podaci koje smo dobili u našem istraživanju u vezi nekonjugovanog estriola i neonatalnog ishoda se slažu sa podacima iz literature. Naime niže vrednosti estriola ispod 0,5 MoM-a se inače povezuju sa lošim ukupnim perinatalnim ishodom, a u radovima Settiyanan T i saradnika vezuju se za nižu telesnu masu na rođenju što smo i mi potvrdili, kao i za niži Apgar skor neonatusa (114).

U radovima ranijih decenija se niske vrednosti estriola ispod 1 MoM vezuju za deficit steroidne sulfataze, koja je dovela do poremećaja –ihtioza, vezana za X hromozom kod novorođenčadi muškog pola (156).

Kada su analizirane korelacije AFP-a sa neonatalnim ishodom, u literaturi smo našli interesantan podatak- a to je da je AFP izražen u MoM-ima bio snižen kod plodova ženskog pola, dok je u našoj studiji u slučaju ženskog pola bio povišen (157). U radovima Spencer i saradnika je ispitivana povezanost vrednosti AFP-a i vrednosti markera drugog trimestra; oni takođe ukazuju na snižene vrednosti AFP-a kod ženskih fetusa ali u slučaju dokazanog Down Sindroma, ova razlika po polu nije utvrđena (158). Ovi podaci se uzimaju u obzir prilikom interpretacije nalaza skrininga drugog trimestra,

ali se smatra da pol fetusa ne može značajno uticati na stopu aneuploidija niti lošeg perinatalnog ishoda.

Prema podacima iz literature u kojima se ispituje korelacija vrednosti AFP-a i ishoda trudnoće, zaključuje se da u odsustvu aneuploidija, pacijentkinje sa povišenim AFP-om preko 2,5 MoM-a imaju veću incidencu male telesne mase neonatusa kao i fetalne anomalije (Dandy Walker, hidrocefalus i dr.), dok niske vrednosti AFP ispod 0,25 MoM-a nisu imale veze sa manjom telesnom masom na rodjenju (159).

Sa ovim podacima se naši podaci delimično slažu, jer i mi nismo utvrdili povezanost nižih vrednosti AFP-a i telesne mase, ali s druge strane u našoj populaciji ispitanica nisu nadjene ni povezanosti visokih vrednosti AFP-a i telesne mase na rodjenju. Takođe u našoj ukupnoj grupi ispitanica nije bilo anomalija fetusa.

Slične podatke prijavljuju i autori Puntachai i saradnici u vezi sa povišenim vrednostima AFP-a i male telesne mase, ali u slučaju sniženih vrednosti AFP-a i nižeg Apgar skora se ne utvrdjuje korelacija (160).

## 6. ZAKLJUČCI

### 1. Dokazati postojanje veze između vrednosti biohemijskih fetalnih markera prvog i drugog trimestra i nepovoljnog ishoda trudnoće zdravih trudnica.

U našem istraživanju smo dokazali povezanost biohemijskih markera i nepovoljnog ishoda trudnoće. Kada su analizirane vrednosti markera prvog trimestra u korelaciji sa nepovoljnim ishodom trudnoće zaključuje se sledeće:

- U našoj studiji nisu postojale korelacije vrednosti markera prvog trimestra i gubitka ploda u bilo kojoj starosti trudnoće.
- Povišene serumske vrednosti PAPP-A preko 2 MOM-a u prvom trimestru su korelirale sa pojavom abrupcije posteljice u ukupnom uzorku pacijentkinja, ali nije uočena statistički značajna razlika između grupa sa različitim kategorijama PAPP-A ( $p > 0,05$ ).
- Kada je analizirana povezanost vremena porođaja i markera Double testa, uočava se statistička značajnost ukupnog rizika na Double testu i vremena završavanja trudnoće pre 37. nedelje gestacije ( $p < 0,05$ ).

Kada su analizirane vrednosti markera drugog trimestra u vezi sa nepovoljnim ishodom trudnoće zaključuje se sledeće:

- Po pitanju HCG-a drugog trimestra (dve grupa pacijentkinja sa različitim kategorijama vrednosti) po parametru gubitka ploda nije bilo statistički značajne razlike, ali je vrednost HCG na Triple testu korelirala sa grupom ukupnih komplikacija po tipu gubitka ploda (rani ili kasni pobačaj, rana ili kasna intrauterusna smrt ploda) i tu se uočava korelacija na nivou visoko statistički značajne ( $p = 0,01$ ).
- Povišene vrednosti HCG preko 2 MoM-a u drugom trimestru trudnoće (na Triple testu) korelirale su pozitivno sa pojavom abrupcije placente.
- Kod pacijentkinja sa sniženim vrednostima AFP (ispod 0,5 MoM-a) u drugom trimestru češće je registrovana rana fetalna smrt, i ta razlika je bila na nivou visoke statističke značajnosti ( $p = 0,01$ ) kada su posmatrane razlike između grupa pacijentkinja sa različitim vrednostima AFP-a.
- Pacijentkinja kod koje je registrovan kasni FMU je imala povišene vrednosti uE3 (preko 2 MoM-a) u II trimestru i ta razlika se navodi kao statistički značajna ( $p < 0,05$ ).

-Vrednosti inhibina A na Q testu bile povišene u slučaju prevremenog porođaja(preko 2 MoM-a)( $p<0,05$ ).

U našem istraživanju nije uočena statistički značajna razlika između grupa pacijentkinja sa različitim vrednostima HCG-a I i II trimestra po pitanju parametra abrupcije posteljice, što znači da i pacijentkinje sa urednim vrednostima markera mogu razviti abrupciju kao komplikaciju trudnoće.

U našoj studiji nije uočena korelacija vrednosti markera prvog i drugog trimestra sa prevremenom pretermijskom rupturom plodovih ovojaka.

## **2.Povezati vrednosti biohemijskih markera sa periodom trudnoće kada se komplikacije javljaju**

- Znak pretećeg pobačaja pre 24. nedelje (krvarenje) je bilo povezano sa povišenim ukupnim rizikom na Double testu, i razlika je bila statistički značajna ( $p<0,05$ ) dok je parametar krvarenja pre 37.nedelje gestacije korelirao samo sa većom debljinom nuhalnog nabora ploda i ta razlika je bila visoko statistički značajna ( $p<0,01$ ).

- Rana fetalna smrt kod pacijentkinja sa sniženim vrednostima AFP-a (ispod 0,5 MoM-a) u drugom trimestru češće je registrovana i ta razlika je bila na nivou visoke statističke značajnosti ( $p=0,01$ )

- Kasni FMU je bio povezan sa povišenim vrednostima uE3 (preko 2 MoM-a) u II trimestru.

- Abrupcija posteljice u korelaciji sa patološkim vrednostima markera o čemu je već bilo reči, je dva puta češće registrovana intrapartalno, a u manjem procentu u trećem trimestru i to u trudnoćama preko 37. nedelje gestacije.

- Kod pacijentkinja sa prevremenim porođajem pre 37. nedelje je uočena statistička značajnost veze ukupnog rizika na Double testu i prevremenog porođaja ( $p<0,05$ ).

- Kod pacijentkinja sa prevremenim porođajem pre 37.nedelje uočene su značajno povišene vrednosti inhibina A na Q testu (preko 2 MoM-a) u slučaju prevremenog porođaja pre 37. nedelje ( $p<0,05$ ).

- Kod hipertenzivnih poremećaja u drugom i trećem trimestru zaključeno je da su postojale povišene serumske vrednosti PAPP-A preko 2 MoM-a; korelacija sa

hipertenzijom u III trimestru je bila visoko statistički značajna ( $p < 0,01$ ): različite kategorije vrednosti PAPP-A su korelirale sa pojavom hipertenzije u trećem trimestru.

- Kod hipertenzivnih poremećaja u drugom i trećem trimestru zaključeno je da su vrednosti HCG-a u drugom trimestru trudnoće (na Triple testu) korelirale pozitivno sa pojavom ovih poremećaja.

- Kod pojave težih kliničkih formi hipertenzije, sa poremećajem bubrežne ili hepatičke funkcije, sa proteinurijom u drugom trimestru zaključeno je da su vrednosti AFP u drugom trimestru trudnoće (na Q testu) preko 2 MoM-a ( $p < 0,05$ )

- Kod fetusa sa intrauterusnom restrikcijom rasta ploda u drugom i trećem trimestru uočava se da su postojale povišene vrednosti  $\beta$ HCG-a u skriningu prvog trimestra majke, preko 2 MoM-a ( $p < 0,05$ ).

- Kod trudnica koje su imale vrednosti AFI ispod 50. percentila u drugom trimestru trudnoće uočene su povišene vrednosti  $\beta$ HCG-a u prvom trimestru preko 2 MoM-a ( $p < 0,01$ ).

- Kod postojanja patoloških pokazatelja fetalne oksigenacije i cirkulacije, a to su povišen RiCm u trećem trimestru, end dijastolni blok, niži BFP, i češće intermedijarni tip NST-a –registruje se da su vrednosti PAPP-A u prvom trimestru bile preko 2 MoM-a ( $p < 0,01$ ).

- Kod fetusa sa intrauterusnom restrikcijom rasta ploda u drugom trimestru uočava se postojanje sniženih vrednosti uE3 na skriningu majke u drugom trimestru, ispod 0,5 MoM-a.

- Kod izraženog oligoamniona, ispod 10. percentila u trećem trimestru zaključuje se da postoje povišeni serumski nivoi AFP-a u drugom trimestru preko 2 MoM-a.

### **3. Ispitati razliku u pojavi različitih komplikacija trudnoće između grupa ispitanica sa normalnim i patološkim vrednostima markera kombinovanog skrininga.**

#### **1. Kategorije $\beta$ HCG-a prvog trimestra:**

- Visoko statistički značajna razlika je postojala između grupa po parametru neonatalnog ishoda ( $p < 0,01$ ) i statistički značajna razlika po parametrima prisustva različite neonatalne patologije ( $p < 0,05$ ).

- statistički značajna razlika je uočena po parametru pojave hipertenzije u trećem trimestru između dve grupe pacijentkinja ( $p < 0,05$ ). Značajno više pacijentkinja sa hipertenzijom u trećem trimestru je registrovano kod žena sa sniženim vrednostima  $\beta$  HCG-a u I trimestru.

## 2. Kategorije PAPP-A prvog trimestra:

- Pojava hipertenzije II i III trimestru, je značajno više registrovana kod trudnica sa sniženim vrednostima PAPP-A u I trimestru (ispod 0,5 MoM-a), ova razlika između dve grupe pacijentkinja je statistički značajna ( $p < 0,05$ ). Pacijentkinja koja je razvila HELLP Sy je takođe imala snižene vrednosti PAPP-A u I trimestru. Po parametru pojave preeklampsije u drugom trimestru je postojala visoko statistički značajna razlika između grupa pacijentkinja ( $p < 0,01$ ). Vrednosti PAPP-A su i u ovom slučaju bile niže, tj. u grupi pacijentkinja gde je opseg bio ispod 0,5 MoM-a.

## 3. Kategorije HCG-a drugog trimestra:

- Uočeno je postojanje visoko statistički značajne razlike ( $p < 0,01$ ) između grupa pacijentkinja po pitanju ukupne grupe maternalnih komplikacija i statistički značajna razlika po parametru ukupnog neonatalnog ishoda između dve grupe pacijentkinja ( $p < 0,05$ ).

- Analizirajući parametar hipertenzije u drugom i trećem trimestru, kao i parametre težih hipertenzivnih poremećaja sa poremećajem bubrežne i hepatične funkcije i trombocitopenijom (sa ili bez proteinurije) u trećem trimestru, uočena je visoko statistički značajna razlika po navedenim parametrima između ispitivanih grupa. ( $p < 0,01$ ). Pojava ovih težih poremećaja u drugom trimestru je pokazala statistički značajnu razliku između grupa ( $p < 0,05$ ).

- Značajno više pacijentkinja sa hipertenzijom kao i različitim kliničkim simptomima i znacima preeklampsije je registrovano u slučaju sniženih vrednosti HCG-a u drugom trimestru (ispod 0,5 MoM-a).

#### 4. Kategorije AFP-a drugog trimestra:

-Kod pacijentkinja sa sniženim vrednostima AFP u drugom trimestru češće je registrovana rana fetalna smrt, i ta razlika je bila na nivou visoke statističke značajnosti ( $p=0,01$ ).

-Simptomi težih hipertenzivnih poremećaja sa poremećajem hepatičke i bubrežne funkcije, trombocitopenijom (sa ili bez proteinurije) u trećem trimestru su bili češće zastupljeni kod trudnica sa povišenim serumskim nivoima AFP u drugom trimestru, i tu se između grupa uočava statistički značajna razlika ( $p<0,05$ ).

#### 5. Kategorije nekonjugovano estriola drugi trimestar:

-Češći je bio loš maternalni ishod ako su pacijentkinje imale povišene koncentracije uE3, a lošiji neonatalni ishod ukoliko su imale snižene koncentracije uE3 u drugom trimestru. I po parametru maternalnog i parametru neonatalnog ishoda je uočena statistički značajna razlika između dve grupe pacijentkinja ( $p<0,05$ ).

-Pacijentkinja kod koje je registrovan kasni FMU je imala povišene vrednosti uE3 u II trimestru ( $p<0,05$ ).

-Značajno češće je hipertenzija registrovana u II trimestru kod trudnica sa povišenim vrednostima uE3 u II trimestru, dakle preko 2 MoM-a. Ta razlika je bila statistički značajna ( $p<0,05$ ).

#### **4. Analizirati maternalne komplikacije u vezi sa vrednostima markera**

U našoj studiji pacijentkinje koje su imale pregestacijski dijabetes nisu uvrštene u istraživanje, a većina pacijentkinja je imala uredne nalaze OGTT-a, pa je gestacioni dijabetes bio dijagnostikovao u 7,7% trudnoća.

Kada su posmatrane vrednosti markera prvog trimestra, tj. parametri nalaza Double testa, nije uočena korelacija, ni po pitanju ultrasonografskih parametara, ni po pitanju markera  $\beta$ HCG-a i PAPP-A sa pojavom gestacijskog dijabetes melitusa.

Kada su posmatrani markeri drugog trimestra, nije bilo korelacije vrednosti nijednog od markera sa pojavom gestacijskog dijabetes melitusa ( $p>0,05$ ).

Kod jedne pacijentkinje je prvi put tokom trudnoće na redovnim laboratorijskim kontrolama dijagnostikovana kongenitalna trombofilija. U slučaju trombofilije i biohemijskih markera i prvog i drugog trimestra nisu uočene korelacije. ( $p > 0,05$ ).

Gestaciona hipertenzija je registrovana kod 6,7% ispitivanih pacijentkinja u II trimestru, a kod 20,2% u III trimestru. Hipertenzija sa poremećajima parametara koji ukazuju na poremećaj hepatične i bubrežne funkcije, sa tromboцитopenijom (sa ili bez proteinurije) je dijagnostikovana kod 8,7% pacijentkinja u drugom, i 20% pacijentkinja u trećem trimestru. Od kliničkih simptoma i znakova preeklampsije, kod pacijentkinja je najčešće u II trimestru registrovana glavobolja uz edeme, a u III trimestru kombinovana simptomatologija (glavobolja, edemi, epigastrični bol i vizuelne smetnje) Samo jedna pacijentkinja je razvila HELLP Sy u III trimestru, dok eklampsija nije zabeležena u našoj studiji .

Povišene serumske vrednosti PAPP-A u prvom trimestru su korelirale sa pojavom hipertenzije u drugom i trećem trimestru. Korelacija sa hipertenzijom u III trimestru je bila visoko statistički značajna ( $p < 0,01$ ) ; različite kategorije vrednosti PAPP-A su korelirale sa pojavom hipertenzije u trećem trimestru. Pored toga, povišen ukupni rizik na Double testu bio je povezan sa pojavom simptoma preeklampsije .

Vrednosti HCG-a u drugom trimestru trudnoće (na Triple testu) korelirale su pozitivno sa pojavom hipertenzije u drugom i trećem trimestru. Više vrednosti AFP u drugom trimestru trudnoće (na Q testu) su registrovane kod pacijentkinja koje su imale simptome preeklampsije u drugom trimestru ( $p < 0,05$ ).

Kada je posmatrana ukupna korelacija markera oba trimestra i najčešće komplikacije trudnoće, zaključeno je u našoj studiji da su više koncentracije HCG-a određivane u II trimestru postojale kod pacijentkinja sa gestacionom hipertenzijom, ali ne i u slučaju dijabetesa. Pored toga značajno više serumske koncentracije PAPP-A su registrovane kod pacijentkinja sa hipertenzijom u trudnoći, što je već navedeno.

Obzirom da su biohemijski markeri I i II trimestra trudnoće najznačajnije korelirali sa pojavom hipertenzivnog poremećaja u trudnoći ispitali smo ovu povezanost detaljnije logističkom regresijom i dali modele za predikciju hipertenzivnih poremećaja.



## Modeli za predikciju GH/PE tokom trudnoće na osnovu biohemijskih markera (u MoM)

Parametri	GH/PE rani početak	GH/PE kasni početak	GH/PE u trudnoći
Markeri I trimestar	1.576 - 0.798 x HCG I trim + 1.504 x PAPP A	Bez značajnog modela	- 4.168 - 0.659 x PAPP A
Markeri II trimestar	Bez značajnog modela	70.419 + 5.891 x HCG II trim + 4.379 x AFP	- 70.419 - 4.379 x AFP
Biohemijski markeri oba trimestra	- 63.126 - 25.491 x HCG I trim + 37.27 x HCG II trim + 63.661 x AFP	- 244,185 - 18,745 x HCG I trim + 52,126 x HCG II trim + 40,128 x AFP	244.185 + 18.745 x HCG I trim - 52.126 x HCG II trim - 40.128 x AFP

Legenda: trim – trimestar; GH – gestaciona hipertenzija; PE – preeklampsia; HCG – humani horionski gonadotropin; PAPP A – plazma protein A; TT – triple test; AFP – alfa fetoprotein; E3 – estriol; MoM – multipli od mediana

**Prema urađenoj ROC analizi, jedini biohemijski marker koji se može koristiti za predviđanje hipertenzivnih poremećaja tokom trudnoće bio je AFP određivan između 16. i 19. gestacione nedelje. U slučaju da je AFP veći od 1,05 MoM pravilno bi se identifikovalo 80% žena koje bi razvile GH/PE u daljem toku trudnoće.**

### 5. Ispitati povezanost markera sa načinom i vremenom porođaja

Većina dece je u našoj studiji rođena vaginalnim putem, i to indukovanim vaginalnim porođajem Syntocinom u 35,6% slučajeva. Elektivan carski rez je rađen u 10,6% slučajeva, a hitan u 9,6%. I za ispitivane pacijentkinje kao i za njihovu decu ishodi trudnoće ukupno gledano su većinom bili dobri (bez komplikacija tokom trudnoće i na rođenju). Izražena je visoko statistički značajna razlika između različitih načina završavanja trudnoće, i komplikacijama po majku u ukupnom uzorku ispitivanih pacijentkinja ( $p < 0,01$ ).

Što se tiče prevremenog porođaja bez PPRM-a u našoj studiji je registrovan 1 slučaj indukovnog prevremenog porođaja u 31. nedelji zbog preklampsije i ugroženosti fetusa a prosečno su se trudnoće završavale u 37. nedelji. Imali smo 4 slučaja spontanog prevremenog porođaja.

Kada je analizirana povezanost vremena porođaja i parametara Double testa, uočava se statistička značajnost ukupnog rizika na Double testu u korelaciji sa periodom završavanja trudnoće ( $p < 0,05$ ).

Našim rezultatima smo dokazali da su vrednosti HCG-a na Q testu pozitivno korelirale sa prevremenim porođajem pre 37. Nedelje.. Kada su analizirani markeri drugog trimestra, uočava se da su vrednosti inhibina A na Q testu bile povišene u slučaju prevremenog porođaja ( $p < 0,05$ ), a u slučaju drugih markera drugog trimestra nisu uočene korelacije sa načinom porođaja.

## **6. Analizirati korelaciju biohemijskih markera sa neonatalnom patologijom**

1. Korelacije markera I trimestra sa neonatalnim ishodom:

- Nalaz PAPP-A je pozitivno korelirao sa težinom bebe na rođenju. S druge strane, kada je razmatran ukupni rizik na Double testu on je bio negativno povezan sa nedeljom gestacije u vreme porođaja, Apgar skorom deteta u prvom minutu, kao i težinom bebe na rođenju. Ovi nalazi potvrđuju da, kada je nizak rizik na Double testu, bolji je ukupni ishod trudnoće. Pored toga težina deteta na rođenju je veća kada je PAPP-A nalaz u I trimestru viši tj. bliži gornjim granicama referentnog opsega.
- Kada su posmatrane vrednosti  $\beta$ HCG-a I trimestra kod pacijentkinja sa različitim kategorijama vrednosti, visoko statistički značajna razlika je postojala između grupa po parametru neonatalnog ishoda ( $p < 0,01$ ).

2. Korelacije markera II trimestra sa neonatalnim ishodom:

- Postojale su značajne razlike u koncentracijama HCG-a određivanim u II trimestru u vreme Triple testa u odnosu na ukupan neonatalni ishod ( $p < 0,05$ ).
- Kada je analiziran parametar neonatalnog ishoda u korelaciji sa kategorijama vrednosti HCG-a uočena je statistički značajna razlika između grupa pacijentkinja sa različitim kategorijama vrednosti HCG-a drugog trimestra ( $p < 0,05$ ).
- Težina bebe na rođenju je značajno pozitivno korelirala i sa serumskim vrednostima uE3 u drugom trimestru, a deca su na rođenju imala manju telesnu težinu ako je uE3 bio ispod referentnog opsega.

-Vrednosti AFP u drugom trimestru su bile više kod plodova ženskog pola, na šta treba obratiti pažnju kada se tumače nalazi Triple testa da bi se izbegli lažno negativni i pozitivni rezultati.

-Lošiji ukupan neonatalni ishod je registrovan ukoliko su trudnice imale snižene koncentracije uE3 u drugom trimestru ( $p < 0,05$ ).

Naša prospektivna klinička studija ukazuje na značaj biohemijskih markera u predikciji različitih fetalnih i maternalnih komplikacija. Prednost ovakvih testova je to što se rutinski primenjuju u kliničkoj praksi i što kombinacijom vrednosti različitih markera možemo u ranim fazama gestacije anticipirati pojavu neke od komplikacija, te u sadejstvu sa parametrima kliničkog, laboratorijskog i sonografskog nalaza, sprovesti dalji nadzor majke i fetusa po protokolima visoko rizičnih trudnoća.

## 7. LITERATURA

1. Chervenak FA, McCullough LB: Ethical dimensions of first-trimester fetal aneuploidy screening. *Clin Obstet Gynecol* 2014 ; 57(1):226-31.
2. Laopaiboon M, Lumbiganon P, Intarut N, Mori R, Ganchimeg T, Vogel JP, et al. WHO Multicountry Survey on Maternal Newborn Health Research Network. Advanced maternal age and pregnancy outcomes: a multicountry assessment. *BJOG* 2014 ;121 Suppl 1:49-56.
3. Chen h. *Down syndrome emedicine* 2007
4. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan W. Terence: Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin- $\beta$ , pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *AJOG* 2004; Vol 191, 1452 – 58.
5. Nicolaides K: Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31: 7–15.
6. Malone F, Canick J, Ball R, Nyberg D, Comstock C, Bukowski R et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med*. 2005;353(19):2001-11.
7. Wald N, C Rodeck, A Hackshaw A, Walters J, Chitty L, Mackinson A. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS) *J Med Screen* 2003; 10:56–104.
8. Enders, A. C. Perspectives on Human Implantation. *Infertility and reproductive medicine clinics of North America* 12.2 (2001): 251-70.
9. Benirschke K. Normal early development, In: Creasy Resnik *Maternal Fetal Medicine*, 6<sup>th</sup> edition, 37-45.
10. Hirano H, Imai Y, Ito H: Spiral artery of placenta: development and pathology- immunohistochemical, microscopical, and electron-microscopic study. *Kobe J Med Sci*. 2002;48(1-2):13-23.
11. Ananth C, Vintzileos A: Ischemic placental disease: epidemiology and risk factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011; 159(1):77-82.

12. ACOG Committee on Practice Bulletins ACOG Practice Bulletin Number 77: Screening for fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol.* 2007;109:217–27.
13. Kagan, K. O, Wright D., Spencer K., Molina, F. Nicolaides, K. First-trimester screening for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 31:2008; 493–502.
14. James J, Stone P, Chamley L: The regulation of trophoblast differentiation by oxygen in the first trimester of pregnancy. *Human Reprod Upd.* 2006;12:137–144.
15. Muyan M, Boime I: Secretion of chorionic gonadotropin from human trophoblasts. *Placenta* 1997; 18:237.
16. Cole LA. New discoveries on the biology and detection of human chorionic gonadotropin. *Reprod Biol and Endocrinol* 2009;7:8.
17. Hallahan, T., Krantz, D., Orlandi, F., Rossi, C., Curcio, P., Macri, S. et al. First trimester biochemical screening for Down syndrome: free beta hCG versus intact hCG. *Prenat. Diagn* 2000; 20: 785–89.
18. Redman CW, Sargent IL: Placental debris, oxidative stress and pre-eclampsia, *Placenta*, 2000, 21;597-602.
19. Bosio P, Kenna PJ, Conroz R, O'herlihz C: Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy: *Obstet Gynecol* 1999;94:978-84.
20. Anderson U, Olsson M, Kristensen K, Akerstrom B, Hansson S: Review: Biochemical markers to predict preeclampsia, *Placenta*, 2012; Vol 33, 42 – 47.
21. Morris J, Wald N: Graphical presentation of distributions of risk in screening. *J Med Screen* 2005 12: 155-60
22. Kuc S, Koster M, Franx A, Schielen P, Visser G: Maternal characteristics, mean arterial pressure and serum markers in early prediction of preeclampsia. *PLoS One.* 2013. 22;8(5).
23. Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, Allen VM, Blight C, Brock J et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can* 2008 ;30(10):918-49.
24. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Vidaver J, Sullivan L, Canick JA, Lambert-Messerlian GM, Porter TF, Luthy DA, Comstock CH, Saade G. Quad screen as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2005;106(2):260-67.

25. Di Lorenzo G, Cecotti V, Ronfani L, Monasta L, Vecchi Brumatti L, Montico M et al. First trimester maternal serum PIGF, free  $\beta$ -hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia, *Placenta* 2012, Vol 33, 495-501.
26. Gardosi J. Customized fetal growth standards: rationale and clinical application, *Semin Perinatol* 2004; Vol 28, 33 – 40.
27. Longtine M, Chen B, Odibo A, Zhong Y, Nelson D : Villous trophoblast apoptosis is elevated and restricted to cytotrophoblasts in pregnancies complicated by preeclampsia, IUGR, or preeclampsia with IUGR. *Placenta*. 2012 ;33(5):352-59.
28. Cetin, I., Alvino G: Intrauterine Growth Restriction: Implications for Placental Metabolism and Transport. A Review, *Placenta* 2009; Vol 30, 77 – 82.
29. Ivanišević M, Bljajić D. Intrauterini zastoj rasta, U: Hipertenzija u trudnoći. Ur. (Djelmiš I suradnici) Zagreb 2002.; 157-163.
30. Krishna U, Bhalerao S: Placental Insufficiency and Fetal Growth Restriction. *J Obstet Gynaecol India* 2011; 61(5): 505–511.
31. Sirikunalai P, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S et al. Associations between maternal serum free beta human chorionic gonadotropin ( $\beta$ -hCG) levels and adverse pregnancy outcomes. *J Obstet Gynaecol*. 2016;36(2):178-82.
32. Lepage N, Chitayat D, Kingdom J, Huang T: Association between second-trimester isolated high maternal serum human chorionic gonadotropin levels and obstetric complications in singleton and twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(5):1354-9.
33. Cande V, Oyelese Y, Yeo L, Pradhan A, Vintzileos A: Placental abruption in the United States, 1979 through 2001: Temporal trends and potential determinants, *AJOG*, 2005., Vol 192, 191 – 98.
34. Glantz, C. Purnell, L. Clinical Utility of Sonography in the Diagnosis and Treatment of Placental Abruption. *J Ultrasound Med*, 2002. 21: 837–40.
35. Van Rijn M, Van Der Schouw YT, Hagens AM, Visser GH, Christiaens GC. Adverse obstetric outcome in low- and high-risk pregnancies: predictive value of maternal serum screening. *J Obstet Gynecol* 1999 1;94(6):929-34.

36. Romero R., Espinoza J, Kusanovic J, Gotsch F, Hassan S, Erez O et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG* 2006; 113: 17–42.
37. Moutquin, JM., Classification and heterogeneity of preterm birth. *BJOG* 2003; 110: 30–33.
38. Arias F, Rodriguez L, Rayne S, Kraus F: Maternal placental vasculopathy and infection: Two distinct subgroups among patients with preterm labor and preterm ruptured membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993. 168:585-91.
39. Salafia C, Vogel C, AM. Bantham K, Pezzullo J, Silberman L:, Placental pathologic findings in preterm birth, *AJOG* , 1991. Vol 165 , 934 – 38.
40. Tian CF, Lv FH, Wang M, Gu XS: Serum  $\beta$ -human chorionic gonadotropin and interleukin-1 as diagnostic biomarkers for the premature rupture of membranes and chorioamnionitis. *Biomed Rep* 2014; 2(6):905-09.
41. Yaron , Ochshorn Y, Heifetz S, Lehavi O. Sapir Y. Orr-Urtreger A: First Trimester Maternal Serum Free Human Chorionic Gonadotropin as a Predictor of Adverse Pregnancy Outcome. *Fetal Diagn Ther* 2002;17:352–356.
42. Kim YM, Chaiworapongsa T, Gomez R, Bujold E, Yoon BH, Rotmensch S et al. Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in the placental bed in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2002;1137-42.
43. Mac Dorman MF, Hoyert DL, Martin Joyce A, Martin M.P.H., Martha L. Munson, M.S et al: Fetal and Perinatal Mortality, United States, 2003; *Nat Vital Stat Rep* 2007. 55:1-17.
44. Spencer K: Second-trimester prenatal screening for Down syndrome and the relationship of maternal serum biochemical markers to pregnancy complications with adverse outcome. *Prenatal Diagn* 2000; 20(8):652-56.
45. Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC: Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1999 ;180(4):903-16.
46. Moore TR, Catalano P: Diabetes in pregnancy. *Maternal-fetal medicine: principles and practice*. 5th ed. Philadelphia: Saunders 2004;1023-61.
47. Mayhew TM, Sorensen FB, Klebe JG, Jackson MR: Growth and maturation of villi placentae from well-controlled diabetic women. *Placenta*. 1994 ;15(1):57-65.

48. Babawale M, Lovat S, Mayhew TM, Lammiman MJ, James DK, Leach L: Effects of gestational diabetes on junctional adhesion molecules in human term placental vasculature, *Diabetologia* 2000; Volume 43, pp 1185–96.
49. Raty R, Anttila L, Virtanen A, Koskinen P, Laitinen P, Morsky P: Maternal midtrimester free  $\beta$ -HCG and AFP serum levels in spontaneous singleton pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus, pregnancy-induced hypertension or obstetric cholestasis. *Prenatal Diagn* 2003; Vol 23, 1045–48.
50. Overgaard MT, Sorensen ES, Stachowiak D, Boldt HB, Kristensen L, Sottrup-Jensen L: Complex of pregnancy-associated plasma protein-A and the proform of eosinophil major basic protein. Disulfide structure and carbohydrate attachment. *J* 2003;278(4):2106-17.
51. Savvidou MD, Syngelaki A, Muhaisen M, Emelyanenko E, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *BJOG* 2012 ; 119(4):410-16.
52. Poon, L. C. Y, Akolekar R, Lachmann R, Beta J. Nicolaides KH: Hypertensive disorders in pregnancy: screening by biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 662–70.
53. Karagiannis G, Akolekar R, Sarquis R, Wright D, Nicolaides KH: Prediction of small-for-gestation neonates from biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Fetal Diagn Ther* 2011;29(2):148-54.
54. Santolaya-Forgas J, De Leon J, Cullen Hopkins R, Castracane VD, Kauffman RP, Sifuentes GA: Low Pregnancy-Associated Plasma Protein-A at 10 and 14+6 Weeks of Gestation and a Possible Mechanism Leading to Miscarriage. *Fetal Diagn Ther* 2004;19:456-61.
55. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM: 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* 2002; 1;87(4):1762-67.
56. Mizejewski GJ. Levels of Alpha-Fetoprotein During Pregnancy and Early Infancy in Normal and Disease States , *Obstet Gynecol Survey* 2003; Vol 58, 804-26.



57. Gillespie JR, Uversky VN. Structure and function of alpha-fetoprotein: a Biophysical overview. *Biochim Biophys Acta* 1480: 2000; 41–56.
58. Gurram P, Benn P, Campbell WA. Impact of diabetes on aneuploidy screening. *Clin Lab Med* 2013;33(2):271-80.
59. Heinonen S, Ryyanen M, Kirkinen P, Penttila I, Syrjanen K, Seppala M. et al: Prenatal screening for congenital nephrosis in east Finland: results and impact on the birth prevalence of the disease. *Prenat Diagn* 1996;16(3):207-13.
60. Yaron Y, Cherry M, Kramer R, O'Brien J, Hallak M, Johnson M et al: Second-trimester maternal serum marker screening: Maternal serum  $\alpha$ -fetoprotein,  $\beta$ -human chorionic gonadotropin, estriol, and their various combinations as predictors of pregnancy outcome *AJOG* 1999, 968-74.
61. Sancken, U, Bartels I: Biochemical screening for chromosomal disorders and neural tube defects (NTD): is adjustment of maternal alpha-fetoprotein (AFP) still appropriate in insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM)?. *Prenat Diagn* 2001; 21: 383–86.
62. Ellis MJ, Livesey JH, Inder WJ, Prickett TC, Reid R: Plasma corticotropin-releasing hormone and unconjugated estriol in human pregnancy: gestational patterns and ability to predict preterm delivery. *AJOG* 2002;186(1):94-9.
63. Kim SY, Kim SK, Lee JS, Kim IK, Lee K. The prediction of adverse pregnancy outcome using low unconjugated estriol in the second trimester of pregnancy without risk of Down's syndrome. *Yonsei Med J* 2000 ;41(2):226-29.
64. Schoen E, Norem C, O'Keefe J, Krieger R, Walton D, To TT. Maternal serum unconjugated estriol as a predictor for Smith–Lemli–Opitz syndrome and other fetal conditions. *Obstet Gynecol* 2003 ;102(1):167-72.
65. Hur J, Cho E-H, Baek K-H, Lee KJ: Prediction of Gestational Diabetes Mellitus by Unconjugated Estriol Levels in Maternal Serum. *Int J Med Sc.* 2017;14(2):123-27.
66. An JJ, Ji HY, You JY, Woo SY, Choi SJ, Oh SY et al. Introduction of a nomogram for predicting adverse pregnancy outcomes based on maternal serum markers in the quad screen test. *Arch Gynecol Obstet* 2015 ;292(3):589-94.

67. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes care* 2010;33(3):676-82.
68. Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, Trujillo J, Dode MA, Campos Maet al: Gestational diabetes and pregnancy outcomes-a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC pregnancy and childbirth*. 2012 ;12(1):23.
69. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Assche AV, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) 2001.
70. Manning FA, Platt LD, Sipos L. Antepartum fetal evaluation: development of a fetal biophysical profile. *AJOG* 1980 ;136(6):787-95.
71. Ayres-de-Campos D, Bernardes J: Twenty-five years after the FIGO guidelines for the use of fetal monitoring: Time for a simplified approach? *Int J Gynecol Obstet* 2010 ;110(1):1-6.
72. Dukanac Stamenković J: Ultrazvučno ispitivanje fetalne cirkulacije i hipoksije, U :Ultrazvuk u ginekologiji, perinatalnoj i reproduktivnoj medicini, Knjiga tekstova II. Yugo 2003;93-97.
73. Castro LC, Avina RL. Maternal obesity and pregnancy outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002 ;14(6):601-06.
74. Bai J, Wong FW, Bauman A, Mohsin M. Parity and pregnancy outcomes. *AJOG* 2002;186(2):274-78.
75. Yigiter AB, Kavak ZN, Bakirci N, Gokaslan H. Effect of smoking on pregnancy-associated plasma protein A, free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin, and nuchal translucency in the first trimester of pregnancy. *Adv Ther* 2006 1;23(1):131-38.
76. Genbacev O, Bass KE, Joslin RJ, Fisher SJ. Maternal smoking inhibits early human cytotrophoblast differentiation. *Reprod Toxicol* 1995;9: 245–255.

77. Spencer K, Bindra R, Cacho AM, Nicolaides KH. The impact of correcting for smoking status when screening for chromosomal anomalies using maternal serum biochemistry and fetal nuchal translucency thickness in the first trimester of pregnancy. *Prenatal Diagn* 2004 ;24(3):169-73.
78. Niemimaa M, Heinonen S, Seppala M, Ryyanen M. The influence of smoking on the pregnancy-associated plasma protein A, free  $\beta$  human chorionic gonadotrophin and nuchal translucency. *BJOG* 2003;110(7):664-67.
79. Qiu C, Williams MA, Leisenring WM, Sorensen TK, Frederick IO, Dempsey JC, Et al. Family history of hypertension and type 2 diabetes in relation to preeclampsia risk. *Hypertension* 2003 ;41(3):408-13.
80. Shiefa S, Amargandhi M, Bhupendra J, Moulali S, Kristine T. First trimester maternal serum screening using biochemical markers PAPP-A and free  $\beta$ -hCG for down syndrome, patau syndrome and edward syndrome. *Indian J Clin Biochem* 2013;28(1):3-12.
81. Tul N, Spencer K, Noble P, Chan C, Nicolaides KH. Screening for trisomy 18 by Fetal nuchal translucency and maternal serum free beta hCG and PAPP-A at 10–14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 1999;19:1035–1042.
82. Spencer K, Heath V, El-Sheikhah A, Ong CYT, Nicolaides KH. Ethnicity and need for correction of biochemical and ultrasound markers of chromosomal anomalies in the first trimester: a study of oriental Asian and Afro-Caribbean population. *Prenat Diagn* 2005;25:365–369.
83. Schulte-Valentin M, Schindler H. Non-echogenic nuchal oedema as a marker for trisomy 21 screening. *Lancet* 1992;339:1053.
84. Berry E, Aitken DA, Crossley JA, Macri JN, Connor JM. Screening for Down's syndrome: changes in marker levels and detection rates between first and second trimesters. *BJOG* 1997;104(7):811-17.
85. Kellner LH, Weiss RR, Weiner Z, Neuer M, Martin GM, Schulman H et al. The advantages of using triple-marker screening for chromosomal abnormalities. *AJOG* 1995;172(3):831-36.
86. Lambert-Messerlian GM, Saller DN, Tumber MB, French CA, Peterson CJ, Canick JA. Second-trimester maternal serum inhibin A levels in fetal trisomy 18 and Turner syndrome with and without hydrops. *Prenatal Diagn* 1998 ;18(10):1061-67.

87. Westergaard JG, Sinosich MJ, Bugge M, Madsen LT, Teisner B, Grudzinskas JG. Pregnancy-associated plasma protein A in the prediction of early pregnancy failure. *AJOG* 1983 ;145(1):67-69.
88. Jauniaux E, Bersinger NA, Gulbis B, Meuris S. The contribution of maternal serum markers in the early prenatal diagnosis of molar pregnancies. *Human Reprod* 1999;14(3):842-46.
89. De JL, Sifuentes G, Hopkins C, Noble V, Gimpel T, Myles Tet al. Maternal serum free beta-hCG levels in uncomplicated pregnancies at the 10th-15th week of gestation and the development of obstetric complications. *J Reprod Med* 2004;49(2):89-92.
90. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock Chet al. 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). *AJOG* 2004;191(4):1446-51
91. Souka AP, Krampl E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides KH. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 ;18(1):9-17.
92. Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orr-Urtreger A. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenatal Diagn.* 2002 ;22(9):778-82.
93. Ong CY, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free  $\beta$  human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG* 2000 ;107(10):1265-70.
94. Smith GCS, Crossley JA, Aitken DA, Pell JP, Cameron AD, Connor Jmet al. First trimester placentation and the risk of antepartum stillbirth *JAMA* 2004; 292: 2249–54.
95. Lieppman RE, Williams MA, Cheng EY R, Zingheim, R, Hickok D. Eet al. An association between elevated levels of human chorionic gonadotropin in the midtrimester and adverse pregnanc youtcome. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1852–56.

96. Wenstrom KD, Owen J, Boots LR, Dubard MB. Elevated second trimester human chorionic gonadotropin levels in association with poor pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:1038–41.
97. Krause TG, Christens P, Wohlfahrt J, Lei U, Westergaard T, Nørgaard-Pedersen B, Et al. Second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein and risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2001 ;97(2):277-82.
98. Kiran TS, Bethel J, Bhal PS. Correlation of abnormal second trimester maternal serum alpha-fetoprotein (MSAFP) levels and adverse pregnancy outcome. *J Obstet gynaecol* 2005 ;25(3):253-56.
99. Chandra S, Scott H, Dodds L, Watts C, Blight C, Van den Hof M. Unexplained elevated maternal serum  $\alpha$ -fetoprotein and/or human chorionic gonadotropin and the risk of adverse outcomes. *AJOG* 2003 ;189(3):775-81.
100. Schleifer RA, Bradley LA, Richards DS, Ponting NR. Pregnancy outcome for women with very low levels of maternal serum unconjugated estriol on second-trimester screening. *AJOG* 1995;173(4):1152-56.
101. Yaron Y, Cherry M, Kramer RL, O'Brien JE, Hallak M, Johnson M et al. Second-trimester maternal serum marker screening: maternal serum  $\alpha$ -fetoprotein,  $\beta$ -human chorionic gonadotropin, estriol, and their various combinations as predictors of pregnancy outcome. *AJOG* 1999 ;181(4):968-74.
102. Benn PA, Craffey A, Horne D, Ramsdell L, Rodis JF. Elevated maternal serum alpha-fetoprotein with low unconjugated estriol and the risk for lethal perinatal outcome. *J Matern Fetal Med* 2000 ;9(3):165-69.
103. Johns J, Muttukrishna S, Lygnos M, Groome N, Jauniaux E. Maternal serum hormone concentrations for prediction of adverse outcome in threatened miscarriage. *Reprod Biomed Online* 2007;15(4):413-21.
104. Dommissie J, Tiltman AJ. Placental bed biopsies in placental abruption. *BJOG*: 1992;99(8):651-54.
105. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11–14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007 1;29(2):135-40.

106. Mesdaghi-nia E, Behrashi M, Saeidi A, Kalahroodi MA, Sehat M. Association between PAPP-A and placental thickness. *Int J Reprod Biomed* 2016 ;14(6):421.
107. Stabile I, Campbell S, Grudzinskas JG. Threatened miscarriage and intrauterine hematomas. Sonographic and biochemical studies. *J Ultrasound Med* 1989 ;8(6):289-92.
108. Ananth CV, Kinzler WL. Placental abruption. In :*Bleeding During Pregnancy*. Springer, New York, NY 2011; 119-133.
109. Gravett CP, Buckmaster JG, Watson PT, Gravett MG. Elevated second trimester maternal serum  $\beta$ -HCG concentrations and subsequent adverse pregnancy outcome. *Am J Med Genet* 1992 ;44(4):485-86.
110. García-Cavazos R, Colín-Valenzuela A. Alpha-fetoprotein as an early predictor of adverse perinatal outcome.. *Ginecol Obstet Mex* 2010 ;78(5):268-74.
111. Tikkanen M, Hamalainen E, Nuutila M, Paavonen J, Ylikorkala O, Hiilesmaa V. Elevated maternal second-trimester serum alpha-fetoprotein as a risk factor for placental abruption. *Prenatal Diagn* 2007 ;27(3):240-43.
112. Crandall BF, Robinson L, Grau P. Risks associated with an elevated maternal serum a-fetoprotein level. *AJOG* 1991 ;165(3):581-86.
113. Ananth CV, Wapner RJ, Ananth S, D'Alton ME, Vintzileos AM. First-Trimester and Second-Trimester Maternal Serum Biomarkers as Predictors of Placental Abruption. *Obstet Gynecol* 2017;129(3):465-72.
114. Settiyanan T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S et al. Association between isolated abnormal levels of maternal serum unconjugated estriol in the second trimester and adverse pregnancy outcomes. *J Mat Fet Neon Med*. 2016;29(13):2093-97.
115. Sushila S, Goswami B, Jain A, Narula MK, Singh A. Role of maternal serum inhibin A and insulin-like growth factor 1 levels as predictors of fetal outcome in high risk pregnancies. *Int J Med Invest* 2015;4(3):299-305.
116. Beneventi F, Simonetta M, Lovati E, Albonico G, Tinelli C, Locatelli E et al. First trimester pregnancy-associated plasma protein-A in pregnancies complicated by subsequent gestational diabetes. *Prenatal Diagn* 2011;31(6):523-28.

117. Lovati E, Beneventi F, Simonetta M, Laneri M, Quarleri L, Scudeller L et al. Gestational diabetes mellitus: including serum pregnancy-associated plasma protein-A testing in the clinical management of primiparous women? A case-control study. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;100(3):340-47.
118. Walton DL, Norem CT, Schoen EJ, Ray GT, Colby CJ. Second-trimester serum chorionic gonadotropin concentrations and complications and outcome of pregnancy. *N Engl J Med*. 1999 ;341(27):2033-38.
119. Kuc, S, Wortelboer E, Koster M, de Valk H, Schielen P, Visser G. Prediction of macrosomia at birth in type-1 and 2 diabetic pregnancies with biomarkers of early placentation. *BJOG* 2011; 118: 748–754.
120. Baumgarten A, Reece EA, Davis N, Mahoney MJ. A reassessment of maternal serum alpha-fetoprotein in diabetic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio* 1988 1;28(4):289-95.
121. Sayin NC, Canda MT, Ahmet N, Arda S, Sut N, Varol FG. The association of triple-marker test results with adverse pregnancy outcomes in low-risk pregnancies with healthy newborns. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 277(1):47-53.
122. Evans MI, O'Brien JE, Dvorin E, Krivchenia EL, Drugan A, Hume Jr Rf et al. Similarity of insulin-dependent diabetics' and non-insulin-dependent diabetics' levels of  $\beta$ -hCG and unconjugated estriol with controls: no need to adjust as with alpha-fetoprotein. *J Soc Gynecol Investig* 1996 ;3(1):20-22.
123. Nanda S, Savvidou M, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Prediction of gestational diabetes mellitus by maternal factors and biomarkers at 11 to 13 weeks. *Prenatal Diagn* 2011;31(2):135-41.
124. Hendrix PW, Tinelli A, Malvasi A, Paidas MJ. Thrombophilia and Pregnancy. In: *Management and Therapy of Early Pregnancy Complications* 2016 Springer, Cham. pp. 287-313.
125. Morssink LP, Kornman LH, Hallahan TW, Kloosterman MD, Beekhuis JR, De Wolf Bt et al. Maternal serum levels of free  $\beta$ -hCG and PAPP-A in the first trimester of pregnancy are not associated with subsequent fetal growth retardation or preterm delivery. *Prenatal Diagn* 1998;18(2):147-52.

126. Spencer K, Cowans NJ, Molina F, Kagan KO, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of preterm or early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 ;31(2):147-52.
127. Beta J, Akolekar R, Ventura W, Syngelaki A, Nicolaides KH. Prediction of spontaneous preterm delivery from maternal factors, obstetric history and placental perfusion and function at 11–13 weeks. *Prenatal Diagn* 2011 ;31(1):75-83.
128. Duric K, Skrablin S, Lesin J, Kalafatic D, Kuvacic I, Suchanek E. Second trimester total human chorionic gonadotropin, alpha-fetoprotein and unconjugated estriol in predicting pregnancy complications other than fetal aneuploidy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;110(1):12-5.
129. McLean M, Bisits A, Davies J, Walters W, Hackshaw A, De Voss K et al. Predicting risk of preterm delivery by second-trimester measurement of maternal plasma corticotropin-releasing hormone and  $\alpha$ -fetoprotein concentrations. *AJOG.* 1999 ;181(1):207-15.
130. T'sang TH, Hung TH, Hsu JJ, Shau WY, Su CW, Hsieh FJ. Prediction of adverse perinatal outcome by maternal serum screening for Down syndrome in an Asian population. *Obstet Gynecol* 1997 ;89(6):937-40.
131. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. *Prenatal Diagn* 2011;31(1):66-74.
132. Stamilio DM, Sehdev HM, Morgan MA, Propert K, Macones GA. Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe preeclampsia?. *AJOG* ;182(3):589-94.
133. Kang JH, Farina A, Park JH, Kim SH, Kim JY, Rizzo N et al. Down syndrome biochemical markers and screening for preeclampsia at first and second trimester: correlation with the week of onset and the severity. *Prenatal Diagn* 2008;28(8):704- 09.
134. Moslemi Zadeh N, Naghshvar F, Peyvandi S, Gheshlaghi P, Ehetshami S. PP13 And PAPP-A in the first and second trimesters: predictive factors for preeclampsia? *ISRN Obstet Gynecol* 2012;2012.



135. Bersinger NA, Smarason AK, Muttukrishna S, Groome NP, Redman CW. Women with preeclampsia have increased serum levels of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), inhibin A, activin A and soluble E-selectin. Hypertension in pregnancy. 2003 ;22(1):45-55.
136. Sorensen TK, Williams MA, Zingheim RW, Clement SJ, Hickok DE. Elevated second-trimester human chorionic gonadotropin and subsequent pregnancy-induced hypertension. AJOG 1993;169(4):834-38.
137. Lambert-Messerlian GM, Silver HM, Petraglia F, Luisi S, Pezzani I, Maybruck W et al. Second- trimester levels of maternal serum human chorionic gonadotropin and inhibin a as predictors of preeclampsia in the third trimester of pregnancy. J Soc Gynecol Investig 2000 ;7(3):170-74.
138. Yefet E, Kuzmin O, Schwartz N, Basson F, Nachum Z. Predictive value of second-trimester biomarkers and maternal features for adverse pregnancy outcomes. Fetal Diagn Ther. 2017;42(4):285-93.
139. Paredes V, Espinoza-Caicedo JA, Salazar-Pousada D, Escobar GS, Pérez-López FR, Chedraui P. Lower placental growth factor and higher free  $\beta$ -hCG and PAPP-A levels in the fetal circulation of near-term pregnancies complicated with severe preeclampsia. Gynecol Endocrinol 2017;33(1):79-81.
140. Mosimann B, Pfiffner C, Amylidi-Mohr S, Risch L, Surbek D, Raio L. First trimester combined screening for preeclampsia and small for gestational age—a single centre experience and validation of the FMF screening algorithm. Swiss Med Wkly. 2017 ;147:w14498.
141. Derbent AU, Yanik FF, Inegol Gümüş I, Simavli S, Turhan NO. Impact of inherited thrombophilias on first and second trimester maternal serum markers for aneuploidy. J Matern Fetal Neonatal Med 2012 ;25(11):2177-81.
142. Page NM. The endocrinology of pre-eclampsia. Clin endocrinol. 2002 ;57(4):413-23.
143. Proctor LK, Toal M, Keating S, Chitayat D, Okun N, Windrim R et al. Placental size and the prediction of severe early-onset intrauterine growth restriction in women with low pregnancy-associated plasma protein-A. Ultrasound Obstet Gynecol 2009 1;34(3):274-82.

144. Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S, Dicke JM, Gray DL, Odibo AO. The efficiency of first-trimester serum analytes and maternal characteristics in predicting fetal growth disorders. *AJOG* 2009 ;201(4):412-e1.
145. Valino N, Giunta G, Gallo DM, Akolekar R, Nicolaides KH. Biophysical and biochemical markers at 35–37 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016 ;47(2):203-09.
146. Roman A, Desai N, Krantz D, Liu HP, Rosner J, Vohra N. et al. Maternal serum analytes as predictors of IUGR with different degrees of placental vascular dysfunction. *Prenat Diagn* 2014; 34.7: 692-98.
147. Sunagawa S, Takagi K, Ono K, Miyachi K, Kikuchi A. Comparison of biochemical markers and cervical length for predicting preterm delivery. *J Obstet Gynaecol Research* 2008 ;34(5):812-19.
148. Bashore RA, Westlake JR. Plasma unconjugated estriol values in high-risk pregnancy. *AJOG* 1977;128(4):371-80.
149. Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Molina F, Nicolaides KH. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 ;31(1):15-19.
150. Canini S, Prefumo F, Pastorino D, Crocetti L, Afflitto CG, Venturini Pl et al. Association between birth weight and first-trimester free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Fertil Ster.* 2008 ;89(1):174-78.
151. Bonno M, Oxvig C, Kephart GM, Wagner JM, Kristensen T, Sottrup-Jensen L, et al. Localization of pregnancy-associated plasma protein-A and colocalization of pregnancy-associated plasma protein-A messenger ribonucleic acid and eosinophil granule major basic protein messenger ribonucleic acid in placenta. *Lab investigation*; 1994 ;71(4):560-6.
152. Peterson SE, Simhan HN. First-trimester pregnancy-associated plasma protein A and subsequent abnormalities of fetal growth. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(5):43–45.
153. Poon LC, Karagiannis G, Staboulidou I, Shafiei A, Nicolaides KH. Reference Range of birth weight with gestation and first-trimester prediction of small-for-gestation neonates. *Prenatal Diagn* 2011;31(1):58-65.

154. Heikkila A, Makkonen N, Heinonen S, Kirkinen P. Elevated maternal serum hCG in the second trimester increases prematurity rate and need for neonatal intensive care in primiparous preeclamptic pregnancies. *Hypertension in pregnancy*. 2001;20(1):99-106.
155. Brajenović-Milić B, Tišlarić D, Žuvić-Butorac M, Bačić J, Petrović O, Ristić S, Et al. Elevated second-trimester free  $\beta$ -hCG as an isolated finding and pregnancy outcomes. *Fetal Diagn Ther* 2004;19(6):483-87.
156. David M, Israel N, Merksamer R, Bar-Nizan N, Borochowitz Z, Bar-El H, et al. Very low maternal serum unconjugated estriol and prenatal diagnosis of steroid sulfatase deficiency. *Fetal Diagn Ther* 1995;10(2):76-80.
157. De Graaf IM, Cuckle HS, Pajkrt E, Leschot NJ, Bleker OP, van Lith JM. Co-variables in first trimester maternal serum screening. *Prenatal Diagn* 2000 ;20(3):186-89.
158. Spencer K. The influence of fetal sex in screening for Down syndrome in the second trimester using AFP and free  $\beta$ -hCG. *Prenatal Diagn* 2000 ;20(8):648-51.
159. Burton BK. Outcome of pregnancy in patients with unexplained elevated or low levels of maternal serum alpha-fetoprotein. In: *Annual Review of Hydrocephalus* Springer, Berlin, Heidelberg. 1990 (pp. 49-49).
160. Puntachai P, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, et al. Associations between pregnancy outcomes and unexplained high and low maternal serum alpha-fetoprotein levels. *Arch Gynecol Obstet* 2015 ;292(1):81-85.

# SPISAK SKRAĆENICA

**AFP**-alfa feto protein

**AT**-antitrombin

**AC**-abdominal circumference

**AFi**-amniotic fluid index

**AST**-aspartat aminotransferaza

**ALT**-alanin aminotransferaza

**BMI**-body mass index

**βHCG**-beta humani horionski gonadotropin

**BFP**-biofizički profil ploda

**BPD**-biparijetalni dijametar

**CRL**-crown rump length

**DMG**-gestacijski dijabetes melitus

**DT**-Double test

**ED**-end dijasolni

**FSH**-folikulostimulirajući hormon

**FIGO**-The International Federation of Gynecology and Obstetrics

**FL**-femur length

**FMU**-fetus mortus in utero

**FSTL3**-folistatin like 3

**FMF**-Fetal Medicine Foundation

**FHR**-Fetal heart rate

**gr**-grami

**GH/PE**-gestacijska hipertenzija/preeklampsija

**HCG**-humani horionski gonadotropin

**h**-čas

**HC**-head circumference

**HTA**-arterijska hipertenzija

**HELLP** –hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets

**IL**-interleukin

**Ig**-imunoglobulin

**IUGR**-intrauterine growth retardation

**IADPSG**-International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups

**ISSHP**-International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy

**KGA**-Klinika za ginekologiju i akušerstvo

**LH**-luteinizirajući hormon

**LDH**-laktat dehidrogenaza

**MoM**-multiple of median

**mg**-miligram

**mm Hg**-milimetri živinog stuba

**NT**-nuhalna translucenca

**NST**-non stres test

**NO**-azot monoksid

**ng**-nedelje gestacije

**OGTT**-oral glucose tolerance test

**OHDHEA**-hidroksiepiandrosteron

**PIGF**-placental growth factor

**PP13**-placental protein 13

**PTX3**-pentraxin related protein

**PAPP-A**-pregnancy associated plasma protein A

**PPROM**-premature preterm rupture of membranes

**proMBP**-proforma eosinofil basic protein

**PCOS**-policistični ovarijalni sindrom

**PE**-preeklampsija

**PgE2**-prostaglandin E2

**QT**-Quadriple test

**RiAu**-Resistance index arterije umbilicalis

**RiCm**-Resistance index arterije cerebri medie

**ROC**-Receiver operator characteristics

**RP**-reverzni protok

**SAD**-Sjedinjene Američke države

**SURUSS**-Serum urine and ultrasound screening study

**sflT1**-soluble fms-like tyrosin kinase 1

**Sy**-sindrom

**SC**-sectio caesarea

**SHBG**-sex hormon binding globulin

**TSH**-tireostimilirajući hormon

**TNF**-tumor necrosis factor

**TM**-telesna masa

**TT**-Triple test

**uE3**-unconjugated estriol

**VEGF**-vascular endotel growth factor

**VCAM**-vascular cell adhesion protein

**WHO**-World Health Organization

# BIOGRAFIJA

Dr Dušica Kocijančić Belović je rođena 23.01.1976. godine u Beogradu.

Osnovnu školu i Osmu gimnaziju završila je u Beogradu. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu je upisala školske 1994/'95. godine i diplomirala 17.07.2000. godine kao student generacije sa prosečnom ocenom deset (10,00).

Dobitnik je godišnje Povelje Srpskog lekarskog društva za studenta generacije. Dobitnik je nagrade Zadužbine "Nikola Spasić", za najboljeg studenta 1996. godine. Dobitnik je Oktobarske nagrade grada Beograda 1996. godine u kategoriji mladih za rad pod nazivom "Imunohistohemijska studija amigdaloidnog kompleksa pacova". Dobitnik je Plakete "Vojislav K. Stojanović", Udruženja Univerzitetskih profesora i naučnika Srbije, za najboljeg studenta 1998. godine. Bila je stipendista Republičkog fonda Ministarstva prosvete za razvoj naučnog podmlatka.

Završila je opšti lekarski staž kao stažer Medicinskog fakulteta u Beogradu i Kliničkog centra Srbije. Zaposlena je u Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije od 06.10.2000. godine. Postdiplomske studije iz Humane reprodukcije je upisala na Medicinskom fakultetu u Beogradu 2000. godine, a 21.05.2009. godine je odbranila magistarsku tezu pod nazivom: "Uporedna analiza, kliničkih, laboratorijskih i sonografskih pokazatelja i ishod trudnoća komplikovanih hipertenzivnim sindromom", mentora Prof. dr Darka Plećaša. Specijalizaciju iz ginekologije i akušerstva je upisala na Medicinskom fakultetu u Beogradu 2001. godine. Specijalistički ispit je položila 03.11.2005. godine sa odličnom ocenom. Užu specijalizaciju iz Perinatologije je upisala na Medicinskom fakultetu u Beogradu školske 2017/'18. godine.

Autor je i koautor većeg broja radova u domaćim i inostranim časopisima i na kongresima, koautor je 2 knjige. Član je Srpskog lekarskog društva, aktivno se služi engleskim i ruskim jezikom.

Veće naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu na II sednici 01.02.2011. godine je odobrilo izradu doktorske disertacije pod nazivom "Fetalni biohemijski markeri u predviđanju nepovoljnog maternalnog i fetalnog ishoda trudnoće"; mentor Prof. dr Snežana Plešinac.

Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisani-a Dr Dušica Kocijančić Belović

broj upisa \_\_\_\_\_

### Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

Fetalni biohemijski markeri u predviđanju nepovoljnog maternalnog i fetalnog ishoda trudnoće

- 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.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 08.5.2018. godine \_\_\_\_\_

Duša Kocijančić Belović



Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Dr Dušica Kocijančić Belović

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program \_\_\_\_\_

Naslov rada

Fetalni biohemijski markeri u predviđanju nepovoljnog maternalnog i fetalnog ishoda trudnoće

Mentor Prof.dr Snežana Plešinac

Potpisani Dr Dušica Kocijančić Belović

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.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 8.05.2018. godine

*Dušica Kocijančić Belović*

### Prilog 3.

## Izjava o korišćenju

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

Fetalni biohemijski markeri u predviđanju nepovoljnog maternalnog i fetalnog ishoda trudnoće

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 poleđini lista).

U Beogradu, 08.05.2018.

**Potpis doktoranda**

*Djordje Kocijanac Beloni*

1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslabodnija od svih licenci.
2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.