

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Petar R. Cabunac

ISPITIVANJE PREDIKTIVNE VREDNOSTI
BIOHEMIJSKIH I ULTRASONOGRAFSKIH
PARAMETARA ZA NASTANAK
PREEKLAMPSIJE

DOKTORSKA DISERTACIJA

BEOGRAD, 2021.

UNIVERSITY OF BELGRADE
MEDICAL FACULTY

Petar R. Cabunac

PREDICTIVE VALUE OF BIOCHEMICAL AND
ULTRASONOGRAPHIC PARAMETERS FOR
DEVELOPING PREECLAMPSIA

DOCTORAL DISERTATION

BELGRADE, 2021.

Mentor

Prof. dr Željko Miković, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Komentor

Doc. dr Nataša Karadžov-Orlić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Članovi komisije za ocenu i odbranu doktorske disertacije

Prof. dr Amira Egić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, predsednik komisije

Prof. dr Aleksandar Jurišić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, član komisije

Prof. dr Zorica Grujić, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, član komisije

Iskrenu zahvalnost iskazujem mentoru prof. dr Željku Mikoviću, mom pravom učitelju i strpljivom usmerivaču u radu na izradi ove disertacije, ali i radu na GAK "Narodni front". Njegova naučna i stručna pomoć, konstruktivni predlozi i dobronamerna kritičnost u toku izrade rada i prijateljska podrška, bili su podstrek da budem istrajan, naučno dosledan, pošten i precizan u svakom poglavlju rada. Jednostavno, njegova pomoć neprocenjiva je u najboljem smislu ove reči.

Takođe, zahvalnost iskazujem i doc. dr Nataši Karadžov-Orlić, kao komentoru, koja mi je svesrdno pomagala, insistirajući na naučnim činjenicama i dosadašnjim saznanjima o preeklampsiji, kao nedovoljno istraženoj bolesti. Njena podrška i njeno znanje bili su mi od velike pomoći u toku pripreme, prikupljanja podataka i same izrade disertacije.

Zahvalnost iskazujem i prof. dr Nataši Milić na korisnim sugestijama u izradi rada i obradi podataka u radu.

Ne mogu a da ne izrazim zahvalnost i kolegamicama i kolegama iz GAK "Narodni front" i sa Farmaceutskog fakulteta u Beogradu, koji su bili pomoć u prikupljanju i obradi neophodnih podataka za ovaj rad.

Na kraju, bez podrške najuže porodice, mojih Dušice, Barbare i Jovane, kao i mojih roditelja, njihove ljubavi i strpljenja i razumevanja za česta odsustvovanja iz porodičnog druženja i okupljanja, ne bih uspeo da svaki slobodan trenutak posvetim izradi rada.

Petar Cabunac

ISPITIVANJE PREDIKTIVNE VREDNOSTI BIOHEMIJSKIH I ULTRASONOGRAFSKIH PARAMETARA ZA NASTANAK PREEKLAMPSIJE

SAŽETAK

UVOD: Tokom poslednje decenije, predložene su mnoge metode kako bi se poboljšala predikcija preeklampsije. Ipak, preeklampsija ostaje jedan od vodećih uzroka maternalnog i fetalnog morbiditeta i mortaliteta u svetu. Cilj studije bila je procena prediktivne vrednosti biohemijskih i angiogenih markera, povišenih parametara lipida i uloge oksidativnog stresa u proceni rizika od preeklampsije kod žena sa visokorizičnom trudnoćom. Takođe, urađena je procena performansi FMF algoritma za predikciju preeklampsije.

METOD: Prospektivna kohortna studija (n = 138) sprovedena je u periodu od januara 2016. do avgusta 2018. godine na Odeljenju visokorizičnih trudnoća, Ginekološko-akušerske klinike „Narodni front“ u Beogradu. Merenje nivoa biohemijskih (PAPP-A) i angiogenih markera (PlGF, sFlt-1), parametara oksidativnog stresa (TAS, TOS, AOPP i SH) i lipidnog statusa (TC, LDL-C i subfrakcije, HDL-C, APO-A1 i APO-B) izvršeno je tokom prvog, drugog, ranog trećeg i kasnog trećeg trimestra. Aterogeni indeks plazme (AIP) izračunat je kao $AIP = \log(TG / HDL-C)$. Procena rizika za preeklampsiju analizirana je pomoću algoritma Fetal Medicine Foundation (FMF).

REZULTATI: Od 138 visokorizičnih trudnica, njih 30 razvilo je preeklampsiju. U prvom trimestru nađene su značajno niže vrednosti PAPP-A kod žena koje su razvile preeklampsiju ($p=0,002$). U drugom i trećem trimestru, PlGF i sFlt/PlGF su bili značajno povišeni kod žena sa preeklampsijom ($p=0,015$ odnosno $p=0,017$), i njihovi nivoi su nastavili da se uvećavaju u kasnom trećem trimestru ($p=0,012$ i $p=0,023$). Nivoi triglicerida i aterogeni indeks plazme bili su viši kod žena sa preeklampsijom tokom cele trudnoće ($p<0,05$). U ranom i kasnom trećem trimestru, nivoi TAS bili su viši u preeklampsičnim trudnoćama ($p=0,030$ odnosno $p<0,001$). Nivoi tiol grupa bili su viši u ranom trećem trimestru kod žena sa preeklampsijom ($p=0,011$). Nije bilo značajnih razlika između grupa u nivoima TOS i AOPP tokom sva tri trimestra ($p>0,05$). FMF algoritam korišćen za predikciju preeklampsije pokazao je specifičnost od preko 70%, ali je imao nižu senzitivnost (35-77%). Sveukupna tačnost FMF skora ostala je nepromenjena tokom čitave trudnoće i bila je između 70 i 80%.

ZAKLJUČAK: Nalazi ove studije ukazuju na potencijalnu ulogu angiogenih markera PlGF i sFlt-1, poremećaja metabolizma lipida, posebno visokog nivoa triglicerida, kao i oksidativnog stresa tokom trudnoće kod žena sa visokim rizikom za razvoj preeklampsije. FMF algoritam ima višu specifičnost, ali nižu senzitivnost u predikciji preeklampsije kod žena sa visokorizičnom trudnoćom.

Ključne reči: preeklampsija, hipertenzivni poremećaji u trudnoći, oksidativni stres, lipidni status, skrining, biomarkeri

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Humana reprodukcija, perinatologija i neonatologija

UDK br:

PREDICTIVE VALUE OF BIOCHEMICAL AND ULTRASONOGRAPHIC PARAMETERS FOR DEVELOPING PREECLAMPSIA

SUMMARY

BACKGROUND: Over the last decade, many methods have been proposed to improve prediction of preeclampsia. Nevertheless, preeclampsia remains one of the leading causes of maternal and fetal morbidity and mortality worldwide. This study is aimed at assessing the predictive value of biochemical (PAPP-A) and angiogenic markers, abnormal lipid profile and oxidative stress status for developing preeclampsia in high-risk pregnancies/ high-risk pregnant women. In addition, the Fetal Medicine Foundation (FMF) algorithm for preeclampsia prediction was assessed.

METHODS: A prospective cohort study (n=138) was conducted in the period January 2016 - August 2018, at the Department of High-Risk Pregnancies, Gynecology and Obstetrics Clinic "Narodni Front" in Belgrade, Republic of Serbia. Levels of biochemical (PAPP-A) and angiogenic markers (PIGF, sFlt-1), hormones (PAPP-A), oxidative stress parameters (TAS, TOS, AOPP and SH) and lipid status parameters (TC, LDL-C and subfractions, HDL-C, APO-A1 and APO-B) were assessed during the first, second, early third and late third trimester. The risk assessment for PE was analyzed using the FMF algorithm.

RESULTS: Women developed preeclampsia in 30 out of 138 high-risk pregnancies. In the 1st trimester, significantly lower PAPP-A levels were found in PE group (p=0.002). In the 2nd and early 3rd trimester, PIGF and sFlt-1/PIGF were significantly increased in PE (p=0.015 and p=0.017, respectively), and their levels continued to increase in the late 3rd trimester (p=0.012 and p=0.023, respectively). Triglyceride levels and atherogenic index of plasma were higher in preeclamptic women throughout the whole pregnancy (p<0.05). In early and late third trimester, TAS levels were higher in preeclamptic pregnancies (p=0.030 and p<0.001, respectively). Thiol levels were higher in early third trimester in preeclamptic women (p=0.011). There were no significant differences between the groups (p>0.05) in terms of TOS and AOPP levels throughout all trimesters. The specificity of the used FMF algorithm is higher (above 70%); however, its lower sensitivity (35-77%) is a drawback. FMF score accuracy was 70-80% and it remained similar in all pregnancy trimesters.

CONCLUSION: The findings of the present study suggest a potential role of angiogenic markers PIGF and sFlt-1, abnormal lipid metabolism, particularly high triglycerides levels, as well as oxidative stress during pregnancy, in women at a high risk for preeclampsia. FMF algorithm has a higher specificity, but lower sensitivity for prediction of preeclampsia in high-risk pregnancies.

Key words: preeclampsia, hypertensive pregnancy disorders, oxidative stress, lipid profile, screening, biomarker

Scientific area: Medicine

Specialization: Human Reproduction, Perinatology and Neonatology

UDK No:

SADRŽAJ

1. Uvod	1
1.1. Hipertenzivni poremećaji u trudnoći	1
1.2. Povišen krvni pritisak kao faktor rizika	1
1.3. Preeklampsija	1
1.4. Patogeneza preeklampsije	2
1.4.1. Prvi stadijum: poremećaj placentacije, invazije trofoblasta i feto-maternalne jedinice	3
1.4.1.1. Hipoksija i invazija trofoblasta	4
1.4.1.2. Oksidativni stres	4
1.4.1.3. Hem-oksigenaza i drugi enzimski poremećaji	5
1.4.1.4. NK ćelije i poremećaj placentacije	5
1.4.2. Drugi stadijum: “maternalni sindrom”	5
1.4.2.1. Poremećaj cirkulišućih angiogenih faktora	5
1.4.2.2. Inflamatorni citokini i poremećaj imunih ćelija	6
1.4.2.3. Sistem renin-angiotenzin	6
1.4.2.4. Simpatički nervni sistem	6
1.4.2.5. Maternalni doprinos bolesti	6
1.5. Dijagnostikovanje preeklampsije	7
1.5.1. Rutinsko merenje krvnog pritiska u trudnoći	7
1.5.2. Identifikacija visokorizičnih trudnica	8
1.5.2.1. Faktori rizika	8
1.5.2.2. Prediktivni modeli	9
1.5.2.3. Rana prenatalna selekcija žena sa visokim rizikom	9
1.5.3. Biomarkeri	9
1.5.3.1. Angiogeni modulatori	9
1.5.3.2. Drugi laboratorijski testovi	10
1.5.4. Merenje doplerskih indeksa uterinih arterija	10
1.5.5. Prediktivni modeli za procenu rizika	11
2. Ciljevi istraživanja	12
3. Materijal i metode	13
3.1. Ispitivana populacija	13
3.1.1. Kriterijumi za uključivanje	13
3.1.2. Kriterijumi za isključivanje	13
3.1.3. Faktori rizika za preeklampsiju	13
3.1.3.1. Faktori rizika prema „National Institute for Health and Care Excellence“ (NICE)	14
3.1.3.2. Faktori rizika prema „American College of Obstetricians and Gynecologists“ (ACOG)	14
3.1.3.3. Faktori rizika prema “International Federation of Gynecology and Obstetrics” (FIGO)	15
3.1.3.4. Faktori rizika studije	16
3.1.3.4.1. Faktori visokog rizika studije	16

3.1.3.4.2. Faktori umerenog rizika studije	16
3.2. Kriterijumi za postavljanje dijagnoze	17
3.2.1. Gestacijska hipertenzija	17
3.2.2. Hronična hipertenzija	17
3.2.3. Preeklampsija	17
3.2.4. Intrauterusni zastoj u rastu ploda	18
3.2.5. Intrauterusna smrt ploda	18
3.3. Demografski i anamnestički podaci	18
3.4. Klinički pregled	19
3.4.1. Klinički pregled u prvom trimestru	19
3.4.1.1. Srednji arterijski pritisak (Mean Arterial Pressure – MAP)	19
3.4.1.2. Indeks telesne mase (Body Mass Index - BMI)	19
3.4.2. Klinički pregledi u drugom i trećem trimestru	20
3.5. Laboratorijske analize	20
3.5.1. Laboratorijske analize u prvom trimestru	20
3.5.1.1. Hematološki parametri	20
3.5.1.2. Biohemijski parametri	21
3.5.1.2.1. Biohemijski parametri u serumu	21
3.5.1.2.2. Biohemijski parametri u urinu	21
3.5.1.3. Parametri lipidnog statusa	22
3.5.1.4. Hormoni i biomarkeri	22
3.5.1.5. Parametri oksidativnog stresa	23
3.5.2. Laboratorijske analize u drugom i trećem trimestru	23
3.5.2.1. Hematološki parametri	23
3.5.2.2. Biohemijski parametri	24
3.5.2.2.1. Biohemijski parametri u serumu	24
3.5.2.2.2. Biohemijski parametri u urinu	24
3.5.2.3. Parametri lipidnog statusa	25
3.5.2.4. Hormoni i biomarkeri	25
3.5.2.5. Parametri oksidativnog stresa	26
3.6. Ultrazvučna i doplerska merenja	26
3.6.1. Ultrazvučna i doplerska merenja u prvom trimestru	26
3.6.1.1. Srednja vrednost pulzatilnog indeksa uterinih arterija (Mean UtA-PI)	26
3.6.2. Ultrazvučna i doplerska merenja u drugom i trećem trimestru	27
3.7. FMF algoritam: procena rizika	27
3.8. Podaci o porođaju i novorođenčetu	27
3.9. Statistička analiza	28
4. Rezultati	29
4.1. Ispitivana populacija	29
4.2. Demografske karakteristike ispitivane populacije	29
4.3. Komplikacije u prethodnim trudnoćama i trudnoće ostvarene In vitro fertilizacijom (IVF)	31
4.4. Hipertenzivni poremećaji u prethodnim trudnoćama i hronične bolesti	32
4.5. Sistolni, dijastolni i srednji arterijski pritisak	34
4.6. Pulzatilni indeks uterinih arterija (UtA-PI)	37
4.7. Hormoni i biomarkeri	39
4.8. Parametri oksidativnog stresa	42
4.9. Hematološke analize	45
4.10. Biohemijske analize	49
4.11. Parametri lipidnog statusa	53
4.12. Karakteristike novorođenčadi	61
4.13. Prediktivni modeli	62

5. Diskusija	65
6. Zaključci	76
7. Literatura	78

1. UVOD

1.1. HIPERTENZIVNI POREMEĆAJI U TRUDNOĆI

Hipertenzivni poremećaji u trudnoći (Hypertensive disorders in pregnancy, HPD) javljaju se kod 8-10% trudnica (1–4).

HPD se mogu podeliti na (5):

- Hroničnu hipertenziju,
- Gestacijsku hipertenziju,
- Preeklampsiju (PE) i
- Hroničnu hipertenziju sa superponiranom preeklampsijom.

Hipertenzivni poremećaji u trudnoći povezani su sa lošim perinatalnim ishodima i povećanim maternalnim morbiditetom i mortalitetom.

1.2. POVIŠEN KRVNI PRITISAK KAO FAKTOR RIZIKA

U poslednje dve decenije, pronađena je povezanost HPD i povećanog rizika od razvoja kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih oboljenja kasnije tokom života (1,3,6–13).

Rizik od pojave hipertenzije i drugih kardiovaskularnih bolesti nakon trudnoće oko 2 puta je veći kod trudnica sa HPD (3,14–18). Kod težih formi HPD, kao što su rano nastala hipertenzija, preeklampsija, rekurentne ili superponirane preeklampsije, rizik je još veći (3,18,19).

1.3. PREEKLAMPSIJA

Preeklampsija (PE) predstavlja kompleksan progresivni multisistemski poremećaj u trudnoći, koji se karakteriše novonastalom hipertenzijom i proteinurijom ili hipertenzijom i disfunkcijom organa sa ili bez proteinurije u drugoj polovini trudnoće ili postpartalno. Iako je nepoznate etiologije, uzrok bi se mogao tražiti u ranoj trudnoći zbog poremećaja remodelovanja spiralnih arterija (20). Preeklampsija komplikuje 5-7% svih trudnoća i praćena je povećanim fetalnim i maternalnim morbiditetom i mortalitetom (14,21–25). Smatra se da je odgovorna za preko 70.000 smrti trudnica i preko 500.000 fetalnih smrti godišnje (26,27). Preeklampsija može da se definiše kao hipertenzija (sistolni pritisak ≥ 140 mmHg i/ili dijastolni pritisak ≥ 90 mmHg) posle 20. nedelje gestacije, kod prethodno normotenzivne žene, praćena najmanje jednim od sledećih stanja (21,28,29):

- ❖ Proteinurijom (npr. ≥ 0.3 g/24h u urinu; odnos proteini:kreatinin ≥ 30 mg/mol)
- ❖ Znacima disfunkcije organa majke, kao što su akutna bubrežna insuficijencija (kreatinin ≥ 90 umol/L; 1mg/dL), poremećaj funkcije jetre (povišene transaminaze >40 IU/L) sa ili bez bola u epigastrijumu ili ispod desnog rebarnog luka, neurološke komplikacije (npr. eklampsija, poremećaj mentalnog statusa, gubitak vida, moždani udar, klonički grčevi, teške glavobolje i prisustvo skotoma) ili hematološke komplikacije (trombocitopenija – trombociti $<150.000/\mu\text{L}$, diseminovana intravaskularna koagulacija, hemoliza) ili

- ❖ Uteroplacentnom disfunkcijom (npr. intrauterini zastoj u rastu ploda, patološki doplerski talasi protoka kroz umbilikalne arterije ili intrauterina smrt ploda).

PE, kao i HPD, predstavlja faktor rizika za razvoj hipertenzije, ishemijske bolesti srca, moždanog udara i smrti usled komplikacija kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih oboljenja kasnije tokom života (6,7,21,30).

Analizom faktora rizika za PE, došlo se do zaključka da su se kardiometabolički faktori zadržali i nakon trudnoće, bilo da su postojali pre ili da su se pojavili u trudnoći (21,30). Smatra se da se prvo razvija asimptomatska ateroskleroza, a onda godinama, pa čak i decenijama kasnije, klinički izražena kardiovaskularna bolest (14,21,30,31).

Iako je preeklampsija glavni uzrok maternalnog mortaliteta i jedan od vodećih uzorka maternalnog i perinatalnog morbiditeta, terapijski režimi imaju brojna ograničenja, a medikamentozna prevencija preeklampsije minimalno je efikasna. Porodaj se smatra jedinom efikasnom terapijom (14,32).

Postoji više klasifikacija PE, od kojih se najčešće koriste dve - prema vremenu porođaja i prema težini bolesti (5,29,33,34).

- I. Prema vremenu porođaja:
 - ❖ Rano nastala (porođaj pre 34. nedelje gestacije)
 - ❖ Kasno nastala (porođaj posle 34. nedelje gestacije)
 - ❖ Pretermimska (porođaj pre 37. nedelje gestacije)
 - ❖ Termimska (porođaj posle 37. nedelje gestacije)

- II. Prema težini bolesti:
 - ❖ Blaga do umerena
 - Sistolni pritisak 140-159 mmHg i/ili
 - Dijastolni pritisak 90-109 mmHg
 - ❖ Teška
 - Sistolni pritisak ≥ 160 mmHg i/ili dijastolni ≥ 110 mmHg
 - Renalna insuficijencija
 - Cerebralni ili vizuelni simptomi
 - Edem pluća
 - Insuficijencija jetre
 - Trombocitopenija

1.4. PATOGENEZA PREEKLAMPSIJE

Iz brojnih radova o preeklampsiji, može se zaključiti da ona prolazi kroz 2 stadijuma (26,35,36):

- ❖ Prvi stadijum nastaje početkom prvog trimestra usled poremećaja placentacije.
- ❖ Drugi stadijum, “maternalni sindrom” u drugom i trećem trimestru, koji se karakteriše ekscesivnim oslobađanjem antiangiogenih faktora.

Tačan mehanizam kako dolazi do poremećaja placentacije je nepoznat. Pretpostavlja se da uteroplacentna ishemija pokreće hipertenzivni, multiorganski odgovor (drugi stadijum, “maternalni sindrom”) (26,37).

1.4.1. PRVI STADIJUM: POREMEĆAJ PLACENTACIJE, INVAZIJE TROFOBLASTA I FETO-MATERNALNE JEDINICE

Od brojnih teorija koje pokušavaju da objasne razloge poremećaja funkcije posteljice u prvom stadijumu, nijedna ne nudi pouzdane dokaze. Disfunkcija posteljice može nastati zbog oksidativnog stresa, abnormalnih NK ćelija (ćelije prirodne ubice, natural killer cells – NK) koje deluju na feto-maternalnu jedinicu, genetskih i faktora životne sredine. Prema najvećem broju istraživanja, do poremećaja funkcije posteljice dolazi usled oslobađanja rastvorljivih toksičnih materija u cirkulaciju majke, što dovodi do inflamacije, endotelne disfunkcije i sistemske bolesti majke (35,36,38).

Tokom normalne implantacije, citotrofoblast migrira ka maternalnim spiralnim arterijama. Formiraju se vaskularni sinusi koji obezbeđuju ishranu fetusa. Kod nekomplikovane trudnoće ova invazija napreduje do nivoa miometrijuma, što dovodi do opsežnog remodelovanja spiralnih arteriola u krvne sudove velikog kapaciteta i velike brzine protoka (39–43).

Kod žena sa preeklampsijom, citotrofoblast ne uspeva da se transformiše od proliferativnog do invazivnog epitela, pa ne dolazi do potpunog remodelovanja spiralnih arterija (44). Neadekvatno remodelovanje kao posledicu ima užo lumen maternalnih krvnih sudova i posledičnu ishemiju posteljice (45). Uske spiralne arterije sklone su aterozi, koja se karakteriše prisustvom makrofaga, taloženjem lipida, fibrinoidnom nekrozom arterijskog zida i mononuklearnim perivaskularnim infiltratom, što dodatno kompromituje protok kroz posteljicu (46).

Placentna ishemija može se dijagnostikovati doplerskim merenjima uterinih arterija. Tokom normalne trudnoće, doplerska merenja pokazuju visoke brzine protoka, uz mali otpor u uterinim arterijama. Kod žena sa preeklampsijom, postoji poremećaj dijastolnog protoka sa izraženim usekom (notch-em) i povišen otpor protoka kroz uterine arterije, što obično prethodi kliničkim simptomima i znacima preeklampsije (47,48). Sve ovo ukazuje da abnormalnosti trofoblata mogu dovesti do poremećaja placentacije i neadekvatne transformacije spiralnih arterija, što vodi ishemiji posteljice i pojavi sindroma preeklampsije (44).

Kod preeklampsije primećene su i aterosklerotične promene u radijalnim arterijama koje snabdevaju deciduu (49,50). Decidualna vaskulopatija koja se karakteriše akutnom aterotskom lezijom, sa hipertrofijom medije i prisustvom perivaskularnih limfocita, uobičajena je promena kod placentne insuficijencije i obično je udružena sa intrauterinim zastojeom u rastu ploda i preeklampsijom. Kod preeklampsije, decidualna vaskulopatija najčešće je povezana sa lošijim ishodom, višim dijastolnim pritiskom, poremećajem funkcije bubrega i povećanim perinatalnim mortalitetom (51). U korelaciji sa kliničkom dijagnozom, decidualna vaskulopatija najviše je povezana sa preeklampsijom i malom telesnom masom ploda za gestacijsku dob (small for gestational age – SGA). U manjem, ali ipak značajnom stepenu, povezana je sa SGA uz poremećaj doplerskih indeksa. Ovo ukazuje na patogenetsku povezanost na nivou decidue između preeklampsije uz SGA i SGA sa abnormalnim doplerskim indeksima (49). Takođe, postoje dokazi koji ukazuju da kod preeklampsije postoje sekundarne aterosklerotske promene u decidualnim krvnim sudovima (49).

Pored uteroplacentne insuficijencije, loša decidualna reakcija materice (stromalna transformacija endometrijuma prilikom pripreme za implantaciju) može uticati na razvoj preeklampsije (52). Kod žena sa preeklampsijom otkriveni su poremećaji transkripcije i ekspresije gena, što se može povezati sa poremećajem decidualizacije, odnosno decidua može imati značajnog uticaja na poremećaj invazije citotrofoblata kod preeklampsije (50,53).

Brojna istraživanja ukazuju da je poremećaj placentacije kod preeklampsije posledica kombinacije različitih faktora koji pogađaju i trofoblast i deciduu (54,55).

1.4.1.1. HIPOKSIJA I INVAZIJA TROFOBLASTA

Prisustvo gena povezanih sa hipoksijom u posteljicama žena sa preeklampsijom i aktivacija transkripcionih faktora izazvanih hipoksijom, ukazuju da hipoksija ima centralno mesto u patogenezi preeklampsije (56).

U ranoj fazi implantacije, gestacijski mešak nalazi se u okruženju niske oksigenacije, što pogoduje proliferaciji trofoblata. Pre invazije, proliferativni trofoblast pričvršćuje blastocistu za tkivo majke i obuhvata vrhove spiralnih arterija unutar decidue (57). Na spoju trofoblata i spiralnih arterija stvaraju se intervilozni prostori, koji omogućavaju priliv maternalne krvi, povećavajući oksigenu tenziju, stvaranje oksidativnog stresa i diferencijacije trofoblata od proliferativnog ka invazivnom. Navedene promene vode daljoj invaziji i remodelovanju spiralnih arterija (58).

Faktori indukovani hipoksijom (Hypoxia-inducible factors – HIF, 1α i 2α), koji su markeri ćelijskog smanjenja kiseonika, prisutni su u visokom nivou u proliferativnom trofoblastu i posteljicama žena sa preeklampsijom (59). Na animalnom modelu pokazano je da je prekomerna ekspresija HIF- 1α udružena sa hipertenzijom, proteinurijom, zastojem u rastu ploda i poremećajem diferencijacije trofoblata od proliferativnog ka invazivnom (60,61). Pored toga, inhibicija HIF- 1α od strane 2-methoxyestradiola, metabolita estradiola koji destabilizuje HIF- 1α , dovodi do smanjene sinteze solubilne fms-slične tirozin kinaze 1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1 - sFlt-1), koji je potentan antiangiogeni faktor (62).

1.4.1.2. OKSIDATIVNI STRES

Povećan oksidativni stres prisutan je i kod nekomplikovanih trudnoća. Slobodni radikali kiseonika (Reactive oxygen species - ROS), kontrolisani od strane antioksidanasa, važni su za normalan tok trudnoće i razvoj ploda (63,64). U slučaju poremećaja antioksidantnog sistema, oksidativni stres može dovesti do ozbiljnih komplikacija u trudnoći, kao što su preeklampsija, gestacijski dijabetes melitus, intrauterini zastoj u rastu ploda, pobačaj ili prevremeni porođaj (63–65). Povećan oksidativni stres udružen je sa poremećenim lipidnim statusom, što može izazvati oksidativne modifikacije lipida. U tom slučaju, kod komplikovanih trudnoća, javlja se povećanje lipidnog peroksida (63,64,66,67). Poremećaj lipidnog statusa, oksidativni stres i inflamacija predstavljaju molekularne medijatore endotelne disfunkcije, koja vodi preeklampsiji i drugim komplikacijama u trudnoći (63,66,68,69).

U uslovima smanjene koncentracije kiseonika, povećava se oksigenacija preko majčine krvi, što je uslov za normalnu placentaciju. Povremena hipoksija i reoksigencija izazivaju poremećaj invazije spiralnih arterija, što može prouzrokovati oksidativni stres. Na molekularnom nivou, posteljice kod preeklampsije pokazuju neravnotežu između slobodnih radikala kiseonika (reactive oxygen species - ROS) i antioksidanasa (70,71). Oksidativni stres može dovesti do povećane transkripcije antiangiogenih faktora, kao što je sFlt-1 (72). Kod trudnica sa preeklampsijom, placentni antioksidativni mehanizmi su oslabljeni u poređenju sa normalnim trudnoćama, što se najčešće manifestuje smanjenom ekspresijom superoksid dismutaze i glutation peroksidaze (73). Međutim, pokušaji primene terapije antioksidansima, kao što su vitamin E i vitamin C, nisu uticali na tok bolesti, što ukazuje da ROS nemaju velikog uticaja u razvoju preeklampsije (74,75). ROS mogu nastati i iz mitohondrijalnog stresa. Pokazana je smanjena aktivnost enzima citohrom-C-oksidge u sinciotrofoblastnim ćelijama kod trudnica sa preeklampsijom, što je u korelaciji sa povećanom placentnom ekspresijom sFlt-1 (76).

Stres endoplazmatskog retikuluma, koji nastaje usled ishemijsko-reperfuzijskih povreda, drugi je mogući izvor oksidativnog stresa (77,78). Primećen je u decidui i posteljicama pacijentkinja sa zastojem u rastu ploda i preeklampsijom. Smatra se da pokreće apoptozu decidualnih ćelija i citotrofoblata neadekvatnom aktivacijom proteina (79,80). Novija ispitivanja ukazuju da poremećaj

homeostaze endoplazmatskog retikuluma negativno utiče na transkripciju placentnog faktora rasta (Placental growth factor – PlGF), proangiogenog faktora, za koji se misli da ima centralnu ulogu u patogenezi preeklampsije (80–82).

1.4.1.3. HEM-OKSIGENAZA I DRUGI ENZIMSKI POREMEĆAJI

Postoji više dokaza da Hem-oksigenaza (Heme-oxygenase - HO) igra važnu ulogu u razvoju i funkciji posteljice (83–85).

Smatra se da na trofoblastnu invaziju i remodelovanje spiralnih arterija utiče i korin (Corin), transmembranski enzim, koji dovodi do lokalne aktivacije atrijalnog natriuretičkog peptida (86). Kod preeklampsije pokazano je da su povišeni i korin i atrijalni natriuretički peptid (87,88).

U posteljicama žena sa HPD pronađene su niže vrednosti enzima katehol-O-metil transferaze (catechol-O-methyl transferase - COMT) (89), dok je kod žena sa normalnim trudnoćama pronađena povećana koncentracija 2-methoxyestadiola, razgradnog produkta estradiola pod dejstvom COMT-a (90).

1.4.1.4. NK ČELIJE I POREMEĆAJ PLACENTACIJE

Uterine NK ćelije (natural killer cells – NK), najverovatnije imaju ulogu u poremećaju placentacije, kakav se javlja kod preeklampsije (91). One, za razliku od perifernih NK ćelija, nisu citotoksične (92,93). U decidui utiču na dubinu placentacije, remodelovanje spiralnih arterija i trofoblastnu invaziju (94,95). Inhibicijom uterinih NK ćelija od strane glavnog kompleksa histokompatibilnosti (major histocompatibility complex – MHC) dolazi do poremećaja remodelovanja spiralnih arterija (96).

1.4.2. DRUGI STADIJUM: “MATERNALNI SINDROM”

1.4.2.1. POREMEĆAJ CIRKULIŠUĆIH ANGIOGENIH FAKTORA

Analizom posteljica trudnica sa preeklampsijom, nađene su povišene vrednosti antiangiogenog proteina sFlt-1 (26,97,98). Antiangiogena svojstva sFlt-1 ispoljava inhibirajući aktivnost proangiogenih proteina- vaskularnog endotelnog faktora rasta (Vascular endothelial growth factor – VEGF) i PlGF (99). Važnu ulogu u održavanju funkcije endotelnih ćelija ima VEGF (100). Familiji VEGF pripada PlGF, koji je važan za proces angiogeneze (101). Više studija ukazuje da su vrednosti sFlt-1 povišene, a PlGF smanjene kod žena sa preeklampsijom (98,102). Vrednosti sFlt-1 su povišene, a PlGF snižene nekoliko nedelja pre postavljanja dijagnoze i pojave kliničkih simptoma preeklampsije (102,103). Ovaj podatak ukazuje da kod njih postoji poremećaj balansa antiangiogenih i proangiogenih proteina. Pored toga, poremećaj angiogenih faktora u plazmi majke korelira sa težinom bolesti i lošim ishodom trudnoća (104,105).

Solubilni endoglin (Soluble endoglin - sENG) je drugi antiangiogeni protein, čije su vrednosti povišene u serumu žena sa preeklampsijom. On je inhibitor transformišućeg faktora rasta $\beta 1$ (Transforming growth factor $\beta 1$ – TGF- $\beta 1$) (26,106). Njegove vrednosti povišene su oko 2 meseca pre kliničkog ispoljavanja bolesti, koreliraju sa težinom bolesti i smanjuju se nakon porođaja (103,107).

1.4.2.2. INFLAMATORNI CITOKINI I POREMEĆAJ IMUNIH ČELIJA

Preeklampsija predstavlja proinflamatorno stanje.

Sinciciotrofoblast, bogat sFlt-1 i sENG, može izazvati inflamatorni odgovor (26,108,109).

Interleukin 10 (IL-10), citokin koji dovodi do diferencijacije T ćelija u T helper ćelije tip 2, odgovoran je za neutralizaciju proinflamatornih citokina, angiotenzin II receptorskih autoantitela (angiotenzin II receptor 1 autoantibodies – AT1-AA), placentnih slobodnih radikala kiseonika (ROS) i endotelina-1 (endothelin-1 – ET1) (110). Kod pacijentkinja sa preeklampsijom postoji poremećaj regulacije balansa IL-10 i proinflamatornih citokina (111–113), uterinih i cirkulišućih NK ćelija (114) i mononukleara u perifernoj krvi. Ispitivanjem mononuklearnih ćelija u perifernoj krvi žena sa preeklampsijom, mnogi autori pronašli su smanjenu sekreciju IL-10, što utiče na poremećaj diferencijacije T ćelija (115–117). Poremećaj trofoblastne invazije kod pacijentkinja sa preeklampsijom, može se objasniti većim brojem Th1 ćelija, za razliku od normalnih trudnoća, kod kojih je veći broj Th2 ćelija (118–120).

Preeklampsija se prema nekim autorima može povezati i sa povećanim nivoom komplementa i genetskim mutacijama u C3 komponenti komplementa (121–123).

1.4.2.3. SISTEM RENIN-ANGIOTENZIN

Postoje dokazi da ulogu u patogenezi preeklampsije ima poremećaj u sistemu renin-angiotenzin-aldosteron (124). U odnosu na normalne trudnoće, kod žena sa preeklampsijom postoji povećana senzitivnost angiotenzina II, uprkos smanjenoj koncentraciji cirkulišućeg renina i angiotenzina II (125,126). Jedan od potencijanih mehanizama koji objašnjava povećanu senzitivnost angiotenzina II prisustvo je cirkulišućih autoantitela na AT1 u serumu pacijentkinja sa preeklampsijom (127,128). Anti-AT1-AA, koji nastaje kao odgovor na placentnu ishemiju i sistemsku inflamaciju, stimuliše placentnu produkciju antiangiogenih faktora sFlt-1 i sENG (129,130). Konačno, CD19+CD5+ ćelije, kao i aktivnost anti-AT1-AA, povišeni su u serumu pacijentkinja sa preeklampsijom, što ukazuje na imunu ulogu B limfocita (131). Sve navedeno ukazuje da anti-AT1-AA nastaju od subpopulacije CD19+CD5+ kao odgovor na placentnu ishemiju i sistemsku inflamaciju, što može dovesti do produkcije antiangiogenih faktora i razvoja hipertenzije.

1.4.2.4. SIMPATIČKI NERVNI SISTEM

Simpatički nervni sistem može imati ulogu u patogenezi preeklampsije. Primećena je povećana mišićna aktivnost kod žena sa preeklampsijom, stimulisana simpatičkim nervnim sistemom, za razliku od žena sa normalnim trudnoćama, trudnoćama sa hipertenzijom i žena koje nisu trudne (132,133). Kod žena sa preeklampsijom, postoji smanjena senzitivnost barorefleksa i pojačan antihipertenzivni odgovor na neselektivne blokatore adrenergičkih receptora (134,135).

1.4.2.5. MATERNALNI DOPRINOS BOLESTI

Gojaznost i dijabetes melitus, kao i još neke maternalne karakteristike, povećavaju rizik za razvoj preeklampsije (25,136). Prema nekim autorima primena Metformina, leka koji se koristi kao terapija kod dijabetes melitusa tip 2, dovodi do smanjenja sFlt-1 (137). Primena ovog leka uticala je na smanjenje rizika od pojave hipertenzije, ali ne i od preeklampsije (138).

Vaskularna disfunkcija koja postoji pre trudnoće, na primer, kao kod žena sa hroničnom hipertenzijom, ne samo da ugrožava placentnu perfuziju, već povećava i placentni odgovor na ishemiju, kao i vaskularni odgovor na antiangiogene faktore kao što je sFlt-1 (26).

Hronične bolesti bubrega povezuju se sa povećanim rizikom od razvoja preeklampsije. Bubrežna disfunkcija utiče na hemodinamsku adaptaciju u trudnoći, dovodeći do poremećaja placentne perfuzije i preeklampsije (139).

1.5. DIJAGNOSTIKOVANJE PREEKLAMPSIJE

Ne postoji pouzdan test kojim bi se u ranoj trudnoći predvideo razvoj preeklampsije (20,140–142). Pažnja se usmerava na ranu kliničku detekciju, odnosno praćenje pojave simptoma i znakova preeklampsije prilikom svakog pregleda.

Preeklampsija se može dijagnostifikovati kada se kod prethodno normotenzivne trudnice, posle 20. nedelje gestacije, razvije hipertenzija (sistolni pritisak ≥ 140 mmHg i/ili dijastolni pritisak ≥ 90 mmHg), uz prisustvo najmanje jednog od sledećih stanja (21,28,29):

- ❖ Proteinurije (npr. ≥ 0.3 g proteina / 24h u urinu; odnos proteini:kreatinin ≥ 30 mg/mol)
- ❖ Znakova disfunkcije organa majke, kao što su akutna bubrežna insuficijencija (kreatinin ≥ 90 umol/L; 1mg/dL), poremećaj funkcije jetre (povišene transaminaze >40 IU/L) sa ili bez bola u epigastrijumu ili ispod desnog rebarnog luka, neurološke komplikacije (npr. eklampsija, poremećaj mentalnog statusa, gubitak vida, moždani udar, klonički grčevi, teške glavobolje i prisustvo skotoma) ili hematološke komplikacije (trombocitopenija – trombociti $<150.000/\mu$ L, diseminovana intravaskularna koagulacija, hemoliza) ili
- ❖ Utreroplacentne disfunkcije (npr. intrauterini zastoj u rastu ploda, patološki doplerski talasi protoka kroz umbilikalne arterije ili intrauterina smrt ploda).

Ne postoji mogućnost pouzdane predikcije i detekcije preeklampsije, pre nego što postane simptomatska, a lek ne postoji, osim porođaja, pa identifikacija trudnica sa faktorima rizika za preeklampsiju povećava mogućnost pravovremenog postavljanja dijagnoze. Rano postavljanje dijagnoze može poboljšati maternalni i perinatalni ishod obezbeđivanjem adekvatne terapije (npr. primena kortikosteroida u cilju maturacije fetalnih pluća, terapija hipertenzije i porođaj). Kako bi se smanjila učestalost preeklampsije i drugih komplikacija, kod visokorizičnih trudnica može biti od značaja uvođenje niskih doza Aspirina krajem prvog trimestra.

1.5.1. RUTINSKO MERENJE KRVNOG PRITISKA U TRUDNOĆI

Svaka trudnica je pod rizikom za preeklampsiju. Zbog toga se savetuje merenje krvnog pritiska prilikom svakog pregleda (20,143). S obzirom da se preeklampsija ne razvija pre 20. nedelje gestacije, rano merenje daje uvid u bazalne vrednosti krvnog pritiska. Krvni pritisak može se lako i tačno meriti, a pravovremeno otkrivanje i lečenje hipertenzije i preeklampsije može dovesti do smanjenja maternalnog i perinatalnog morbiditeta i mortaliteta (20,144).

1.5.2. IDENTIFIKACIJA VISOKORIZIČNIH TRUDNICA

Evaluacija i identifikacija visokorizičnih trudnica u ranoj trudnoći na osnovu faktora rizika od izuzetne je važnosti. Određivanje faktora rizika na osnovu različitih kliničkih i demografskih faktora daje mogućnost individualne procene rizika, neophodnost intenzivnijeg praćenja ili uvođenje profilaktičkih mera (npr. već pomenute niske doze Aspirina) (20,28,145).

1.5.2.1. FAKTORI RIZIKA

Prema ranije objavljenim preporukama, faktora rizika za preeklampsiju su (20,29,33,34,142,146–149):

- ❖ Hipertenzija ili preeklampsija u prethodnoj trudnoći
- ❖ Hronična hipertenzija
- ❖ Hronične bolesti bubrega
- ❖ Dijabetes melitus tip 1 ili tip 2
- ❖ Autoimune bolesti
 - Antifosfolipidni sindrom (APL - Antiphospholipid syndrome)
 - Sistemski eritemski lupus (SLE - Systemic Lupus Erythematosus)
- ❖ Hronične vaskularne bolesti
- ❖ Višeploidne trudnoće
- ❖ Trombofilije
- ❖ Nuliparitet
- ❖ Starost preko 35/40 godina
- ❖ $BMI \geq 30/35 \text{ kg/m}^2$
- ❖ Pozitivna porodična anamneza preeklampsije (kod majke ili sestre)
- ❖ Sociodemografske karakteristike majke
 - Afroamerikanci
 - Nizak socioekonomski status
- ❖ Personalni faktori rizika
 - Niska težina na rođenju
 - Prethodna trudnoća sa lošim ishodom
 - Period između trudnoća duži od 10 godina
- ❖ Trudnoća ostvarena vantelesnom oplodnjom (IVF - In Vitro Fertilisation)

Najčešći faktori rizika koji se povezuju sa preeklampsijom su antifosfolipidni sindrom (APL) i pozitivna anamneza preeklampsije. Značajni faktori su hronična hipertenzija, pregestacijski dijabetes mellitus, indeks telesne mase (BMI) $> 30 \text{ kg/m}^2$ i višeploidne trudnoće. U nekim radovima kao značajan faktor rizika pominje se i upotreba asistiranih reproduktivnih tehnologija (Assisted Reproductive Technology - ART) (20,150).

1.5.2.2. PREDIKTIVNI MODELI

Na osnovu faktora rizika dobijenih iz anamneze, može se predvideti samo oko 30% žena kod kojih će se razviti preeklampsija (20,151). Iz tog razloga, neprestano se ispituju različiti laboratorijski, ultrazvučni i drugi testovi kojima bi se, uz faktore rizika dobijene iz anamneze, povećala stopa detekcije žena kod koji će se razviti preeklampsija.

Trenutni modeli za procenu rizika imaju nisku pozitivnu prediktivnu vrednost. Jedan od razloga može biti i to što pojedini faktori smanjuju rizik u kalkulaciji, kao što je, na primer, prethodna normotenzivna trudnoća. Drugi razlog može biti taj što modeli za procenu ne razdvajaju rano i kasno nastalu preeklampsiju, iako su za njih različiti uzroci razvoja i različita stopa recidiva.

1.5.2.3. RANA PRENATALNA SELEKCIJA ŽENA SA VISOKIM RIZIKOM

U ranoj trudnoći određivanje gestacijske starosti, praćenje vrednosti krvnog pritiska i rezultata osnovnih laboratorijskih analiza, uključujući broj trombocita, koncentraciju kreatinina, testova za procenu funkcije jetre i proteina u 24h urinu, može biti od pomoći kasnije tokom trudnoće u razlikovanju preeklampsije od drugih oboljenja, koja mogu biti udružena sa sličnim kliničkim znacima ili laboratorijskim nalazima.

Značajno je upoznati pacijentkinje koji su simptomi i znaci preeklampsije i neophodno je redovno praćenje, naročito u slučaju skoka krvnog pritiska (20,152).

1.5.3. BIOMARKERI

1.5.3.1. ANGIOGENI MODULATORI

Angiogeni faktori od značaja za preeklampsiju su vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF - vascular endothelial growth factor) i placentni faktor rasta (PIGF - placental growth factor), a značajni antiangiogeni proteini – solubilni endoglin (solubile endoglin – sENG) i solubilna fms-slična tirozin kinaza 1 (solubile fms-like tyrosine kinase 1 – sFlt-1).

Poremećaj ekspresije angiogenih modulatora smatra se važnim u patogenezi difuznog oštećenja endotela i povećane propustljivosti kapilara, što je osnovna patofiziološka karakteristika preeklampsije.

Ishemijski trofoblast, koji je karakterističan kod preeklampsije, povećava proizvodnju antiangiogenih proteina (sENG, sFlt-1) i smanjuje proizvodnju angiogenih proteina (VEGF, PIGF). Apsolutne vrednosti VEGF (20,102,153–155), PIGF (20,102,153), sFlt-1 (20,98,102,107,153,156–160) i sENG (20,107,157–159,161) u maternalnom serumu i urinu se menjaju nekoliko nedelja do nekoliko meseci pre kliničkog ispoljavanja preeklampsije, koreliraju sa težinom bolesti i normalizuju se nakon porođaja.

Kod žena sa preeklampsijom, najčešće, vrednosti angiogenih faktora (PIGF i VEGF) niže su, a antiangiogenih faktora (sFlt-1 i sENG) više. Ispitivanje angiogenih (PIGF i VEGF) i antiangiogenih faktora (sFlt-1 i sENG) u predikciji preeklampsije, bilo samih ili u kombinaciji, kod trudnica pre 30. nedelje gestacije, nije dalo zadovoljavajuće rezultate. Nisu se pokazali kao dobri prediktori u prvom trimestru, a bolje prediktivne sposobnosti pokazane se posle 30. nedelje gestacije (20,162).

U kliničkoj praksi za predikciju preeklampsije, koja se nije razvila u skorijem vremenskom periodu, vrednosti ovih faktora u krvi i urinu nisu se pokazale korisnim.

U ranoj trudnoći vrednosti PIGF u urinu nisu se pokazale kao dobar skrining test. Međutim, PIGF ima prognostičku vrednost ukoliko se koristi u drugoj polovini trudnoće. Nakon 25. nedelje

gestacije, kod trudnica kod kojih će se razviti preeklampsija, niže su vrednosti PIGF u urinu, nego kod trudnica kod kojih neće doći do razvoja preeklampsije. Između 21. i 32. nedelje gestacije, vrednosti PIGF u urinu pokazale su se kao dobar prediktor za pretermijske preeklampsije, a manje pouzdan prediktor za termijske (20,162–167).

Odnos sFlt-1:PIGF je možda najbolji prediktor preeklampsije u odmakloj, ali nije dovoljno pouzdan u ranoj trudnoći. Nivoi ova dva markera se ne menjaju značajano do druge polovine trudnoće kod trudnica kod kojih će se razviti preeklampsija. Najveće promene uočavaju se u trećem trimestru (20,168).

1.5.3.2. DRUGI LABORATORIJSKI TESTOVI

Postoje radovi koji ukazuju da abnormalne serumske koncentracije plazma proteina-A vezanog za trudnoću (pregnancy-associated plasma protein A - PAPP-A), kao i abnormalne vrednosti slobodne ćelijske DNK (free-cell DNA) u prvom trimestru, imaju prediktivnu vrednost za loš ishod trudnoće, uključujući preeklampsiju (20,169–174). Ova povezanost nije dovoljno jaka da bi se PAPP-A i free-cell DNA primenjivali u rutinskoj praksi, ali se ovi biomarkeri koriste kao elementi u prediktivnim modelima.

1.5.4. MERENJE DOPLERSKIH INDEKSA UTERINIH ARTERIJA

Na osnovu meta-analiza, doplerski indeksi uterinih arterija mogu ukazivati koje žene su pod povećanim rizikom za razvoj preeklampsije (20,175–177). Iako se teži da se razvoj preeklampsije predvidi u prvom trimestru, značajan broj autora ne savetuje da se ova merenja tada koriste kao skrining, zbog velikog broja lažno pozitivnih rezultata (20,178–182).

U normalnim trudnoćama, otpor protoka kroz uterine arterije smanjuje se sa napredovanjem trudnoće. Povećan otpor za gestacijsku starost, rana je radiografska karakteristika preeklampsije i ukazuje da visok otpor postoji zbog neadekvatne diferencijacije trofoblasta, što dovodi do defektne invazije spiralnih arterija i nemogućnosti da se ti sudovi transformišu u sudove niskog otpora (20).

Postoje dve vrste doplerskih analiza uterinih arterija u predikciji preeklampsije, kao i drugih stanja udruženih sa poremećajem placentacije (npr. zastoj u rastu ploda, gubitak trudnoće) (20):

1. prisustvo ili odsustvo dijastolnog useka - “notcha” (jednostrano ili obostrano) u uterinim arterijama i

2. indeski protoka (npr. visok rezistentni ili pulzatilni indeks, odnos sistole i dijastole).

Prema najvećem broju autora, bolje je doplerske indekse uterinih arterija koristiti za predikciju preeklampsije u drugom, nego u prvom trimestru. Za predikciju u drugom trimestru, bolje je koristiti pulzatilni indeks i prisustvo dijastolnog “notcha”, a za tešku preeklampsiju u drugom trimestru rezistentni indeks (20,175).

Teško je porediti studije koje u predikciji preeklampsije koriste doplerske indekse uterinih arterija, jer se primenjuju različite tehnike merenja, definicije patološkog protoka, različite su populacije, gestacijska starost u vreme merenja i kriterijumi za postavljanje dijagnoze preeklampsije (20).

1.5.5. PREDIKTIVNI MODELI ZA PROCENU RIZIKA

Specifične karakteristike trudnice, doplerska ispitivanja i biomarkeri u serumu, koriste se u modelima za procenu rizika. Najčešće se koriste demografski podaci, podaci iz lične, porodične i opstetričke anamneze, vrednosti BMI, visine srednjeg arterijskog pritiska, doplerski indeksi uterinih arterija i biomarkeri (npr. PAPP-A, PlGF, sFlt-1 i dr). Većina istraživača koristi različite varijable u logističkoj regresionoj analizi za procenu najboljeg modela za određivanje individualnog rizika za razvoj preeklampsije u ranoj trudnoći (20,183). Senzitivnost ovih modela generalno je viša nego kada se koriste pojedinačni faktori rizika (20,184). Trudnice kod kojih je visok rizik za preeklampsiju, trebalo bi da budu informisane o simptomima i znacima preeklampsije, kako bi blagovremeno obavestile ginekologa o pojavi potencijalnih kliničkih manifestacija, a u cilju pravovremenog započinjanja lečenja. Pojedini kliničari, kod visokorizičnih pacijentkinja, profilaktički uvode u terapiju niske doze Aspirina krajem prvog trimestra.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja bili su:

1. Identifikovanje i analiza prediktivne vrednosti biohemijskih parametara u proceni rizika za nastanak preeklampsije.
2. Identifikovanje i analiza prediktivne vrednosti ultrasonografskih parametara u proceni rizika za nastanak preeklampsije.

3. MATERIJAL I METODE

Studija je sprovedena kao prospektivna kohortna studija u periodu od 01.06.2016. do 31.08.2018. godine na Odeljenju visokorizičnih trudnoća, Ginekološko-akušerske klinike „Narodni front“ u Beogradu. Ispitivanje je odobreno od strane Etičkog odbora GAK „Narodni front“, broj 24/55-5. Sve ispitanice potpisale su informativni pristanak za učešće u studiji.

3.1. ISPITIVANA POPULACIJA

Pacijentkinje su uključene u studiju na osnovu podataka dobijenih iz anamneze, ultrazvučnih i doplerskih merenja i kliničkog pregleda tokom rutinskog skrininga prvog trimestra na aneuploidije, koji se sprovodi između 11⁺⁰ i 13⁺⁶ nedelje gestacije. Sve pacijentkinje ispunjavale su prethodno definisane kriterijume za uključivanje u studiju. Kod trudnica koje su ispunjavale kriterijume za ulazak u studiju rađene su dodatne laboratorijske analize iz seruma i urina.

Kontrolni pregledi vršeni su tokom drugog (22-24. nedelje gestacije), ranog trećeg (28-32. nedelje gestacije) i kasnog trećeg trimestra (36-38. nedelje gestacije). Kod svih ispitanica prilikom kontrola rađeni su klinički, ultrazvučni i doplerski pregledi, kao i laboratorijske analize.

3.1.1. KRITERIJUMI ZA UKLJUČIVANJE

Kriterijumi za uključivanje u studiju bili su:

- ❖ starost preko 18 godina
- ❖ jednoplodna trudnoća
- ❖ najmanje jedan faktor visokog i/ili dva faktora umerenog rizika

3.1.2. KRITERIJUMI ZA ISKLJUČIVANJE

Kriterijumi za isključivanje iz studije podrazumevali su:

- ❖ višeploidne trudnoće
- ❖ pobačaj i/ili intrauterusna smrt ploda pre 24. nedelje gestacije
- ❖ fetalne aneuploidije
- ❖ strukturne anomalije ploda

3.1.3. FAKTORI RIZIKA ZA PREEKLAMPSIJU

Faktori (visokog i umerenog) rizika ove studije procenjeni su prema preporukama „National Institute for Health and Care Excellence“ (NICE), „American College of Obstetricians and Gynecologists“ (ACOG) i “International Federation of Gynecology and Obstetrics” (FIGO), a modifikovani su i prilagodjeni našoj populaciji (29,33,34,142,148,149).

3.1.3.1. FAKTORI RIZIKA PREMA „NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE“ (NICE)

Faktori rizika prema „National Institute for Health and Care Excellence“ (NICE) mogu se podeliti na faktore visokog i umerenog rizika (33,148).

Faktori visokog rizika za preeklampsiju su:

- ❖ Hipertenzija ili preeklampsija u prethodnoj trudnoći
- ❖ Hronična hipertenzija
- ❖ Hronične bolesti bubrega
- ❖ Dijabetes melitus tip 1 ili tip 2
- ❖ Autoimune bolesti
- ❖ Hronične vaskularne bolesti
- ❖ Višepodne trudnoće

Faktori umerenog rizika za preeklampsiju su:

- ❖ Nuliparitet
- ❖ Starost preko 40 godina
- ❖ BMI ≥ 35 kg/m²
- ❖ Pozitivna porodična anamneza preeklampsije
- ❖ Period između trudnoća duži od 10 godina

3.1.3.2. FAKTORI RIZIKA PREMA „AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS“ (ACOG)

Faktori rizika prema „American College of Obstetricians and Gynecologists“ (ACOG) su (34,148,149):

- ❖ Preeklampsija u prethodnoj trudnoći
- ❖ Višepodne trudnoće
- ❖ Hronične bolesti bubrega
- ❖ Autoimune bolesti
 - Antifosfolipidni sindrom (APL - Antiphospholipid syndrome)
 - Sistemski eritemski lupus (SLE - Systemic Lupus Erythematosus)
- ❖ Dijabetes melitus tip 1 ili tip 2
- ❖ Hronična hipertenzija
- ❖ Trombofilije
- ❖ Nuliparitet
- ❖ Starost preko 35 godina
- ❖ BMI ≥ 35 kg/m²
- ❖ Pozitivna porodična anamneza preeklampsije
- ❖ Sociodemografske karakteristike majke
 - Afroamerikanci
 - Nizak socioekonomski status
- ❖ Personalni faktori rizika
 - Niska težina na rođenju
 - Prethodna trudnoća sa lošim ishodom
 - Period između trudnoća duži od 10 godina
- ❖ Trudnoća ostvarena vantelesnom oplodnjom (IVF - In Vitro Fertilisation)

3.1.3.3. FAKTORI RIZIKA PREMA “INTERNATIONAL FEDERATION OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS” (FIGO)

Faktori rizika prema “International Federation of Gynecology and Obstetrics” (FIGO) su (29,142):

- ❖ Starost preko 35 godina
- ❖ Nuliparitet
- ❖ Preeklampsija u prethodnoj trudnoći
- ❖ Period između trudnoća kraći od 12 ili duži od 72 meseca
- ❖ Trudnoća ostvarena pomoću asistiranih reproduktivnih tehnologija (ART – Assisted Reproductive Technology)
- ❖ Pozitivna porodična anamneza preeklampsije
- ❖ BMI ≥ 30 kg/m²
- ❖ Rasa
 - Afroamerikanci
 - Azijati (stanvnici južne Azije)
- ❖ Prisustvo komorbiditeta
 - Dijabetes melitus tip 1 ili tip 2
 - Gestacijski dijabetes melitus
 - Hronična hipertenzija
 - Hronične bolesti bubrega
 - Autoimune bolesti
 - Sistemska eritematozna bolest (SLE - Systemic Lupus Erythematosus)
 - Antifosfolipidni sindrom (APS - Antiphospholipid syndrome)

3.1.3.4. FAKTORI RIZIKA STUDIJE

Faktori rizika ove studije procenjeni su prema prethodno pomenutim preporukama NICE, ACOG i FIGO, a modifikovani i prilagodjeni našoj populaciji.

3.1.3.4.1. FAKTORI VISOKOG RIZIKA STUDIJE

Faktori visokog rizika za preeklampsiju studije su:

- ❖ Preeklampsija u prethodnoj trudnoći
- ❖ Hipertenzija u prethodnoj trudnoći
- ❖ Hronična hipertenzija
- ❖ Hronične bolesti bubrega
- ❖ Dijabetes melitus tip 1 i tip 2
- ❖ Autoimune bolesti
 - Sistemski eritemski lupus (SLE - Systemic Lupus Erythematosus)
 - Antifosfolipidni sindrom (APL - Antiphospholipid syndrome)
- ❖ Trombofilije
 - Mutacija faktora V koagulacije – Leiden
 - Mutacija faktora II Protrombin gena
 - Deficit Antitrombina III
 - Deficit proteina C
 - Deficit proteina S
- ❖ Patološki protok kroz uterine arterije (Mean Pi AUt iznad 90. percentila)

3.1.3.4.2. FAKTORI UMERENOG RIZIKA STUDIJE

Faktori umerenog rizika za preeklampsiju studije su:

- ❖ Prva trudnoća (nuliparitet)
- ❖ Starost trudnice preko 40 godina
- ❖ Indeks telesne mase (BMI - Body Mass Index) preko 30 kg/m²
- ❖ Pozitivna porodična anamneza preeklampsije
- ❖ Period između trudnoća duži od 10 godina

3.2. KRITERIJUMI ZA POSTAVLJANJE DIJAGNOZE

Tokom trudnoće praćena je pojava hipertenzije, preeklampsije, preeklampsije superponirane na hroničnu hipertenziju, pobaćaji, intrauterusni zastoj u rastu ploda i intrauterusna smrt ploda. Dijagnoze postavljane su na osnovu objavljenih (publikovanih) smernica (29,185).

3.2.1. GESTACIJSKA HIPERTENZIJA

Gestacijska hipertenzija dijagnostikovana je kada je kod prethodno normotenzivne trudnice, nakon 20. nedelje gestacije, sistolni pritisak bio ≥ 140 mmHg i/ili dijastolni pritisak ≥ 90 mmHg, izmeren najmanje 2 puta u razmaku od 4 do 6h, u odsustvu proteinurije (29).

3.2.2. HRONIČNA HIPERTENZIJA

Hronična hipertenzija je dijagnostikovana prisustvom sistolnog pritiska ≥ 140 mmHg i/ili dijastolnog pritiska ≥ 90 mmHg kod trudnica kod kojih je hipertenzija postojala pre trudnoće ili se razvila pre 20. nedelje gestacije (186).

3.2.3. PREEKLAMPSIJA

Preeklampsija može biti novonastala ili superponirana na hroničnu hipertenziju.

Novonastala preeklampsija se definiše kao gestacijska hipertenzija, praćena najmanje jednim od sledećih stanja koja ukazuju na poremećaj funkcije organa majke (29):

- ❖ Proteinurija
 - Odnos proteina i kreatinina u urinu ≥ 0.3 mg/mg ili
 - Proteini u 24-ćasovnom urinu ≥ 0.3 g
- ❖ Disfunkcija maternalnih organa u smislu renalne insuficijencije
 - Kreatinin > 1.02 mg/dL; ≥ 90 μ mol/L;
 - Poremećaj funkcije jetre (porast transaminaza >40 IU/L) sa ili bez bola ispod desnog rebarnog luka ili u epigastrijumu
 - Neurološke komplikacije (eklampsija, poremećaj mentalnog statusa, gubitak vida, moždani udar, klonićki grćevi, teške glavobolje i prisustvo skotoma)
 - Hematološke komplikacije (trombocitopenija – trombociti $<150.000/\mu$ L, diseminovana intravaskularna koagulacija, hemoliza)
- ❖ Uteroplacentna disfunkcija
 - Intrauterusni zastoj u rastu ploda
 - Promene dopler indeksa u arteriji umbilicalis (naroćito kada su praćene patološkim protokom u uterinim arterijama)
 - Intrauterusna smrt ploda

Preeklampsija superponirana na hroničnu hipertenziju podrazumeva da se kod žena sa hroničnom esencijalnom hipertenzijom pojavi bilo koji od gore navedenih znakova disfunkcije organa karakteristićnih za preeklampsiju (29).

3.2.4. INTRAUTERUSNI ZASTOJ U RASTU PLODA

Intrauterusnim zastojem u rastu ploda klasifikovana je svaka trudnoća kod koje je telesna masa ploda bila ispod 10. percentila za odgovarajuću gestacijsku starost, a kod koje je starost trudnoće određena ranim ultrazvučnim pregledom (187).

3.2.5. INTRAUTERUSNA SMRT PLODA

Intrauterusna smrt ploda dijagnostikovana je kada je ultrazvučno potvrđeno odsustvo srčane radnje ploda nakon 24. nedelje gestacije (188).

3.3. DEMOGRAFSKI I ANAMNESTIČKI PODACI

Prilikom prvog pregleda prikupljeni su sledeći demografski i anamnestički podaci:

- ❖ Životna dob
- ❖ Način koncepcije
- ❖ Paritet
- ❖ Pobačaji
- ❖ Prethodni prevremeni porođaji
- ❖ Postojanje hronične hipertenzije
- ❖ Hronične bolesti bubrega
- ❖ Pregestacijski dijabetes melitus
- ❖ Autoimune bolesti
- ❖ Trombofilije
- ❖ Prisustvo drugih hroničnih bolesti
- ❖ Komplikacije u prethodnoj trudnoći i porođaju
- ❖ Hipertenzija i/ili preeklampsija u prethodnoj trudnoći
- ❖ Gestacijski dijabetes melitus u prethodnoj trudnoći
- ❖ Preeklampsija u porodičnoj anamnezi
- ❖ Korišćenje lekova
- ❖ Pušenje
- ❖ Fizička aktivnost
- ❖ Obrazovanje

3.4. KLINIČKI PREGLED

Klinički pregled trudnice obavljao se 4 puta tokom trudnoće, u prvom, drugom, ranom trećem i kasnom trećem trimestru.

3.4.1. KLINIČKI PREGLED U PRVOM TRIMESTRU

Prilikom prvog kliničkog pregleda, između 11. i 14. nedelje gestacije, mereni su:

- ❖ Arterijski krvni pritisak
- ❖ Telesna masa trudnice
- ❖ Telesna visina trudnice

Na osnovu dobijenih merenja računati su:

- ❖ Srednji arterijski pritisak (Mean Arterial Pressure – MAP)
- ❖ Indeks telesne mase (Body Mass Index - BMI).

3.4.1.1. SREDNJI ARTERIJSKI PRITISAK (MEAN ARTERIAL PRESSURE – MAP)

Srednji arterijski pritisak meren je po standardizovanom protokolu. Krvni pritisak meren je sertifikovanim automatskim meračem Beurer BM 85 (Beurer GmbH, Ulm, Germany). Pacijentkinje su bile u sedećem položaju sa rukama položenim u nivou srca. Pritisak je meren nakon odmora od 5 minuta na obe ruke istovremeno. Pravljeni su najmanje 2 merenja, sa razmakom od 1 minuta između merenja. Merenja su ponavljana sve dok nije postignuta stabilnost merenja, odnosno dok razlika između dva uzatopna merenja u sistolnim pritiscima nije bila manja od 10 mmHg, a u dijastolnim manja od 6 mmHg (29,189). Na osnovu srednjih vrednosti pritiska obe ruke pojedinačno, izračunavana je srednja vrednost krvnog pritiska na osnovu formule:

$$MAP = \text{dijastolni pritisak} + \frac{\text{sistolni pritisak} - \text{dijastolni pritisak}}{3}$$

3.4.1.2. INDEKS TELESNE MASE (BODY MASS INDEX - BMI)

Indeks telesne mase računat je na osnovu formule:

$$BMI = \frac{(\text{težina u kg})}{(\text{visina u m})^2}$$

Kao gojazne klasifikovane su pacijentkinje sa BMI preko 30 kg/m².

3.4.2. KLINIČKI PREGLEDI U DRUGOM I TREĆEM TRIMESTRU

Klinički pregledi u drugom (22-24. nedelje gestacije), ranom i kasnom trećem trimestru (28-32. i 36-38. gestacijske nedelje) obuhvatali su merenja i izračunavanja:

- ❖ Arterijskog krvnog pritiska
- ❖ Telesne mase trudnice
- ❖ Srednjeg arterijskog pritiska (MAP)
- ❖ Porasta telesne mase
- ❖ Indeksa telesne mase (BMI)

3.5. LABORATORIJSKE ANALIZE

Laboratorijske analize rađene su po jednom u prvom, drugom, ranom trećem i kasnom trećem trimestru.

Uzorci krvi prikupljeni su nakon prekonocnog gladovanja (najmanje 12h). Uzorkovanje je vršeno u dva vakutejnera (1 serumski i 1 plazma sa EDTA kao antikoagulansom), centrifugirani na 1500 g 10 min, podeljeni u odgovarajuće alikvote i čuvani do analiziranja na temperaturi -80°C.

Parametri oksidativnog stresa obrađivani su u Zavodu za medicinsku biohemiju Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, odgovarajućim metodama koje se koriste u istraživačke svrhe, sa manuelno pripremljenim reagensima. Sve ostale analize rađene su u Kliničko-biohemijskoj i hematološkoj laboratoriji Ginekološko-akušerske klinike „Narodni front“.

3.5.1. LABORATORIJSKE ANALIZE U PRVOM TRIMESTRU

Laboratorijske analize u prvom trimestru rađene su prilikom prvog pregleda u prvom trimestru (11-14. nedelje gestacije).

3.5.1.1. HEMATOLOŠKI PARAMETRI

Hematološki parametri određeni su na hematološkom brojaču Cell-Dyn 1800 (Abbott Diagnostics, Illinois, USA), a određivani su:

- ❖ Leukociti (WBC - White blood cells)
- ❖ Limfociti (Ly - Lymphocyte)
- ❖ Monociti (Mo - Monocyte)
- ❖ Granulociti (Gr - Granulocyte)
- ❖ Eritrociti (RBC - Red blood cells)
- ❖ Hemoglobin (HGB - Hemoglobin)
- ❖ Hematokrit (HCT - Hematocrit)
- ❖ Prosečni volumen eritrocita (MCV - Mean cell volume)
- ❖ Prosečna količina hemoglobina u eritrocitu (MCH - Mean cell Hemoglobin)
- ❖ Prosečna koncentracija hemoglobina na litar eritrocita (MCHC - Mean cell Hemoglobin concentration)
- ❖ Trombociti (PLT - Platelet)

3.5.1.2. BIOHEMIJSKI PARAMETRI

3.5.1.2.1. BIOHEMIJSKI PARAMETRI U SERUMU

Osnovni biohemijski parametri u serumu određeni su na automatskom biohemijskom analizatoru Beckman AU480 analyser (Beckman Coulter Brea, CA, USA) primenom gotovih komercijalnih testova, a mereni su:

- ❖ Urea
- ❖ Glukoza
- ❖ Ukupni proteini
- ❖ Mokraćna kiselina (AU - Acidum uricum)
- ❖ Kreatinin
- ❖ Bilirubin
- ❖ Gvožđe
- ❖ Visoko senzitivni C-reaktivni protein (hsCRP - High-sensitivity C-reactive Protein)
- ❖ Aspartat amino-transferaza (AST - Aspartate Aminotransferase)
- ❖ Alanin amino-transferaza (ALT - Alanine Aminotransferase)
- ❖ Laktat dehidrogenaza (LDH - Lactate Dehydrogenase)

3.5.1.2.2. BIOHEMIJSKI PARAMETRI U URINU

Biohemijski parametri u urinu određivani su na automatskom biohemijskom analizatoru Beckman AU480 analyser (Beckman Coulter Brea, CA, USA) primenom gotovih komercijalnih testova, a određivani su:

- ❖ Kreatin
- ❖ Klirens kreatinina
- ❖ Proteini u urinu
- ❖ Proteini u 24h urinu

3.5.1.3. PARAMETRI LIPIDNOG STATUSA

Parametri lipidnog statusa određeni su na automatskom biohemijskom analizatoru Beckman AU480 analyser (Beckman Coulter Brea, CA, USA) primenom gotovih komercijalnih testova. Razdvajanje LDL subfrakcija vršeno je metodom vertikalne elektroforeze na poliakrilamidnom gradijent gelu (3-31%), koji omogućava istovremeno razdvajanje ovih čestica na osnovu njihove razlike u veličini, a pod dejstvom istosmerne struje. Elektroforetsko razdvajanje vršeno je u vertikalnoj kadi Hoefer SE 600 Ruby (Amersham Pharmacia Biotech, Vienna, Austria) na 8°C u Tris puferu pH 8.35 (190,191). Od parametara lipidnog statusa određivani su:

- ❖ Ukupni holesterol
- ❖ Lipoproteini male gustine (LDL - Low-Density Lipoprotein Cholesterol)
- ❖ Dijametar i subfrakcije LDL
 - LDL I
 - LDL IIA
 - LDL IIB
 - LDL IIIA
 - LDL IIIB
 - LDL IVA
 - LDL IVB
- ❖ Lipoproteini velike gustine (HDL - High-density Lipoprotein Cholesterol)
- ❖ Trigliceridi (TG – Triglycerides)
- ❖ Apolipoprotein A (APO-A - Apolipoprotein A)
- ❖ Apolipoprotein B (APO-B - Apolipoprotein B)
- ❖ Aterogeni indeks plazme (AIP - Atherogenic index of plasma)

Aterogeni indeks plazme (AIP) izračunavan je prema sledećoj formuli (63):

$$AIP = \log \left(\frac{TG}{HDL - C} \right)$$

3.5.1.4. HORMONI I BIOMARKERI

Hormoni i biomarkeri određeni su korišćenjem komercijalnih testova na imunohemijskom analizatoru Kryptor Compact Plus (ThermoFisher Scientific BRAHMS, Hennigsdorf, Germany). Određivani su:

- ❖ Slobodna beta subjedinica humanog horionskog gonadotropina (Free β-hCG - Free β-human Chorionic Gonadotropin)
- ❖ Plazma protein A vezan za trudnoću (PAPP-A - Pregnancy-associated plasma protein A)
- ❖ Placentni faktor rasta (PlGF - Placental growth factor)
- ❖ Solubilna fms-slična tirozin kinaza 1 (sFlt-1 - Soluble fms-like tyrosine kinase 1)

3.5.1.5. PARAMETRI OKSIDATIVNOG STRESA

Ukupni antioksidativni status (TAS - Total Antioxidant Status) i ukupni oksidativni status (TOS - Total Oxidant Status) mereni su na automatskom analizatoru Ilab 300 Plus metodom po Erelu (192,193) i kolorimetrijskom metodom na automatskom analizatoru Ilab 300 Plus. Koncentracija produkata uznapredovale oksidacije proteina (AOPP - Advanced Oxidation Protein Products) merena je spektrofotometrijom na 340nm prema Witko-Sarsat-u (194). Koncentracija tiol grupa (SH grupe - SH group, Thiol group) određivana je na analizatoru Ilab 300 Plus upotrebom metode po Ellmann-u (195). Od parametara oksidativnog statusa određivani su:

- ❖ Ukupni antioksidativni status (TAS - Total Antioxidant Status)
- ❖ Ukupni oksidativni status (TOS - Total Oxidant Status)
- ❖ Produkti uznapredovale oksidacije proteina (AOPP - Advanced Oxidation Protein Products)
- ❖ Tiol grupe (SH grupe - SH group, Thiol group)

3.5.2. LABORATORIJSKE ANALIZE U DRUGOM I TREĆEM TRIMESTRU

Laboratorijske analize u drugom trimestru rađene su 22-24. nedelje gestacije, u ranom trećem 28-32. i kasnom trećem 36-38. nedelje gestacije.

3.5.2.1. HEMATOLOŠKI PARAMETRI

Hematološki parametri određeni su na hematološkom brojaču Cell-Dyn 1800 (Abbott Diagnostics, Illinois, USA), a određivani su:

- ❖ Leukociti (WBC - White blood cells)
- ❖ Limfociti (Ly - Lymphocyte)
- ❖ Monociti (Mo - Monocyte)
- ❖ Granulociti (Gr - Granulocyte)
- ❖ Eritrociti (RBC - Red blood cells)
- ❖ Hemoglobin (HGB - Hemoglobin)
- ❖ Hematokrit (HCT - Hematocrit)
- ❖ Prosečni volumen eritrocita (MCV - Mean cell volume)
- ❖ Prosečna količina hemoglobina u eritocitu (MCH - Mean cell Hemoglobin)
- ❖ Prosečna koncentracija hemoglobina na litar eritrocita (MCHC - Mean cell Hemoglobin concentration)
- ❖ Trombociti (PLT - Platelet)

3.5.2.2. BIOHEMIJSKI PARAMETRI

3.5.2.2.1. BIOHEMIJSKI PARAMETRI U SERUMU

Osnovni biohemijski parametri u serumu određeni su na automatskom biohemijskom analizatoru Beckman AU480 analyser (Beckman Coulter Brea, CA, USA) primenom gotovih komercijalnih testova, a mereni su:

- ❖ Urea
- ❖ Glukoza
- ❖ Ukupni proteini
- ❖ Mokraćna kiselina (AU - Acidum uricum)
- ❖ Kreatinin
- ❖ Bilirubin
- ❖ Gvožđe
- ❖ Visoko senzitivni C-reaktivni protein (hsCRP - High-sensitivity C-reactive Protein)
- ❖ Aspartat amino-transferaza (AST - Aspartate Aminotransferase)
- ❖ Alanin amino-transferaza (ALT - Alanine Aminotransferase)
- ❖ Laktat dehidrogenaza (LDH - Lactate Dehydrogenase)

3.5.2.2.2. BIOHEMIJSKI PARAMETRI U URINU

Biohemijski parametri u urinu određivani su na automatskom biohemijskom analizatoru Beckman AU480 analyser (Beckman Coulter Brea, CA, USA) primenom gotovih komercijalnih testova, a određivani su:

- ❖ Kreatin
- ❖ Klirens kreatinina
- ❖ Proteini u urinu
- ❖ Proteini u 24h urinu

3.5.2.3. PARAMETRI LIPIDNOG STATUSA

Parametri lipidnog statusa određeni su na automatskom biohemijskom analizatoru Beckman AU480 analyser (Beckman Coulter Brea, CA, USA) primenom gotovih komercijalnih testova. Razdvajanje LDL subfrakcija vršeno je metodom vertikalne elektroforeze na poliakrilamidnom gradijent gelu (3-31%), koji omogućava istovremeno razdvajanje ovih čestica na osnovu njihove razlike u veličini, a pod dejstvom istosmerne struje. Elektroforetsko razdvajanje vršeno je u vertikalnoj kadi Hoefer SE 600 Ruby (Amersham Pharmacia Biotech, Vienna, Austria) na 8°C u Tris puferu pH 8,35 (190,191). Od parametara lipidnog statusa određivani su:

- ❖ Ukupni holesterol
- ❖ Lipoproteini male gustine (LDL - Low-Density Lipoprotein Cholesterol)
- ❖ Dijametar i subfrakcije LDL
 - LDL I
 - LDL IIA
 - LDL IIB
 - LDL IIIA
 - LDL IIIB
 - LDL IVA
 - LDL IVB
- ❖ Lipoproteini velike gustine (HDL - High-density Lipoprotein Cholesterol)
- ❖ Trigliceridi (TG – Triglycerides)
- ❖ Apolipoprotein A (APO-A - Apolipoprotein A)
- ❖ Apolipoprotein B (APO-B - Apolipoprotein B)
- ❖ Aterogeni indeks plazme (AIP - Atherogenic index of plasma)

Aterogeni indeks plazme (AIP) izračunavan je prema sledećoj formuli (63):

$$AIP = \log \left(\frac{TG}{HDL - C} \right)$$

3.5.2.4. HORMONI I BIOMARKERI

Hormoni i biomarkeri određeni su korišćenjem komercijalnih testova na imunohemijskom analizatoru Kryptor Compact Plus (ThermoFisher Scientific BRAHMS, Hennigsdorf, Germany). Određivani su:

- ❖ Plazma protein A vezan za trudnoću (PAPP-A - Pregnancy-associated plasma protein A)
- ❖ Placentni faktor rasta (PIGF - Placental growth factor)
- ❖ Solubilna fms-slična tirozin kinaza 1 (sFlt-1 - Soluble fms-like tyrosine kinase 1)

3.5.2.5. PARAMETRI OKSIDATIVNOG STRESA

Ukupni antioksidativni status (TAS - Total Antioxidant Status) i ukupni oksidativni status (TOS - Total Oxidant Status) mereni su na automatskom analizatoru Ilab 300 Plus metodom po Erelu (192,193) i kolorimetrijskom metodom na automatskom analizatoru Ilab 300 Plus. Koncentracija produkata uznapredovale oksidacije proteina (AOPP - Advanced Oxidation Protein Products) merena je spektrofotometrijom na 340nm prema Witko-Sarsat-u (194). Koncentracija tiol grupa (SH grupe - SH group, Thiol group) određivana je na analizatoru Ilab 300 Plus upotrebom metode po Ellmann-u (195). Od parametara oksidativnog statusa određivani su:

- ❖ Ukupni antioksidativni status (TAS - Total Antioxidant Status)
- ❖ Ukupni oksidativni status (TOS - Total Oxidant Status)
- ❖ Produkti uznapredovale oksidacije proteina (AOPP - Advanced Oxidation Protein Products)
- ❖ Tiol grupe (SH grupe - SH group, Thiol group)

3.6. ULTRAZVUČNA I DOPLERSKA MERENJA

Ultrazvučna i doplerska merenja rađena su transabdominalnim ultrazvučnim pregledom, konveksnom sondom 3-7.5 Mhz na Color Doppler aparatu Voluson E6 Expert (GE Healthcare, Kretztechnik, Zipf, Austria). Ultrazvučna i doplerska merenja izvođena su po jednom u prvom, drugom, ranom trećem i kasnom trećem trimestru.

3.6.1. ULTRAZVUČNA I DOPLERSKA MERENJA U PRVOM TRIMESTRU

Prvi ultrazvučni pregled rađen je 11-14. nedelje gestacije. Trudnoće su bile datirane prema poslednjoj menstruaciji. Ukoliko je postojala razlika veća od 7 dana između ultrazvučnog nalaza (dužina teme-trtica, Crown-rump length - CRL) i poslednje menstruacije, napravljena je korekcija prema CRL-u. Analizirani hemodinamski parametar bila je srednja vrednost pulzatilnog indeksa uterinih arterija (Mean UtA-PI).

3.6.1.1. SREDNJA VREDNOST PULZATILNOG INDEKSA UTERINIH ARTERIJA (MEAN UTA-PI)

Srednja vrednost pulzatilnog indeksa uterinih arterija (Mean UtA-PI) merena je na osnovu kriterijuma Fetal Medicine Foundation (FMF) za analizu uteroplacentne cirkulacije u prvom trimestru. Prilikom doplerskih merenja pulzatilnog indeksa uterinih arterija (UtA-PI), prvo je pronalažen sagitalni presek uterusa, sa identifikacijom cervikalnog kanala i unutrašnjeg ušća grlića materice. Nakon toga, sonda je pomerana iz jedne u drugu stranu u cilju mapiranja uterinih arterija duž grlića u nivou unutrašnjeg ušća. Korišćen je pulsni doplerski talas, sa veličinom kalipera od 2 mm radi obuhvatanja celog krvnog suda, sa uglom insonacije manjim od 30°. Nakon dobijanja najmanje 3 skoro identična uzastopna talasa merena je vrednost pulzatilnog indeksa (PI). Na osnovu vrednosti PI leve i desne uterine arterije, izračunavana je srednja vrednost pulsatilnog indeksa uterinih arterija (Mean UtA-PI) (196).

Kao granična vrednost kojom bi se definisao povećan rizik za razvoj preeklampsije korišćena je srednja vrednost pulzatilnog indeksa uterinih arteija (Mean UtA-PI) koja je bila veća od 95. percentila za odgovarajuću gestacijsku starost u skladu sa literaturnim podacima (197).

3.6.2. ULTRAZVUČNA I DOPLERSKA MERENJA U DRUGOM I TREĆEM TRIMESTRU

Ultrazvučni pregled u drugom trimestru rađen je 22-24, u ranom trećem 28-32. i kasnom trećem trimestru 36-38. nedelje gestacije. Prilikom tih pregleda pratila se vitalnost i morfologija ploda, biometrijski parametri rasta i hemodinamski doplerski parametri uteroplacentne (UtA-PI) i fetoplacentne cirkulacije.

3.7. FMF ALGORITAM: PROCENA RIZIKA

Individualna procena rizika za razvoj preeklampsije rađena je korišćenjem FMF skrining algoritma, koji korišćenjem Bajesove teoreme, kombinuje apriori rizik određen karakteristikama majke (etnička pripadnost, BMI, pušenje), medicinskim karakteristikama (dijabetes melitus, hronična hipertenzija, antifosfolipidni sindrom) i istorijom trudnoće (prethodna preeklampsija, porodična istorija preeklampsije, način koncepcije, paritet, graviditet, i dr) sa posteriornim rizikom definisanim kombinacijom sledećih faktora: MAP, UtA-PI, i vrednostima biohemijskih i angiogenih markera PAPP-A i/ili PIGF, prikazanim kroz MoM vrednosti (MoM - umnošci medijane, Multiple of the median). Dodatni angiogenetski marker sFlt-1 takođe se može dodati u proceni rizika u drugom i trećem trimestru. Rizik se može proceniti na osnovu samo maternalnih karakteristika ili kombinacijom biomarkera. U ovoj studiji, rizik je procenjen na osnovu svih prethodno navednih varijabli koje se mogu uključiti u algoritam procene.

3.8. PODACI O POROĐAJU I NOVOROĐENČETU

Korišćeni su sledeći podaci o porođaju i novorođenčetu:

- ❖ Nedelja gestacije u vreme porođaja
- ❖ Ishod trudnoće
- ❖ Karakteristike novorođenčeta
 - Pol
 - Telesna masa na rođenju
 - Telesna dužina na rođenju
 - Obim glave na rođenju
 - Ocena na rođenju (Apgar skor) u prvom i petom minutu

3.9. STATISTIČKA ANALIZA

Od metoda deskriptivne statistike za prikaz numeričkih podataka korišćene su mere centralne tendencije (aritmetička sredina i medijana) uz mere varijabiliteta (interval varijacije, standardna devijacija, minimalna i maksimalna vrednost). Atributivni podaci prikazani su apsolutnim i relativnim učestalostima. Normalnost raspodele ispitana je primenom Kolomogorov Smirnov testa. Razlike između grupa ispitivane su primenom Student-ovog t testa i testa sume rangova (za numeričke podatke u zavisnosti od normalnosti raspodele) ili Hi-kvadrat testom i Fišer-ovim testom (za atributivne podatke u zavisnosti od numeričkih ograničenja). Za analizu prediktora pojave ispitivanih događaja (preeklampsija, hipertenzivni poremaćaji u trudnoći) korišćena je univarijantna i multivarijanta logistička regresiona analiza, uz izračunavanje relativnog rizika i 95% intervala poverenja. Svi potencijalni prediktori sa značajnošću $p < 0.1$ iz univarijantne analize korišćeni su za modelovanje u multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi. Za procenu mera dijagnostičke tačnosti ispitivanog skora u predikciji preeklampsije izračunata je senzitivnost, specifičnost, pozitivna i negativna prediktivna vrednosti, kao i stope lažno i stvarno pozitivnih rezultata. Statistička analiza je uradjena korišćenjem statističkog programa SPSS (SPSS for Windows, release 24.0, SPSS, Chicago, IL).

4. REZULTATI

4.1. ISPITIVANA POPULACIJA

U studiju je uključeno 138 konsekutivno praćenih trudnica tokom čitave trudnoće.

Od 138 trudnica uključenih u ispitivanje, kod 5 je bio pobačaj (pre 24. nedelje gestacije), kod 4 indukovani prekidi trudnoće (2 fetalne aneuploidije, 2 ploda sa multiplim anomalijama) i 9 je izgubljeno u praćenju. Od preostalih 120 ispitanica, 7 je isključeno iz ispitivanja zbog komplikacija koje ne uključuju preeklampsiju i hipertenzivne poremećaje u trudnoći (7 intrauterinih zastoja u rastu ploda). Kod 6 trudnica razvila se gestacijska hipertenzija, 12 je imalo hroničnu hipertenziju, a 65 pacijentkinja bile su normotenzivne tokom cele trudnoće. Kod 30 ispitanica razvila se preeklampsija, od toga je bilo 5 ranih i 25 kasnih, a od ukupnog broja preeklampsija kod njih 16 bila je preeklampsija superponirana na hroničnu hipertenziju.

4.2. DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE ISPITIVANE POPULACIJE

Demografske karakteristike trudnica sa normotenzivnom i preeklamptičnom trudnoćom prikazane su u Tabeli 1.

Tabela 1. Demografske karakteristike trudnica sa normotenzivnom i preeklamptičnom trudnoćom

Ispitivana karakteristika	Normotenzivne	Preeklampsija	p
<i>Starost $\bar{x} \pm sd$, godine</i>	31.32 \pm 5.61	33.87 \pm 4.46	0.031
<i>Starije od 40 godina n (%)</i>	4 (6.2)	2 (6.7)	0.924
<i>Gestacija (trudnoća po redu) $\bar{x} \pm sd$</i>	2.38 \pm 1.22	2.27 \pm 1.20	0.661
<i>Prvorotke n (%)</i>	36 (55.4)	13 (43.3)	0.275
<i>Više od 10 godina između trudnoća n (%)</i>	2 (3.1)	2 (6.7)	0.418
<i>BMI \geq 30 n (%)</i>	9 (13.8)	10 (33.3)	0.027
<i>Pušenje n (%)</i>	10 (15.4)	7 (23.3)	0.347
<i>Fizička aktivnost pre trudnoće n (%)</i>	17 (26.2)	7 (23.3)	0.769
<i>Obrazovanje</i>			
<i>Osnovna škola n (%)</i>	5 (7.7)	0 (0)	0.073
<i>Srednja škola n (%)</i>	24 (36.9)	13 (43.3)	
<i>Viša škola n (%)</i>	4 (6.2)	6 (20)	
<i>Fakultet n (%)</i>	32 (49.2)	11 (36.7)	

Nađena je statistički značajna razlika u prosečnoj starosti između trudnica sa normotenzivnom i preeklamptičnom trudnoćom ($p=0.031$). Preeklamptične trudnice bile su značajno starije od trudnica sa normotenzivnom trudnoćom (33.87 ± 4.46 godina vs 31.32 ± 5.61 godina).

Takođe, statistički značajna razlika uočava se i u zastupljenosti BMI većeg od 30 ($p=0.027$). Preeklamptične trudnice imale su značajno veći BMI u odnosu na normotenzivne trudnice (33.3% vs 13.8%).

Nije postojala statistički značajna razlika u zastupljenosti: trudnica starijih od 40 godina, broju trudnoća, prvotki, periodu između trudnoća dužem od 10 godina, pušenja, fizičke aktivnosti, kao i stepena obrazovanja između ispitivanih grupa (normotenzivnih i preeklampsičnih trudnica) ($p > 0.05$).

Demografske karakteristike trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i hipertenzivnim poremećajem u trudnoći (HPD) prikazane su u Tabeli 2.

Tabela 2. Demografske karakteristike trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i hipertenzivnim poremećajem u trudnoći (HPD)

Ispitivana karakteristika	Normotenzivne	HPD	p
<i>Starost</i> $\bar{x} \pm sd$, godine	31.32 \pm 5.61	33.54 \pm 5.18	0.034
<i>Starije od 40 godina</i> n (%)	4 (6.2)	5 (10.4)	0.408
<i>Gestacija (trudnoća po redu)</i> $\bar{x} \pm sd$	2.38 \pm 1.22	2.33 \pm 1.16	0.822
<i>Prvotke</i> n (%)	36 (55.4)	19 (39.6)	0.097
<i>Više od 10 godina između trudnoća</i> n (%)	2 (3.1)	3 (6.3)	0.417
<i>BMI \geq 30</i> n (%)	9 (13.8)	18 (37.5)	0.004
<i>Pušenje</i> n (%)	10 (15.4)	12 (25.0)	0.202
<i>Fizička aktivnost pre trudnoće</i> n (%)	17 (26.2)	7 (14.6)	0.137
Obrazovanje			
<i>Osnovna škola</i> n (%)	5 (7.7)	1 (2.1)	0.050
<i>Srednja škola</i> n (%)	24 (36.9)	20 (41.7)	
<i>Viša škola</i> n (%)	4 (6.2)	10 (20.8)	
<i>Fakultet</i> n (%)	32 (49.2)	17 (35.4)	

Nađena je statistički značajna razlika u prosečnoj starosti između trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i trudnica sa hipertenzivnim poremećajima u trudnoći ($p=0.034$). Trudnice sa hipertenzivnim poremećajima u trudnoći bile su značajno starije od trudnica sa normotenzivnom trudnoćom (33.54 ± 5.18 godina vs 31.32 ± 5.61 godina).

Takođe, statistički značajna razlika nađena je u zastupljenosti BMI većeg od 30 između trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i trudnica sa hipertenzivnim poremećajima u trudnoći ($p=0.004$). Trudnice sa hipertenzivnim poremećajima u trudnoći značajno češće imale su BMI veći od 30 u odnosu na trudnice sa normotenzivnom trudnoćom (37.5% vs 13.8%).

Nađena je i statistički značajna razlika u zastupljenosti višeg stepena obrazovanja između trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i trudnica sa hipertenzivnim poremećajima u trudnoći ($p=0.050$). Trudnice sa nižim stepenom obrazovanja značajno češće imale su hipertenzivni poremećaj.

Nije postojala statistički značajna razlika u zastupljenosti: trudnica starijih od 40 godina, broju prethodnih trudnoća, prvotki, perioda između trudnoća dužem od 10 godina, pušenja i fizičke aktivnosti između ispitivanih grupa (normotenzivne i trudnice sa hipertenzivnim poremećajima u trudnoći) ($p > 0.05$).

4.3. KOMPLIKACIJE U PRETHODNIM TRUDNOĆAMA I TRUDNOĆE OSTVARENE IN VITRO FERTILIZACIJOM (IVF)

Zastupljenost komplikacija u prethodnoj trudnoći i trudnoće ostvarene vantelesnom oplodnjom (In vitro fertilisation - IVF) kod trudnica sa normotenzivnom i preeklamptičnom trudnoćom prikazana je u Tabeli 3.

Tabela 3. Zastupljenost komplikacija u prethodnoj trudnoći i trudnoća ostvarenih vantelesnom oplodnjom (IVF) kod trudnica sa normotenzivnom i preeklamptičnom trudnoćom

Ispitivana karakteristika	Normotenzivne n (%)	Preeklampsija n (%)	p
<i>Komplikacije u prethodnoj trudnoći</i> n (%)	21 (32.3)	15 (50.0)	0.098
<i>Komplikacije na prethodnom porođaju</i> n (%)	13 (20.0)	10 (33.3)	0.158
<i>Prethodni prevremeni porođaji</i> n (%)	9 (13.8)	6 (20.0)	0.445
<i>Pobačaji</i> n (%)	30 (46.2)	10 (33.3)	0.239
<i>IVF</i> n (%)	2 (3.1)	1 (3.3)	0.947

Nije postojala statistički značajna razlika u zastupljenosti komplikacija u prethodnoj trudnoći, komplikacija na prethodnom porođaju, zastupljenosti prethodnih prevremenih porođaja, zastupljenosti pobačaja i zastupljenosti IVF-a između ispitivanih grupa (normotenzivnih i preeklamptičnih trudnica) ($p > 0.05$).

Zastupljenost komplikacija u prethodnoj trudnoći i trudnoća ostvarenih vantelesnom oplodnjom (IVF) kod trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i hipertenzivnim poremećajem u trudnoći prikazana je u Tabeli 4.

Tabela 4. Zastupljenost komplikacija u prethodnoj trudnoći i trudnoća ostvarenih vantelesnom oplodnjom (IVF) kod trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i hipertenzivnim poremećajem u trudnoći

Ispitivana karakteristika	Normotenzivne n (%)	HPD n (%)	p
<i>Komplikacije u prethodnoj trudnoći</i> n (%)	21 (32.3)	24 (50.0)	0.058
<i>Komplikacije na prethodnom porođaju</i> n (%)	13 (20.0)	14 (29.2)	0.259
<i>Prethodni prevremeni porođaji</i> n (%)	9 (13.8)	8 (16.7)	0.678
<i>Pobačaji</i> n (%)	30 (46.2)	18 (37.5)	0.358
<i>IVF</i> n (%)	2 (3.1)	3 (6.3)	0.417

Nije postojala statistički značajna razlika u zastupljenosti: komplikacija u prethodnoj trudnoći, komplikacija na prethodnom porođaju, postojanju prevremenih porođaja, pobačaja i IVF-a između ispitivanih grupa (normotenzivne i trudnice sa hipertenzivnim poremećajima u trudnoći) ($p > 0.05$).

4.4. HIPERTENZIVNI POREMEĆAJI U PRETHODNIM TRUDNOĆAMA I HRONIČNE BOLESTI

Zastupljenost prethodnih hipertenzivnih poremećaja u trudnoći i drugih značajnih oboljenja u prethodnoj trudnoći kod trudnica sa normotenzivnom i preeklamptičnom trudnoćom prikazana je u Tabeli 5.

Tabela 5. Zastupljenost prethodnih hipertenzivnih poremećaja u trudnoći i drugih značajnih oboljenja u prethodnoj trudnoći trudnica sa normotenzivnom i preeklamptičnom trudnoćom

Ispitivana karakteristika	Normotenzivne n (%)	Preeklampsija n (%)	p
<i>Hronična hipertenzija</i> n (%)	0 (0)	16 (53.3)	< 0.001
<i>Hronične bolesti bubrega</i> n (%)	0 (0)	2 (6.7)	0.097
<i>Gest. hipertenzija u prethodnoj trudnoći</i> n (%)	15 (23.1)	15 (50)	0.009
<i>Preeklampsija u prethodnoj trudnoći</i> n (%)	10 (15.4)	10 (33.3)	0.046
<i>Preeklampsija u porodičnoj anamnezi</i> n (%)	4 (6.2)	0 (0)	0.304
<i>Pregestacijski diabetes mellitus (tip 1 ili 2)</i> n (%)	3 (4.6)	1 (3.3)	0.772
<i>Gest. dijabetes melitus u prethodnoj trudnoći</i> n (%)	1 (1.5)	1 (3.3)	0.571
<i>Trombofilija</i> n (%)	17 (26.2)	1 (3.3)	0.008
<i>Trombofilije – samo deficijencija Proteina C i S, deficit Antitrombina III, mutacija faktora II protrombin gena i faktora V koagulacije – Leiden</i> n (%)	11 (16.9)	0 (0)	0.015

Nađena je statistički značajna razlika u zastupljenosti hronične hipertenzije između trudnica sa normotenzivnom i preeklamptičnom trudnoćom ($p < 0.001$). Preeklamptične trudnice su značajno češće imale hroničnu hipertenziju u odnosu na trudnice sa normotenzivnom trudnoćom (53% vs 0%).

Takođe, nađena je statistički značajna razlika u zastupljenosti gestacijske hipertenzije u prethodnoj trudnoći između trudnica sa normotenzivnom i preeklamptičnom trudnoćom ($p = 0.009$). Preeklamptične trudnice značajno češće su imale gestacijsku hipertenziju u prethodnoj trudnoći u odnosu na trudnice sa normotenzivnom trudnoćom (50% vs 23.1%).

Statistički značajna razlika nađena je u zastupljenosti preeklampsije u prethodnoj trudnoći između trudnica sa normotenzivnom i preeklamptičnom trudnoćom ($p = 0.046$). Preeklamptične trudnice značajno češće su imale preeklampsiju u prethodnoj trudnoći u odnosu na trudnice sa normotenzivnom trudnoćom (33.3% vs 15.4%).

Nađena je i statistički značajna razlika u zastupljenosti trombofilija između trudnica sa normotenzivnom i preeklamptičnom trudnoćom ($p = 0.008$). Normotenzivne trudnice značajno češće su imale trombofilije u odnosu na trudnice sa preeklampsijom (26.2% vs 3.3%).

Nije postojala statistički značajna razlika u zastupljenosti hronične bolesti bubrega, preeklampsije u porodičnoj anamnezi, pregestacijskog dijabetes melitusa (tip 1 i 2) i gestacijskog dijabetes melitusa u prethodnoj trudnoći između ispitivanih grupa (normotenzivnih i preeklamptičnih trudnica) ($p > 0.05$).

Zastupljenost prethodnih hipertenzivnih poremećaja u trudnoći i drugih značajnih oboljenja u prethodnoj trudnoći kod trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i hipertenzivnim poremećajem prikazana je u Tabeli 6.

Tabela 6. Zastupljenost prethodnih hipertenzivnih poremećaja u trudnoći i drugih značajnih oboljenja u prethodnoj trudnoći trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i hipertenzivnim poremećajem

Ispitivana karakteristika	Normotenzivne n (%)	HPD n (%)	p
<i>Hronična hipertenzija n (%)</i>	0 (0)	28 (58.3)	< 0.001
<i>Hronične bolesti bubrega n (%)</i>	0 (0)	2 (4.2)	0.178
<i>Gest. hipertenzija u prethodnoj trudnoći n (%)</i>	15 (23.1)	24 (50)	0.003
<i>Preeklampsija u prethodnoj trudnoći n (%)</i>	10 (15.4)	15 (31.3)	0.045
<i>Preeklampsija u porodičnoj anamnezi n (%)</i>	4 (6.2)	4 (8.3)	0.655
<i>Pregestacijski diabetes mellitus (tip 1 ili 2) n (%)</i>	3 (4.6)	1 (2.1)	0.472
<i>Gest. dijabetes melitus u prethodnoj trudnoći n (%)</i>	1 (1.5)	1 (2.1)	0.828
<i>Trombofilija n (%)</i>	17 (26.2)	3 (6.3)	0.006
<i>Trombofilije – samo deficijencija Proteina C i S, deficit Antitrombina III, mutacija faktora II protrombin gena i faktora V koagulacije – Leiden n (%)</i>	11 (16.9)	0 (0)	0.002

Statistički značajna razlika nađena je u zastupljenosti hronične hipertenzije između trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i hipertenzivnim poremećajem u trudnoći ($p < 0.001$). Trudnice sa hipertenzivnim poremećajem u trudnoći značajno češće su imale hroničnu hipertenziju u odnosu na trudnice sa normotenzivnom trudnoćom (58.3% vs 0%).

Takođe, nađena je statistički značajna razlika u zastupljenosti gestacijske hipertenzije u prethodnoj trudnoći između trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i hipertenzivnim poremećajem u trudnoći ($p = 0.003$). Trudnice sa hipertenzivnim poremećajem u trudnoći značajno češće imale su gestacijsku hipertenziju u prethodnoj trudnoći u odnosu na trudnice sa normotenzivnom trudnoćom (50% vs 23.1%).

Statistički značajna razlika nađena je u zastupljenosti preeklampsije u prethodnoj trudnoći između trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i hipertenzivnim poremećajem u trudnoći ($p = 0.045$). Trudnice sa hipertenzivnim poremećajem u trudnoći značajno češće su imale preeklampsiju u prethodnoj trudnoći u odnosu na trudnice sa normotenzivnom trudnoćom (31.3% vs 15.4%).

Nađena je i statistički značajna razlika u zastupljenosti trombofilija između trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i hipertenzivnim poremećajem u trudnoći ($p = 0.006$). Normotenzivne trudnice značajno češće imale su trombofilije u odnosu na trudnice sa hipertenzivnim poremećajem u trudnoći (26.2% vs 6.3%).

Nije postojala statistički značajna razlika u zastupljenosti hroničnih bolesti bubrega, preeklampsije u porodičnoj anamnezi, pregestacijskog dijabetes melitusa (tip 1 i 2) i gestacijskog dijabetes melitusa u prethodnoj trudnoći između ispitivanih grupa (normotenzivne i trudnice sa hipertenzivnim poremećajima u trudnoći) ($p > 0.05$).

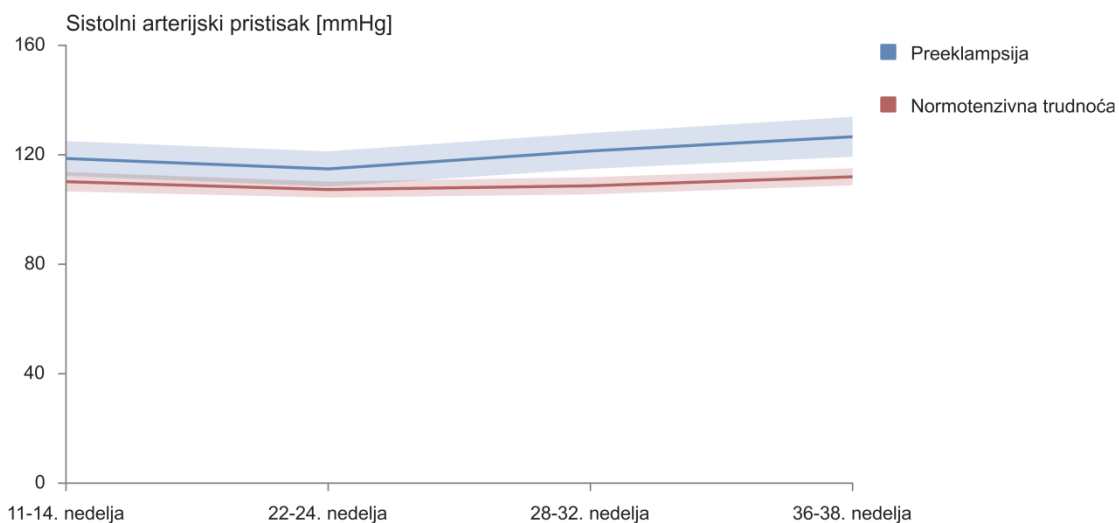
4.5. SISTOLNI, DIJASTOLNI I SREDNJI ARTERIJSKI PRITISAK

Deskriptivni statistički parametri za sistolni, dijastolni i srednji arterijski pritisak u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru kod trudnica sa normotenzivnom i preeklampsičnom trudnoćom prikazani su u Tabeli 7.

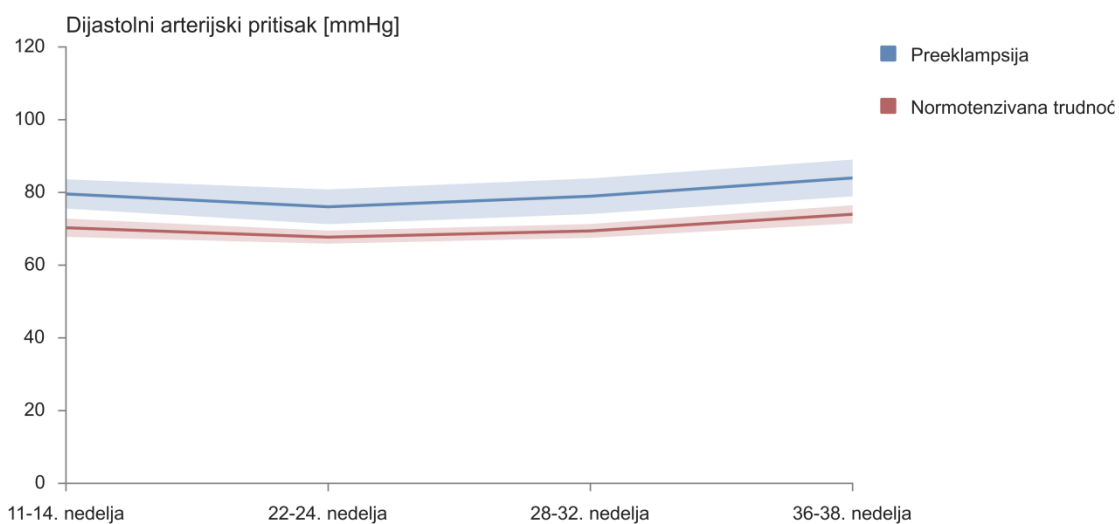
Tabela 7. Deskriptivni statistički parametri za sistolni, dijastolni i srednji arterijski pritisak u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru kod trudnica sa normotenzivnom i preeklampsičnom trudnoćom

Ispitivana karakteristika	Normotenzivne $\bar{x} \pm sd$	Preeklampsija $\bar{x} \pm sd$	p
<i>Prvi trimestar (11-14. n.g)</i>			
<i>Sistolni pritisak (mmHg)</i>	110 ± 12	121 ± 15	< 0.001
<i>Dijastolni pritisak (mmHg)</i>	71 ± 9	80 ± 10	< 0.001
<i>Srednji arterijski pritisak (mmHg)</i>	84 ± 9	94 ± 11	< 0.001
<i>Drugi trimestar (22-24. n.g)</i>			
<i>Sistolni pritisak (mmHg)</i>	107 ± 10	119 ± 14	< 0.001
<i>Dijastolni pritisak (mmHg)</i>	68 ± 6	77 ± 10	< 0.001
<i>Srednji arterijski pritisak (mmHg)</i>	81 ± 7	91 ± 10	< 0.001
<i>Rani treći trimestar (28-32. n.g)</i>			
<i>Sistolni pritisak (mmHg)</i>	109 ± 11	124 ± 16	< 0.001
<i>Dijastolni pritisak (mmHg)</i>	69 ± 7	81 ± 11	< 0.001
<i>Srednji arterijski pritisak (mmHg)</i>	83 ± 7	96 ± 13	< 0.001
<i>Kasni treći trimestar (36-38. n.g)</i>			
<i>Sistolni pritisak (mmHg)</i>	112 ± 11	128 ± 16	< 0.001
<i>Dijastolni pritisak (mmHg)</i>	74 ± 9	84 ± 10	< 0.001
<i>Srednji arterijski pritisak (mmHg)</i>	87 ± 9	98 ± 12	< 0.001

Pronađena je statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima sistolnog, dijastolnog i srednjeg arterijskog pritiska u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru između trudnica sa normotenzivnom i preeklampsičnom trudnoćom ($p < 0.001$ za sve analize). Preeklampsične trudnice imale su značajno viši sistolni, dijastolni i srednji arterijski pritisak u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru u odnosu na trudnice sa normotenzivnom trudnoćom (Tabela 7, Grafikoni 1 i 2).



Grafikon 1. Sistolni arterijski pritisak u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru kod normotenzivnih i preeklamptičnih trudnica



Grafikon 2. Dijastolni arterijski pritisak u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru kod normotenzivnih i preeklamptičnih trudnica

Deskriptivni statistički parametri za sistolni, dijastolni i srednji arterijski pritisak u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru kod trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i hipertenzivnim poremećajem u trudnoći prikazane su u Tabeli 8.

Tabela 8. Deskriptivni statistički parametri za sistolni, dijastolni i srednji arterijski pritisak u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru kod trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i hipertenzivnim poremećajem u trudnoći

Ispitivana karakteristika	Normotenzivne $\bar{x} \pm sd$	HPD $\bar{x} \pm sd$	p
<i>Prvi trimestar (11-14. n.g)</i>			
<i>Sistolni pritisak (mmHg)</i>	110 ± 12	123 ± 14	< 0.001
<i>Dijastolni pritisak (mmHg)</i>	71 ± 9	81 ± 10	< 0.001
<i>Srednji arterijski pritisak (mmHg)</i>	84 ± 9	95 ± 11	< 0.001
<i>Drugi trimestar (22-24. n.g)</i>			
<i>Sistolni pritisak (mmHg)</i>	107 ± 10	121 ± 14	< 0.001
<i>Dijastolni pritisak (mmHg)</i>	68 ± 6	78 ± 10	< 0.001
<i>Srednji arterijski pritisak (mmHg)</i>	81 ± 7	93 ± 10	< 0.001
<i>Rani treći trimestar (28-32. n.g)</i>			
<i>Sistolni pritisak (mmHg)</i>	109 ± 11	124 ± 14	< 0.001
<i>Dijastolni pritisak (mmHg)</i>	69 ± 7	80 ± 10	< 0.001
<i>Srednji arterijski pritisak (mmHg)</i>	83 ± 7	95 ± 11	< 0.001
<i>Kasni treći trimestar (36-38. n.g)</i>			
<i>Sistolni pritisak (mmHg)</i>	112 ± 11	125 ± 15	< 0.001
<i>Dijastolni pritisak (mmHg)</i>	74 ± 9	82 ± 10	< 0.001
<i>Srednji arterijski pritisak (mmHg)</i>	87 ± 9	96 ± 11	< 0.001

Pronađena je statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima sistolnog, dijastolnog i srednjeg arterijskog pritiska u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru između trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i hipertenzivnim poremećajem u trudnoći ($p < 0.001$ za sve analize). Trudnice sa hipertenzivnim poremećajem u trudnoći imale su značajno viši sistolni, dijastolni i srednji arterijski pritisak u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru u odnosu na trudnice sa normotenzivnom trudnoćom (Tabela 8).

4.6. PULZATILNI INDEKS UTERINIH ARTERIJA (UtA-PI)

Deskriptivni statistički parametri za pulzatilni indeks leve i desne uterine arterije i srednji pulzatilni indeks (UtA-PI l. dex, UtA-PI l. sin i Mean UtA-PI) u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru kod trudnica sa normotenzivnom i preeklamptičnom trudnoćom prikazani su u Tabeli 9.

Tabela 9. Deskriptivni statistički parametri za pulzatilni indeks leve i desne uterine arterije i srednji pulzatilni indeks (UtA-PI l. dex, UtA-PI l. sin i Mean UtA-PI) u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru kod trudnica sa normotenzivnom i preeklamptičnom trudnoćom

Ispitivana karakteristika	Normotenzivne $\bar{x} \pm sd$	Preeklampsija $\bar{x} \pm sd$	p	
<i>Prvi trimestar (11-14. n.g)</i>	<i>UtA-PI l. dex</i>	1.93 ± 0.56	2.10 ± 0.77	0.285
	<i>UtA-PI l. sin</i>	1.92 ± 0.58	2.17 ± 0.70	0.094
	<i>Mean UtA-PI</i>	1.93 ± 0.50	2.14 ± 0.61	0.101
<i>Drugi trimestar (22-24. n.g)</i>	<i>UtA-PI l. dex</i>	1.13 ± 0.47	1.18 ± 0.47	0.639
	<i>UtA-PI l. sin</i>	1.08 ± 0.43	1.19 ± 0.52	0.271
	<i>Mean UtA-PI</i>	1.10 ± 0.34	1.18 ± 0.43	0.334
<i>Rani treći trimestar (28-32. n.g)</i>	<i>UtA-PI l. dex</i>	0.92 ± 0.32	1.01 ± 0.43	0.287
	<i>UtA-PI l. sin</i>	0.99 ± 0.39	1.05 ± 0.42	0.516
	<i>Mean UtA-PI</i>	0.95 ± 0.28	1.03 ± 0.38	0.309
<i>Kasni treći trimestar (36-38. n.g)</i>	<i>UtA-PI l. dex</i>	0.80 ± 0.29	0.83 ± 0.43	0.774
	<i>UtA-PI l. sin</i>	0.85 ± 0.27	0.79 ± 0.23	0.373
	<i>Mean UtA-PI</i>	0.82 ± 0.22	0.81 ± 0.27	0.775

Nije pronađena statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima pulzatilnih indeksa leve i desne uterine arterije i srednjeg pulzatilnog indeksa (UtA-PI l. dex, UtA-PI l. sin i Mean UtA-PI) u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru između trudnica sa normotenzivnom i preeklamptičnom trudnoćom ($p > 0.05$ za sve analize).

Deskriptivni statistički parametri za pulzatilni indeks leve i desne uterine arterije i srednji pulzatilni indeks (UtA-PI l. dex, UtA-PI l. sin i Mean UtA-PI) u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru kod trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i hipertenzivnim poremećajem u trudnoći prikazane su u Tabeli 10.

Tabela 10. Deskriptivni statistički parametri za pulzatilni indeks leve i desne uterine arterije i srednji pulzatilni indeks (UtA-PI l. dex, UtA-PI l. sin i Mean UtA-PI) u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru kod trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i hipertenzivnim poremećajem u trudnoći

Ispitivana karakteristika	Normotenzivne $\bar{x} \pm sd$	HPD $\bar{x} \pm sd$	p	
<i>Prvi trimestar (11-14. n.g)</i>	<i>UtA-PI l. dex</i>	1.91 ± 0.57	2.10 ± 0.77	0.138
	<i>UtA-PI l. sin</i>	1.93 ± 0.61	2.17 ± 0.70	0.052
	<i>Mean UtA-PI</i>	1.92 ± 0.49	2.14 ± 0.61	0.038
<i>Drugi trimestar (22-24. n.g)</i>	<i>UtA-PI l. dex</i>	1.13 ± 0.47	1.12 ± 0.42	0.934
	<i>UtA-PI l. sin</i>	1.08 ± 0.43	1.16 ± 0.47	0.361
	<i>Mean UtA-PI</i>	1.10 ± 0.34	1.14 ± 0.38	0.605
<i>Rani treći trimestar (28-32. n.g)</i>	<i>UtA-PI l. dex</i>	0.92 ± 0.32	1.00 ± 0.42	0.279
	<i>UtA-PI l. sin</i>	0.99 ± 0.39	0.97 ± 0.40	0.830
	<i>Mean UtA-PI</i>	0.95 ± 0.28	0.99 ± 0.35	0.616
<i>Kasni treći trimestar (36-38. n.g)</i>	<i>UtA-PI l. dex</i>	0.80 ± 0.29	0.84 ± 0.39	0.556
	<i>UtA-PI l. sin</i>	0.85 ± 0.27	0.78 ± 0.23	0.248
	<i>Mean UtA-PI</i>	0.82 ± 0.22	0.81 ± 0.24	0.829

Nije pronađena statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima pulzatilnih indeksa leve i desne uterine arterije i srednjeg pulzatilnog indeksa (UtA-PI l. dex, UtA-PI l. sin i Mean UtA-PI) u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru između trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i hipertenzivnim poremećajem u trudnoći ($p > 0.05$ za sve analize).

4.7. HORMONI I BIOMARKERI

Deskriptivni statistički parametri ispitivanja hormona i biomarkera u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru kod trudnica sa normotenzivnom i preeklampatičnom trudnoćom prikazani su u Tabeli 11.

Tabela 11. Deskriptivni statistički parametri ispitivanja hormona i biomarkera u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru kod trudnica sa normotenzivnom i preeklampatičnom trudnoćom

Ispitivana karakteristika	Normotenzivne $\bar{x} \pm sd$	Preeklampsija $\bar{x} \pm sd$	p
<i>Prvi trimestar (11-14. n.g)</i>			
<i>PAPP-A (U/l)</i>	4.25 ± 2.48	2.68 ± 1.27	0.002
<i>PIGF (pg/ml)</i>	35.60 ± 14.10	33.60 ± 15.64	0.538
<i>sFlt-1 (pg/ml)</i>	1429.78 ± 739.82	1207.61 ± 437.26	0.140
<i>sFlt-1/PIGF</i>	43.08 ± 22.01	39.81 ± 17.57	0.478
<i>free-βhCG (IU/ml)</i>	50.15 ± 31.00	46.28 ± 35.68	0.636
<i>Drugi trimestar (22-24. n.g)</i>			
<i>PAPP-A (U/l)</i>	49.03 ± 30.11	37.59 ± 19.97	0.074
<i>PIGF (pg/ml)</i>	240.15 ± 101.91	180.55 ± 103.01	0.015
<i>sFlt-1 (pg/ml)</i>	1589.18 ± 931.11	1555.84 ± 649.96	0.866
<i>sFlt-1/PIGF</i>	7.73 ± 6.06	21.41 ± 40.27	0.017
<i>Rani treći trimestar (28-32. n.g)</i>			
<i>PAPP-A (U/l)</i>	72.80 ± 53.13	68.68 ± 56.66	0.749
<i>PIGF (pg/ml)</i>	412.15 ± 249.81	267.70 ± 213.94	0.012
<i>sFlt-1 (pg/ml)</i>	1572.88 ± 874.96	2220.83 ± 1576.63	0.020
<i>sFlt-1/PIGF</i>	6.13 ± 9.53	30.71 ± 76.58	0.023
<i>Kasni treći trimestar (36-38. n.g)</i>			
<i>PAPP-A (U/l)</i>	107.69 ± 74.03	124.42 ± 117.52	0.469
<i>PIGF (pg/ml)</i>	207.84 ± 187.92	150.07 ± 106.48	0.191
<i>sFlt-1 (pg/ml)</i>	3408.71 ± 2307.59	5222.38 ± 5628.99	0.055
<i>sFlt-1/PIGF</i>	39.74 ± 63.03	80.53 ± 114.43	0.056

U prvom trimestru, pronađena je statistički značajna razlika u vrednostima PAPP-A (U/l) između trudnica sa normotenzivnom i preeklampatičnom trudnoćom ($p=0.002$). Preeklampatične trudnice imale su značajno niže vrednosti PAPP-A (U/l) u prvom trimestru od trudnica sa normotenzivnom trudnoćom (2.68 ± 1.27 vs 4.25 ± 2.48).

U prvom trimestru, nije pronađena statistički značajna razlika u vrednostima PIGF (pg/ml), sFlt-1 (pg/ml), sFlt-1/PIGF i free-βhCG (IU/ml) između trudnica sa normotenzivnom i preeklampatičnom trudnoćom ($p>0.05$ za sve analize).

U drugom trimestru, pronađena je statistički značajna razlika u vrednostima PIGF (pg/ml) između trudnica sa normotenzivnom i preeklampatičnom trudnoćom ($p=0.015$). Preeklampatične trudnice imale su značajno niže vrednosti PIGF (pg/ml) u drugom trimestru od trudnica sa normotenzivnom trudnoćom (180.55 ± 103.01 vs 240.15 ± 101.91).

U drugom trimestru, pronađena je statistički značajna razlika u vrednostima sFlt-1/PIGF između trudnica sa normotenzivnom i preeklampatičnom trudnoćom ($p=0.017$). Preeklampatične trudnice imale su značajno više vrednosti sFlt-1/PIGF u drugom trimestru od trudnica sa normotenzivnom trudnoćom (21.41 ± 40.27 vs 7.73 ± 6.06).

U drugom trimestru, nije pronađena statistički značajna razlika u vrednostima PAPP-A (U/l) i sFlt-1 (pg/ml) između trudnica sa normotenzivnom i preeklamptičnom trudnoćom ($p > 0.05$ za sve analize).

U ranom trećem trimestru, pronađena je statistički značajna razlika u vrednostima PIGF (pg/ml) između trudnica sa normotenzivnom i preeklamptičnom trudnoćom ($p = 0.012$). Preeklamptične trudnice imale su značajno niže vrednosti PIGF (pg/ml) u ranom trećem trimestru od trudnica sa normotenzivnom trudnoćom (267.70 ± 213.94 vs 412.15 ± 249.81).

U ranom trećem trimestru, pronađena je i statistički značajna razlika u vrednostima sFlt-1 (pg/ml) između trudnica sa normotenzivnom i preeklamptičnom trudnoćom ($p = 0.020$). Preeklamptične trudnice imale su značajno više vrednosti sFlt-1 (pg/ml) u ranom trećem trimestru od trudnica sa normotenzivnom trudnoćom (2220.83 ± 1576.63 vs 1572.88 ± 874.96).

U ranom trećem trimestru, takođe, pronađena je statistički značajna razlika u vrednostima sFlt-1/PIGF između trudnica sa normotenzivnom i preeklamptičnom trudnoćom ($p = 0.023$). Preeklamptične trudnice su imale značajno više vrednosti sFlt-1/PIGF u ranom trećem trimestru od trudnica sa normotenzivnom trudnoćom (30.71 ± 76.58 vs 6.13 ± 9.53).

U ranom trećem trimestru, nije pronađena statistički značajna razlika u vrednostima PAPP-A (U/l) između trudnica sa normotenzivnom i preeklamptičnom trudnoćom ($p > 0.05$).

U kasnom trećem trimestru, nije pronađena statistički značajna razlika u vrednostima PAPP-A (U/l), PIGF (pg/ml), sFlt-1 (pg/ml) i sFlt-1/PIGF između trudnica sa normotenzivnom i preeklamptičnom trudnoćom ($p > 0.05$).

Deskriptivni statistički parametri za ispitivanja hormona i biomarkera u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru kod trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i hipertenzivnim poremećajem u trudnoći prikazane su u Tabeli 12.

Tabela 12. Deskriptivni statistički parametri za ispitivanja hormona i biomarkera u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru kod trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i hipertenzivnim poremećajem u trudnoći

Ispitivana karakteristika	Normotenzivne $\bar{x} \pm sd$	HPD $\bar{x} \pm sd$	p
<i>Prvi trimestar (11-14. n.g)</i>			
<i>PAPP-A (U/l)</i>	4.25 ± 2.48	3.51 ± 2.42	0.116
<i>PIGF (pg/ml)</i>	35.60 ± 14.10	36.10 ± 15.62	0.857
<i>sFlt-1 (pg/ml)</i>	1429.78 ± 739.82	1290.89 ± 520.66	0.287
<i>sFlt-1/PIGF</i>	43.08 ± 22.01	40.04 ± 19.10	0.447
<i>free-βhCG (IU/ml)</i>	50.15 ± 31.00	42.46 ± 34.04	0.279
<i>Drugi trimestar (22-24. n.g)</i>			
<i>PAPP-A (U/l)</i>	49.03 ± 30.11	40.61 ± 23.28	0.136
<i>PIGF (pg/ml)</i>	240.15 ± 101.91	211.15 ± 122.91	0.209
<i>sFlt-1 (pg/ml)</i>	1589.18 ± 931.11	1546.50 ± 689.49	0.803
<i>sFlt-1/PIGF</i>	7.73 ± 6.06	16.11 ± 33.15	0.074
<i>Rani treći trimestar (28-32. n.g)</i>			
<i>PAPP-A (U/l)</i>	72.80 ± 53.13	72.21 ± 50.24	0.956
<i>PIGF (pg/ml)</i>	412.15 ± 249.81	312.03 ± 220.86	0.044
<i>sFlt-1 (pg/ml)</i>	1572.88 ± 874.96	2002.97 ± 1350.49	0.064
<i>sFlt-1/PIGF</i>	6.13 ± 9.53	21.44 ± 62.28	0.081
<i>Kasni treći trimestar (36-38. n.g)</i>			
<i>PAPP-A (U/l)</i>	107.69 ± 74.03	127.67 ± 100.41	0.294
<i>PIGF (pg/ml)</i>	207.84 ± 187.92	160.12 ± 115.92	0.190
<i>sFlt-1 (pg/ml)</i>	3408.71 ± 2307.59	4955.26 ± 5046.99	0.059
<i>sFlt-1/PIGF</i>	39.74 ± 63.03	73.42 ± 108.78	0.074

U prvom trimestru, nije pronađena statistički značajna razlika u vrednostima PAPP-A (U/l), PIGF (pg/ml), sFlt-1 (pg/ml), sFlt-1/PIGF i free-βhCG (IU/ml) između trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i trudnica sa hipertenzivnim poremećajima u trudnoći ($p > 0.05$).

U drugom trimestru, nije pronađena statistički značajna razlika u vrednostima PAPP-A (U/l), PIGF (pg/ml), sFlt-1 (pg/ml) i sFlt-1/PIGF između trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i trudnica sa hipertenzivnim poremećajima u trudnoći ($p > 0.05$).

U ranom trećem trimestru, pronađena je statistički značajna razlika u vrednostima PIGF (pg/ml) između trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i trudnica sa hipertenzivnim poremećajima u trudnoći ($p = 0.044$). Trudnice sa hipertenzivnim poremećajima imale su značajno niže vrednosti PIGF (pg/ml) u ranom trećem trimestru od trudnica sa normotenzivnom trudnoćom (312.03 ± 220.86 vs 412.15 ± 249.81).

U ranom trećem trimestru, nije pronađena statistički značajna razlika u vrednostima PAPP-A (U/l), sFlt-1 (pg/ml) i sFlt-1/PIGF između trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i trudnica sa hipertenzivnim poremećajima u trudnoći ($p > 0.05$).

U kasnom trećem trimestru, nije pronađena statistički značajna razlika u vrednostima PAPP-A (U/l), PIGF (pg/ml), sFlt-1 (pg/ml) i sFlt-1/PIGF između trudnica sa normotenzivnom i trudnica sa hipertenzivnim poremećajima u trudnoći ($p > 0.05$).

4.8. PARAMETRI OKSIDATIVNOG STRESA

Deskriptivni statistički parametri oksidativnog stresa u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru kod trudnica sa normotenzivnom i preeklampatičnom trudnoćom prikazani su u Tabeli 13.

Tabela 13. Deskriptivni statistički parametri oksidativnog stresa u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru kod trudnica sa normotenzivnom i preeklampatičnom trudnoćom

Ispitivana karakteristika	Normotenzivne $\bar{x} \pm sd$	Preeklampsija $\bar{x} \pm sd$	p
<i>Prvi trimestar (11-14. n.g)</i>			
<i>TAS ($\mu\text{mol/L}$)</i>	691.42 \pm 134.84	731.94 \pm 230.19	0.323
<i>TOS ($\mu\text{mol/L}$)</i>	15.87 \pm 13.06	13.01 \pm 5.98	0.276
<i>AOPP ($\mu\text{mol/L}$)</i>	44.08 \pm 17.27	46.82 \pm 16.86	0.508
<i>SH grupe (g/L)</i>	0.40 \pm 0.12	0.41 \pm 0.17	0.764
<i>Drugi trimestar (22-24. n.g)</i>			
<i>TAS ($\mu\text{mol/L}$)</i>	793.61 \pm 185.60	880.60 \pm 215.33	0.065
<i>TOS ($\mu\text{mol/L}$)</i>	14.19 \pm 14.87	18.43 \pm 17.65	0.263
<i>AOPP ($\mu\text{mol/L}$)</i>	47.29 \pm 16.82	53.78 \pm 24.74	0.172
<i>SH grupe (g/L)</i>	0.43 \pm 0.17	0.49 \pm 0.21	0.170
<i>Rani treći trimestar (28-32. n.g)</i>			
<i>TAS ($\mu\text{mol/L}$)</i>	845.84 \pm 142.49	930.10 \pm 190.27	0.030
<i>TOS ($\mu\text{mol/L}$)</i>	13.56 \pm 10.62	17.49 \pm 11.89	0.138
<i>AOPP ($\mu\text{mol/L}$)</i>	48.80 \pm 18.54	55.17 \pm 20.90	0.170
<i>SH grupe (g/L)</i>	0.47 \pm 0.22	0.60 \pm 0.22	0.011
<i>Kasni treći trimestar (36-38. n.g)</i>			
<i>TAS ($\mu\text{mol/L}$)</i>	860.10 \pm 153.58	1021.86 \pm 189.38	<0.001
<i>TOS ($\mu\text{mol/L}$)</i>	17.99 \pm 9.23	15.90 \pm 9.52	0.391
<i>AOPP ($\mu\text{mol/L}$)</i>	49.92 \pm 12.62	52.95 \pm 12.00	0.351
<i>SH grupe (g/L)</i>	0.48 \pm 0.14	0.52 \pm 0.16	0.266

U prvom trimestru, nije pronađena statistički značajna razlika u vrednostima TAS ($\mu\text{mol/L}$), TOS ($\mu\text{mol/L}$), AOPP ($\mu\text{mol/L}$) i SH grupa (g/L) između trudnica sa normotenzivnom i preeklampatičnom trudnoćom ($p > 0.05$ za sve analize).

U drugom trimestru, nije pronađena statistički značajna razlika u vrednostima TAS ($\mu\text{mol/L}$), TOS ($\mu\text{mol/L}$), AOPP ($\mu\text{mol/L}$) i SH grupa (g/L) između trudnica sa normotenzivnom i preeklampatičnom trudnoćom ($p > 0.05$ za sve analize).

U ranom trećem trimestru, pronađena je statistički značajna razlika u vrednostima TAS ($\mu\text{mol/L}$) između trudnica sa normotenzivnom i preeklampatičnom trudnoćom ($p = 0.030$). Preeklampatične trudnice su imale značajno više vrednosti TAS ($\mu\text{mol/L}$) u ranom trećem trimestru od trudnica sa normotenzivnom trudnoćom (930.10 ± 190.27 vs 845.84 ± 142.49).

U ranom trećem trimestru, pronađena je i statistički značajna razlika u vrednostima SH grupa (g/L) između trudnica sa normotenzivnom i preeklampatičnom trudnoćom ($p = 0.011$). Preeklampatične trudnice imale su značajno više vrednosti SH grupa (g/L) u ranom trećem trimestru od trudnica sa normotenzivnom trudnoćom (0.60 ± 0.22 vs 0.47 ± 0.22).

U ranom trećem trimestru, nije pronađena statistički značajna razlika u vrednostima TOS ($\mu\text{mol/L}$) i AOPP ($\mu\text{mol/L}$) između trudnica sa normotenzivnom i preeklampatičnom trudnoćom ($p > 0.05$ za sve analize).

U kasnom trećem trimestru, pronađena je statistički značajna razlika u vrednostima TAS ($\mu\text{mol/L}$) između trudnica sa normotenzivnom i preeklampsičnom trudnoćom ($p < 0.001$). Preeklampsične trudnice imale su značajno više vrednosti TAS ($\mu\text{mol/L}$) u kasnom trećem trimestru od trudnica sa normotenzivnom trudnoćom (1021.86 ± 189.38 vs 860.10 ± 153.58).

U kasnom trećem trimestru, nije pronađena statistički značajna razlika u vrednostima TOS ($\mu\text{mol/L}$), AOPP ($\mu\text{mol/L}$) i SH grupa (g/L) između trudnica sa normotenzivnom i preeklampsičnom trudnoćom ($p > 0.05$ za sve analize).

Deskriptivni statistički parametri oksidativnog stresa u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru kod trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i hipertenzivnim poremećajem u trudnoći prikazane su u Tabeli 14.

Tabela 14. Deskriptivni statistički parametri oksidativnog stresa u prvom, drugom i trećem trimestru kod trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i hipertenzivnim poremećajem u trudnoći

Ispitivana karakteristika	Normotenzivne $\bar{x} \pm \text{sd}$	HPD $\bar{x} \pm \text{sd}$	p
<i>Prvi trimestar (11-14. n.g)</i>			
TAS ($\mu\text{mol/L}$)	691.42 ± 134.84	710.04 ± 228.85	0.624
TOS ($\mu\text{mol/L}$)	15.87 ± 13.06	13.54 ± 6.47	0.288
AOPP ($\mu\text{mol/L}$)	44.08 ± 17.27	48.40 ± 23.62	0.311
SH grupe (g/L)	0.40 ± 0.12	0.40 ± 0.15	0.900
<i>Drugi trimestar (22-24. n.g)</i>			
TAS ($\mu\text{mol/L}$)	793.61 ± 185.60	876.70 ± 194.78	0.038
TOS ($\mu\text{mol/L}$)	14.19 ± 14.87	17.46 ± 15.29	0.297
AOPP ($\mu\text{mol/L}$)	47.29 ± 16.82	53.52 ± 24.11	0.144
SH grupe (g/L)	0.43 ± 0.17	0.48 ± 0.19	0.175
<i>Rani treći trimestar (28-32. n.g)</i>			
TAS ($\mu\text{mol/L}$)	845.84 ± 142.49	933.72 ± 175.72	0.009
TOS ($\mu\text{mol/L}$)	13.56 ± 10.62	15.93 ± 11.14	0.295
AOPP ($\mu\text{mol/L}$)	48.80 ± 18.54	56.20 ± 20.44	0.070
SH grupe (g/L)	0.47 ± 0.22	0.57 ± 0.22	0.031
<i>Kasni treći trimestar (36-38. n.g)</i>			
TAS ($\mu\text{mol/L}$)	860.10 ± 153.58	969.82 ± 249.66	0.015
TOS ($\mu\text{mol/L}$)	17.99 ± 9.23	17.39 ± 10.63	0.783
AOPP ($\mu\text{mol/L}$)	49.92 ± 12.62	53.85 ± 13.57	0.177
SH grupe (g/L)	0.48 ± 0.14	0.54 ± 0.22	0.119

U prvom trimestru, nije pronađena statistički značajna razlika u vrednostima TAS ($\mu\text{mol/L}$), TOS ($\mu\text{mol/L}$), AOPP ($\mu\text{mol/L}$) i SH grupa (g/L) između trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i trudnica sa hipertenzivnim poremećajima u trudnoći ($p > 0.05$ za sve analize).

U drugom trimestru, pronađena je statistički značajna razlika u vrednostima TAS ($\mu\text{mol/L}$) između trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i trudnica sa hipertenzivnim poremećajima u trudnoći ($p = 0.038$). Trudnice sa hipertenzivnim poremećajima u trudnoći imale su značajno više vrednosti TAS ($\mu\text{mol/L}$) u drugom trimestru od trudnica sa normotenzivnom trudnoćom (876.70 ± 194.78 vs 793.61 ± 185.60).

U drugom trimestru, nije pronađena statistički značajna razlika u vrednostima TOS ($\mu\text{mol/L}$), AOPP ($\mu\text{mol/L}$) i SH grupa (g/L) između trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i trudnica sa hipertenzivnim poremećajima u trudnoći ($p>0.05$ za sve analize).

U ranom trećem trimestru, pronađena je statistički značajna razlika u vrednostima TAS ($\mu\text{mol/L}$) između trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i trudnica sa hipertenzivnim poremećajima u trudnoći ($p=0.009$). Trudnice sa hipertenzivnim poremećajima u trudnoći imale su značajno više vrednosti TAS ($\mu\text{mol/L}$) u ranom trećem trimestru od trudnica sa normotenzivnom trudnoćom (933.72 ± 175.72 vs 845.84 ± 142.49).

U ranom trećem trimestru, pronađena je statistički značajna razlika u vrednostima SH grupa (g/L) između trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i trudnica sa hipertenzivnim poremećajima u trudnoći ($p=0.031$). Trudnice sa hipertenzivnim poremećajima u trudnoći imale su značajno više vrednosti SH grupa (g/L) u ranom trećem trimestru od trudnica sa normotenzivnom trudnoćom (0.57 ± 0.22 vs 0.47 ± 0.22).

U ranom trećem trimestru, nije pronađena statistički značajna razlika u vrednostima TOS ($\mu\text{mol/L}$) i AOPP ($\mu\text{mol/L}$) između trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i trudnica sa hipertenzivnim poremećajima u trudnoći ($p>0.05$ za sve analize).

U kasnom trećem trimestru, pronađena je statistički značajna razlika u vrednostima TAS ($\mu\text{mol/L}$) između trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i trudnica sa hipertenzivnim poremećajima u trudnoći ($p=0.015$). Trudnice sa hipertenzivnim poremećajima u trudnoći imale su značajno više vrednosti TAS ($\mu\text{mol/L}$) u kasnom trećem trimestru od trudnica sa normotenzivnom trudnoćom (969.82 ± 249.66 vs 860.10 ± 153.58).

U kasnom trećem trimestru, nije pronađena statistički značajna razlika u vrednostima TOS ($\mu\text{mol/L}$), AOPP ($\mu\text{mol/L}$) i SH grupa (g/L) između trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i trudnica sa hipertenzivnim poremećajima u trudnoći ($p>0.05$ za sve analize).

4.9. HEMATOLOŠKE ANALIZE

Deskriptivni statistički parametri hematoloških nalaza u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru kod trudnica sa normotenzivnom i preeklampsičnom trudnoćom prikazani su u Tabeli 15.

Tabela 15. Deskriptivni statistički parametri hematoloških nalaza u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru kod trudnica sa normotenzivnom i preeklampsičnom trudnoćom

Ispitivana karakteristika	Normotenzivne $\bar{x} \pm sd$	Preeklampsija $\bar{x} \pm sd$	p
<i>Prvi trimestar (11-14. n.g)</i>			
<i>Leukociti (WBC) ($\times 10^9$)</i>	8.60 \pm 1.59	9.16 \pm 1.74	0.127
<i>Limfociti (Ly) (%)</i>	23.93 \pm 5.41	23.30 \pm 5.33	0.595
<i>Monociti (Mo) (%)</i>	5.55 \pm 1.67	5.14 \pm 0.88	0.200
<i>Granulociti (Gr) (%)</i>	70.51 \pm 6.03	71.57 \pm 5.62	0.421
<i>Eritrociti (RBC) ($\times 10^{12}$)</i>	4.16 \pm 0.27	4.26 \pm 0.29	0.110
<i>Hemoglobin (HGB) (g/L)</i>	125.35 \pm 8.10	128.70 \pm 9.83	0.084
<i>Hematokrit (HCT) (%)</i>	38.15 \pm 2.35	39.51 \pm 2.61	0.013
<i>Prosečni volumen eritrocita (MCV) (fL)</i>	91.87 \pm 4.20	92.95 \pm 4.38	0.252
<i>Pros. količina hemoglobina u eritrocitu (MCH) (pg)</i>	30.22 \pm 1.57	30.25 \pm 1.64	0.932
<i>Pros. konc. HGB na litar eritrocita (MCHC) (g/L)</i>	328.92 \pm 6.76	325.60 \pm 9.89	0.059
<i>Trombociti (PLT) ($\times 10^9$)</i>	236.05 \pm 51.16	258.60 \pm 68.00	0.076
<i>Drugi trimestar (22-24. n.g)</i>			
<i>Leukociti (WBC) ($\times 10^9$)</i>	3.81 \pm 0.26	3.87 \pm 0.25	0.310
<i>Limfociti (Ly) (%)</i>	22.30 \pm 4.95	20.91 \pm 4.61	0.205
<i>Monociti (Mo) (%)</i>	6.02 \pm 3.29	5.61 \pm 1.54	0.525
<i>Granulociti (Gr) (%)</i>	71.68 \pm 6.78	73.47 \pm 5.16	0.207
<i>Eritrociti (RBC) ($\times 10^{12}$)</i>	3.81 \pm 0.26	3.87 \pm 0.25	0.310
<i>Hemoglobin (HGB) (g/L)</i>	116.95 \pm 7.64	118.57 \pm 6.90	0.333
<i>Hematokrit (HCT) (%)</i>	35.83 \pm 2.13	36.45 \pm 1.84	0.181
<i>Prosečni volumen eritrocita (MCV) (fL)</i>	94.22 \pm 3.86	94.40 \pm 3.40	0.829
<i>Pros. količina hemoglobina u eritrocitu (MCH) (pg)</i>	30.75 \pm 1.27	30.70 \pm 1.37	0.876
<i>Pros. konc. HGB na litar eritrocita (MCHC) (g/L)</i>	326.29 \pm 6.63	325.20 \pm 9.93	0.540
<i>Trombociti (PLT) ($\times 10^9$)</i>	226.81 \pm 50.81	252.03 \pm 61.79	0.043
<i>Rani treći trimestar (26-32. n.g)</i>			
<i>Leukociti (WBC) ($\times 10^9$)</i>	3.80 \pm 0.26	3.85 \pm 0.25	0.423
<i>Limfociti (Ly) (%)</i>	21.09 \pm 4.44	21.94 \pm 5.07	0.433
<i>Monociti (Mo) (%)</i>	5.60 \pm 1.50	5.46 \pm 1.45	0.678
<i>Granulociti (Gr) (%)</i>	73.31 \pm 5.24	72.61 \pm 5.82	0.577
<i>Eritrociti (RBC) ($\times 10^{12}$)</i>	3.80 \pm 0.26	3.85 \pm 0.35	0.423
<i>Hemoglobin (HGB) (g/L)</i>	115.53 \pm 8.48	115.93 \pm 9.88	0.846
<i>Hematokrit (HCT) (%)</i>	35.75 \pm 2.32	35.96 \pm 3.07	0.733
<i>Prosečni volumen eritrocita (MCV) (fL)</i>	94.22 \pm 4.23	93.41 \pm 3.49	0.383
<i>Pros. količina hemoglobina u eritrocitu (MCH) (pg)</i>	30.45 \pm 1.78	30.09 \pm 1.38	0.351
<i>Pros. konc. HGB na litar eritrocita (MCHC) (g/L)</i>	323.04 \pm 9.08	323.29 \pm 7.71	0.901
<i>Trombociti (PLT) ($\times 10^9$)</i>	220.89 \pm 48.97	259.04 \pm 60.99	0.003
<i>Kasni treći trimestar (36-38. n.g)</i>			
<i>Leukociti (WBC) ($\times 10^9$)</i>	9.66 \pm 2.10	9.58 \pm 2.29	0.880
<i>Limfociti (Ly) (%)</i>	23.69 \pm 5.48	22.99 \pm 6.93	0.648
<i>Monociti (Mo) (%)</i>	6.04 \pm 1.21	5.50 \pm 0.98	0.078
<i>Granulociti (Gr) (%)</i>	70.27 \pm 5.89	71.51 \pm 7.39	0.455

<i>Eritrociti (RBC) ($\times 10^{12}$)</i>	3.94 ± 0.28	3.96 ± 0.29	0.830
<i>Hemoglobin (HGB) (g/L)</i>	118.84 ± 9.50	117.10 ± 11.36	0.505
<i>Hematokrit (HCT) (%)</i>	36.46 ± 2.81	36.57 ± 3.20	0.885
<i>Prosečni volumen eritrocita (MCV) (fL)</i>	92.55 ± 5.51	92.37 ± 4.04	0.893
<i>Pros. količina hemoglobina u eritrocitu (MCH) (pg)</i>	30.17 ± 2.02	29.55 ± 1.63	0.215
<i>Pros. konc. HGB na litar eritrocita (MCHC) (g/L)</i>	326.00 ± 7.77	320.10 ± 9.21	0.007
<i>Trombociti (PLT) ($\times 10^9$)</i>	210.84 ± 51.38	255.33 ± 69.12	0.004

Pronađena je statistički značajna razlika u vrednostima ispitivanih karakteristika između trudnica sa normotenzivnim i preeklamptičnim trudnoćama: HCT u prvom trimestru ($p=0.013$); PLT u drugom ($p=0.043$), ranom trećem ($p=0.003$) i kasnom trećem trimestru ($p=0.004$); MCHC u kasnom trećem trimestru ($p=0.007$) (Tabela 15).

Nije pronadana statistički značajna razlika između normotenzivnih i preeklamptičnih trudnica u vrednostima WBC, Ly, Mo, Gr, RBC, HGB, MCV, MCH, MCHC i PLT u prvom trimestru; WBC, Ly, Mo, Gr, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH i MCHC u drugom i ranom trećem trimestru; WBC, Ly, Mo, Gr, RBC, HGB, HCT, MCV i MCH u kasnom trećem trimestru; ($p>0.05$ za sve analize) (Tabela 15).

Deskriptivni statistički parametri hematoloških nalaza u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru kod trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i hipertenzivnim poremećajem u trudnoći prikazane su u Tabeli 16.

Tabela 16. Deskriptivni statistički parametri hematoloških nalaza u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru kod trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i hipertenzivnim poremećajem u trudnoći

Ispitivana karakteristika	Normotenzivne $\bar{x} \pm sd$	HPD $\bar{x} \pm sd$	p
<i>Prvi trimestar (11-14. n.g)</i>			
<i>Leukociti (WBC) ($\times 10^9$)</i>	8.60 \pm 1.59	8.87 \pm 1.82	0.411
<i>Limfociti (Ly) (%)</i>	23.93 \pm 5.41	23.52 \pm 5.97	0.701
<i>Monociti (Mo) (%)</i>	5.55 \pm 1.67	5.61 \pm 2.95	0.908
<i>Granulociti (Gr) (%)</i>	70.51 \pm 6.03	70.88 \pm 5.61	0.745
<i>Eritrociti (RBC) ($\times 10^{12}$)</i>	4.16 \pm 0.27	4.28 \pm 0.32	0.028
<i>Hemoglobin (HGB) (g/L)</i>	125.35 \pm 8.10	127.10 \pm 9.17	0.286
<i>Hematokrit (HCT) (%)</i>	38.15 \pm 2.35	38.50 \pm 3.86	0.559
<i>Prosečni volumen eritrocita (MCV) (fL)</i>	91.87 \pm 4.20	91.15 \pm 6.29	0.469
<i>Pros. količina hemoglobina u eritrocitu (MCH) (pg)</i>	30.22 \pm 1.57	29.75 \pm 2.11	0.177
<i>Pros. konc. HGB na litar eritrocita (MCHC) (g/L)</i>	328.92 \pm 6.76	326.56 \pm 8.72	0.108
<i>Trombociti (PLT) ($\times 10^9$)</i>	236.05 \pm 51.16	262.60 \pm 58.10	0.011
<i>Drugi trimestar (22-24. n.g)</i>			
<i>Leukociti (WBC) ($\times 10^9$)</i>	3.81 \pm 0.26	3.90 \pm 0.29	0.091
<i>Limfociti (Ly) (%)</i>	22.30 \pm 4.95	20.92 \pm 4.02	0.127
<i>Monociti (Mo) (%)</i>	6.02 \pm 3.29	5.59 \pm 1.44	0.409
<i>Granulociti (Gr) (%)</i>	71.68 \pm 6.78	73.50 \pm 4.39	0.119
<i>Eritrociti (RBC) ($\times 10^{12}$)</i>	3.81 \pm 0.26	3.90 \pm 0.29	0.091
<i>Hemoglobin (HGB) (g/L)</i>	116.95 \pm 7.64	117.04 \pm 7.42	0.949
<i>Hematokrit (HCT) (%)</i>	35.83 \pm 2.13	36.07 \pm 2.09	0.566
<i>Prosečni volumen eritrocita (MCV) (fL)</i>	94.22 \pm 3.86	92.77 \pm 5.71	0.124
<i>Pros. količina hemoglobina u eritrocitu (MCH) (pg)</i>	30.75 \pm 1.27	30.11 \pm 2.19	0.063
<i>Pros. konc. HGB na litar eritrocita (MCHC) (g/L)</i>	326.29 \pm 6.63	324.43 \pm 9.94	0.247
<i>Trombociti (PLT) ($\times 10^9$)</i>	226.81 \pm 50.81	253.78 \pm 56.86	0.012
<i>Rani treći trimestar (26-32. n.g)</i>			
<i>Leukociti (WBC) ($\times 10^9$)</i>	3.80 \pm 0.26	3.90 \pm 0.34	0.110
<i>Limfociti (Ly) (%)</i>	21.09 \pm 4.44	21.56 \pm 4.53	0.606
<i>Monociti (Mo) (%)</i>	5.60 \pm 1.50	5.52 \pm 1.33	0.773
<i>Granulociti (Gr) (%)</i>	73.31 \pm 5.24	72.93 \pm 5.05	0.713
<i>Eritrociti (RBC) ($\times 10^{12}$)</i>	3.80 \pm 0.26	3.90 \pm 0.34	0.110
<i>Hemoglobin (HGB) (g/L)</i>	115.53 \pm 8.48	114.74 \pm 9.24	0.661
<i>Hematokrit (HCT) (%)</i>	35.75 \pm 2.32	36.65 \pm 2.87	0.845
<i>Prosečni volumen eritrocita (MCV) (fL)</i>	94.22 \pm 4.23	91.74 \pm 5.87	0.016
<i>Pros. količina hemoglobina u eritrocitu (MCH) (pg)</i>	30.45 \pm 1.78	29.53 \pm 2.16	0.021
<i>Pros. konc. HGB na litar eritrocita (MCHC) (g/L)</i>	323.04 \pm 9.08	322.42 \pm 7.85	0.723
<i>Trombociti (PLT) ($\times 10^9$)</i>	220.89 \pm 48.97	261.44 \pm 59.65	<0.001
<i>Kasni treći trimestar (36-38. n.g)</i>			
<i>Leukociti (WBC) ($\times 10^9$)</i>	9.66 \pm 2.10	9.74 \pm 2.54	0.874
<i>Limfociti (Ly) (%)</i>	23.69 \pm 5.48	22.86 \pm 5.79	0.507
<i>Monociti (Mo) (%)</i>	6.04 \pm 1.21	5.63 \pm 0.94	0.099
<i>Granulociti (Gr) (%)</i>	70.27 \pm 5.89	71.51 \pm 6.18	0.355

<i>Eritrociti (RBC) ($\times 10^{12}$)</i>	3.94 ± 0.28	4.02 ± 0.35	0.242
<i>Hemoglobin (HGB) (g/L)</i>	118.84 ± 9.50	115.74 ± 10.83	0.166
<i>Hematokrit (HCT) (%)</i>	36.46 ± 2.81	36.12 ± 3.02	0.602
<i>Prosečni volumen eritrocita (MCV) (fL)</i>	92.55 ± 5.51	90.05 ± 6.78	0.066
<i>Pros. količina hemoglobina u eritrocitu (MCH) (pg)</i>	30.17 ± 2.02	28.84 ± 2.44	0.008
<i>Pros. konc. HGB na litar eritrocita (MCHC) (g/L)</i>	326.00 ± 7.77	320.26 ± 8.31	0.002
<i>Trombociti (PLT) ($\times 10^9$)</i>	210.84 ± 51.38	258.38 ± 66.71	<0.001

Pronađena je statistički značajna razlika u vrednostima ispitivanih karakteristika između trudnica sa normotenzivnim i trudnoćama sa hipertenzivnim poremećajima u trudnoći: RBC u prvom trimestru ($p=0.028$); PLT u prvom ($p=0.011$), drugom ($p=0.012$), ranom trećem ($p<0.001$) i kasnom trećem trimestru ($p<0.001$); MCV u ranom trećem trimestru ($p=0.016$); MCH u ranom trećem ($p=0.021$) i kasnom trećem trimestru ($p=0.008$); MCHC u kasnom trećem trimestru ($p=0.002$) (Tabela 16).

Nije pronađena statistički značajna razlika između trudnica sa normotenzivnim i trudnoćama sa hipertenzivnim poremećajima u vrednostima WBC, Ly, Mo, Gr, HGB, HCT, MCV, MCH i MCHC u prvom trimestru; WBC, Ly, Mo, Gr, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH i MCHC u drugom trimestru; WBC, Ly, Mo, Gr, RBC, HGB, HCT i MCHC ranom trećem trimestru; WBC, Ly, Mo, Gr, RBC, HGB, HCT i MCV u kasnom trećem trimestru; ($p>0.05$ za sve analize) (Tabela 16).

4.10. BIOHEMIJSKE ANALIZE

Deskriptivni statistički parametri biohemijjskih nalaza u serumu u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru kod trudnica sa normotenzivnom i preeklampsičnom trudnoćom prikazani su u Tabeli 17.

Tabela 17. Deskriptivni statistički parametri biohemijjskih nalaza u serumu u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru kod trudnica sa normotenzivnom i preeklampsičnom trudnoćom

Ispitivana karakteristika	Normotenzivne $\bar{x} \pm sd$	Preeklampsija $\bar{x} \pm sd$	p
<i>Prvi trimestar (11-14. n.g)</i>			
Urea (mmol/L)	2.93 ± 0.76	3.03 ± 0.62	0.555
Glukoza (mmol/L)	4.72 ± 0.63	4.93 ± 0.85	0.209
Ukupni proteini (g/L)	67.00 ± 4.50	66.43 ± 4.23	0.563
Mokraćna kiselina (AU)(μ mol/L)	189.31 ± 34.91	212.97 ± 44.52	0.006
Kreatinin (μ mol/L)	57.55 ± 8.41	60.10 ± 7.64	0.162
Bilirubin (μ mol/L)	8.71 ± 3.61	8.36 ± 3.06	0.644
Gvožđe (μ mol/L)	21.73 ± 7.37	20.87 ± 8.13	0.393
Visoko senz. C-reaktivni prot. (hsCRP)(mg/L)	5.51 ± 5.05	6.50 ± 5.55	0.391
Aspartat amino-transferaza (AST)(U/L)	17.74 ± 5.91	17.97 ± 5.10	0.856
Alanin amino-transferaza (ALT)(U/L)	17.32 ± 11.06	19.90 ± 10.75	0.290
Laktat dehidrogenaza (LDH) (U/L)	135.41 ± 21.14	134.23 ± 26.45	0.818
<i>Drugi trimestar (22-24. n.g)</i>			
Urea (mmol/L)	2.75 ± 0.69	2.76 ± 0.98	0.955
Glukoza (mmol/L)	4.56 ± 0.79	4.90 ± 0.88	0.070
Ukupni proteini (g/L)	63.53 ± 3.76	62.60 ± 4.24	0.290
Mokraćna kiselina (AU)(μ mol/L)	209.23 ± 36.49	225.50 ± 43.83	0.066
Kreatinin (μ mol/L)	56.30 ± 6.99	58.17 ± 8.25	0.264
Bilirubin (μ mol/L)	6.76 ± 2.63	6.23 ± 2.19	0.342
Gvožđe (μ mol/L)	16.39 ± 5.74	15.63 ± 4.67	0.527
Visoko senz. C-reaktivni prot. (hsCRP)(mg/L)	5.45 ± 4.12	6.97 ± 5.89	0.159
Aspartat amino-transferaza (AST)(U/L)	20.67 ± 14.53	17.40 ± 5.18	0.236
Alanin amino-transferaza (ALT)(U/L)	22.35 ± 24.83	18.53 ± 9.56	0.420
Laktat dehidrogenaza (LDH) (U/L)	146.08 ± 31.54	136.20 ± 37.00	0.190
<i>Rani treći trimestar (28-32. n.g)</i>			
Urea (mmol/L)	2.71 ± 0.83	3.011 ± 1.02	0.149
Glukoza (mmol/L)	4.95 ± 1.64	4.87 ± 0.84	0.818
Ukupni proteini (g/L)	62.56 ± 4.18	61.82 ± 3.93	0.436
Mokraćna kiselina (AU)(μ mol/L)	218.33 ± 41.42	253.36 ± 52.84	0.001
Kreatinin (μ mol/L)	54.88 ± 5.98	59.18 ± 9.18	0.011
Bilirubin (μ mol/L)	6.74 ± 2.59	6.30 ± 2.36	0.455
Gvožđe (μ mol/L)	14.74 ± 7.41	15.29 ± 7.63	0.754
Visoko senz. C-reaktivni prot. (hsCRP)(mg/L)	7.04 ± 15.62	6.53 ± 4.50	0.866
Aspartat amino-transferaza (AST)(U/L)	18.02 ± 7.15	17.82 ± 4.35	0.894
Alanin amino-transferaza (ALT)(U/L)	17.75 ± 12.70	17.43 ± 6.33	0.899
Laktat dehidrogenaza (LDH) (U/L)	145.75 ± 25.26	138.93 ± 27.97	0.262
<i>Kasni treći trimestar (36-38. n.g)</i>			
Urea (mmol/L)	2.59 ± 0.74	3.10 ± 1.02	0.021
Glukoza (mmol/L)	4.61 ± 1.37	4.66 ± 0.70	0.879
Ukupni proteini (g/L)	61.63 ± 4.00	60.57 ± 3.46	0.294
Mokraćna kiselina (AU)(μ mol/L)	259.82 ± 48.70	299.86 ± 72.66	0.008

<i>Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$)</i>	58.06 \pm 6.80	58.76 \pm 8.12	0.708
<i>Bilirubin ($\mu\text{mol/L}$)</i>	7.86 \pm 2.83	6.57 \pm 2.19	0.065
<i>Gvožđe ($\mu\text{mol/L}$)</i>	15.14 \pm 7.10	20.10 \pm 18.88	0.110
<i>Visoko senz. C-reaktivni prot. (hsCRP)(mg/L)</i>	5.72 \pm 6.13	5.87 \pm 3.99	0.919
<i>Aspartat amino-transferaza (AST)(U/L)</i>	18.92 \pm 5.52	17.95 \pm 4.87	0.487
<i>Alanin amino-transferaza (ALT)(U/L)</i>	15.69 \pm 9.53	14.86 \pm 4.78	0.706
<i>Laktat dehidrogenaza (LDH) (U/L)</i>	157.67 \pm 32.08	147.67 \pm 34.75	0.245

Pronađena je statistički značajna razlika u vrednostima mokraćne kiseline između trudnica sa normotenzivnom i preeklamptičnom trudnoćom u prvom ($p=0.006$), ranom ($p=0.001$) i kasnom trećem trimestru ($p=0.008$). Preeklamptične trudnice su imale značajno više vrednosti mokraćne kiseline u prvom (212.97 ± 44.52 vs 189.31 ± 34.91), ranom (253.36 ± 52.84 vs 218.33 ± 41.42) i kasnom trećem trimestru (299.86 ± 72.66 vs 259.82 ± 48.70) u odnosu na trudnice sa normotenzivnom trudnoćom (Tabela 17).

Pronađena je i statistički značajna razlika u vrednostima kreatinina u ranom trećem trimestru između trudnica sa normotenzivnom i preeklamptičnom trudnoćom ($p=0.011$). Preeklamptične trudnice imale su značajno više vrednosti kreatinina u ranom trećem trimestru u odnosu na trudnice sa normotenzivnom trudnoćom (59.18 ± 9.18 vs 54.88 ± 5.98) (Tabela 17).

Statistički značajna razlika pronađena je u vrednostima uree u kasnom trećem trimestru između trudnica sa normotenzivnom i preeklamptičnom trudnoćom ($p=0.021$). Preeklamptične trudnice imale su značajno više vrednosti uree u kasnom trećem trimestru u odnosu na trudnice sa normotenzivnom trudnoćom (3.10 ± 1.02 vs 2.59 ± 0.74) (Tabela 17).

Nije pronađena statistički značajna razlika u ostalim ispitivanim biohemijskim parametrima između trudnica sa normotenzivnom i preeklamptičnom trudnoćom u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru ($p>0.05$ za sve analize).

Deskriptivni statistički parametri biohemijskih nalaza u serumu u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru kod trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i hipertenzivnim poremećajem u trudnoći prikazane su u Tabeli 18.

Tabela 18. Deskriptivni statistički parametri biohemijskih nalaza u serumu u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru kod trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i hipertenzivnim poremećajem u trudnoći

Ispitivana karakteristika	Normotenzivne $\bar{x} \pm sd$	HPD $\bar{x} \pm sd$	p
<i>Prvi trimestar (11-14. n.g)</i>			
Urea (mmol/L)	2.93 ± 0.76	2.96 ± 0.79	0.838
Glukoza (mmol/L)	4.72 ± 0.63	4.87 ± 0.71	0.251
Ukupni proteini (g/L)	67.00 ± 4.50	66.85 ± 4.17	0.861
Mokraćna kiselina (AU)($\mu\text{mol/L}$)	189.31 ± 34.91	206.54 ± 44.88	0.024
Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$)	57.55 ± 8.41	58.75 ± 7.67	0.440
Bilirubin ($\mu\text{mol/L}$)	8.71 ± 3.61	8.40 ± 3.28	0.642
Gvožđe ($\mu\text{mol/L}$)	21.73 ± 7.37	19.63 ± 7.77	0.147
Visoko senz. C-reaktivni prot. (hsCRP)(mg/L)	5.51 ± 5.05	6.03 ± 5.07	0.589
Aspartat amino-transferaza (AST)(U/L)	17.74 ± 5.91	17.13 ± 4.44	0.547
Alanin amino-transferaza (ALT)(U/L)	17.32 ± 11.06	17.75 ± 9.49	0.830
Laktat dehidrogenaza (LDH) (U/L)	135.41 ± 21.14	136.68 ± 23.98	0.767
<i>Drugi trimestar (22-24. n.g)</i>			
Urea (mmol/L)	2.75 ± 0.69	2.75 ± 0.87	0.960
Glukoza (mmol/L)	4.56 ± 0.79	4.78 ± 0.75	0.158
Ukupni proteini (g/L)	63.53 ± 3.76	63.50 ± 4.48	0.967
Mokraćna kiselina (AU)($\mu\text{mol/L}$)	209.23 ± 36.49	223.74 ± 43.41	0.065
Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$)	56.30 ± 6.99	56.58 ± 8.22	0.847
Bilirubin ($\mu\text{mol/L}$)	6.76 ± 2.63	6.36 ± 2.37	0.416
Gvožđe ($\mu\text{mol/L}$)	16.39 ± 5.74	15.91 ± 5.58	0.667
Visoko senz. C-reaktivni prot. (hsCRP)(mg/L)	5.45 ± 4.12	8.59 ± 13.20	0.085
Aspartat amino-transferaza (AST)(U/L)	20.67 ± 14.53	16.39 ± 4.76	0.058
Alanin amino-transferaza (ALT)(U/L)	22.35 ± 24.83	16.09 ± 8.52	0.105
Laktat dehidrogenaza (LDH) (U/L)	146.08 ± 31.54	138.59 ± 32.99	0.237
<i>Rani treći trimestar (28-32. n.g)</i>			
Urea (mmol/L)	2.71 ± 0.83	2.81 ± 0.92	0.552
Glukoza (mmol/L)	4.95 ± 1.64	4.81 ± 0.76	0.606
Ukupni proteini (g/L)	62.56 ± 4.18	62.58 ± 3.84	0.980
Mokraćna kiselina (AU)($\mu\text{mol/L}$)	218.33 ± 41.42	244.53 ± 50.38	0.005
Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$)	54.88 ± 5.98	58.51 ± 8.82	0.016
Bilirubin ($\mu\text{mol/L}$)	6.74 ± 2.59	6.36 ± 2.17	0.442
Gvožđe ($\mu\text{mol/L}$)	14.74 ± 7.41	14.20 ± 6.77	0.709
Visoko senz. C-reaktivni prot. (hsCRP)(mg/L)	7.04 ± 15.62	6.40 ± 4.72	0.796
Aspartat amino-transferaza (AST)(U/L)	18.02 ± 7.15	17.53 ± 4.23	0.695
Alanin amino-transferaza (ALT)(U/L)	17.75 ± 12.70	15.74 ± 5.98	0.339
Laktat dehidrogenaza (LDH) (U/L)	145.75 ± 25.26	144.93 ± 35.82	0.893
<i>Kasni treći trimestar (36-38. n.g)</i>			
Urea (mmol/L)	2.59 ± 0.74	2.94 ± 0.95	0.055
Glukoza (mmol/L)	4.61 ± 1.37	4.53 ± 0.63	0.730
Ukupni proteini (g/L)	61.63 ± 4.00	61.35 ± 3.60	0.748
Mokraćna kiselina (AU)($\mu\text{mol/L}$)	259.82 ± 48.70	288.41 ± 73.02	0.033
Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$)	58.06 ± 6.80	59.26 ± 9.97	0.509

<i>Bilirubin ($\mu\text{mol/L}$)</i>	7.86 \pm 2.83	6.82 \pm 2.28	0.076
<i>Gvožđe ($\mu\text{mol/L}$)</i>	15.14 \pm 7.10	16.59 \pm 15.60	0.567
<i>Visoko senz. C-reaktivni prot. (hsCRP)(mg/L)</i>	5.72 \pm 6.13	8.23 \pm 10.87	0.177
<i>Aspartat amino-transferaza (AST)(U/L)</i>	18.92 \pm 5.52	17.56 \pm 4.11	0.223
<i>Alanin amino-transferaza (ALT)(U/L)</i>	15.69 \pm 9.53	13.56 \pm 4.38	0.227
<i>Laktat dehidrogenaza (LDH) (U/L)</i>	157.67 \pm 32.08	152.85 \pm 32.33	0.501

Pronađena je statistički značajna razlika u vrednostima mokraćne kiseline između trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i trudnica sa hipertenzivnim poremećajima u trudnoći u prvom ($p=0.024$), ranom ($p=0.005$) i kasnom trećem trimestru ($p=0.033$). Trudnice sa hipertenzivnim poremećajima u trudnoći imale su značajno više vrednosti mokraćne kiseline u prvom (206.54 ± 44.88 vs 189.31 ± 34.91), ranom (244.53 ± 50.38 vs 218.33 ± 41.42) i kasnom trećem trimestru (288.41 ± 73.02 vs 259.82 ± 48.70) u odnosu na trudnice sa normotenzivnom trudnoćom (Tabela 18).

Takođe, pronađena je statistički značajna razlika u vrednostima kreatinina u ranom trećem trimestru između trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i trudnica sa hipertenzivnim poremećajima ($p=0.016$). Trudnice sa hipertenzivnim poremećajima u trudnoći imale su značajno više vrednosti kreatinina u ranom trećem trimestru u odnosu na trudnice sa normotenzivnom trudnoćom (58.51 ± 8.82 vs 54.88 ± 5.98) (Tabela 18).

Nije pronađena statistički značajna razlika u ostalim ispitivanim biohemijskim parametrima između trudnica sa normotenzivnom i preeklampsičnom trudnoćom u prvom, drugom i trećem trimestru ($p>0.05$ za sve analize).

4.11. PARAMETRI LIPIDNOG STATUSA

Deskriptivni statistički parametri lipidnog statusa u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru kod trudnica sa normotenzivnom i preeklamptičnom trudnoćom prikazani su u Tabeli 19 i grafikonima 3-10.

Tabela 19. Deskriptivni statistički parametri lipidnog statusa u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru kod trudnica sa normotenzivnom i preeklamptičnom trudnoćom

Ispitivana karakteristika	Normotenzivne $\bar{x} \pm sd$	Preeklampsija $\bar{x} \pm sd$	p
<i>Prvi trimestar (11-14. n.g)</i>			
APO-A (g/L)	1.93 ± 0.28	1.97 ± 0.36	0.499
APO-B (g/L)	0.98 ± 0.21	1.07 ± 0.23	0.074
Ukupni holesterol (mmol/L)	5.18 ± 0.94	5.43 ± 0.79	0.217
Trigliceridi (TG) (mmol/L)	1.32 ± 0.44	1.73 ± 0.65	0.001
HDL (mmol/L)	1.79 ± 0.30	1.80 ± 0.59	0.946
LDL (mmol/L)	2.79 ± 0.79	2.85 ± 0.65	0.735
LDL dijametar (nm)	26.36 ± 1.07	26.41 ± 1.29	0.847
LDL I (%)	21.98 ± 6.26	24.59 ± 6.83	0.087
LDL IIA (%)	13.01 ± 3.00	13.93 ± 2.85	0.185
LDL IIB (%)	16.29 ± 3.60	16.60 ± 3.26	0.705
LDL IIIA (%)	14.64 ± 3.36	13.84 ± 2.88	0.289
LDL IIIB (%)	7.67 ± 2.37	6.34 ± 1.40	0.008
LDL IVA (%)	12.02 ± 3.14	11.14 ± 3.40	0.250
LDL IVB (%)	14.40 ± 4.09	13.55 ± 3.17	0.343
AIP	-0.15 ± 0.15	-0.03 ± 0.24	0.004
<i>Drugi trimestar (22-24. n.g)</i>			
APO-A (g/L)	2.30 ± 0.32	2.24 ± 0.46	0.469
APO-B (g/L)	1.32 ± 0.29	1.26 ± 0.28	0.361
Ukupni holesterol (mmol/L)	6.76 ± 1.26	6.46 ± 1.26	0.285
Trigliceridi (TG) (mmol/L)	1.94 ± 0.52	2.50 ± 0.91	<0.001
HDL (mmol/L)	2.12 ± 0.39	1.88 ± 0.41	0.009
LDL (mmol/L)	3.76 ± 1.04	3.44 ± 1.05	0.175
LDL dijametar (nm)	25.85 ± 1.12	25.70 ± 1.50	0.597
LDL I (%)	22.23 ± 6.25	24.53 ± 6.56	0.127
LDL IIA (%)	13.13 ± 4.02	13.55 ± 3.00	0.633
LDL IIB (%)	16.90 ± 3.27	16.32 ± 2.74	0.426
LDL IIIA (%)	15.29 ± 3.64	14.80 ± 3.68	0.566
LDL IIIB (%)	7.37 ± 1.97	7.43 ± 2.78	0.916
LDL IVA (%)	11.37 ± 3.89	10.54 ± 2.61	0.315
LDL IVB (%)	13.69 ± 5.18	12.83 ± 3.71	0.437
AIP	-0.05 ± 0.16	0.11 ± 0.20	<0.001
<i>Rani treći trimestar (28-32. n.g)</i>			
APO-A (g/L)	2.28 ± 0.37	2.29 ± 0.34	0.914
APO-B (g/L)	1.46 ± 0.35	1.36 ± 0.30	0.184
Ukupni holesterol (mmol/L)	7.29 ± 1.43	6.96 ± 1.31	0.294
Trigliceridi (TG) (mmol/L)	2.45 ± 0.78	3.10 ± 0.91	0.001
HDL (mmol/L)	2.04 ± 0.43	2.04 ± 0.80	0.993
LDL (mmol/L)	4.16 ± 1.18	3.50 ± 1.13	0.017
LDL dijametar (nm)	25.33 ± 1.30	25.24 ± 1.55	0.789
LDL I (%)	21.95 ± 6.78	22.76 ± 5.90	0.596

<i>LDL IIA (%)</i>	12.77 ± 3.54	13.18 ± 3.91	0.636
<i>LDL IIB (%)</i>	17.05 ± 4.06	16.11 ± 2.99	0.286
<i>LDL IIIA (%)</i>	15.35 ± 3.16	14.84 ± 3.97	0.540
<i>LDL IIIB (%)</i>	7.20 ± 2.06	7.66 ± 2.39	0.372
<i>LDL IVA (%)</i>	11.91 ± 4.42	11.66 ± 3.88	0.804
<i>LDL IVB (%)</i>	13.77 ± 5.72	13.78 ± 4.85	0.993
<i>AIP</i>	0.06 ± 0.17	0.19 ± 0.20	0.005
<i>Kasni treći trimestar (36-38. n.g)</i>			
<i>APO-A (g/L)</i>	2.22 ± 0.41	2.34 ± 0.41	0.240
<i>APO-B (g/L)</i>	1.54 ± 0.38	1.51 ± 0.45	0.785
<i>Ukupni holesterol (mmol/L)</i>	7.47 ± 1.57	7.11 ± 1.49	0.372
<i>Trigliceridi (TG) (mmol/L)</i>	3.08 ± 0.86	3.56 ± 1.11	0.053
<i>HDL (mmol/L)</i>	1.94 ± 0.48	1.93 ± 0.31	0.952
<i>LDL (mmol/L)</i>	4.17 ± 1.28	3.48 ± 1.61	0.068
<i>LDL dijametar (nm)</i>	25.17 ± 1.41	25.15 ± 1.32	0.943
<i>LDL I (%)</i>	21.20 ± 6.10	22.82 ± 7.83	0.358
<i>LDL IIA (%)</i>	12.62 ± 2.72	13.02 ± 2.57	0.572
<i>LDL IIB (%)</i>	16.33 ± 3.43	16.81 ± 3.88	0.608
<i>LDL IIIA (%)</i>	16.12 ± 3.87	15.27 ± 3.31	0.391
<i>LDL IIIB (%)</i>	7.83 ± 2.43	7.29 ± 2.25	0.395
<i>LDL IVA (%)</i>	11.66 ± 3.94	11.63 ± 4.21	0.977
<i>LDL IVB (%)</i>	14.23 ± 6.28	13.14 ± 4.03	0.476
<i>AIP</i>	0.19 ± 0.18	0.26 ± 0.18	0.194

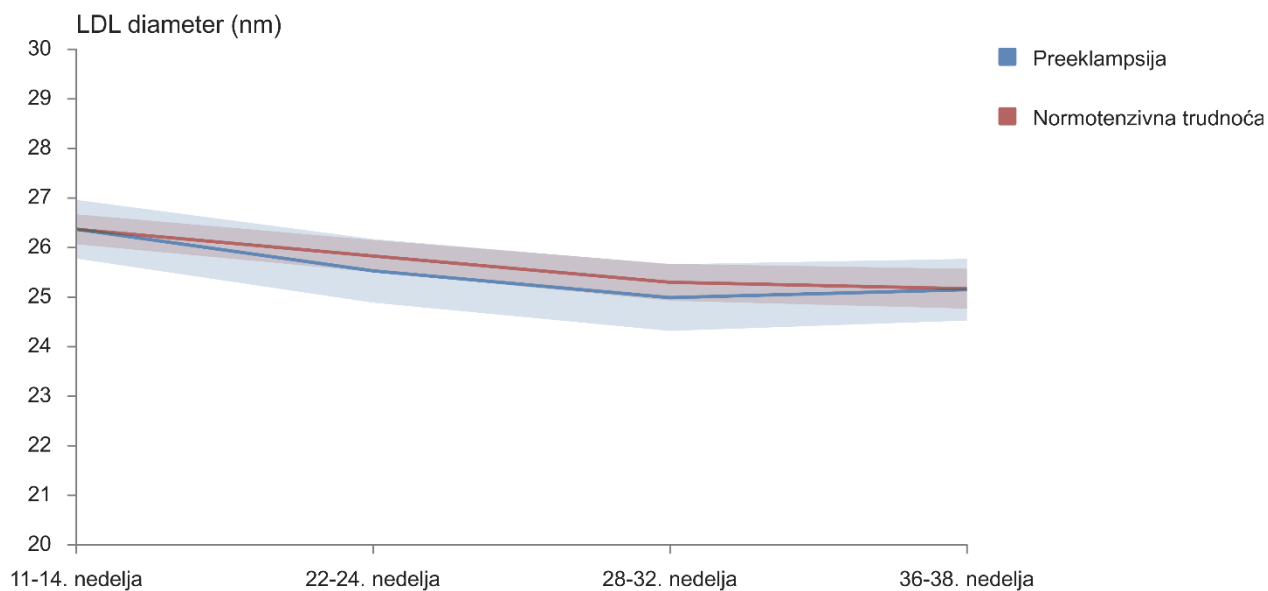
Pronađena je statistički značajna razlika u vrednostima triglicerida između trudnica sa normotenzivnom i preeklampatičnom trudnoćom u prvom ($p=0.001$), drugom ($p<0.001$) i ranom trećem trimestru ($p=0.001$). Preeklampatične trudnice imale su značajno više vrednosti triglicerida u prvom (1.73 ± 0.65 vs 1.32 ± 0.44), drugom (2.50 ± 0.91 vs 1.94 ± 0.52), i ranom trećem trimestru (3.10 ± 0.91 vs 2.45 ± 0.78) u odnosu na trudnice sa normotenzivnom trudnoćom (Tabela 19).

Takođe, pronađena je statistički značajna razlika u vrednostima HDL-a između trudnica sa normotenzivnom i preeklampatičnom trudnoćom u drugom trimestru ($p=0.009$). Preeklampatične trudnice imale su značajno niže vrednosti HDL-a u drugom trimestru u odnosu na trudnice sa normotenzivnom trudnoćom (1.88 ± 0.41 vs 2.12 ± 0.39) (Tabela 19).

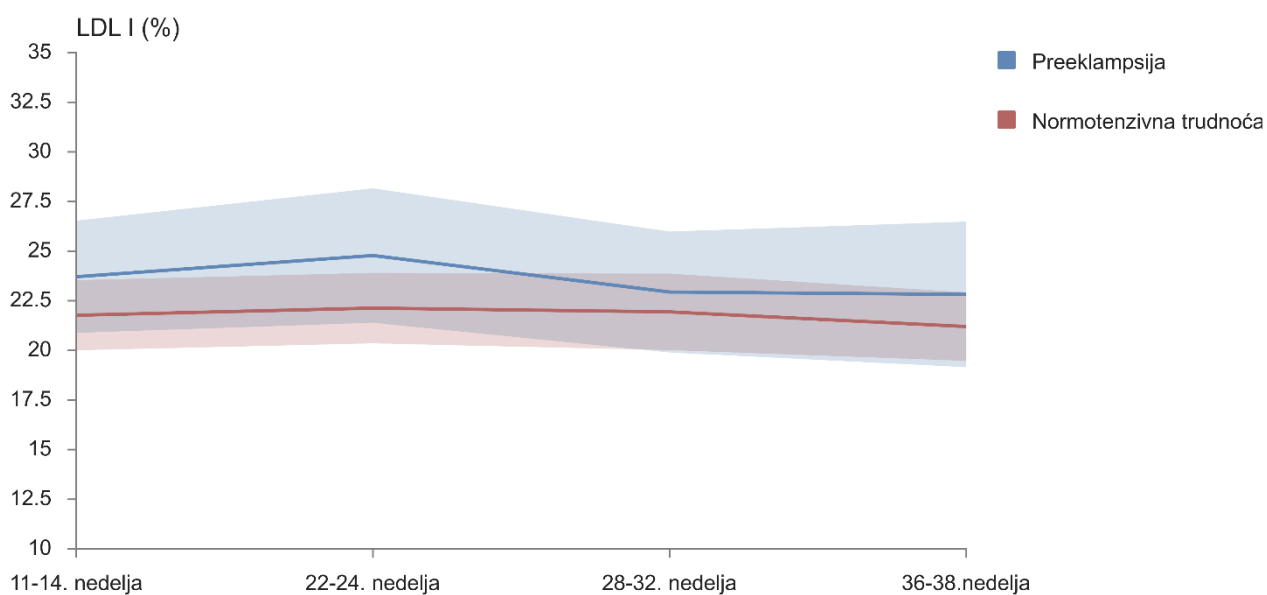
Statistički značajna razlika pronađena je u vrednostima LDL IIIB između trudnica sa normotenzivnom i preeklampatičnom trudnoćom u prvom trimestru ($p=0.008$). Preeklampatične trudnice imale su značajno niže vrednosti LDL IIIB u prvom trimestru u odnosu na trudnice sa normotenzivnom trudnoćom (6.43 ± 1.40 vs 7.67 ± 2.37) (Tabela 19).

Pronađena je statistički značajna razlika u vrednostima LDL-a u ranom trećem trimestru između trudnica sa normotenzivnom i preeklampatičnom trudnoćom ($p=0.017$). Preeklampatične trudnice imale su značajno niže vrednosti LDL-a u ranom trećem trimestru u odnosu na trudnice sa normotenzivnom trudnoćom (3.50 ± 1.13 vs 4.16 ± 1.18) (Tabela 19).

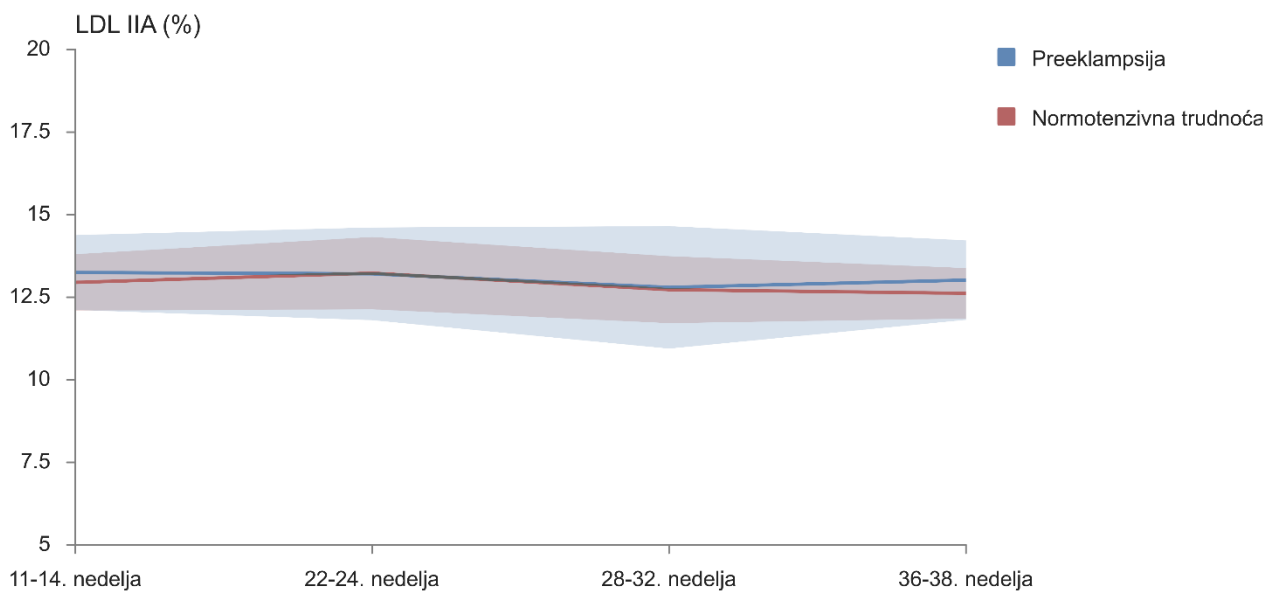
Nije pronađena statistički značajna razlika u ostalim ispitivanim parametrima lipidnog statusa između trudnica sa normotenzivnom i preeklampatičnom trudnoćom u prvom, drugom i trećem trimestru ($p>0.05$ za sve analize).



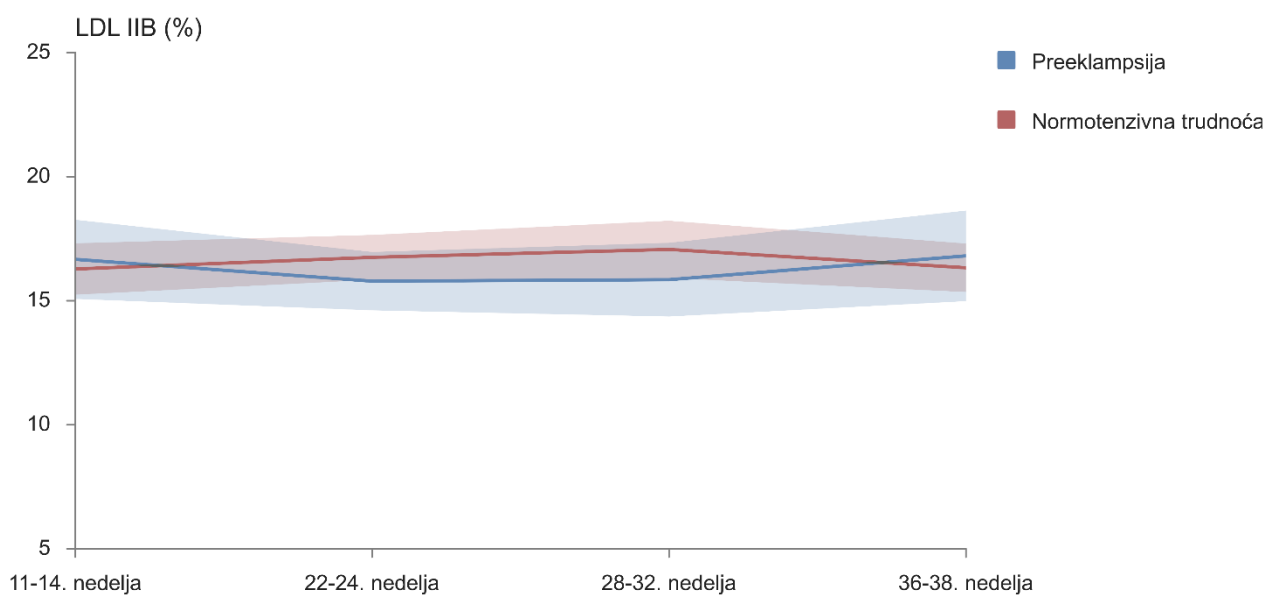
Grafikon 3. LDL dijametar u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru kod normotenzivnih i preeklamptičnih trudnica



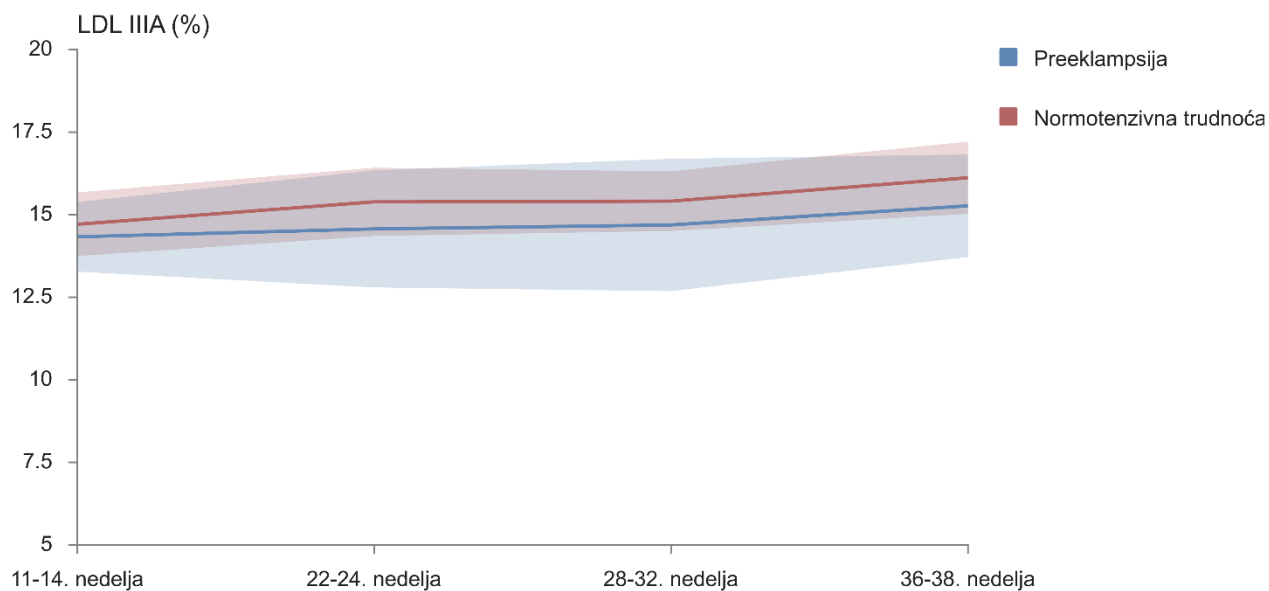
Grafikon 4. LDL I u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru kod normotenzivnih i preeklamptičnih trudnica



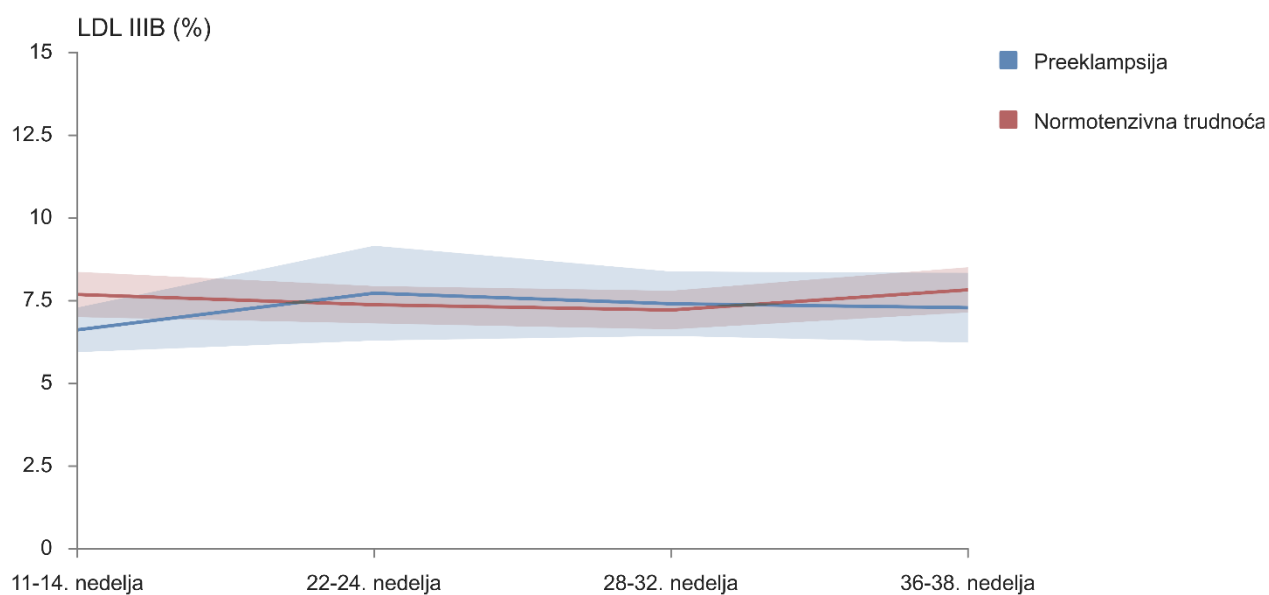
Grafikon 5. LDL IIA u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru kod normotenzivnih i preeklamptičnih trudnica



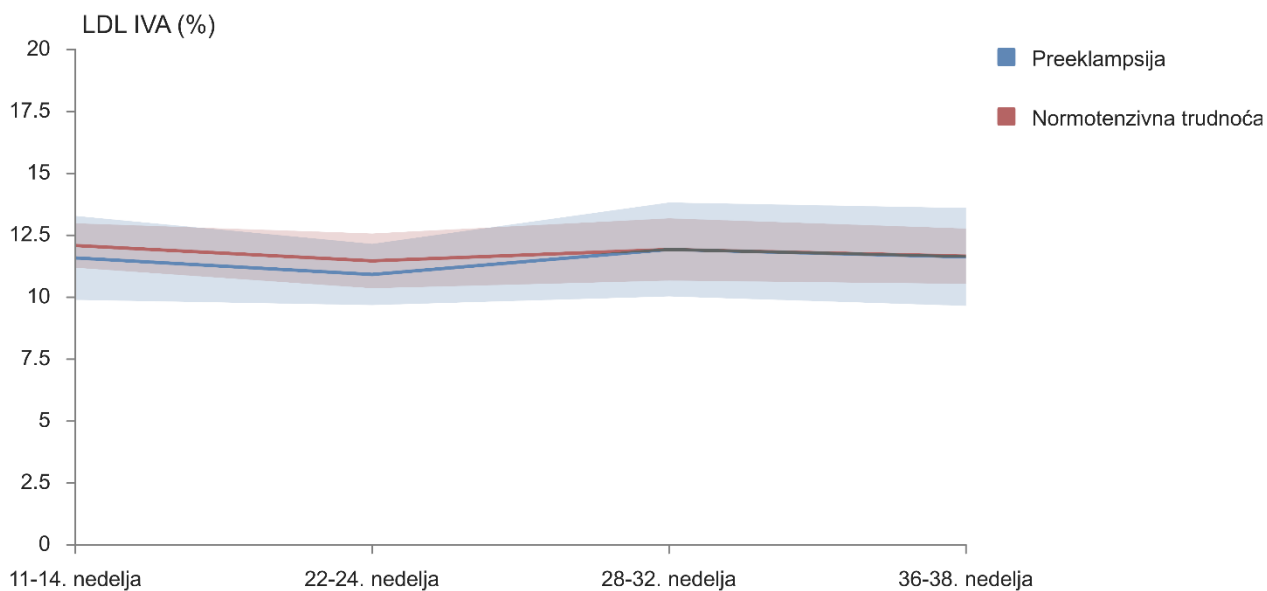
Grafikon 6. LDL IIB u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru kod normotenzivnih i preeklamptičnih trudnica



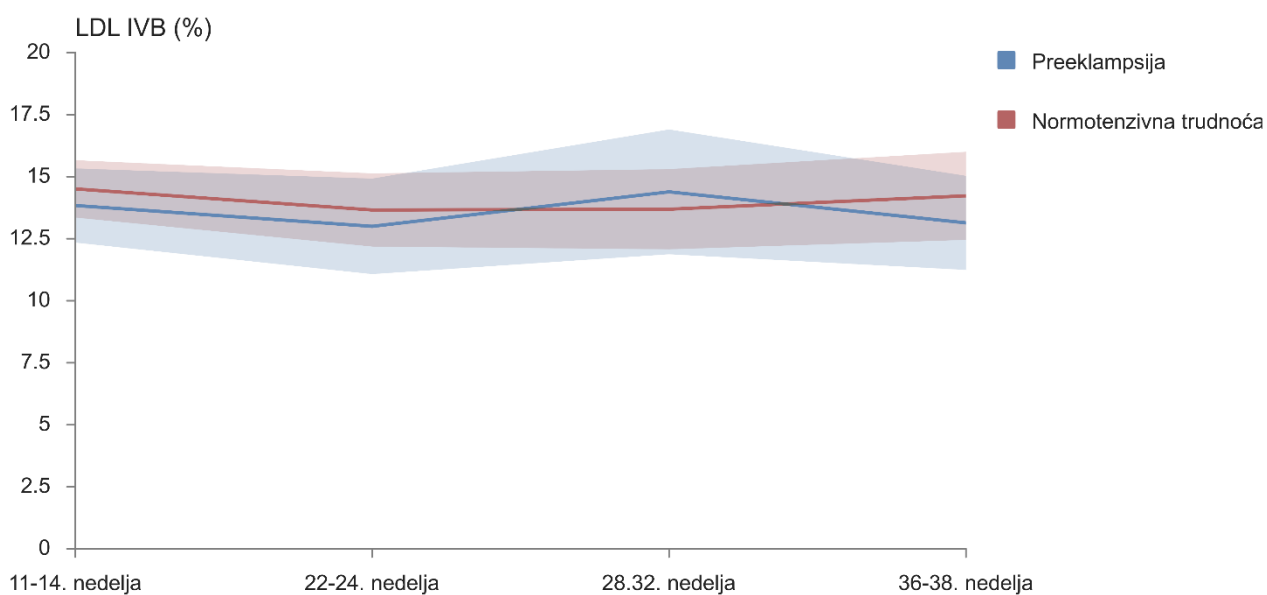
Grafikon 7. LDL IIIA u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru kod normotenzivnih i preeklamptičnih trudnica



Grafikon 8. LDL IIIB u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru kod normotenzivnih i preeklamptičnih trudnica



Grafikon 9. LDL IVA u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru kod normotenzivnih i preeklamptičnih trudnica



Grafikon 10. LDL IVB u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru kod normotenzivnih i preeklamptičnih trudnica

Deskriptivni statistički parametri lipidnog statusa u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru kod trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i hipertenzivnim poremećajem u trudnoći prikazane su u Tabeli 20.

Tabela 20. Deskriptivni statistički parametri lipidnog statusa u prvom, drugom i trećem trimestru kod trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i hipertenzivnim poremećajem u trudnoći

Ispitivana karakteristika	Normotenzivne $\bar{x} \pm sd$	HDP $\bar{x} \pm sd$	p
<i>Prvi trimestar (11-14. n.g)</i>			
APO-A (g/L)	1.93 ± 0.28	1.95 ± 0.36	0.647
APO-B (g/L)	0.98 ± 0.21	1.06 ± 0.26	0.069
Ukupni holesterol (mmol/L)	5.18 ± 0.94	5.45 ± 1.00	0.142
Trigliceridi (TG) (mmol/L)	1.32 ± 0.44	1.68 ± 0.67	0.001
HDL (mmol/L)	1.79 ± 0.30	1.75 ± 0.53	0.594
LDL (mmol/L)	2.79 ± 0.79	2.94 ± 0.81	0.323
LDL dijametar (nm)	26.36 ± 1.07	26.48 ± 1.35	0.617
LDL I (%)	21.98 ± 6.26	23.92 ± 6.74	0.148
LDL IIA (%)	13.01 ± 3.00	13.56 ± 2.74	0.362
LDL IIB (%)	16.29 ± 3.60	16.47 ± 3.23	0.798
LDL IIIA (%)	14.64 ± 3.36	14.30 ± 3.40	0.626
LDL IIIB (%)	7.67 ± 2.37	6.73 ± 1.59	0.029
LDL IVA (%)	12.02 ± 3.14	11.22 ± 3.00	0.212
LDL IVB (%)	14.40 ± 4.09	13.80 ± 3.22	0.438
AIP	-0.15 ± 0.15	-0.03 ± 0.22	0.001
<i>Drugi trimestar (22-24. n.g)</i>			
APO-A (g/L)	2.30 ± 0.32	2.26 ± 0.47	0.589
APO-B (g/L)	1.32 ± 0.29	1.30 ± 0.33	0.660
Ukupni holesterol (mmol/L)	6.76 ± 1.26	6.65 ± 1.43	0.672
Trigliceridi (TG) (mmol/L)	1.94 ± 0.52	2.41 ± 0.89	0.001
HDL (mmol/L)	2.12 ± 0.39	2.00 ± 0.56	0.204
LDL (mmol/L)	3.76 ± 1.04	3.55 ± 1.24	0.355
LDL dijametar (nm)	25.85 ± 1.12	25.75 ± 1.54	0.708
LDL I (%)	22.23 ± 6.25	24.02 ± 7.18	0.195
LDL IIA (%)	13.13 ± 4.02	13.52 ± 2.98	0.597
LDL IIB (%)	16.90 ± 3.27	16.19 ± 2.74	0.264
LDL IIIA (%)	15.29 ± 3.64	15.16 ± 4.12	0.863
LDL IIIB (%)	7.37 ± 1.97	7.29 ± 2.57	0.863
LDL IVA (%)	11.37 ± 3.89	10.75 ± 2.90	0.387
LDL IVB (%)	13.69 ± 5.18	13.05 ± 3.81	0.501
AIP	-0.05 ± 0.16	0.07 ± 0.21	0.002
<i>Rani treći trimestar (28-32. n.g)</i>			
APO-A (g/L)	2.28 ± 0.37	2.27 ± 0.37	0.892
APO-B (g/L)	1.46 ± 0.35	1.42 ± 0.37	0.565
Ukupni holesterol (mmol/L)	7.29 ± 1.43	7.15 ± 1.44	0.607
Trigliceridi (TG) (mmol/L)	2.45 ± 0.78	2.93 ± 0.96	0.007
HDL (mmol/L)	2.04 ± 0.43	2.02 ± 0.68	0.871
LDL (mmol/L)	4.16 ± 1.18	3.79 ± 1.29	0.134
LDL dijametar (nm)	25.33 ± 1.30	25.34 ± 1.51	0.967
LDL I (%)	21.95 ± 6.78	22.95 ± 6.75	0.475
LDL IIA (%)	12.77 ± 3.54	13.55 ± 3.94	0.315
LDL IIB (%)	17.05 ± 4.06	16.23 ± 2.92	0.269

<i>LDL IIIA (%)</i>	15.35 ± 3.16	15.15 ± 4.66	0.807
<i>LDL IIIB (%)</i>	7.20 ± 2.06	7.43 ± 2.34	0.612
<i>LDL IVA (%)</i>	11.91 ± 4.42	11.24 ± 3.96	0.442
<i>LDL IVB (%)</i>	13.77 ± 5.72	13.46 ± 4.80	0.777
<i>AIP</i>	0.06 ± 0.17	0.16 ± 0.20	0.015
<i>Kasni treći trimestar (36-38. n.g)</i>			
<i>APO-A (g/L)</i>	2.22 ± 0.41	2.29 ± 0.41	0.400
<i>APO-B (g/L)</i>	1.54 ± 0.38	1.57 ± 0.45	0.733
<i>Ukupni holesterol (mmol/L)</i>	7.47 ± 1.57	7.43 ± 1.67	0.898
<i>Trigliceridi (TG) (mmol/L)</i>	3.08 ± 0.86	3.46 ± 1.16	0.088
<i>HDL (mmol/L)</i>	1.94 ± 0.48	1.98 ± 0.51	0.711
<i>LDL (mmol/L)</i>	4.17 ± 1.28	3.87 ± 1.59	0.347
<i>LDL dijametar (nm)</i>	25.17 ± 1.41	25.17 ± 1.36	0.992
<i>LDL I (%)</i>	21.20 ± 6.10	22.04 ± 7.16	0.565
<i>LDL IIA (%)</i>	12.62 ± 2.72	13.26 ± 2.99	0.313
<i>LDL IIB (%)</i>	16.33 ± 3.43	16.87 ± 4.22	0.520
<i>LDL IIIA (%)</i>	16.12 ± 3.87	15.46 ± 3.77	0.443
<i>LDL IIIB (%)</i>	7.83 ± 2.43	7.59 ± 2.56	0.659
<i>LDL IVA (%)</i>	11.66 ± 3.94	11.90 ± 4.72	0.807
<i>LDL IVB (%)</i>	14.23 ± 6.28	12.87 ± 4.61	0.289
<i>AIP</i>	0.19 ± 0.18	0.23 ± 0.18	0.401

Pronađena je statistički značajna razlika u vrednostima triglicerida između trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i trudnica sa hipertenzivnim poremećajima u trudnoći u prvom ($p=0.001$), drugom ($p=0.001$) i ranom trećem trimestru ($p=0.007$). Trudnice sa hipertenzivnim poremećajima u trudnoći imale su značajno više vrednosti triglicerida u prvom (1.68 ± 0.67 vs 1.32 ± 0.44), drugom (2.41 ± 0.89 vs 1.94 ± 0.52), i ranom trećem trimestru (2.93 ± 0.96 vs 2.45 ± 0.78) u odnosu na trudnice sa normotenzivnom trudnoćom (Tabela 20).

Statistički značajna razlika pronađena je u vrednostima LDL IIIB u prvom trimestru između trudnica sa normotenzivnom i trudnica sa hipertenzivnim poremećajem u trudnoći ($p<0.05$). Trudnice sa hipertenzivnim poremećajem u trudnoći imale su značajno niže vrednosti LDL IIIB u prvom trimestru u odnosu na trudnice sa normotenzivnom trudnoćom (Tabela 20).

Nije pronađena statistički značajna razlika u ostalim ispitivanim parametrima lipidnog statusa između trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i trudnica sa hipertenzivnim poremećajima u trudnoći u prvom, drugom i trećem trimestru ($p>0.05$ za sve analize).

4.12. KARAKTERISTIKE NOVOROĐENČADI

Karakteristike novorođenčadi trudnica sa normotenzivnom i preeklampsičnom trudnoćom prikazane su u Tabeli 21.

Tabela 21. Karakteristike novorođenčadi trudnica sa normotenzivnom i preeklampsičnom trudnoćom

Ispitivana karakteristika	Normotenzivne	Preeklampsija	p
<i>Pol n (%)</i>			
<i>Muški</i>	33 (50.8)	17 (58.6)	0.481
<i>Ženski</i>	32 (49.2)	12 (41.4)	
<i>Biometrijske karakteristike ploda $\bar{x} \pm sd$</i>			
<i>Težina (g)</i>	3384.62 ± 511.56	2925.00 ± 786.61	0.001
<i>Dužina (cm)</i>	51.17 ± 2.90	48.70 ± 5.29	0.004
<i>Obim glave (cm)</i>	34.97 ± 1.76	33.35 ± 3.01	0.001
<i>Apgar 1. min.</i>	8.83 ± 0.88	8.40 ± 1.45	0.141
<i>Apgar 5. min.</i>	9.74 ± 0.91	9.17 ± 1.51	0.064

U odnosu na težinu, dužinu i obim glave ploda na rođenju pronađena je statistički značajna razlika između trudnica sa preeklampsijom i normotenzivnom trudnoćom (sve vrednosti $p < 0.05$). Vrednosti težine, dužine i obima glave ploda na rođenju bili su niži kod trudnica sa preeklampsijom (Tabela 21).

Nisu nađene statistički značajne razlike vezane za pol ploda i Apgar skor u 1. i 5. minutu (sve vrednosti $p > 0.05$) (Tabela 21).

Karakteristike novorođenčadi trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i hipertenzivnim poremećajem u trudnoći prikazane su u Tabeli 22.

Tabela 22. Karakteristike novorođenčadi trudnica sa normotenzivnom trudnoćom i hipertenzivnim poremećajem u trudnoći

Ispitivana karakteristika	Normotenzivne	HPD	p
<i>Pol n (%)</i>			
<i>Muški</i>	33 (50.8)	22 (46.8)	0.679
<i>Ženski</i>	32 (49.2)	25 (53.2)	
<i>Biometrijske karakteristike ploda $\bar{x} \pm sd$</i>			
<i>Težina (g)</i>	3384.62 ± 511.56	2989.58 ± 663.72	0.001
<i>Dužina (cm)</i>	51.17 ± 2.90	49.60 ± 4.70	0.031
<i>Obim glave (cm)</i>	34.97 ± 1.76	33.77 ± 2.53	0.004
<i>Apgar 1. min.</i>	8.83 ± 0.88	8.36 ± 1.37	0.030
<i>Apgar 5. min.</i>	9.74 ± 0.91	9.24 ± 1.29	0.021

Pronađena je statistički značajna razlika između trudnica sa hipertenzivnim poremećajem u trudnoći i normotenzivnim trudnicama za sve biometrijske karakteristike ploda i Apgar skora u 1. i 5. minutu (sve vrednosti $p < 0.05$). Sve navedene vrednosti bile su niže kod trudnica sa hipertenzivnim poremećajem u trudnoći u odnosu na normotenzivne trudnice (Tabela 22).

Nije nađena statistički značajna razlika vezana za pol ploda na rođenju ($p > 0.05$) (Tabela 22).

4.13. PREDIKTIVNI MODELI

U Tabeli 23. prikazane su mere dijagnostičke tačnosti FMF algoritma za predikciju preeklampsije u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru.

Tabela 23. *Mere dijagnostičke tačnosti FMF algoritma za predikciju preeklampsije u prvom, drugom, ranom trećem i kasnom trećem trimestru.*

<i>Varijabla</i>	<i>Prvi trimestar (11-14. n.g)</i>	<i>Drugi trimestar (22-24. n.g)</i>	<i>Rani treći trimestar (28-32. n.g)</i>	<i>Kasni treći trimestar (36-38. n.g)</i>
<i>Cut off</i>	1:150	1:150	1:150	1:30
<i>Senzitivnost (Sn, DR)</i>	76.7%	35.7%	37.0%	71.4%
<i>Specifičnost (Sp)</i>	76.6%	94.3%	98.1%	70.6%
<i>Pozitivna prediktivna vrednost (PPV)</i>	60.5%	76.9%	90.9%	50.0%
<i>Negativna prediktivna vrednost (NPV)</i>	87.5%	73.5%	75.4%	85.7%
<i>Stopa lažno pozitivnih (FPR)</i>	23.4%	5.7%	1.9%	29.4%
<i>Stopa pozitivnih na testu (SPR)</i>	40.4%	16.0%	13.7%	41.7%
<i>Tačnost</i>	76.6%	74.1%	77.5%	70.8%

Dijagnostička tačnost FMF skora tokom sva tri trimestra bila je slična i iznosila je preko 70%. Rezultati pokazuju da je senzitivnost FMF skora u predikciji preeklampsije u prvom, drugom, ranom trećem i kasnom trećem trimestru bila slabija i iznosila je: 76.7%, 35.7%, 37.0% i 71.4%, dok je specifičnost FMF skora bila bolja i iznosila je: 76.6%, 94.3%, 98.1% i 70.6%. Negativna prediktivna vrednost bila je bolja u poređenju sa pozitivnom prediktivnom vrednošću, koja je imala najveće vrednosti u ranom trećem trimestru (90.9%). Stopa lažno pozitivnih rezultata kretala se od 1.9%, koliko je iznosila u ranom trećem trimestru, do preko 20%, koliko je iznosila u prvom i kasnom trećem trimestru (23.4% i 29.4%). Stopa pozitivnih na testu kretala se od 13.7%, koliko je iznosila u ranom trećem trimestru, do preko 40%, koliko je iznosila u prvom i kasnom trećem trimestru (40.4% i 41.7%).

Logistički regresioni model za predikciju preeklampsije u prvom trimestru (11-14. nedelje gestacije) prikazan je u Tabeli 24.

Tabela 24. Logistički regresioni model za predikciju preeklampsije u prvom trimestru (11-14. nedelje gestacije)

Varijable	Univarijantna			Multivarijantna		
	p	RR	95% C.I.	p	RR	95% C.I.
<i>Životna dob</i>	0.035	1.099	1.006-1.201	0.001	1.260	1.093-1.453
<i>Hipertenzija u prethodnoj trudnoći</i>	0.010	3.333	1.329-8.358	0.002	11.641	2.536-53.435
<i>BMI</i>	0.001	1.182	1.068-1.309	/	/	/
<i>Srednji arterijski pritisak</i>	<0.001	1.114	1.053-1.178	0.002	1.139	1.049-1.237
<i>PAPP-A</i>	0.002	0.631	0.470-0.848	0.008	0.518	0.317-0.845
<i>Trigliceridi</i>	0.002	3.982	1.644-9.649	0.019	4.203	1.266-13.952

U univarijantnoj logističkoj regresiji kao značajni prediktori preeklampsije u prvom trimestru izdvojeni su: životna dob, hipertenzija u prethodnoj trudnoći, BMI, srednji arterijski pritisak, PAPP-A i trigliceridi ($p < 0.05$ za sve analize).

U multivarijantnoj logističkoj regresiji kao najznačajni prediktori preeklampsije u prvom trimestru izdvojeni su: životna dob, hipertenzija u prethodnoj trudnoći, srednji arterijski pritisak, PAPP-A i trigliceridi ($p < 0.05$ za sve analize).

Logistički regresioni model za predikciju preeklampsije u drugom trimestru (22-24. nedelje gestacije) prikazan je u Tabeli 25.

Tabela 25. Logistički regresioni model za predikciju preeklampsije u drugom trimestru (22-24. nedelje gestacije)

Varijable	Univarijantna			Multivarijantna		
	p	RR	95% C.I.	p	RR	95% C.I.
<i>Životna dob</i>	0.035	1.099	1.006-1.201	0.009	1.188	1.045-1.351
<i>Hipertenzija u prethodnoj trudnoći</i>	0.010	3.333	1.329-8.358	0.056	3.298	0.971-11.204
<i>BMI</i>	0.006	1.162	1.045-1.293	/	/	/
<i>Srednji arterijski pritisak</i>	<0.001	1.152	1.079-1.229	<0.001	1.161	1.074-1.256
<i>PIGF</i>	0.019	0.994	0.988-0.999	/	/	/
<i>sFlt-1/PIGF</i>	0.086	1.059	0.992-1.130	/	/	/
<i>TAS</i>	0.069	1.002	1.000-1.005	/	/	/
<i>Trigliceridi</i>	0.002	3.156	1.536-6.484	/	/	/

U univarijantnoj logističkoj regresiji kao značajni prediktori preeklampsije u drugom trimestru izdvojeni su: životna dob, hipertenzija u prethodnoj trudnoći, BMI, srednji arterijski pritisak, PIGF i trigliceridi ($p < 0.05$ za sve analize), dok je za sFlt-1/PIGF i TAS vrednost verovatnoće bila $p < 0.1$.

U multivarijantnoj logističkoj regresiji kao najznačajni prediktori preeklampsije u drugom trimestru izdvojeni su: životna dob i srednji arterijski pritisak ($p < 0.05$ za sve analize), dok je za hipertenziju u prethodnoj trudnoći statistička značajnost bila blizu granične vrednosti ($p = 0.056$).

Logistički regresioni model za predikciju preeklampsije u ranom trećem trimestru (28-32. nedelje gestacije) prikazan je u Tabeli 26.

Tabela 26. Logistički regresioni model za predikciju preeklampsije u ranom trećem trimestru (28-32. nedelje gestacije)

Varijable	Univarijantna			Multivarijantna		
	p	RR	95% C.I.	p	RR	95% C.I.
<i>Hipertenzija u prethodnoj trudnoći</i>	0.010	3.333	1.329-8.358	0.040	3.622	1.060-12.377
<i>BMI</i>	0.013	1.149	1.030-1.282	/	/	/
<i>Srednji arterijski pritisak</i>	<0.001	1.140	1.073-1.212	<0.001	1.147	1.071-1.229
<i>PlGF</i>	0.018	0.997	0.994-0.999	/	/	/
<i>sFlt-1</i>	0.033	1.000	1.000-1.001	0.030	1.001	1.000-1.001
<i>sFlt-1/PlGF</i>	0.013	1.063	1.013-1.115	/	/	/
<i>TAS</i>	0.035	1.003	1.000-1.007	/	/	/
<i>SH grupe</i>	0.015	16.284	1.714-154.694	/	/	/
<i>Trigliceridi</i>	0.003	2.474	1.373-4.457	/	/	/

U univarijantnoj logističkoj regresiji kao značajni prediktori preeklampsije u ranom trećem trimestru izdvojeni su: hipertenzija u prethodnoj trudnoći, BMI, srednji arterijski pritisak, PlGF, sFlt-1, sFlt-1/PlGF, TAS, SH grupe i trigliceridi ($p < 0.05$ za sve analize).

U multivarijantnoj logističkoj regresiji kao najznačajni prediktori preeklampsije u ranom trećem trimestru izdvojeni su: hipertenzija u prethodnoj trudnoći, srednji arterijski pritisak i sFlt-1 ($p < 0.05$ za sve analize).

Logistički regresioni model za predikciju preeklampsije u kasnom trećem trimestru (36-38. nedelje gestacije) prikazan je u Tabeli 27.

Tabela 27. Logistički regresioni model za predikciju preeklampsije u kasnom trećem trimestru (36-38. nedelje gestacije)

Varijable	Univarijantna			Multivarijantna		
	P	RR	95% C.I.	p	RR	95% C.I.
<i>BMI</i>	0.011	1.177	1.038-1.335	/	/	/
<i>Srednji arterijski pritisak</i>	<0.001	1.129	1.056-1.207	0.004	1.108	1.033-1.188
<i>TAS</i>	0.001	1.006	1.002-1.010	0.028	1.004	1.000-1.008
<i>Trigliceridi</i>	0.058	1.698	0.982-2.935	/	/	/

U univarijantnoj logističkoj regresiji kao značajni prediktori preeklampsije u kasnom trećem trimestru izdvojeni su: BMI, srednji arterijski pritisak i TAS ($p < 0.05$ za sve analize), dok je za trigliceride vrednost verovatnoće bila blizu granične vrednosti ($p = 0.058$).

U multivarijantnoj logističkoj regresiji kao najznačajni prediktori preeklampsije u kasnom trećem trimestru izdvojeni su: srednji arterijski pritisak i TAS ($p < 0.05$ za sve analize).

5. DISKUSIJA

U studiji je analiziran značaj biohemijskih i ultrasonografskih parametara u proceni rizika za nastanak preeklampsije i mogućnost upotrebe ovih parametara u kliničkoj praksi. Merenje krvnog pritiska tokom trudnoće se u predikciji preeklampsije pokazalo kao značajno. Kod žena sa preeklampsijom utvrđeno je da postoji poremećen lipidni profil i poremećaj u oksidativnom stresu tokom čitave trudnoće. Takođe, u predikciji preeklampsije kao korisni parametri pokazali su se PIGF (angiogeni faktor) i sFlt-1 (antiangiogeni faktor).

Hipertenzivne bolesti u trudnoći, posebno preeklampsija, predstavljaju vodeći uzrok maternalnog i perinatalnog morbiditeta i mortaliteta (198). Preeklampsija komplikuje 2-8 % svih trudnoća (198,199). Od preeklampsije i njenih komplikacija godišnje umre preko 70.000 trudnica, odnosno 10-15% trudnica u svetu, i preko 500.000 fetusa (14,21,22,26,27,200–202). Rizik od razvoja kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti kasnije tokom života veći je kod trudnica koje su imale hipertenzivni poremećaj u trudnoći u odnosu na normotenzivne trudnice (3). Smatra se da su karakteristike majke (životna dob, paritet, BMI, pušenje, fizička aktivnost, socioekonomski status i dr.) važne za razvoj preeklampsije. U literaturi se, kao važan faktor za razvoj hipertenzivne bolesti u trudnoći pominje i genetska predispozicija majke (3,198,203).

Skrining zasnovan samo na karakteristikama majke ne savetuje se, jer se na taj način može predvideti oko 23% kasnih i 19% ranih preeklampsija, sa FPR od 10% (204).

Poslednjih nekoliko decenija u svetu postoji trend da se sve kasnije ostvaruje trudnoća, što je najčešće posledica dužeg školovanja, napredovanja u karijeri, upotrebe kontraceptiva i primene asistiranih reproduktivnih tehnologija (ART). Starenjem se povećava rizik od potencijalnih komplikacija u trudnoći, među koje spada i preeklampsija. Smatra se da se rizik za preeklampsiju ne menja značajno do 35. godine, ali da posle toga raste za oko 30% godišnje, da bi se posle 40. godine udvostručio. Za pojavu kasne preeklampsije, posle 32. godine života, rizik se povećava za po 4% godišnje (205). Najveći broj autora ukazuje da se povećanjem životne dobi majke povećava rizik za razvoj preeklampsije (205–208). Manji broj autora nije pronašao takvu povezanost (204). Podaci iz ove studije pokazali su da postoji statistički značajna razlika u godinama između trudnica koje su bile normotenzivne i onih kod kojih je došlo do razvoja HPD i preeklampsije. Nije pokazana povezanost između ovih grupa trudnica kada je u pitanju životna dob preko 40 godina, što se može objasniti malim brojem pacijentkinja preko 40 godina obuhvaćenih studijom.

Prema podacima u literaturi, preeklampsija se 2-3 puta češće javlja kod nulipara (209,210). Brojne su teorije kojima se to objašnjava - od poremećaja imunološke adaptacije, veće insulinske rezistencije do angiogenog dizbalansa kod prvorotki. Smatra se da su vrednosti antiangiogenog faktora sFlt-1, koji inhibira angiogene faktore VEGF i PIGF, više kod nulipara u odnosu na multipare, što bi moglo predstavljati osnovu češćeg razvoja preeklampsije (209). Ovom studijom nije pronađena povezanost između prvorotki i preeklampsije.

Primećeno je da incidenca preeklampsije raste sa povećanjem BMI. Iako se ne zna tačan mehanizam kojim gojaznost utiče na povećanje rizika, zna se da kod ovih žena postoji veći stepen disfunkcije medije krvnih sudova. Kod gojaznih žena češći je metabolički sindrom (204,206,211–214). Podaci ove studije poklapaju se sa podacima iz literature i govore u prilog tome da BMI ≥ 30 kg/m² predstavlja faktor rizika za preeklampsiju.

Nepoznato je na koji način socioekonomski status utiče na pojavu kardiovaskularnih bolesti. Pretpostavlja se da loša ishrana, neadekvatna prenatalna nega, slabija edukacija ovih trudnica o potencijalnim rizicima u toku trudnoće i brojni drugi faktori imaju ulogu u tome, ali bez konkretnih dokaza. Prema brojnim autorima, niži socioekonomski status povezan je sa kraćim trajanjem trudnoće, povećanim rizikom za kardiovaskularne bolesti i razvojem drugih komplikacija u trudnoći (204,206,212–216). Podaci ove studije ukazuju na to da postoji povezanost socioekonomskog statusa sa razvojem hipertenzivne bolesti u trudnoći, ali nije pronađena povezanost sa razvojem preeklampsije.

Merenje arterijskog krvnog pritiska prilikom svake posete, tokom cele trudnoće, značajno je za predikciju hipertenzivne bolesti u trudnoći (217–221). Smatra se da je srednji arterijski pritisak (MAP) mnogo bolji prediktor hipertenzivne bolesti u trudnoći, pa time i preeklampsije, u odnosu samo na sistolni ili samo dijastolni pritisak. Neki autori smatraju MAP značajnim prediktorom HPD i PE samo u prvom (217), neki u drugom (218), dok neki autori smatraju da je važan u sva tri trimestra (222). Ima autora koji ukazuju da je MAP dobar prediktor hipertenzije i preeklampsije u prvom i drugom trimestru, a u trećem dobar prediktor gestacijske hipertenzije, ali ne i preeklampsije (223). Prema podacima dobijenim u ovoj studiji, sistolni, dijastolni i MAP pokazali su se kao dobri prediktori i hipertenzivne bolesti u trudnoći i preeklampsije tokom sva tri trimestra.

Kod trudnoća ostvarenih vantelesnom oplodnjom (IVF), preeklampsija se javlja oko dva puta češće (224). Smatralo se da je ta povezanost zbog višeplođnih trudnoća, koje su češće kod IVF. Opisano je nekoliko mogućih objašnjenja zašto je preeklampsija češća kod trudnoća ostvarenih IVF, ali nijedno nije sa sigurnošću potvrđeno. Jedno od objašnjenja je da su žene koje se podvrgnu in vitro fertilizaciji starije, a sa povećanjem godina povećava se i incidenca preeklampsije. Tokom pripreme za vantelesnu oplodnju, najčešće dolazi do poremećaja hormonskog statusa trudnica, što utiče na fetomaternalnu jedinicu i vodi poremećaju placencije, koja je u osnovi patofiziologije preeklampsije. Još jedno od objašnjenja je i što se horion formira in vitro, što može dovesti do poremećaja placencije i formiranja uteroplacentne cirkulacije, sledstveno vodeći većem riziku za razvoj preeklampsije. Poslednjih godina, nakon saveta da se prilikom vantelesne oplodnje vraća jedan embrion, iako se očekivalo da će incidenca preeklampsije biti manja, ona se nije promenila. U literaturi prikazani su različiti rezultati – od onih gde postoji statistički značajna povezanost (204,224–226), do onih da nema povezanosti između preeklampsije i trudnoća ostvarenih vantelesnom oplodnjom, u odnosu na opštu populaciju (227,228). Podaci dobijeni u ovoj studiji nisu pokazali da postoji povezanost IVF-a sa razvojem hipertenzije i preeklampsije, što može biti objašnjeno malim brojem tih trudnica koje su bile uključene u studiju.

Period između dve trudnoće u literaturi se različito interpretira. Smatra se da period između trudnoća, kraći od 2 godine, ne omogućava kompletan oporavak majke, pa se smanjuje njena sposobnost da se izbori sa komorbiditetima, u koje spada i preeklampsija (229). Periodi između dve i deset godina, nisu udruženi sa povećanim rizikom od preeklampsije (230), ali periodi duži od 10 godina smatraju se značajnim (229). Postoje i autori koji nisu našli ovu povezanost, bez obzira na dužinu perioda između trudnoća; nakon preeklampsije u prvoj trudnoći, rizik u narednoj se smanjuje, ali samo ukoliko je ostao isti partner, što se objašnjava time da je imuni sistem majke stvorio toleranciju na antigene oca (231,232). U ovoj studiji nije pokazana povezanost između preeklampsije sa periodima dužim od 10 godina između trudnoća. Ovo se može objasniti time što je bio mali broj trudnica sa periodima dužim od 10 godina između dve uzastopne trudnoće. U studiji nisu uzimani podaci o promeni partnera u odnosu na prethodnu trudnoću.

Pored poznatih štetnih efekata po zdravlje majke, pušenje cigareta može uticati na plod i posteljicu. Ispitivanja pokazuju različit uticaj pušenja cigareta na razvoj preeklampsije. Jedan broj autora, pronašao je da je kod pušača smanjena incidenca preeklampsije za 4-5 puta (233,234). Iako se ne zna tačan mehanizam kako pušenje cigareta smanjuje incidencu preeklampsije, ovi autori navode nekoliko mogućih objašnjenja. Nikotin dovodi do smanjenja volumena plazme, utičući na produkciju prostaglandina, koji su poznati kao vazokonstriktori. Pored toga, pušenje dovodi do smanjenja nivoa oksidativnog stresa. Ugljen-monoksid smanjuje produkciju antiangiogena, sFlt-1 i sENG, u endotelnim ćelijama. Takođe, kod pušača pokazana je smanjena regulacija antioksidativnog sistema u posteljici (233). Prilikom ispitivanja povezanosti sa preeklampsijom, neki autori smatraju da je važan broj cigareta koji trudnica koristi dnevno, kao i dužina pušenja (233,234). Ima autora koji u svojim radovima nisu pronašli povezanost pušenja sa preeklampsijom (235,236), ali ima i onih koji su pronašli povećan rizik za razvoj preeklampsije kod trudnica koje su pušile tokom trudnoće (237). Ovom studijom nije pokazana povezanost pušenja sa preeklampsijom.

Smatra se da fizička aktivnost pre i tokom trudnoće predstavlja protektivni faktor za razvoj hipertenzije i kardiovaskularnih bolesti. Fizička aktivnost utiče na smanjenje arterijskog krvnog pritiska, nivoa holesterola i triglicerida, poboljšava vrednosti glikemije uz smanjenje insulinske rezistencije. Takođe, dovodi do smanjenja oksidativnog stresa smanjenjem lipidne peroksidaze, povećanjem antioksidativnih enzima i prostaciklina i smanjenjem nivoa troboksana (238). Pored studija koje su pronašle povezanost fizičke aktivnosti sa smanjenjem incidence preeklampsije (238–241), postoje i studije koje nisu pronašle nikakvu povezanost (242–245). Podaci iz ove studije nisu pokazali da postoji povezanost fizičke aktivnosti pre trudnoće i preeklampsije. Najverovatniji razlog je nepostojanje preciznih parametara kojima bi se definisala redovna fizička aktivnost i nekonzistentnost podataka u literaturi.

U trudnoći javljaju se važne promene u bubrežnoj fiziologiji. Glomerularna filtracija se povećava za 50%. Dolazi do povećanja serumskog kreatinina i povećanja ekskrecije proteina, kao i veće permeabilnosti glomerularne membrane (246). Kod pacijentkinja sa hroničnim bolestima bubrega, pronađena je povezanost sa preeklampsijom (246,247), ali pronađena je i obrnuta povezanost, češće javljanje bolesti bubrega kasnije u životu kod pacijentkinja koje su imale preeklampsiju (248). Analizom podataka ove studije nije nađena značajna povezanost preeklampsije i bolesti bubrega. Razlog najverovatnije leži u tome što je u ovoj studiji zanemarljivo mali broj ispitanica imao hronične bolesti bubrega.

Hronična hipertenzija, primarna ili sekundarna, gestacijska hipertenzija u prethodnoj trudnoći i preeklampsija u prethodnoj trudnoći, prema najvećem broju autora, predstavljaju važne faktore rizika za razvoj preeklampsije u narednoj trudnoći (3,186,249–251). Prema podacima iz literature, posle svake trudnoće sa PE, incidenca PE u narednoj trudnoći povećava se na 14.7%, a nakon dve na 31.9% (252). Rezultati ove studije u korelaciji su sa rezultatima iz literature i ukazuju da su hronična hipertenzija, gestacijska hipertenzija u prethodnoj trudnoći i preeklampsija u prethodnoj trudnoći značajni faktori rizika za razvoj preeklampsije u narednoj.

Preeklampsija u porodičnoj anamnezi smatra se faktorom rizika za preeklampsiju. Weissgerber i saradnici (2016), ispitivali su povezanost hipertenzije i preeklampsije kod sestara i pronašli značajnu povezanost. Ovo ispitivanje govori u prilog tome da genetska predispozicija u porodici igra važnu ulogu u razvoju hipertenzivnih bolesti u trudnoći, posebno preeklampsije (3). Najčešće se pozitivna porodična anamneza preeklampsije povezuje sa povećanim rizikom od rane, a ređe od kasne preeklampsije (253). Ovom studijom nije pokazana povezanost preeklampsije sa pozitivnom porodičnom anamnezom. Obrazloženje za takav rezultat bilo bi u malom broju ranih i daleko većem broju kasnih preeklampsija u ovoj studiji.

Prema jednom broju autora gestacijski dijabetes melitus u prethodnoj trudnoći, u čijoj osnovi leži glukozna intolerancija, predstavlja faktor rizika za razvoj hipertenzivne bolesti u narednoj (254–256). Prema drugim autorima nije pronađena veća incidenca preeklampsije među ženama sa gestacijskim dijabetes melitusom (257). Međutim, preeklampsija predstavlja faktor rizika za razvoj gestacijskog dijabetes melitusa u narednoj trudnoći, ali i dijabetes melitus tipa 2 kasnije u životu (256–258). Rezultati ove studije nisu pokazali povezanost gestacijskog dijabetes melitusa u prethodnoj i preeklampsije u narednoj trudnoći.

Postojanje pregestacijskog dijabetes melitusa povećava verovatnoću za razvoj preeklampsije 2-4 puta (198,258,259). Smatra se većim faktorom rizika za razvoj preeklampsije od gestacijskog dijabetes melitusa (260). Pojedini autori ukazuju da primena Metformina kod pregestacijskog dijabetes melitusa snižava incidencu preeklampsije tako što smanjuje produkciju antiangiogenih faktora (261). Rezultati ove studije nisu pokazali značajnu povezanost, što može biti posledica malog broja ispitanica sa pregestacijskim dijabetes melitusom ili što su trudnice sa pregestacijskim dijabetes melitusom koristile Metformin.

U nekim radovima pronađena je statistički značajna povezanost između urođenih trombofilija i preeklampsije. Povezanost se posebno odnosi na visoko trombogene trombofilije, kao što su mutacija faktora V koagulacije – Leiden, mutacija faktora II protrombin gena, deficit antitrombina III, deficit proteina C i deficit proteina S (262). U nekim drugim radovima pronađena je manja incidenca preeklampsije kod trudnica sa urođenim trombofilijama (263). Podaci dobijeni u ovoj studiji takođe ukazuju na manju incidencu preeklampsije kod trudnica sa trombofilijama. Ovo bi se moglo objasniti primenom antikoagulantne terapije niskomolekularnim heparinom, koja se koristi u lečenju ovih trombofilija. Smatra se da niskomolekularni heparin na dva načina smanjuje incidencu preeklampsije - sprečavanjem pojave tromboze i delovanjem na trofoblast antiapoptotskim efektom (264).

U normalnim trudnoćama, citotrofoblast vrši invaziju spiralnih arteriola. Dolazi do njihovog remodelovanja i pretvaranja u krvne sudove velike brzine sa sniženim otporom protoka (26,39–43). Kod preeklampsije, ne dolazi do potpunog remodelovanja (26,44), te su spiralne arteriole užeg lumena (26,45). Uske spiralne arterije sklone su aterosi, što dodatno kompromituje protok i može dovesti do ishemije posteljice različitog stepena i razvoja sindroma preeklampsije (26,44,46).

Merenjem doplerskih indeksa uterinih arterija može se odrediti postojanje i stepen placentalne ishemije. Tokom normalne trudnoće, doplerska merenja pokazuju visoke brzine protoka, uz mali otpor u uterinim arterijama. Kod preeklampsije postoji poremećaj protoka sa povišenim otporima i izraženim dijastolnim usekom (Notch) (26,47,48).

Procena doplerskih indeksa uterinih arterija smatra se važnim ultrazvučnim markerom u predikciji preeklampsije (177,197,265,266). U analizi koriste se pulzatilni i rezistentni indeksi, sami ili u kombinaciji sa procenom prisustva dijastolnog useka (Notch). Pulzatilni indeks češće se koristi i smatra se pouzdanijim parametrom u kliničkoj praksi (197,267–269). Srednja vrednost pulzatilnog indeksa uterinih arterija (Mean UtA-PI) iznad 90. percentila za gestacijsku starost smatra se značajnim faktorom rizika za preeklampsiju.

Analizom doplerskih indeksa uterinih arterija dobija se korisna informacija o procesu konverzije spiralnih arterija. Tokom trudnoće, povećanjem gestacijske starosti, smanjuju se srednje vrednosti pulzatilnog indeksa (197,270,271). To smanjivanje nastavlja se do 34. nedelje gestacije, posle čega se zadržavaju relativno stabilne vrednosti do kraja trudnoće. Prisustvo bilateralnog notcha stabilno je posle 25. nedelje gestacije, što se objašnjava sporim napredovanjem trofoblastne invazije tokom kasnog drugog i trećeg trimestra, kao i važnim hemodinamskim promenama kod majke koje nastaju u drugoj polovini trudnoće (197).

Poremećaj placentacije udružen je sa povišenim otporom u uteroplacentnoj cirkulaciji. To se ogleda promenom normalnog izgleda doplerskog talasa, sa povišenim vrednostima pulzatilnog i rezistentnog indeksa (272).

Više autora, kod pacijentkinja sa preeklampsijom, pronašlo je povišene vrednosti pulzatilnog indeksa uterinih arterija u sva tri trimestra (266,267,273–276). Pokazana je povezanost rane preeklampsije sa povišenim vrednostima, a najveća prediktivna vrednost je kod preeklampsija kod kojih je porođaj nastupio do 32. nedelje gestacije (266).

Kod visokorizičnih trudnica, srednja vrednost pulzatilnog indeksa, ukoliko se meri u prvom trimestru, dobar je prediktor rane, a manje pouzdan prediktor kasne preeklampsije (266,272). Ne savetuje se njegovo korišćenje za skrining na preeklampsiju u prvom trimestru kod trudnica koje nisu visokorizične (277). Neki autori smatraju da je prediktivna vrednost srednjeg pulzatilnog indeksa uterinih arterija mnogo bolja u drugom trimestru (20,266).

Brojne studije i meta-analize pokazale su da uvođenje Aspirina pre 16. nedelje gestacije značajno smanjuje rizik od razvoja preeklampsije kod trudnica sa povišenim vrednostima srednjeg pulzatilnog indeksa uterinih arterija (272,278,279). Ovo se posebno odnosi na razvoj rane, dok neznatno utiče na razvoj kasne preeklampsije (148).

Poređenje rezultata brojnih studija koje se bave procenom doplerskih indeksa uterinih arterija teško je, s obzirom da se razlikuju tehnike merenja, definicije abnormalnog protoka, ispitivana populacija, gestacijska starost u vreme merenja i kriterijumi za postavljanje dijagnoze preeklampsije. U ovoj studiji nije pokazana povezanost srednje vrednosti pulzatilnog indeksa uterinih arterija između normotenzivnih trudnica i onih kod kojih se razvila preeklampsija. Ovakav rezultat, najverovatnije je posledica toga što su sve ispitanice pripadale grupi visokorizičnih pacijentkinja. S obzirom da je u studiji bilo samo 5 ranih preeklampsija, u čijoj osnovi je placentalna disfunkcija, koja je najčešće praćena višim otporima u uterinim arterijama u odnosu na kasnu, mogao bi se objasniti ovako dobijen rezultat. Kod svih pacijentkinja sa srednjom vrednosti pulzatilnog indeksa preko 90. percentila za gestacijsku starost krajem prvog trimestra uvedena je terapija Aspirinom, što takođe može biti jedno od mogućih objašnjenja.

Svaka fiziološka trudnoća praćena je hiperlipidemijom i određenim stepenom oksidativnog stresa. Pored toga, poremećaj metabolizma lipida van trudnoće povezuje se sa češćim oboljevanjem od kardiovaskularnih bolesti (280). Holesterol predstavlja esencijalnu komponentu neophodnu za normalan razvoj posteljice i ploda. Trigliceridi su neophodni za sintezu placentalnih steroida. Njihove povećane vrednosti u prvom i drugom trimestru smatraju se fiziološkom akumulacijom masnih depoa, koje će koristiti kao izvor kalorija i energije u trećem trimestru, kao i tokom perioda laktacije (281). APO-A je komponenta HDL koji ispoljava antiaterogena i antiinflamatorna svojstva i utiče na normalnu trofoblastnu invaziju. APO-B je osnovna komponenta LDL i pokazuje značajan proaterogeni potencijal (282). Smatra se da LDL doprinosi povećanju endotelne disfunkcije (63). Do drugog trimestra povećavaju se vrednosti HDL i te vrednosti se održavaju do kraja trudnoće. Vrednosti proaterogenih komponenti, kao što su kolesterol, trigliceridi, LDL i APO-B, povećavaju se tokom trudnoće i dostižu svoj maksimum u trećem trimestru. U toku trudnoće povećava se ateroprotektivni potencijal HDL, ali se povećava i proaterogeni potencijal LDL (63). Povišen nivo cirkulišućih lipida dovodi do njihove akumulacije unutar endotelne ćelije. Ova akumulacija smanjuje oslobađanje prostaciklina, što rezultuje povećanim oksidativnim stresom preko endotelne disfunkcije. To se smatra jednim od glavnih patogenetskih mehanizama preeklampsije (281,283). U oksidativnom stresu značajnu ulogu imaju slobodni radikali kiseonika (ROS) koji su pod kontrolom antioksidanasa. Poremećaj balansa antioksidanasa dovodi do povećanja oksidativnog stresa. Povećanje oksidativnog stresa udruženo je sa poremećajem lipidnog statusa, oksidativnom modifikacijom lipida i povećanjem lipidne peroksidaze. Ovaj poremećaj lipidnog profila, oksidativni stres i inflamacija predstavljaju medijatore razvoja endotelne disfunkcije koja vodi razvoju brojnih komplikacija, među koje spada i

preeklampsija. Takođe, ove metaboličke promene u trudnoći predstavljaju faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti kasnije u toku života (63).

Odnos APO-B / APO-A predstavlja najbolji indikator proaterogene i ateroprotektivne aktivnosti i ima veći značaj u predikciji preeklampsije od pojedinačnih vrednosti (63,282). U vezi vrednosti APO-A mišljenja autora su podeljena. Jedan broj autora pokazao je da su povišene vrednosti APO-A kod preeklampsije (284), drugi da su snižene (282,285–287), dok treća grupa autora nije pokazala da postoji značajna razlika u vrednostima APO-A između normotenzivnih i trudnica sa preeklampsijom (280,288). Po pitanju vrednosti APO-B najveći broj autora nije našao značajnu povezanost sa preeklampsijom (282,286,288). Jedan broj autora pronašao je da je odnos APO-B / APO-A kod trudnica sa preeklampsijom značajan (282). U ovoj studiji, vrednosti APO-A i APO-B merene su tokom cele trudnoće, ali nije pronađena povezanost sa preeklampsijom.

Holesterol je proaterogena komponenta, mada je važan za normalan razvoj posteljice i ploda. Nema mnogo radova koji se bave predikcijom preeklampsije na osnovu vrednosti ukupnog holesterola. Neki autori pronašli su povišene vrednosti holesterola kod pacijentkinja sa preeklampsijom (281,289), dok drugi nisu pokazali da postoji ta vrsta povezanosti (280). U ovoj studiji nije pronađena povezanost vrednosti ukupnog holesterola sa preeklampsijom.

Trigliceridi, kao i holesterol, predstavljaju proaterogenu komponentu, ali sa druge strane neophodni su za normalan tok trudnoće, jer obezbeđuju masne depoe koje organizam majke koristi kao izvor kalorija i energije. Međutim, poremećaj metabolizma triglicerida igra značajnu ulogu u disfunkciji endotelne ćelije. Najveći broj autora pronašao je povezanost visokih vrednosti triglicerida i preeklampsije (281,290–292). Ovi autori smatraju da je poremećaj metabolizma lipida, koji se može naći kod pacijentkinja sa preeklampsijom, najverovatnije posledica genetske predispozicije i da predstavlja faktor rizika za oboljevanje od kardiovaskularnih bolesti kasnije u toku života. U ovoj studiji pronađena je povezanost visokih vrednosti triglicerida sa preeklampsijom tokom cele trudnoće. Primećeno je da su vrednosti triglicerida značajno povišene od početka trudnoće kod pacijentkinja kod kojih se kasnije razvila preeklampsija. To se uklapa u gore navedenu teoriju o mogućoj genetskoj predispoziciji za dislipidemiju.

Dok LDL utiče na sekreciju proinflamatornih medijatora i indirektno povećava citotoksično dejstvo na vaskularne endotelne ćelije, HDL direktno deluje antiaterosklerotskim, antiinflamatornim i antioksidativnim efektom na endotelne ćelije (293). Prema jednom broju autora, vrednosti LDL su povišene, dok vrednosti HDL nisu izmenjene kod žena sa preeklampsijom (287,293,294). Drugi autori pronašli su povišene vrednosti LDL i smanjene vrednosti HDL kod pacijentkinja sa preeklampsijom (281). U ovoj studiji ispitivane su vrednosti HDL, LDL i subfrakcija LDL tokom cele trudnoće, ali nije pokazana povezanost sa preeklampsijom.

Preeklampsija, prema novijim teorijama, prolazi kroz dve faze. Prva faza odlikuje se poremećajem placentacije, koji uključuje poremećaj remodelovanja spiralnih arterija u površnim slojevima trofoblasta u decidui (295,296). Posledica toga je poremećaj perfuzije, hipoksija i oksidativni stres. Druga faza karakteriše se kliničkim manifestacijama: hipertenzijom, proteinurijom i edemima, koji nastaju kao posledica inflamacije i oštećenja endotela (295,297,298). Smatra se da oksidativni stres ima centralnu ulogu u prvoj fazi preeklampsije i da utiče na pojavu kliničkih manifestacija u drugoj fazi.

Oksidativni stres nastaje zbog neravnoteže između oksidativnih supstanci i antioksidanasa koji učestvuju u odbrambenim mehanizmima (299). Slobodni radikali kiseonika (ROS) i peroksidi najčešće su oksidativne supstance. U normalnim uslovima stvaraju se u malim količinama i imaju važnu ulogu na odvijanje normalne placentacije (295,299,300). Usled ishemije ili reperfuzionih oštećenja tkiva njihovo stvaranje se povećava, što dovodi do strukturnih i funkcionalnih oštećenja ćelija, ćelijske DNK, proteina i ćelijskih membrana (295,298,301).

Placentni trofoblast i endotelne ćelije formiraju placentnu barijeru koja razdvaja fetalnu i maternalnu cirkulaciju. Oksidativni stres i oštećenje tkiva dovode do oštećenja placentne barijere i prelaska fetalnih i placentnih faktora u maternalnu cirkulaciju. Dolazi do oštećenja maternalnog endotela, povećanja oksidativnog stresa i sistemske inflamacije (295,298,302).

Od stepena poremećaja implantacije i remodelovanja spiralnih arterija zavisi stepen oksidativnog stresa, koji ispoljava toksični efekat na sve ćelijske elemente, uključujući proteine, lipide i DNK, a u težim slučajevima dovodi do ćelijske smrti (295,301).

Kao odgovor na inflamaciju, dolazi do regrutovanja leukocita i produkcije proinflamatornih citokina, adhezionih molekula i hemokina. Ovome prethodi nakupljanje hema, koji utiče na povećano stvaranje ROS (295,303) i pojačava inflamatorne procese (304).

Endotelna funkcija je ugrožena pod dejstvom oksidativnog opterećenja. Superoksid inaktivira azot-monoksid (NO), što vodi povećanju peroksinitrita i smanjenju biološke aktivnosti azot-monoksida. Pored toga, slobodni hemoglobin vezuje azot-monoksid (295,305). Iscrpljivanjem rezervi NO dolazi do serije štetnih događaja, kao što su oksidativna modifikacija, intravaskularna inflamacija i oslobađanje proinflamatornih i vazoaktivnih supstanci (295,306). Komponente placentih mikropartikula oslobođenih u cirkulaciju žena sa preeklampsijom doprinose povećanju nivoa oksidativnog stresa (295,307–310).

Raspadanje eritrocita, praćeno oslobađanjem slobodnog hemoglobina, stimuliše oksidativni stres, potrošnju energije, poremećaj balansa kalcijuma i brojne druge mehanizme, a inhibira ga eritropetin i NO (295,311).

Slobodni hemoglobin ispoljava vazokonstriktorni efekat, vezivanjem za NO (295,312), a vezivanjem sa kiseonikom dovodi do povećanog stvaranja slobodnih radikala kiseonika. Ovo vodi još većem povećanju oksidativnog stresa, hemolizi, vazokonstrikciji, oštećenju bubrežnog i vaskularnog endotela (313). Haptoglobin vezuje slobodni hemoglobin, što je jedan od odbrambenih mehanizama, a njegova smanjena koncentracija primećena je kod žena sa preeklampsijom (295,314–316). Slobodni hemoglobin povećava oksidativni stres izazivajući oštećenje placentne barijere sa posledičnim oštećenjem endotela majke i vazokonstrikcijom (317,318).

U parametre antioksidativne zaštite spadaju sulfhidrilne grupe (tiol grupe, SH grupe) i totalni antioksidativni stres (TAS), dok u parametre oksidativnog stresa spadaju produkti uznapredovale oksidacije proteina (AOPP) i totalni oksidativni stres (TOS) (299). U svakoj trudnoći postoji određeni stepen oksidativnog stresa. Polazište mnogih ispitivanja je određivanje TOS i TAS, kako u fiziološkim, tako i u trudnoćama sa preeklampsijom. Uočeno je da su vrednosti TAS, koji čine sulfhidrilne grupe, mokraćna kiselina, vitamin C i vitamin E, tokom fiziološke trudnoće snižene u prvom trimestru i da dolazi do rasta vrednosti tokom drugog i trećeg trimestra, sa maksimalnim vrednostima pred porođaj (319). Vrednosti TOS, čije su osnovne komponente vodonik peroksid i lipidni hiperoksidi, rastu tokom cele trudnoće, sa najvećim stepenom rasta i maksimalnim vrednostima u trećem trimestru (299). Najveći broj autora pronašao je povezanost sniženih vrednosti TAS i SH grupa kod trudnica sa preeklampsijom u odnosu na normalne trudnoće (299,319–323). Neki autori pronašli su značajno povišene vrednosti TOS kod trudnica sa preeklampsijom u odnosu na normalne trudnoće (299,319–323), dok neki nisu pronašli povezanost TOS sa preeklampsijom (324). Rezultati ove studije pokazuju povezanost oksidativnog stresa i preeklampsije i to sa TAS u drugom i trećem trimestru, dok za TOS i SH grupe nije pokazana statistički značajna razlika.

Produkti oksidativne modifikacije proteina (AOPP) nastaju u uslovima povećanog oksidativnog stresa, pod dejstvom slobodnih radikala kiseonika. Njihove vrednosti povišene su i kod pacijenata sa hroničnim bolestima bubrega (325). Smatra se da AOPP igraju važnu ulogu u progresiji proteinurije kod preeklampsije i glomerulosklerozi kod hroničnih bolesti bubrega. Visoke vrednosti dovode do apoptoze podocita (325,326), koji igraju važnu ulogu u održavanju fiziološke glomerularne filtracije. Neki autori pokazali su da su vrednosti AOPP značajno više kod žena sa preeklampsijom u odnosu na žene koje nisu trudne (327), što je posledica povećanog oksidativnog stresa u trudnoći. Značajno više vrednosti kod žena sa preeklampsijom u odnosu na normotenzivne žene pronađene su u nekim radovima (325), u kojima su mnogo više vrednosti bile povezane sa težom kliničkom slikom preeklampsije i udružene sa ozbiljnijim komplikacijama. Međutim, postoje autori koji nisu pronašli povezanost viših vrednosti AOPP i preeklampsije, pa čak ni hipertenzije (327,328). U ovoj studiji nije pronađena povezanost vrednosti AOPP sa preeklampsijom.

Kompletna krvna slika lako je dostupna i jeftina analiza koja pokazuje broj i raspodelu ćelija u krvi (329). Svaka trudnoća se karakteriše nekim promenama u krvnoj slici, kao što su snižen hemoglobin, povišen MCV, leukocitoza, neutrofilija i blaga trombocitopenija (329,330). Kod preeklampsije u krvnoj slici mogu se naći trombocitopenija, neutrofilija i povišene vrednosti hematokrita (329,331). Nije pronađena povezanost anemije u prvom i drugom trimestru (332), kao ni poremećaj vrednosti hemoglobina, hematokrita i MCV sa preeklampsijom (329). Neki autori povezali su leukocitozu u prvom trimestru sa preeklampsijom (329,333). Nije pokazana povezanost između vrednosti eozinofila, bazofila, monocita i limfocita sa preeklampsijom u odnosu na normotenzivne trudnice (329). Iako je trombocitopenija jedan od parametara koji se javlja kod preeklampsije, broj trombocita u prvom trimestru nije značajan prediktivni faktor preeklampsije (329,334,335). U ovoj studiji nije pronađena povezanost parametara krvne slike sa preeklampsijom.

Da bi se povećala stopa predikcije preeklampsije, sve više je istraživanja koja u postojeće prediktivne modele uključuje dodatne analize i ispitivanja. Pored kompletne krvne slike, biohemijske analize iz majčine krvi lako su dostupne i pogodne za ispitivanje u cilju poboljšanja postojećih prediktivnih modela. Neki biohemijski parametri koriste se za postavljanje dijagnoze preeklampsije ili praćenje progresije bolesti (vrednosti kreatinina, odnos proteina i kreatinina, vrednosti transaminaza, mokraćna kiselina i dr.). Neki autori pokazali su povezanost uree i kreatinina sa preeklampsijom u prvom (336,337), drugom (336–338) i trećem trimestru (337,339). Pronađena je povezanost vrednosti ukupnih proteina sa preeklampsijom u prvom (336) i drugom trimestru (336,338). Takođe, pronađena je povezanost ukupnog bilirubina u drugom (338) i transaminaza u drugom (338) i trećem trimestru (339). Pored toga, neki autori su za mokraćnu kiselinu, koja je značajan parametar od trenutka postavljanja dijagnoze preeklampsije do porođaja, pronašli povezanost tokom cele trudnoće (336–339). Ipak, neki nisu pronašli povezanost mokraćne kiseline i preeklampsije (20,340–342). Vrednosti hsCRP prema nekim autorima nisu statistički značajne za predikciju preeklampsije (187,343), dok je prema drugima vrednost hsCRP povišena i značajno povezana sa preeklampsijom (344–346). Analizom rezultata ove studije pokazana je povezanost mokraćne kiseline i preeklampsije u sva tri trimestra, kao i uree i kreatinina u trećem trimestru. Za ostale biohemijske parametre nije pokazano da postoji povezanost sa preeklampsijom.

Sinciotrofoblast stvara α i β subjedinicu humanog horionskog gonadotropina (hCG) (347,348). Placentna disfunkcija može biti praćena povišenim vrednostima hCG (347,349,350). Pored toga što se slobodna beta-subjedinica humanog horionskog gonadotropina (free- β hCG) koristi u sklopu biohemijskog skrininga prvog trimestra na aneuploidije, ispitivan je njen značaj u predikciji preeklampsije. Neki autori pronašli su da su povišene vrednosti free- β hCG u trećem trimestru povezane sa preeklampsijom (351). Primećeno je da su njegove vrednosti snižene u prvom trimestru kod trudnica kod kojih će se razviti preeklampsija, međutim najveći broj autora nije došao do dokaza da te vrednosti imaju prognostički značaj (347,352–356). U ovoj studiji vrednosti free- β hCG analizirane su samo u prvom trimestru i nije pokazana povezanost sa preeklampsijom, što je u korelaciji sa rezultatima najvećeg broja autora.

U okviru biohemijskog skrininga prvog trimestra na aneuploidije, pored free- β hCG, koristi se još jedan placentni protein - plazma protein-A povezan sa trudnoćom (PAPP-A). Nivoi PAPP-A u prvom trimestru sniženi su kod trudnica sa poremećajem placentacije (357–360). Postoje podaci koji ukazuju da su njegove vrednosti snižene u drugom trimestru kod žena kod kojih će se razviti preeklampsija, ali su povišene kada dođe do razvoja bolesti (344,361–363). U literaturi mogu se naći različiti podaci o prediktivnoj vrednosti PAPP-A. Pored autora koji ukazuju da su niže vrednosti PAPP-A u prvom trimestru povezane sa preeklampsijom (355,356,364), ima autora koji smatraju da takva vrsta povezanosti ne postoji (352,353,365,366). U ovoj studiji vrednosti PAPP-A praćene su tokom cele trudnoće. Pronađena je povezanost preeklampsije sa vrednostima PAPP-A u prvom trimestru, ali nije pronađena povezanost preeklampsije sa vrednostima PAPP-A u drugom i trećem trimestru.

U normalnim trudnoćama, vrednosti PIGF, koji je angiogeni faktor, niske su u prvom trimestru. Počinju da rastu od 11. do 12. nedelje gestacije, dostižući najviše vrednosti u 30. nedelji, da bi se potom smanjivale prema kraju trudnoće. S druge strane, vrednosti sFlt-1, koji je antiangiogeni faktor, rastu sa odmicanjem trudnoće (367). Kod preeklampsije snižene su vrednosti PIGF, kako zbog njegove smanjene ekspresije, tako i zbog vezivanja slobodnog PIGF za sFlt-1, koji je povišen kod ovih trudnica (20,102,153,367). Daljim napredovanjem trudnoće, kod žena sa preeklampsijom, dolazi do povećanja sFlt-1 i smanjivanja vrednosti slobodnog PIGF (98). Ovo ukazuje da su u drugoj polovini trudnoće niže vrednosti PIGF posledica njegovog vezivanja za sFlt-1 (367). Iako je primećeno da je kod žena kod kojih će se razviti preeklampsija, PIGF nizak u prvom trimestru, samo njegova vrednost u predikciji preeklampsije nije se pokazala dovoljno dobrom (162). Pojedinačne vrednosti PIGF i sFlt-1, kao i njihova kombinacija, nisu se pokazale kao značajni faktori u predikciji preeklampsije pre 30. nedelje gestacije, ali nakon toga njihov prognostički značaj raste (20,162,167). Odnos sFlt-1:PIGF smatra se najboljim prediktorom preeklampsije u odmakloj, ali manje korisnim u ranoj trudnoći (20,168). Analizom rezultata ove studije, nije pokazana povezanost PIGF i preeklampsije u prvom, ali je pokazana u drugom i ranom trećem trimestru. Nije pokazana povezanost sFlt-1 u prvom i drugom, ali je pokazana u trećem trimestru. Analiza odnosa sFlt-1/PIGF ukazuje da nema povezanosti sa preeklampsijom u prvom, ali da ta povezanost postoji u drugom i trećem trimestru. Ovi rezultati su u korelaciji sa rezultatima drugih studija. Rezultati ukazuju da bi PIGF mogao da se koristi kao prediktor u drugom, sFlt-1 u trećem, a odnos sFlt-1/PIGF i u drugom i trećem trimestru.

Selekcijom visokorizičnih trudnica u ranoj trudnoći, adekvatnim praćenjem, primenom preventivnih mera i pravovremenim započinjenjem terapije, može se uticati na smanjenje broja maternalnih i perinatalnih komplikacija. Već prilikom prve posete trebalo bi selektovati visokorizične trudnice na osnovu faktora rizika, proceniti individualni rizik za razvoj preeklampsije, napraviti plan pregleda i sa povećanim oprezom pratiti pojavu znakova preeklampsije.

De Kat i sar. analizirali su sve studije koje se bave predikcijom preeklampsije između 2012. i 2017. godine. Poredili su studije koje u predikciji koriste jedan parametar, kao i one u kojima su razvijeni algoritmi sa više parametara. Zaključak njihove analize bio je da je stepen predikcije bolji kada se koriste algoritmi u odnosu na pojedinačne faktore rizika, da ne postoji idealan prediktor ili idealan algoritam, a da je primena već postojećih algoritama u kliničkoj praksi nedovoljna (200).

Trenutni pristup u predikciji preeklampsije, koju koriste NICE i ACOG, podrazumeva otkrivanje faktora rizika na osnovu anamneze i demografskih karakteristika trudnica (33,142,148). Prema preporukama „National Institute for Health and Care Excellence“ (NICE) visokorizičnim smatraju se sve trudnice koje imaju najmanje jedan faktor visokog rizika (hipertenzija ili preeklampsija u prethodnoj trudnoći, hronična hipertenzija, hronične bolesti bubrega, dijabetes melitus tip 1 ili tip 2, autoimune bolesti, hronične vaskularne bolesti i višeplodne trudnoće) ili bilo koja dva faktora umerenog rizika (prva trudnoća, starost preko 40 godina, BMI ≥ 35 kg/m², preeklampsija u porodičnoj anamnezi ili period između trudnoća duži od 10 godina) (33,148). Prema preporukama „American College of Obstetricians and Gynecologists“ (ACOG) visokorizičnim za razvoj preeklampsije smatraju se trudnice sa bilo kojim od sledećih faktora rizika: preeklampsija u prethodnoj trudnoći,

višeplodna trudnoća, hronična hipertenzija, hronične bolesti bubrega, diabetes melitus tip 1 ili tip 2, sistemski eritemski lupus, antifosfolipidni sindrom, trombofilije, prva trudnoća, starost preko 40 godina, BMI ≥ 35 kg/m², preeklampsija u porodičnoj anamnezi, određene sociodemografske karakteristike majke, niska težina na rođenju, prethodna trudnoća sa lošim ishodom, period između trudnoća duži od 10 godina ili trudnoća ostvarena vantelesnom oplodnjom (34,142,148,149).

Alternativni pristup skriningu preeklampsije, razvijen od strane „The Fetal Medicine Foundation“ (FMF), koji je prihvaćen i od strane FIGO, predstavlja individualnu procenu rizika za razvoj preeklampsije na osnovu maternalnih karakteristika, biofizičkih i biohemijskih merenja. U kalkulaciju rizika, prema FMF, ulaze podaci iz anamneze, demografske karakteristike trudnice, srednja vrednost arterijskog pritiska (MAP), srednja vrednost pulzatilnog indeksa uterinih arterija (Mean UtA-PI), serumske vrednosti PIGF i serumske vrednosti PAPP-A. (29,142,148,368,369)

Studije sprovedene od strane NICE, ACOG i FMF ispitivale su verovatnoću za razvoj preeklampsije u opštoj populaciji, dok je u ovoj studiji verovatnoća ispitivana u visokorizičnoj populaciji trudnica.

Prema preporukama NICE, u skriningu za razvoj preeklampsije pre 37. nedelje gestacije DR je 42%, a SPR 11.5%, a posle 37. nedelje DR 31.6%, a SPR 11.5%. Prema preporukama ACOG, u skriningu za preeklampsiju pre 37. nedelje gestacije DR je 89.2%, a SPR 66.1%, a posle 37. nedelje DR 90.1%, sa SPR 66.1%. (148)

U studijama koje su sprovedene od strane FMF, korišćene su različite granične vrednosti. Ukoliko su u skrining uključene samo maternalne karakteristike (demografski parametri i podaci iz anamneze), prema algoritmu FMF, pri graničnoj vrednosti 1:62, za razvoj preeklampsije pre 37. nedelje DR je 44.8%, a SPR 10%, a za razvoj preeklampsije posle 37. nedelje DR iznosi 33.5%, uz SPR od 10%. Ukoliko je granična vrednost 1:70 za razvoj preeklampsije pre 37. nedelje DR je 48.3%, FPR 11.5%, uz SPR 11.8%, a posle 37. nedelje DR iznosi 36.8%, FPR 11.2%, uz SPR od 11.8%. Kod granične vrednosti 1:100 za razvoj preeklampsije pre 37. nedelje DR je 59.4%, FPR 18.8%, uz SPR 19.1%, a posle 37. nedelje DR iznosi 48.5%, FPR 18.5%, uz SPR od 19.1%. (29,148)

Ukoliko se u skrining, prema preporukama FMF, pored maternalnih karakteristika uključe MAP, Mean UtA-PI i serumske vrednosti PIGF i PAPP-A, pri graničnoj vrednosti 1:66, za razvoj preeklampsije pre 37. nedelje DR je 74.8% uz SPR 10%, a za razvoj preeklampsije posle 37. nedelje DR iznosi 41.3% uz SPR od 10%. Ukoliko je granična vrednost 1:70 za razvoj preeklampsije pre 37. nedelje DR je 76.1%, FPR 10%, uz SPR 10.6%, a posle 37. nedelje DR iznosi 42.4%, FPR 9.9% uz SPR od 10.6%. Kod granične vrednosti 1:100 za razvoj preeklampsije pre 37. nedelje DR je 80.7%, FPR 14.1%, uz SPR 14.7%, a posle 37. nedelje DR iznosi 51.0% uz SPR od 14.7% i FPR 13.9%. (29,148)

Rezultati ove studije, poređivi su prethodno navedenim rezultatima ispitivanja NICE, ACOG i FMF. Korišćenjem programa FMF, analizom podataka iz ove studije dobijene su vrednosti skrininga kada se u algoritam uključe svi parametri. Dijagnostička tačnost FMF skora tokom sva tri trimestra bila je slična i iznosila je preko 70%. Rezultati pokazuju da je DR FMF skora u predikciji preeklampsije u prvom, drugom, ranom trećem i kasnom trećem trimestru bila slabija i iznosila je: 76.7%, 35.7%, 37.0% i 71.4%, FPR se kretala od 1.9%, koliko je iznosila u ranom trećem trimestru, do preko 20%, koliko je iznosila u prvom i kasnom trećem trimestru (23.4% i 29.4%). SPR kretala se od 13.7%, koliko je iznosila u ranom trećem trimestru, do preko 40%, koliko je iznosila u prvom i kasnom trećem trimestru (40.4% i 41.7%).

Prikazani rezultati ukazuju da predikcioni model, predložen od strane FMF, može da se koristi u predikciji preeklampsije, ali da ima značajnu stopu lažno pozitivnih, ali i lažno negativnih rezultata, te da su potrebna dalja ispitivanja kako bi se otkrio još neki marker koji bi, pored prediktora koji već postoje, povećao performanse testa.

Proteinurija kod preeklampsije udružena je sa oštećenjem glomerula u bubregu, poznatog kao glomerularna endotelioza. Kod glomerularne endotelioze dolazi do bubrenja endotelnih ćelija i gubitka endotelne fenestracije (370,371). Podociti formiraju međućelijsku dijafragmu, koja je od najvećeg značaja za održavanje prirodne glomerularne filtracione barijere u bubregu (370). Endotelna disfunkcija kod preeklampsije povezuje se sa smanjenjem proangiogenih faktora, kao što je PlGF, i povećanjem antiangiogenih faktora, kao što je sFlt-1, međutim nepoznato je na koji tačno način endotelna disfunkcija utiče na podocite (372,373). Jedan od dokaza da bubrežna patologija ima važnu ulogu kod preeklampsije je postojanje strukturnih oštećenja podocita i njihov gubitak preko urina (podociturija) kod ovih pacijentkinja (372). Gubitak podocita nastaje ili zbog apoptoze ili urinarne ekskrecije, kao posledice njihovog odvajanja od glomerularne membrane (370). Podociturija ukazuje na gubitak podocita iz glomerula koji dovodi do oštećenja glomerularne filtracije i posledične proteinurije. Kod normotenzivnih i trudnica sa hipertenzijom, ali bez preeklampsije, nije pokazano prisustvo podociturije (372). Krajem drugog trimestra, kada još uvek nije došlo do razvoja hipertenzije i proteinurije, utvrđeno je postojanje podociturije kod trudnica kod kojih će se razviti preeklampsija. Na ovaj način podociturija može predstavljati rani marker preeklampsije. Takođe, nakon pojave proteinurije, pokazana je pozitivna korelacija podociturije sa stepenom proteinurije, što bi moglo da ukazuje na zajednički patogenetski mehanizam (370,373). Podociturija predstavlja visokosenzitivian ($S_n=100\%$) i visokospecifičan ($S_p=100\%$) marker, kojim se preeklampsija može identifikovati i pre kliničkog ispoljavanja, a značajno pre pojave proteinurije (372,373). Ipak, dijagnostikovanje podociturije ima svoja ograničenja koja se ogledaju u visokoj ceni testa, nedovoljnom broju obučenog kadra da bi se test radio kao komercijalan, uz neophodno prisustvo patologa. Potrebne su nove tehnologije koje bi omogućile detekciju podocita na komercijalan način.

6. ZAKLJUČCI

- ❖ Pronađena je statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima sistolnog, dijastolnog i srednjeg arterijskog pritiska u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru između trudnica sa normotenzivnom i preeklamptičnom trudnoćom. Preeklamptične trudnice imale su značajno viši sistolni, dijastolni i srednji arterijski pritisak u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru u odnosu na trudnice sa normotenzivnom trudnoćom
- ❖ Nije pronadena statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima pulzatilnih indeksa leve i desne uterine arterije i srednjeg pulzatilnog indeksa (UtA-PI l. dex, UtA-PI l. sin i Mean UtA-PI) u prvom, drugom, ranom i kasnom trećem trimestru između trudnica sa normotenzivnom i preeklamptičnom trudnoćom.
- ❖ U prvom trimestru, pronadena je statistički značajna razlika u vrednostima PAPP-A (U/l) između trudnica sa normotenzivnom i preeklamptičnom trudnoćom. Preeklamptične trudnice imale su značajno niže vrednosti PAPP-A (U/l) u prvom trimestru od trudnica sa normotenzivnom trudnoćom.
- ❖ U drugom i ranom trećem trimestru, pronadena je statistički značajna razlika u vrednostima PlGF (pg/ml) između trudnica sa normotenzivnom i preeklamptičnom trudnoćom. Preeklamptične trudnice imale su značajno niže vrednosti PlGF (pg/ml) od trudnica sa normotenzivnom trudnoćom.
- ❖ U ranom trećem trimestru, pronadena je statistički značajna razlika u vrednostima sFlt-1 (pg/ml) između trudnica sa normotenzivnom i preeklamptičnom trudnoćom. Preeklamptične trudnice imale su značajno više vrednosti sFlt-1 (pg/ml) od trudnica sa normotenzivnom trudnoćom.
- ❖ U drugom i ranom trećem trimestru, pronadena je statistički značajna razlika u vrednostima sFlt-1:PlGF između trudnica sa normotenzivnom i preeklamptičnom trudnoćom. Preeklamptične trudnice imale su značajno više vrednosti odnosa sFlt-1:PlGF od trudnica sa normotenzivnim trudnoćama.
- ❖ U ranom i kasnom trećem trimestru, pronadena je statistički značajna razlika u vrednostima TAS ($\mu\text{mol/L}$) između trudnica sa normotenzivnom i preeklamptičnom trudnoćom. Preeklamptične trudnice imale su značajno više vrednosti TAS ($\mu\text{mol/L}$) od trudnica sa normotenzivnom trudnoćom.
- ❖ Pronadena je statistički značajna razlika u vrednostima mokraćne kiseline između trudnica sa normotenzivnom i preeklamptičnom trudnoćom u prvom, ranom i kasnom trećem trimestru. Preeklamptične trudnice imale su značajno više vrednosti mokraćne kiseline u prvom, ranom i kasnom trećem trimestru u odnosu na trudnice sa normotenzivnom trudnoćom.
- ❖ Pronadena je statistički značajna razlika u vrednostima kreatinina u ranom trećem trimestru između trudnica sa normotenzivnom i preeklamptičnom trudnoćom. Preeklamptične trudnice imale su značajno više vrednosti kreatinina u odnosu na trudnice sa normotenzivnom trudnoćom.
- ❖ Statistički značajna razlika pronadena je u vrednostima uree u kasnom trećem trimestru između trudnica sa normotenzivnom i preeklamptičnom trudnoćom. Preeklamptične trudnice imale su značajno više vrednosti uree u odnosu na trudnice sa normotenzivnom trudnoćom.
- ❖ Pronadena je statistički značajna razlika u vrednostima triglicerida između trudnica sa normotenzivnom i preeklamptičnom trudnoćom u prvom, drugom i ranom trećem trimestru.

- Preeklampitične trudnice imale su značajno više vrednosti triglicerida u prvom, drugom, i ranom trećem trimestru u odnosu na trudnice sa normotenzivnom trudnoćom.
- ❖ Pronađena je statistički značajna razlika u vrednostima AIP između trudnica sa normotenzivnom i preeklampitičnom trudnoćom u prvom, drugom i ranom trećem trimestru. Preeklampitične trudnice imale su značajno više vrednosti AIP u prvom, drugom, i ranom trećem trimestru u odnosu na trudnice sa normotenzivnom trudnoćom.
 - ❖ Dijagnostička tačnost FMF skora tokom sva tri trimestra bila je slična i iznosila je preko 70%.
 - ❖ Senzitivnost FMF skora u predikciji preeklampsije u prvom, drugom, ranom trećem i kasnom trećem trimestru bila slabija i iznosila je: 76.7%, 35.7%, 37.0% i 71.4%, dok je specifičnost FMF skora bila bolja i iznosila je: 76.6%, 94.3%, 98.1% i 70.6%. Negativna prediktivna vrednost bila je bolja u poređenju sa pozitivnom prediktivnom vrednošću, koja je imala najveće vrednosti u ranom trećem trimestru (90.9%).
 - ❖ Stopa lažno pozitivnih rezultata kretala se od 1.9%, koliko je iznosila u ranom trećem trimestru, do preko 20%, koliko je iznosila u prvom i kasnom trećem trimestru (23.4% i 29.4%). Stopa pozitivnih na testu kretala se od 13.7%, koliko je iznosila u ranom trećem trimestru, do preko 40%, koliko je iznosila u prvom i kasnom trećem trimestru (40.4% i 41.7%).
 - ❖ U univarijantnoj logističkoj regresiji kao značajni prediktori preeklampsije u prvom trimestru izdvojeni su: životna dob, hipertenzija u prethodnoj trudnoći, BMI, srednji arterijski pritisak, PAPP-A i trigliceridi. U multivarijantnoj logističkoj regresiji kao najznačajni prediktori preeklampsije u prvom trimestru izdvojeni su: životna dob, hipertenzija u prethodnoj trudnoći, srednji arterijski pritisak, PAPP-A i trigliceridi.
 - ❖ U univarijantnoj logističkoj regresiji kao značajni prediktori preeklampsije u drugom trimestru izdvojeni su: životna dob, hipertenzija u prethodnoj trudnoći, BMI, srednji arterijski pritisak, PIGF i trigliceridi ($p < 0.05$ za sve analize), dok je za sFlt-1/PIGF i TAS vrednost verovatnoće bila $p < 0.1$. U multivarijantnoj logističkoj regresiji kao najznačajni prediktori preeklampsije u drugom trimestru izdvojeni su: životna dob i srednji arterijski pritisak ($p < 0.05$ za sve analize), dok je za hipertenziju u prethodnoj trudnoći statistička značajnost bila blizu granične vrednosti ($p = 0.056$).
 - ❖ U univarijantnoj logističkoj regresiji kao značajni prediktori preeklampsije u ranom trećem trimestru izdvojeni su: hipertenzija u prethodnoj trudnoći, BMI, srednji arterijski pritisak, PIGF, sFlt-1, sFlt-1/PIGF, TAS, SH grupe i trigliceridi. U multivarijantnoj logističkoj regresiji kao najznačajni prediktori preeklampsije u ranom trećem trimestru izdvojeni su: hipertenzija u prethodnoj trudnoći, srednji arterijski pritisak i sFlt-1.
 - ❖ U univarijantnoj logističkoj regresiji kao značajni prediktori preeklampsije u kasnom trećem trimestru izdvojeni su: BMI, srednji arterijski pritisak i TAS ($p < 0.05$ za sve analize), dok je za trigliceride vrednost verovatnoće bila blizu granične vrednosti ($p = 0.058$). U multivarijantnoj logističkoj regresiji kao najznačajni prediktori preeklampsije u kasnom trećem trimestru izdvojeni su: srednji arterijski pritisak i TAS.

7. LITERATURA

1. Vermunt J V., Kennedy SH, Garovic VD. Blood Pressure Variability in Pregnancy: an Opportunity to Develop Improved Prognostic and Risk Assessment Tools. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(1):10.
2. Sammour MB, El-Kabarity H, Fawzy MM, Schindler AE. WHO Recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. *WHO Recomm Prev Treat Pre-Eclampsia Eclampsia.* 2011;97:439–40.
3. Weissgerber TL, Turner ST, Mosley TH, Kardina SLR, Hanis CL, Milic NM, et al. Hypertension in pregnancy and future cardiovascular event risk in siblings. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(3):894–902.
4. Roccella EJ. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(1):1–22.
5. American College of Obstetricians, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013 Nov;122(5):1122–31.
6. Coutinho T, Lamai O, Nerenberg K. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Cardiovascular Diseases: Current Knowledge and Future Directions. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2018;20(7):56.
7. Tooher J, Thornton C, Makris A, Ogle R, Korda A, Hennessy A. All hypertensive disorders of pregnancy increase the risk of future cardiovascular disease. *Hypertension.* 2017;70(4):798–803.
8. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360(9349):1903–13.
9. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: Lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. *Lancet.* 2014;383(9932):1899–911.
10. Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco M V, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2103–16.
11. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Pr. *Circulation.* 2018;138(17):e484–594.
12. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau M V., Fedder WN, Furie KL, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke.* 2014;45(5):1545–88.
13. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women - 2011 Update: A

- guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(12):1404–23.
14. Maric-Bilkan C, Abrahams VM, Arteaga SS, Bourjeily G, Conrad KP, Catov JM, et al. Research recommendations from the national institutes of health workshop on predicting, preventing, and treating preeclampsia. *Hypertension*. 2019;73(4):757–66.
 15. Cain MA, Salemi JL, Tanner JP, Kirby RS, Salihu HM, Louis JM. Pregnancy as a window to future health: maternal placental syndromes and short-term cardiovascular outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(4):484.e1-14.
 16. Davis EF, Newton L, Lewandowski AJ, Lazdam M, Kelly BA, Kyriakou T, et al. Preeclampsia and offspring cardiovascular health: Mechanistic insights from experimental studies. *Clin Sci*. 2012;123(2):53–72.
 17. Garovic VD, Bailey KR, Boerwinkle E, Hunt SC, Weder AB, Curb D, et al. Hypertension in pregnancy as a risk factor for cardiovascular disease later in life. *J Hypertens*. 2010;28(4):826–33.
 18. Männistö T, Mendola P, Vääräsmäki M, Järvelin MR, Hartikainen AL, Pouta A, et al. Elevated blood pressure in pregnancy and subsequent chronic disease risk. *Circulation*. 2013;127(6):681–90.
 19. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension*. 2009;53(6):944–51.
 20. Norwitz ER, Bellussi F. Early pregnancy prediction of preeclampsia [Internet]. UpToDate. 2019. Available from: www.uptodate.com
 21. Garovic VD, Milic NM, Weissgerber TL, Mielke MM, Bailey KR, Lahr B, et al. Carotid Artery Intima-Media Thickness and Subclinical Atherosclerosis in Women With Remote Histories of Preeclampsia: Results From a Rochester Epidemiology Project-Based Study and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(9):1328–40.
 22. Roberts JM. The perplexing pregnancy disorder preeclampsia: What next? *Physiol Genomics*. 2018;50(6):459–67.
 23. Shih T, Peneva D, Xu X, Sutton A, Triche E, Ehrenkranz RA, et al. The Rising Burden of Preeclampsia in the United States Impacts Both Maternal and Child Health. *Am J Perinatol*. 2016;33(4):329–38.
 24. Duley L. The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009;33(3):130–7.
 25. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25(4):391–403.
 26. Rana S, Lemoine E, Granger J, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res*. 2019;124(7):1094–112.
 27. Wanderer JP, Leffert LR, Mhyre JM, Kuklina E V., Callaghan WM, Bateman BT. Epidemiology of obstetric-related ICU admissions in Maryland: 1999-2008. *Crit Care Med*. 2013;41(8):1844–52.
 28. Milne F, Redman C, Walker J, Baker P, Bradley J, Cooper C, et al. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): How to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *Br Med J*. 2005;330(7491):576–80.

29. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynecol Obstet*. 2019;145(S1):1–33.
30. Zoet GA, Koster MPH, Velthuis BK, De Groot CJM, Maas AHEM, Fauser BCJM, et al. Determinants of future cardiovascular health in women with a history of preeclampsia. *Maturitas*. 2015;82(2):153–61.
31. Sharma KJ, Kilpatrick SJ. Postpartum hypertension: Etiology, diagnosis, and management. *Obstet Gynecol Surv*. 2017;72(4):248–52.
32. Sutton ALM, Harper LM, Tita ATN. Hypertensive Disorders in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018;45(2):333–47.
33. UK. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. London: RCOG press. 2010.
34. ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol*. 2002;99(1):159–67.
35. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science (80-)*. 2005;308(5728):1592–4.
36. Romero R, Chaiworapongsa T. Preeclampsia: A link between trophoblast dysregulation and an antiangiogenic state. *J Clin Invest*. 2013;123(7):2775–7.
37. Palei AC, Spradley FT, Warrington JP, George EM, Granger JP. Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: A lesson in integrative physiology. *Acta Physiol*. 2013;208(3):224–33.
38. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: An endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161(5):1200–4.
39. Cipolla MJ. The adaptation of the cerebral circulation to pregnancy: Mechanisms and consequences. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33(4):465–78.
40. Chen Q, Stone PR, McCowan LME, Chamley LW. Interaction of Jar choriocarcinoma cells with endothelial cell monolayers. *Placenta*. 2005;26(8–9):617–25.
41. Weir PE. Immunofluorescent studies of the uteroplacental arteries in normal pregnancy. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 1981;88(3):301–7.
42. Brosens I, Robertson WB, Dixon HG. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J Pathol Bacteriol*. 1967;93(2):569–79.
43. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. The “great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(3):193–201.
44. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype: One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest*. 1997;99(9):2152–64.
45. Brosens I, Renaer M. On the pathogenesis of placental infarcts in pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1972;79(9):794–9.
46. De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. The ultrastructure of acute atherosclerosis in hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1975;123(2):164–74.

47. Lin S, Shimizu I, Suehara N, Nakayama M, Aono T. Uterine artery doppler velocimetry in relation to trophoblast migration into the myometrium of the placental bed. *Obstet Gynecol.* 1995;85(5):760–5.
48. North RA, Perrier C, Long D, Townend K, Kincaid-Smith P. Uterine artery doppler flow velocity waveforms in the second trimester for the prediction of preeclampsia and fetal growth retardation. *Obstet Gynecol.* 1994;83(3):378–86.
49. Hecht JL, Zsengeller ZK, Spiel M, Karumanchi SA, Rosen S. Revisiting decidual vasculopathy. *Placenta.* 2016;42:37–43.
50. Stanek J. Histological Features of Shallow Placental Implantation Unify Early-Onset and Late-Onset Preeclampsia. *Pediatr Dev Pathol.* 2019;22(2):112–22.
51. Stevens DU, Al-Nasiry S, Bulten J, Spaanderman MEA. Decidual vasculopathy in preeclampsia: Lesion characteristics relate to disease severity and perinatal outcome. *Placenta.* 2013;34(9):805–9.
52. Rabaglino MB, Uiterweer EDP, Jeyabalan A, Hogge WA, Conrad KP. Bioinformatics approach reveals evidence for impaired endometrial maturation before and during early pregnancy in women who developed preeclampsia. *Hypertension.* 2015;65(2):421–9.
53. Garrido-Gomez T, Dominguez F, Quiñonero A, Diaz-Gimeno P, Kapidzic M, Gormley M, et al. Defective decidualization during and after severe preeclampsia reveals a possible maternal contribution to the etiology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(40):E8468–77.
54. Brosens JJ, Parker MG, McIndoe A, Pijnenborg R, Brosens IA. A role for menstruation in preconditioning the uterus for successful pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(6):615.e1-615.e6.
55. Gray KJ, Saxena R, Karumanchi SA. Genetic predisposition to preeclampsia is conferred by fetal DNA variants near FLT1, a gene involved in the regulation of angiogenesis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2):211–8.
56. Soleymanlou N, Jurisica I, Nevo O, Ietta F, Zhang X, Zamudio S, et al. Molecular evidence of placental hypoxia in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4299–308.
57. Burton GJ, Hempstock J, Jauniaux E. Nutrition of the human fetus during the first trimester - A review. *Placenta.* 2001;22(SUPPL.1):S70-7.
58. Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, Bao YP, Skepper JN, Burton GJ. Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress: A possible factor in human early pregnancy failure. *Am J Pathol.* 2000;157(6):2111–22.
59. Rajakumar A, Brandon HM, Daftary A, Ness R, Conrad KP. Evidence for the functional activity of hypoxia-inducible transcription factors overexpressed in preeclamptic placentae. *Placenta.* 2004;25(10):763–9.
60. Tal R, Shaish A, Barshack I, Polak-Charcon S, Afek A, Volkov A, et al. Effects of hypoxia-inducible factor-1 α overexpression in pregnant mice: Possible implications for preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Pathol.* 2010;177(6):2950–62.
61. Caniggia I, Mostachfi H, Winter J, Gassmann M, Lye SJ, Kuliszewski M, et al. Hypoxia-inducible factor-1 mediates the biological effects of oxygen on human trophoblast differentiation through TGF β 3. *J Clin Invest.* 2000;105(5):577–87.
62. Kanasaki K, Palmsten K, Sugimoto H, Ahmad S, Hamano Y, Xie L, et al. Deficiency in catechol-O-methyltransferase and 2-methoxyoestradiol is associated with pre-eclampsia.

- Nature. 2008;453(7198):1117–21.
63. Ardalić D, Stefanović A, Kotur-Stevuljević J, Ninić A, Spasić S, Spasojević-Kalimanovska V, et al. Lipid indexes and parameters of lipid peroxidation during physiological pregnancy. *J Lab Med*. 2019;43(2):93–9.
 64. Al-Gubory KH, Fowler PA, Garrel C. The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes. *Int J Biochem Cell Biol*. 2010;42(10):1634–50.
 65. Maceková D, Kováč G, Hinšt J, Illek B, Perečková J, Barošková Ž, et al. Lipid peroxidation and biochemical parameters in maternal pre-delivery and post-delivery plasma. *Biologia (Bratisl)*. 2010;65(1):170–4.
 66. Clausen T, Djurovic S, Henriksen T. Dyslipidemia in early second trimester is mainly a feature of women with early onset pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*. 2001;108(10):1081–7.
 67. Mohanty S, Nayak N, Nanda NN, Rao P. Serum lipids and malondialdehyde levels in primiparous patients with pregnancy induced hypertension. *Indian J Clin Biochem*. 2006;21(1):189–92.
 68. Saarelainen H, Laitinen T, Raitakari OT, Juonala M, Heiskanen N, Lyyra-Laitinen T, et al. Pregnancy-related hyperlipidemia and endothelial function in healthy women. *Circ J*. 2006;70(6):768–72.
 69. Sánchez-Aranguren LC, Prada CE, Riaño-Medina CE, Lopez M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: Role of oxidative stress. *Front Physiol*. 2014;5:372.
 70. Many A, Hubel CA, Fisher SJ, Roberts JM, Zhou Y. Invasive cytotrophoblasts manifest evidence of oxidative stress in preeclampsia. *Am J Pathol*. 2000;156(1):321–31.
 71. Zhuang B, Luo X, Rao H, Li Q, Shan N, Liu X, et al. Oxidative stress-induced C/EBP β inhibits β -catenin signaling molecule involving in the pathology of preeclampsia. *Placenta*. 2015;36(8):839–46.
 72. Huang QT, Wang SS, Zhang M, Huang LP, Tian JW, Yu YH, et al. Advanced oxidation protein products enhances soluble Fms-like tyrosine kinase 1 expression in trophoblasts: A possible link between oxidative stress and preeclampsia. *Placenta*. 2013;34(10):949–52.
 73. Vaughan JE, Walsh SW. Oxidative stress reproduces placental abnormalities of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2002;21(3):205–23.
 74. Poston L, Briley A, Seed P, Kelly F, Shennan A. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9517):1145–54.
 75. Roberts JM, Myatt L, Spong CY, Thom EA, Hauth JC, Leveno KJ, et al. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N Engl J Med*. 2010;362(14):1282–91.
 76. Zsengellér ZK, Rajakumar A, Hunter JT, Salahuddin S, Rana S, Stillman IE, et al. Trophoblast mitochondrial function is impaired in preeclampsia and correlates negatively with the expression of soluble fms-like tyrosine kinase 1. *Pregnancy Hypertens*. 2016;6(4):313–9.
 77. Yung H, Korolchuk S, Tolkovsky AM, Charnock-Jones DS, Burton GJ. Endoplasmic reticulum stress exacerbates ischemia-reperfusion-induced apoptosis through attenuation of Akt protein synthesis in human choriocarcinoma cells. *FASEB J*. 2007;21(3):872–84.
 78. Yung HW, Calabrese S, Hynx D, Hemmings BA, Cetin I, Charnock-Jones DS, et al. Evidence

- of placental translation inhibition and endoplasmic reticulum stress in the etiology of human intrauterine growth restriction. *Am J Pathol.* 2008;173(2):451–62.
79. Lian IA, Løset M, Mundal SB, Fenstad MH, Johnson MP, Eide IP, et al. Increased endoplasmic reticulum stress in decidual tissue from pregnancies complicated by fetal growth restriction with and without pre-eclampsia. *Placenta.* 2011;32(11):823–9.
80. Fu J, Zhao L, Wang L, Zhu X. Expression of markers of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in the placenta of women with early and late onset severe pre-eclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015;54(1):19–23.
81. Du L, He F, Kuang L, Tang W, Li Y, Chen D. ENOS/iNOS and endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in the placentas of patients with preeclampsia. *J Hum Hypertens.* 2017;31(1):49–55.
82. Mizuuchi M, Cindrova-Davies T, Olovsson M, Charnock-Jones DS, Burton GJ, Yung HW. Placental endoplasmic reticulum stress negatively regulates transcription of placental growth factor via ATF4 and ATF6 β : Implications for the pathophysiology of human pregnancy complications. *J Pathol.* 2016;238(4):550–61.
83. George EM, Granger JP. Heme oxygenase in pregnancy and preeclampsia. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013;22(2):156–62.
84. Cudmore M, Ahmad S, Al-Ani B, Fujisawa T, Coxall H, Chudasama K, et al. Negative regulation of soluble Flt-1 and soluble endoglin release by heme oxygenase-1. *Circulation.* 2007;115(13):1789–97.
85. George EM, Colson D, Dixon J, Palei AC, Granger JP. Heme Oxygenase-1 Attenuates Hypoxia-Induced sFlt-1 and Oxidative Stress in Placental Villi through Its Metabolic Products CO and Bilirubin. *Int J Hypertens.* 2012;486053.
86. Cui Y, Wang W, Dong N, Lou J, Srinivasan DK, Cheng W, et al. Role of corin in trophoblast invasion and uterine spiral artery remodelling in pregnancy. *Nature.* 2012;484(7393):246–50.
87. Gu Y, Thompson D, Xu J, Lewis DF, Morgan JA, Cooper DB, et al. Aberrant pro-atrial natriuretic peptide/corin/natriuretic peptide receptor signaling is present in maternal vascular endothelium in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2018;11:1–6.
88. Miyazaki J, Nishizawa H, Kambayashi A, Ito M, Noda Y, Terasawa S, et al. Increased levels of soluble corin in pre-eclampsia and fetal growth restriction. *Placenta.* 2016;48:20–5.
89. Barnea ER, MacLusky NJ, DeCherney AH, Naftolin F. Catechol-o-methyl transferase activity in the human term placenta. *Am J Perinatol.* 1988;5(2):121–7.
90. Berg D, Sonsala R, Kuss E. Concentrations of 2-methoxyoestrogens in human serum measured by a heterologous immunoassay with an 125I-labeled ligand. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1983;103(2):282–8.
91. Bulmer JN, Williams PJ, Lash GE. Immune cells in the placental bed. *Int J Dev Biol.* 2010;54(2–3):281–94.
92. Koopman LA, Kopcow HD, Rybalov B, Boyson JE, Orange JS, Schatz F, et al. Human Decidual Natural Killer Cells Are a Unique NK Cell Subset with Immunomodulatory Potential. *J Exp Med.* 2003;198(8):1201–12.
93. Moffett A, Colucci F. Uterine NK cells: Active regulators at the maternal-fetal interface. *J Clin Invest.* 2014;124(5):1872–9.
94. Moffett-King A. Natural killer cells and pregnancy. *Nat Rev Immunol.* 2002;2(9):656–63.

95. Lash GE. Expression of angiogenic growth factors by uterine natural killer cells during early pregnancy. *J Leukoc Biol.* 2006;80(3):572–80.
96. Kieckbusch J, Gaynor LM, Moffett A, Colucci F. MHC-dependent inhibition of uterine NK cells impedes fetal growth and decidual vascular remodelling. *Nat Commun.* 2014;5.
97. Ahmad S, Ahmed A. Elevated placental soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 inhibits angiogenesis in preeclampsia. *Circ Res.* 2004;95(9):884–91.
98. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003;111(5):649–58.
99. Kendall RL, Thomas KA. Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90(22):10705–9.
100. Esser S, Wolburg K, Wolburg H, Breier G, Kurzchalia T, Risau W. Vascular endothelial growth factor induces endothelial fenestrations in vitro. *J Cell Biol.* 1998;140(4):947–59.
101. De Falco S. The discovery of placenta growth factor and its biological activity. *Exp Mol Med.* 2012;44(1):1–9.
102. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350(7):672–83.
103. Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for. *J Matern Neonatal Med.* 2008;21(1):9–23.
104. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation.* 2012;125(7):911–9.
105. Rana S, Schnettler WT, Powe C, Wenger J, Salahuddin S, Cerdeira AS, et al. Clinical characterization and outcomes of preeclampsia with normal angiogenic profile. *Hypertens Pregnancy.* 2013;32(2):189–201.
106. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: The role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation.* 2011;123(24):2856–69.
107. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med.* 2006;355(10):992–1005.
108. Guller S, Tang Z, Ma YY, Di Santo S, Sager R, Schneider H. Protein composition of microparticles shed from human placenta during placental perfusion: Potential role in angiogenesis and fibrinolysis in preeclampsia. *Placenta.* 2011;32(1):63–9.
109. Chang X, Yao J, He Q, Liu M, Duan T, Wang K. Exosomes from women with preeclampsia induced vascular dysfunction by delivering sFLT (soluble fms-like tyrosine kinase)-1 and SENG (soluble endoglin) to endothelial cells. *Hypertension.* 2018;72(6):1381–90.
110. Harmon A, Cornelius D, Amaral L, Paige A, Herse F, Ibrahim T, et al. IL-10 supplementation increases Tregs and decreases hypertension in the RUPP rat model of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2015;34(3):291–306.
111. Weel IC, Baergen RN, Romão-Veiga M, Borges VT, Ribeiro VR, Witkin SS, et al. Association

- between placental lesions, cytokines and angiogenic factors in pregnant women with preeclampsia. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157584.
112. Xu J, Gu Y, Sun J, Zhu H, Lewis DF, Wang Y. Reduced CD200 expression is associated with altered Th1/Th2 cytokine production in placental trophoblasts from preeclampsia. 2018;79(1).
 113. Peixoto AB, Araujo E, Ribeiro JU, Rodrigues DBR, Castro ECC, Caldas TMRC, et al. Evaluation of inflammatory mediators in the deciduas of pregnant women with preeclampsia/eclampsia. *J Matern Neonatal Med*. 2016;29(1):75–9.
 114. Darmochwal-Kolarz D, Rolinski J, Leszczynska-Gorzela B, Oleszczuk J. The expressions of intracellular cytokines in the lymphocytes of preeclamptic patients. *Am J Reprod Immunol*. 2002;48(6):381–6.
 115. Medeiros LTL, Peraçoli JC, Bannwart-Castro CF, Romão M, Weel IC, Golim MA, et al. Monocytes from Pregnant Women with Pre-Eclampsia are Polarized to a M1 Phenotype. *Am J Reprod Immunol*. 2014;72(1):5–13.
 116. Campos-Cañas J, Romo-Palafox I, Albani-Campanario M, Hernández-Guerrero C. An imbalance in the production of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines is observed in whole blood cultures of preeclamptic women in comparison with healthy pregnant women. *Hypertens Pregnancy*. 2014;33(2):236–49.
 117. Cristofalo R, Bannwart-Castro CF, Magalhães CG, Borges VT, Peraçoli JC, Witkin SS, et al. Silibinin attenuates oxidative metabolism and cytokine production by monocytes from preeclamptic women. *Free Radic Res*. 2013;47(4):268–75.
 118. Saito S, Sakai M. Th1/Th2 balance in preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2003;59(2):161–73.
 119. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today*. 1993;14(7):353–6.
 120. Sowmya S, Sri Manjari K, Ramaiah A, Sunitha T, Nallari P, Jyothy A, et al. Interleukin 10 gene promoter polymorphisms in women with early-onset pre-eclampsia. *Clin Exp Immunol*. 2014;178(2):334–41.
 121. Regal JF, Burwick RM, Fleming SD. The Complement System and Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(11):87.
 122. Derzsy Z, Prohászka Z, Rigó J, Füst G, Molvarec A. Activation of the complement system in normal pregnancy and preeclampsia. *Mol Immunol*. 2010;47(7–8):1500–6.
 123. Inkeri Lokki A, Kaartokallio T, Holmberg V, Onkamo P, Koskinen LLE, Saavalainen P, et al. Analysis of complement C3 gene reveals susceptibility to severe Preeclampsia. *Front Immunol*. 2017;8:589.
 124. Irani RA, Xia Y. The Functional Role of the Renin-Angiotensin System in Pregnancy and Preeclampsia. *Placenta*. 2008;29(9):763–71.
 125. Brown MA, Wang J, Whitworth JA. The Renin — Angiotensin — Aldosterone System in Preeclampsia. *Clin Exp Hypertens*. 1997;19(42130):713–26.
 126. Gant NF, Daley GL, Chand S, Whalley PJ, MacDonald PC. A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest*. 1973;52(11):2682–9.
 127. Wallukat G, Homuth V, Fischer T, Lindschau C, Horstkamp B, Jüpner A, et al. Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT1 receptor. *J Clin Invest*. 1999;103(7):945–52.

128. Zhou CC, Zhang Y, Irani RA, Zhang H, Mi T, Popek EJ, et al. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice. *Nat Med.* 2008;14(8):855–62.
129. LaMarca B, Wallukat G, Llinas M, Herse F, Dechend R, Granger JP. Autoantibodies to the angiotensin type I receptor in response to placental ischemia and tumor necrosis factor α in pregnant rats. *Hypertension.* 2008;52(6):1168–72.
130. Parrish MR, Murphy SR, Rutland S, Wallace K, Wenzel K, Wallukat G, et al. The effect of immune factors, tumor necrosis factor- α , and agonistic autoantibodies to the angiotensin II type I receptor on soluble fms-like tyrosine-1 and soluble endoglin production in response to hypertension during pregnancy. *Am J Hypertens.* 2010;23(8):911–6.
131. Herse F, Lamarca B. Angiotensin II Type 1 Receptor Autoantibody (AT1-AA)-Mediated Pregnancy Hypertension. *Am J Reprod Immunol.* 2013;69(4):413–8.
132. Schobel HP, Fischer T, Heuszer K, Geiger H, Schmieder RE. Preeclampsia - A state of sympathetic overactivity. *N Engl J Med.* 1996;335(20):1480–5.
133. Reyes LM, Usselman CW, Davenport MH, Steinback CD. Sympathetic nervous system regulation in human normotensive and hypertensive pregnancies. *Hypertension.* 2018;71(5):793–803.
134. Molino P, Veglio F, Cat Genova G, Melchio R, Benedetto C, Chiarolini L, et al. Baroreflex control of heart rate is impaired in pre-eclampsia. *J Hum Hypertens.* 1999;13(3):179–83.
135. Cleary KL, Siddiq Z, Ananth C V., Wright JD, Too G, D’Alton ME, et al. Use of antihypertensive medications during delivery hospitalizations complicated by preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2018;131(3):441–50.
136. Stepan H, Kuse-Föhl S, Klockenbusch W, Rath W, Schauf B, Walther T, et al. Diagnosis and Treatment of Hypertensive Pregnancy Disorders Guideline of DGGG (S1-Level, AWMF Registry No.015/018, December 2013). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75(9):900–14.
137. Kaitu’u-Lino TJ, Brownfoot FC, Beard S, Cannon P, Hastie R, Nguyen T V., et al. Combining metformin and esomeprazole is additive in reducing sFlt-1 secretion and decreasing endothelial dysfunction – implications for treating preeclampsia. *PLoS One.* 2018;13(2):e0188845.
138. Kalafat E, Sukur YE, Abdi A, Thilaganathan B, Khalil A. Metformin for prevention of hypertensive disorders of pregnancy in women with gestational diabetes or obesity: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(6):706–14.
139. Tangren JS, Wan Md Adnan WAH, Powe CE, Ecker J, Bramham K, Hladunewich MA, et al. Risk of preeclampsia and pregnancy complications in women with a history of acute kidney injury. *Hypertension.* 2018;72(2):451–9.
140. Angeli F, Angeli E, Reboldi G, Verdecchia P. Hypertensive disorders during pregnancy: Clinical applicability of risk prediction models. *J Hypertens.* 2011;29(12):2320–3.
141. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, Spong CY, Hauth JC, Varner MW, et al. First-trimester prediction of preeclampsia in nulliparous women at low risk. *Obstet Gynecol.* 2012;119(6):1234–42.
142. ACOG. Committee opinion no. 638: First-trimester risk assessment for early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2015;126(3):e25–7.
143. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Barry MJ, Davidson KW, Doubeni CA, et al.

- Screening for Preeclampsia US preventive services task force recommendation statement. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017;317(16):1661–7.
144. Henderson JT, Thompson JH, Burda BU, Cantor A. Preeclampsia screening evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017;317(16):1668–83.
 145. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, Von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2014;4(2):105–45.
 146. LeFevre ML. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2014;161(11):819–26.
 147. ACOG. First-trimester risk assessment for early-onset pre-eclampsia. Committee Opinion Number 638. *Obs Gynecol.* 2015;126(638):e25-7.
 148. Poon LC, Rolnik DL, Tan MY, Delgado JL, Tsokaki T, Akolekar R, et al. ASPRE trial: incidence of preterm pre-eclampsia in patients fulfilling ACOG and NICE criteria according to risk by FMF algorithm. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(6):738–42.
 149. ACOG Committee Opinion No. 743 Summary: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;132(1):254–6.
 150. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG, Al-Rubaie ZTA, Askie LM, et al. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: Systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ.* 2016;353.
 151. Leslie K, Thilaganathan B, Papageorgiou A. Early prediction and prevention of pre-eclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25(3):343–54.
 152. Mabuchi A, Yamamoto R, Ishii K, Kakubari R, Takaoka S, Muto H, et al. Significance of high-normal blood pressure during early second trimester for predicting the onset of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertens Pregnancy.* 2016;35(2):234–41.
 153. Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension.* 2005;46(5):1077–85.
 154. Chaiworapongsa T, Romero R, Kim YM, Kim GJ, Kim MR, Espinoza J, et al. Plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated prior to the clinical diagnosis of pre-eclampsia. *J Matern Neonatal Med.* 2005;17(1):3–18.
 155. Chaiworapongsa T, Romero R, Tarca AL, Kusanovic JP, Gotsch F, Mittal P, et al. A decrease in maternal plasma concentrations of sVEGFR-2 precedes the clinical diagnosis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(6):550.e1-550.e10.
 156. Wolf M, Shah A, Lam C, Martinez A, Smirnakis K V., Epstein FH, et al. Circulating levels of the antiangiogenic marker sFLT-1 are increased in first versus second pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(1):16–22.
 157. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai JI, Mammoto T, Kim YM, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med.* 2006;12(6):642–9.
 158. Luft FC. Soluble endoglin (sEng) joins the soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt) receptor as a pre-eclampsia molecule. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(11):3052–4.
 159. AbdAlla S, Lothar H, El Massiery A, Qwitterer U. Increased AT1 receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhanced angiotensin II responsiveness. *Nat Med.* 2001;7(9):1003–9.

160. Moore Simas TA, Crawford SL, Solitro MJ, Frost SC, Meyer BA, Maynard SE. Angiogenic factors for the prediction of preeclampsia in high-risk women. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(3):244.e1-244.e8.
161. Robinson CJ, Johnson DD. Soluble endoglin as a second-trimester marker for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(2):174.e1-174.e5.
162. Kleinrouweler CE, Wiegerinck MMJJ, Ris-Stalpers C, Bossuyt PMMM, Van Der Post JAMM, von Dadelszen P, et al. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2012;119(7):778–87.
163. Levine RJ, Thadhani R, Qian C, Lam C, Lim KH, Yu KF, et al. Urinary placental growth factor and risk of preeclampsia. *J Am Med Assoc.* 2005;293(1):77–85.
164. Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD, et al. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med.* 1997;337(2):69–76.
165. Buhimschi CS, Magloire L, Funai E, Norwitz ER, Kuczynski E, Martin R, et al. Fractional excretion of angiogenic factors in women with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2006;107(5):1103–13.
166. Buhimschi CS, Norwitz ER, Funai E, Richman S, Guller S, Lockwood CJ, et al. Urinary angiogenic factors cluster hypertensive disorders and identify women with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(3):734–41.
167. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med.* 2016;374(1):13–22.
168. Agrawal S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. Meta-analysis and systematic review to assess the role of soluble FMS-like tyrosine kinase-1 and placenta growth factor ratio in prediction of preeclampsia: The SaPPPhirE study. *Hypertension.* 2018;71(2):306–16.
169. Poon LC, Nicolaides KH. First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2014;34(7):618–27.
170. Farina A. Biophysical markers for abnormal placentation: First and/or second trimester. *Prenat Diagn.* 2014;34(7):628–34.
171. Goetzinger KR, Odibo AO. Screening for abnormal placentation and adverse pregnancy outcomes with maternal serum biomarkers in the second trimester. *Prenat Diagn.* 2014;34(7):635–41.
172. Halscott TL, Ramsey PS, Reddy UM. First trimester screening cannot predict adverse outcomes yet. *Prenat Diagn.* 2014;34(7):668–76.
173. Martin A, Krishna I, Martina B, Samuel A. Can the quantity of cell-free fetal DNA predict preeclampsia: a systematic review. *Prenat Diagn.* 2014;34(7):685–91.
174. Contro E, Bernabini D, Farina A. Cell-Free Fetal DNA for the Prediction of Pre-Eclampsia at the First and Second Trimesters: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol Diagnosis Ther.* 2017;21(2):125–35.
175. Cnossen JS, Morris RK, Ter Riet G, Mol BWJ, Van Der Post JAM, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: A systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ.* 2008;178(6):701–11.
176. Kleinrouweler CE, Bossuyt PMM, Thilaganathan B, Vollebregt KC, Arenas Ramírez J,

- Ohkuchi A, et al. Value of adding second-trimester uterine artery Doppler to patient characteristics in identification of nulliparous women at increased risk for pre-eclampsia: An individual patient data meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(3):257–67.
177. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, Zamora J, Thilaganathan B, Illanes SE, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: A meta-analysis involving 55 974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(5):500–7.
178. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2004;104(6):1367–91.
179. Chien PFW, Arnott N, Gordon A, Owen P, Khan KS. How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of pre-eclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? An overview. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2000;107(2):196–208.
180. Papageorghiou AT, Yu CKH, Nicolaidis KH. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18(3):383–96.
181. Yu LL, Fassett JD, MacDonald BS, Butler TA, Ramsey DM, Key-Schwartz RJ, et al. Development of SRMs 295x and 296x, respirable crystalline silica on filter. *J ASTM Int.* 2005;2(5):429–36.
182. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, Spong CY, Hauth JC, Varner MW, et al. The utility of uterine artery doppler velocimetry in prediction of preeclampsia in a low-risk population. *Obstet Gynecol.* 2012;120(4):815–22.
183. Foundation TFM [homepage on the I. ACO [Internet]. [cited 2020 Nov 17]. Available from: <https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/first-trimester>
184. Tan MY, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(6):743–50.
185. Brown MA, Lindheimer MD, De Swiet M, Van Assche A, 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). *Hypertens pregnancy.* 2001;20(1):IX–XIV.
186. Ankumah NAE, Sibai BM. Chronic Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Management, and Outcomes. *Clin Obstet Gynecol.* 2017;60(1):206–14.
187. Kara AE, Guney G, Tokmak A, Ozaksit G. The role of inflammatory markers hs-CRP, sialic acid, and IL-6 in the pathogenesis of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Eur Cytokine Netw.* 2019;30(1):29–33.
188. Pundir J, Coomarasamy A, Pundir J, Coomarasamy A. Late intrauterine fetal death and stillbirth. *Obstetrics: Evidence-Based Algorithms.* 2016.
189. Roberts L, Chaemsaitong P, Sahota DS, Nicolaidis KH, Poon LCY. Protocol for measurement of mean arterial pressure at 10–40 weeks' gestation. *Pregnancy Hypertens.* 2017;10:155–60.
190. Rainwater DL, Moore PH, Gamboa IO. Improved method for making nondenaturing composite gradient gels for the electrophoretic separation of lipoproteins. *J Lipid Res.* 2004;45(4):773–5.
191. Vekic J, Topic A, Zeljkovic A, Jelic-Ivanovic Z, Spasojevic-Kalimanovska V. LDL and HDL

- subclasses and their relationship with Framingham risk score in middle-aged Serbian population. *Clin Biochem.* 2007;40(5–6):310–6.
192. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005;38(12):1103–11.
193. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem.* 2004;37(4):277–85.
194. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillère-Blandin C, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Zingraff J, et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int.* 1996;49(5):1304–13.
195. Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys.* 1959;82(1):70–7.
196. Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(5):742–9.
197. Gómez O, Figueras F, Fernández S, Bennasar M, Martínez JM, Puerto B, et al. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11–41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(2):128–32.
198. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2019;133(1):e1–25.
199. Steegers EAP, Von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2010;376(9741):631–44.
200. De Kat AC, Hirst J, Woodward M, Kennedy S, Peters SA. Prediction models for preeclampsia: A systematic review. *Pregnancy Hypertens.* 2019;16:48–66.
201. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet.* 2006;367(9516):1066–74.
202. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: A systematic evidence review for the u.s. preventive services task force. *Ann Intern Med.* 2014;160(10):695–703.
203. Williams PJ, Broughton Pipkin F. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25(4):405–17.
204. Boutin A, Gasse C, Demers S, Giguère Y, Tétu A, Bujold E. Maternal Characteristics for the Prediction of Preeclampsia in Nulliparous Women: The Great Obstetrical Syndromes (GOS) Study. *J Obstet Gynaecol Canada.* 2018;40(5):572–8.
205. Khalil A, Syngelaki A, Maiz N, Zinevich Y, Nicolaides KH. Maternal age and adverse pregnancy outcome: A cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(6):634–43.
206. North RA, McCowan LME, Dekker GA, Poston L, Chan EHY, Stewart AW, et al. Clinical risk prediction for pre-eclampsia in nulliparous women: Development of model in international prospective cohort. *BMJ.* 2011 Apr 23;342(7803).
207. Li X, Zhang W, Lin J, Liu H, Yang Z, Teng Y, et al. Preterm birth, low birthweight, and small for gestational age among women with preeclampsia: Does maternal age matter? *Pregnancy Hypertens.* 2018;13:260–6.
208. Ortiz C, Rondeau NU, Moore LE, Mulla ZD. Parental Age and the Risk of Gestational

- Hypertension and Preeclampsia. *South Med J*. 2018;111(9):544–8.
209. Bdolah Y, Elchalal U, Natanson-Yaron S, Yechiam H, Bdolah-Abram T, Greenfield C, et al. Relationship between nulliparity and preeclampsia may be explained by altered circulating soluble fms-like tyrosine kinase 1. *Hypertens Pregnancy*. 2014;33(2):250–9.
210. Baschat AA, Magder LS, Doyle LE, Atlas RO, Jenkins CB, Blitzler MG. Prediction of preeclampsia utilizing the first trimester screening examination. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(5):514.e1-514.e7.
211. Spradley FT. Metabolic abnormalities and obesity's impact on the risk for developing preeclampsia. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. 2017;312(1):R5–12.
212. Giguère Y, Massé J, Thériault S, Bujold E, Lafond J, Rousseau F, et al. Screening for preeclampsia early in pregnancy: Performance of a multivariable model combining clinical characteristics and biochemical markers. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2015;122(3):402–10.
213. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: A systematic overview. *Epidemiology*. 2003;14(3):368–74.
214. Samuels-Kalow ME, Funai EF, Buhimschi C, Norwitz E, Perrin M, Calderon-Margalit R, et al. Prepregnancy body mass index, hypertensive disorders of pregnancy, and long-term maternal mortality. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(5):490.e1-490.e6.
215. Kim MK, Lee SM, Bae SH, Kim HJ, Lim NG, Yoon SJ, et al. Socioeconomic status can affect pregnancy outcomes and complications, even with a universal healthcare system. *Int J Equity Health*. 2018;17(1):2.
216. Ross KM, Dunkel Schetter C, McLemore MR, Chambers BD, Paynter RA, Baer R, et al. Socioeconomic Status, Preeclampsia Risk and Gestational Length in Black and White Women. *J Racial Ethn Heal Disparities*. 2019;6(6):1182–91.
217. Gasse C, Boutin A, Côté M, Chaillet N, Bujold E, Demers S. First-trimester mean arterial blood pressure and the risk of preeclampsia: The Great Obstetrical Syndromes (GOS) study. 2018;12:178–82.
218. Udenze IC, Arikawe AP, Makwe CC, Olowoselu OF. A prospective cohort study on the clinical utility of second trimester mean arterial blood pressure in the prediction of late-onset preeclampsia among Nigerian women. *Niger J Clin Pract*. 2017;20(6):741–5.
219. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O'Gorman N, de Paco Matallana C, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(4):492–5.
220. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, O'Gorman N, Delgado JL, et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52(2):186–95.
221. Mayrink J, Souza RT, Feitosa FE, Rocha Filho EA, Leite DF, Vettorazzi J, et al. Mean arterial blood pressure: Potential predictive tool for preeclampsia in a cohort of healthy nulliparous pregnant women. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):460.
222. Wright A, Wright D, Ispas CA, Poon LC, Nicolaidis KH. Mean arterial pressure in the three trimesters of pregnancy: Effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(6):698–706.
223. Conde-Agudelo A, Belizán JM, Lede R, Bergel EF. What does an elevated mean arterial

- pressure in the second half of pregnancy predict - Gestational hypertension or preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(3):509–14.
224. Gui J, Ling Z, Hou X, Fan Y, Xie K, Shen R. In vitro fertilization is associated with the onset and progression of preeclampsia. *Placenta.* 2020;89:50–7.
225. Shevell T, Malone FD, Vidaver J, Porter TF, Luthy DA, Comstock CH, et al. Assisted reproductive technology and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2005;106(5):1039–45.
226. Sazonova A, Kllen K, Thurin-Kjellberg A, Wennerholm UB, Bergh C. Obstetric outcome in singletons after in vitro fertilization with cryopreserved/thawed embryos. *Hum Reprod.* 2012;27(5):1343–50.
227. Roque M, Haahr T, Geber S, Esteves SC, Humaidan P. Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: A systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Hum Reprod Update.* 2019;25(1):2–14.
228. Watanabe N, Fujiwara T, Suzuki T, Jwa SC, Taniguchi K, Yamanobe Y, et al. Is in vitro fertilization associated with preeclampsia? A propensity score matched study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14(1):69.
229. Cormick G, Betrán AP, Ciapponi A, Hall DR, Hofmeyr GJ, calcium and Pre-eclampsia Study Group. Inter-pregnancy interval and risk of recurrent pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Reprod Health.* 2016;13(1):83.
230. NICE. Hypertension in Pregnancy - NICE Clinical Guidelines, No. 107. Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. 2010.
231. Mostello D, Kallogjeri D, Tungsiripat R, Leet T. Recurrence of preeclampsia: effects of gestational age at delivery of the first pregnancy, body mass index, paternity, and interval between births. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(1):55.e1-55.e7.
232. Basso O, Christensen K, Olsen J. Higher risk of pre-eclampsia after change of partner. An effect of longer interpregnancy intervals? *Epidemiology.* 2001;12(6):624–9.
233. Wei J, Liu CX, Gong TT, Wu QJ, Wu L. Cigarette smoking during pregnancy and preeclampsia risk: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Oncotarget.* 2015;6(41):43667–78.
234. Alpoim PN, Godoi LC, Pinheiro M de B, Freitas LG, Carvalho M das G, Dusse LM. The unexpected beneficial role of smoking in preeclampsia. 2016;459:105–8.
235. Ioka A, Tsukuma H, Nakamuro K. Lifestyles and pre-eclampsia with special attention to cigarette smoking. *J Epidemiol.* 2003;13(2):90–5.
236. England LJ, Levine RJ, Qian C, Morris CD, Sibai BM, Catalano PM, et al. Smoking before pregnancy and risk of gestational hypertension and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(5):1035–40.
237. Ardalić D, Stefanović A, Kotur-Stevuljević J, Vujović A, Spasić S, Spasojević-Kaliomanvska V, et al. The influence of maternal smoking habits before pregnancy and antioxidative supplementation during pregnancy on oxidative stress status in a non-complicated pregnancy. *Adv Clin Exp Med.* 2014;23(4):575–83.
238. Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Physical activity and the risk of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Epidemiology.* 2014;25(3):331–43.
239. Ferrari N, Graf C. Bewegungsempfehlungen für Frauen während und nach der Schwangerschaft. *Gesundheitswesen, Suppl.* 2017;79:S36–9.

240. Spracklen CN, Ryckman KK, Triche EW, Saftlas AF. Physical Activity During Pregnancy and Subsequent Risk of Preeclampsia and Gestational Hypertension: A Case Control Study. *Matern Child Health J.* 2016;20(6):1193–202.
241. Harrison CL, Brown WJ, Hayman M, Moran LJ, Redman LM. The Role of Physical Activity in Preconception, Pregnancy and Postpartum Health. *Semin Reprod Med.* 2016;34(2):e28–37.
242. Saftlas AF, Logsdon-Sackett N, Wang W, Woolson R, Bracken MB. Work, leisure-time physical activity, and risk of preeclampsia and gestational hypertension. *Am J Epidemiol.* 2004;160(8):758–65.
243. Tyldum EV, Romundstad PR, Slørdahl SA. Pre-pregnancy physical activity and preeclampsia risk: A prospective population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(3):315–20.
244. Fortner RT, Pekow PS, Whitcomb BW, Sievert LL, Markenson G, Chasan-Taber L. Physical activity and hypertensive disorders of pregnancy among Hispanic women. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(4):639–46.
245. Haelterman E, Marcoux S, Croteau A, Dramaix M. Population-based study on occupational risk factors for preeclampsia and gestational hypertension. *Scand J Work Environ Heal.* 2007;33(4):304–17.
246. Smyth A, Radovic M, Garovic VD. Women, kidney disease, and pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013;20(5):402–10.
247. Gonzalez Suarez ML, Kattah A, Grande JP, Garovic V. Renal Disorders in Pregnancy: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis.* 2019;73(1):119–30.
248. Barrett PM, McCarthy FP, Kublickiene K, Cormican S, Judge C, Evans M, et al. Adverse Pregnancy Outcomes and Long-term Maternal Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw open.* 2020;3(2):e1920964.
249. Soomro S, Kumar R, Lakhan H, Shaukat F. Risk Factors for Pre-eclampsia and Eclampsia Disorders in Tertiary Care Center in Sukkur, Pakistan. *Cureus.* 2019;11(11):e6115.
250. Nzelu D, Dumitrascu-Biris D, Hunt KF, Cordina M, Kametas NA. Pregnancy outcomes in women with previous gestational hypertension: A cohort study to guide counselling and management. *Pregnancy Hypertens.* 2018;12:194–200.
251. Giannubilo SR, Landi B, Ciavattini A. Preeclampsia: What could happen in a subsequent pregnancy? *Obstet Gynecol Surv.* 2014;69(12):747–62.
252. Hernández-Díaz S, Toh S, Cnattingius S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: Prospective cohort study. *BMJ.* 2009;339(7711):34.
253. Boyd HA, Tahir H, Wohlfahrt J, Melbye M. Associations of personal and family preeclampsia history with the risk of early-, intermediate- and late-onset preeclampsia. *Am J Epidemiol.* 2013;178(11):1611–9.
254. Östlund I, Haglund B, Hanson U. Gestational diabetes and preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;113(1):12–6.
255. Brown J, Alwan NA, West J, Brown S, Mckinlay CJD, Farrar D, et al. Lifestyle interventions for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(5).
256. Lee J, Ouh YT, Ahn KH, Hong SC, Oh MJ, Kim HJ, et al. Preeclampsia: A risk factor for gestational diabetes mellitus in subsequent pregnancy. *PLoS One.* 2017;12(5):e0178150.

257. Martínez-Cruz N, Rapisarda AMC, Soriano-Ortega KP, Arce-Sánchez L, Cianci A, Ortega-Gonzalez C, et al. Perinatal outcomes in Mexican women with untreated mild gestational diabetes mellitus diagnosed by the international association of diabetes and pregnancy study groups criteria. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2019;12:2667–74.
258. Weissgerber TL, Mudd LM. Preeclampsia and Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2015;15(3):9.
259. Oppermann MLDR, Alessi J, Hirakata VN, Wiegand DM, Reichelt AJ. Preeclampsia in women with pregestational diabetes—a cohort study. *Hypertens Pregnancy.* 2020;39(1):48–55.
260. Billionnet C, Mitanchez D, Weill A, Nizard J, Alla F, Hartemann A, et al. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia.* 2017;60(4):636–44.
261. Romero R, Erez O, Hüttemann M, Maymon E, Panaitescu B, Conde-Agudelo A, et al. Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in gestational diabetes mellitus, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(3):282–302.
262. Van Pampus MG, Dekker GA, Wolf H, Huijgens PC, Koopman MMW, Von Blomberg BME, et al. High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(5):1146–50.
263. De Groot CJM, Bloemenkamp KWM, Duvekot EJ, Helmerhorst FM, Bertina RM, Van Der Meer F, et al. Preeclampsia and genetic risk factors for thrombosis: A case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(4):975–80.
264. De Maat MPM, De Groot CJM. Thrombophilia and pre-eclampsia. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37(2):106–10.
265. Kongwattanakul K, Chaiyarach S, Hayakangchat S, Thepsuthammarat K. The Transverse versus the Sagittal Approach in First-Trimester Uterine Artery Doppler Measurement. 2019;11:629–35.
266. O’Gorman N, Tampakoudis G, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Uterine artery pulsatility index at 12, 22, 32 and 36 weeks’ gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(5):565–72.
267. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):583–6.
268. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks’ gestation. *Obstet Gynecol.* 2000;96(4):559–64.
269. Papageorghiou AT, Yu CKH, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(5):441–9.
270. Harrington K, Goldfrad C, Carpenter RG, Campbell S. Transvaginal uterine and umbilical artery Doppler examination of 12-16 weeks and the subsequent development of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;9(2):94–100.
271. Gómez O, Martínez JM, Figueras F, Del Río M, Borobio V, Puerto B, et al. Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(5):490–4.

272. Pedroso MA, Palmer KR, Hodges RJ, Costa F da S, Rolnik DL. Uterine artery doppler in screening for preeclampsia and fetal growth restriction. *Rev Bras Ginecol e Obstet.* 2018;40(5):287–93.
273. Plasencia W, Maiz N, Poon L, Yu C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks and 21 + 0 to 24 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(2):138–46.
274. Lai J, Poon LCY, Pinas A, Bakalis S, Nicolaides KH. Uterine artery doppler at 30-33 weeks' gestation in the prediction of preeclampsia. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(3):156–63.
275. Tayyar A, Garcia-Tizon Larroca S, Poon LC, Wright D, Nicolaides KH. Competing risk model in screening for preeclampsia by mean arterial pressure and uterine artery pulsatility index at 30-33 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(1):18–27.
276. Tayyar A, Guerra L, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Uterine artery pulsatility index in the three trimesters of pregnancy: Effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(6):689–97.
277. Mayrink J, Costa ML, Cecatti JG. Preeclampsia in 2018: Revisiting Concepts, Physiopathology, and Prediction. *Sci World J.* 2018;2018:6268276.
278. Roberge S, Sibai B, McCaw-Binns A, Bujold E. Low-Dose Aspirin in Early Gestation for Prevention of Preeclampsia and Small-for-Gestational-Age Neonates: Meta-analysis of Large Randomized Trials. *Am J Perinatol.* 2016;33(8):781–5.
279. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, De Paco Matallana C, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017;377(7):613–22.
280. Cekmen MB, Erbagci AB, Balat A, Duman C, Maral H, Ergen K, et al. Plasma lipid and lipoprotein concentrations in pregnancy induced hypertension. *Clin Biochem.* 2003;36(7):575–8.
281. Spracklen CN, Smith CJ, Saftlas AF, Robinson JG, Ryckman KK. Maternal hyperlipidemia and the risk of preeclampsia: A meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2014;180(4):346–58.
282. Timur H, Daglar HK, Kara O, Kirbas A, Inal HA, Turkmen GG, et al. A study of serum Apo A-1 and Apo B-100 levels in women with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2016;6(2):121–5.
283. Llurba E, Casals E, Domínguez C, Delgado J, Mercadé I, Crispi F, et al. Atherogenic lipoprotein subfraction profile in preeclamptic women with and without high triglycerides: Different pathophysiologic subsets in preeclampsia. *Metabolism.* 2005;54(11):1504–9.
284. Manten GTR, Van Der Hoek YY, Marko Sikkema J, Voorbij HAM, Hameeteman TM, Visser GHA, et al. The role of lipoprotein (a) in pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Med Hypotheses.* 2005;64(1):162–9.
285. Belo L, Caslake M, Gaffney D, Santos-Silva A, Pereira-Leite L, Quintanilha A, et al. Changes in LDL size and HDL concentration in normal and preeclamptic pregnancies. *Atherosclerosis.* 2002;162(2):425–32.
286. Bayhan G, Koçyigit Y, Atamer A, Atamer Y, Akkus Z. Potential atherogenic roles of lipids, lipoprotein(a) and lipid peroxidation in preeclampsia. *Gynecol Endocrinol.* 2005;21(1):1–6.
287. Demir B, Demir S, Atamer Y, Guven S, Atamer A, Kocyigit Y, et al. Serum levels of lipids, lipoproteins and paraoxonase activity in pre-eclampsia. *J Int Med Res.* 2011;39(4):1427–31.

288. Var A, Kuşcu NK, Koyuncu F, Uyanik BS, Onur E, Yildirim Y, et al. Atherogenic profile in preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet.* 2003;268(1):45–7.
289. Dey M, Arora D, Narayan N, Kumar R. Serum cholesterol and ceruloplasmin levels in second trimester can predict development of pre-eclampsia. *N Am J Med Sci.* 2013;5(1):41–6.
290. Spracklen CN, Saftlas AF, Triche EW, Bjornes A, Keating B, Saxena R, et al. Genetic predisposition to dyslipidemia and risk of preeclampsia. *Am J Hypertens.* 2015;28(7):915–23.
291. Cho GJ, Jung US, Sim JY, Lee YJ, Bae NY, Choi HJ, et al. Is preeclampsia itself a risk factor for the development of metabolic syndrome after delivery? *Obstet Gynecol Sci.* 2019;62(4):233–41.
292. Veerbeek JHW, Hermes W, Breimer AY, Van Rijn BB, Koenen S V., Mol BW, et al. Cardiovascular disease risk factors after early-onset preeclampsia, late-onset preeclampsia, and pregnancy-induced hypertension. *Hypertension.* 2015;65(3):600–6.
293. Fialová L, Mikulíková L, Malbohan I, Benešová O, Štípek S, Zima T, et al. Antibodies against oxidized low density lipoproteins in pregnant women. *Physiol Res.* 2002;51(4):355–61.
294. León-Reyes G, Maida-Claros RF, Urrutia-Medina AX, Jorge-Galarza E, Guzmán-Grenfell AM, Fuentes-García S, et al. Oxidative profiles of LDL and HDL isolated from women with preeclampsia. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):90.
295. Hansson SR, Nääv Å, Erlandsson L. Oxidative stress in preeclampsia and the role of free fetal hemoglobin. *Front Physiol.* 2015;6(JAN):516.
296. Brosens JJ, Pijnenborg R, Brosens IA. The myometrial junctional zone spiral arteries in normal and abnormal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(5):1416–23.
297. Redman CWG, Sargent IL. Placental Stress and Pre-eclampsia: A Revised View. *Placenta.* 2009;30(SUPPL.):38–42.
298. Tjoa ML, Cindrova-Davies T, Spasic-Boskovic O, Bianchi DW, Burton GJ. Trophoblastic oxidative stress and the release of cell-free fetoplacental DNA. *Am J Pathol.* 2006;169(2):400–4.
299. Ardalić DČ. Pokazatelji oksidativnog stresa, lipidni profil i status enzima paraoksonaza 1 tokom trudnoće bez komplikacija i nakon porođaja. Univerzitet u Beogradu. Универзитет у Београду, Фармацеутски факултет; 2014.
300. Buonocore G, Perrone S, Tataranno ML. Oxygen toxicity: Chemistry and biology of reactive oxygen species. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15(4):186–90.
301. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(1):44–84.
302. Hahn S, Holzgreve W. Fetal cells and cell-free fetal DNA in maternal blood: New insights into pre-eclampsia. *Hum Reprod Update.* 2002;8(6):501–8.
303. Markus T, Hansson S, Amer-Wählin I, Hellström-Westas L, Saugstad OD, Ley D. Cerebral inflammatory response after fetal asphyxia and hyperoxic resuscitation in newborn sheep. *Pediatr Res.* 2007;62(1):71–7.
304. Belcher JD, Chen C, Nguyen J, Milbauer L, Abdulla F, Alayash AI, et al. Heme triggers TLR4 signaling leading to endothelial cell activation and vaso-occlusion in murine sickle cell disease. *Blood.* 2014;123(3):377–90.

305. Kim-Shapiro DB, Schechter AN, Gladwin MT. Unraveling the reactions of nitric oxide, nitrite, and hemoglobin in physiology and therapeutics. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(4):697–705.
306. Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. Oxidative stress and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(1):29–38.
307. Redman CWG, Sargent IL. Circulating Microparticles in Normal Pregnancy and Pre-Eclampsia. *Placenta.* 2008;29(SUPPL.):73–7.
308. Cronqvist T, Saljé K, Familiari M, Guller S, Schneider H, Gardiner C, et al. Syncytiotrophoblast vesicles show altered micro-RNA and haemoglobin content after ex-vivo perfusion of placentas with haemoglobin to mimic preeclampsia. *PLoS One.* 2014;9(2):e90020.
309. Rudov A, Balduini W, Carloni S, Perrone S, Buonocore G, Albertini MC. Involvement of miRNAs in placental alterations mediated by oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:103068.
310. Tannetta DS, Dragovic RA, Gardiner C, Redman CW, Sargent IL. Characterisation of syncytiotrophoblast vesicles in normal pregnancy and pre-eclampsia: expression of Flt-1 and endoglin. *PLoS One.* 2013;8(2):e56754.
311. Lang F, Lang E, Filler M. Physiology and pathophysiology of eryptosis. *Transfus Med Hemotherapy.* 2012;39(5):308–14.
312. Cindrova-Davies T. The therapeutic potential of antioxidants, ER chaperones, NO and H₂S donors, and statins for treatment of preeclampsia. *Front Pharmacol.* 2014;5:119.
313. Buehler PW, D'Agnillo F. Toxicological consequences of extracellular hemoglobin: Biochemical and physiological perspectives. *Antioxidants Redox Signal.* 2010;12(2):275–91.
314. Kristiansen M, Graversen JH, Jacobsen C, Sonne O, Hoffman HJ, Law SKA, et al. Identification of the haemoglobin scavenger receptor. *Nature.* 2001;409(6817):198–201.
315. Ascenzi P, Bocedi A, Visca P, Altruda F, Tolosano E, Beringhelli T, et al. Hemoglobin and heme scavenging. *IUBMB Life.* 2005;57(11):749–59.
316. Olsson MG, Centlow M, Rutardóttir S, Stenfors I, Larsson J, Hosseini-Maaf B, et al. Increased levels of cell-free hemoglobin, oxidation markers, and the antioxidative heme scavenger α 1-microglobulin in preeclampsia. *Free Radic Biol Med.* 2010;48(2):284–91.
317. May K, Rosenlöf L, Olsson MG, Centlow M, Mörgelin M, Larsson I, et al. Perfusion of human placenta with hemoglobin introduces preeclampsia-like injuries that are prevented by α 1-microglobulin. *Placenta.* 2011;32(4):323–32.
318. Centlow M, Carninci P, Nemeth K, Mezey E, Brownstein M, Hansson SR. Placental expression profiling in preeclampsia: local overproduction of hemoglobin may drive pathological changes. *Fertil Steril.* 2008;90(5):1834–43.
319. Clerici G, Slavescu C, Fiengo S, Kanninen TT, Romanelli M, Biondi R, et al. Oxidative stress in pathological pregnancies. *J Obstet Gynaecol (Lahore).* 2012;32(2):124–7.
320. Bharadwaj SK, Vishnu Bhat B, Vickneswaran V, Adhisivam B, Bobby Z, Habeebullah S. Oxidative Stress, Antioxidant Status and Neurodevelopmental Outcome in Neonates Born to Pre-eclamptic Mothers. *Indian J Pediatr.* 2018;85(5):351–7.
321. Toescu V, Nuttall SL, Martin U, Kendall MJ, Dunne F. Oxidative stress and normal pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;57(5):609–13.

322. Taravati A, Tohidi F. Comprehensive analysis of oxidative stress markers and antioxidants status in preeclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018;57(6):779–90.
323. Shaarawy M, Aref A, Salem ME, Sheiba M. Radical-scavenging antioxidants in pre-eclampsia and eclampsia. *Int J Gynecol Obstet.* 1998;60(2):123–8.
324. Ardalic D, Stefanovic A, Banjac G, Cabunac P, Kalimanovska V, Mikovic Z. Biomarkers of oxidative stress in the first trimester of high-risk pregnancy. *Clin Chim Acta.* 2019;493:S440–1.
325. Huang QT, Zhong M, Tian JW, Hou FF. Higher plasma AOPP is associated with increased proteinuria excretion and decreased glomerular filtration rate in pre-eclamptic women. *Pregnancy Hypertens.* 2013;3(1):16–20.
326. Li Zhou L, Hou FF, Wang GB, Yang F, Xie D, Wang YP, et al. Accumulation of advanced oxidation protein products induces podocyte apoptosis and deletion through NADPH-dependent mechanisms. *Kidney Int.* 2009;76(11):1148–60.
327. Fialová L, Kalousová M, Soukupová J, Malbohan I, Madar J, Frisová V, et al. Markers of inflammation in preeclampsia. *Prague Med Rep.* 2004;105(3):301–10.
328. Noyan T, Güler A, Şekeroğlu MR, Kamaci M. Serum advanced oxidation protein products, myeloperoxidase and ascorbic acid in pre-eclampsia and eclampsia. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 2006;46(6):486–91.
329. Örgül G, Haklı DA, Özten G, Fadiloğlu E, Tanacan A, Beksaç MS. First trimester complete blood cell indices in early and late onset preeclampsia. *Turk Jinekoloji ve Obstet Dern Derg.* 2019;16(2):112–7.
330. Whittaker PG, Macphail S, Lind T. Serial hematologic changes and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 1996;88(1):33–9.
331. Heilmann L, Rath W, Pollow K. Hemostatic abnormalities in patients with severe preeclampsia. *Clin Appl Thromb.* 2007;13(3):285–91.
332. Rahman MM, Abe SK, Rahman MS, Kanda M, Narita S, Bilano V, et al. Maternal anemia and risk of adverse birth and health outcomes in low- and middle-income countries: Systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(2):495–504.
333. Canzoneri BJ, Lewis DF, Groome L, Wang Y. Increased neutrophil numbers account for leukocytosis in women with preeclampsia. *Am J Perinatol.* 2009;26(10):729–32.
334. Karateke A, Kurt RK, Baloğlu A. Relation of platelet distribution width (PDW) and platelet crit (PCT) to preeclampsia. *Ginekol Pol.* 2015;86(5):372–5.
335. Han L, Liu X, Li H, Zou J, Yang Z, Han J, et al. Blood coagulation parameters and platelet indices: Changes in normal and preclamptic pregnancies and predictive values for preeclampsia. 2014;9(12):e114488.
336. Mello G, Parretti E, Cioni R, Lagazio C, Mealli F, Pratesi M. Individual longitudinal patterns in biochemical and hematological markers for the early prediction of pre-eclampsia. *J Matern Neonatal Med.* 2002;11(2):93–9.
337. Delić R, Štefanović M, Krivec Š, Weber V. Statistical regression model of standard and new laboratory markers and its usefulness in prediction of preeclampsia. *J Matern Neonatal Med.* 2014;27(4):388–92.
338. Jhee JH, Lee SSE, Park Y, Lee SSE, Kim YA, Kang S-WW, et al. Prediction model development of late-onset preeclampsia using machine learning-based methods. *PLoS One.*

- 2019;14(8):e0221202.
339. Delić R, Štefanović M. Optimal laboratory panel for predicting preeclampsia. *J Matern Neonatal Med.* 2010;23(1):96–102.
340. Cnossen J, De Ruyter-Hanhijärvi H, Van Der Post J, Mol B, Khan K, Ter Riet G. Accuracy of serum uric acid determination in predicting pre-eclampsia: A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(5):519–25.
341. Thangaratinam S, Ismail KMK, Sharp S, Coomarasamy A, Khan KS. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: A systematic review. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2006;113(4):369–78.
342. Urato AC, Bond B, Craigo SD, Norwitz ER, Paulus JK, Strohsnitter WC. Admission uric acid levels and length of expectant management in preterm preeclampsia. *J Perinatol.* 2012;32(10):757–62.
343. Savvidou MD, Lees CC, Parra M, Hingorani AD, Nicolaides KH. Levels of C-reactive protein in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2002;109(3):297–301.
344. Deveci K, Sogut E, Evliyaoglu O, Duras N. Pregnancy-associated plasma protein-A and C-reactive protein levels in pre-eclamptic and normotensive pregnant women at third trimester. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009;35(1):94–8.
345. Teran E, Escudero C, Moya W, Flores M, Vallance P, Lopez-Jaramillo P. Elevated C-reactive protein and pro-inflammatory cytokines in Andean women with pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet.* 2001;75(3):243–9.
346. Okerengwo AA, Williams AIO, Ibeziako PA. Immunological studies on pre-eclampsia in Nigerian women. *Int J Gynecol Obstet.* 1990;33(2):121–5.
347. Sharony R, Sharon-Weiner M, Kidron D, Sukenik-Halevy R, Biron-Shental T, Manor M, et al. The association between maternal serum first trimester free β hCG, second trimester intact hCG levels and foetal growth restriction and preeclampsia. *J Obstet Gynaecol (Lahore).* 2018;38(3):363–6.
348. Cole LA. New discoveries on the biology and detection of human chorionic gonadotropin. *Reprod Biol Endocrinol.* 2009;7:8.
349. Abdel Moety GAF, Almohamady M, Sherif NA, Raslana AN, Mohamed TF, El Moneam HMA, et al. Could first-trimester assessment of placental functions predict preeclampsia and intrauterine growth restriction? A prospective cohort study. *J Matern Neonatal Med.* 2016;29(3):413–7.
350. Fitzgerald B, Levytska K, Kingdom J, Walker M, Baczyk D, Keating S. Villous trophoblast abnormalities in extremely preterm deliveries with elevated second trimester maternal serum hCG or inhibin-A. *Placenta.* 2011;32(4):339–45.
351. Edelstam G, Karlsson C, Westgren M, Löwbeer C, Swahn ML. Human chorionic gonadotropin (hCG) during third trimester pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest.* 2007;67(5):519–25.
352. Asiltas B, Surmen-Gur E, Uncu G. Prediction of first-trimester preeclampsia: Relevance of the oxidative stress marker MDA in a combination model with PP-13, PAPP-A and beta-HCG. *Pathophysiology.* 2018;25(2):131–5.
353. Wright A, Guerra L, Pellegrino M, Wright D, Nicolaides KH. Maternal serum PAPP-A and free β -hCG at 12, 22 and 32 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet*

- Gynecol. 2016;47(6):762–7.
354. Baschat AA. First-trimester screening for pre-eclampsia: Moving from personalized risk prediction to prevention: Editorial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(2):119–29.
 355. Kim SY, Kim HJ, Park SY, Han YJ, Choi JS, Ryu HM. Early Prediction of Hypertensive Disorders of Pregnancy Using Cell-Free Fetal DNA, Cell-Free Total DNA, and Biochemical Markers. *Fetal Diagn Ther.* 2016;40(4):255–62.
 356. Yu N, Cui H, Chen X, Chang Y. First trimester maternal serum analytes and second trimester uterine artery Doppler in the prediction of preeclampsia and fetal growth restriction. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017;56(3):358–61.
 357. Kagan KO, Wright D, Valencia C, Maiz N, Nicolaides KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free β -hCG and pregnancy-associated plasma protein-A. *Hum Reprod.* 2008;23(9):1968–75.
 358. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):7–15.
 359. Poon LCY, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(1):23–33.
 360. Poon LCY, Syngelaki A, Akolekar R, Lai J, Nicolaides KH. Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11-13 weeks. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(1):16–27.
 361. Bersinger NA, Ødegård RA. Second- and third-trimester serum levels of placental proteins in preeclampsia and small-for-gestational age pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83(1):37–45.
 362. Bersinger NA, Smáráson 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. *Hypertens Pregnancy.* 2003;22(1):45–55.
 363. Atis A, Aydin Y, Basol E, Kaleli S, Turgay F, Goker N. PAPP-A levels of late pregnancy in preeclampsia and HELLP syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(1):45–9.
 364. Lukic R, Djukic M, Soldatovic I, Karadzov Orlic N, Ardalic D, Dragovic G, et al. Prediction of preeclampsia using extreme first-trimester PAPP-A, free β hCG and uterine artery Doppler in resource limited settings. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2017;44(6):851–5.
 365. Anderson UD, Olsson MG, Kristensen KH, Åkerström B, Hansson SR. Review: Biochemical markers to predict preeclampsia. *Placenta.* 2012;33(SUPPL.):S42-7.
 366. Karahasanovic A, Sørensen S, Nilas L. First trimester pregnancy-associated plasma protein A and human chorionic gonadotropin-beta in early and late pre-eclampsia. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(4):521–5.
 367. Chau K, Hennessy A, Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia. *J Hum Hypertens.* 2017;31(12):782–6.
 368. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(1):62.e1-62.e10.
 369. O’Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks

-
- gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):103.e1-103.e12.
370. Garovic VD, Wagner SJ, Turner ST, Rosenthal DW, Watson WJ, Brost BC, et al. Urinary podocyte excretion as a marker for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(4):320.e1-320.e7.
371. Stillman IE, Karumanchi SA. The glomerular injury of preeclampsia. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(8):2281–4.
372. Garovic VD. The role of the podocyte in preeclampsia. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(8):1337–40.
373. Craici IM, Wagner SJ, Bailey KR, Fitz-Gibbon PD, Wood-Wentz CM, Turner ST, et al. Podocyturia predates proteinuria and clinical features of preeclampsia: Longitudinal prospective study. *Hypertension.* 2013;61(6):1289–96.

SPISAK SKRAĆENICA

ACOG – *American College of Obstetricians and Gynecologists*

AIP – Aterogeni indeks plazme (*Atherogenic index of plasma*)

ALT – Alanin amino-transferaza (*Alanine Aminotransferase*)

AOPP – Produkti uznapredovale oksidacije proteina (*Advanced Oxidation Protein Products*)

APL – Antifosfolipidni sindrom (*Antiphospholipid syndrome*)

APO-A – Apolipoprotein A (*Apolipoprotein A*)

APO-B – Apolipoprotein B (*Apolipoprotein B*)

ART – Asistirane reproduktivne tehnologije (*Assisted Reproductive Technology*)

AST – Aspartat amino-transferaza (*Aspartate Aminotransferase*)

AT1-AA – Angiotenzin II receptorskih autoantitela (*Angiotensin II receptor I Autoantibodies*)

AU – Mokraćna kiselina (*Acidum Uricum*)

BMI – Indeks telesne mase (*Body Mass Index*)

COMT – Katechol-O-metil transferaza (*Catechol-O-Methyl Transferase*)

CRP – C-reaktivni protein (*C-reactive Protein*)

DNK – Dezoksiribonukleinska kiselina (*Deoxyribonucleic Acid*)

ET1 – Endotelina-1 (*Endothelin-1*)

FIGO – *International Federation of Gynecology and Obstetrics*

FMF – *Fetal Medicine Foundation*

FPR – Stopa lažno pozitivnih (*False Positive Rate*)

Free β -hCG – Slobodna beta subjedinica humanog horionskog gonadotropina (*Free β -human Chorionic Gonadotropin*)

Gr – Granulociti (*Granulocyte*)

hCG – Humani horionski gonadotropin (*Human Chorionic Gonadotropin*)

HCT – Hematokrit (*Hematocrit*)

HDL – Lipoproteini velike gustine (*High-density Lipoprotein Cholesterol*)

HGB – Hemoglobin (*Hemoglobin*)

HIF 1 α i 2 α – Faktori indukovani hipoksijom 1 α i 2 α (*Hypoxia-inducible factors 1 α and 2 α*)

-
- HO** – Hem-oksigenaza (*Heme-Oxygenase*)
- HPD** – Hipertenzivni poremećaji u trudnoći (*Hypertensive Disorders in Pregnancy*)
- hsCRP** – Visoko senzitivni C-reaktivni protein (*High-sensitivity C-reactive Protein*)
- IL-10** – Interleukin 10
- IVF** - Vantelesna oplodnja (*In Vitro Fertilisation*)
- LDH** – Laktat dehidrogenaza (*Lactate Dehydrogenase*)
- LDL** – Lipoproteini male gustine (*Low-Density Lipoprotein Cholesterol*)
- Ly** – Limfociti (*Lymphocyte*)
- MAP** – Srednji arterijski pritisak (*Mean Arterial Pressure*)
- MCH** – Prosečna količina hemoglobina u eritrocitu (*Mean cell Hemoglobin*)
- MCHC** – Prosečna koncentracija hemoglobina na litar eritrocita (*Mean cell Hemoglobin concentration*)
- MCV** – Prosečni volumen eritrocita (*Mean cell volume*)
- MHC** – Glavni kompleks histokompatibilnosti (*Major Histocompatibility Complex*)
- Mo** – Monociti (*Monocyte*)
- MoM** – Umnošci medijane (*Multiple of the median*)
- NICE** – *National Institute for Health and Care Excellence*
- NK ćelije** – Ćelije prirodne ubice (*Natural killer cells*)
- NO** – Azot-monoksid
- NPV** – Negativna prediktivna vrednost (*Negative predictive value*)
- PAPP-A** – Plazma proteina-A vezanog za trudnoću (*Pregnancy-associated plasma protein A*)
- PE** – Preeklampsija
- PI** – Pulzatilni indeks (*Pulsatility index*)
- UtA-PI** - Pulzatilni indeks uterinih arterija (*Uterine artery pulsatility index*)
- PIGF** – Placentni faktor rasta (*Placental growth factor*)
- PLT** – Trombociti (*Platelet*)
- PPV** – Pozitivna prediktivna vrednost (*Positive predictive value*)
- RBC** – Eritrociti (*Red blood cells*)
- ROS** – Slobodni radikali kiseonika (*Reactive oxygen species*)
- sENG** – Solubilni endoglin (*Soluble endoglin*)
- sFlt-1** – Solubilna fms-slična tirozin kinaza 1 (*Soluble fms-like tyrosine kinase 1*)
- SGA** - Mala telesna masa ploda za gestacijsku starost (*Small for gestational age*)
- SH grupe** – Tiol grupe (*SH group, Thiol group*)

SLE – Sistemski eritemski lupus (*Systemic Lupus Erythematosus*)

Sn, DR – Senzitivnost (*Sensitivity*)

Sp – Specifičnost (*Specificity*)

SPR – Stopa pozitivnih na testu (*Screen-positive rate*)

TAS – Ukupni antioksidativni status (*Total Antioxidant Status*)

TG – Trigliceridi (*Triglycerides*)

TGF- β 1 – Transformišući faktor rasta β 1 (*Transforming growth factor β 1*)

TOS – Ukupni oksidativni status (*Total Oxidant Status*)

VEGF – Vaskularni endotelni faktor rasta (*Vascular endothelial growth factor*)

WBC – Leukociti (*White blood cells*)

BIOGRAFIJA AUTORA

Petar Cabunac rođen je 1980. godine u Kragujevcu. U Beogradu je završio osnovnu školu i Desetu beogradsku gimnaziju. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu završio je 2007. godine. Odbranio rad iz Specijalističkih akademskih studija pod nazivom “Amnioseptostomija kao terapijska metoda kod transfuzijskog sindroma blizanaca” na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 2013. godine. Specijalistički ispit iz ginekologije i akušerstva položio 2014. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

2010. godine završio Nacionalnu školu kolposkopije. Usavršavao se na univerzitetskoj klinici AKH u Beču 2016. godine. Bio edukator i predavač u okviru Kurasa podrške dojenju pod pokroviteljstvom UNICEF-a 2018. godine.

Učesnik nacionalnih i internacionalnih kongresa i simpozijuma. Autor i koautor više naučnih radova objavljenih u domaćim i stranim časopisima.

Zaposlen u GAK „Narodni front“ u Beogradu, na Odeljenju visokorizičnih trudnoća.

образац изјаве о ауторству

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Петар Цабунца

Број индекса HPN- 07/12

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

„Испитивање предиктивне вредности биохемијских и ултрасонографских параметара за настанак прееклампсије“

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 22.4.2021.



образац изјаве о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Петар Цабунац
Број индекса HPN-07/12
Студијски програм Докторске студије. Хумана репродукција
Наслов рада „Испитивање предиктивне вредности биохемијских и ултрасонографских параметара за настанак прееклампсије“
Ментор Проф. др Жељко Миковић


Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 22.04.2021.



образац изјаве о коришћењу

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

„Испитивање предиктивне вредности биохемијских и ултрасонографских параметара за настанак прееклампсије“

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)

2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)

③ Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)

5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)

6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.

Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 22.04.2021.



1. **Ауторство.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.
2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.
3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.
4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.
5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.
6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.