



UNIVERZITET U NOVOM SADU  
MEDICINSKI FAKULTET  
DOKTORSKE STUDIJE KLINIČKE MEDICINE

**FUNKCIJA MIOKARDA LEVE KOMORE I  
DNEVNO-NOĆNI RITAM ARTERIJSKOG KRVNOG  
PRITISKA KOD GESTACIJSKE HIPERTENZIJE**

---

**Doktorska disertacija**

Mentori:

Prof. dr Katica Pavlović

Prof. dr Vesna Kopitović

Kandidat:

Aleksandra Ilić

Novi Sad, 2015. godine

UNIVERZITET U NOVOM SADU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Ključna dokumentacijska informacija**

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.):	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Aleksandra Ilić
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Katica Pavlović Prof. dr Vesna Kopitović
Naslov rada: NR	Funkcija miokarda leve komore i dnevno-noćni ritam arterijskog krvnog pritiska kod gestacijske hipertenzije
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srpski / engleski
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2015
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja 9 / stranica 134 / slika 9 / tabela 41 / grafikona 20 / referenci 215/ priloga 3)
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Kardiologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Funkcija leve komore; Trudnoćom indukovana hipertenzija; Ambulatorni monitoring; Pretermijski porođaj; Fetalni zastoj rasta; Prognoza; Ishod trudnoće; Hipertenzija
UDK	616.124:616.12-008.331.1]-055.26
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	nema

<p>Izvod: IZ</p>	<p><b>Cilj:</b> Svrha ovog istraživanja je da se odredi uticaj promena u funkciji, morfologiji i geometriji leve komore (LK) i odusustva očuvanog dnevno-noćnog profila krvnog pritiska (KP) na intrauterini zastoje u rastu fetusa (IUGR) i pretermijsko završavanje trudnoće kod gestacijske hipertenzije (GH), reverzibilnost tih promena posle porođaja i povezanost GH sa prisustvom arterijske hipertenzije u porodici. <b>Metodologija:</b> U ovu studiju, koja je koncipirana kao prospektivna, uključeno je 90 trudnica, 30 normotenzivnih, 30 sa GH i dipping profilom KP i 30 sa GH i non-dipping profilom KP. Svim ispitanicama urađen je kompletan dvo-dimenzionalni, pulsni i tkivni Doppler ehokardiografski pregled i ambulatorni 24-h monitoring KP u trećem trimestru trudnoće i 6 nedelja posle porođaja. <b>Rezultati i diskusija:</b> U grupi trudnica sa GH značajno više su bili poremećeni parametri sistolne, dijastolne i globalne funkcije (EF, s', E, A, E/A, E/e', DTE, IVRT, IVCT, ET, Tei indeks, CO, CW, Ees), morfologije (IVSd, PLWd, RWT, masa miokarda, p&lt;0,0005) i geometrije LK (abnormalna geometrija 67,7% vs 3,3% kod normotenzivnih, p&lt;0,0005). Najizraženije promene bile su u podgrupi non-dipper. Posle porođaja registrovano je značajno popravljavanje svih promenjenih ehokardiografskih parametara, a 96,7 % ispitanica iz non-dipper podgrupe imale su očuvan dnevno-noćni ritam posle porođaja. U grupi sa GH utvrđeno je postojanje arterijske hipertenzije u porodici u 80% slučajeva u odnosu na 26,7% u kontrolnoj grupi (p&lt;0,0005). Analizom rezultata utvrđeno je da su povećanje maksimalne vrednosti noćnog dijastolnog KP, indeksa mase miokarda i totalne vaskularne rezistencije nezavisni prediktori IUGR-a, dok su povećanje prosečne vrednosti noćnog sistolnog KP i indeksa mase miokarda i smanjenje EF nezavisni prediktori pretermijskog porođaja. <b>Zaključak:</b> Promene u funkciji i morfologiji leve komore i non-dipping profil KP kod GH imaju prognostički uticaj na pojavu IUGR-a i pretermijsko završavanje trudnoće.</p>
<p>Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP</p>	<p>24.04.2013. godine</p>
<p>Datum odbrane: DO</p>	<p>2015.</p>
<p>Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO</p>	<p>predsednik: prof. dr Nada Čemerlić Ađić član: prof. dr Zorica Grujić član: prof. dr Branislava Ivanović</p>

UNIVERSITY OF NOVI SAD  
FACULTY OF MEDICINE

**Key word documentation**

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Doctoral dissertation
Author: AU	Aleksandra Ilić
Mentor: MN	Prof. dr Katica Pavlović Prof. dr Vesna Kopitović
Title: TI	Left ventricular function and circadian rhythm of the arterial blood pressure in gestational hypertension
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	English/Serbian
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2015
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	Faculty of Medicine 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Physical description: PD	Chapters 9 / pages 134 / pictures 9 / tables 41 / graphs 20 / references 215 / supplements 3
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Cardiology
Subject, Key words SKW	Ventricular Function, Left; Hypertension, Pregnancy-Induced; Monitoring, Ambulatory; Premature Birth; Fetal Growth Retardation; Prognosis; Pregnancy Outcome; Hypertension
UC	616.124:616.12-008.331.1]-055.26
Holding data: HD	Library of Medical faculty Novi Sad, 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Note: N	None

Abstract: AB	<p><b>Objective:</b> The purpose of this study was to determine the influence of changes in function, morphology, and geometry of the left ventricle (LV) and a non-dipping arterial blood pressure (BP) pattern on the intrauterine growth restriction (IUGR) and preterm delivery in pregnant women with gestational hypertension (GH), reversibility of these changes after delivery and connection between BP in family with GH. <b>Methods:</b> This prospective study included 90 pregnant women, 30 normotensive, 30 with GH and dipping BP pattern and 30 with GH and non-dipping BP pattern. All participants underwent a complete two-dimensional, pulsed and tissue Doppler echocardiography and 24-h ambulatory blood pressure monitoring in the third trimester and 6 weeks after delivery. <b>Results and discussion:</b> Participants with GH had more impaired parameters of the LV systolic, diastolic and global function (EF, s', E, A, E/A, E/e', DTE, IVRT, IVCT, ET, Tei index, CO, CW, Ees), morphology (IVSd, PLWd, RWT, myocardial mass, p&lt;0,0005) and geometry (abnormal geometry 67,7% vs 3,3% in normotensive, p&lt;0,0005). The greatest changes were noticed in non-dippers. All changed echocardiographic parameters became improved, while 96,7 % non-dipper participants became dipper after delivery. Arterial hypertension in family was present in 80% women with GH vs 26,7% in normotensive (p&lt;0,0005). Analyses revealed that maximum night-time diastolic BP, mass index and total vascular resistance were identified as independent predictors of IUGR. Average systolic night-time BP, mass index and EF were identified as independent predictors of preterm delivery. <b>Conclusion:</b> Changes in LV function, morphology and geometry and a non-dipping pattern of BP in GH predicts IUGR and preterm delivery.</p>
Accepted on Scientific Board on: AS	24 <sup>th</sup> April 2013.
Defended: DE	2015.
Thesis Defend Board: DB	<p>president: prof. dr Nada Čemerlić Adić  member: prof. dr Zorica Grujić  member: prof. dr Branislava Ivanović</p>

*Zahvalnica.....*

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	5
1.1. Istorijat.....	5
1.2. Hipertenzivni sindrom u trudnoći, definicija i klasifikacija.....	6
1.3. Etiologija, patogeneza i patofiziološke promene kod gestacijske hipertenzije i preeklampsije.....	10
1.4. Fiziologija kardiovaskularnog sistema u trudnoći.....	12
1.5. Promene krvnog pritiska kod gestacijske hipertenzije.....	15
1.6. Promene funkcije srca kod gestacijske hipertenzije, preeklampsije.....	19
1.7. Rizik od ponovnih hipertenzivnih poremećaja u narednim trudnoćama.....	25
1.8. Dugoročne kardiovaskularne posledice kod žena koje su imale gestacijsku hipertenziju	25
1.9. Obrazloženje o potrebama istraživanja.....	25
2. CILJEVI RADA.....	27
3. HIPOTEZE.....	28
4. MATERIJAL I METODE ISTRAŽIVANJA.....	29
4.1. Konceptija studije.....	29
4.2. Način izbora, veličina i konstrukcija uzorka.....	29
4.3. Analizirani parametri.....	30
4.4. Mesto istraživanja.....	39
4.5. Statistička obrada podataka.....	40
5. REZULTATI.....	41
5.1. Podela ispitanica po grupama.....	41
5.2. Demografski parametri i objektivni nalaz na pregledu.....	42
5.3. Faktori rizika.....	43
5.4. Subjektivne tegobe i pojava otoka.....	44
5.5. Terapija.....	45
5.6. Nalaz ambulatornog 24-h monitoringa krvnog pritiska.....	46
5.7. Amplitude pritisaka.....	47

5.8. Ehokardiografski nalaz .....	48
5.9. Geometrijsko remodelovanje leve komore.....	52
5.10. Razlike srednjih vrednosti hemoglobina u krvi.....	54
5.11. Ishod, parametri na i neposredno nakon porođaja.....	55
5.12. Korelacija ispitivanih parametara i porođajne težine bebe.....	57
5.13. Matematički model za predikciju intrauterinog zastoja u rastu.....	59
5.14. Matematički model za predikciju porođaja pre termina.....	65
5.15. Objektivni nalaz posle porođaja .....	70
5.16. Parametri ambulatornog 24-h monitoringa krvnog pritiska posle porođaja u kontrolnoj i ispitivanoj grupi.....	70
5.17. Poređenje parametara 24-h monitoringa krvnog pritiska za vreme trudnoće i posle porođaja za dipper.....	71
5.18. Poređenje parametara 24-h monitoring krvnog pritiska za vreme trudnoće i posle porođaja za non-dipper .....	72
5.19. Geometrijski remodeling leve komore posle porođaja.....	73
5.20. Ehokardiografski parametri i totalna vaskularna rezistenca posle porođaja .....	74
5.21. Poređenje ehokardiografskih parametara i totalne vaskularne rezistencije za vreme trudnoće i posle porođaja u kontrolnoj grupi .....	76
5.22. Poređenje ehokardiografskih parametara i totalne vaskularne rezistencije za vreme trudnoće i posle porođaja u ispitivanoj grupi .....	78
5.23. Poređenje ehokardiografskih parametara i totalne vaskularne rezistencije za vreme trudnoće i posle porođaja u dipper podgrupi .....	80
5.24. Poređenje ehokardiografskih parametara i totalne vaskularne rezistencije za vreme trudnoće i posle porođaja u non-dipper podgrupi.....	82
6. DISKUSIJA .....	85
6.1. Demografski parametri, objektivni nalaz, subjektivne tegobe i faktori rizika .....	85
6.2. Vrednosti krvnog pritiska dobijene 24-h monitoringom .....	86
6.3. Promene morfologije i funkcije srca kod trudnica koje imaju gestacijsku hipertenziju ..	92



6.4. Ishod porođaja (vreme i način završavanja, Appgar skor, težina bebe, IUGR) i uticaj određenih varijabli na IUGR i preterminsko završavanje trudnoće .....	101
6.5. Poređenje vrednosti krvnog pritiska u toku trudnoće sa vrednostima nakon porođaja ...	104
6.6. Poređenje ehokardiografskih parametara i totalne vaskularne rezistencije u toku trudnoće sa vrednostima posle porođaja.....	104
7. ZAKLJUČAK .....	109
8. LITERATURA .....	111
9. PRILOZI .....	129
9.1. Prilog 1: Lista skraćenica .....	129
9.2. Prilog 2: Informisani pristanak .....	132
9.3. Prilog 3: Upitnik .....	133

## 1. UVOD

### 1.1. Istorijat

Eklampsija se kao pojava spominje još u medicinskoj literaturi antičke Grčke, Egipta, Kine i Indije, kako je naveo Bernhart. Jedan od prvih izvora koje je on citirao, bez posebne reference, je papirus iz 2200.g.p.n.e. (1,2). U antičko doba smatrano je da je ljudsko telo sastavljeno od četiri vrste tečnosti (krv, sluz, žuta i crna žuč), te da disbalans između ove četiri vrste tečnosti ima za posledicu bolest (3,4). Hipokrat je između 5. i 4. veka pre naše ere opisao da je glavobolja, udružena sa viškom tečnosti u organizmu trudnice, te prekomernom telesnom težinom i konvulzijama loš prognostički znak za ishod trudnoće i život majke. Zbog toga se ovaj poremećaj tada lečio dijetalnom ishranom i “puštanjem krvi”. Iz navedenog je jasno da je povezanost konvulzija u trudnoći sa smrtnim ishodom majke poznata vekovima. Međutim, veza između konvulzija i hipertenzije dugo nije bila prepoznata (5).

Srednji vek i Renesansa, zahvaljujući anatomima i umetnicima, kao što su Jacopo Berengario da Capri, Nicolaus Massa, Leonardo da Vinci, Andreas Vesalius i Fallopius, donose nam preciznija znanja o ženskom reproduktivnom sistemu. Falopi je prvi dao tačan opis jajovoda i jajnika, ali i ustanovio da se placenta u materici nalazi jedino za vreme trudnoće (6). Krajem renesansnog perioda došlo je do progresije u smislu klasifikacije bolesti kada je Gabelchoverus klasifikovao četiri tipa epilepsije: iz glave, iz stomaka, iz gravidnog uterusa i iz dečijih ekstremiteta (7). “Eklampsija”, koja potiče od grčke reči “bljesnuti”, kao termin prvi put se spominje 1619. godine u Varandaeus-ovom Traktatu o ginekologiji (8). U 17. veku, Francuz Francois Mauriceau prvi je sistematski opisao eklampsiju i primetio da prvorotke imaju veći rizik da dobiju konvulzije u odnosu na višerotke. On je takođe primetio povezanost između intrauterine smrti fetusa, smanjene količine plodove vode, glavobolje i konvulzija (9).

U 18. veku prvi put se termin “eklampsija” razdvaja od termina “epilepsija” (10). Godine 1891. dr Thomas Denman u svom delu “Uvod u praksu akušerstva” veliki značaj poklanja trudovima koji su udruženi sa grčevima. On je smatrao da su konvulzije povezane sa određenim običajima karakterističnim za život u velikim gradovima, ali i da najveći rizik za pojavu konvulzija predstavlja upravo gravidni uterus. Po njemu, ekspanzija uterusa u toku trudnoće dovodi do povećanja pritiska na krvne sudove u donjim partijama organizma, te tako povišen pritisak dovodi do regurgitacije krvi u krvne sudove glave, što kao posledicu ima nastajanje konvulzija (11). Osim navedenog, u ovom periodu se smatralo da toksini iz mesa takođe doprinose pojavi eklampsije (12). Tek je u 19. veku doktor Robert Johns prepoznao simptome

preeklampsije kao što su glavobolja, privremeni gubitak vida, jak bol u epigastrijumu i oteke šaka, ruku, vrata i lica (13).

Vaquez i Nobecourt 1897. godine otkrivaju povezanost hipertenzije sa eklampsijom (1). Samo godinu dana ranije napravljen je prvi neinvazivni živin sfingomanometar, te je tada hipertenzija i prepoznata kao klinički entitet (14, 15). Konačni doprinos tehnici merenja krvnog pritiska dao je Korotkoff koristeći stetoskop i publikujući metodu auskultacije 1905. godine (16).

Upravo je saznanje da hipertenzija u trudnoći prethodi eklampsiji, dovelo do pojave termina preeklampsija (PE) (1). Trudnice za koje se smatralo da su u stanju preeklampsije (koje su imale glavobolju i oticanje gornjih ekstremiteta), bile su hospitalizovane (8). Međutim, nije nađena povezanost između visine arterijskog krvnog pritiska (KP) i učestalosti konvulzija, a sa druge strane znalo se da 15-20% trudnica sa konvulzijama nema hipertenziju (17,18).

Prva međunarodna klasifikacija definisala je preeklampsiju kao EPH gestozu, koristeći kliničke znake kao što su edem, proteinurija i hipertenzija za postavljanje dijagnoze. U kasnijim godinama, uočeno je da postavljanje dijagnoze na osnovu ova tri znaka ima brojne nedostatke. Naime, ispostavilo se da je važnost edema u dijagnozi prenaplašena, dok je važnost hipertenzije potcenjena (19).

## **1.2. Hipertenzivni sindrom u trudnoći, definicija i klasifikacija**

Hipertenzivni sindrom u trudnoći ima veliki klinički značaj kako za majku, tako i za plod, jer sačinjava 15-33% ukupnog maternalnog mortaliteta i na drugom je mestu kao uzrok smrti majke. Može se komplikovati intrakranijalnim krvavljenjem, teškim oštećenjem jetre, akutnom bubrežnom insuficijencijom, diseminovanom intravaskularnom koagulopatijom. Utiče nepovoljno na razvoj ploda, te je čest uzrok nedonešenosti ploda, abrupcije placente, intrauterinog zastoja u rastu (IUGR), kao i smrti fetusa. Smatra se da je mortalitet fetusa veći za 4% ukoliko je majka imala hipertenziju u toku trudnoće, a čak za 7% veći ukoliko se razvije i preeklampsija (7,20,21).

Podaci iz literature pokazuju da četvrtinu uzroka hospitalizacije u toku trudnoće čini upravo hipertenzija u toku graviditeta (22).

### 1.2.1. Definicija

Definicija hipertenzije u trudnoći zasniva se na apsolutnim vrednostima krvnog pritiska prema JNC 8 klasifikaciji i definiše se kao vrednost sistolnog krvnog pritiska (SKP)  $\geq 140$  mmHg ili vrednost dijastolnog krvnog pritiska (DKP)  $\geq 90$  mmHg (23,24,25). Za razliku od gradacije hipertenzije Evropskog udruženja za hipertenziju za opštu (netrudnu) populaciju (26), u trudnoći se prema visini krvnog pritiska razlikuju dva stadijuma hipertenzije: blaga (140–159/90–109 mmHg) i teška ( $\geq 160/110$  mmHg) hipertenzija. Za determinisanje dijastolnog krvnog pritiska koristi se Korotkovljeva 5. faza (faza nestanka tona) (27).

### 1.2.2. Klasifikacija

U savremenoj literaturi postoje dve važeće klasifikacije hipertenzivnog sindroma.

Prema preporukama Radne grupe Evropskog udruženja kardiologa za lečenje i dijagnostikovanje kardiovaskularnih bolesti u trudnoći, a koje se podudaraju sa preporukama Kanadskog društva za hipertenziju, hipertenzivni sindrom u trudnoći podrazumeva četiri entiteta:

1. prethodno (pre trudnoće) postojeću hipertenziju;
2. gestacijsku hipertenziju (GH), koja može, a ne mora biti udružena sa preeklampsijom;
3. pre trudnoće postojeću hipertenziju komplikovanu gestacijskom hipertenzijom sa proteinurijom;
4. hipertenziju koja se ne može klasifikovati pre porođaja (prenatalno neklasifikovanu hipertenziju) (28,29).

#### ***Pre trudnoće postojeća hipertenzija***

Prethodno postojeća hipertenzija komplikuje 1–5% trudnoća i definiše se kao KP  $\geq 140/90$  mmHg koji postoji pre trudnoće ili se javlja pre 20. nedelje gestacije (GN). Hipertenzija obično perzistira duže od 42 dana posle porođaja. Može biti udružena sa proteinurijom. Žene sa nedijagnostikovanom hipertenzijom mogu biti normotenzivne u ranoj trudnoći zbog fiziološkog pada krvnog pritiska u prvom trimestru. Ovo može maskirati prethodno postojeću hipertenziju, i kada se hipertenzija otkrije kasnije u trudnoći, može se protumačiti kao gestacijska.

#### ***Gestacijska hipertenzija***

Gestacijska hipertenzija je hipertenzija indukovana trudnoćom, sa proteinurijom ili bez nje, koja komplikuje 6–7% trudnoća. Kada je udružena sa klinički značajnom proteinurijom ( $\geq 0,3$

g/dan u 24h urinu ili  $\geq 30$  mg/mmol kreatinina u urinu u slučajnom uzorku urina) označava se kao preeklampsija. Gestacijska hipertenzija se javlja nakon 20. nedelje gestacije i nestaje u većini slučajeva unutar 42 dana postpartalno. Odlikuje se lošom perfuzijom organa. Preeklampsija je specifični sindrom u trudnoći koji se javlja od sredine trudnoće kao novonastala hipertenzija, praćena novonastalom značajnom proteinurijom  $> 0,3$  g/24h. To je sistemski poremećaj sa maternalnim i fetalnim manifestacijama. Edemi na potkolenicama se ne smatraju više jednim od dijagnostičkih kriterijuma jer se javljaju čak kod 60 - 80 % zdravih trudnica. Veći dijagnostički značaj imaju edemi šaka i lica. Zbog edema unutrašnjih organa (jetre, mozga), javljaju se i klinički simptomi kao što su bol u epigastrijumu, glavobolja, smetnje vida, grčevi miškulature. Sve u svemu, preeklampsija komplikuje 5–7% trudnoća, ali učestalost raste na 25% kod žena sa prethodno postojećom hipertenzijom.

***Prethodno postojeća hipertenzija komplikovana gestacijskom hipertenzijom i proteinurijom***

Kada je prethodno postojeća hipertenzija udružena sa daljim pogoršanjem krvnog pritiska i ekskrecijom proteina  $\geq 3$  g/dan u 24h uzorku urina posle 20. nedelje gestacije, klasifikuje se kao „prethodno postojeća hipertenzija komplikovana gestacijskom hipertenzijom sa proteinurijom”.

***Hipertenzija koja se ne može klasifikovati pre porođaja (prenatalno neklasifikovana hipertenzija)***

Kada je povišen krvni pritisak prvi put izmeren nakon 20 nedelja gestacije i postavljena dijagnoza hipertenzije (sa sistemskim manifestacijama ili bez njih), radi se o prenatalno neklasifikovanoj hipertenziji. Obzirom da se vrednosti krvnog pritiska vraćaju u referentne 6 nedelja posle porođaja, tada je potrebna i ponovna procena kada se i postavlja dijagnoza ovog entiteta (28).

Prema klasifikaciji Radne grupe Američkog edukacijskog programa za hipertenziju u trudnoći i Američkog društva ginekologa i opstetričara, hipertenzivni sindrom deli se na:

1. hroničnu hipertenziju
2. preeklampsiju
3. preeklampsiju superponiranu na hipertenziju
4. gestacijsku hipertenziju (hipertenziju indukovanu trudnoćom) (30).

**Hronična hipertenzija** (krvni pritisak  $\geq 140/90$  mmHg) podrazumeva postojanje arterijske hipertenzije pre trudnoće ili je ista dijagnostikovana pre 20. gestacijske nedelje, kao i gestacijsku hipertenziju ukoliko se vrednosti krvnog pritiska nisu vratile u granice referentnih nakon porođaja.

U slučaju **preeklampsije** vrednost arterijskog krvnog pritiska je  $\geq 140/90$  mmHg, ali naravno može biti i viša ( $\geq 160/110$  mmHg), postoji proteinurija  $\geq 0,3\text{g}/24\text{h}$ , povišene vrednosti kreatinina u serumu, trombocitopenija  $< 100000$  u ml, mikroangiopatska hemolitička anemija, kao i povišene vrednosti jetrenih enzima.

**Preeklampsija superponirana na arterijsku hipertenziju** javlja se ukoliko postoji hipertenzija bez proteinurije u ranoj trudnoći i ukoliko se javi novonastala proteinurija ili ako su hipertenzija i proteinurija dijagnostikovane pre 20. gestacijske nedelje, zatim ako je proteinurija nastala iznenada, krvni pritisak naglo porastao, ako se pojavila trombocitopenija ili registrovao porast aminotransferaza.

**Gestacijska hipertenzija (ranije nazivana hipertenzija indukovana trudnoćom ili tranzitorna hipertenzija)** označava vrednost krvnog pritiska  $\geq 140/90$  mmHg. Javlja se posle 20. nedelje gestacije, karakteriše se odsustvom proteinurije, a vrednosti krvnog pritiska vraćaju se u granice referentnih unutar 6 nedelja posle porođaja. Ukoliko hipertenzija perzistira i posle 6. nedelje od porođaja, kao što je već pomenuto, govori se o hroničnoj hipertenziji, te se prava dijagnoza gestacijske hipertenzije postavlja retrospektivno (20,27,30).

### 1.2.3. Učestalost gestacijske hipertenzije i predisponirajući faktori

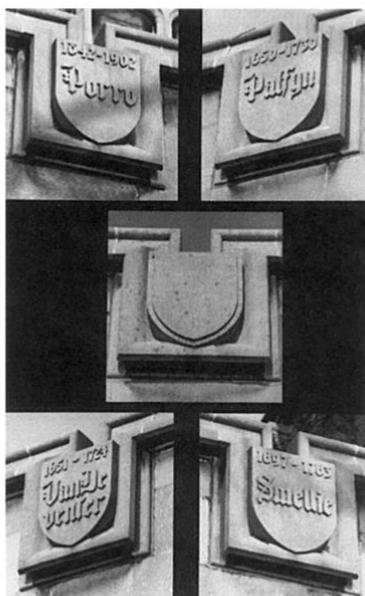
Frekvencija javljanja gestacijske hipertenzije nije zanemarljiva. Dijagnostikuje se kod 6-10% trudnica.

Uglavnom su u pitanju žene mlađe od 20 i starije od 35 godina (20,30,31). Istraživanje rađeno u Sjedinjenim Američkim Državama 2001. godine pokazalo je da je mortalitet majki koje imaju hipertenziju/preeklampsiju, a koje su starije od 40 godina 5,3 puta veći u poređenju sa ženama između 25 i 29 godina starosti (32). Češće se javlja u višepodnoj trudnoći, kod gojaznih žena, ukoliko su pridružene druge bolesti, dislipidemija, pozitivna porodična anamneza za postojanje preeklampsije, antifosfolipidni sindrom, intolerancija glukoze, ako je period između dve trudnoće manji od dve i veći od deset godina i u trudnoćama nastalim tehnikama asistiranu reprodukcije (30,33,34,35). Stres je još jedan predisponirajući faktor za nastanak gestacijske hipertenzije (36,37). Etnička pripadnost takođe ima ulogu – veća je prevalenca, ali i mortalitet kod žena crne rase (38).

Značajno je da se kod oko 50% trudnica kod kojih se hipertenzija javi između 24. i 35. gestacijske nedelje, razvija preeklampsija (33). Pored toga, preeklampsija je jedan od najčešćih uzroka prevremenog porođaja. Odgovorna je i za rađanje 25% novorođenčadi sa veoma niskom telesnom težinom (<1500 g) (39). Jedno istraživanje je pokazalo da mortalitet majki zbog hipertenzivnog poremećaja u trudnoći u zemljama u razvoju poprima čak epidemijske razmere, te da je stopa mortaliteta u tim zemljama čak 100-200 puta veća nego u Evropi i Severnoj Americi (32).

### 1.3. Etiologija, patogeneza i patofiziološke promene kod gestacijske hipertenzije i preeklampsije

Etiologija gestacijske hipertenzije, kao i preeklampsije nažalost, još uvek nije dovoljno poznata. Često je nazivaju “bolest teorija”. Smatra se da postoji genetska predispozicija, tj. da je razvoj preeklampsije i eklampsije genetski uslovljen postojanjem lokusa na recesivnom ili dominantnom genu. Inflamatorni i imunološki faktori, kao i poremećen metabolizam lipoproteina takođe se dovode u vezu sa nastankom gestacijske hipertenzije i preeklampsije (1,40,41).



*Slika 1. Plakati poznatih lekara koji su dali veliki doprinos na polju ginekologije i akušertva u “Chicago Lying-in Hospital”. Prazan plakat je rezervisan za osobu koja otkrije uzrok i/ili način lečenja preeklampsije. Preuzeto iz Chesley LC. Hypertensive disorders in pregnancy (1)*

Najnovija i najkonzistentnija saznanja ukazuju da u njenom nastanku glavnu ulogu igra neadekvatna funkcija trofoblasta koja dovodi do vazokonstrikcije. Naime, pri fiziološkoj

placentaciji trofoblast vrši invaziju zida spiralnih arteriola i taj proces ima dve faze. Prva faza odvija se tokom prvog trimestra kada dolazi do značajne transformacije decidualnih delova spiralnih arteriola. Dolazi do degeneracije unutrašnjeg, elastičnog sloja, te posledično do razgolićenja srednjeg, muskularnog sloja i spoljašnje medije. Išezle strukture arterijskog zida zamenjuju hijalin i fibrin u koji se utapaju trofoblastne ćelije.

Druga faza se poklapa sa drugim trimestrom. Endovaskularna invazija trofoblasta sada zahvata segment arterija arkuata koji pripada miometrijumu. Za razliku od prve faze, invazija se odvija samo do muskularnog sloja. Prosec je najintenzivniji od 16. do 20. gestacijske nedelje, te je tada i najveći pad otpora kroz uteroplacentarnu cirkulaciju. Ovakve morfološke promene omogućavaju maksimalan protok krvi uz najmanji otpor kroz dilatirane krvne sudove što odgovara fetusu. Sa druge strane ovako morfološki izmenjeni krvni sudovi postaju relativno neosetljivi na vazokonstriktorne supstance jer poseduju veoma malo glatkih mišića.

Nedostatak endotelina 1 (ET1) u ćelijama trofoblasta tokom prvog tromesečja izaziva neadekvatnu proliferaciju i invaziju ćelija trofoblasta što uzrokuje izostanak fizioloških promena u spiralnim arterijama uterusa, ostaje očuvan muskuloelastičan sloj spiralnih arterija, te arterije ostaju sužene tokom cele trudnoće i osetljive na vazokonstriktorne materije. Kao posledica toga dolazi do smanjenog dotoka krvi posteljici i hipoksije posteljice i fetusa. To uzrokuje povećano izlučivanje ET1 uz porast njegove koncentracije u krvotoku i posledičnu vazokonstrikciju. Sam patofiziološki mehanizam dalje predstavlja tzv. "začarani krug", jer vazokonstrikcija dovodi do insuficijencije posteljice što predstavlja oksidativni stres za endotel uteroplacentarnih krvnih sudova, što dovodi do njegove disfunkcije i smanjenog lučenja vazodilatatornih (azotni oksid - NO, prostaciklin, tromboksan A2), uz istovremeno povećano lučenje vazokonstriktornih supstanci (ET1, serotonin, neuropeptid Y). Još jedan, ne manje bitan, razlog javljanja i održavanja gestacijske hipertenzije, je i povećana reaktivnost krvnih sudova na angiotenzin II kod žena sa ovom vrstom hipertenzije (kod normotenzivnih trudnica, reaktivnost na ovaj najmoćniji vazokonstriktor je fiziološki smanjena), najverovatnije zbog povećane stimulacije receptora za angiotenzin II (42,43,44,45,46).

Sa druge strane, kao posledica smanjenog lumena uteroplacentarnih arterija dolazi do promena i na samoj posteljici. Na endotelu arterija uočavaju se promene slične aterosklerotičnim promenama, a koje se nazivaju "akutna ateroza" (47). Zbog smanjenog protoka krvi i nedovoljnog snabdevanja posteljičnog tkiva, dolazi do pojave infarktne područja na samoj posteljici. Smatra se da je zdravlje fetusa ugroženo kada je infarktom zahvaćeno više od 50% posteljičnog tkiva (48). Promene koje se javljaju kod fetusa, pre svega u smislu intrauterinog zastoja u rastu, posledica su uteroplacentarne insuficijencije (43).



## **1.4. Fiziologija kardiovaskularnog sistema u trudnoći**

### **1.4.1. Promene arterijskog krvnog pritiska**

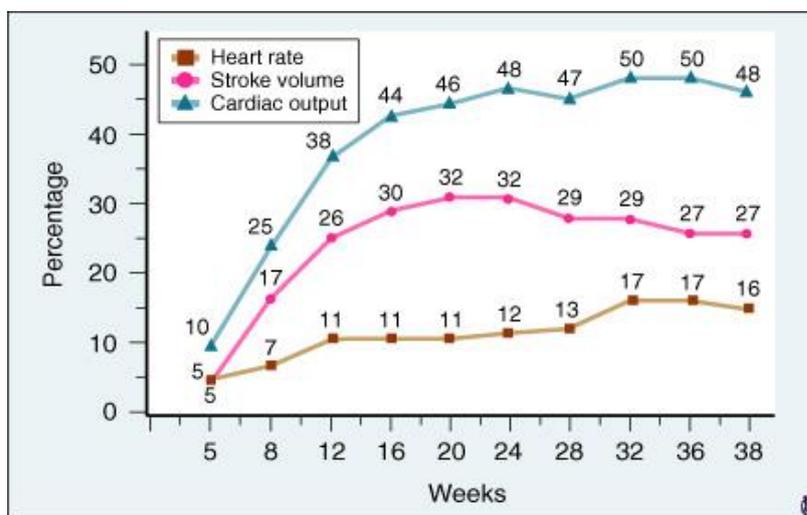
U toku trudnoće dolazi do niza promena u organizmu trudnice koje predstavljaju adaptaciju organizma na novonastalo stanje. U prvom trimestru trudnoće, zbog razvoja nove vaskularne mreže, relaksacije krvnih sudova, povećanog uticaja medijatora kao što NO, prostaciklin, tromboksen A<sub>2</sub>, dolazi do pada perifernog otpora i sistemske vazodilatacije usled koje u tom periodu dolazi do fiziološkog pada arterijskog krvnog pritiska. Sistolni krvni pritisak opada tokom prva dva trimestra, da bi u trećem počeo da raste. Zbog smanjenog tonusa krvnih sudova dijastolni krvni pritisak opada više od sistolnog, te raste amplituda pritiska. Iako postoji povećana reninska aktivnost plazme u toku trudnoće, krvni sudovi trudnica su refrakterni na vazokonstriktorno dejstvo angiotenzina II. U daljem toku nekomplikovanog graviditeta porast krvnog pritiska nikada nije takav da bi prelazio granice referentnih vrednosti (43,49,50,51,52,53). Srednji (mean) arterijski pritisak, kao i periferna vaskularna rezistenca, takođe opadaju u toku prva dva trimestra, da bi u trećem trimestru dostigli nešto više vrednosti (54).

U toku porođaja pri svakoj kontrakciji uterusa sistolni krvni pritisak se povećava za 15-20 mmHg, a dijastolni za 10-15 mmHg. Nakon porođaja vrednosti krvnog pritiska su, takođe u granicama referentnih (55).

### **1.4.2. Promene morfologije i funkcije srca**

Zbog tzv. sistemske vazodilatacije, karakteristične za prvi i drugi trimestar trudnoće i pada perifernog otpora, aktiviraju se kompenzatorni homeostatski mehanizmi održavanja krvotoka - simpatički nervni sistem, sistem renin-angiotenzin-aldosteron i neosmotsko izlučivanje vazopresina, što dovodi do retencije natrijuma i vode i posledično do svrsishodnog povećanja intravaskularne tečnosti da bi se obezbedila uteroplacentarna cirkulacija zbog razvoja i rasta fetusa (43,56). Ova ekspanzija intravaskularnog volumena dovodi do povećanja udarnog srčanog volumena – stroke volume (SV), koji najveće vrednosti dostiže između 30. i 36. gestacijske nedelje. Do tog perioda trudnoće do porasta minutnog volumena - cardiac output (CO) dolazi najviše na račun povećanja udarnog volumena, a nakon toga usled povećanja srčane

frekvence (SF) (43,55,56,57,58). U poređenju sa periodom pre trudnoće, srčana frekvencija je u toku trudnoće za 16-35% viša (59,60). Ona počinje da raste već od 5. GN kao kompenzatorni mehanizam zbog vazorelaksacije, a u cilju obezbeđenja adekvatnog minutnog volumena (50). U prvom porođajnom dobu, kao rezultat bolnih trudova i povećanja preopterećenja (preload) koje je posledica povećanog dotoka krvi u srce zbog kontrakcija materice, minutni volumen poraste u proseku još za 2 l/min. Najviše vrednosti dostiže na kraju prvog i početku drugog porođajnog doba kada u proseku iznosi 10,6 l/min. U prvih 24 časa posle porođaja ostaje i dalje povišen, da bi se tek za oko dve nedelje vratio na vrednosti pre porođaja (43,50,55,57).



Slika 2. Fiziološke promene srčane frekvence, udarnog i minutnog volumena u toku trudnoće.

Preuzeto od Braunwald E et al. (61)

Sve ovo utiče na promene u morfologiji i u sistolnoj i dijastolnoj funkciji srca u toku trudnoće. Kontraktilnost miokarda se povećava što dovodi do skraćivanja preejekcionog vremena uz produženje vremena eejkcije leve komore koje nastaje kao rezultat povećanog udarnog volumena (43). U mnogim studijama nisu nađene značajne promene u eejkcionoj frakciji (EF) i frakciji skraćivanja (FS) (53,62,63,64). Naprotiv, postoje pokazatelji signifikantnog pada EF u trećem u poređenju sa prvim trimestrom trudnoće (65), smanjenja FS (66,67,68), ali i povećanja frakcije skraćivanja (60). Utvrđeno je da se parametri sistolne funkcije kao što su eejkciona frakcija, volumen leve komore na kraju dijastole (end-dijastolni volumen - EDV LV), udarni volumen, eejkciono vreme (ET), sistolna brzina mitralnog septalnog i lateralnog anulusa (s') dobijena tkivnom Doppler-om (TDI) u toku trudnoće progresivno povećavaju, da bi u trećem trimestru imali nešto niže vrednosti (65,69,70). Dolazi do povećanja dimenzija i volumena leve i desne pretkomore, leve i desne komore, kao i do zadebljanja zidova leve komore što uz

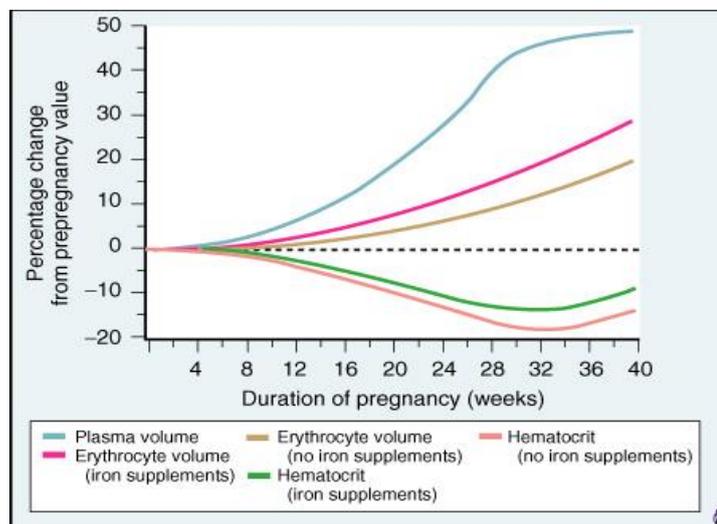
povećanje predopterećenja u prvoj polovini trudnoće i povećanja naknadnog opterećenja (afterload) u poslednjem trimestru trudnoće, dovodi do fiziološke hipertrofije srčanog mišića i do povećanja mase miokarda (43,50,53,60,65,70). Hipertrofija leve komore postaje vidljiva već u drugom trimestru, dok maksimalne vrednosti dostiže na kraju trudnoće (50,60,65,70). Masa miokarda je za 12-30% veća u odnosu na stanje pre trudnoće (50,53,60).

Zbog povećanog predopterećenja, a samim tim i end-dijastolnog volumena leve komore, prema Frank Starlingovom zakonu, povećava se snaga mišićne kontrakcije za vreme sistole. Takođe, zbog povećanja end-dijastolnog volumena i end-dijastolnog dijametra leve komore povećava se zidni stres i pritisak na zidove srca što sve dovodi do povećanog srčanog rada i potrošnje kiseonika. Kako je po Laplaseovom zakonu zidni stres direktno proporcionalan pritisku na zid srca i poluprečniku komore, a obrnuto proporcionalan debljini zidova, u cilju smanjenja zidnog stresa, dolazi do zadebljanja zidova leve komore. Hipertrofija je posledica povećanja miocita, ali i istezanja miofibrila, kao i povećanja fibroblasta koji dovodi do povećanog lučenja kolagena što kao posledicu ima remodelovanje srca i smanjenje komplijanse leve komore (71,72,73).

Povećano predopterećenje u prvom i drugom trimestru trudnoće takođe utiče na promene u dijastolnoj funkciji leve komore (LK), te dolazi do povećanja brzine ranog punjenja leve komore (E talas transmitralnog protoka), ali i povećanja brzine kasnog punjenja leve komore nastalog kao posledica atrijalne kontrakcije (A talas transmitralnog protoka), te u tom periodu odnos E/A ostaje nepromenjen u odnosu na vrednosti pre trudnoće. U poslednjem trimestru trudnoće, kada dolazi do povećanja srednjeg arterijskog pritiska i periferne vaskularne rezistencije, a samim tim i naknadnog opterećenja leve komore, dolazi do usporavanja rane faze dijastolnog punjenja što se ogleda u redukciji brzine E talasa i produženju deceleracionog vremena (DTE). Kao posledica toga, dolazi do većeg zaostajanja krvi u levoj pretkomori (LA) na kraju dijastole, te pretkomorska kontrakcija, tj. povećan rad leve pretkomore, ima još značajniju ulogu u punjenju leve komore što dovodi do povećanja brzine A talasa. Na povećanje A talasa utiče i povećanje srčane frekvence. U tom periodu dolazi do smanjenja odnosa E/A (62,63,69,70,71,72,73). Dok određeni radovi ukazuju da u toku trudnoće dolazi do produženja vremena izovolumetrijske relaksacije leve komore - IVRT (vreme od zatvaranja aortnih do otvaranja mitralnih kuspisa) (73), drugi ne nalaze značajne promene izovolumetrijskog vremena relaksacije (63).

Sam porođaj i puerperijum dodatno povećavaju kardiovaskularni stres zbog, kako je već pomenuto kontrakcija uterusa, ali i analgezije, anestezije, dodatnog povećanja predopterećenja zbog tzv. autotransfuzije nastale zbog involucije uterusa i resorpcije edema, mogućih infekcija i krvavljenja (55).

Osim na funkciju i morfologiju srca, povećan volumen u trudnoći (srednji porast volumena je povećan za oko 1500 ml oko 36. GN, odnosno 50% u odnosu na vrednost pre trudnoće) utiče i na odnos krvnih elemenata prema krvnoj plazmi (srednji volumen eritrocita raste za oko 400 ml, tj. 20% u odnosu na vrednosti pre trudnoće), te dolazi do tzv. hemodilucije i pojave relativne anemije (74).



Slika 3. Fiziološke promene volumena plazme, volumena eritrocita i hematokrita u toku trudnoće  
Preuzeto od Braunwald E et al. (61)

### 1.5. Promene krvnog pritiska kod gestacijske hipertenzije

Ambulatornim 24-h monitoringom krvnog pritiska žena koje su imale arterijsku hipertenziju u trudnoći utvrđeno je, pored viših apsolutnih vrednosti krvnog pritiska, češće odsustvo očuvanog dnevno-noćnog (cirkadijalnog) ritma (75,76). Pojedini autori su pokazali da se vrednosti krvnog pritiska do 22. GN trudnica koje kasnije razviju gestacijsku hipertenziju ili preeklampsiju ne razlikuju od vrednosti normotenzivnih trudnica, a da nakon tog perioda linearno rastu (77). U istraživanjima drugih, uočava se da su kod žena čija se trudnoća komplikuje gestacijskom hipertenzijom ili preeklampsijom vrednosti krvnog pritiska sve vreme trajanja trudnoće značajno više, čak i ako su u granicama referentnih vrednosti, u odnosu na normotenzivne trudnice (76,78,79).

Jedan od glavnih patofizioloških mehanizama u gestacijskoj hipertenziji je periferna vazokonstrikcija, za razliku od tzv. sistemske vazodilatacije karakteristične za normotenzivne trudnice. Posledica toga je povećanje perifernog vaskularnog otpora, značajno povećanje totalne vaskularne rezistencije (TVR) i naknadnog opterećenja srca (43,80,81).

Ono što je od velike važnosti za plod, kako pokazuje najnovija literatura, je da su promene 24-h profila arterijskog krvnog pritiska i periferne vaskularne rezistencije u pozitivnoj korelaciji sa intrauterinim zastojem u rastu fetusa, te posledično i prevremenim porođajem (82,83,84,85,86,87).

### **1.5.1. 24-h profil arterijskog krvnog pritiska**

#### **1.5.1.1. Klasifikacija**

Kod zdravih osoba krvni pritisak pada tokom noći. Ukoliko je prosečan noćni krvni pritisak za više od 10% niži od vrednosti prosečnog dnevnog krvnog pritiska (ili ukoliko je njihov odnos između 0,8 i 0,9), za takve osobe kažemo da imaju očuvan dnevno-noćni (cirkadijalni) ritam i one se nazivaju dipperima. Ekstremni dipperi su osobe kod kojih je ovaj pad veći od 20% (odnos prosečnog noćnog i prosečnog dnevnog pritiska je manji od 0,8). Ako je noćni krvni pritisak za manje od 10% niži u odnosu na dnevni (njihov odnos je između 0,9 i 1) takve osobe se nazivaju non-dipperima. Među njima je izdvojena grupa inverznih dippera kod kojih tokom noći ne dolazi do pada krvnog pritiska, već naprotiv, do njegovog skoka (odnos prosečnog noćnog i prosečnog dnevnog pritiska je veći od 1) (88,89,90,91). Obzirom da u preporukama nigde nije jasno definisano da li se pad noćnog krvnog pritiska odnosi samo na prosečan sistolni, samo na prosečan dijastolni ili na prosečan sistolni i dijastolni istovremeno, u različitim radovima sreću se i različite definicije profila krvnog pritiska (92,93,94,95,96,97).

Važno je istaći da se sva četiri profila krvnog pritiska, kako kod hipertoničara, mogu naći i kod normotenzivnih ljudi, ali u različitom procentualnom odnosu (95,98).

#### **1.5.1.2. Uzroci poremećenog cirkadijalnog ritma**

Uzroci poremećenog cirkadijalnog ritma mogu se svrstati u četiri grupe:

1. Endokrinološki poremećaji (hipertireoidizam, hiperkorticizam, hiperaldosteronizam, feohromocitom, akromegalija, hiperparatireoidizam);
2. Renalna disfunkcija (hronična bubrežna insuficijencija, transplantacija bubrega, unilateralna nefrektomija);
3. Oštećenje autonomnog nervnog sistema (poremećaj samog autonomnog nervnog sistema, dijabetična neuropatija, uremijska neuropatija, opstruktivni sleep-apnea sindrom);

4. Ostali razlozi (so-senzitivna hipertenzija, preeklampsija, maligna hipertenzija, transplantacija srca, menopauza, etnička pripadnost, pol, metabolički sindrom, gojaznost, starost, pušenje) (95).

Od svih nabrojanih razloga, za ovo istraživanje od značaja mogu biti neki od razloga iz četvrte grupe i svakako poremećaj samog autonomnog nervnog sistema.

#### ***Poremećaj autonomnog nervnog sistema.***

Poznato je da prekomerna aktivnost simpatikusa ili smanjena aktivnost parasimpatikusa utiču na neadekvatan pad krvnog pritiska tokom noći (99). Najveću simpatičku aktivnost tokom noći imaju inverzni dipperi (100), što su potvrdile i nedavno urađene studije, koje su pokazale da postoji značajna negativna korelacija između aktivnosti simpatikusa i pada krvnog pritiska tokom noći. U studiji koja je obuhvatila hipertenzivne pacijente non-dipperi su tokom noći imali manji pad nivoa kateholamina u urinu nego što je to bio slučaj sa dipperima, a uz to su imali veću aktivnost  $\alpha$ 1-adrenergičkih receptora (100). Isto tako, značajno je da smanjena aktivnost parasimpatikusa, takođe dovodi do neadekvatnog pada krvnog pritiska tokom noći, što je potvrđeno u istraživanjima, koja su u ispitivanju koristila spektralni zapis (101,102). Mehanizmi koji dovode do povećanja noćne aktivnosti autonomnog nervnog sistema još nisu poznati.

#### ***Senzitivnost na NaCl***

Istraživanja su pokazala da kod hipertenzivnih osoba koje su senzitivne na unos NaCl ne dolazi do adekvatnog pada noćnog krvnog pritiska u odnosu na dnevni (tj. za > 10%) dok su na ishrani bogatoj kuhinjskom soli, dok ukoliko im se redukuje NaCl u ishrani, dolazi do uspostavljanja dipping profila krvnog pritiska. Osobe koje su rezistentne na unos NaCl nemaju značajnu promenu pritiska tokom noći bez obzira na unos soli (103,104).

#### ***Gojaznost***

Indeks telesne mase (BMI) u obrnutoj je srazmeri sa padom noćnog krvnog pritiska, te je prevalenca non-dipperera veća među gojaznim osobama (105). Kao jedan od mogućih uzroka navodi se povećanje koncentracije kateholamina u krvi gojaznih osoba (106).

#### ***Pol***

Studije su pokazale da hipertenzivne žene sa non-dipping profilom imaju značajno veći rizik za nastanak kardiovaskularnih događaja u odnosu na žene sa dipping statusom. Kod muškaraca ne postoji ovakva razlika. Interesantno je da je razlika ostala značajna i kada je urađena korekcija

prema godinama, prisustvu šećerne bolesti, ehokardiografskim parametrima i prethodnim kardiovaskularnim događajima (107).

### ***Preeklampsija***

Istraživanja koja su vršena u vezi 24-h profila krvnog pritiska kod trudnica, ustanovila su da postoji povezanost non-dipping profila u prvom trimestru trudnoće kod normotenzivnih trudnica sa kasnijom pojavom hipertenzije i preeklampsije, ali i sa intrauterinim zastojem u rastu fetusa (83,84). Osm toga kod hipertenzivnih trudnica čija se trudnoća komplikuje preeklampsijom primećena je pojačana aktivnost simpatičkog autonomnog nervnog sistema (108).

Za razliku od malog broja studija koje su rađene u toku trudnoće, u opštoj populaciji sprovedena su mnogobrojna istraživanja koja su pokazala da su incidenca kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja, kao i mortalitet od njih značajno veći kod non-dipperera, a naročito kod inverznih dippera u poređenju sa osobama kod kojih je očuvan cirkadijalni ritam (109,110,111,112). Redukcija sistolnog pritiska za 5 mmHg dovodi do smanjenja kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta za 17%. Takođe, povećanje prevalencije dipping profila za 10%, redukovalo je kardiovaskularni morbiditet za čak 25% (113).

### **1.5.1.3. Značaj 24-h ambulatornog neinvazivnog monitoringa arterijskog krvnog pritiska**

Najpreciznije i najpouzdanije utvrđivanje profila krvnog pritiska u toku dana i noći moguće je 24-h ambulatornim neinvazivnim monitoringom arterijskog krvnog pritiska - ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) (114,115,116,117,118,119).

Još je Sokolow 1950. godine primetio nepodudarnost između visine hipertenzije i nastalih komplikacija (120). Da bi istražio da li se vrednosti dobijene konvencionalnim ambulantnim merenjem krvnog pritiska podudaraju sa stvarnim krvnim pritiskom, on je koristio merenje krvnog pritiska u kućnim uslovima aparatom koji je dizajnirao Remler, u koji se vazduh manuelno insuflirao. Izveštaji o tehnici ABPM-a pojavljuju se 1962. godine kada je NASA kreirala minijaturnu verziju Remlerovog aparata da bi bilo moguće meriti krvni pritisak astronautima (121,122). Godine 1966. Sokolow i ostali objavili su važnu studiju u kojoj je pokazano da oštećenje ciljnih organa značajno više korelira sa srednjim arterijskim pritiskom dobijenim ABPM-om nego konvencionalno merenim ambulantno (123). Thorton je 1970. godine

dizajnirao automatski neinvazivni monitor, koji je on lično kasnije nosio za vreme leta spejs-šatlom (Space Shuttle) (120).

Kasnije su mnogobrojna istraživanja potvrdila da rezultati dobijeni ABPM-om značajno više koreliraju sa oštećenjem ciljnih organa, kao i prognozom kardiovaskularnih događaja nego rezultati dobijeni tokom ambulantnog merenja krvnog pritiska sfingomanometrom (114,115,116,117,118,119). Osim toga, ABPM se preporučuje i kod otkrivanja tzv. “hipertenzije belih mantila” (88).

U toku trudnoće pokazano je da je ABPM daleko superiorniji u odnosu na ambulantno merenje krvnog pritiska u predikciji prevremenog završavanja trudnoće, rađanja deteta sa malom porođajnom težinom i nastanka proteinurije (120,124,125). Halligan i saradnici su sprovedi istraživanje koje je obuhvatilo 106 normotenzivnih prvorođki među kojima je registrovano 4 koje su između 18. i 24. gestacijske nedelje imale non-dipping profil, a kod 3 od njih 4 kasnije je došlo do razvoja preeklampsije (126). Prospektivna duplo-slepa studija, koju su izveli Brown i saradnici 2001. godine pokazala je da razlike u dnevno-noćnom profilu krvnog pritiska kod hipertenzivnih trudnica mogu biti korisne pomoćne mere u određivanju stepena ozbiljnosti preeklampsije, te da se porast noćnog krvnog pritiska predominantno javlja u preeklampsiji (127).

### **1.6. Promene funkcije srca kod gestacijske hipertenzije, preeklampsije**

Poznato je da hronična hipertenzija dovodi do oštećenja funkcije i strukture miokarda leve komore (128,129,130), dok su efekti tranzitorne hipertenzije još uvek nejasni. Gestacijska hipertenzija prirodan je model ovog stanja (131). Obzirom da je kardiovaskularni sistem u toku graviditeta inače opterećen povećanim cirkulatornim volumenom, nameće se pretpostavka da, ukoliko se trudnoća komplikuje hipertenzijom, dolazi do izraženijih promena funkcije i geometrije miokarda leve komore.

Osim već spomenutih promena u smislu povećanja perifernog vaskularnog otpora (131,132) i povećane osetljivosti krvnih sudova na angiotenzin II (43), za gestacijsku hipertenziju i preeklampsiju karakteristična su još dva hemodinamska poremećaja. Prvi se odnosi na smanjenje minutnog volumena kod hipertenzivnih u odnosu na normotenzivne trudnice. Druga hemodinamska karakteristika je da kod hipertenzivnih poremećaja u trudnoći dolazi do smanjenja ukupnog volumena plazme, koji je rezultat veće propustljivosti endotela krvnih sudova, te dolazi do transudacije tečnosti. Rezultat ove poremećene raspodele ekstraćelijske



tečnosti je, sa jedne strane klinička manifestacija u smislu pojave edema, a sa druge strane deplecija intravaskularne tečnosti, koja za posledicu ima hemokoncentraciju (133,134,135,136).

Ove hemodinamske promene utiču i na funkciju i morfologiju miokarda. Prema podacima iz literature, koji su nažalost zbog specifičnosti problema još uvek oskudni i rađeni na malom broju slučajeva, u toku gestacijske hipertenzije uglavnom se spominje promena dijastolne funkcije leve komore, dok su podaci o promeni sistolne funkcije daleko malobrojniji, ali i kontraverzniji (137,138,139,140,141).

**Sistolna funkcija** je određena sposobnošću srčanog mišića da se kontrahuje i izbacuje volumen krvi (udarni volumen) u arterijski sistem. Kao što je napomenuto, istraživanja iz oblasti promene sistolne funkcije leve komore kod GH su do sada malobrojna i nekonzistentna (137,141). Jedan od razloga je to što se u većini radova sistolna funkcija merila preko uobičajenih, standardnih parametara kao što su ejskciona frakcija i udarni volumen, koji su, pored kontraktilnosti srca, zavisni i od opterećenja volumenom i od srčane frekvence. Osim toga, u toku trudnoće dolazi do remodelinga leve komore, koja gubi klasičan elipsoidni oblik (50,67,68). Da bi se izbegao uticaj geometrijskog remodelinga, potrebna je evaluacija longitudinalne sistolne funkcije leve komore. Miofibrile u levoj komori raspoređene su uglavnom uzdužno (longitudinalno) i koso u subendokardnim i subepikardnim slojevima, a kružno (cirkumferentno) u srednjim slojevima. Longitudinalne i kose miofibrile se prve kontrahuju na početku sistole uzrokujući sferičan oblik leve komore, a zatim cirkumferentne, koje su i odgovorne za ejskciju (68).

Značajan pomak napravljen je kada su kao parametri sistolne funkcije, tj. kontraktilnosti leve komore počeli da se određuju oni koji su volumen nezavisni, kao npr. sistolna brzina longitudinalnog skraćivanja -  $s'$  (70,142,143,144,145,146) i end-sistolna elastičnost leve komore (Ees) (146). U novije vreme počeo je da se koristi odnos između efektivne arterijske elastičnosti (Ea), koja je mera opterećenja pritiskom (afterload) i elastičnosti/krutosti leve komore na kraju sistole (koja je parametar performanse leve komore) - Ea/Ees. Elastičnost leve komore na kraju sistole pokazuje koliko end-sistolni volumen leve komore raste, a udarni volumen pada kao odgovor na povećanje end-sistolnog pritiska. Sa druge strane, odnos između end-sistolnog arterijskog pritiska i udarnog volumena pokazatelj je stanja arterijskog sistema. Referentne vrednosti za Ea su  $2,2 \pm 0,8$  mmHg/ml, a za Ees  $2,3 \pm 1,0$  mmHg/ml. Ukoliko je vrednost njihovog odnosa (Ea/Ees) od 0,5 do 1, to ukazuje da leva komora i arterijski sistem obezbeđuju adekvatan udarni volumen i snabdevanje kiseonikom čak i onda kada su energetske zahteve organizma povećani, odnosno njihov rad je efikasan. Što je ta vrednost veća od 1 srčani rad je progresivno manje efikasan i insuficijentan (147,148).

Sníženje tzv. frakcije skraćenja srednjeg dela zida leve komore – midwall (MWFS) je prediktor lošeg ishoda kod pacijenata koji imaju hipertenziju, a ukoliko je udruženo sa povećanom masom miokarda značajno povećava rizik nastanka kardiovaskularnih događaja (149). Brzina kružnog (cirkumferentnog) skraćenja miofibrila (Vcf) takođe je parametar koji pokazuje stanje sistolne funkcije leve komore. Slično kao i parametar longitudinalne sistolne funkcije -  $s'$ , Vcf takođe opada kako trudnoće odmiče, ali nikad ispod referentnih vrednosti. Sa druge strane, parametar opeterećanja pritiskom - end-sistolni zidni stress (ESS) raste, naročito u trećem trimestru, tako da se odnos između Vcf i ESS smanjuje (66,70).

Analiziranjem navedenih parametara kod pacijenata koji imaju očuvanu ejectionu frakciju (tj. očuvanu pumpnu funkciju srca), dobijaju se precizniji podaci o očuvanosti kontraktilnosti miokarda, jer su subendokardni slojevi leve komore osetljiviji na ishemiju.

Mada ima radova, koji nisu pokazali da u toku gestacijske hipertenzije, pa i preeklampsije dolazi do promena u parametrima sistolne funkcije u odnosu na normotenzivne trudnice, većina autora smatra da kod trudnica koje imaju gestacijsku hipertenziju dolazi do depresije sistolne funkcije bilo smanjenjem ejectione frakcije, udarnog i minutnog volumena, bilo smanjenjem sistolne brzine  $s'$  (63,139,146).

Interesantno je spomenuti da se prelazak iz hipervolumnog stanja sa visokim vrednostima minutnog volumena i niskim vrednostima totalne vaskularne rezistencije, karakterističnim za trudnoću, u stanje koje se karakteriše niskim CO i visokom TVR poklapa sa kliničkom manifestacijom simptoma i znakova kod žena čije su trudnoće komplikovane hipertenzijom i preeklampsijom (150).

***Dijastolna funkcija*** je sposobnost leve komore da se napuni do normalnog end-dijastolnog volumena, kako u mirovanju, tako i u naporu, a da srednji pretkomorski pritisak ne pređe 12 mmHg. Optimalna funkcija leve komore zavisi od dva ciklusa: njene sposobnosti da se relaksira i njene komplijanse (elastičnosti/krutosti/stiffnessa). Sposobnost leve komore – left ventricle (LV) da se relaksira dozvoljava punjenje komore u dijastoli iz leve pretkomore – left atrium (LA). Povećanje komplijanse komore nastaje usled naglog porasta pritiska u istoj i u sistoli omogućava izbacivanje (ejectionu) udarnog volumena u arterijski sistem (151,152). Kako proces relaksacije miokarda leve komore više zavisi od energije nego kontrakcija srčanog mišića, logično je da se abnormalnosti dijastolne funkcije pojavljuju pre sistolne disfunkcije u svim situacijama u kojima je kompromitovana miokardna cirkulacija (ishemija, povećana masa miokarda, hipertrofija). Osim toga, kod pacijenata koji imaju poremećenu sistolnu funkciju, stepen dijastolne disfunkcije je značajan prediktor preživljavanja (151).

Ukoliko postoji povećana potreba, npr. za vreme fizičkog napora, trudnoće, udarni volumen mora da se poveća bez značajnog povećanja pritiska u pretkomori (153). Ova optimalna situacija je moguća zahvaljujući cikličnoj interakciji miofilamenata i kompetentnosti mitralnog i aortnog zalistka. Kontrakcija miofilamenata izaziva mišićnu kontrakciju i relaksaciju, koje pripadaju istom molekularnom procesu miocita i blisko se prepliću. Relaksacija je proces pri kojem se miokard vraća nakon kontrakcije u stanje prvobitne dužine miofibrila, bez stresa (152).

Povećan afterload ili kasnije sistolni pritisak dovešće do usporene relaksacije, naročito ako postoji i povećan preload, i time će doprineti povećanju pritiska punjenja leve komore (154). Upravo je ovo povećanje pritiska glavna posledica dijastolne disfunkcije. Smatra se da je pritisak punjenja povišen kada je srednji plućni kapilarni pritisak - wedge (PCW) > 12 mmHg, a on zavisi od pritiska na kraju dijastole leve komore (end-dijastolni pritisak EDPLV) (155).

Iz navedenog se vidi da, osim tzv. spoljašnjih (preload i afterload) faktora, na funkciju leve komore utiču i tzv. unutrašnji faktori kao što su krutost komore (koja je determinisana miokardnim ćelijama i ekstracelularnim matriksom), tonus i geometrija komore i debljina zidova (156).

*Uticaj promena relaksacije i komplijanse leve komore, predopterećenja i naknadnog opterećenja na parametre dijastolne funkcije*

Promene u end-sistolnom i/ili end-dijastolnom volumenu leve komore, njenoj elastičnosti i/ili pritisku direktno će se odraziti na brzine i vremenske intervale transmitralnog protoka (151).

Nakon kontrakcije komore i zatvaranja aortnih kuspisa, počinje izovolumetrijsko vreme relaksacije komore (IVRT) kada dolazi do pada pritiska u levoj komori. Kada on padne ispod vrednosti pritiska u levoj pretkomori, dolazi do otvaranja mitralnih kuspisa i faze brzog punjenja komore (E talas transmitralnog protoka). Na brzinu E talasa i IVRT utiču povećanje volumena i promene u relaksaciji leve komore. Kada se postigne izjednačavanje pritisaka između leve pretkomore i komore, počinje faza sporog punjenja komore (dijastaza), a zatim faza pretkomorske kontrakcije koja rezultira bržim protokom krvi iz pretkomore u komoru (tzv. pretkomorski doprinos punjenju leve komore – A talas transmitralnog protoka). Brzina A talasa reflektuje gradijent pritisaka između leve pretkomore i leve komore za vreme dijastole, a zavisi kako od relaksacije, tako i od komplijanse leve komore (151).

Iz ovoga se vidi da je leva pretkomora (koja se tokom srčanog ciklusa ponaša kao rezervoar i pumpa) važan parametar dijastolne dis/funkcije. Sa godinama života raste i procenat učešća pretkomore u komorskom punjenju, te je jasno da ljudi starije životne dobi imaju veću brzinu A

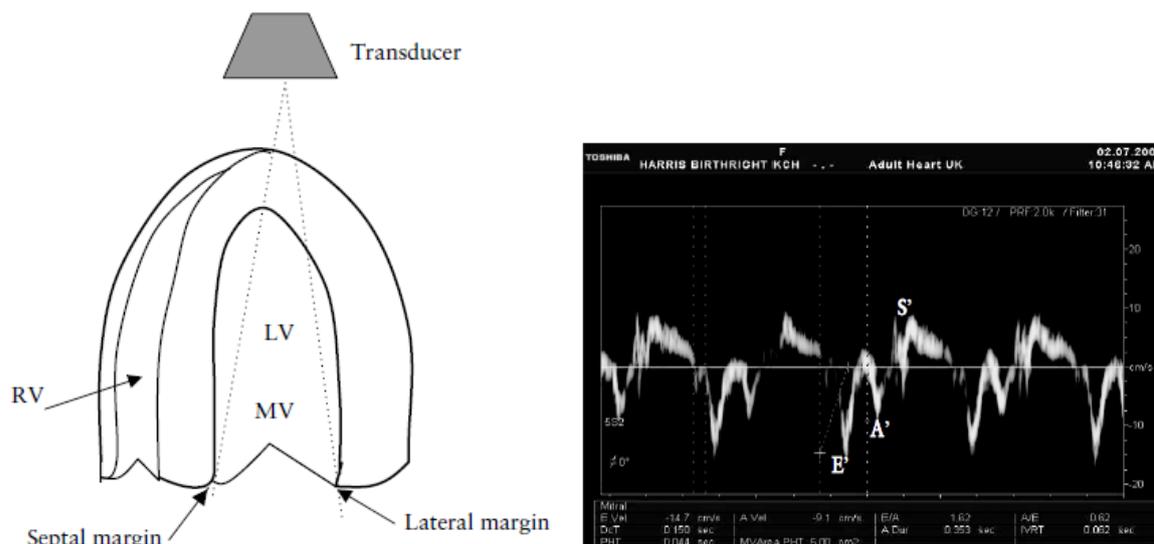
talasa, kao i manji E/A odnos. Opservaciona studija, kojom je obuhvaćeno 6657 pacijenata, koji nisu imali atrijalnu fibrilaciju, niti signifikantnu valvularnu bolest, pokazala je da je vrednost indeksa volumena leve pretkomore (LAVs index)  $\geq 34$  ml/m<sup>2</sup> nezavisan prediktor smrtnog ishoda, srčane insuficijencije, atrijalne fibrilacije i ishemijskog infarkta (157).

Ukoliko je krutost komore normalna, tj. komora ima dobru komplijansu, prema Frank-Starlingovom zakonu (povećanje volumena dovodi do povećanja rastepljivosti leve komore, bez značajnog povećanja pritiska), povećanje volumena neće dovesti do značajnijeg porasta pritiska, te će porast volumena za vreme dijastole usloviti i porast udarnog volumena. Međutim, ukoliko komplijansa opadne, dolazi do patološkog povećanja pritiska na promenu volumena komore (158).

Na deceleraciono vreme E talasa (DTE) utiču takođe relaksacija leve komore, visina pritiska u levoj komori koji prethodi otvaranju mitralnih zalistaka i komorska komplijansa.

Da bi se odredila očuvanost dijastolne funkcije, odnosno izdeferencirao stepen dijastolne disfunkcije, neophodna je upotreba TDI u analizi transmitralnog protoka.

Parametar, koji je volumen nezavisan, ali zavisi od komplijanse leve komore je odnos E/e'. Prema najnovijim shvatanjima, on predstavlja najadekvatniji pokazatelj pritiska punjenja leve komore (151,159). Na ranu brzinu punjenja dobijenu TDI - e' utiču relaksacija komore, preopterećenje, ali i sistolna funkcija leve komore. Preciznije, ukoliko je smanjena relaksacija komore, povećan volumen će neznatno uticati na brzinu e', ali ukoliko je relaksacija normalna, povećanje preloada će povećati e'. Slično kao i na brzinu A talasa, na kasnu brzinu punjenja dobijenu TDI mitralnog anulusa - a' utiču sistolna funkcija leve pretkomore (povećanje kontraktilnosti pretkomore povećava a') i end-dijastolni pritisak u levoj komori (njegovo povećanje smanjuje a') (151).



Slika 4. Ilustracija postavljanja kursora na margini septalnog i lateralnog dela mitralnog anulusa prilikom određivanja TDI rane ( $e'$ ) i kasne ( $a'$ ) dijastolne i sistolne ( $s'$ ) brzine. RV - desna komora (right ventricle); LV - leva komora (left ventricle); MV - mitralni zalistak (mitral valve) (69)

Kako je već navedeno, u toku trudnoće dolazi do povećanja predopterećenja i mase miokarda. Kod hipertenzivnih trudnica, usled povećanja naknadnog opterećenja i periferne vaskularne rezistencije, hemodinamika se dodatno komplikuje. Iz literature se vidi da dolazi do izraženijeg smanjenja E/A odnosa, produženog vremena potrebnog za relaksaciju leve komore (IVRT), produženja deceleracionog vremena E talasa (DTE), promene volumena i dimenzija leve pretkomore, povećanja mase miokarda, kao i promene geometrije miokarda u smislu ekscentrične hipertrofije i koncentričnog remodelinga (137,138,139,140,141).

Kod normotenzivnih trudnica povećan preload i smanjen afterload dovode do poboljšanja pražnjenja leve komore za vreme sistole i redukcije end-sistolnog pritiska. Ovo ima za posledicu smanjenje gradijenta pritiska između leve pretkomore i komore što smanjuje vreme potrebno da pritisak u levoj komori padne ispod nivoa pritiska u pretkomori. Kao rezultat toga, punjenje leve komore u dijastoli obavlja se pod najboljim uslovima (53,160). Kod gestacijske hipertenzije povećan afterload i TVR su praćeni redukcijom pražnjenja leve komore što dovodi do povećanog end-sistolnog volumena, a zatim i do povećanog end-sistolnog pritiska. To objašnjava produženo IVRT jer je potrebno duže vreme da bi pritisak u levoj komori pao ispod vrednosti pritiska u levoj pretkomori. Odloženo otvaranje mitralnog zalistka i smanjena komplijansa leve komore dovode do smanjenog dijastolnog punjenja.

### **1.7. Rizik od ponovnih hipertenzivnih poremećaja u narednim trudnoćama**

Iako prva trudnoća nosi najveći rizik za pojavu gestacijske hipertenzije i preeklampsije, žene koje su bile hipertenzivne tokom prve trudnoće imaju veći rizik od povišenog krvnog pritiska u narednoj trudnoći (161). Raniji početak hipertenzije u prvoj trudnoći nosi i veći rizik od hipertenzije u narednoj trudnoći (162,163).

### **1.8. Dugoročne kardiovaskularne posledice kod žena koje su imale gestacijsku hipertenziju**

Žene koje su imale gestacijsku hipertenziju ili preeklampsiju imaju veći rizik od hipertenzije i moždanog udara kasnije u životu (163), kao i od ishemijske bolesti srca (164,165). Relativni rizik od razvoja ishemijske bolesti srca nakon preeklampsije veći je dva puta u poređenju sa ženama koje su imale vrednosti krvnog pritiska u granicama referentnih u toku trudnoće, a rizik od razvoja hipertenzije je skoro četvorostruk. Smatra se da žene sa ranim početkom preeklampsije (porođaj pre 32. nedelje gestacije), prevremenim porođajem ili zaostajanjem u rastu ploda, imaju najveći kardiovaskularni rizik (164). Zbog toga što hipertenzivni poremećaji u trudnoći predstavljaju značajan faktor rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti u daljem toku života (165), ženama koje su imale neki od hipertenzivnog sindroma u trudnoći, savetuje se da nakon porođaja promene životne navike, redovno kontrolišu krvni pritisak, kao i kontrola metaboličkih faktora kako bi se izbegle komplikacije u narednim trudnoćama i smanjio maternalni kardiovaskularni rizik u budućnosti (166).

### **1.9. Obrazloženje o potrebama istraživanja**

Poznato je da je hipertenzija jedan od vodećih faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti. Naročito veliki problem predstavljaju trudnice sa hipertenzijom jer se kod njih trudnoća značajno češće komplikuje preeklampsijom, eklampsijom, peripartalnom kardiomiopatijom i zastojem u intrauterinom rastu fetusa (28). Hipertenzivni sindrom u trudnoći sačinjava 15-33% ukupnog maternalnog mortaliteta i na drugom je mestu kao uzrok smrti majke (7). Kod žena koje imaju povišen krvni pritisak u trudnoći češće se javlja esencijalna

arterijska hipertenzija u kasnijim godinama, kao i u narednim trudnoćama, ali i ishemijska bolest srca (28).

Smatramo da takve žene treba dijagnostički pratiti kako bi se terapija započela u ranoj fazi bolesti i na taj način sprečilo ili odložilo oštećenje ciljnih organa, a takođe smanjila stopa perinatalnog morbiditeta i mortaliteta. Zbog toga mislimo da je neophodno praćenje hipertenzivnih trudnica u smislu ambulatornog 24-h monitoringa krvnog pritiska i ehokardiografskog pregleda, kako u toku graviditeta, tako i posle porođaja, a naročito ako se dokaže povezanost gestacijske hipertenzije i promena funkcije i morfologije leve komore u odnosu na normotenzivne trudnice.

Takođe smatramo da je neophodno utvrditi da li su promene nastale kao posledica gestacijske hipertenzije reverzibilnog karaktera. Trudnoća je fiziološko stanje u kojem dolazi do adaptacionih promena srčanog mišića (povećanje minutnog volumena, fiziološka dilatacija pretkomora i komora), koje se posle porođaja vraćaju na vrednosti pre trudnoće. Ukoliko se srčani mišić ne adaptira adekvatno, tj. u fiziološkim granicama, neophodno je proveriti da li su nastale promene reverzibilne.

Povezanost promena u funkciji leve komore i odsustva očuvanog cirkadijalnog ritma sa zastojem u rastu fetusa i prevremenim porođajem je još jedan, izuzetno važan razlog, za pravovremeno dijagnostikovanje navedenih promena kod trudnica. Osim toga, u dosadašnjim radovima nije dovoljno ispitan uticaj non-dipping profila kod hipertenzivnih trudnica na ishod trudnoće, jer je većina radova na tu temu rađena kod normotenzivnih trudnica. Imajući u vidu značajan uticaj odsustva cirkadijalnog ritma na oštećenje ciljnih organa, nameće se pretpostavka da je kod hipertenzivnih trudnica, koje su non-dipper i ishod porođaja u smislu zastoja u rastu fetusa i preterminskog završavanja trudnoće lošiji u odnosu na trudnice koje imaju sačuvan dipping profil.

Prema podacima Instituta za javno zdravlje Vojvodine stopa nataliteta je nepovoljna u Vojvodini (rađa se 9 dece na 1000 stanovnika). Zbog nepovoljne vitalno-demografske situacije, neophodno je implementirati mere pronatalitetne politike i raditi na njihovom daljem unapređivanju i razvijanju (167), a jedna od mera kojom ćemo to postići je svakako zalaganje za zdravu mamu, a samim tim i zdravu bebu.

Na našem području ne postoje protokoli za registraciju i praćenje ovakvih žena, te bi ovaj rad služio kao baza za rutinsko monitorisanje žena kod kojih se postavi dijagnoza gestacijske hipertenzije, ali i kod svih ostalih entiteta hipertenzivnog sindroma u trudnoći. Na taj način bi se postiglo adekvatno praćenje i lečenje ove posebno vulnerabilne populacije i registrovale rizične grupe trudnica kod kojih se češće javljaju komplikacije kako kod majke, tako i kod ploda.

## 2. CILJEVI RADA

1. Ustanoviti postojanje ili nepostojanje razlika u vrednostima krvnog pritiska i dnevno-noćnog ritma kod trudnica kod kojih je postavljena dijagnoza gestacijske hipertenzije i onih kod kojih je krvni pritisak bio u granicama referentnih vrednosti.
2. Ustanoviti postojanje ili nepostojanje razlika parametara funkcije leve komore merenih ehokardiografski kod trudnica sa gestacijskom hipertenzijom i onih koje su normotenzivne.
3. Utvrditi da li su promene funkcije leve komore i dnevo - noćnog ritma nastale kao posledica gestacijske hipertenzije, reverzibilne, kao i povezanost postojanja arterijske hipertenzije u porodici sa nastankom gestacijske hipertenzije.
4. Utvrditi povezanost promena funkcije leve komore i poremećenog dnevno - noćnog ritma sa zastojem u rastu fetusa i prevremenim završavanjem trudnoće.



### **3. HIPOTEZE**

1. U toku gestacijske hipertenzije vrednosti krvnog pritiska su više i nije očuvan dnevno-noćni ritam u odnosu na trudnice sa normalnim vrednostima krvnog pritiska.
2. U toku gestacijske hipertenzije dolazi do promene funkcije leve komore, najčešće dijastolne.
3. Promene funkcije leve komore i poremećen dnevno - noćni ritam kod trudnica sa gestacijskom hipertenzijom su reverzibilni. Postoji povezanost učestalosti gestacijske hipertenzije i postojanja arterijske hipertenzije u porodici.
4. Promene funkcije leve komore i poremećen dnevno - noćni ritam imaju prediktivni značaj za nastanak IUGR, kao i za preterminsko završavanje trudnoće.

## **4. MATERIJAL I METODE ISTRAŽIVANJA**

### **4.1. Konceptija studije**

Istraživanje je koncipirano kao prospektivna studija u trajanju od dve godine. U studiju su uključene trudnice kod kojih je dijagnostikovana gestacijska hipertenzija (ispitivana grupa) i trudnice koje imaju arterijski krvni pritisak u granicama referentnih vrednosti (kontrolna grupa). Kod svih trudnica urađen je transtorakalni ehokardiografski (TTE) pregled i ambulatorni 24-h monitoring krvnog pritiska u toku trećeg trimestra trudnoće i najranije 6 nedelja posle porođaja.

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog odbora Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine (IKVBV) i od strane Etičkog odbora Medicinskog fakulteta Novi Sad. Sve ispitanice su potpisale informisani pristanak za učešće u istraživanju.

### **4.2. Način izbora, veličina i konstrukcija uzorka**

U studiju je uključeno ukupno 90 trudnica, od kojih je kod 60 dijagnostikovana gestacijska hipertenzija (ispitivana grupa) i trudnice koje imaju arterijski krvni pritisak u granicama referentnih vrednosti (kontrolna grupa, 30 trudnica). Ispitivana grupa je podeljena u dve podgrupe. Prvu čine trudnice sa gestacijskom hipertenzijom kod kojih je očuvan dnevno - noćni ritam (30 trudnica), a druga je sastavljena od trudnica sa GH kod kojih dnevno- noćni ritam nije očuvan (30 trudnica).

#### **Grupe pacijentkinja**

- Ispitivana grupa - trudnice kod kojih je dijagnostikovana gestacijska hipertenzija
- Kontrolna grupa - trudnice koje imaju arterijski krvni pritisak u granicama referentnih vrednosti

U okviru ispitivane grupe, na osnovu promene profila dnevno - noćnog ritma krvnog pritiska registrovane 24-h ambulatornim monitoringom KP, formirane su dve podgrupe:

1. podgrupa: trudnice sa gestacijskom hipertenzijom kod kojih je očuvan dnevno - noćni ritam – dipperi

2. podgrupa: trudnice sa gestacijskom hipertenzijom kod kojih dnevno - noćni ritam nije očuvan - non-dipper.

**Kriterijumi za ulazak u studiju:**

- Starost: trudnice svih starosnih kategorija
- Trudnice sa gestacijskom hipertenzijom
- Trudnice kod kojih su vrednosti krvnog pritiska u granicama referentnih
- Potpisani pristanak za navedene dijagnostičke metode i studijsko praćenje.

**Kriterijumi za neuključenje u studiju:**

- Trudnice koje imaju hroničnu hipertenziju
- Prisutno srčano oboljenje: valvularna bolest (urođena i stečena), primarne i sekundarne kardiomiopatije, oboljenja srčanog mišića, endokarda, perikarda
- Bolest pluća
- Šećerna bolest
- Oboljenje bubrega i jetre
- Maligna bolest
- Prisutna proteinurija
- Hematološko oboljenje
- Autoimuno oboljenje
- Prethodni porođaj.

**Kriterijumi za isključenje iz studije:**

- Trudnice, odnosno porodilje kod kojih se krvni pritisak ne vrati u granice referentnih vrednosti 6 nedelja posle porođaja, jer se u tom slučaju, kao što je pomenuto, radi, najverovatnije o hroničnoj hipertenziji.

**4.3. Analizirani parametri****4.3.1. Kliničko praćenje**

Prilikom prvog kontakta sa pacijentkinjom urađen je klinički pregled koji podrazumeva anamnestičke podatke (koji su prikupljeni usmeno, ali i pomoću upitnika), fizikalni pregled i

elektrokardiogram (EKG). Prikupljeni podaci uneti su u već postojeću jedinstvenu elektronsku bazu podataka - Bolničko epidemiološki informacijski sistem (BEIS) IKVBV.

### ***Anamnestički podaci***

Anamnestički smo dobili podatke o godinama života, prvom danu poslednje menstruacije, odnosno trajanju trudnoće u gestacijskim nedeljama, postojanju povišenog krvnog pritiska pre trudnoće, postojanju arterijske hipertenzije u porodici, vremenu od kada se u trudnoći dijagnostikovao povišen krvni pritisak. Takođe, registrovano je da li kod trudnice postoje komorbiditeti: bubrežno oboljenje, šećerna bolest, srčana oboljenja, druge bolesti. Svaka trudnica je pitana o broju trudnoća, prisustvu određenih simptoma i znakova u trudnoći (glavobolja, smetnje vida, oticanje lica, šaka, nogu, bolova u gornjem delu stomaka, nesanicu), kao i o postojanju arterijske hipertenzije u porodici i životnim navikama u smislu pušenja cigareta, konzumiranja kafe i alkoholnih pića, prisustva stresa (ovde se podrazumevao subjektivni osećaj psihičkog stresa koji trudnica smatra značajnim).

### ***Fizikalni pregled***

Svakoj trudnici uzete su antropometrijske mere (telesna visina i težina), a zatim je izračunat indeks telesne mase (body mass index – BMI) i površina tela (body surface area - BSA). BMI je računat kao odnos telesne težine i kvadrata visine u kg/m<sup>2</sup>, a BSA po formuli

$$BSA = \sqrt{(\text{težina} \times \text{visina})/3600}.$$

Arterijski krvni pritisak meren je konvencionalnim živinim sfingomanometrom po važećim preporukama za merenje arterijskog krvnog pritiska kod trudnica (National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy), 10 minuta nakon mirovanja, u sedećem položaju na obe ruke (27,168,169). Urađen je rutinski fizikalni pregled uz poseban osvrt na prisustvo edema lica, šaka, potkolenica.



*Slika 5. Merenje krvnog pritiska kod trudnice*

### ***Elektrokardiogram***

Svakoj trudnici urađen je i EKG, koji je omogućavao uvid i u trenutnu vrednost srčane frekvence.

### ***Laboratorijske analize***

Sve pacijentkinje su na uvid donele tražene laboratorijske analize krvi i urina, pre svega u cilju isključivanja povišenih vrednosti parametara bubrežne (urea, kreatinin, kalijemija), jetrene funkcije (transaminaze, bilirubin), kao i postojanja hiperglikemije. Uvidom u vrednosti parametara kompletne krvne slike, uzimao se podatak o količini hemoglobina u krvi, a laboratorijski pregled urina pružao nam je podatak o postojanju proteinurije.

### **4.3.2. Ambulatorni 24-h monitoring krvnog pritiska**

Svim trudnicama postavljen je aparat za 24-h monitorisanje krvnog pritiska „Meditech Cardio Tens“ u kabinetu za ambulatorni monitoring krvnog pritiska Klinike za kardiologiju Instituta za KVB Vojvodine. Tom prilikom objašnjeno im je kako treba da se ponašaju za vreme nošenja aparata, kao i da bi u periodu od 22h do 6h sledećeg jutra trebalo da spavaju. Aparat je bio podešen tako da su se vrednosti krvnog pritiska u toku dana merile na svakih 30 minuta, a u toku noći na svakih 60 minuta. Dugogodišnje iskustvo rada ovog kabineta pokazalo je da je taj način najpovoljniji za pacijente (u smislu neograničavanja dnevnih aktivnosti i kontinuiteta sna). Trudnice su ga nosile 24 sata, a zatim se aparat skidao sledećeg dana, takođe u kabinetu za ambulatorni monitoring krvnog pritiska Klinike za kardiologiju IKVBV. Nakon toga očitavani su i interpretirani nalazi, ukoliko je više od 85% svih merenja bilo uspešno.

Svaki nalaz pruža uvid u:

- prosečnu vrednost sistolnog krvnog pritiska u toku dana (aktivnog perioda)
- prosečnu vrednost sistolnog krvnog pritiska u toku noći (pasivnog perioda, koji je ovde računat od 22h do 06h sledećeg dana)
- prosečnu vrednost dijastolnog krvnog pritiska u toku dana
- prosečnu vrednost dijastolnog krvnog pritiska u toku noći
- maksimalnu vrednost sistolnog krvnog pritiska u toku dana
- maksimalnu vrednost sistolnog krvnog pritiska u toku noći
- maksimalnu vrednost dijastolnog krvnog pritiska u toku dana
- maksimalnu vrednost dijastolnog krvnog pritiska u toku noći
- minimalnu vrednost sistolnog krvnog pritiska u toku dana
- minimalnu vrednost sistolnog krvnog pritiska u toku noći
- minimalnu vrednost dijastolnog krvnog pritiska u toku dana
- minimalnu vrednost dijastolnog krvnog pritiska u toku noći

- procentualni odnos prosečnog sistolnog krvnog pritiska tokom dana i tokom noći
- procentualni odnos prosečnog dijastolnog krvnog pritiska tokom dana i tokom noći
- maksimalnu, minimalnu i srednju srčanu frekvencu u toku 24-h

Na osnovu pada krvnog pritiska za  $> 10\%$  u toku noći u odnosu na dnevne vrednosti, trudnice ispitivane grupe svrstane su u jednu od dve podgrupe (dipper i non-dipper). U ovom istraživanju za određivanja dipping profila koristili smo prosečne vrednosti i sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska.

Srednji – mean (MAP) arterijski pritisak računat je po formuli:

$$\text{MAP} = (\text{SKP} + (2 \times \text{DKP})) / 3$$

gde je SKP prosečni sistolni krvni pritisak u toku 24 h, a DKP prosečni dijastolni krvni pritisak u toku 24 h.

Ambulatorni monitoring KP urađen je svakoj trudnici u toku trećeg trimestra trudnoće i najranije 6 nedelja posle porođaja.

#### **4.3.3. Ehokardiografski pregled**

Kod svih pacijentkinja urađen je kompletan dvo-dimenzionalni (2D), pulsni (PW) i tkivni (TDI) transtorakalni ehokardiografski pregled u kabinetu za ehokardiografiju Klinike za kardiologiju Instituta za KVB Vojvodine na ehokardiografskom aparatu „GE Vivid 7“ ili „GE Vivid E9“. Snimana su uvek četiri srčana ciklusa, a nakon završenog pregleda, snimak je čuvan u radnoj stanici „Echo-pack“ zbog dalje analize. Ultrazvučni pregled srca urađen je u toku trećeg trimestra trudnoće i najranije 6 nedelja posle porođaja. Svakoj pacijentkinji postavljene su i elektrode za kontinuirano praćenje EKG-a u toku pregleda, te su vrednosti srčane frekvence automatski ukalkulisane u parametre koji se dobijaju matematičkim putem, a koji u formuli sadrže vrednost srčane frekvence. Isto se odnosi i na vrednosti telesne težine i visine, tj. površine tela (BSA).

Određivani su parametri morfologije, geometrije i funkcije leve komore, dimenzije i volumen leve pretkomore.

#### ***Parametri morfologije leve komore***

Dimenzije leve komore end-sistolni (**LVIDs**) i end-dijastolni dijametar (**LVIDd**), debljina interventrikularnog septuma u sistoli i dijastoli (**IVSs** i **IVSd**), debljina zadnjeg zida leve komore u sistoli i dijastoli (**PLWs** i **PLWd**) mereni su prema preporukama Američkog udruženja za ehokardiografiju - ASE (170).

Relativna debljina zida leve komore (**RWT**) računala se po formuli:

$$RWT = 2 \times PLW / LVIDd.$$

### ***Parametri geometrije i remodelinga leve komore***

Masa miokarda leve komore (**Mass**) merena je i kalkulisana po Devereux formuli koja je instalirana u softverskom sistemu ehokardiografskog aparata  $0,8\{1,04[(LVIDd + IVSd + PLWd]^3 - LVIDd^3)\} + 0,6$ , a zatim je indeksirana prema površini tela

$$\text{Mass index} = \text{mass} / \text{BSA}.$$

Hipertrofija miokarda leve komore definisana je indeksom mase  $> 89 \text{g/m}^2$ .

Indeks sferičnosti (**SI**) izračunavan je prema formuli:

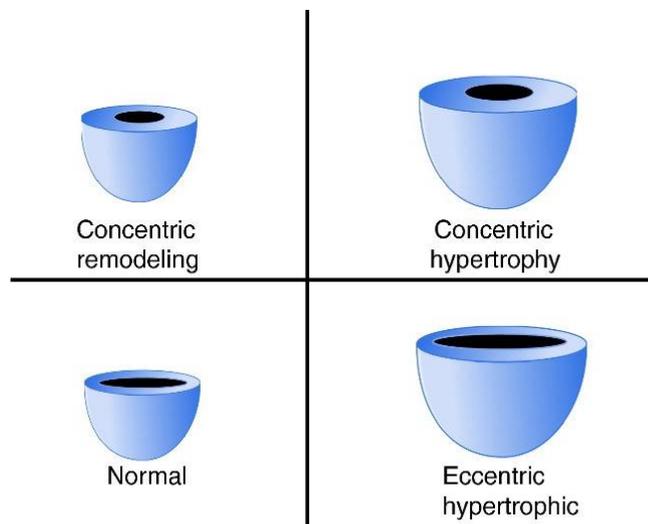
$$SI = (LV \text{ major} - LV \text{ minor}) / LV \text{ major} \times 100$$

gde je LV major dugačka osovina leve komore merena u apikalnom 4-šupljinskom preseku (4CH), a LV minor kratka osovina leve komore merena u apikalnom 4CH preseku.

Remodeling leve komore određivao se prema vrednostima indeksirane mase miokarda i relativnog zidnog zadebljanja leve komore. Vrednosti su date u tabeli (Tabela 1):

*Tabela 1. Određivanje geometrijskog remodelinga leve komore*

	<b>Normalan nalaz</b>	<b>Koncentrična hipertrofija</b>	<b>Koncentričan remodeling</b>	<b>Ekscentrična hipertrofija</b>
RWT	$<0,44$	$\geq 0,44$	$\geq 0,44$	$<0,44$
mass/BSA	$\leq 89 \text{g/m}^2$	$> 89 \text{g/m}^2$	$\leq 89 \text{g/m}^2$	$> 89 \text{g/m}^2$



*Slika 6. Geometrijski remodeling leve komore. Preuzeto sa web stranice:*

<http://www.revespcardiol.org/en/anatomical-and-functional-alterations-of/articulo/90072110/>

(171)

***Parametri funkcije leve komore******Parametri sistolne funkcije***

End-dijastolni (**EDVLV**) i end-sistolni (**ESVLV**) volumen leve komore mereni su u apikalnim 4CH i 2CH, a zatim je uzimana njihova srednja vrednost za računanje EF.

Ejekciona frakcija (**EF**) merena je i računata po Simpsonovoj metodi.

Udarni volumen (**SV**) meren je kao produkt integrala brzine dobijenog pulsni Doppler-om izlaznog trakta leve komore u apikalnom preseku 5 šupljina (5CH) i površine izlaznog trakta leve komore, a zatim je indeksiran prema površini tela

$$\mathbf{SV\ index} = \mathbf{SV/BSA.}$$

Minutni volumen (**CO**) računat je po formuli:

$$\mathbf{CO} = \mathbf{SV \times SF}$$

gde je SF srčana frekvencija, a zatim je indeksiran prema površini tela

$$\mathbf{CO\ index} = \mathbf{CO/BSA.}$$

Frakcija skraćivanja (**FS**) računata je prema formuli:

$$(\mathbf{LVIDd-LVIDs})/\mathbf{LVIDd} \times 100.$$

Midwall frakcija skraćivanja (**MWFS**) računata je prema formuli:

$$((\mathbf{LVIDd+(hd/2)})-(\mathbf{LVIDs+(hs/2)}))/(\mathbf{LVIDd+(hd/2)})$$

gde je  $hd = IVSd + PLWd$ , a  $hs = IVSs + PLWs$ .

Srednja brzina kružnog skraćivanja miofibrila (**Vcf**) računata je po formuli:

$$\mathbf{Vcf} = (\mathbf{LVIDd-LVIDs})/\mathbf{LVIDd} \times \mathbf{ET} \times 100$$

gde je ET e젝ciono vreme leve komore.

***Parametri dijastolne funkcije***

Dijastolna funkcija evaluirana je prema preporukama Evropskog i Američkog urduženja za ehokardiografiju (EAE i ASE) (151).

Parametri transmitalnog protoka određivani su na 4CH preseku pulsni Doppler-om :

- maksimalna brzina ranog, brzog, punjenja leve komore - **E** talas transmitalnog protoka
- maksimalna brzine kasnog, sporog punjenja, pretkomorski doprinos punjenju leve komore - **A** talas transmitalnog protoka
- njihov međusobni odnos **E/A**



- deceleraciono vreme E talasa – **DTE** – određivano je kao vremenski interval između vrha E talasa i bazalne linije transmitralnog protoka.

Parametri dobijeni tkivnim Doppler-om na septalnom i lateralnom mitralnom anulusu:

- rana dijastolna brzina septalnog anulusa **e's**
- kasna dijastolna brzina septalnog anulusa **a's**
- njihov međusobni odnos **e's/ a's**
- rana dijastolna brzina lateralnog anulusa **e'l**
- kasna dijastolna brzina lateralnog anulusa **a'l**
- njihov međusobni odnos **e'l/ a'l**
- prosečna vrednost rane dijastolne anularne brzine **e'av** ( $e'av = (e's + e'l)/2$ )
- prosečna vrednost kasne dijastolne anularne brzine **a'av** ( $a'av = (a's + a'l)/2$ )
- međusobni odnos prosečnih anularnih brzina **e'av/ a'av**,
- zatim indeks punjenja leve komore, tj. odnos **E/e's, E/e'l** i **E/e'av** ( $E/e'av = (E/e's + E/e'l)/2$ ),
- izovolumetrijsko vreme relaksacije leve komore (**IVRT**) računato je kao vreme dobijeno od momenta zatvaranja aortnih do momenta otvaranja mitralnih kuspisa, dobijeno PW Doppler-om izlaznog trakta leve komore u apikalnoj poziciji 5CH .

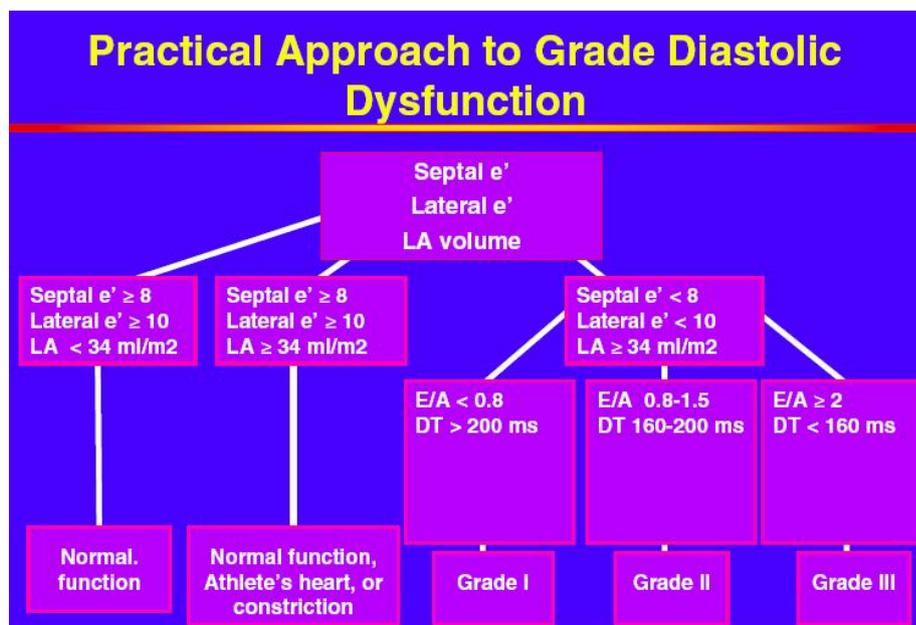
Procena postojanja ili odsustva znakova dijastolne disfunkcije vršena je po važećim preporukama za procenu dijastolne funkcije leve komore EAE i ASE (Slika 7) (151,170).

*Slika 7. Referentne vrednosti parametara dijastolne funkcije merene Doppler-om (151).*

Measurement	Age group (y)			
	16-20	21-40	41-60	>60
IVRT (ms)	50 ± 9 (32-68)	67 ± 8 (51-83)	74 ± 7 (60-88)	87 ± 7 (73-101)
E/A ratio	1.88 ± 0.45 (0.98-2.76)	1.53 ± 0.40 (0.73-2.33)	1.28 ± 0.25 (0.78-1.78)	0.96 ± 0.18 (0.6-1.32)
DT (ms)	142 ± 19 (104-180)	166 ± 14 (138-194)	181 ± 19 (143-219)	200 ± 29 (142-258)
Septal e' (cm/s)	14.9 ± 2.4 (10.1-19.7)	15.5 ± 2.7 (10.1-20.9)	12.2 ± 2.3 (7.6-16.8)	10.4 ± 2.1 (6.2-14.6)
Septal e'/a' ratio	2.4*	1.6 ± 0.5 (0.6-2.6)	1.1 ± 0.3 (0.5-1.7)	0.85 ± 0.2 (0.45-1.25)
Lateral e' (cm/s)	20.6 ± 3.8 (13-28.2)	19.8 ± 2.9 (14-25.6)	16.1 ± 2.3 (11.5-20.7)	12.9 ± 3.5 (5.9-19.9)
Lateral e'/a' ratio	3.1*	1.9 ± 0.6 (0.7-3.1)	1.5 ± 0.5 (0.5-2.5)	0.9 ± 0.4 (0.1-1.7)

U trudnoći dolazi do fizioloških promena mnogih ehokardiografskih parametara, a kako još uvek nisu jasno definisane referentne vrednosti istih u toku trudnoće, nama cilj nije bila procena stepena dijastolne disfunkcije nego poređenje svih parametara u odnosu na one kod žena sa

nekomplikovanom, tj. normotenzivnom trudnoćom. Vrednosti na slici 7 i na slici 8 važe za procenu dijastolne dis/funkcije kod netrudne populacije, ali su ovde date zbog lakšeg poređenja i boljeg sticanja uvida u odnosu na poklapanje ili odstupanje od istih. U našem istraživanju 96,4% ispitanica bile su starosne dobi od 21 do 40 godina, te korekcija vrednosti parametara po godinama svakako ne bi ni bila potrebna.



Slika 8. Dijagnostički algoritam za određivanje stepena dijastolne difunkcije (151)

### *Dimenzije i volumen leve pretkomore*

Dimenzije leve pretkomore merene su u parasternalnom uzdužnom preseku – antero-posteriorni dijametar (LA) i apikalnom 4CH preseku: LA major i LA minor prema preporukama Američkog udruženja za ehokardiografiju (170). Sistolni volumen leve pretkomore (LAVs) meren je u apikalnom 4CH preseku prema preporukama Evropskog udruženja za ehokardiografiju (151), a zatim je indeksiran prema površini tela

$$\text{LAVs index} = \text{LAVs}/\text{BSA}.$$

### *Parametri globalne funkcije leve komore*

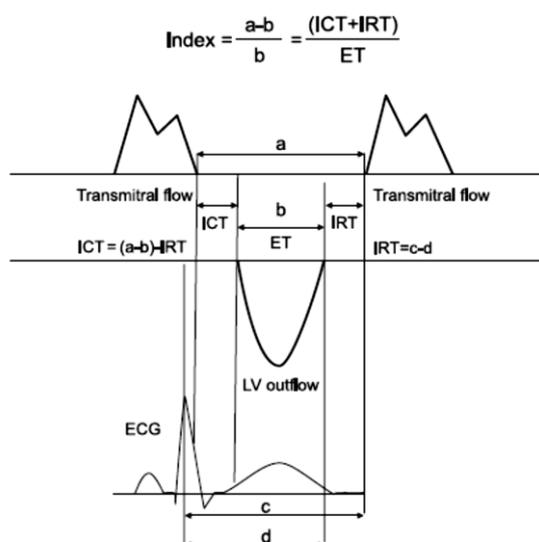
Globalna funkcija leve komore procenjivana je preko **Tei** indeksa (indeksa miokardne performanse - MPI), koji je računat po formuli:

$$\text{Tei index} = (\text{IVCT} + \text{IVRT})/\text{ET}$$

gde je **IVCT** – vreme izovolumetrijske kontrakcije leve komore koje je mereno od momenta zatvaranja mitralnih do momenta otvaranja aortnih kuspisa, dobijeno PW Doppler-om izlaznog trakta leve komore u apikalnoj poziciji 5CH ,

a **ET**– vreme ejekcije („istiskivanja“ krvi) leve komore, tj. vremenski interval od početka do kraja ejekcije leve komore, računat od momenta otvaranja do momenta zatvaranja aortnih kuspisa, takođe dobijen PW Doppler-om izlaznog trakta leve komore u apikalnoj poziciji 5CH.

IVCT i ET su parametri sistolne, dok je IVRT parametar dijastolne funkcije leve komore, te zbog toga Tei indeks predstavlja performansu globalne funkcije leve komore (172).



Slika 9. Merenje i računanje Tei indexa. ICT (IVCT) – izovolumetrijsko kontraktilno vreme; IRT (IVRT) – izovolumetrijsko relaksaciono vreme; ET – vreme ejekcije leve komore; Transmitral flow – transmitralni protok; LV outflow – protok u izlaznom traktu leve komore; ECG (EKG) - elektrokardiogram (172)

### **Parametri zidnog stresa, komorske i arterijske krutosti i srčanog rada**

End-sistolni meridian zidni stres leve komore (**ESS**) računat je po formuli:

$$\text{ESS} = (1,35 \times \text{SBP} \times \text{LVIDs}) / ((4 \times \text{PLWs}) \times (1 + (\text{PLWs}/\text{LVIDs})))$$

Komorska krutost, end-sistolna elastičnost leve komore (**Ees**) računata je prema formuli:

$$\text{Ees} = \text{MAP}/\text{ESVLV}$$

Parametar efektivne arterijske elastičnosti/krutosti (**Ea**) računat je po formuli:

$$\text{Ea} = \text{ESP}/\text{SV}$$

gde je ESP end-sistolni krvni pritisak, koji se računa po formuli:

$ESP = 0,9 \times SKP.$

Zatim je određivan njihov međusobni odnos (**Ea/Ees**).

Srčani rad (**CW**) računat je prema formuli:

$CW = CO \times MAP.$

### ***Utvrđivanje hemodinamskih parametara***

#### *Totalna vaskularna rezistenca*

Totalna vaskularna rezistenca određivala se po formuli:

$TVR = MAP/CO \times 80.$

Ostali paramteri, koji se ubrajaju u hemodinamske, kao što su SF, MAP, SV, SV index, CO, CO index, prethodno su navedeni i objašnjeno je njihovo računanje.

### **4.3.4. Utvrđivanje starosti trudnoće**

Utvrđivanje starosti trudnoće vršilo se na osnovu anamnestičkih podataka o datumu poslednje menstruacije i na osnovu ultrazvučnog nalaza fetusa i izveštaja nadležnog ginekologa - akušera. Ukoliko je postojala razlika veća od 7 dana između ova dva načina, kao validan uzimao se ultrazvučni nalaz fetusa.

### **4.3.5. Utvrđivanje zrelosti deteta na porođaju i termina završetka porođaja**

Utvrđivanje zrelosti deteta na porođaju, njegove telesne težine, Apgar bodovnog sistema, i termina završetka porođaja vršilo se na osnovu otpusnog pisma majke i otpusnog pisma deteta iz Klinike za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Vojvodine nakon porođaja, koje su porodilje donosile na uvid na kontrolnom pregledu 6 ili više nedelja posle porođaja. Porođajna težina bebe ispod 5 percentila poklapala se sa dijagnozom IUGR-a. Pretermijskim porođajem smatrao se porođaj pre 37. GN.

## **4.4. Mesto istraživanja**

Ispitivanje je sprovedeno na Klinici za kardiologiju Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici i Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu.

#### 4.5. Statistička obrada podataka

U disertaciji su korišćene deskriptivne statističke metode centralne tendencije (aritmetička sredina i medijana), mere varijabiliteta (standardna devijacija i interval varijacije) i pokazatelji strukture iskazani u procentima. Za poređenje srednjih vrednosti varijabli dve populacije korišten je T-test za nezavisne uzorke i Man-Vitnijev test. Povezanost kategorijskih varijabli ispitivana je pomoću Hi-kvadrat testa za tabele kontigencije ili pomoću Fišerovog testa. Razlike srednjih vrednosti numeričkih promenljivih na prvom pregledu i kontroli su ispitivane pomoću T-testa za zavisne uzorke i Vilkoksonovog testa ekvivalentnih parova. Određivanje uticaja promenljivih na ishod trudnoće vršio se pomoću univarijantne i multivarijantne binarne logističke regresije. Za ispitivanje povezanosti između nezavisnih promenljivih korišćen je Pearsonov koeficijent korelacije, gde se smatra za značajnu povezanost kada je stepen korelacije  $r > \pm 0,4$ .

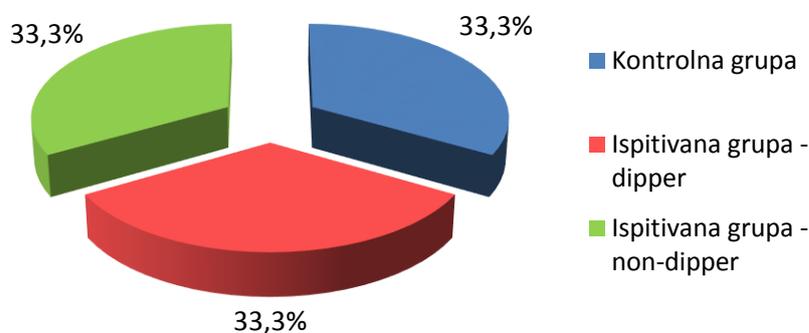
U svim testovima izražen je dobijeni nivo statističke značajnosti, kojom se smatra vrednost  $p < 0,05$ . Podaci su uneti u posebno kreiranu bazu podataka, a statistička obrada je urađena uz pomoć programa SPSS. Rezultati su prikazani putem grafikona i tabela uz tekstualni komentar.

## 5. REZULTATI

### 5.1. Podela ispitanica po grupama

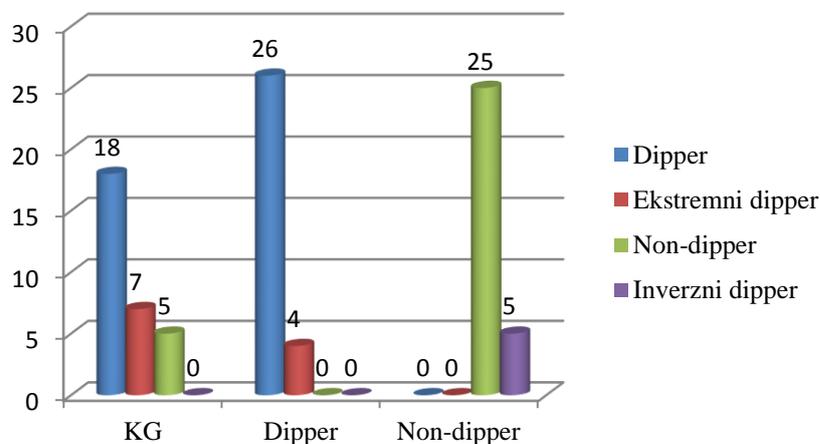
U istraživanju je učestvovalo 90 ispitanica. Ispitanice su podeljene u dve grupe:

1. Ispitivana grupa – ispitanice sa gestacijskom hipertenzijom (n=60)
  - a) Dipper podgrupa (n=30)
  - b) Non-dipper podgrupa (n=30)
2. Kontrolna grupa – normotenzivne ispitanice (n=30)



Grafikon 1. Podela ispitanica po grupama

U dipper podgrupi bilo je 26 ispitanica sa dipper odnosom dnevno-noćnog arterijskog krvnog pritiska i 4 ekstremnih dippera. U podgrupi non-dippera bilo je 25 non-dippera i 5 inverznih dippera. U kontrolnoj grupi bilo je 18 dippera, 5 non-dippera i 7 ekstremnih dippera (Grafikon 2).



Grafikon 2. Podela ispitanica po 24-h profilu krvnog pritiska

## 5.2. Demografski parametri i objektivni nalaz na pregledu

Analizom srednjih vrednosti pokazano je da su se ispitivana i kontrolna grupa razlikovale sa statističkom značajnošću u težini ( $p=0,015$ ), BMI ( $p=0,004$ ), BSA ( $p=0,028$ ), kao i svim vrednostima arterijskog krvnog pritiska merenog prilikom pregleda ( $p<0,0005$ ). U srčanoj frekvenci nije bilo statistički značajne razlike. Grupe su bile homogene i po životnoj dobi (Tabela 2).

Tabela 2. Poređenje grupa po demografskim i parametrima objektivnog nalaza

Grupe	Normotenzivne (n=30)	Hipertenzivne (n=60)	p
Godine života	29,27 ± 5,47	30,87 ± 5,51	0,196
GN na pregledu	34,28±3,81	33,58±3,64	0,204
Visina (cm)	167,43 ± 5,79	166,92 ± 5,85	0,693
Težina (kg)	78,43 ± 12,96	87,08 ± 16,81	<b>0,015</b>
BSA (m <sup>2</sup> )	1,90 ± 0,16	2,00 ± 0,20	<b>0,028</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,94 ± 4,19	31,16 ± 5,15	<b>0,004</b>
KPs leva (mmHg)	111,33 ± 5,71	153,67 ± 11,85	< <b>0,0005</b>
KPs desna (mmHg)	111,67 ± 6,205	153,05 ± 9,938	< <b>0,0005</b>
KPd leva (mmHg)	70,67 ± 5,529	97,1 ± 8,629	< <b>0,0005</b>
KPd desna (mmHg)	71,5 ± 6,03	96,25 ± 7,45	< <b>0,0005</b>
Razl. leva/desna ruka	1 (3,3%)	29 (48,3%)	< <b>0,0005</b>
SF (o/min)	85,5 ± 10,51	89,08 ± 11,83	0,164

Analizom srednjih vrednosti unutar ispitivane (hipertenzivne) grupe pokazano je da su se podgrupe dipper i non-dipper razlikovale sa statističkom značajnošću u srčanoj frekvenci ( $p=0,021$ ), kao i u broju ispitanica koje su imali različite vrednosti krvnog pritiska na levoj i desnoj ruci ( $p<0,0005$ ). Po svim ostalim parametrima podgrupe su bile homogene (Tabela 3).

Tabela 3. Poređenje podgrupa po demografskim i parametrima objektivnog nalaza

Grupa	Dipper (n=30)	Non-dipper (n=30)	p
Godine života	30,57 ± 5,594	31,17 ± 5,503	0,675
GN na pregledu	34,01±3,27	33,77±4,01	0,586
Visina (cm)	165,9 ± 5,75	167,93 ± 5,872	0,179
Težina (kg)	87,9 ± 18,516	86,27 ± 15,188	0,688
BSA (m <sup>2</sup> )	2,004 ± 0,221	2,000 ± 0,1942	0,932
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31,822 ± 5,72	30,506 ± 4,50	0,297
KPs leva (mmHg)	152 ± 11,715	155,33 ± 11,958	0,210
KPs desna (mmHg)	151,93 ± 9,436	154,17 ± 9,385	0,310
KPd leva (mmHg)	95,7 ± 8,941	98,5 ± 8,216	0,163

Grupa	Dipper (n=30)	Non-dipper (n=30)	p
KPd desna (mmHg)	94,67 ± 7,303	98,83 ± 6,783	0,064
Razlika leva/desna ruka	10 (33,3%)	19 (63,3%)	< <b>0,0005</b>
SF (o/min)	92,47 ± 14,244	85,7 ± 7,653	<b>0,021</b>

### 5.3. Faktori rizika

Od svih faktora rizika koji su praćeni, dobijena je veoma značajna statistička razlika između kontrolne (normotenzivne) i ispitivane (hipertenzivne) grupe u gojaznosti i porodičnoj anamnezi za postojanje hipertenzije (Tabela 4).

Tabela 4. Poređenje grupa po faktorima rizika

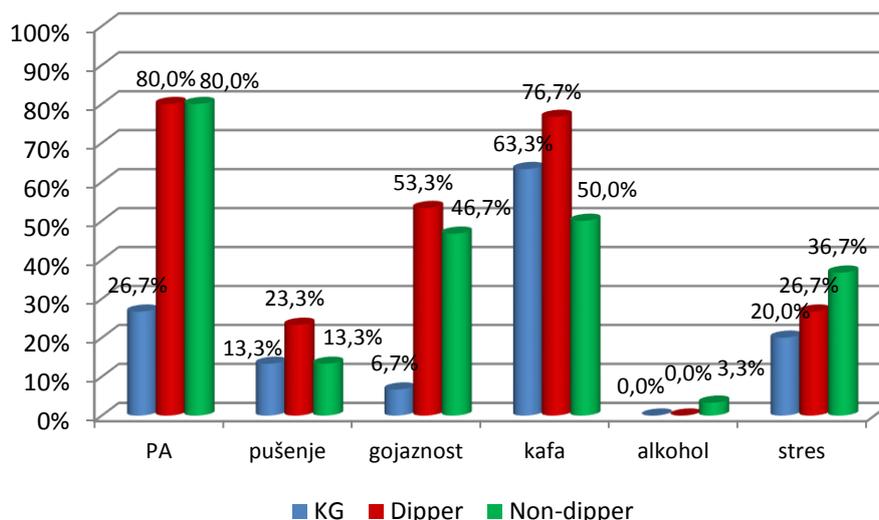
Grupa	Normotenzivne (n=30)	Hipertenzivne (n=60)	p
Porodična anamneza	8 (26,7%)	48 (80%)	< <b>0,0005</b>
Pušenje u trudnoći	4 (13,3%)	11 (18,3%)	0,765
Gojaznost	2 (6,7%)	30 (50%)	< <b>0,0005</b>
Kafa	19 (63,3%)	38 (63,3%)	1
Alkohol	0 (0%)	1 (1,7%)	1
Stres	6 (20%)	19 (31,7%)	0,36

Poređenjem ispitivanih podgrupa dipper i non-dippera dobijena je značajna statistička razlika u konzumiranju kafe u korist dipper podgrupe 76,7% vs 50% (p=0,032). Po svim ostalim faktorima rizika nije bilo značajnih statističkih razlika između dipper i non-dipper podgrupe (Tabela 5).

Tabela 5. Poređenje ispitivanih podgrupa po faktorima rizika

Grupa	Dipper (n=30)	Non-dipper (n=30)	p
Porodična anamneza	24 (80%)	24 (80%)	1
Pušenje u trudnoći	7 (23,3%)	4 (13,3%)	0,317
Gojaznost	16 (53,3%)	14 (46,7%)	0,796
Kafa	23 (76,7%)	15 (50%)	<b>0,032</b>
Alkohol	0 (0%)	1 (3,3%)	0,313
Stres	8 (26,7%)	11 (36,7%)	0,579





Grafikon 3. Učestalost faktora rizika

#### 5.4. Subjektivne tegobe i pojava otoka

Analizom učestalosti pojave subjektivnih tegoba i otoka između ispitivane i kontrolne grupe ustanovljena je značajna statistička razlika kod bola u epigastrijumu ( $p=0,036$ ), nesаницe ( $p=0,002$ ), glavobolje ( $p=0,017$ ), otoka lica ( $p<0,0005$ ), otoka šaka ( $p<0,0005$ ) i otoka potkolenica ( $p<0,0005$ ). Po ostalim subjektivnim tegobama grupe su bile homogene (Tabela 6).

Tabela 6. Poređenje grupa po subjektivnim tegobama i prisustvu otoka

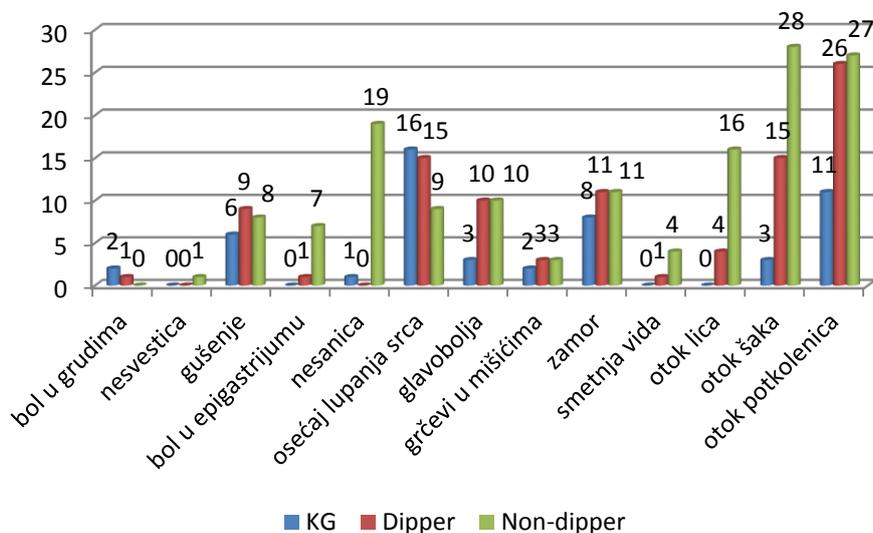
Grupa	Normotenzivne (n=30)	Hipertenzivne (n=60)	p
Bol u grudima	2 (6,7%)	1 (1,7%)	0,213
Nesvestica	0 (0%)	1 (1,7%)	0,477
Gušenje	6 (20%)	17 (28,3%)	0,55
Bol u epigastrijumu	0 (0%)	8 (13,3%)	<b>0,036</b>
Nesаницa	1 (3,3%)	19 (31,7%)	<b>0,002</b>
Osećaj lupanja srca	16 (53,3%)	24 (40%)	0,33
Glavobolja	3 (10%)	20 (33,3%)	<b>0,017</b>
Grčevi u mišićima	2 (6,7%)	6 (10%)	0,6
Zamor	8 (26,7%)	22 (36,7%)	0,477
Smetnje vida	0 (0%)	5 (8,3%)	0,104
Otok lica	0 (0%)	20 (33,3%)	<b>&lt; 0,0005</b>
Otok šaka	3 (10%)	43 (71,7%)	<b>&lt; 0,0005</b>
Otok potkolenica	11 (36,7%)	53 (88,3%)	<b>&lt; 0,0005</b>

Analizom učestalosti pojave subjektivnih tegoba između ispitivanih podgrupa (dipper i non-dipper) ustanovljena je značajna statistička razlika kod bola u epigastrijumu ( $p=0,023$ ) i nesаницe

( $p < 0,0005$ ), kao i otoka lica ( $p = 0,001$ ) i otoka šaka ( $p < 0,0005$ ). Po ostalim subjektivnim tegobama i prisustvu otoka potkolenica grupe su bile homogene (Tabela 7).

Tabela 7. Poređenje ispitivanih podgrupa po subjektivnim tegobama

Grupa	Dipper (n=30)	Non-dipper (n=30)	p
Bol u grudima	1 (3,3%)	0 (0%)	0,313
Nesvestica	0 (0%)	1 (3,3%)	0,313
Gušenje	9 (30%)	8 (26,7%)	1
Bol u epigastrijumu	1 (3,3%)	7 (23,3%)	<b>0,023</b>
Nesanica	0 (0%)	19 (63,3%)	<b>&lt;0,0005</b>
Osećaj lupanja srca	15 (50%)	9 (30%)	0,188
Glavobolja	10 (33,3%)	10 (33,3%)	1
Grčevi u mišićima	3 (10%)	3 (10%)	1
Zamor	11 (36,7%)	11 (36,7%)	1
Smetnje vida	1 (3,3%)	4 (13,3%)	0,161
Otok lica	4 (13,3%)	16 (53,3%)	<b>0,001</b>
Otok šaka	15 (50%)	28 (93,3%)	<b>&lt;0,0005</b>
Otok potkolenica	26 (86,7%)	27 (90%)	0,688



Grafikon 4. Učestalost subjektivnih tegoba i pojave otoka

## 5.5. Terapija

Sve hipertenzivne pacijentkinje bile su na terapiji Metildopom  $4 \pm 3$  dana do momenta pregleda kada im je po potrebi korigovana terapija, a kod 10% ispitanica u terapiju je uključen i Nifelat.

### 5.6. Nalaz ambulatornog 24-h monitoringa krvnog pritiska

Analizom srednjih vrednosti ispitivane (hipertenzivne) i kontrolne (normotenzivne) grupe u nalazu 24-h monitoringa krvnog pritiska pokazano je da se po svim parametrima ove grupe razlikuju sa statističkom značajnošću ( $p < 0,0005$ ), osim po parametrima srčane frekvence (Tabela 8).

Tabela 8. Poređenje grupa po parametrima ambulatornog 24-h monitoringa KP

Grupe	Normotenzivne (n=30)	Hipertenzivne (n=60)	p
KPs prosek dan (mmHg)	118,3 ± 5,615	142,83 ± 9,091	< <b>0,0005</b>
KPs prosek noć (mmHg)	103,7 ± 7,230	131,175 ± 13,125	< <b>0,0005</b>
KPd prosek dan (mmHg)	71,07 ± 4,828	90,72 ± 6,904	< <b>0,0005</b>
KPd prosek noć (mmHg)	58,63 ± 3,7	79,2 ± 11,672	< <b>0,0005</b>
KPs max dan (mmHg)	130,5 ± 7,05	161,93 ± 12,893	< <b>0,0005</b>
KPs max noć (mmHg)	115,43 ± 6,252	146,47 ± 16,775	< <b>0,0005</b>
KPd max dan (mmHg)	80,23 ± 5,716	103,6 ± 8,954	< <b>0,0005</b>
KPd max noć (mmHg)	67,8 ± 5,142	92,62 ± 12,362	< <b>0,0005</b>
KPs min dan (mmHg)	106,67 ± 6,321	123,38 ± 8,133	< <b>0,0005</b>
KPs min noć (mmHg)	92,7 ± 8,318	114,7 ± 12,206	< <b>0,0005</b>
KPd min dan (mmHg)	62,43 ± 5,315	77,28 ± 8,952	< <b>0,0005</b>
KPd min noć (mmHg)	48,77 ± 5,056	65,85 ± 12,63	< <b>0,0005</b>
SF max (o/min)	136,77 ± 14,438	137,23 ± 21,057	0,913
SF min (o/min)	62,23 ± 6,74	65,93 ± 9,178	0,053
SF prosek (o/min)	89,7 ± 12,338	89,02 ± 10,31	0,782
MAP(mmHg)	86,811 ± 4,700	108,088 ± 6,525	< <b>0,0005</b>

Analizom srednjih vrednosti ispitivanih podgrupa (dipper i non-dipper) u nalazu 24-h monitoringa krvnog pritiska ustanovljena je značajna statistička razlika kod prosečnog, maksimalnog i minimalnog noćnog sistolnog, dnevnog i noćnog dijastolnog krvnog pritiska, kao i kod MAP. Po ostalim parametrima grupe su bile homogene (Tabela 9).

Tabela 9. Poređenje podgrupa po parametrima ambulatornog 24-h monitoringa KP

Grupa	Dipper (n=30)	Non-dipper (n=30)	p
KPs prosek dan (mmHg)	141,73 ± 9,663	143,93 ± 8,501	0,296
KPs prosek noć (mmHg)	122,48 ± 10,079	139,867 ± 9,623	< <b>0,0005</b>
KPd prosek dan (mmHg)	86,93 ± 4,727	94,5 ± 6,709	< <b>0,0005</b>

<b>Grupa</b>	<b>Dipper (n=30)</b>	<b>Non-dipper (n=30)</b>	<b>p</b>
KPd prosek noć (mmHg)	69,9 ± 6,105	88,5 ± 7,807	< <b>0,0005</b>
KPs max dan (mmHg)	160,8 ± 14,133	163,07 ± 11,653	0,441
KPs max noć (mmHg)	137,67 ± 14,523	155,27 ± 14,191	< <b>0,0005</b>
KPd max dan (mmHg)	100,23 ± 8,203	106,97 ± 8,508	<b>0,001</b>
KPd max noć (mmHg)	83,83 ± 8,655	101,4 ± 8,74	< <b>0,0005</b>
KPs min dan (mmHg)	122,2 ± 7,36	124,57 ± 8,803	0,229
KPs min noć (mmHg)	106,93 ± 8,271	122,47 ± 10,484	< <b>0,0005</b>
KPd min dan (mmHg)	72,7 ± 7,077	81,87 ± 8,337	< <b>0,0005</b>
KPd min noć (mmHg)	56,27 ± 7,071	75,43 ± 9,194	< <b>0,0005</b>
SF max (o/min)	140,87 ± 15,778	133,6 ± 25,017	0,142
SF min (o/min)	65,97 ± 9,008	65,9 ± 9,499	0,976
SF prosek (o/min)	89,83 ± 11,922	88,2 ± 8,527	0,569
MAP(mmHg)	105,2 ± 5,151	110,977 ± 6,545	< <b>0,0005</b>

### 5.7. Amplitude pritisaka

Amplituda 1 = Prosečni sistolni dnevni KP - Prosečni dijastolni dnevni KP

Amplituda 2 = Prosečni sistolni noćni KP - Prosečni dijastolni noćni KP

Kontrolna i ispitivana grupa se značajno statistički razlikuju u dnevnoj amplitudi krvnog pritiska ( $p=0,001$ ) i noćnoj ( $p<0,0005$ ), (Tabela 10).

*Tabela 10. Amplitude krvnog pritiska ispitivane i kontrolne grupe*

	<b>Grupa</b>	<b>N</b>	<b>AS</b>	<b>SD</b>	<b>p</b>
Amplituda 1	Normotenzivne	30	47,233	4,215	<b>0,001</b>
	Hipertenzivne	60	52,116	8,679	
Amplituda 2	Normotenzivne	30	45,066	5,871	< <b>0,0005</b>
	Hipertenzivne	60	51,975	8,045	

Kontrolna i ispitivana dipper podgrupa se značajno statistički razlikuju u dnevnoj amplitudi krvnog pritiska ( $p<0,0005$ ) i noćnoj ( $p<0,0005$ ), (Tabela 11).

Tabela 11. Amplitude krvnog pritiska kontrolne grupe i dipper podgrupe

	Grupa	N	AS	SD	p
Amplituda 1	Normotenzivne	30	47,233	4,215	< 0,0005
	Dipper	30	54,8	9,36	
Amplituda 2	Normotenzivne	30	45,066	5,871	< 0,0005
	Dipper	30	52,583	8,374	

Kontrolna i ispitivana non-dipper podgrupa značajno se statistički razlikuju u noćnoj amplitudi krvnog pritiska ( $p=0,001$ ), a ne razlikuju u dnevnoj ( $p=0,152$ ), (Tabela 12).

Tabela 12. Amplitude krvnog pritiska kontrolne grupe i non-dipper podgrupe

	Grupa	N	AS	SD	p
Amplituda 1	Normotenzivne	30	47,233	4,215	0,152
	Non-dipper	30	49,433	7,118	
Amplituda 2	Normotenzivne	30	45,066	5,871	0,001
	Non-dipper	30	51,366	7,796	

Ispitivana dipper i non-dipper podgrupa se razlikuju sa statističkom značajnošću u dnevnoj amplitudi krvnog pritiska ( $p=0,015$ ), a ne razlikuju u noćnoj ( $p=0,563$ ), (Tabela 13).

Tabela 13. Amplitude krvnog pritiska dipper i non-dipper podgrupe

	Grupa	N	AS	SD	p
Amplituda 1	Dipper	30	54,8	9,36	0,015
	Non-dipper	30	49,433	7,118	
Amplituda 2	Dipper	30	52,583	8,374	0,563
	Non-dipper	30	51,366	7,796	

## 5.8. Ehokardiografski nalaz

Poređenjem ehokardiografskih nalaza ispitivane i kontrolne grupe dobijene su značajne statističke razlike u sledećim parametrima: EF ( $p=0,002$ ), s's ( $p=0,001$ ), s'l ( $p<0,0005$ ), RWT ( $p<0,0005$ ), IVSd ( $p<0,0005$ ), PLWd ( $p<0,0005$ ), LAmajor ( $p=0,009$ ), LAminor ( $p=0,026$ ), LAVs ( $p<0,0005$ ), LAVs index ( $p<0,0005$ ), E ( $p=0,001$ ), A ( $p=0,009$ ), E/A ( $p<0,0005$ ), DTE ( $p<0,0005$ ), e's ( $p<0,0005$ ), e'l ( $p<0,0005$ ), E/e'av ( $p=0,003$ ), e's/a's ( $p=0,003$ ), e'l/a'l ( $p<0,0005$ ), e'av/a'av ( $p<0,0005$ ), IVRT ( $p<0,0005$ ), IVCT ( $p<0,0005$ ), ET ( $p=0,002$ ), Tei index ( $p<0,0005$ ), SI ( $p=0,001$ ), CO ( $p=0,028$ ), ESS ( $p<0,0005$ ), ESS index ( $p=0,002$ ), Ea ( $p=0,021$ ), Ees ( $p=0,017$ ), CW ( $p<0,0005$ ), CW index ( $p<0,0005$ ), mass ( $p<0,0005$ ), mass index ( $p<0,0005$ ) i TVR ( $p<0,0005$ ) (Tabela 14).

Zbog bolje preglednosti ehokardiografski parametri uslovno su podeljeni po morfologiji, geometriji, sistolnoj, dijastolnoj, globalnoj funkciji, mada su određeni parametri zajednički za više ehokardiografskih karakteristika leve komore.

*Tabela 14. Poređenje grupa po parametrima ehokardiografskog nalaza*

*a. Parametri morfologije i geometrijskog remodelinga leve komore*

<b>Grupe</b>	<b>Normotenzivne (n=30)</b>	<b>Hipertenzivne (n=60)</b>	<b>p</b>
LVIDd (cm)	4,823 ± 0,2849	4,803 ± 0,3047	0,765
LVIDs (cm)	2,78 ± 0,3305	2,85 ± 0,3387	0,354
IVSd (cm)	0,883 ± 0,0834	1,06 ± 0,0906	<b>&lt; 0,0005</b>
IVSs (cm)	1,1817 ± 0,090	1,187 ± 0,0863	0,786
PLWd (cm)	0,883 ± 0,0791	1,06 ± 0,0924	<b>&lt; 0,0005</b>
PLWs (cm)	1,3433 ± 0,0626	1,3857 ± 0,08458	<b>0,017</b>
RWT	0,367 ± 0,0290	0,442 ± 0,0402	<b>&lt; 0,0005</b>
mass (g)	143,6 ± 13,662	178,22 ± 25	<b>&lt; 0,0005</b>
mass index (g/m <sup>2</sup> )	75,431 ± 4,270	89,368 ± 11,589	<b>&lt; 0,0005</b>
SI (%)	51,3 ± 9,370	56,698 ± 4,965	<b>0,001</b>

*b. Parametri sistolne funkcije*

<b>Grupe</b>	<b>Normotenzivne (n=30)</b>	<b>Hipertenzivne (n=60)</b>	<b>p</b>
EDVLV (ml)	95,83 ± 20,968	100,2 ± 22,205	0,373
ESVLV (ml)	34,15 ± 7,7606	37,308 ± 8,3423	0,087
EF (%)	64,33 ± 1,826	62,8 ± 2,791	<b>0,002</b>
SV (ml)	61,683 ± 14,816	62,892 ± 14,706	0,715
SV index (ml/m <sup>2</sup> )	32,26 ± 6,982	31,501 ± 1,149	0,634
s's (m/s)	0,098 ± 0,014	0,0878 ± 0,0097	<b>0,001</b>
s'l (m/s)	0,112 ± 0,013	0,0962 ± 0,0148	<b>&lt; 0,0005</b>
CO (l/min)	5,683 ± 0,8016	6,13 ± 1,044	<b>0,028</b>
CO index (l/min/m <sup>2</sup> )	2,984 ± 0,3353	3,089 ± 0,594	0,285
FS (%)	42,5 ± 5,36	40,7 ± 5,68	0,161
MWFS (%)	29,1822 ± 4,3823	29,4686 ± 4,3322	0,769
Vcf (cirkum/s)	1,4182 ± 0,1957	1,4102 ± 0,2067	0,86

*c. Parametri dijastolne funkcije*

<b>Grupe</b>	<b>Normotenzivne (n=30)</b>	<b>Hipertenzivne (n=60)</b>	<b>p</b>
E (m/s)	0,9293 ± 0,1850	0,8005 ± 0,133	<b>0,001</b>
A (m/s)	0,6647 ± 0,1488	0,7532 ± 0,147	<b>0,009</b>
E/A	1,411 ± 0,2107	1,099 ± 0,258	<b>&lt; 0,0005</b>
DTE (ms)	157,6 ± 18,444	176,72 ± 23,446	<b>&lt; 0,0005</b>
e's (m/s)	0,1157 ± 0,02402	0,0937 ± 0,021	<b>&lt; 0,0005</b>
a's (m/s)	0,0843 ± 0,01832	0,0818 ± 0,015	0,491

e's/a's	1,404 ± 0,3237	1,17619 ± 0,331	<b>0,003</b>
e'l (m/s)	0,1487 ± 0,03267	0,11 ± 0,025	<b>&lt; 0,0005</b>
a'l (m/s)	0,0927 ± 0,01856	0,0893 ± 0,016	0,395
e'l/a'l	1,627 ± 0,3408	1,2538 ± 0,3053	<b>&lt; 0,0005</b>
e'av/a'av	1,51 ± 0,31	1,21 ± 0,28	<b>&lt; 0,0005</b>
E/e'av	7,151 ± 1,252	8,0395 ± 1,3035	<b>0,003</b>
IVRT (ms)	60,067 ± 4,5481	78,148 ± 12,420	<b>&lt; 0,0005</b>

*d. Parametri leve pretkomore*

<b>Grupe</b>	<b>Normotenzivne (n=30)</b>	<b>Hipertenzivne (n=60)</b>	<b>p</b>
LA (cm)	3,24 ± 0,3286	3,375 ± 0,545	0,216
LAmajor (cm)	4,823 ± 0,4321	5,068 ± 0,403	<b>0,009</b>
LAmminor (cm)	3,467 ± 0,3689	3,637 ± 0,317	<b>0,026</b>
LAVs (ml)	40,4 ± 7,472	52,52 ± 7,828	<b>&lt; 0,0005</b>
LAVs index (ml/m <sup>2</sup> )	21,199 ± 3,535	26,290 ± 3,499	<b>&lt; 0,0005</b>

*e. Parametri globalne funkcije, zidnog stresa i krutosti leve komore, srčanog rada i totalna vaskularna rezistenca*

<b>Grupe</b>	<b>Normotenzivne (n=30)</b>	<b>Hipertenzivne (n=60)</b>	<b>p</b>
Tei index	0,3662 ± 0,0222	0,4816 ± 0,0558	<b>&lt; 0,0005</b>
IVCT (ms)	49,9 ± 6,0421	61,132 ± 9,876	<b>&lt; 0,0005</b>
ET (ms)	300,17 ± 16,148	289,28 ± 14,421	<b>0,002</b>
ESS (dyne/cm <sup>2</sup> )	55,932 ± 9,4266	67,179 ± 12,744	<b>&lt; 0,0005</b>
ESS index (dyne/cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	29,40 ± 4,73	33,74 ± 6,54	<b>0,002</b>
Vcf/ESS	0,026±0,008	0,022±0,007	<b>0,014</b>
Ees (mmHg/ml)	2,665 ± 0,6027	3,0475 ± 0,7508	<b>0,017</b>
Ea (mmHg/ml)	1,853 ± 0,6327	2,163 ± 0,5722	<b>0,021</b>
Ea/Ees	0,7071 ± 0,2296	0,71403 ± 0,09601	0,841
CW (mmHg*l/min)	493,821 ± 78,181	660,62 ± 108,32	<b>&lt; 0,0005</b>
CWindex (mmHg*l/min/m <sup>2</sup> )	259,018 ± 31,42	333,186 ± 62,98	<b>&lt; 0,0005</b>
TVR (dyne*s <sup>-1</sup> *cm <sup>-5</sup> )	1170,43 ± 157,042	1390,22 ± 286,45	<b>&lt; 0,0005</b>

Poređenje parametara ehokardiografskih nalaza kontrolne grupe i ispitivanih podgrupa (dipper i non-dipper), kao i poređenje unutar ispitivane (hipertenzivne) grupe prikazano je u Tabeli 15. Poređenjem hipertenzivne dipper i non-dipper podgrupe dobijene su značajne statističke razlike u sledećim parametrima: EF (p=0,03), EDVLV (p=0,007), ESVLV (p=0,031), SV (p=0,005), SV index (p=0,003), s's (p< 0,0005), s'l (p< 0,0005), PLW (p=0,04), LAVs (p=0,002), LAVs index (p< 0,0005), Tei index (p=0,018), CO (p< 0,0005), CO index (p<0,0005), Ea (p=0,007), Ees (p=0,007), CW (p< 0,0005), CW index (p< 0,0005) i TVR (p<0,0005).

Tabela 15. Poređenje kontrolne grupe i ispitivanih podgrupa po parametrima ehokardiografskog nalaza

a. Parametri morfologije i geometrijskog remodelinga leve komore

Grupa	Kontr. gr. (n=30)	Dipper (n=30)	Non-dipper (n=30)	p1	p2	p3
LVIDd (cm)	4,82 ± 0,28	4,85 ± 0,3	4,75 ± 0,3	0,697	0,364	0,196
LVIDs (cm)	2,78 ± 0,33	2,81 ± 0,34	2,88 ± 0,33	0,674	0,238	0,445
IVSd (cm)	0,88 ± 0,08	1,04 ± 0,08	1,08 ± 0,08	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>	0,079
IVSs (cm)	1,18 ± 0,09	1,18 ± 0,08	1,19 ± 0,08	0,695	0,609	0,579
PLWd (cm)	0,88 ± 0,07	1,03 ± 0,08	1,08 ± 0,09	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>0,04</b>
PLWs (cm)	1,34 ± 0,06	1,39 ± 0,09	1,37 ± 0,06	<b>0,007</b>	0,152	0,187
RWT	0,36 ± 0,02	0,42 ± 0,03	0,45 ± 0,04	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>0,003</b>
mass (g)	143,6 ± 13,6	178,7 ± 22,6	177,7 ± 27,5	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>	0,847
mass index (g/m <sup>2</sup> )	75,43 ± 4,2	89,59 ± 10,3	89,14 ± 12,8	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>	0,86
SI (%)	51,3 ± 9,3	56,8 ± 4,4	56,59 ± 5,5	<b>0,002</b>	<b>0,003</b>	0,908

b. Parametri sistolne funkcije

Grupa	Kontr. gr. (n=30)	Dipper (n=30)	Non-dipper (n=30)	p1	p2	p3
EDVLV (ml)	95,83 ± 20,9	107,7 ± 23,3	92,67 ± 18,4	<b>0,031</b>	0,561	<b>0,007</b>
ESVLV (ml)	34,15 ± 7,7	39,56 ± 9,3	35,05 ± 6,5	<b>0,01</b>	0,664	<b>0,031</b>
EF (%)	64,33 ± 1,8	63,5 ± 2,7	62,1 ± 2,7	0,193	<b>0,001</b>	<b>0,03</b>
SV (ml)	61,68 ± 14,8	68,16 ± 14,8	57,61 ± 12,7	0,08	0,269	<b>0,005</b>
SV index (ml/m <sup>2</sup> )	32,26 ± 6,9	34,193 ± 7,3	28,8 ± 5,9	0,272	0,052	<b>0,003</b>
s's (m/s)	0,09 ± 0,01	0,09 ± 0,01	0,08 ± 0,01	0,109	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>
s'l (m/s)	0,11 ± 0,01	0,10 ± 0,01	0,08 ± 0,01	<b>0,019</b>	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>
CO (l/min)	5,683 ± 0,8	6,79 ± 0,8	5,46 ± 0,8	<b>&lt; 0,0005</b>	0,294	<b>&lt; 0,0005</b>
CO index (l/min/m <sup>2</sup> )	2,98 ± 0,3	3,43 ± 0,5	2,74 ± 0,4	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>0,043</b>	<b>&lt; 0,0005</b>
FS (%)	42 ± 5	42 ± 5	39 ± 5	0,726	<b>0,036</b>	0,079
MWFS (%)	29,18 ± 4,38	30,31 ± 4,34	28,61 ± 4,22	0,311	0,615	0,131
Vcf (cirkum/s)	1,41 ± 0,19	1,44 ± 0,21	1,37 ± 0,19	0,571	0,382	0,152

c. Parametri dijastolne funkcije

Grupa	Kontr. gr. (n=30)	Dipper (n=30)	Non-dipper (n=30)	p1	p2	p3
E (m/s)	0,92 ± 0,18	0,83 ± 0,13	0,76 ± 0,13	<b>0,014</b>	<b>&lt; 0,0005</b>	0,114
A (m/s)	0,66 ± 0,14	0,74 ± 0,14	0,75 ± 0,15	<b>0,034</b>	<b>0,016</b>	0,762
E/A	1,41 ± 0,21	1,14 ± 0,25	1,05 ± 0,25	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>	0,128
DTE (ms)	157,6 ± 18,4	178,2 ± 24,4	175,2 ± 22,7	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>0,003</b>	0,603
e's (m/s)	0,11 ± 0,02	0,09 ± 0,02	0,09 ± 0,02	<b>0,002</b>	<b>&lt; 0,0005</b>	0,209
a's (m/s)	0,084 ± 0,01	0,081 ± 0,01	0,082 ± 0,01	0,429	0,692	0,692
e's/a's	1,4 ± 0,32	1,22 ± 0,29	1,13 ± 0,36	<b>0,035</b>	<b>0,002</b>	0,283
e'l (m/s)	0,148 ± 0,03	0,114 ± 0,02	0,105 ± 0,02	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>	0,202
a'l (m/s)	0,092 ± 0,01	0,091 ± 0,01	0,087 ± 0,01	0,825	0,211	0,303
e'l/a'l	1,62 ± 0,34	1,27 ± 0,28	1,23 ± 0,32	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>	0,62
e'av/a'av	1,51 ± 0,31	1,24 ± 0,25	1,18 ± 0,3	<b>0,001</b>	<b>&lt; 0,0005</b>	0,371



E/e'av	7,15 ± 1,25	8,06 ± 1,52	8,01 ± 1,05	<b>0,008</b>	<b>0,011</b>	0,887
IVRT (ms)	60,06 ± 4,5	75,96 ± 12,3	80,33 ± 12,2	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>	0,107

*d. Parametri leve pretkomore*

Grupa	Kontr. gr. (n=30)	Dipper (n=30)	Non-dipper (n=30)	p1	p2	p3
LA (cm)	3,24 ± 0,3	3,38 ± 0,7	3,36 ± 0,3	0,258	0,317	0,895
LAmajor (cm)	4,82 ± 0,4	5,11 ± 0,3	5,02 ± 0,4	<b>0,008</b>	0,065	0,402
LAmminor (cm)	3,46 ± 0,3	3,65 ± 0,3	3,62 ± 0,2	<b>0,035</b>	0,081	0,702
LAVs (ml)	40,4 ± 7,4	55,5 ± 5,9	49,5 ± 8,3	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>0,002</b>
LAVs index (ml/m <sup>2</sup> )	21,19 ± 3,5	27,83 ± 2,9	24,75 ± 3,3	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>

*e. Parametri globalne funkcije, zidnog stresa i krutosti leve komore, srčanog rada i totalna vaskularna rezistenca*

Grupa	Kontr. gr. (n=30)	Dipper (n=30)	Non-dipper (n=30)	p1	p2	p3
Tei index	0,36 ± 0,02	0,46 ± 0,04	0,49 ± 0,06	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>0,018</b>
IVCT (ms)	49,9 ± 6,0	59,79 ± 6,1	62,46 ± 12,5	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>	0,242
ET (ms)	300,1 ± 16,1	290,6 ± 9,2	287,9 ± 18,2	<b>0,017</b>	<b>0,002</b>	0,479
ESS (dyne/cm <sup>2</sup> )	55,9 ± 9,4	64,8 ± 12,8	69,4 ± 12,3	<b>0,004</b>	<b>&lt; 0,0005</b>	0,129
ESS index (dyne/cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	29,4 ± 4,7	32,5 ± 6,4	34,9 ± 6,5	<b>0,044</b>	<b>0,001</b>	0,122
Vcf/ESS	0,026±0,008	0,024±0,008	0,020±0,006	0,152	<b>0,005</b>	0,147
Ees (mmHg/ml)	2,66 ± 0,6	2,80 ± 0,6	3,28 ± 0,7	0,427	<b>0,001</b>	<b>0,007</b>
Ea (mmHg/ml)	1,85 ± 0,6	1,95 ± 0,4	2,36 ± 0,6	0,477	<b>0,001</b>	<b>0,007</b>
Ea/Ees	0,707 ± 0,2	0,707 ± 0,1	0,72 ± 0,1	0,994	0,736	0,742
CW (mmHg*l/min)	493,8 ± 78,1	715,4 ± 94,1	605,8 ± 93,8	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>
CWindex (mmHg*l/min/m <sup>2</sup> )	259,0 ± 31,4	361,0 ± 60,2	305,3 ± 53,2	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>0,001</b>	<b>&lt; 0,0005</b>
TVR (dyne *s <sup>-1</sup> *cm <sup>-5</sup> )	1170 ± 16	1195 ± 16	1585 ± 25	0,62	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>

*p1 - p vrednost između normotenzivne grupe i hipertenzivne dipper podgrupe*

*p2 - p vrednost između normotenzivne grupe i hipertenzivne non-dipper podgrupe*

*p3 - p vrednost između hipertenzivnih dipper i non-dipper podgrupa*

## 5.9. Geometrijsko remodelovanje leve komore

Normalna geometrija (NG) – RWT < 0,44 i Mass index ≤ 89

Koncentrični remodeling (CR) – RWT ≥ 0,44 i Mass index ≤ 89

Koncentrična hipertrofija (CH) – RWT ≥ 0,44 i Mass index > 89

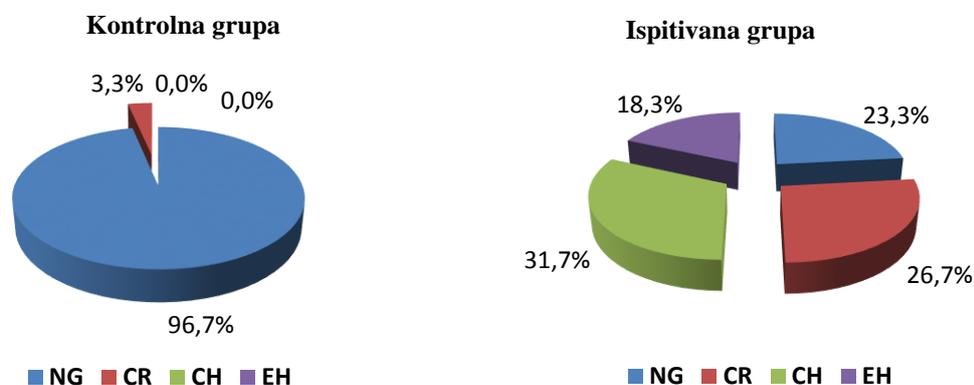
Ekscentrična hipertrofija (EH) – RWT < 0,44 i Mass index > 89

Raspodela vrsta remodelinga leve komore između kontrolne i ispitivane grupe je različita sa statističkom značajnošću (p<0,0005). U ispitivanoj (hipertenzivnoj) grupi 31,7% ispitanica ima

koncentričnu hipertrofiju, 26,7% koncentrični remodeling, 23,3% normalnu geometriju, a 18,3% ekscentričnu hipertrofiju (Tabela 16 i Grafikon 5).

Tabela 16. Remodeling leve komore za ceo uzorak

Grupa		Normalna geometrija	Koncentrični remodeling	Koncentrična hipertrofija	Ekscentrična hipertrofija	P
Normotenzivne	n	29	1	0	0	<b>&lt; 0,0005</b>
	%	96,7%	3,3%	0%	0%	
Hipertenzivne	n	14	16	19	11	
	%	23,3%	26,7%	31,7%	18,3%	
<b>Ukupno</b>	<b>n</b>	<b>43</b>	<b>17</b>	<b>19</b>	<b>11</b>	<b>90</b>
	<b>%</b>	<b>47,8%</b>	<b>18,9%</b>	<b>21,1%</b>	<b>12,2%</b>	<b>100%</b>

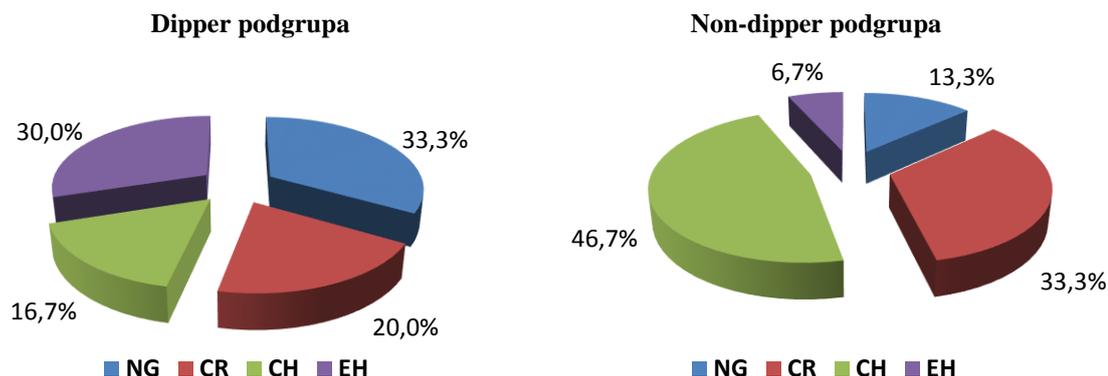


Grafikon 5. Remodeling za kontrolnu i ispitivanu grupu

Raspodela vrsta remodelinga leve komore između dipper i non-dipper ispitivanih podgrupa je različita sa statističkom značajnošću ( $p=006$ ). U dipper podgrupi je više normalnih nalaza (33,3% vs 13,3%) i ekscentričnih hipertrofija (30% vs 6,7%), a u non-dipper podgrupi više je koncentričnih hipertrofija (46,7% vs 16,7%) i koncentričnog remodelinga (33,3% vs 20%), (Tabela 17 i Grafikon 6).

Tabela 17. Remodeling leve komore za ispitivanu grupu

Grupa		Normalna geometrija	Koncentrični remodeling	Koncentrična hipertrofija	Ekscentrična hipertrofija	P
Dipper	n	10	6	5	9	<b>0,006</b>
	%	33,3%	20,0%	16,7%	30,0%	
Non-dipper	n	4	10	14	2	
	%	13,3%	33,3%	46,7%	6,7%	
<b>Ukupno</b>	<b>n</b>	<b>14</b>	<b>16</b>	<b>19</b>	<b>11</b>	<b>60</b>
	<b>%</b>	<b>23,3%</b>	<b>26,7%</b>	<b>31,7%</b>	<b>18,3%</b>	<b>100%</b>



Grafikon 6. Remodeling za dipper i non-dipper podgrupe

### 5.10. Razlike srednjih vrednosti hemoglobina u krvi

U odnosu na srednju vrednost hemoglobina u krvi grupe se značajno statistički razlikuju ( $p < 0,0005$ ), (Tabela 18).

Tabela 18. Razlike između grupa u srednjoj vrednosti hemoglobina u krvi

Grupa	N	AS	SD	p
Normotenzivne	30	105,90	5,46	<b>&lt; 0,0005</b>
Hipertenzivne	60	111,38	8,38	

p1 - p vrednost između normotenzivnih i dippera

p2 - p vrednost između normotenzivnih i non-dippera

p3 - p vrednost između dippera i non-dippera

U odnosu na srednju vrednost hemoglobina u krvi ispitivane podgrupe (dipper i non-dipper) značajno se statistički razlikuju ( $p < 0,0005$ ), (Tabela 19).

Tabela 19. Razlike između kontrolne grupe i ispitivanih podgrupa u srednjoj vrednosti hemoglobina u krvi

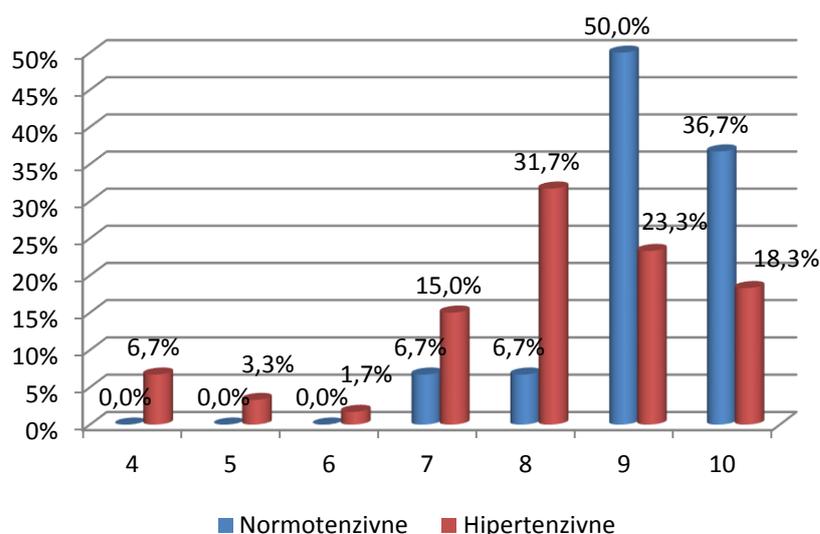
Grupa	N	AS	SD	p1	p2	p3
Normotenzivne	30	105,900	5,46052	0,417	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>
Dipper	30	107,333	7,03358			
Non-dipper	30	115,433	7,71333			
Ukupno	90	109,555	7,93953			

### 5.11. Ishod, parametri na i neposredno nakon porođaja

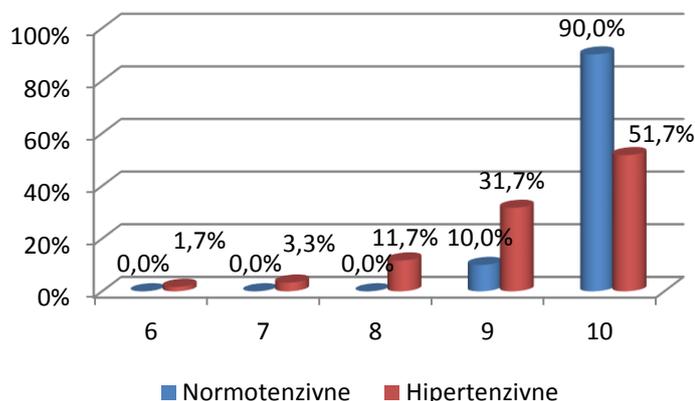
Ispitivana i kontrolna grupa su se značajno statistički razlikovale po težini bebe ( $p < 0,0005$ ). Prosečna težina bebe u kontrolnoj grupi bila je 3344,6 g, a u ispitivanoj 2814,8 g. Normotenzivne ispitanice su se porodile pre predviđenog termina u 10% slučajeva, a hipertenzivne u 28,3% ( $p = 0,049$ ). U odnosu na prosečan Apgar skor u 1. i 5. minutu nakon porođaja postojala je značajna statistička razlika između grupa ( $p < 0,0005$ ) (Grafikon 7 i 8). U ispitivanoj grupi 36,7 % beba imalo je težinu ispod 5 percentila, a 10% ispod 10 percentila, dok iz kontrolne grupe nije bilo beba čija je težina ispod 5 ili 10 percentila. Nijedna ispitanica iz kontrolne grupe nije imala bebu sa IUGR-om, dok je u hipertenzivnoj grupi 36,7 % beba imalo IUGR. U odnosu na vrstu porođaja, veći broj ispitanica iz hipertenzivne grupe je porođen carskim rezom (61,7%), nego u kontrolnoj grupi (33,3%), ( $p = 0,021$ ) (Tabela 20).

Tabela 20. Poređenje grupa po parametrima na porođaju i neposredno posle porođaja

Grupa	Normotenzivne (n=30)	Hipertenzivne (n=60)	p
Težina bebe (g)	3344,6 ± 493,4	2814,8 ± 642,6	< <b>0,0005</b>
Porođaj pre termina	3 (10%)	17 (28,3%)	<b>0,049</b>
Apgar skor 1 min	9,17 ± 0,834	8,05 ± 1,61	< <b>0,0005</b>
Apgar skor 5 min	9,9 ± 0,305	9,28 ± 0,922	< <b>0,0005</b>
Težina bebe ispod 5 perc	0 (0%)	22 (36,7%)	< <b>0,0005</b>
Težina bebe ispod 10 perc	0 (0%)	6 (10%)	0,073
IUGR	0 (0%)	22 (36,7%)	< <b>0,0005</b>
Porođaj carskim rezom	10 (33,3%)	37 (61,7%)	<b>0,021</b>



Grafikon 7. APGAR skor u 1. minutu



Grafikon 8. APGAR skor u 5. minutu

Analizom podgrupa dipper i non-dipper dobijena je značajna statistička razlika u težini bebe ( $p=0,008$ ). Prosečna težina bebe u dipper podgrupi bila je 3017,3 g, a u non-dipper 2612,3 g. Ispitanice iz dipper podgrupe su se porodile u predviđenom terminu u 86,7% slučajeva, a non-dipper u 56,7% ( $p=0,01$ ). U odnosu na prosečan Apgar skor u 1. i 5. minutu nakon porođaja postojala je značajna statistička razlika između grupa ( $p=0,001$ ). Podgrupe su se statistički značajno razlikovale u težini bebe ispod 5 percentila i prema IUGR-u ( $p=0,003$ ). U odnosu na način porođaja podgrupe su bile homogene (Tabela 21).

Tabela 21. Poređenje podgrupa po parametrima na porođaju i neposredno posle porođaja

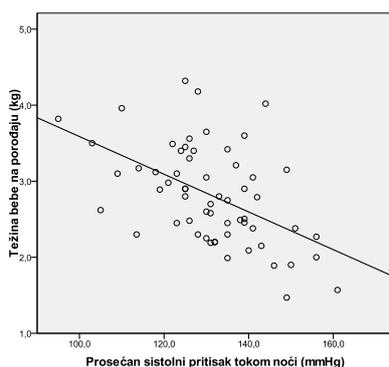
Grupa	Dipper (n=30)	Non-dipper (n=30)	p
Težina bebe (g)	3017,33 ± 525,44	2612,37 ± 692,349	<b>0,008</b>
Porođaj pre termina	4 (13,3%)	13 (43,3%)	<b>0,010</b>
Apgar skor 1 min	8,73 ± 1,08	7,37 ± 1,77	<b>0,001</b>
Apgar skor 5 min	9,67 ± 0,55	8,90 ± 1,06	<b>0,001</b>
Težina bebe ispod 5 perc	5 (16,7%)	17 (56,7%)	<b>0,003</b>
Težina bebe ispod 10 perc	2 (6,7%)	4 (13,3%)	0,389
IUGR	5 (16,7%)	17 (56,7%)	<b>0,003</b>
Porođaj carskim rezom	17 (56,7%)	20 (66,7%)	0,595

### 5.12. Korelacija ispitivanih parametara i porođajne težine bebe

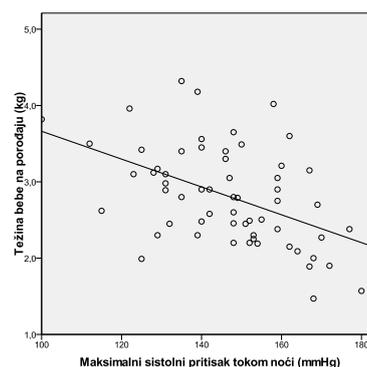
Pearsonovim testom je testirano postojanje korelacije između svih ispitivanih varijabli sa porođajnom težinom bebe i ustanovljeno je da značajnu negativnu korelaciju imaju prosečni noćni sistolni KP, prosečni noćni dijastolni KP, maksimalni noćni sistolni KP, maksimalni noćni dijastolni KP, MAP, Hgb i TVR, a značajnu pozitivnu korelaciju CO (Tabela 22).

Tabela 22. Korelacija varijabli sa porođajnom težinom bebe

	<b>r</b>	<b>p</b>
prosek KPs noć	-0,506	<0,0005
prosek KPd noć	-0,523	<0,0005
max KPs noć	-0,476	<0,0005
max KPd noć	-0,507	<0,0005
MAP	-0,508	<0,0005
CO	0,434	0,001
Hgb	-0,592	<0,0005
TVR	-0,575	<0,0005



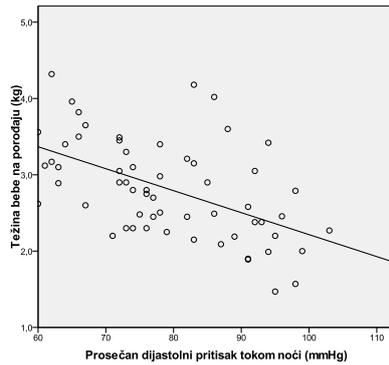
Grafikon 9. Korelacija avg KPs noć



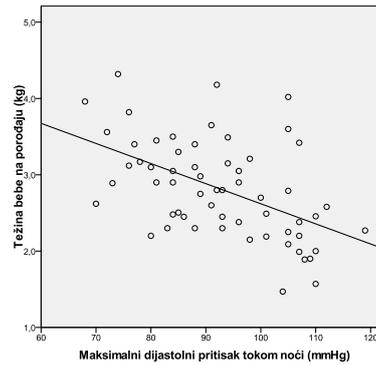
Grafikon 10. Korelacija max KPs noć

Prosečan sistolni pritisak tokom noći (mmHg) i težina bebe na porođaju (kg) su u umerenoj negativnoj korelaciji ( $r = -0,506$ ;  $p = 0,002$ ) (Grafikon 9).

Maksimalni sistolni pritisak tokom noći (mmHg) i težina bebe na porođaju (kg) su u umerenoj negativnoj korelaciji ( $r = -0,476$ ;  $p < 0,0005$ ) (Grafikon 10).



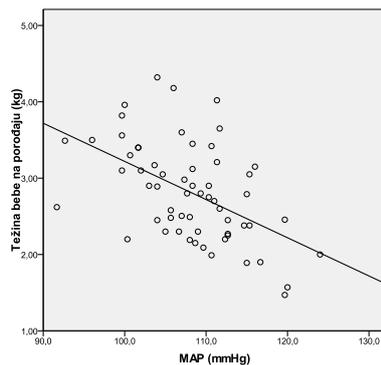
Grafikon 11. Korelacija avg KPd noć



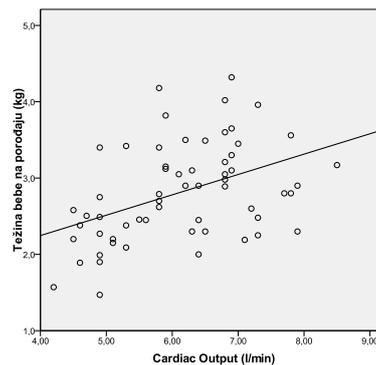
Grafikon 12. Korelacija max KPd noć

Prosečan dijastolni pritisak tokom noći (mmHg) i težina bebe na porođaju (kg) su u umerenoj negativnoj korelaciji ( $r = -0,523$ ;  $p < 0,0005$ ) (Grafikon 11).

Maksimalni dijastolni pritisak tokom noći (mmHg) i težina bebe na porođaju (kg) su u umerenoj negativnoj korelaciji ( $r = -0,507$ ;  $p < 0,0005$ ) (Grafikon 12).



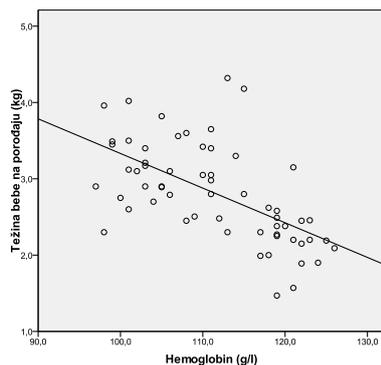
Grafikon 13. Korelacija MAP



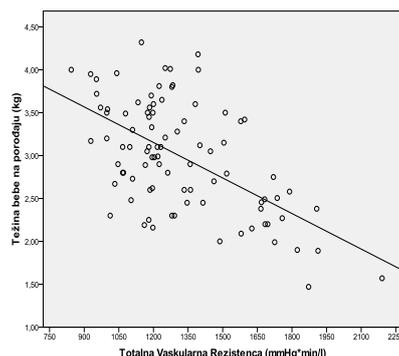
Grafikon 14. Korelacija CO

MAP (mmHg) i težina bebe na porođaju (kg) su u umerenoj negativnoj korelaciji ( $r = -0,508$ ;  $p < 0,0005$ ) (Grafikon 13).

Minutni volumen (l/min) i težina bebe na porođaju (kg) su u umerenoj pozitivnoj korelaciji ( $r = 0,434$ ;  $p = 0,001$ ) (Grafikon 14).



Grafikon 15. Korelacija Hgb



Grafikon 16. Korelacija TVR

Koncentracija hemoglobina u krvi (g/l) i težina bebe na porođaju (kg) su u umerenoj negativnoj korelaciji ( $r = -0,592$ ;  $p < 0,0005$ ) (Grafikon 15).

Totalna vaskularna rezistencija (mmHg x min/l) i težina bebe na porođaju (kg) su u umerenoj negativnoj korelaciji ( $r = -0,575$ ;  $p < 0,0005$ ) (Grafikon 16).

### 5.13. Matematički model za predikciju intrauterinog zastoja u rastu

Poređenjem svih parametara i njihovog uticaja na IUGR dobijene su statistički značajne razlike kod: BMI, Hgb, prosečnog dnevnog i noćnog sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, maksimalnog dnevnog i noćnog dijastolnog KP, maksimalnog noćnog sistolnog KP, minimalnog dnevnog i noćnog sistolnog i dijastolnog KP, maksimalne srčane frekvence, MAP, EF, SV, IVCT, Tei index, CO, CO index, Ea, CW, mass index i TVR (Tabela 23).

Tabela 23. Razlike srednjih vrednosti parametara u odnosu na IUGR kod ispitivane grupe

Parametri	AS±SD (n=38) IUGR=0	AS±SD (n=22) IUGR=1	P
Godine života	30,45 ± 6,057	31,59 ± 4,447	0,406
Visina (cm)	166,26 ± 6,391	168,05 ± 4,705	0,259
Težina (kg)	89,58 ± 18,256	82,77 ± 13,266	0,132
BSA (m <sup>2</sup> )	2,026 ± 0,224	1,960 ± 0,166	0,238
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	32,25 ± 5,37	29,27 ± 4,21	<b>0,029</b>
SF (o/min)	90,63 ± 13,393	86,41 ± 8,116	0,134
Hgb (g/l)	106,23 ± 5,720	120,27 ± 2,994	<b>&lt; 0,0005</b>
KPs prosek dan (mmHg)	141,05 ± 8,652	145,91 ± 9,201	<b>0,045</b>
KPs prosek noć (mmHg)	127,053 ± 11,21	138,295 ± 13,36	<b>0,001</b>
KPd prosek dan (mmHg)	88,68 ± 5,714	94,23 ± 7,483	<b>0,002</b>
KPd prosek noć (mmHg)	74,61 ± 9,624	87,14 ± 10,741	<b>&lt; 0,0005</b>



Parametri	AS±SD (n=38) IUGR=0	AS±SD (n=22) IUGR=1	P
KPs max dan (mmHg)	159,92 ± 13,109	165,41 ± 12,011	0,113
KPs max noć (mmHg)	141,92 ± 15,141	154,32 ± 16,873	<b>0,005</b>
KPd max dan (mmHg)	101,08 ± 7,383	107,95 ± 9,892	<b>0,003</b>
KPd max noć (mmHg)	87,92 ± 9,903	100,73 ± 12,154	< <b>0,0005</b>
KPs min dan (mmHg)	121,74 ± 7,322	126,23 ± 8,831	<b>0,038</b>
KPs min noć (mmHg)	111,08 ± 10,456	120,95 ± 12,7	<b>0,002</b>
KPd min dan (mmHg)	75,53 ± 8,595	80,32 ± 8,93	<b>0,045</b>
KPd min noć (mmHg)	61,47 ± 11,394	73,41 ± 11,177	< <b>0,0005</b>
SF max (o/min)	141,5 ± 15,316	129,86 ± 27,251	<b>0,038</b>
SF min (o/min)	64,61 ± 9,669	68,23 ± 7,952	0,142
SF prosek (o/min)	89,34 ± 10,95	88,45 ± 9,318	0,751
MAP (mmHg)	106,14 ± 5,33	111,45 ± 7,12	<b>0,002</b>
LVIDd (cm)	4,826 ± 0,331	4,764 ± 0,2555	0,447
LVIDs (cm)	2,858 ± 0,331	2,836 ± 0,3593	0,815
IVSd (cm)	1,05 ± 0,0862	1,077 ± 0,0973	0,265
IVSs (cm)	1,1758 ± 0,080	1,2064 ± 0,094	0,188
PLWd (cm)	1,047 ± 0,0862	1,082 ± 0,1006	0,166
PLWs (cm)	1,3779 ± 0,0851	1,3991 ± 0,083	0,354
RWT	0,4355 ± 0,0348	0,454 ± 0,0467	0,085
mass (g)	175,55 ± 21,185	182,82 ± 30,498	0,282
mass index (g/m <sup>2</sup> )	87,09 ± 9,86	93,30 ± 13,433	<b>0,044</b>
SI (%)	56,839 ± 4,3229	56,455 ± 6,0216	0,775
EDVLV (ml)	103,95 ± 23,609	93,73 ± 18,271	0,086
ESVLV (ml)	38,316 ± 9,1233	35,568 ± 6,623	0,222
EF (%)	63,32 ± 2,732	61,91 ± 2,724	0,059
SV (ml)	65,632 ± 15,32	58,159 ± 12,52	0,057
SV index (ml/m <sup>2</sup> )	32,5237 ± 7,41	29,7346 ± 6,447	0,147
s's (m/s)	0,0882 ± 0,009	0,0873 ± 0,0098	0,738
s'l (m/s)	0,0963 ± 0,013	0,0959 ± 0,0173	0,92
CO (l/min)	6,5053 ± 0,870	5,481 ± 1,018	< <b>0,0005</b>
CO index (l/min/m <sup>2</sup> )	3,244 ± 0,5258	2,822 ± 0,623	<b>0,007</b>
FS (%)	40,86 ± 5,2	40,5 ± 6,0	0,811
MWFS (%)	29,632 ± 4,073	29,184 ± 4,833	0,703
Vcf (cirkum/s)	1,410 ± 0,180	1,409 ± 0,249	0,992
E (m/s)	0,8039 ± 0,149	0,7945 ± 0,103	0,796
A (m/s)	0,7532 ± 0,148	0,7532 ± 0,149	1
E/A	1,10 ± 0,261	1,0969 ± 0,257	0,955
DTE (ms)	180,29 ± 22,48	170,55 ± 24,30	0,122
e's (m/s)	0,0926 ± 0,022	0,0955 ± 0,020	0,631
a's (m/s)	0,0803 ± 0,0147	0,0845 ± 0,015	0,291
e's/a's	1,181 ± 0,332	1,1674 ± 0,336	0,877
e'l (m/s)	0,1126 ± 0,027	0,1055 ± 0,022	0,301
a'l (m/s)	0,0887 ± 0,0178	0,0905 ± 0,015	0,699
e'l/a'l	1,2947 ± 0,3129	1,1831 ± 0,284	0,175

Parametri	AS±SD (n=38)	AS±SD (n=22)	p
	IUGR=0	IUGR=1	
e'av/a'av	1,23± 0,281	1,17 ± 0,277	0,400
E/e'av	8,029 ± 1,4346	8,057 ± 1,071	0,937
IVRT (ms)	77,103 ± 12,330	79,955 ± 12,654	0,396
LA (cm)	3,363 ± 0,6386	3,395 ± 0,3401	0,827
LAmajor (cm)	5,045 ± 0,3747	5,109 ± 0,4556	0,556
LAmajor (cm)	3,639 ± 0,353	3,632 ± 0,2514	0,929
LAVs (ml)	53,74 ± 7,369	50,41 ± 8,313	0,113
LAVs index (ml/m <sup>2</sup> )	26,620 ± 3,284	25,721 ± 3,855	0,342
Tei index	0,4699 ± 0,053	0,5019 ± 0,054	<b>0,033</b>
IVCT (ms)	59,05 ± 8,423	64,727 ± 11,297	<b>0,031</b>
ET (ms)	289,74 ± 10,64	288,5 ± 19,588	0,752
ESS (dyne/cm <sup>2</sup> )	66,987 ± 11,84	67,510 ± 14,46	0,88
ESS index (dyne/cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	33,217 ± 5,716	34,641 ± 7,823	0,421
Ees (mmHg/ml)	2,925 ± 0,723	3,25797 ± 0,766	0,106
Ea (mmHg/ml)	2,037 ± 0,480	2,382566 ± 0,66	<b>0,023</b>
Ea/Ees	0,703 ± 0,0941	0,731 ± 0,098	0,28
CW (mmHg*l/min)	689,92 ± 94,67	610,01 ± 113,75	<b>0,005</b>
CW ind (mmHg*l/min/m <sup>2</sup> )	344,029 ± 56,72	314,458 ± 69,97	0,080
TVR (dyne*s <sup>-1</sup> *cm <sup>-5</sup> )	1267,72 ± 198,2	1601,81 ± 295,3	<b>&lt; 0,0005</b>

Tabela 24. Univarijantna i multivarijantna binarna logistička regresija

Varijabla	Univarijantna binarna logistička regresija		Multivarijantna binarna logistička regresija		Koeficijenti modela
	p-value	OR(95%CI)	p-value	OR(95%CI)	
KPs prosek noć	0,003	1,089 (1,029 - 1,153)	ns		
KPd prosek dan	0,005	1,147 (1,042 - 1,262)	ns		
KPd prosek noć	< 0,0005	1,123 (1,054 - 1,196)	ns		
KPd max dan	0,008	1,107 (1,027 - 1,192)	ns		
<b>KPd max noć</b>	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>1,114 (1,048 - 1,183)</b>	<b>0,09</b>	<b>1,073 (0,989 - 1,164)</b>	<b>0,071</b>
KPs min dan	0,046	1,075 (1,001 - 1,154)	ns		
KPs min noć	0,006	1,083 (1,024 - 1,146)	ns		
KPd min noć	0,001	1,094 (1,036 - 1,156)	ns		
MAP	0,005	1,168 (1,048 - 1,301)	ns		
EF	0,065	0,825 (0,673 - 1,012)	ns		
CO	0,001	0,309 (0,156 - 0,613)	ns		
CO index	0,011	0,255 (0,089 - 0,733)	ns		
Ea	0,034	3,192 (1,089 - 9,358)	ns		
CW	0,008	0,992 (0,987 - 0,998)	ns		
<b>mass index</b>	<b>0,052</b>	<b>1,052 (1 - 1,108)</b>	<b>0,018</b>	<b>1,084 (1,014 - 1,158)</b>	<b>0,080</b>

Varijabla	Univarijantna binarna logistička regresija		Multivarijantna binarna logistička regresija		Koeficijenti modela
	p-value	OR(95%CI)	p-value	OR(95%CI)	
<b>TVR</b>	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>1,005 (1,003 - 1,008)</b>	<b>0,022</b>	<b>1,004 (1,001 - 1,008)</b>	<b>0,004</b>
Gojaznost	0,009	0,219 (0,069 - 0,689)	ns		
<b>Bol u epigastrijumu</b>	<b>0,028</b>	<b>6,75 (1,227 - 37,142)</b>	<b>0,051</b>	<b>13,84 (0,98 - 193,94)</b>	<b>2,628</b>
Nesanica	0,005	5,314 (1,64 - 17,18)	ns		
Otok lica	0,01	4,5 (1,431 - 14,15)	ns		
Otok šaka	0,021	6,522 (1,327 - 32,06)	ns		
Konstanta					-20,684

Univarijantnom binarnom logističkom regresijom ispitan je uticaj svih varijabli na pojavu IUGR-a i sledeći parametri su pokazali statističku značajnost (Tabela 24):

- Promenljiva Hgb utiče na pojavu IUGR-a ( $p=0,001$ ). Odds ratio za Hgb je 1,961 (1,325-2,902). Povećanje Hgb za 1 povećava rizik od pojave IUGR-a skoro 2 puta.
- Prosečni noćni sistolni KP utiče na pojavu IUGR-a ( $p=0,003$ ). Odds ratio je 1,089 (1,029-1,153). Povećanje prosečnog KPs noć za 1 povećava rizik od pojave IUGR-a za 9%.
- Prosečni dnevni dijastolni KP utiče na pojavu IUGR-a ( $p=0,005$ ). Odds ratio je 1,147 (1,042 – 1,262). Povećanje prosečnog KPd dan za 1 povećava rizik od pojave IUGR-a za 14,7%.
- Prosečni KPd noćni utiče na pojavu IUGR-a ( $p<0,0005$ ). Odds ratio za KPd noć je 1,123 (1,054 – 1,196). Povećanje KPd noć za 1 povećava rizik od pojave IUGR-a za 12,3%.
- Maksimalni KPd dan utiče na pojavu IUGR-a ( $p=0,008$ ). Odds ratio za max KPd dan je 1,107 (1,027 – 1,192). Povećanje Max KPd dan za 1 povećava rizik od pojave IUGR-a za 10,7%.
- Maksimalni KPd noć utiče na pojavu IUGR-a ( $p<0,0005$ ). Odds ratio za max KPd noć je 1,114 (1,048 – 1,183). Povećanje max KPd noć za 1 povećava rizik od pojave IUGR-a za 11,4%.
- Minimalni dnevni KPs utiče na pojavu IUGR-a ( $p=0,046$ ). Odds ratio za min KPs dan je 1,075 (1,001 – 1,154). Povećanje min KPs dan za 1 povećava rizik od pojave IUGR-a za 7,5%.
- Minimalni noćni KPs utiče na pojavu IUGR-a ( $p=0,006$ ). Odds ratio za min KPs noć je 1,083 (1,024 – 1,146). Povećanje min KPs noć za 1 povećava rizik od pojave IUGR-a za 8,3%.
- Minimalni noćni KPd utiče na pojavu IUGR-a ( $p=0,001$ ). Odds ratio za min KPd noć je 1,094 (1,036 – 1,156). Povećanje min KPd noć za 1 povećava rizik od pojave IUGR-a za 9,4%.

- MAP utiče na pojavu IUGR-a ( $p=0,005$ ). Odds ratio za MAP je 1,168 (1,048 – 1,301). Povećanje MAP za 1 povećava rizik od pojave IUGR-a za 16,8%.
- EF ne utiče na pojavu IUGR-a ( $p=0,065$ ). Može biti indikativno.
- CO utiče na pojavu IUGR-a ( $p=0,001$ ). Odds ratio za CO je 0,309 (0,156 – 0,613). Povećanje CO za 1 smanjuje rizik od pojave IUGR-a za 70%.
- CO index utiče na pojavu IUGR-a ( $p=0,011$ ). Odds ratio za CO index je 0,255 (0,089 – 0,733). Povećanje CO indexa za 1 smanjuje rizik od pojave IUGR-a za skoro 75%.
- Ea utiče na pojavu IUGR-a ( $p=0,034$ ). Odds ratio za Ea je 3,192 (1,089 – 9,358). Povećanje Ea za 1 povećava rizik od pojave IUGR-a 3 puta.
- CW utiče na pojavu IUGR-a ( $p = 0,008$ ). Odds ratio za CW je 0,992 (0,987 – 0,998). Povećanje CW za 1 smanjuje rizik od pojave IUGR-a za skoro 1%.
- Uticaj mass/BSA na pojavu IUGR-a ( $p = 0,052$ ) može biti indikativan.
- TVR utiče na pojavu IUGR-a ( $p<0,0005$ ). Odds ratio za TVR je 1,005 (1,003–1,008). Povećanje TVR za 1 povećava rizik od pojave IUGR-a za skoro 0,5%.
- Gojaznost utiče na pojavu IUGR-a ( $p=0,009$ ). Odds ratio za gojaznost je 0,219 (0,069– 0,689). Gojazne osobe imaju za oko 78% manji rizik od pojave IUGR-a.
- Bol u epigastrijumu utiče na pojavu IUGR-a ( $p=0,028$ ). Odds ratio za bol u epigastrijumu je 6,750 (1,227 – 37,142). Osobe koje su imale bol u epigastrijumu imaju oko 7 puta veći rizik od pojave IUGR-a.
- Nesanica utiče na pojavu IUGR-a ( $p=0,005$ ). Odds ratio za nesanicu je 5,314 (1,644 – 17,182). Osobe koje su imale nesanicu imaju oko 5 puta veći rizik od pojave IUGR-a.
- Otok lica utiče na pojavu IUGR-a ( $p=0,010$ ). Odds ratio za otok lica je 4,50 (1,431 – 14,150). Osobe koje su imale otečeno lice imaju oko 4,5 puta veći rizik od pojave IUGR-a.
- Otok šaka utiče na pojavu IUGR-a ( $p=0,021$ ). Odds ratio za otok šaka je 6,522 (1,327 – 32,050). Osobe koje su imale otečene šake imaju oko 6,5 puta veći rizik od pojave IUGR-a.

Multivarijantna binarna logistička regresija (istovremeni uticaj više varijabli na pojavu IUGR-a) pokazala je da na pojavu IUGR-a istovremeno utiču sledeće varijable: max KPd noć ( $p=0,090$ ), mass index ( $p=0,018$ ), TVR ( $p=0,022$ ) i bol u epigastrijumu ( $p=0,051$ ) (Tabela 24).

Odds ratio za max KPd noć je 1,073 (0,989 – 1,164). Povećanje max noćnog KPd za 1 povećava rizik od pojave IUGR-a za skoro 7,5%.

Odds ratio za mass index je 1,084 (1,014 – 1,158). Povećanje mass index za 1 povećava rizik od pojave IUGR-a za 8,5%.

Odds ratio za TVR je 1,004 (1,001–1,008). Povećanje TVR za 10 povećava rizik od pojave IUGR-a za 5%.

Odds ratio za bol u epigastrijumu je 13,849 (0,989 – 193,945). Pojava bola u epigastrijumu povećava rizik od pojave IUGR-a skoro 14 puta.

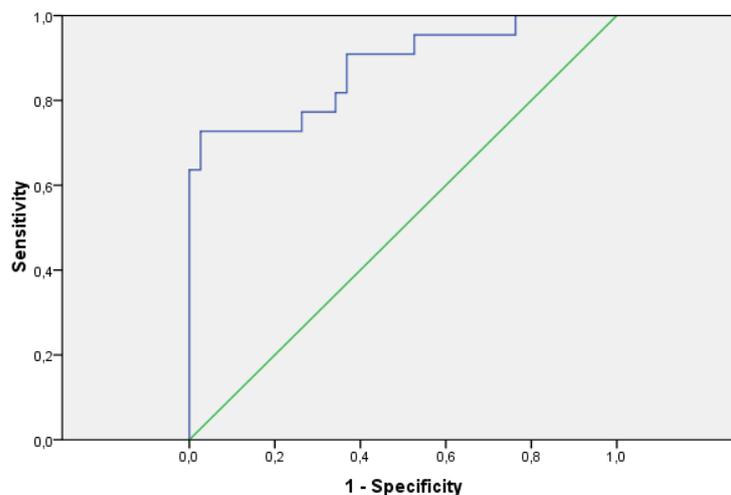
Model za predikciju IUGR-a

Suma = -20,684 + 0.071 x **maxKPdnoć** + 0.080 x **mass index** + 0.004 x **TVR** + 2.628 x **bol u epigastrijumu**

MODEL =  $\frac{\exp(\text{Suma})}{1 + \exp(\text{Suma})} \times 100$

Tabela 25. Testiranje modela pomoću ROC krive

Površina	Standardna greška	p	95% interval poverenja	
			donja granica	gornja granica
0,878	0,049	<0,0005	0,781	0,975



Grafikon 17. ROC kriva

ROC kriva je pokazala da je ovaj model dobar za predikciju IUGR-a (Area=0,878; p<0,0005). Cut-off za model je 47,349. Senzitivnost je 72,7%, a specifičnost je 97,4% (Tabela 26).

Tabela 26. Određivanje senzitivnosti i specifičnosti modela

Cut-off	Senzitivnost	1 - Specifičnost
-0,7096	1,000	1,000
0,4681	1,000	,974

<b>Cut-off</b>	<b>Senzitivnost</b>	<b>1 - Specifičnost</b>
43,0928	,727	,079
44,4333	,727	,053
<b>47,3486</b>	<b>,727</b>	<b>,026</b>
50,8040	,682	,026
54,1404	,636	,026
99,3341	,045	,000
100,4063	,000	,000

#### 5.14. Matematički model za predikciju porođaja pre termina

Poređenjem svih parametara i njihovog uticaja na porođaj pre termina dobijene su statistički značajne razlike kod: Hgb, prosečnog dnevnog i noćnog sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, maksimalnog dnevnog i noćnog dijastolnog KP, maksimalnog noćnog sistolnog KP, minimalnog noćnog sistolnog i dijastolnog KP, minimalnog dnevnog sistolnog KP, maksimalne srčane frekvence, MAP, EF, EDVLV, SV, SV index, CO, Vcf, Ea, Ea/Ees, mass index i TVR (Tabela 27).

Tabela 27. Razlika srednjih vrednosti parametara u odnosu na prevremeni porođaj kod ispitivane grupe

<b>Parametar</b>	<b>AS±SD (n=17) Porođaj pre termina</b>	<b>AS±SD (n=43) Porođaj u terminu</b>	<b>P</b>
Visina (cm)	167,24 ± 5,847	166,79 ± 5,918	0,793
Težina (kg)	82,53 ± 14,418	88,88 ± 17,495	0,189
BSA (m <sup>2</sup> )	1,952 ± 0,1819	2,021 ± 0,214	0,241
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29,478 ± 4,61	31,831 ± 5,25	0,112
KPs leva (mmHg)	157,06 ± 11,6	152,33 ± 11,82	0,165
KPs desna (mmHg)	154,71 ± 10,227	149,6 ± 16,266	0,235
KPd leva (mmHg)	98,53 ± 8,434	99,33 ± 14,061	0,828
KPd desna (mmHg)	98,53 ± 6,793	95,35 ± 7,59	0,138
SF (o/min)	88,59 ± 9,887	89,28 ± 12,629	0,841
Hgb (g/l)	118,00 ± 7,00	108,76 ± 7,434	<b>&lt;0,0005</b>
KPs prosek dan (mmHg)	146,82 ± 7,756	141,26 ± 9,176	<b>0,031</b>
KPs prosek noć (mmHg)	140,706 ± 11,767	127,407 ± 11,745	<b>&lt;0,0005</b>
KPd prosek dan (mmHg)	94,06 ± 6,731	89,4 ± 6,587	<b>0,017</b>
KPd prosek noć (mmHg)	87 ± 9,772	76,12 ± 10,983	<b>0,001</b>
KPs max dan (mmHg)	165,82 ± 11,092	160,4 ± 13,345	0,143

Parametar	AS±SD (n=17) Porodaj pre termina	AS±SD (n=43) Porodaj u terminu	P
KPs max noć (mmHg)	157,18 ± 16,052	142,23 ± 15,244	<b>0,001</b>
KPd max dan (mmHg)	108,47 ± 8,501	101,67 ± 8,468	<b>0,007</b>
KPd max noć (mmHg)	100,94 ± 10,906	89,33 ± 11,412	<b>0,001</b>
KPs min dan (mmHg)	126,71 ± 8,068	122,07 ± 7,866	<b>0,046</b>
KPs min noć (mmHg)	122,53 ± 11,539	111,6 ± 11,134	<b>0,001</b>
KPd min dan (mmHg)	79,47 ± 8,683	76,42 ± 9,009	0,237
KPd min noć (mmHg)	72,94 ± 10,461	63,05 ± 12,41	<b>0,005</b>
SF max (o/min)	128,59 ± 31,028	140,65 ± 14,625	<b>0,045</b>
SF min (o/min)	67,53 ± 8,833	65,3 ± 9,336	0,402
SF prosek (o/min)	89,29 ± 11,185	88,91 ± 10,08	0,897
MAP (mmHg)	111,647 ± 6,202	106,682 ± 6,166	<b>0,007</b>
LVIDd (cm)	4,788 ± 0,269	4,809 ± 0,3206	0,812
LVIDs (cm)	2,935 ± 0,3517	2,816 ± 0,3316	0,223
IVSd (cm)	1,088 ± 0,1054	1,049 ± 0,0827	0,13
IVSs (cm)	1,2053 ± 0,1051	1,1798 ± 0,0778	0,306
PLWd (cm)	1,094 ± 0,1088	1,047 ± 0,0827	0,072
PLWs (cm)	1,3953 ± 0,0923	1,3819 ± 0,082	0,584
RWT	0,457647 ± 0,0495	0,436279 ± 0,034	0,063
mass (g)	185,82 ± 29,352	175,21 ± 22,739	0,14
mass index (g/m <sup>2</sup> )	95,152 ± 11,65	87,082 ± 10,866	<b>0,014</b>
SI (%)	56,529 ± 4,6653	56,765 ± 5,1317	0,87
EDVLV (ml)	90,82 ± 17,629	103,91 ± 22,903	<b>0,039</b>
ESVLV (ml)	35 ± 6,5192	38,221 ± 8,8636	0,18
EF (%)	61,29 ± 2,616	63,4 ± 2,656	<b>0,007</b>
SV (ml)	55,824 ± 12,099	65,686 ± 14,827	<b>0,018</b>
SV index (ml/m <sup>2</sup> )	28,6081 ± 5,820	32,6448 ± 7,3595	<b>0,048</b>
s's (m/s)	0,0847 ± 0,008	0,0891 ± 0,01019	0,119
s'l (m/s)	0,0918 ± 0,01185	0,0979 ± 0,01567	0,151
CO (l/min)	5,5529 ± 1,0429	6,3581 ± 0,96516	<b>0,006</b>
CO index (l/min/m <sup>2</sup> )	2,8718 ± 0,6144	3,176132 ± 0,5713	0,074
FS (%)	38,7647 ± 6,5	41,5116 ± 5,2	0,092
MWFS (%)	27,9668 ± 4,8059	30,0623 ± 4,036	0,092
Vcf (cirkum/s)	1,3244 ± 0,227	1,4441 ± 0,1901	<b>0,042</b>
E (m/s)	0,7935 ± 0,12088	0,8033 ± 0,14008	0,802
A (m/s)	0,78 ± 0,15346	0,7426 ± 0,1451	0,379
E/A	1,0558 ± 0,250	1,11667 ± 0,262	0,416
DTE (ms)	173,65 ± 20,576	177,93 ± 24,61	0,528
e's (m/s)	0,0947 ± 0,02452	0,0933 ± 0,02078	0,818
a's (m/s)	0,0847 ± 0,01505	0,0807 ± 0,01502	0,356
e's/a's	1,140809 ± 0,3330	1,190178 ± 0,333	0,607
e'l (m/s)	0,1041 ± 0,02425	0,1123 ± 0,02617	0,269
a'l (m/s)	0,0882 ± 0,01629	0,0898 ± 0,01725	0,754
e'l/a'l	1,1929 ± 0,2797	1,2779 ± 0,314722	0,336

Parametar	AS±SD (n=17) Porodaj pre termina	AS±SD (n=43) Porodaj u terminu	p
e'av/a'av	1,16 ± 0,26	1,23 ± 0,285	0,411
E/e'av	8,1467 ± 1,0302	7,99714 ± 1,4056	0,692
IVRT (ms)	79,647 ± 11,910	77,556 ± 12,704	0,561
LA (cm)	3,453 ± 0,3502	3,344 ± 0,606	0,491
LAmajor (cm)	5,112 ± 0,5207	5,051 ± 0,3528	0,604
LAmajor (cm)	3,635 ± 0,2978	3,637 ± 0,3281	0,983
LAVs (ml)	50,71 ± 9,17	53,23 ± 7,224	0,263
LAVs index (ml/m <sup>2</sup> )	25,9105 ± 3,771	26,4408 ± 3,421	0,601
Tei index	0,49047 ± 0,057	0,478187 ± 0,055	0,447
IVCT (ms)	64 ± 13,1624	59,998 ± 8,1466	0,159
ET (ms)	292,82 ± 18,672	287,88 ± 12,339	0,235
ESS (dyne/cm <sup>2</sup> )	71,241 ± 13,84	65,573 ± 12,074	0,122
ESS index (dyne/cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	36,725 ± 7,486	32,558 ± 5,802	<b>0,025</b>
Ees (mmHg/ml)	3,31596 ± 0,780	2,9413 ± 0,7207	0,082
Ea (mmHg/ml)	2,494412 ± 0,674	2,0332 ± 0,4742	<b>0,004</b>
Ea/Ees	0,7538 ± 0,1018	0,6982 ± 0,090	<b>0,042</b>
CW (mmHg*l/min)	618,641 ± 113,511	677,227 ± 102,863	0,058
CW ind (mmHg*l/min/m <sup>2</sup> )	320,318 ± 68,086	338,273 ± 60,932	0,324
TVR (dyne*s <sup>-1</sup> *cm <sup>-5</sup> )	1588,60 ± 313,72	1311,79 ± 235,68	<b>&lt;0,0005</b>

Univarijantnom binarnom logističkom regresijom ispitan je uticaj svih varijabli na pojavu porođaja pre termina i sledeći parametri su pokazali statističku značajnost (Tabela 28):

- Prosečan noćni KPs utiče na porođaj pre termina (p=0,002). Odds ratio za prosečan noćni KPs je 1,115 (1,043 – 1,193). Povećanje prosečnog noćnog KPs za 1 povećava rizik od porođaja pre termina za 11,5%.

- EF utiče na porođaj pre termina (p=0,012). Odds ratio za EF je 0,740 (0,585 – 0,937).

Povećanje EF za 1 smanjuje rizik od porođaja pre termina za 26%.

- EDVLV utiče na porođaj pre termina (p=0,042). Odds ratio za EDV je 0,969 (0,939 – 0,999).

Povećanje EDVLV za 1 smanjuje rizik od porođaja pre termina za 3%.

- SV utiče na porođaj pre termina (p=0,022). Odds ratio za SV je 0,946 (0,903 – 0,992).

Povećanje SV za 1 smanjuje rizik od porođaja pre termina za 5%.

- ESS index utiče na pojavu porođaja pre termina (p=0,033). Odds ratio za ESS index je 1,108 (1,008 – 1,219). Povećanje ESS indexa za 1 povećava rizik od prevremenog porođaja za skoro 11%.

- Mass index utiče na pojavu porođaja pre termina (p=0,021). Odds ratio za mass index je



1,072 (1,011 – 1,137). Povećanje mass indexa za 1 povećava rizik od prevremenog porođaja za 7%.

- Nesanica utiče na pojavu porođaja pre termina ( $p=0,006$ ). Odds ratio za nesanicu je 5,397 (1,604 – 18,163). Trudnice koje su imale nesanicu imaju skoro 5,5 puta veći rizik od prevremenog porođaja u odnosu na one koje nisu imale nesanicu.

Multivarijantna binarna logistička regresija (istovremeni uticaj više varijabli na pojavu preterminskog porođaja) pokazala je da na pojavu porođaja pre termina istovremeno utiču sledeće varijable: prosečni noćni sistolni KP ( $p=0,006$ ), EF ( $p=0,052$ ) i mass index ( $p = 0,051$ ) (Tabela 28).

Odds ratio za prosečni noćni sistolni KP je 1,109 (1,031 – 1,194). Povećanje prosečnog sistolnog noćnog pritiska za 1 povećava rizik od prevremenog porođaja za 11%.

Odds ratio za EF je 0,750 (0,561 – 1,002). Povećanje EF za 1 smanjuje rizik od prevremenog porođaja za 25%.

Odds ratio za mass index je 1,068 (1,000 – 1,141). Povećanje mass index za 1 povećava rizik od prevremenog porođaja za skoro 7%.

Tabela 28. Univarijantna i multivarijantna binarna logistička regresija

Varijabla	Univarijantna binarna logistička regresija		Multivarijantna binarna logistička regresija		Koeficijenti modela
	p-value	OR(95%CI)	p-value	OR(95%CI)	
<b>KPs noć prosek</b>	<b>0,002</b>	<b>1,115 (1,043 - 1,193)</b>	<b>0,006</b>	<b>1,109 (1,031 - 1,194)</b>	<b>0,104</b>
SF max	0,64	0,988 (0,939 – 1,04)	ns		
<b>EF</b>	<b>0,012</b>	<b>0,740 (0,585 - 0,937)</b>	<b>0,052</b>	<b>0,75 (0,561 - 1,002)</b>	<b>-0,288</b>
EDVLV	0,042	0,969 (0,939 - 0,999)	ns		
SV	0,022	0,946 (0,903 - 0,992)	ns		
SV index	0,55	0,913 (0,832 - 1,002)	ns		
RWT	0,6	1,435 (0 - 2,94)	ns		
PLW	0,96	0,613 (0 - 1,95)	ns		
ESS index	0,03	1,108 (1,008 – 1,21)	ns		
<b>mass index</b>	<b>0,021</b>	<b>1,072 (1,011 - 1,137)</b>	<b>0,051</b>	<b>1,068 (1 - 1,141)</b>	<b>0,066</b>
Gojaznost	0,88	0,858 (0,121 - 6,086)	ns		
Nesanica	0,006	5,397(1,604- 18,163)	ns		
Konstanta					-2,832

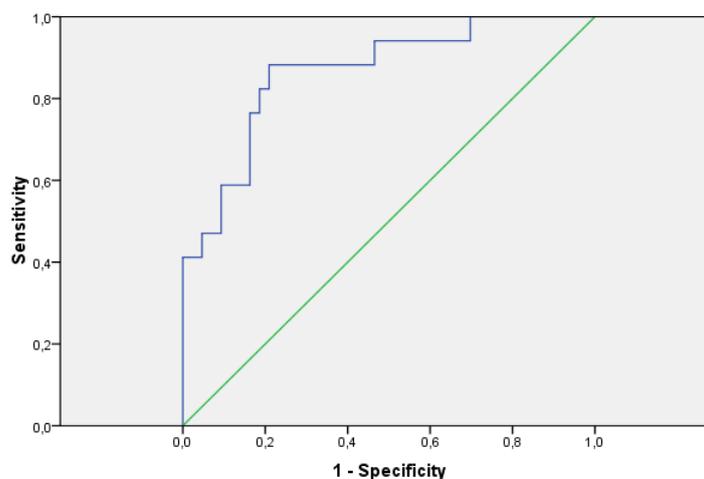
Model za predikciju porođaja pre termina

$$\text{Suma} = -2.832 + 0.104 \times \text{prosekKPs noć} - 0.288 \times \text{EF} + 0.066 \times \text{mass index}$$

$$\text{MODEL} = \frac{\exp(\text{Suma})}{1 + \exp(\text{Suma})} \times 100$$

Tabela 29. Testiranje modela pomoću ROC krive

Površina	Standardna greška	p	95% interval poverenja	
			donja granica	gornja granica
0,866	0,052	<b>&lt;0,0005</b>	0,763	0,969



Grafikon 18. ROC kriva

ROC kriva je pokazala da je ovaj model dobar za predikciju prevremenog porođaja kod trudnica sa gestacijskom hipertenzijom (Area=0,866;  $p < 0,0005$ ).

Cut-off za model je 29,677. Senzitivnost je 88,4%, a specifičnost je 81,4% (Tabela 30).

Tabela 30. Određivanje senzitivnosti i specifičnosti modela

Cut-off	Senzitivnost	1 - Specifičnost
-0,4394	1,000	1,000
0,7276	1,000	0,977
22,9515	0,882	0,256
23,4066	0,882	0,233
23,9445	0,882	0,209
25,4162	0,824	0,209
<b>29,6757</b>	<b>0,824</b>	<b>0,186</b>
95,7397	0,000	0,000

### 5.15. Objektivni nalaz posle porođaja

Posle porođaja analizom urađenih parametara pokazalo se da se zadržala statistički značajna razlika između hipertenzivnih i normotenzivnih ispitanica po težini ( $p=0,038$ ), BSA ( $p=0,057$ ) i BMI ( $p=0,014$ ), (Tabela 31).

Tabela 31. Objektivni nalaz posle porođaja

Grupe	Normotenzivne (n=30)	Hipertenzivne (n=60)	p
Težina (kg)	69,3 ± 12,871	75,97 ± 14,751	<b>0,038</b>
BSA (m <sup>2</sup> )	1,789 ± 0,169	1,869 ± 0,193	<b>0,057</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24,686 ± 4,202	27,197 ± 4,611	<b>0,014</b>

### 5.16. Parametri ambulatornog 24-h monitoringa krvnog pritiska posle porođaja u kontrolnoj i ispitivanoj grupi

Sve ispitanice sa gestacijskom hipertenzijom su posle porođaja postale normotenzivne, ali i dalje je postojala statistički značajna razlika ( $p<0,0005$ ) ispitivane grupe u odnosu na kontrolnu grupu po svim parametrima 24-h monitoringa krvnog pritiska, osim maksimalne vrednosti KPd u toku noći (Tabela 32).

Tabela 32. Nalaz ambulatornog 24-h monitoringa KP

Grupe	Normotenzivne (n=30)	Hipertenzivne (n=60)	p
KPs prosek dan (mmHg)	116,67 ± 5,384	124,5 ± 4,482	< <b>0,0005</b>
KPs prosek noć (mmHg)	101,47 ± 7,982	111,1 ± 6,106	< <b>0,0005</b>
KPd prosek dan (mmHg)	69,43 ± 4,897	76,83 ± 3,125	< <b>0,0005</b>
KPd prosek noć (mmHg)	58,3 ± 3,573	64,93 ± 4,494	< <b>0,0005</b>
KPs max dan (mmHg)	126,1 ± 5,72	136,95 ± 5,667	< <b>0,0005</b>
KPs max noć (mmHg)	111,07 ± 6,302	120,2 ± 5,807	< <b>0,0005</b>
KPd max dan (mmHg)	78,57 ± 6,652	87,8 ± 2,99	< <b>0,0005</b>
KPd max noć (mmHg)	70,33 ± 12,355	74,48 ± 5,271	0,087
KPs min dan (mmHg)	105,8 ± 10,237	111,7 ± 5,57	<b>0,005</b>
KPs min noć (mmHg)	94,07 ± 9,395	101,38 ± 8,395	< <b>0,0005</b>
KPd min dan (mmHg)	60,93 ± 6,384	66,13 ± 4,594	< <b>0,0005</b>
KPd min noć (mmHg)	50,13 ± 5,184	54,93 ± 5,072	< <b>0,0005</b>

SF max (o/min)	123,2 ± 5,714	130,9 ± 10,247	< <b>0,0005</b>
SF min (o/min)	58,6 ± 5,537	60,22 ± 6,447	0,244
SF prosek (o/min)	77,83 ± 8,96	82,23 ± 8,454	<b>0,025</b>
MAP (mmHg)	85,178 ± 4,787	92,722 ± 2,715	< <b>0,0005</b>

### 5.17. Poređenje parametara 24-h monitoringa krvnog pritiska za vreme trudnoće i posle porođaja za dipperere

Vrednosti svih parametara 24-h monitoringa krvnog pritiska (osim SF) u dipper podgrupi su se posle porođaja statistički značajno smanjile u odnosu na period trudnoće ( $p < 0,0005$ ). Sve ispitanice sa gestacijskom hipertenzijom iz dipper podgrupe su postale normotenzivne (Tabela 33).

Pod *pregledom* se u tabelama podrazumevaju vrednosti parametara u toku trudnoće, a pod *kontrolom* vrednosti posle porođaja.

Tabela 33. Razlike srednjih vrednosti parametara 24-h monitoringa KP za vreme trudnoće i posle porođaja za dipperere

Parametar		AS	SD	ASp - ASk	p
KPs prosek dan (mmHg)	pregled	141,73	9,663	16,9	< <b>0,0005</b>
	kontrola	124,83	4,194		
KPs prosek noć (mmHg)	pregled	122,48	10,079	12,217	< <b>0,0005</b>
	kontrola	110,27	5,889		
KPd prosek dan (mmHg)	pregled	86,93	4,727	10,433	< <b>0,0005</b>
	kontrola	76,5	2,33		
KPd prosek noć (mmHg)	pregled	69,9	6,105	6,167	< <b>0,0005</b>
	kontrola	63,73	3,638		
KPs max dan (mmHg)	pregled	160,8	14,133	22,8	< <b>0,0005</b>
	kontrola	138	5,477		
KPs max noć (mmHg)	pregled	137,67	14,523	18,667	< <b>0,0005</b>
	kontrola	119	5,408		
KPd max dan (mmHg)	pregled	100,23	8,203	13,633	< <b>0,0005</b>
	kontrola	86,6	2,594		
KPd max noć (mmHg)	pregled	83,83	8,655	10,633	< <b>0,0005</b>
	kontrola	73,2	4,334		
KPs min dan (mmHg)	pregled	122,2	7,36	10,733	< <b>0,0005</b>
	kontrola	111,47	5,342		
KPs min noć (mmHg)	pregled	106,93	8,271	6	< <b>0,0005</b>
	kontrola	100,93	8,191		
KPd min dan (mmHg)	pregled	72,7	7,077	6,7	< <b>0,0005</b>
	kontrola	66	4,026		
KPd min noć (mmHg)	pregled	56,27	7,071	2,7	< <b>0,0005</b>
	kontrola	53,57	4,216		
SF max (o/min)	pregled	140,87	15,77	9,4	0,478

Parametar		AS	SD	ASp - ASk	p
SF min (o/min)	kontrola	131,47	9,751	6,267	0,013
	pregled	65,97	9,008		
SF prosek (o/min)	kontrola	59,7	5,046	8,733	0,044
	pregled	89,83	11,922		
MAP (mmHg)	pregled	105,2	5,15	12,589	< 0,0005
	kontrola	92,61	2,07		

### 5.18. Poređenje parametara 24-h monitoring krvnog pritiska za vreme trudnoće i posle porođaja za non-dipper

Vrednosti svih parametara 24-h monitoriga krvnog pritiska (osim maksimalne SF) u non-dipper podgrupi su se posle porođaja statistički značajno smanjile u odnosu na period trudnoće ( $p < 0,0005$ ), (Tabela 34). Sve ispitanice sa gestacijskom hipertenzijom iz non-dipper podgrupe su postale normotenzivne, a 96,7% ispitanica (29 od 30) iz non-dipper prešlo je u dipper grupu.

*Tabela 34. Razlike srednjih vrednosti parametara 24-h monitoring KP za vreme trudnoće i posle porođaja*

Parametar		AS	SD	Asp – Ask	p
KPs prosek dan (mmHg)	pregled	143,93	8,501	19,767	< 0,0005
	kontrola	124,17	4,8		
KPs prosek noć (mmHg)	pregled	139,867	9,623	27,933	< 0,0005
	kontrola	111,93	6,302		
Kpd prosek dan (mmHg)	pregled	94,5	6,709	17,333	< 0,0005
	kontrola	77,17	3,77		
Kpd prosek noć (mmHg)	pregled	88,5	7,807	22,367	< 0,0005
	kontrola	66,13	4,988		
KPs max dan (mmHg)	pregled	163,07	11,653	27,167	< 0,0005
	kontrola	135,9	5,75		
KPs max noć (mmHg)	pregled	155,27	14,191	33,867	< 0,0005
	kontrola	121,4	6,032		
Kpd max dan (mmHg)	pregled	106,97	8,508	17,967	< 0,0005
	kontrola	89	2,913		
Kpd max noć (mmHg)	pregled	101,4	8,74	25,633	< 0,0005
	kontrola	75,77	5,859		
KPs min dan (mmHg)	pregled	124,57	8,803	12,633	< 0,0005
	kontrola	111,93	5,872		
KPs min noć (mmHg)	pregled	122,47	10,484	20,633	< 0,0005
	kontrola	101,83	8,71		
Kpd min dan (mmHg)	pregled	81,87	8,337	15,6	< 0,0005

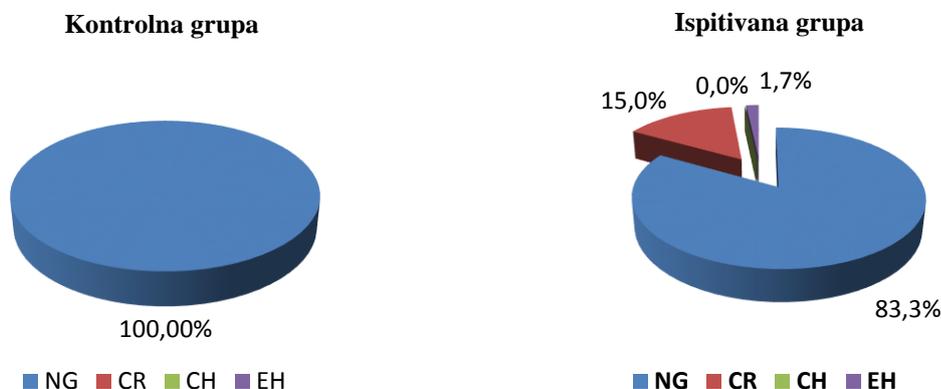
Parametar		AS	SD	Asp – Ask	p
Kpd min noć (mmHg)	kontrola	66,27	5,166	19,133	< 0,0005
	pregled	75,43	9,194		
SF max (o/min)	kontrola	56,3	5,541	3,267	0,478
	pregled	133,6	25,017		
SF min (o/min)	kontrola	130,33	10,857	5,167	0,013
	pregled	65,9	9,499		
SF prosek (o/min)	kontrola	60,73	7,652	4,833	0,044
	pregled	88,2	8,527		
MAP (mmHg)	kontrola	83,37	8,728	18,144	< 0,0005
	pregled	110,977	6,545		
	kontrola	92,833	3,268		

### 5.19. Geometrijski remodeling leve komore posle porođaja

Raspodela vrsta remodelinga leve komore između kontrolne i ispitivane grupe posle porođaja nije različita sa statističkom značajnošću ( $p=0,060$ ). U ispitivanoj (hipertenzivnoj) grupi 0% ispitanica ima koncentričnu hipertrofiju, 15% koncentrični remodeling, 83,3% normalnu geometriju, a 1,7% ekscentričnu hipertrofiju (Tabela 35).

Tabela 35. Remodeling leve komore za ceo uzorak

Grupa		Normalna geometrija	Koncentrični remodeling	Koncentrična hipertrofija	Ekscentrična hipertrofija	p
Normotenzivne	n	30	0	0	0	0,060
	%	100	0	0	0	
Hipertenzivne	n	50	9	0	1	
	%	83,3	15,0	0	1,7	
Ukupno	n	80	9	0	1	90
	%	88,9	10,0	0	1,1	100%

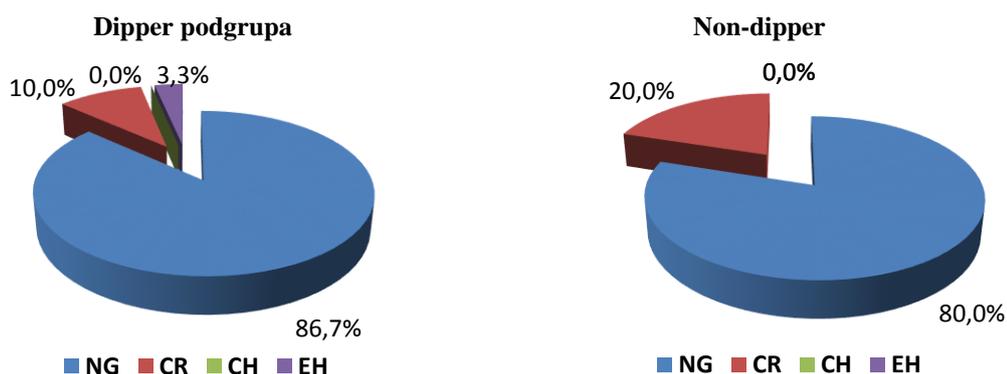


Grafikon 19. Remodeling leve komore posle porođaja za kontrolnu i ispitivanu grupu

Raspodela vrsta remodelinga leve komore između dipper i non-dipper ispitivanih podgrupa nije različita sa statističkom značajnošću ( $p=0,353$ ). U dipper podgrupi više je normalnih nalaza (86,7% vs 80,0%) i ekscentričnih hipertrofija (3,3% vs 0%), a u non-dipper podgrupi više je koncentričnog remodelinga (20,0% vs 10,0%), (Tabela 36).

Tabela 36. Remodeling leve komore za ispitivanu grupu posle porođaja

Grupa		Normalna geometrija	Koncentrični remodeling	Koncentrična hipertrofija	Ekscentrična hipertrofija	p
Dipper	n	26	3	0	1	0,353
	%	86,7	10,0	0	3,3	
Non-dipper	n	24	6	0	0	
	%	80,0	20,0	0	0	
<b>Ukupno</b>	<b>n</b>	<b>50</b>	<b>9</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>60</b>
	<b>%</b>	<b>83,3</b>	<b>15,0</b>	<b>0</b>	<b>1,7</b>	<b>100%</b>



Grafikon 20. Remodeling leve komore posle porođaja za dipper i non-dipper podgrupe

## 5.20. Ehokardiografski parametri i totalna vaskularna rezistenca posle porođaja

Svi ehokardiografski parametri i TVR ispitanica sa gestacijskom hipertenzijom su se na kontrolnom pregledu posle porođaja značajno promenili, ali i dalje je postojala statistički značajna razlika ispitivane grupe u odnosu na kontrolnu grupu po sledećim parametrima: RWT, IVSd, PLW, PLWs, LA, A, E/A, e'l, IVRT, Tei, SI, CO, CO index, CW, CW index i mass (Tabela 37).

Tabela 37. Poređenje grupa po ehokardiografskim parametrima posle porođaja

*a. Parametri morfologije i geometrijskog remodelinga leve komore*

<b>Grupe</b>	<b>Normotenzivne (n=30)</b>	<b>Hipertenzivne (n=60)</b>	<b>p</b>
LVIDd (cm)	4,717 ± 0,2984	4,663 ± 0,278	0,405
LVIDs (cm)	2,517 ± 0,3228	2,525 ± 0,288	0,901
IVSd (cm)	0,8233 ± 0,0795	0,9368 ± 0,07245	<b>&lt; 0,0005</b>
IVSs (cm)	1,183 ± 0,1011	1,2117 ± 0,08312	0,155
PLWd (cm)	0,825 ± 0,0838	0,9398 ± 0,07224	<b>&lt; 0,0005</b>
PLWs (cm)	1,373 ± 0,10548	1,3938 ± 0,07979	<b>&lt; 0,0005</b>
RWT	0,350333 ± 0,0289	0,404 ± 0,031579	<b>&lt; 0,0005</b>
mass (g)	125,883 ± 11,7471	136,987 ± 16,7242	<b>0,002</b>
mass index (g/m <sup>2</sup> )	70,65567 ± 6,592	73,492 ± 7,325	0,077
SI (%)	49,27 ± 8,959	51,95 ± 3,111	<b>0,039</b>

*b. Parametri sistolne funkcije*

<b>Grupe</b>	<b>Normotenzivne (n=30)</b>	<b>Hipertenzivne (n=60)</b>	<b>p</b>
EDVLV (ml)	87,23 ± 14,292	87,9 ± 13,771	0,831
ESVLV (ml)	30,9 ± 5,1819	32,175 ± 6,1457	0,332
EF (%)	64,43 ± 1,073	65 ± 3,42	0,379
SV (ml)	56,333 ± 9,2376	55,725 ± 14,0506	0,83
SV index (ml/m <sup>2</sup> )	31,493 ± 4,567	30,001 ± 7,589	0,325
s's (m/s)	0,1043 ± 0,01073	0,1038 ± 0,01043	0,832
s'l (m/s)	0,1187 ± 0,01074	0,1207 ± 0,01582	0,535
CO (l/min)	4,957 ± 0,3308	5,543 ± 0,601	<b>&lt; 0,0005</b>
CO index (l/min/m <sup>2</sup> )	2,785286 ± 0,24647	2,988119 ± 0,3787	<b>0,009</b>
FS (%)	46,8333 ± 4,49	46,0167 ± 4,34	0,408
MWFS (%)	31,599051 ± 3,408	31,685317 ± 3,4345	0,911
Vcf (cirkum/s)	1,578675 ± 0,1678	1,546947 ± 0,17035	0,405

*c. Parametri dijastolne funkcije*

<b>Grupe</b>	<b>Normotenzivne (n=30)</b>	<b>Hipertenzivne (n=60)</b>	<b>p</b>
E (m/s)	0,9337 ± 0,14519	0,934 ± 0,12895	0,991
A (m/s)	0,6567 ± 0,10179	0,7173 ± 0,11725	<b>0,018</b>
E/A	1,428178 ± 0,13617	1,315458 ± 0,185	<b>0,004</b>
DTE (ms)	0,1563 ± 0,02498	0,147 ± 0,02324	0,083
e's (m/s)	0,123 ± 0,022307	0,12058 ± 0,0194	0,598
a's (m/s)	0,092 ± 0,0174	0,095512 ± 0,0331	0,589
e's/a's	1,362643 ± 0,2438	1,350725 ± 0,41895	0,886
e'l (m/s)	137,633 ± 16,2066	148,992 ± 17,4435	<b>0,004</b>
a'l (m/s)	0,1017 ± 0,01683	0,0967 ± 0,01902	0,226
e'l/a'l	1,564667 ± 0,3077	1,583667 ± 0,44865	0,835
e'av/a'av	1,46 ± 0,252	1,47 ± 0,397	0,965
E/e'av	6,769078 ± 1,1100	7,074681 ± 1,07502	0,212



IVRT (ms)	57,933 ± 2,9235	62,097 ± 4,5429	< <b>0,0005</b>
-----------	-----------------	-----------------	-----------------

*d. Parametri leve pretkomore*

Grupe	Normotenzivne (n=30)	Hipertenzivne (n=60)	P
LA (cm)	3,147 ± 0,2849	3,267 ± 0,2252	<b>0,032</b>
LAmajor (cm)	4,737 ± 0,3746	4,868 ± 0,3549	0,107
LAmminor (cm)	3,357 ± 0,2445	3,405 ± 0,2954	0,442
LAVs (ml)	36,433 ± 8,0545	38,31 ± 7,2109	0,266
LAVs index (ml/m <sup>2</sup> )	20,314 ± 3,724	20,5415 ± 3,5290	0,778

*e. Parametri globalne funkcije, zidnog stresa i krutosti leve komore, srčanog rada i totalna vaskularna rezistencija*

Grupe	Normotenzivne (n=30)	Hipertenzivne (n=60)	P
Tei index	0,36 ± 0,015	0,38 ± 0,021	< <b>0,0005</b>
IVCT (ms)	50 ± 5,7	50,9 ± 5,9	0,493
ET (ms)	296,87 ± 11,2	297,9 ± 16,5	0,758
ESS (dyne/cm <sup>2</sup> )	47,1 ± 9,2	49,4 ± 8,7	0,254
ESS index (dyne/cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	26,289 ± 4,353	26,569 ± 4,701	0,786
Vcf/ESS	0,035 ± 0,01	0,033 ± 0,009	
Ees (mmHg/ml)	2,833982 ± 0,5123	2,962374 ± 0,46778	0,238
Ea (mmHg/ml)	1,914933 ± 0,33592	1,90123 ± 0,74663	0,924
Ea/Ees	0,677515 ± 0,04416	0,617427 ± 0,40425	0,42
CW (mmHg*l/min)	422,585 ± 41,490	513,97 ± 57,8082	< <b>0,0005</b>
CWindex (mmHg*l/min/m <sup>2</sup> )	236,853 ± 20,612	276,896 ± 34,825	< <b>0,0005</b>
TVR (dyne*s <sup>-1</sup> *cm <sup>-5</sup> )	1298,50 ± 103,208	1279,21 ± 132,121	0,486

**5.21. Poređenje ehokardiografskih parametara i totalne vaskularne rezistencije za vreme trudnoće i posle porođaja u kontrolnoj grupi**

Postoji značajna statistička razlika između srednjih vrednosti kod većine ehokardiografskih parametara i TVR u kontrolnoj grupi (normotenzivne) između kontrolnog pregleda posle porođaja i prvog pregleda za vreme trudnoće (p<0,05), (Tabela 38).

*Tabela 38. Razlike srednjih vrednosti ehokardiografskih parametara za vreme trudnoće i posle porođaja u kontrolnoj grupi*

<i>a. Parametri morfologije i geometrijskog remodelinga leve komore</i>				
<b>Parametar</b>	<b>Pregled (AS±SD)</b>	<b>Kontrola (AS±SD)</b>	<b>ASp - ASk</b>	<b>P</b>
LVIDd (cm)	4,823 ± 0,2849	4,717 ± 0,2984	0,107	<b>0,001</b>
LVIDs (cm)	2,78 ± 0,3305	2,517 ± 0,3228	0,263	<b>&lt; 0,0005</b>
IVSd (cm)	0,883 ± 0,0834	0,8233 ± 0,0795	0,06	<b>&lt; 0,0005</b>
IVSs (cm)	1,1817 ± 0,09	1,183 ± 0,1011	-0,001	0,947
PLWd (cm)	0,883 ± 0,0791	0,825 ± 0,08382	0,058	<b>&lt; 0,0005</b>
PLWs (cm)	1,3433 ± 0,0626	1,373 ± 0,10548	-0,03	0,076
RWT	0,367 ± 0,029	0,3503 ± 0,0289	0,017	<b>0,002</b>
mass (g)	143,6 ± 13,662	125,883 ± 11,747	17,717	<b>&lt; 0,0005</b>
mass index (g/m <sup>2</sup> )	75,431 ± 4,2702	70,65 ± 6,59	4,776	<b>0,001</b>
SI (%)	51,3 ± 9,3703	49,27 ± 8,959	2,033	<b>&lt; 0,0005</b>
<i>b. Parametri sistolne funkcije</i>				
<b>Parametar</b>	<b>Pregled (AS±SD)</b>	<b>Kontrola (AS±SD)</b>	<b>ASp - ASk</b>	<b>P</b>
EDVLV (ml)	95,83 ± 20,968	87,23 ± 14,292	8,6	<b>&lt; 0,0005</b>
ESVLV (ml)	34,15 ± 7,7606	30,9 ± 5,1819	3,25	<b>0,002</b>
EF (%)	64,33 ± 1,826	64,43 ± 1,073	-0,1	0,647
SV (ml)	61,683 ± 14,816	56,333 ± 9,2376	5,35	<b>0,001</b>
SV index (ml/m <sup>2</sup> )	32,26 ± 6,98176	31,4932 ± 4,5674	0,767	0,32
s's (m/s)	0,0983 ± 0,0144	0,1043 ± 0,01073	-0,006	<b>0,005</b>
s'l (m/s)	0,1123 ± 0,0138	0,1187 ± 0,01074	-0,006	<b>0,006</b>
CO (l/min)	5,683 ± 0,80162	4,957 ± 0,3308	0,726	<b>&lt; 0,0005</b>
CO index (l/min/m <sup>2</sup> )	2,9843 ± 0,335	2,7852 ± 0,2464	0,199	<b>0,002</b>
FS (%)	42,5 ± 5,3	46,83 ± 4,49	-0,043	<b>&lt; 0,0005</b>
MWFS (%)	29,182 ± 4,382	31,5990 ± 3,408	-2,417	<b>0,001</b>
Vcf (cirkum/s)	1,41828 ± 0,195	1,5786 ± 0,1678	-0,16	<b>&lt; 0,0005</b>
<i>c. Parametri dijasolne funkcije</i>				
<b>Parametar</b>	<b>Pregled (AS±SD)</b>	<b>Kontrola (AS±SD)</b>	<b>ASp - ASk</b>	<b>P</b>
E (m/s)	0,9293 ± 0,1850	0,9337 ± 0,14519	-0,004	0,76
A (m/s)	0,6647 ± 0,1488	0,6567 ± 0,10179	0,008	0,581
E/A	1,4117 ± 0,21	1,428178 ± 0,136	-0,016	0,596
DTE (ms)	157,6 ± 18,444	137,633 ± 16,206	19,967	<b>&lt; 0,0005</b>
e's (m/s)	0,1157 ± 0,0240	0,123 ± 0,0223	-0,007	0,054
a's (m/s)	0,1487 ± 0,0326	0,1563 ± 0,02498	-0,008	0,104
e's/a's	1,40408 ± 0,323	1,362643 ± 0,243	0,041	0,378
e'l (m/s)	0,0843 ± 0,0183	0,092 ± 0,01749	-0,008	<b>0,036</b>
a'l (m/s)	0,0927 ± 0,0185	0,1017 ± 0,01683	-0,009	<b>0,013</b>
e'l/a'l	1,62 ± 0,34	1,56 ± 0,307	0,060	0,104
e'av/a'av	1,515 ± 0,31	1,46 ± 0,252	0,0518	0,244

E/e'av	7,1510 ± 1,252	6,769078 ± 1,11	0,382	0,076
IVRT (ms)	60,067 ± 4,5481	57,933 ± 2,9235	2,133	<b>0,049</b>

*d. Parametri leve pretkomore*

Parametar	Pregled (AS±SD)	Kontrola (AS±SD)	ASp - ASk	P
LA (cm)	3,24 ± 0,3286	3,147 ± 0,2849	0,093	< <b>0,0005</b>
LAmajor (cm)	4,823 ± 0,4321	4,737 ± 0,3746	0,087	<b>0,006</b>
LAmminor (cm)	3,467 ± 0,3689	3,357 ± 0,2445	0,11	<b>0,007</b>
LAVs (ml)	40,4 ± 7,472	36,433 ± 8,0545	3,967	<b>0,003</b>
LAVs index (ml/m <sup>2</sup> )	21,199 ± 3,53	20,314 ± 3,72	0,886	0,188

*e. Parametri globalne funkcije, zidnog stresa i krutosti leve komore, srčanog rada i totalna vaskularna rezistenca*

Parametar	Pregled (AS±SD)	Kontrola (AS±SD)	ASp - ASk	P
Tei index	0,3662 ± 0,022	0,3635 ± 0,014	0,003	0,528
IVCT (ms)	49,9 ± 6,0421	50 ± 5,6994	-0,1	0,932
ET (ms)	300,17 ± 16,148	296,87 ± 11,221	3,3	0,361
ESS (dyne/cm <sup>2</sup> )	55,932 ± 9,426	47,099 ± 9,2394	8,833	< <b>0,0005</b>
ESS index (dyne/cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	29,401 ± 4,736	26,289 ± 4,353	3,112	< <b>0,0005</b>
Vcf/ESS	0,026±0,008	0,035±0,01	-0,009	< <b>0,0005</b>
Ees (mmHg/ml)	2,6654 ± 0,602	2,8339 ± 0,512	-0,169	<b>0,068</b>
Ea (mmHg/ml)	1,8531 ± 0,632	1,9149 ± 0,335	-0,062	0,425
Ea/Ees	0,7071 ± 0,2296	0,6775 ± 0,0441	0,03	0,483
CW (mmHg*l/min)	493,82 ± 78,181	422,585 ± 41,49	71,236	< <b>0,0005</b>
CW index (mmHg*l/min/m <sup>2</sup> )	259,018 ± 31,42	236,853 ± 20,612	22,166	< <b>0,0005</b>
TVR (dyne*s <sup>-1</sup> *cm <sup>-5</sup> )	1170,43 ± 157,0	1298,5 ± 103,2	-128,074	< <b>0,0005</b>

**5.22. Poređenje ehokardiografskih parametara i totalne vaskularne rezistencije za vreme trudnoće i posle porođaja u ispitivanoj grupi**

Svi ehokardiografski parametri i TVR u ispitivanoj grupi (hipertenzivne) su se statistički značajno promenili ( $p < 0,05$ ) na kontrolnom pregledu posle porođaja u odnosu na prvi pregled za vreme trudnoće, osim SV index, IVSs, PLWs, LA, CO index, Ees i Ea/Ees (Tabela 39).

*Tabela 39. Razlike srednjih vrednosti ehokardiografskih parametara za vreme trudnoće i posle porođaja u ispitivanoj grupi*

<i>a. Parametri morfologije i geometrijskog remodelinga leve komore</i>				
Parametar	Pregled (AS±SD)	Kontrola (AS±SD)	ASp - ASk	P
LVIDd (cm)	4,803 ± 0,3047	4,663 ± 0,278	0,14	< <b>0,0005</b>
LVIDs (cm)	2,85 ± 0,3387	2,525 ± 0,288	0,325	< <b>0,0005</b>

IVSd (cm)	1,06 ± 0,0906	0,936 ± 0,072	0,123	< 0,0005
IVSs (cm)	1,187 ± 0,0863	1,2117 ± 0,083	-0,025	0,024
PLWd (cm)	1,06 ± 0,0924	0,939 ± 0,072	0,12	< 0,0005
PLWs (cm)	1,385 ± 0,084	1,3938 ± 0,079	-0,009	0,434
RWT	0,442 ± 0,0402	0,404 ± 0,031	0,038	< 0,0005
mass (g)	178,22 ± 25	136,98 ± 16,72	41,23	< 0,0005
mass index (g/m <sup>2</sup> )	89,368 ± 11,58	73,492 ± 7,32	15,876	< 0,0005
SI (%)	56,698 ± 4,965	51,95 ± 3,111	4,748	< 0,0005

*b. Parametri sistolne funkcije*

Parametar	Pregled (AS±SD)	Kontrola (AS±SD)	ASp - ASk	p
EDVLV (ml)	100,2 ± 22,20	87,9 ± 13,771	12,3	< 0,0005
ESVLV (ml)	37,3 ± 8,3423	32,17 ± 6,145	5,133	< 0,0005
EF (%)	62,8 ± 2,791	65 ± 3,42	-2,2	< 0,0005
SV (ml)	62,89 ± 14,70	55,72 ± 14,05	7,167	0,005
SV index (ml/m <sup>2</sup> )	31,5 ± 7,149	30 ± 7,589	1,501	0,236
s's (m/s)	0,087 ± 0,009	0,103 ± 0,010	-0,016	< 0,0005
s'l (m/s)	0,096 ± 0,014	0,12 ± 0,0158	-0,025	< 0,0005
CO (l/min)	6,13 ± 1,0449	5,543 ± 0,601	0,587	< 0,0005
CO index (l/min/m <sup>2</sup> )	3,089 ± 0,594	2,988 ± 0,378	0,102	0,142
FS (%)	40,7 ± 5,6	46 ± 4,3	-0,053	< 0,0005
MWFS (%)	29,468 ± 4,33	31,685 ± 3,43	-2,217	< 0,0005
Vcf (cirkum/s)	1,41 ± 0,206	1,546 ± 0,170	-0,137	< 0,0005

*c. Parametri dijastolne funkcije*

Parametar	Pregled (AS±SD)	Kontrola (AS±SD)	ASp - ASk	p
E (m/s)	0,8 ± 0,13398	0,93 ± 0,12895	-0,134	< 0,0005
A (m/s)	0,75 ± 0,14718	0,71 ± 0,11725	0,036	0,01
E/A	1,09 ± 0,25921	1,31 ± 0,1856	-0,219	< 0,0005
DTE (ms)	176,72 ± 23,44	148,99 ± 17,44	27,725	< 0,0005
e's (m/s)	0,09 ± 0,0217	0,12 ± 0,0194	-0,027	< 0,0005
a's (m/s)	0,08 ± 0,01501	0,09 ± 0,0331	-0,014	0,006
e's/a's	1,176 ± 0,331	1,35 ± 0,4189	-0,175	0,001
e'l (m/s)	0,11 ± 0,02571	0,14 ± 0,023	-0,037	< 0,0005
a'l (m/s)	0,089 ± 0,0168	0,096 ± 0,019	-0,007	0,017
e'l/a'l	1,253 ± 0,3053	1,583 ± 0,4486	-0,33	< 0,0005
e'av/a'av	1,21 ± 0,279	1,47 ± 0,397	-0,255	< 0,0005
E/e'av	8,03 ± 1,3035	7,07 ± 1,07502	0,964	< 0,0005
IVRT (ms)	78,148 ± 12,42	62,097 ± 4,542	16,052	< 0,0005

*d. Parametri leve pretkomore*

Parametar	Pregled (AS±SD)	Kontrola (AS±SD)	ASp - ASk	p
LA (cm)	3,375 ± 0,545	3,267 ± 0,225	0,108	0,084

LAmajor (cm)	5,06 ± 0,4036	4,86 ± 0,354	0,2	< <b>0,0005</b>
LAmajor (cm)	3,63 ± 0,3173	3,4 ± 0,2954	0,232	< <b>0,0005</b>
LAVs (ml)	52,52 ± 7,828	38,31 ± 7,2109	14,207	< <b>0,0005</b>
LAVs index (ml/m <sup>2</sup> )	26,29 ± 3,4997	20,54 ± 3,529	5,749	< <b>0,0005</b>

*e. Parametri globalne funkcije, zidnog stresa i krutosti leve komore, srčanog rada i totalna vaskularna rezistenca*

<b>Parametar</b>	<b>Pregled (AS±SD)</b>	<b>Kontrola (AS±SD)</b>	<b>ASp - ASk</b>	<b>P</b>
Tei index	0,481 ± 0,055	0,379 ± 0,0218	0,102	< <b>0,0005</b>
IVCT (ms)	61,132 ± 9,876	50,897 ± 5,881	10,235	< <b>0,0005</b>
ET (ms)	289,28 ± 14,42	297,9 ± 16,478	-8,617	<b>0,002</b>
ESS (dyne/cm <sup>2</sup> )	67,179 ± 12,74	49,385 ± 8,741	17,794	< <b>0,0005</b>
ESS index (dyne/cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	33,739 ± 6,538	26,569 ± 4,702	7,170	< <b>0,0005</b>
Vcf/ESS	0,022±0,007	0,033±0,009	-0,011	< <b>0,0005</b>
Ees (mmHg/ml)	3,047 ± 0,75085	2,962 ± 0,4677	0,85	0,349
Ea (mmHg/ml)	2,163 ± 0,5722	1,901 ± 0,7466	0,263	<b>0,012</b>
Ea/Ees	0,714 ± 0,096	0,617 ± 0,40	0,096	0,089
CW (mmHg*1/min)	660,62 ± 108,32	513,97 ± 57,80	146,658	< <b>0,0005</b>
CWindex (mmHg*1/min/m <sup>2</sup> )	333,186 ± 62,98	276,896 ± 34,82	56,290	< <b>0,0005</b>
TVR (dyne*s <sup>-1</sup> *cm <sup>-5</sup> )	1390,22 ± 286,4	1279,21 ± 132,12	111,009	<b>0,005</b>

### 5.23. Poređenje ehokardiografskih parametara i totalne vaskularne rezistencije za vreme trudnoće i posle porođaja u dipper podgrupi

Svi ehokardiografski parametri u ispitivanoj dipper podgrupi su se statistički značajno promenili ( $p < 0,05$ ) na kontrolnom pregledu posle porođaja u odnosu na prvi pregled za vreme trudnoće, osim EF, PLWs, LA, a'l, e'/a', Ea, Ees i Ea/Ees (Tabela 40).

*Tabela 40. Razlike srednjih vrednosti ehokardiografskih parametara za vreme trudnoće i posle porođaja u dipper grupi*

<i>a. Parametri morfologije i geometrijskog remodelinga leve komore</i>				
<b>Parametar</b>	<b>Pregled (AS±SD)</b>	<b>Kontrola (AS±SD)</b>	<b>ASp - ASk</b>	<b>P</b>
LVIDd (cm)	4,853 ± 0,3048	4,643 ± 0,3137	0,21	< <b>0,0005</b>
LVIDs (cm)	2,817 ± 0,3415	2,477 ± 0,2725	0,34	< <b>0,0005</b>
IVSd (cm)	1,04 ± 0,0894	0,925 ± 0,07041	0,115	< <b>0,0005</b>
IVSs (cm)	1,1807 ± 0,089	1,234 ± 0,08981	-0,053	< <b>0,0005</b>
PLWd (cm)	1,037 ± 0,089	0,9267 ± 0,0739	0,11	< <b>0,0005</b>
PLWs (cm)	1,399 ± 0,097	1,4057 ± 0,1002	-0,007	0,664
RWT	0,4283 ± 0,033	0,401 ± 0,0282	0,027	< <b>0,0005</b>
mass (g)	178,77 ± 22,65	135,71 ± 17,401	43,057	< <b>0,0005</b>

mass index (g/m <sup>2</sup> )	89,59± 10,377	73,145 ± 7,169	16,448	< <b>0,0005</b>
SI (%)	56,8 ± 4,452	51,7 ± 3,12	5,1	< <b>0,0005</b>

*b. Parametri sistolne funkcije*

<b>Parametar</b>	<b>Pregled (AS±SD)</b>	<b>Kontrola (AS±SD)</b>	<b>ASp - ASk</b>	<b>p</b>
EDVLV (ml)	107,73 ± 23,343	86,6 ± 13,999	21,133	< <b>0,0005</b>
ESVLV (ml)	39,567 ± 9,365	32,75 ± 6,9713	6,817	< <b>0,0005</b>
EF (%)	63,5 ± 2,701	65,03 ± 4,319	-1,533	0,076
SV (ml)	68,167 ± 14,86	53,85 ± 17,686	14,317	<b>0,002</b>
SV index (ml/m <sup>2</sup> )	34,1935 ± 7,35	29,2589 ± 9,783	4,935	<b>0,028</b>
s's (m/s)	0,094 ± 0,0077	0,105 ± 0,0125	-0,011	< <b>0,0005</b>
s'l (m/s)	0,1043 ± 0,014	0,123 ± 0,0141	-0,019	< <b>0,0005</b>
CO (l/min)	6,7967 ± 0,801	5,55 ± 0,5782	1,247	< <b>0,0005</b>
CO index (l/min/m <sup>2</sup> )	3,4314 ± 0,53	3,009 ± 0,3989	0,421	< <b>0,0005</b>
FS (%)	42 ± 5,8	46,7 ± 4,0	-0,048	< <b>0,0005</b>
MWFS (%)	30,317 ± 4,34	31,816 ± 3,473	-1,499	<b>0,046</b>
Vcf (cirkum/s)	1,447 ± 0,213	1,562 ± 0,1872	-0,114	<b>0,006</b>

*c. Parametri dijastolne funkcije*

<b>Parametar</b>	<b>Pregled (AS±SD)</b>	<b>Kontrola (AS±SD)</b>	<b>ASp - ASk</b>	<b>p</b>
E (m/s)	0,8317 ± 0,1315	0,934 ± 0,1217	-0,102	< <b>0,0005</b>
A (m/s)	0,7473 ± 0,1427	0,697 ± 0,1074	0,05	<b>0,013</b>
E/A	1,14258 ± 0,260	1,343871 ± 0,163	-0,201	< <b>0,0005</b>
DTE (ms)	0,1147 ± 0,0250	0,1423 ± 0,0217	-0,028	< <b>0,0005</b>
e's (m/s)	0,0973 ± 0,0211	0,11817 ± 0,0174	-0,021	< <b>0,0005</b>
a's (m/s)	0,081 ± 0,0139	0,099 ± 0,044	-0,018	<b>0,051</b>
e's/a's	1,2220 ± 0,2957	1,3012 ± 0,3324	-0,079	0,214
e'l (m/s)	178,2 ± 24,448	151,017 ± 15,999	27,183	< <b>0,0005</b>
a'l (m/s)	0,0917 ± 0,0170	0,098 ± 0,01789	-0,006	0,137
e'l/a'l	1,2743 ± 0,2897	1,5046 ± 0,3835	-0,23	<b>0,002</b>
e'av/a'av	1,248± 0,257	1,402 ± 0,29	-0,154	<b>0,004</b>
E/e'av	8,0633 ± 1,5295	7,2570 ± 1,0639	0,806	<b>0,008</b>
IVRT (ms)	75,963 ± 12,385	61,667 ± 4,3258	14,297	< <b>0,0005</b>

*d. Parametri leve pretkomore*

<b>Parametar</b>	<b>Pregled (AS±SD)</b>	<b>Kontrola (AS±SD)</b>	<b>ASp - ASk</b>	<b>p</b>
LA (cm)	3,383 ± 0,711	3,24 ± 0,2111	0,143	0,23
LAmajor (cm)	5,113 ± 0,376	4,803 ± 0,370	0,31	< <b>0,0005</b>
LAmminor (cm)	3,653 ± 0,373	3,33 ± 0,3292	0,323	< <b>0,0005</b>
LAVs (ml)	55,5 ± 5,976	36,867 ± 6,095	18,633	< <b>0,0005</b>
LAVs index (ml/m <sup>2</sup> )	27,830 ± 2,941	19,886 ± 3,089	7,944	< <b>0,0005</b>

*e. Parametri globalne funkcije, zidnog stresa i krutosti leve komore, srčanog rada i totalna vaskularna rezistenca*

<b>Parametar</b>	<b>Pregled (AS±SD)</b>	<b>Kontrola (AS±SD)</b>	<b>ASp - ASk</b>	<b>p</b>
Tei index	0,46728 ± 0,045	0,37421 ± 0,0185	0,093	< <b>0,0005</b>
IVCT (ms)	59,797 ± 6,0917	50,8 ± 5,5609	8,997	< <b>0,0005</b>
ET (ms)	290,67 ± 9,293	300,67 ± 20,004	-10	<b>0,014</b>
ESS (dyne/cm <sup>2</sup> )	64,871 ± 12,87	47,721 ± 8,1325	17,151	< <b>0,0005</b>
ESS index (dyne/cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	32,5368 ± 6,420	25,9124 ± 4,894	6,624	< <b>0,0005</b>
Vcf/ESS	0,024±0,008	0,034±0,009	-0,010	< <b>0,0005</b>
Ees (mmHg/ml)	2,805 ± 0,695	2,9108 ± 0,4379	-0,105	0,31
Ea (mmHg/ml)	1,9585 ± 0,446	1,8155 ± 1,006	0,143	0,432
Ea/Ees	0,7074 ± 0,100	0,5711 ± 0,5679	0,136	0,23
CW (mmHg*l/min)	715,421 ± 94,14	514,09 ± 56,14	201,326	< <b>0,0005</b>
CWindex (mmHg*l/min/m <sup>2</sup> )	361,01 ± 60,23	278,661 ± 36,61	82,354	< <b>0,0005</b>
TVR (dyne*s <sup>-1</sup> *cm <sup>-5</sup> )	1195,37 ± 157,7	1275,33 ± 127,94	-79,961	<b>0,023</b>

**5.24. Poređenje ehokardiografskih parametara i totalne vaskularne rezistencije za vreme trudnoće i posle porođaja u non-dipper podgrupi**

Svi ehokardiografski parametri i TVR u ispitivanoj non-dipper podgrupi su se statistički značajno promenili ( $p < 0,05$ ) na kontrolnom pregledu posle porođaja u odnosu na prvi pregled za vreme trudnoće, osim EDVLV, SV, SV index, LVIDd, IVSs, PLWs, LA, LAminor, A, a'l, ET, CO i Ees (Tabela 41).

*Tabela 41. Razlike srednjih vrednosti ehokardiografskih parametara za vreme trudnoće i posle porođaja u non-dipper grupi*

*a. Parametri morfologije i geometrijskog remodelinga leve komore*

<b>Parametar</b>	<b>Pregled (AS±SD)</b>	<b>Kontrola (AS±SD)</b>	<b>ASp – Ask</b>	<b>p</b>
LVIDd (cm)	4,753 ± 0,3014	4,683 ± 0,2408	0,07	0,076
LVIDs (cm)	2,883 ± 0,3384	2,573 ± 0,2993	0,31	< <b>0,0005</b>
IVSd (cm)	1,08 ± 0,0887	0,948 ± 0,073	0,131	< <b>0,0005</b>
IVSs (cm)	1,1933 ± 0,084	1,1893 ± 0,070	0,004	0,807
PLWd (cm)	1,083 ± 0,0913	0,953 ± 0,0691	0,13	< <b>0,0005</b>
PLWs (cm)	1,3723 ± 0,067	1,382 ± 0,0512	-0,01	0,507
RWT	0,4563 ± 0,042	0,407 ± 0,0348	0,049	< <b>0,0005</b>
mass (g)	177,67 ± 27,522	138,263 ± 16,21	39,403	< <b>0,0005</b>
mass index (g/m <sup>2</sup> )	89,143 ± 12,863	73,83 ± 7,58	15,305	< <b>0,0005</b>
SI (%)	56,597 ± 5,507	52,2 ± 3,134	4,397	<b>0,001</b>

*b. Parametri sistolne funkcije*

<b>Parametar</b>	<b>Pregled (AS±SD)</b>	<b>Kontrola (AS±SD)</b>	<b>Asp – Ask</b>	<b>p</b>
EDVLV (ml)	92,67 ± 18,46	89,2 ± 13,652	3,467	0,287
ESVLV (ml)	35,05 ± 6,581	31,6 ± 5,2496	3,45	<b>0,018</b>
EF (%)	62,1 ± 2,746	64,97 ± 2,266	-2,867	<b>&lt; 0,0005</b>
SV (ml)	57,617 ± 12,71	57,6 ± 9,031	0,017	0,993
SV index (ml/m <sup>2</sup> )	28,808 ± 5,907	30,7421 ± 4,50	-1,933	0,07
s's (m/s)	0,081 ± 0,007	0,1027 ± 0,007	-0,021	<b>&lt; 0,0005</b>
s'l (m/s)	0,088 ± 0,0096	0,1183 ± 0,017	-0,03	<b>&lt; 0,0005</b>
CO (l/min)	5,46 ± 0,81261	5,537 ± 0,6327	-0,073	0,659
CO index (l/min/m <sup>2</sup> )	2,748 ± 0,434	2,964 ± 0,362	-0,218	<b>0,014</b>
FS (%)	39,46 ± 5,3	45,26 ± 4,5	-0,058	<b>&lt; 0,0005</b>
MWFS (%)	28,619 ± 4,221	31,554 ± 3,449	-2,935	<b>0,001</b>
Vcf (cirkum/s)	1,372 ± 0,196	1,531 ± 0,1532	-0,159	<b>&lt; 0,0005</b>

*c. Parametri dijastolne funkcije*

<b>Parametar</b>	<b>Pregled (AS±SD)</b>	<b>Kontrola (AS±SD)</b>	<b>Asp – Ask</b>	<b>p</b>
E (m/s)	0,7693 ± 0,131	0,934 ± 0,137	-0,165	<b>&lt; 0,0005</b>
A (m/s)	0,759 ± 0,153	0,7377 ± 0,124	0,021	0,271
E/A	1,051 ± 0,2542	1,2879 ± 0,203	-0,236	<b>&lt; 0,0005</b>
DTE (ms)	0,1053 ± 0,025	0,1517 ± 0,024	-0,046	<b>&lt; 0,0005</b>
e's (m/s)	0,09 ± 0,02197	0,123 ± 0,0211	-0,033	<b>&lt; 0,0005</b>
a's (m/s)	0,0827 ± 0,016	0,092 ± 0,0154	-0,009	<b>0,012</b>
e's/a's	1,130 ± 0,362	1,4001 ± 0,491	-0,27	<b>0,001</b>
e'l (m/s)	175,23 ± 22,72	146,967 ± 18,83	28,267	<b>&lt; 0,0005</b>
a'l (m/s)	0,087 ± 0,0166	0,0953 ± 0,0203	-0,008	0,066
e'l/a'l	1,233 ± 0,3238	1,662667 ± 0,49	-0,429	<b>0,001</b>
e'av/a'av	1,181 ± 0,300	1,531 ± 0,478	-0,349	<b>&lt; 0,0005</b>
E/e'av	8,015 ± 1,056	6,892 ± 1,072	1,123	<b>0,001</b>
IVRT (ms)	80,333 ± 12,27	62,527 ± 4,784	17,807	<b>&lt; 0,0005</b>

*d. Parametri leve pretkomore*

<b>Parametar</b>	<b>Pregled (AS±SD)</b>	<b>Kontrola (AS±SD)</b>	<b>Asp – Ask</b>	<b>p</b>
LA (cm)	3,367 ± 0,3133	3,293 ± 0,2392	0,073	0,086
LAmajor (cm)	5,023 ± 0,4305	4,933 ± 0,3315	0,09	0,066
LAmminor (cm)	3,62 ± 0,2538	3,48 ± 0,2398	0,14	<b>0,009</b>
LAVs (ml)	49,53 ± 8,398	39,753 ± 8,0201	9,78	<b>&lt; 0,0005</b>
LAVs index (ml/m <sup>2</sup> )	24,750 ± 3,370	21,1966 ± 3,8604	3,553	<b>&lt; 0,0005</b>



*e. Parametri globalne funkcije, zidnog stresa i krutosti leve komore, srčanog rada i totalna vaskularna rezistenca*

<b>Parametar</b>	<b>Pregled (AS±SD)</b>	<b>Kontrola (AS±SD)</b>	<b>Asp – Ask</b>	<b>p</b>
Tei index	0,496 ± 0,0619	0,384 ± 0,024	0,112	< <b>0,0005</b>
IVCT (ms)	62,467 ± 12,55	50,993 ± 6,278	11,473	< <b>0,0005</b>
ET (ms)	287,9 ± 18,242	295,13 ± 11,67	-7,233	0,058
ESS (dyne/cm <sup>2</sup> )	69,486 ± 12,39	51,049 ± 9,142	18,438	< <b>0,0005</b>
ESS index (dyne/cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	34,940 ± 6,538	27,225 ± 4,48	7,715	< <b>0,0005</b>
Vcf/ESS	0,020±0,06	0,031±0,009	-0,011	< <b>0,0005</b>
Ees (mmHg/ml)	3,2893 ± 0,736	3,013 ± 0,497	0,275	0,063
Ea (mmHg/ml)	2,369 ± 0,616	1,986 ± 0,3269	0,382	< <b>0,0005</b>
Ea/Ees	0,7206 ± 0,092	0,663 ± 0,073	0,057	<b>0,001</b>
CW (mmHg*l/min)	605,83 ± 93,81	513,84 ± 60,38	91,99	< <b>0,0005</b>
CWindex (mmHg*l/min/m <sup>2</sup> )	305,357 ± 53,29	275,13 ± 33,46	30,227	<b>0,004</b>
TVR (dyne*s <sup>-1</sup> *cm <sup>-5</sup> )	1585,07 ± 252,0	1283,09 ± 138,25	301,979	< <b>0,0005</b>

## 6. DISKUSIJA

### 6.1. Demografski parametri, objektivni nalaz, subjektivne tegobe i faktori rizika

#### 6.1.1. Demografski parametri i objektivni nalaz na pregledu

U ovoj studiji hipertenzivne trudnice su statistički značajno bile teže ( $p=0,015$ ) i imale veći BMI ( $p=0,004$ ) u odnosu na normotenzivne, dok u podgrupama ispitivane grupe nije bilo značajne razlike u ovim parametrima. U godinama života i trajanju trudnoće u GN na prvom pregledu nije bilo značajne razlike, mada su hipertenzivne trudnice sa non-dipping profilom krvnog pritiska bile najstarije. One su takođe imale i najnižu vrednost srčane frekvence, iako ta razlika takođe nije statistički značajna. Slične rezultate u pogledu vrednosti telesne težine, godina života i srčane frekvence između normo i hipertenzivnih trudnica dobili su i drugi autori (144,173). Očekivano, razlika u vrednostima krvnog pritiska merenog na pregledu, bila je statistički značajno veća u ispitivanoj grupi ( $p<0,0005$ ), dok između podgrupa hipertenzivne grupe nije bilo razlike.

Razlika u vrednostima krvnog pritiska između leve i desne ruke (definisana kao razlika  $\geq 10$  mmHg za sistolni ili za dijastolni krvni pritisak) bila je statistički značajno više zastupljena u ispitivanoj u odnosu na kontrolnu grupu ( $p<0,0005$ ), a naročito u non-dipper podgrupi gde je bila prisutna u 63,3% slučajeva u odnosu na 33,3% u dipper podgrupi ( $p<0,0005$ ). Od ranije je poznato da je razlika u pritiscima između leve i desne ruke češće prisutna kod hipertenzivnih pacijenata, kao i kod pacijenata sa izraženom aterosklerozom i koronarnom bolesti (174,175). Nedavna istraživanja potvrdila su da je kod trudnica ova razlika značajno statistički veća u odnosu na netrudnu populaciju (169,176), a ukoliko se trudnoća komplikuje hipertenzijom, onda je razlika još izraženija (169). Imajući u vidu rezultate ranijih istraživanja (174,175), možemo pretpostaviti da je kod trudnica koje nemaju očuvan cirkadijalni ritam, a kod kojih je pomenuta razlika u najvećem procentu prisutna, značajno više izraženo oštećenje endotela u odnosu na ostale trudnice.

Osim toga, Poon i saradnici smatraju da je kod svih trudnica potrebno meriti KP na obe ruke, jer su pokazali da se na taj način izbegava nedijagnostikovanje hipertenzije (uvek se kao vrednost od značaja uzima veća vrednost KP), ali i da navedena razlika ima i prognostički značaj u nastanku gestacijske hipertenzije kod inače normotenzivnih trudnica (169).

### **6.1.2. Subjektivne tegobe, prisustvo edema i faktori rizika**

U našem istraživanju u ispitivanoj grupi su značajno statistički bili više prisutni nesanica, bol u epigastrijumu, kao i edemi lica, šaka i potkolenica. Analiziranjem ovih parametara u podgrupama hipertenzivne grupe, uočava se da su navedene razlike izražene upravo zbog njihove značajno češće zastupljenosti u non-dipper podgrupi, osim edema potkolenica u vezi kojih nema značajne razlike među podgrupama. Ako pođemo od toga, da su navedeni simptomi i znaci češće prisutni u preeklampsiji (28,29), može se pretpostaviti da su kod trudnica sa gestacijskom hipertenzijom i odsutnim dipping profilom krvnog pritiska, patofiziološke promene, ali i posledice, sličnije onima u preeklampsiji nego u nekomplikovanoj gestacijskoj hipertenziji.

Od faktora rizika između kontrolne i ispitivane grupe značajna statistička razlika, osim gojaznosti koja je već opisana, uočena je jedino u pozitivnoj porodičnoj anamnezi za hipertenziju. Naime, u hipertenzivnoj grupi trudnica, što smo i očekivali, postojanje hipertenzije u porodici bilo je statistički značajno više zastupljeno u odnosu na normotenzivne trudnice ( $p < 0,0005$ ). Dipperi i non-dipperi su u potpunosti homogeni po prisustvu ovog faktora rizika. Za razliku od često ispitivane povezanosti gestacijske hipertenzije i preeklampsije u porodici sa njihovim javljanjem kod potomaka (161,162,163), u dosadašnjim radovima uticaju prisustva esencijalne hipertenzije u porodici na javljanje gestacijske hipertenzije nije posvećena dovoljna pažnja.

Između podgrupa jedina statistički značajna razlika uočena je u vezi konzumiranja kafe, i to u korist dipper podgrupe (76,7% vs 50%). Možda se ovo može objasniti opšte raširenim mišljenjem o uticaju kafe na pojavu nesаницe, te pokušaju ispitanica iz non-dipper podgrupe, koje su značajno češće imale nesanicu, da istu izbegnu. Interesantno je da su hipertenzivne trudnice imale izraženiji subjektivan osećaj prisustva psihičkog stresa u njihovom životu, što se slaže sa rezultatima drugih autora (36,37), ali ta razlika nije statistički značajna.

### **6.2. Vrednosti krvnog pritiska dobijene 24-h monitoringom**

Godinama unazad poznato je da ABPM u opštoj populaciji ima daleko veću prediktivnu vrednost na pojavu i ishod kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti u odnosu na konvencionalno ambulantno merenje krvnog pritiska (114,115,116,117,118,119). Ono što se

posebno ističe kao parametar od krucijalne važnosti u nastanku kardio i cerebrovaskularnih incidenata, ali i u remodelovanju leve i desne komore, je odsustvo dipping profila arterijskog krvnog pritiska (95).

U novije vreme sve se više pažnje posvećuje i prednosti merenja krvnog pritiska ABPM-om u toku trudnoće, kako kod hipertenzivnih tako i kod normotenzivnih trudnica. Mnoga istraživanja su pokazala da se, osim u razlikovanju hipertenzije “belih mantila” (88,177,178), ABPM pokazao superiornijim u odnosu na konvencionalno merenje krvnog pritiska u trudnoći u smislu redukcije broja porođaja završenih carskim rezom (179). Prednost ambulatornog monitoringa krvnog pritiska u toku 24-h je i u prognozi preterminskog završavanja trudnoće, rađanja deteta sa malom porođajnom težinom i pojavi intrauterinog zastoja u rastu fetusa (120,124,125,180,181). Takođe je uočeno da merenje krvnog pritiska ABPM-om i odsustvo očuvanog dnevno-noćnog ritma, ukazuje na stepen ozbiljnosti gestacijske hipertenzije i preeklampsije, te da se porast noćnog krvnog pritiska predominantno javlja u preeklampsiji (126,127). Tranquilli i saradnici su 2004. godine pokazali da merenje krvnog pritiska ABPM-om kod normotenzivnih trudnica u 20. GN ima daleko veći prediktivni značaj za kasniji razvoj hipertenzije indukovane trudnoćom i pojavu IUGR-a (koji je u njihovom istraživanju definisan porođajnom težinom bebe ispod 5 percentila) (83). Osim navedenog, pokazano je da vrednost dijastolnog krvnog pritiska  $\geq 80$  mmHg izmerena ABPM-om u prvom trimestru trudnoće ima prognostički značaj za razvoj hipertenzivnog poremećaja kasnije u trudnoći (182).

Sa druge strane, ima autora koji su pokazali da merenje krvnog pritiska kod trudnica ABPM-om nema prediktivnu vrednost u odnosu na vreme i ishod porođaja (183,184,185).

Ovo se može objasniti činjenicom da je većina istraživanja na ovu temu rađena kod normotenzivnih trudnica. Na taj način isključen je veoma važan uticaj hipertenzije na ishod trudnoće. Takođe, od značaja može biti i činjenica da su istraživanja u kojima su definisane kako prosečne, tako i maksimalne i minimalne vrednosti i sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska tokom dana i tokom noći, veoma oskudna, gotovo da i nema istraživanja koje je uključilo sve navedene parametre tokom 24-h merenja krvnog pritiska.

### ***6.2.1. Vrednosti krvnog pritiska kod normotenzivnih i hipertenzivnih trudnica***

U našem istraživanju analizirane su srednje vrednosti maksimalnog, minimalnog i prosečnog sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska u toku dana i u toku noći ispitivane (hipertenzivne) i kontrolne (normotenzivne) grupe. Utvrđeno je da se ove dve grupe po svim analiziranim

parametrima međusobno razlikuju sa visokim stepenom statističke značajnosti, tj. sve vrednosti krvnog pritiska su značajno veće u ispitivanoj grupi. Ista statistička značajnost registrovana je i u vrednostima srednjeg (mean) arterijskog krvnog pritiska između ove dve grupe. Takođe je značajno spomenuti da je u kontrolnoj grupi non-dipping profil krvnog pritiska zabeležen samo kod 5 trudnica (16,7%). Ovi rezultati se podudaraju sa rezultatima drugih autora (74,75,139,173,186). Ova razlika je bila očekivana jer je ona osnovna determinanta svrstavanja trudnica u kontrolnu, odnosno u ispitivanu grupu.

U vrednostima maksimalne, srednje i minimalne srčane frekvence nije bilo značajne razlike među ispitivanim grupama, ali ni između podgrupa hipertenzivnih trudnica.

### ***6.2.2. Vrednosti krvnog pritiska kod dipper i non-dipper podgrupa hipertenzivnih trudnica***

Dipper i non-dipper podgrupe se, što je naravno bilo i očekivano, značajno statistički razlikuju ( $p < 0,0005$ ) po svim parametrima noćnog krvnog pritiska, koji su značajno viši kod non-dipperera.

Međutim, uočena je i razlika između svih vrednosti dnevnog dijastolnog krvnog pritiska, kao i mean arterijskog pritiska, koje su u non-dipper podgrupi bile značajno statistički veće. Ovo se može objasniti povećanom aktivnosti renin-aldosteronskog (134, 187) i simpatičkog sistema (100) kod non-dipperera, te smanjenom relaksacijom krvnih sudova i izraženijom vazokonstrikcijom, što je već samo po sebi dovoljno da ukaže na ozbiljnost gestacijske hipertenzije kod non-dipperera u odnosu na dipperere.

Rath i saradnici su pokazali da se kod hipertenzivnih trudnica porast, naročito dijastolnog krvnog pritiska dešava upravo u toku noći, kao i da ovo treba imati u vidu kada se propisuje antihipertenzivna terapija (188).

U minimalnoj i srednjoj vrednosti srčane frekvence nije bilo razlike u ispitivanim podgrupama, dok su vrednosti maksimalne srčane frekvence nešto veće u dipper podgrupi, a najmanje kod non-dipperera, ali bez statističkog značaja.

### ***6.2.3. Amplituda krvnog pritiska***

Značajna statistička razlika dobijena je i u amplitudi krvnog pritiska, naročito u amplitudi prosečnog dnevnog krvnog pritiska, koja je značajno veća u ispitivanoj u odnosu na kontrolnu

grupu. Poređenjem pojedinačno dipper i non-dipper podgrupa sa kontrolnom grupom, amplitude krvnog pritiska su takođe značajno veće u oba slučaja u odnosu na normotenzivnu grupu.

Polazeći od činjenice da u nekomplikovanoj trudnoći zbog sistemske vazodilatacije dijastolni krvni pritisak pada više u odnosu na sistolni, te raste amplituda pritiska (43), a da u gestacijskoj hipertenziji dominira vazokonstrikcija, očekivali smo obrnuto, tj. da će u hipertenzivnoj grupi amplitude pritisaka biti manje. Međutim, ovo se može objasniti značajno većim apsolutnim vrednostima krvnog pritiska u ispitivanoj grupi, zbog čega se povećava i razlika između vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska. Ovo potvrđuje i nepostojanje razlike u amplitudi pritisaka između podgrupa ispitivane grupe, koje se međusobno ne razlikuju značajno po apsolutnim vrednostima krvnog pritiska. Međutim, kod non-dipperera je ipak manja amplituda krvnog pritiska, kako u toku dana, tako i u toku noći, ali bez statistički značajne razlike.

#### ***6.2.4. Uticaj vrednosti krvnog pritiska na prevremeno završavanje trudnoće***

U našem istraživanju jasno je pokazano da visina krvnog pritiska značajno utiče na prevremeno završavanje trudnoće. Već je istaknuto da su sve vrednosti krvnog pritiska značajno bile veće u ispitivanoj u odnosu na kontrolnu grupu u kojoj je bilo samo 10% preterminskog završavanja trudnoće za razliku od ispitivane grupe u kojoj je taj procenat iznosio 28,3% ( $p=0,049$ ).

Statistička značajnost se povećala kada smo razdvojili dipperere od non-dipperera u ispitivanoj grupi. Veći procenat prevremeno rođenih beba bio je u non-dipper podgrupi (43,3% vs 13,3 %) u odnosu na dipperere ( $p=0,008$ ).

Poređenjem svih parametara krvnog pritiska, jasno je pokazano da su ispitanice koje su se prevremeno porodile imale statistički značajno veće vrednosti svih parametara noćnog krvnog pritiska, ali i prosečnog dnevnog (i sistolnog i dijastolnog), zatim maksimalnog dijastolnog dnevnog i minimalnog sistolnog dnevnog, ali je njihov uticaj manje statistički značajan (najmanji uticaj ima porast minimalnog sistolnog dnevnog krvnog pritiska).

Najveću statističku značajnost na preterminsko završavanje trudnoće ima porast prosečnog sistolnog krvnog pritiska u toku noći. Njegovim povećanjem za 1mmHg kod hipertenzivnih trudnica, rizik od prevremenog porođaja povećava se za 11% (OR 1,109; 95% CI 1,031-1,194). Ovo ukazuje na značajnu ulogu non-dipping profila u prevremenom završavanju trudnoće.

Peek i saradnici su pokazali da visina dijastolnog krvnog pritiska izmerena ABPM-om ima statistički značajan uticaj na preterminsko završavanje trudnoće (193), a Samadi i Mayberry da

je u grupi trudnica sa gestacijskom hipertenzijom bilo dva puta više preterminskog završavanja trudnoće, nego u grupi normotenzivnih trudnica (194). Uticaj visine krvnog pritiska na ranije završavanje trudnoće pokazali su i ostali autori (83,85,180,189).

Između normotenzivnih i hipertenzivnih trudnica, ali sa očuvanim dipping profilom nije bilo statistički značajne razlike u vremenu završavanja trudnoće. Ovaj podatak pokazuje da sama visina krvnog pritiska nema toliko značajnu ulogu u preterminskom završavanju trudnoće, kao što ima odsustvo dipping profila.

#### ***6.2.5. Uticaj vrednosti krvnog pritiska kod hipertenzivnih trudnica na porođajnu težinu bebe***

Umerenu negativnu korelaciju sa porođajnom težinom bebe imaju prosečan i maksimalni noćni sistolni i dijastolni krvni pritisak, kao i mean arterijski krvni pritisak. Ovo takođe ukazuje da non-dipping profil ima uticaja na rađanje deteta sa manjom porođajnom težinom.

Uticaj visine krvnog pritiska i odsustvo očuvanog cirkadijalnog ritma na rađanje dece sa malom porođajnom težinom pokazala je većina autora (83,173,189,190,191,192,193,195), dok vrednosti krvnog pritiska u radovima pojedinih autora nisu značajno uticale na porođajnu težinu deteta (86,196).

#### ***6.2.6. Uticaj vrednosti krvnog pritiska na IUGR kod hipertenzivnih trudnica***

Slično kao i kod povezanosti visine krvnog pritiska sa prevremenim završavanjem trudnoće, sa pojavom IUGR-a statistički su značajno povezani svi parametri krvnog pritiska, osim maksimalne vrednosti sistolnog dnevnog pritiska. I ovde je statistička značajnost veća što se tiče vrednosti noćnog krvnog pritiska (osim maksimalnog sistolnog noćnog) u poređenju sa vrednostima dnevnog krvnog pritiska. Kao što je već spomenuto, u kontrolnoj grupi nije bilo slučajeva sa IUGR-om.

Najveću statističku značajnost imaju vrednosti maksimalnog, minimalnog i prosečnog dijastolnog krvnog pritiska u toku noći ( $p < 0,0005$ ). Ovo je još jedan pokazatelj o negativnom uticaju non-dipping profila krvnog pritiska kod hipertenzivnih trudnica na ishod trudnoće.

Univarijantnom binarnom logističkom regresijom pokazalo se da se kod hipertenzivnih trudnica povećanjem maksimalnog noćnog dijastolnog krvnog pritiska za 1mmHg, rizik za

IUGR povećava za 11,4%, dok porast minimalnog dijastolnog noćnog krvnog pritiska za 1 mmHg, povećava mogućnost IUGR-a za 9,4%. Porast prosečnog dijastolnog pritiska u toku noći za 1 mmHg, povećava rizik za IUGR čak za 12,3% (OR 1,173; 95% CI 1,054-1,196) .

Vrednost mean arterijskog krvnog pritiska takođe značajno utiče na intrauterini zastoj u rastu fetusa. Povećanje MAP za 1mmHg, povećava rizik od pojave IUGR-a za 16,8% (OR 1,168; 95% CI 1,048 – 1,301).

Trudnice čije su bebe imale IUGR imale su statistički značajno nižu maksimalnu srčanu frekvencu u toku dana, dok se vrednosti minimalne i prosečne srčane frekvence nisu značajno razlikovale.

Prefumo i saradnici su u istraživanju 2008. godine pokazali takođe da visina sistolnog i dijastolnog i dnevnog i noćnog krvnog pritiska značajno utiče na pojavu IUGR-a, iako su u momentu ispitivanja trudnice bile normotenzivne. Oni nisu određivali dipping profil trudnica, ali se uvidom u vrednosti krvnog pritiska dobijenih ABPM-om uočava da u grupi sa IUGR-om postoji odsustvo dipping profila za sistolni, ali ne i za dijastolni krvni pritisak. Vrednosti mean arterijskog pritiska su takođe bile statistički značajno veće u IUGR grupi, a srčana frekvencija značajno statistički niža (180).

Tranquilli i saradnici su pokazali da su vrednosti dijastolnog krvnog pritiska bile značajno veće u grupi trudnica kod kojih je kasnije dijagnostikovana gestacijska hipertenzija i IUGR, kao i da postoji značajna razlika u cirkadijalnom ritmu u IUGR grupi (83).

Vasapollo i saradnici su takođe dobili značajno više vrednosti krvnog pritiska (sistolnog, dijastolnog i srednjeg) i niže vrednosti srčane frekvence u grupi trudnica čija su deca imala intrauterini zastoj u rastu (190). Slične rezultate dobili su i drugi autori (191,192).

S druge strane, u radovima Bamfo (86) i Veille (196) vrednosti krvnog pritiska nisu bile značajno različite u IUGR grupi u odnosu na kontrolnu grupu.

Obzirom da je pokazano da je IUGR kod prvorođenog deteta nezavisni prediktor nastanka hipertenzije u sledećoj trudnoći (162), u ovakvim slučajevima neophodan je naročiti oprez.

Imajući u vidu da je noćna hipertenzija udružena sa pogoršanjem oštećenja endotela i endotelne funkcije kod hipertenzivnih trudnica, kao i da je oštećenje endotela u visokoj korelaciji sa nastankom, kako preeklampsije, tako i kardiovaskularnih bolesti (197), ovakve pacijentkinje treba intenzivnije monitorisati u toku trudnoće, ali i posle porođaja.



### **6.3. Promene morfologije i funkcije srca kod trudnica koje imaju gestacijsku hipertenziju**

Zna se da hemodinamski stres nastao zbog opterećenja volumenom i pritiskom izaziva remodelovanje leve komore. Takođe, hipertenzija je, sama po sebi, jedan od uzroka ove pojave. Iz ovoga se logično nameće zaključak da je trudnoća kao hipervolumno stanje, koja je u poslednjem trimestru praćena i povećanjem totalne vaskularne rezistencije, a koja se komplikuje hipertenzijom, praćena izraženijim remodelingom leve komore.

Interesantno je poređenje promena morfologije leve komore za vreme trudnoće sa promenama koje nastaju kod atletičara. Naime, kod profesionalnih atletičara zabeleženo je da dolazi do povećanja dimenzija end-dijastolnog dijametra leve komore, dijastolne debljine zadnjeg zida i interventrikularnog septuma i povećanja mase miokarda leve komore (198). Ove promene su veoma slične onima koje se dešavaju u toku trudnoće, što je objavljeno u radovima nekoliko autora (62,67,199). Regresija, tj. reverzibilnost promena zabeležena je, kako kod atletičara kada prestanu aktivno da treniraju, tako i kod trudnica nakon porođaja (200).

Naravno, osim navedenih sličnosti postoje i razlike. Minutni volumen se kod sportista povećava uglavnom na račun povećanja udarnog volumena, a ne na račun srčane frekvencije (201). Ejekciona frakcija i frakcija skraćivanja se ne razlikuju kod sportista u odnosu na ostalu zdravu populaciju (202). Isto je zabeleženo i kada su u pitanju parametri dijastolne funkcije, kao što su brzina E i A talasa i njihov međusobni odnos E/A (203,204). Šta više, postoje podaci da kod dobro utreniranih sportista za vreme vežbanja dolazi do poboljšanja dijastolne funkcije (202).

Jedan od glavnih razloga za ove razlike je taj što su vrednosti krvnog pritiska kod atletičara uglavnom niže (201), naročito kada se porede sa porastom mean arterijskog pritiska u trećem trimestru trudnoće (kada su sve opisane promene funkcije i morfologije srca i najizraženije) (205). Iz navedenog se jasno nameće zaključak da će remodelovanje leve komore kod hipertenzivnih trudnica biti još izraženije.

Osim toga, moguće je da su navedene razlike posledica, sa jedne strane kraćeg vremenskog intervala u toku trudnoće da se srce prilagodi promenama u srčanoj frekvenciji, hipervolemiji i povećanom naknadnom opterećenju, a sa druge strane, za razliku od sportskih treninga gde postoje i intervali odmora između istih, u toku trudnoće ne postoje takvi periodi.

Pod remodelovanjem leve komore podrazumevaju se promene morfologije i funkcije leve komore. Različiti autori su koristili i različite pokazatelje remodelinga leve komore: zadebljanje zidova i masu leve komore (najčešće korišćeni parametri), zatim sistolnu i dijastolnu disfunkciju, uvećanje leve pretkomore, ali i dilataciju luka aorte i pojavu miokardne fibroze (206,207).

### ***6.3.1. Parametri morfologije i geometrijskog remodelovanja leve komore***

U našem istraživanju debljina zidova leve komore u dijastoli (IVSd i PLWd), relativno zidno zadebljanje (RWT), masa miokarda i indeks mase miokarda hipertenzivnih trudnica imaju veće vrednosti u odnosu na kontrolnu grupu sa velikom statističkom značajnošću ( $p < 0,0005$ ). Vrednosti end-dijastolnog i end-sistolnog dijametra leve komore ne razlikuju se između grupa. Identične rezultate dobili su Valensie i saradnici (139), dok su rezultati Vasqueza i saradnika gotovo identični. U njihovom radu trudnice koje imaju gestacijsku hipertenziju imaju statistički značajno veću dimenziju PLWd, veću vrednost RWT i masu miokarda, dok se dimenzije leve komore u dijastoli i sistoli ne razlikuju u odnosu na normotenzivne trudnice (138,140). Malchiore i saradnici su dobili takođe statistički veće vrednosti RWT i mase miokarda kod trudnica sa gestacijskom hipertenzijom u odnosu na normotenzivne trudnice, dok dimenzije leve komore nisu navodili u radu (173).

Statistički značajna razlika u našem radu uočena je i kod indeksa sferičnosti leve komore (SI), koji je značajno veći u ispitivanoj grupi ( $56,7 \pm 4,96$  vs  $51,3 \pm 9,37$ ;  $p = 0,001$ ). U literaturi nismo pronašli podatke o ispitivanju ovog parametra kod hipertenzivnih trudnica. Međutim, objašnjenje bi moglo da bude u većem volumnom opterećenju leve komore kod hipertenzivnih trudnica, ali i većem opterećenju pritiskom, što dovodi do menjanja oblika leve komore od elipsoidnog prema sferičnom (50,67,72).

Poređenjem parametara morfologije leve komore između podgrupa ispitivane grupe, uočeno je da se one značajno statistički razlikuju samo u vrednostima PLWd i RWT (vrednosti su veće u non-dipper podgrupi), ali je razlika manje statistički značajna u odnosu na poređenje kontrolne i ukupne ispitivane grupe.

Ovo se može objasniti time da je mehanizam zadebljanja zidova leve komore (a samim tim i povećanja RWT) i povećanja mase miokarda kod hipertenzivnih trudnica sa očuvanim dipping profilom dominantno posledica hipervolumnog predopterećenja, a manje povećanja naknadnog opterećenja. Za razliku od njih kod non-dipperera uzrok navedenim promenama verovatno se najvećim delom nalazi u opterećenju pritiskom, kao i povećanju totalne vaskularne rezistencije, a

manje u volumnom opterećenju (što se videlo iz dobijenih rezultata u toku ovog istraživanja, a biće opisano kasnije u diskusiji). Takođe, moguće je da na izraženiju hipertrofiju miokarda kod non-dippera imaju uticaj i ranije pomenuti humoralni mehanizmi (simpatički i renin-aldosteron-angiotenzinski sistemi) (134,208). Osim toga, prosečne vrednosti indeksa mase miokarda su u ispitivanoj grupi iznad granica referentnih (u obe podgrupe), dok prosečne vrednosti RWT odstupaju od referentnih samo u non-dipper podgrupi.

Multivarijantnom binarnom logističkom regresijom dobili smo da indeks mase leve komore kod hipertenzivnih trudnica utiče na pojavu IUGR-a, tj. povećanje indeksa mase za 1g/m<sup>2</sup> povećava rizik od IUGR-a za 8,5% (OR 1,084; 95% CI 1,014-1,158), dok isto povećanje indeksa mase povećava rizik za prevremeni porođaj za 7% (OR 1,068; 95% CI 1,000-1,141).

#### *Geometrijski remodeling leve komore*

U kontrolnoj grupi sve trudnice su imale normalnu geometriju (NG), osim jedne koja je imala koncentrični remodeling (CR), te se u odnosu na ovu grupu ispitivana grupa razlikuje sa velikom statističkom značajnošću ( $p < 0,0005$ ) gde je NG bila zastupljena svega u 23,3%. Koncentričnu hipertrofiju (CH) imalo je 31,7% ispitanica, 26,7% CR, a 18,3% ekscentričnu hipertrofiju (EH). U radu Vasqueza i sar. u grupi normotenzivnih trudnica NG bila je zastupljena u 84% slučajeva, EH u 7%, CR u 5%, a CH u 4%, dok je u hipertenzivnoj grupi bilo 47% NG, 25,5% EH, 20% CR i 7% CH (140). Malchiore i sar. su takođe dobili statistički značajnu razliku u remodelingu leve komore između normotenzivnih i trudnica sa gestacijskom hipertenzijom, dok je najveći procenat patoloških nalaza bio u grupi sa preeklampsijom (173). Valensie i saradnici su u grupi trudnica sa gestacijskom hipertenzijom u 100% slučajeva dobili abnormalan remodeling, sa predominacijom koncentrične i ekscentrične hipertrofije, dok je u grupi normotenzivnih trudnica u 9,5% bio zastupljen koncentrični remodeling, a ostale su imale normalnu geometriju (139). I u drugim radovima je pokazana značajna razlika u remodelingu leve komore kod hipertenzivnih trudnica (132).

Autori kod kojih su i kontrolna i ispitivana grupa (ispitivana je u odnosu na pojavu IUGR-a) trudnica bile normotenzivne nisu dobili značajnu razliku u geometrijskom remodelingu između grupa (180).

U ispitivanoj grupi dipper i non-dipper podgrupe se takođe razlikuju u zastupljenosti različitih oblika geometrijskog remodelovanja leve komore ( $p = 0,006$ ). U dipper podgrupi više je normalnih nalaza (33,3% vs 13,3%) i ekscentričnih hipertrofija (30% vs 6,7%), a u non-dipper

podgrupi više je koncentričnih hipertrofija (46,7% vs 16,7%) i koncentričnog remodelinga (33,3% vs 20%). Ovakvi rezultati se mogu objasniti statistički značajno većom vrednosti relativnog zidnog zadebljanja kod non-dipperera ( $p=0,003$ ).

### 6.3.2. Parametri sistolne funkcije

Između kontrolne i ispitivane grupe nije bilo statistički značajne razlike u end-dijastolnom, end-sistolnom i udarnom volumenu leve komore (EDVLV, ESVLV, SV) i indeksu SV, frakciji skraćenja (FS), MWFS i brzini cirkumferentnog skraćenja miofibrila (Vcf), mada su FS i Vcf bile nešto niže u hipertenzivnoj grupi. Ejekciona frakcija, iako očuvana, bila je statistički značajno niža u ispitivanoj grupi, što se podudara sa nalazom većine autora (63,146), dok su Borghi i sar. dobili iznačajno manje vrednosti FS i veće vrednosti EDVLV u ispitivanoj grupi (63).

Međutim, analiziranjem ovih parametara u podgrupama ispitivane grupe, uočava se da non-dippereri imaju statistički značajno manje vrednosti EF, EDVLV i ESVLV i to u poređenju kako sa kontrolnom, tako i sa ispitivanom dipper grupom. Vrednosti SV ( $p=0,005$ ) i SV index-a ( $p=0,003$ ) su takođe značajno statistički niže kod non-dipperera, ali samo u odnosu na dipper podgrupu. Iz ovoga se izvodi zaključak da su hipertenzivne trudnice sa očuvanim dipping profilom najviše volumno opterećene, dok je u non-dipper podgrupi statistički značajno više izražena deplecija intravaskularnog volumena, tj. one su "volumno prazne". To je najverovatnije posledica većeg oštećenja endotela u non-dipper grupi, te posledično veće transudacije tečnosti iz vaskularnog korita. Ovo takođe objašnjava i veći procenat prisustva edema, naročito edema šaka i lica kod hipertenzivnih trudnica sa poremećenim cirkadijalnim ritmom krvnog pritiska. Non-dippereri su takođe imali i značajno nižu EF u odnosu na obe grupe, dok se kontrolna grupa i dipper podgrupa ne razlikuju u ovom parametru. U odnosu na dippere, non-dippereri su imali i značajno nižu FS, dok su MWFS i Vcf bile najniže u non-dipper podgrupi, ali bez statističkog značaja u odnosu na druge dve grupe.

MWFS je izuzetno retko ispitivana kod trudnica. Prefumo i sar. dobili su statistički značajno niže vrednosti MWFS u odnosu na kontrolnu grupu. Međutim, u ispitivanoj grupi (koja se definisala prisustvom IUGR-a) bile su uglavnom normotenzivne trudnice, iako su njihove vrednosti krvnog pritiska bile više u odnosu na normotenzivne (180).

Interesantno je da je većina autora (63,139,146,173,209,210,211) dobila statistički značajno niže vrednosti CO i CO index-a kod hipertenzivnih trudnica u odnosu na normotenzivne (ali oni

nisu ispitivanu grupu delili po 24-h profilu krvnog pritiska na dipperere i non-dipperere, a osim toga udarni volumen su računali kao razliku EDVLV i ESVLV). Pa tako, ako se uzme u obzir da su trudnice sa gestacijskom hipertenzijom i očuvanim dipping profilom imale najveće vrednosti SV i maksimalne srčane frekvence u odnosu na ostale dve grupe, jasno je da su vrednosti CO i CO index-a kod njih statistički značajno veće ( $p < 0,0005$ ). Za razliku od njih, non-dippereri imaju statistički značajno manje vrednosti CO index-a ( $2,74 \pm 0,4$ ) u odnosu na normotenzivne ( $2,98 \pm 0,3$ ;  $p = 0,043$ ) i dipper hipertenzivne trudnice ( $3,43 \pm 0,5$ ;  $p < 0,0005$ ).

Najveća statistički značajna razlika zabeležena je u sistolnim brzinama dobijenim tkivnim Doppler-om, naročito brzini lateralnog anulusa. U grupi trudnica sa gestacijskom hipertenzijom vrednosti sistolnih brzina su statistički značajno niže (za s's:  $p = 0,01$ ; za s'l:  $p < 0,0005$ ) u odnosu na normotenzivne trudnice. Kao što je navedeno ranije, ovaj parametar sistolne funkcije, za razliku od parametara kao što su EF i FS, je relativno nezavisan od volumena. Povećanje volumena više utiče na lateralnu sistolnu brzinu, te je razumljivo zbog čega je ona još niža u ispitivanoj u odnosu na kontrolnu grupu.

Non-dippereri su imali statistički značajno najniže vrednosti obe sistolne (i septalnog i lateralnog anulusa) brzine u poređenju sa druge dve grupe ( $p < 0,0005$ ). Značajno je istaći da su vrednosti s's kod non-dippera, za razliku od drugih, do sada pomenutih parametara sistolne funkcije, u proseku čak nešto ispod referentnih vrednosti.

Sistolna brzina dobijena TDI je parametar koji je kod trudnica ispitivan tek u skorašnjim malobrojnim radovima, a to su uglavnom bila istraživanja vezana za normotenzivne trudnice. Vlahović-Stipac i saradnici su istraživali promene sistolne brzine kod trudnica sa gestacijskom hipertenzijom, kako u 2. i 3. trimestru trudnoće, tako i posle porođaja. Vrednosti su bile niže, ali bez statističke značajnosti u odnosu na normotenzivnu grupu (146). Ova razlika u odnosu na naše istraživanje može se objasniti značajno većim vrednostima krvnog pritiska u našoj ispitivanoj grupi što ukazuje na povećano opterećenje pritiskom čiji uticaj na sistolnu funkciju ne smemo zanemariti.

Iako su izovolumetrijsko kontraktilno vreme (IVCT) i vreme eejkcije leve komore (ET) deo Tei indeksa, koji je parametar globalne funkcije leve komore, IVCT i ET su odraz sistolne funkcije. I jedan i drugi parametar (značajno više IVCT,  $p < 0,0005$ ) se razlikuju sa velikom statističkom značajnošću između kontrolne i ispitivane grupe. Iz svega navedenog, vidi se da je sistolna funkcija kod hipertenzivnih trudnica, a naročito kod onih sa non-dipping profilom (gde su srednje vrednosti IVCT takođe nešto iznad granica referentnih), snižena u odnosu na normotenzivne. Ovo se može objasniti time da je za povećanje pritiska u levoj komori da bi se nadvladao povećan afterload (pritisak u aorti) i počela kontrakcija leve komore, tj. faza eejkcije,

potrebno više vremena u poređenju sa stanjima gde je manje opterećenje pritiskom (kao što je normotenzivna nekomplikovana trudnoća). Povećanje periferne vaskularne rezistencije, sa druge strane, najverovatnije je uzrok skraćenom vremenu ejakcije kod hipertenzivnih trudnica, te je IVCT značajno statistički duže u ispitivanoj, a naročito u non-dipper grupi, dok je ET značajno kraće u hipertenzivnoj grupi, sa najmanjim vrednostima kod non-dipperera.

Analizom parametara sistolne funkcije u našem istraživanju, zaključujemo da hipertenzivne trudnice, a naročito non-dipper podgrupa, imaju statistički značajno nižu sistolnu funkciju u odnosu na normotenzivne trudnice.

Produženo IVCT statistički je značajno bilo povezano sa pojavom IUGR-a ( $p=0,031$ ). Pearsonovim koeficijentom korelacije pokazano je da postoji umerena pozitivna linearna korelacija između CO i težine bebe na porođaju, a univarijantnom binarnom logističkom regresijom da povećanje CO za 1 l/min smanjuje rizik od pojave IUGR-a za skoro 70% (OR 0,309; 95% CI 0,156-0,613), a povećanje CO index-a za 1 l/min/m<sup>2</sup>, smanjuje taj rizik za čak 75% (OR 0,255; 95% CI 0,089-0,733).

Na preterminsko završavanje trudnoće statistički značajan uticaj imali su niže vrednosti EF, EDVLV, SV, SV index-a i CO. Povećanje EF za 1% smanjuje rizik od preterminskog porođaja za 26% (OR 0,740; 95% CI 0,585-0,937), dok povećanje EDVLV za 1 ml smanjuje taj rizik za 3% (OR 0,969; 95% CI 0,939 – 0,999), a povećanje SV za 1 ml za 5% (OR 0,946; 95% CI 0,903 – 0,992). Ispitanice koje su se porodile pre termina imale su statistički značajno manje vrednosti Vcf ( $p=0,042$ ).

Vasapallo i sar. su takođe, u grupi trudnica koje su imale veće vrednosti krvnog pritiska, ali u granicama referentnih, dobili da na pojavu IUGR-a i preterminsko završavanje trudnoće utiču niže vrednosti CO, EF, EDVLV i SV (82).

### ***6.3.3. Parametri dijastolne funkcije leve komore i dimenzije i volumen leve pretkomore***

#### *Parametri relaksacije leve komore*

U našem istraživanju dobijene su statistički značajno niže vrednosti brzine ranog punjenja leve komore (E), više vrednosti brzine kasnog punjenja leve komore (A, što je inače parametar koji je zavisao i od komorske krutosti), kao i redukcija njihovog međusobnog odnosa (E/A) u ispitivanoj u odnosu na kontrolnu grupu. Najveću statističku značajnost ima redukcija E/A ( $p<0,0005$ ). Iako su vrednosti E talasa i E/A najmanje, a A talasa najveće u non-dipper podgrupi, između dippera i non-dipperera nema statistički značajne razlike u ovim parametrima.

Deceleraciono vreme E talasa (DTE) je signifikantno duže u ispitivanoj u odnosu na kontrolnu grupu ( $p < 0,0005$ ), najduže je u dipper podgrupi, mada između podgrupa ispitivane grupe nema statistički značajne razlike.

Iako je IVRT najduže u podgrupi non-dippera (značajno je spomenuti da su srednje vrednosti IVRT iznad granica referentnih u ovoj podgrupi), između njih i dippera nema statistički značajne razlike u ovom parametru, dok je vrednost IVRT u ispitivanoj (kako ukupnoj, tako i po podgrupama) u odnosu na vrednost u kontrolnoj grupi statistički značajno veća ( $78,15 \pm 12,42$  vs  $60,07 \pm 4,55$ ;  $p < 0,0005$ ).

Kao što smo naveli, na ovakve rezultate u ispitivanoj grupi ima uticaj povećan hemodinamski stres kod trudnica sa gestacijskom hipertenzijom (povećano opterećenje volumenom, ali i pritiskom, te veće vrednosti TVR) koji redukuje pražnjenje leve komore što rezultira povećanjem end-sistolnog volumena i pritiska. Zbog toga je potrebno duže vreme da bi pritisak u levoj komori pao ispod vrednosti pritiska u levoj pretkomori (produženo IVRT), odloženo je otvaranje mitralnog zalistka i smanjena brzina punjenja leve komore.

Ovi rezultati se poklapaju sa rezultatima mnogih autora. Solanki i sar. su dobili signifikantno povećanje A talasa, duže IVRT i DTE, kao i značajno smanjen odnos E/A kod hipertenzivnih trudnica (212). I drugi autori su našli značajno veće vrednosti IVRT, dok se ostali parametri dijastolne funkcije nisu razlikovali u odnosu na kontrolnu grupu (139,180). Borghi i sar. su našli značajno smanjen odnos E/A, ali nisu našli promene IVRT (63), dok su neki autori dobili i značajno smanjen E/A i signifikantno produženo IVRT (137).

#### *Parametri komplijanse leve komore*

Ukoliko je smanjena komplijansa leve komore, potreban je veći pritisak da bi punjenje leve komore bilo adekvatno. Mnogobrojna istraživanja su pokazala da je parametar, koji je volumen nezavisan, te predstavlja najadekvatniji pokazatelj pritiska punjenja leve komore upravo odnos  $E/e'$  (213). Analizom rezultata našeg istraživanja, jasno se uočava da je indeks punjenja leve komore -  $E/e'$  statistički značajno veći u ispitivanoj grupi u odnosu na kontrolnu ( $8,04 \pm 1,3$  vs  $7,15 \pm 1,25$ ;  $p = 0,003$ ). U pojedinim slučajevima među ispitanicama hipertenzivne grupe njegove vrednosti su čak nešto veće u odnosu na gornju granicu referentnih vrednosti. I u ovom parametru nema razlike između dipper i non-dipper podgrupe, što jasno ukazuje da na ovu vrednost više utiče opterećenje pritiskom nego volumenom. Naši rezultati se poklapaju sa rezultatima drugih autora (146), dok su neki dobili signifikantno smanjenu brzinu E i  $e'$ , ali bez

značajne razlike u njihovom odnosu  $E/e'$ , ali su ispitivali samo populaciju normotenzivnih trudnica (69).

Vrednosti rane brzine punjenja merene TDI -  $e'$ , koje su relativno volumen nezavisne, takođe su signifikantno manje u ispitivanoj u odnosu na kontrolnu grupu, kako u nivou septalnog, tako i u nivou lateralnog anulusa ( $p < 0,0005$ ). Brzine  $e's$ ,  $e'l$  i  $e'av$  su najmanje u non-dipper podgrupi, ali bez statistički značajne razlike u odnosu na dipper podgrupu. U obe ispitivane podgrupe prosečne vrednosti  $e's$  i  $e'l$  su ispod granica referentnih vrednosti.

Između kontrolne i ispitivane grupe nema značajne razlike u vrednostima kasne brzine punjenja dobijene tkivnim Doppler-om ( $a's$  i  $a'l$ ), ali je odnos  $e'av/a'av$  značajno statistički niži u ispitivanoj grupi, dok između dippera i non-dippera nema značajne razlike, mada su vrednosti najmanje u non-dipper podgrupi.

Bamfo i saradnici su dobili veoma slične rezultate ( $E, A, E/A, e', a', e'/a'$ ) kod trudnica koje su poredili sa ženama koje nisu trudne (69). Takođe je interesantno da su Melchiorre i sar. 2011. godine, koji su se inače prvi bavili ispitivanjem globalne dijastolne disfunkcije kod trudnica sa GH i PE, dobili u podgrupi hipertenzivnih trudnica sa globalnom dijastolnom disfunkcijom u odnosu na one sa očuvanom dijastolnom funkcijom, statistički značajno manje vrednosti  $e's/a's$  (0,75 vs 1,47) i  $e'l/a'l$  (0,83 vs 1,7) (173).

Leva pretkomora je neizostavan deo u analiziranju dijastolne funkcije. Iako njen volumen zavisi od volumnog opterećenja, ona je takođe i odraz smanjene komplijanse leve komore kada se povećava pretkomorski doprinos punjenju komore u dijastoli. U našem istraživanju dobili smo da su vrednosti dimenzije, volumen i indeksiran volumen leve pretkomore prema površini tela statistički značajno najveće u dipper podgrupi hipertenzivnih trudnica, što se objašnjava kao i kod vrednosti EDVLV i SV najvećim volumnim opterećenjem u ovoj grupi. Najsignifikantnija razlika između sve tri grupe međusobno, kao i između kontrolne i ispitivane grupe upravo je u LAVs index-u ( $p < 0,0005$ ). Značajna razlika u volumenu pretkomore između dippera i non-dippera ( $27,83 \pm 2,9$  vs  $24,75 \pm 3,3$ ;  $p < 0,0005$ ) u grupi hipertenzivnih trudnica, može da bude pokazatelj ozbiljnosti hipertenzije i mogućih komplikacija.

U grupi hipertenzivnih trudnica i drugi autori su dobili povećan indeks volumena leve pretkomore (214).

Analizom parametara dijastolne funkcije u našem istraživanju, zaključujemo da kod hipertenzivnih trudnica, a naročito kod non-dippera, statistički značajno više dolazi do poremećaja dijastolne funkcije u odnosu na normotenzivne trudnice.



#### ***6.3.4. Parametri globalne funkcije leve komore, zidnog stresa i krutosti leve komore, srčanog rada i totalna vaskularna rezistencija***

Uzimajući u obzir statistički značajno produžena vremena izovolumetrijske kontraktilnosti i relaksacije, kao i signifikatno kraće vreme ejskcije leve komore, jasno je da je u našem istraživanju globalna funkcija leve komore predstavljena Tei indeksom statistički značajno lošija (vrednosti Tei indeksa su veće) u ispitivanoj u odnosu na kontrolnu grupu ( $0,48 \pm 0,05$  vs  $0,36 \pm 0,02$ ;  $p < 0,0005$ ), a naročito u non-dipper podgrupi. Veće vrednosti Tei indeksa dobili su i drugi autori kod hipertenzivnih u odnosu na normotenzivne trudnice (137,146).

Parametri koji ukazuju na end-sistolnu elastičnost leve komore i povećan stres na njene zidove (Ees i ESS, kao i ESS index) su takođe signifikantno statistički veći u ispitivanoj u odnosu na kontrolnu grupu, kao i efektivna end-sistolna arterijska elastičnost (Ea), te se odnos Ea/Ees ne razlikuje značajno između grupa. Vrednosti Ea i Ees najviše su u non-dipper podgrupi što ponovo ukazuje da je opterećenje pritiskom, najveće kod non-dipperera, kao i end-sistolni zidni stres (ESS).

Iako ima autora koji nisu dobili značajnu razliku u odnosu Vcf/ESS (volumen nezavisan parametar) između normotenzivnih i trudnica koje su u preeklampsiji (215) u našem radu njihov odnos je značajno smanjen u ispitivanoj grupi u odnosu na kontrolnu. Statistička značajnost se povećava kada se porede non-dippereri sa normotenzivnim trudnicama, dok između podgrupa ispitivane grupe, kao i dipper podgrupe i kontrolne grupe nema statistički značajne razlike. Obzirom da pomenuti autori nisu ispitivali uticaj non-dipping profila u svom radu, kao i da su vrednosti krvnog pritiska u našoj ispitivanoj grupi značajno više, razumljivo je da postoji ovakva razlika u rezultatima.

Takođe, vrednosti Ees su i kod drugih autora veće kod trudnica sa gestacijskom hipertenzijom u odnosu na normotenzivne, mada razlika nije statistički značajna (146), što se može objasniti razlikama pomenutim u prethodnom pasusu.

U našem istraživanju vrednost srčanog rada, kao i indeksa srčanog rada (CW i CW index) statistički se značajno razlikuju kako između kontrolne i ispitivane (u kojoj su značajno veće) grupe, tako i poređenjem podgupa međusobno i sa kontrolnom grupom. Imajući u vidu najveće opterećenje volumenom, kao i najveće vrednosti minutnog volumena kod hipertenzivnih trudnica sa očuvanim dipping profilom, jasno je da je kod njih potreban najveći srčani rad da bi se zadovoljili povećani energetske zahtevi ( $p < 0,0005$ ).

Sa druge strane, najveće opterećenje pritiskom u grupi non-dipperera, objašnjava statistički značajno veću vrednost TVR kod njih u odnosu na podgrupu dippera, kao i u odnosu na kontrolnu grupu ( $1585 \pm 25$  vs  $1195 \pm 16$  vs  $1170 \pm 16$ ;  $p < 0,0005$ ), dok između normotenzivnih i hipertenzivnih trudnica sa očuvanim cirkadijalnim ritmom krvnog pritiska nema statistički značajne razlike, mada je TVR nešto veća kod hipertenzivnih dippera.

Melchiorre i sar. su dobili veoma slične rezultate našim u odnosu na TVR, ESS i CW index (173). Većina autora je takođe dobila da je TVR značajno povišena kod hipertenzivnih i/ili trudnica sa preeklampsijom u odnosu na normotenzivne trudnice (132,139,190,210,212) ili kod trudnoća koje su komplikovane IUGR-om (85,132,160,180,190), dok ima autora koji su dobili veće vrednosti TVR kod normotenzivnih trudnica (146).

Između vrednosti TVR i težine bebe na porođaju postoji umerena negativna linearna korelacija. Povećanje TVR kod hipertenzivnih trudnica značajno statistički utiče na pojavu IUGR-a ( $p < 0,0005$ ), a multivarijantnom binarnom logističkom regresijom dobili smo da povećanje TVR za  $10 \text{ dyne} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{cm}^{-5}$  povećava rizik za pojavu IUGR-a za 5% (OR 1,004; 95% CI 1,001-1,008). Osim TVR, na intrauterini zastoju u rastu fetusa imaju uticaj povećanje Ea i smanjenje CW. Univarijantna binarna logistička regresija pokazala je da povećanje Ea za 1 mmHg/ml, povećava rizik od IUGR-a čak 3 puta (OR 3,192; 95% CI 1,089-9,358), dok povećanje CW za  $1 \text{ mmHg} \cdot \text{l}/\text{min}$ , smanjuje taj rizik za 1% (OR 0,992; 95% CI 0,987-0,998).

Kod trudnica koje su se porodile prevremeno, statistički su značajano bile povećane vrednosti Ea ( $p=0,004$ ), Ea/Ees ( $p=0,042$ ), ESS index-a ( $p=0,025$ ) i TVR ( $p < 0,0005$ ). Univarijantna binarna logistička regresija pokazala je da povećanje indeksa ESS za  $1 \text{ dyne}/\text{cm}^2/\text{m}^2$  povećava rizik od prevremenog porođaja za skoro 11 % (OR 1,108; 95% CI 1,108-1,219).

#### **6.4. Ishod porođaja (vreme i način završavanja, Appgar skor, težina bebe, IUGR) i uticaj određenih varijabli na IUGR i preterminsko završavanje trudnoće**

##### **6.4.1. Poređenje kontrolne i ispitivane grupe**

Statistički značajna razlika između kontrolne i ispitivane grupe postoji u vremenu porođaja ( $p=0,049$ ) i načinu završavanja trudnoće ( $p=0,021$ ). Normotenzivne trudnice su se prevremeno porodile u 10% slučajeva, carskim rezom u 33,3%, dok su se hipertenzivne porodile pre termina u 28,3%, a trudnoća se završila carskim rezom u 61,7% slučajeva. Normotenzivne trudnice su

imale statistički značajno ( $p < 0,0005$ ) veću vrednost prosečnog Apgar skora i u 1. ( $9,17 \pm 0,834$  vs  $8,05 \pm 1,61$ ) i u 5. ( $9,9 \pm 0,305$  vs  $9,28 \pm 0,922$ ) minutu nakon porođaja u odnosu na hipertenzivne. Ispitivana i kontrolna grupa su se značajno statistički razlikovale po težini bebe ( $p < 0,0005$ ). Prosečna težina bebe u kontrolnoj grupi bila je 3344,6 g, a u ispitivanoj 2814,8 g. U hipertenzivnoj grupi značajno više beba je imalo težinu ispod 5 percentila i IUGR - 36,7% ( $p < 0,0005$ ) i 10% ispod 10 percentila ( $p = 0,073$ ), dok u kontrolnoj grupi ni jedna beba nije bila ispod 5 ili 10 percentila, niti je bilo IUGR-a.

Uticao većih vrednosti krvnog pritiska ili promena u sistolnoj i dijastolnoj funkciji na lošiji ishod trudnoće, pokazali su i drugi autori (82,83,85,87,180, 189,190,191,192,193,195).

#### ***6.4.2. Poređenje dipper i non-dipper podgrupe u ispitivanoj grupi***

Analizom podgrupa dipper i non-dipper dobijena je značajna statistička razlika u vremenu porođaja ( $p = 0,01$ ), tj. u podgrupi non-dippera 43,3% trudnica se porodilo pre termina u odnosu na 13,3% u dipper podgrupi. U načinu završavanja trudnoće nije bilo razlike između podgrupa. Prosečna težina bebe u dipper podgrupi bila je 3017,3 g, a u non-dipper statistički značajno manja 2612,3 g ( $p = 0,008$ ). U odnosu na prosečan Apgar skor između dippera i non-dippera u 1. ( $8,73 \pm 1,08$  vs  $7,37 \pm 1,77$ ) i u 5. ( $9,67 \pm 0,55$  vs  $8,9 \pm 1,06$ ) minutu nakon porođaja postojala je značajna statistička razlika ( $p = 0,001$ ). Podgrupe su se statistički značajno razlikovale ( $p = 0,003$ ) u težini bebe ispod 5 percentila i pojavi IUGR-a (56,7% kod non-dippera vs 16,7% kod dippera). U težini bebe ispod 10 percentila nije bilo značajne razlike.

Ove analize jasno ukazuju da na vreme porođaja, težinu bebe i pojavu IUGR-a značajan uticaj ima odsustvo očuvanog 24-h profila KP kod hipertenzivnih trudnica, tj. da non-dipping profil krvnog pritiska nepovoljno utiče na ishod trudnoće.

#### ***6.4.3. Povezanost određenih varijabli sa IUGR-om i pretermijskim završavanjem trudnoće***

Uticao određenih ehokardiografskih i parametara dobijenih 24-h ambulatornim monitoringom krvnog pritiska na IUGR i pretermijsko završavanje trudnoće u našem istraživanju komentarisano je u prethodnom tekstu.

Osim navedenog, na pojavu IUGR-a u našem istraživanju značajno su uticale veće vrednosti hemoglobina, bol u epigastrijumu, prisustvo nesanice, kao i edema lica i šaka. Povećanje Hgb za 1 g/l povećava rizik za IUGR skoro 2 puta. Trudnice koje su imale nesanicu imale su oko 5 puta

veći rizik od pojave IUGR-a, one koje su imale edem lica oko 4,5 puta, a one koje su imale edeme šaka 6,5 puta, dok je prisutan bol u epigastrijumu povećavao rizik za IUGR oko 7 puta.

Interesantno je da su hipertenzivne trudnice koje su bile gojaznije, sa statistički značajno većim BMI ( $p=0,029$ ) imale za oko 78% manju šansu za pojavu IUGR-a. Kada se uzme u obzir da su BMI i telesna težina statistički bili značajno veći u ispitivanoj u odnosu na kontrolnu grupu, a da među podgrupama hipertenzivnih trudnica nije bilo značajne razlike u navedenim parametrima, ovaj podatak na prvi pogled možda deluje nelogično. Međutim, ovo takođe može da ukaže na to da kod hipertenzivnih trudnica na povećanje težine ima uticaj opterećenje volumenom, te da deplecija intravaskularne tečnosti, koja je svakako povezana za komplikacijama vezanim za gestacijsku hipertenziju, možda može da ima uticaja na manju telesnu težinu. U svakom slučaju, ovaj parametar bi imao veću značajnost da smo u istraživanju uzimali podatak o telesnoj težini ispitanica pre trudnoće.

Osim ranije, u diskusiji, pomenutih ehokardiografskih i parametara dobijenih 24-h ambulatornim monitoringom krvnog pritiska, nesаница skoro 5,5 puta povećava rizik od preterminskog završavanja trudnoće ( $p=0,006$ ). Kako je u našem istraživanju nesаница značajno češće prisutna kod non-dipperа, ovaj podatak je očekivan.

#### ***6.4.4. Matematički model za predikciju IUGR-a***

Multivarijantnom binarnom logističkom regresijom pokazalo se da su povećanje maksimalnog dijastolnog krvnog pritiska u toku noći, indeksа mase miokarda, totalne vaskularne rezistencе i bol u epigastrijumu nezavisni prediktori IUGR-a. Testiranjem modelа pomoću ROC krive došli smo do zaključka da je za predikciju IUGR-a kod trudnica sa gestacijskom hipertenzijom senzitivnost ovog modelа 72,7%, a specifičnost 97,4%.

#### ***6.4.5. Matematički model za predikciju preterminskog završavanja trudnoće***

Multivarijantna binarna logistička regresija pokazala je da na završavanje trudnoće pre termina istovremeno utiču povećanje prosečnog sistolnog krvnog pritiska u toku noći i indeksа mase miokarda uz smanjenje ејекcione frаkције, tj. navedeni parametri su nezavisni prediktori preterminskog porođaja. Testiranjem modelа pomoću ROC krive pokazalo se da je za predikciju preterminskog porođaja kod gestacijske hipertenzije senzitivnost ovog modelа 88,4%, a specifičnost 81,4%.

## **6.5. Poređenje vrednosti krvnog pritiska u toku trudnoće sa vrednostima nakon porođaja**

Analizom 24-h monitoringa krvnog pritiska registrovali smo da su sve hipertenzivne trudnice posle porođaja imale krvni pritisak u granicama referentnih vrednosti, što je bio kriterijum za neisključenje iz istraživanja. U obe podgrupe pad svih merenih parametara krvnog pritiska, uključujući i MAP bio je visoko statistički značajan posle porođaja ( $p < 0,0005$ ). Međutim, interesantno je da su, i pored toga što su postale normotenzivne, porodije u ispitivanoj grupi imale i dalje statistički značajno veće vrednosti krvnog pritiska u odnosu na kontrolnu grupu. Ovo može da opravda upotrebu ABPM-a kao skrining metode u dijagnostikovanju potencijalno rizičnih trudnoća u smislu razvoja gestacijske hipertenzije kod svih trudnica.

Iz podgrupe non-dippera 96,7% (29 od 30) ispitanica postale su dipperi.

## **6.6. Poređenje ehokardiografskih parametara i totalne vaskularne rezistencije u toku trudnoće sa vrednostima posle porođaja**

### **6.6.1. Poređenje geometrijskog remodelinga u kontrolnoj i ispitivanoj grupi za vreme trudnoće i posle porođaja**

Posle porođaja uočava se značajno poboljšanje geometrije leve komore kod ispitanica koje su bile hipertenzivne (83,3% NG, 15% CR, 1,7% EH, 0% CH). Raspodela vrsta remodelinga leve komore između dipper i non-dipper ispitivanih podgrupa nije različita sa statističkom značajnošću ( $p = 0,353$ ). U dipper podgrupi je više normalnih nalaza (86,7% vs 80,0%) i ekscentričnih hipertrofija (3,3% vs 0%), a u non-dipper podgrupi više je koncentričnog remodelinga (20,0% vs 10,0%). Sve ispitanice iz kontrolne grupe su posle porođaja imale normalnu geometriju leve komore (100%).

Polazeći od činjenice da su se prosečne vrednosti indeksa mase posle porođaja vratile u granice referentnih kod ispitivane grupe, ovakva raspodela geometrijskog remodelinga nije iznenađujuća.

I drugi autori su pokazali da su dimenzije zidova leve komore i masa miokarda značajno manji kod netrudnih žena (50,53,65,70), kao i da u toku trudnoće dolazi do promena geometrije srca (64).

### **6.6.2. Poređenje ehokardiografskih parametara i TVR u kontrolnoj grupi za vreme trudnoće i posle porođaja**

Analizom ehokardiografskih parametara u normotenzivnoj grupi posle porođaja potvrdili smo dosadašnja iskustva i rezultate drugih autora iz oblasti istraživanja fizioloških promena u toku trudnoće (50,53,60,67,68,69,70,72). U toku trudnoće dolazi, kao rezultat povećanog volumena, do statistički značajnog povećanja EDVLV, ESVLV, SV, CO, CO index-a, endokavitarnih dimenzija i debljine zidova u dijastoli leve komore, kao i RWT, mase miokarda, volumena leve pretkomore, indeksa sferičnosti, produženja DTE i IVRT. Takođe je značajno povećan end-sistolni stres na zidove leve komore (ESS) i potreban srčani rad (CW) da bi se obezbedile potrebe za povećanim energetskeim zahtevima u toku trudnoće. Posle porođaja svi navedeni parametri bili su statistički značajno manji.

Razlike nisu statistički značajne, ali su vrednosti brzine E talasa u toku trudnoće bile nešto niže, kao i E/A, dok su vrednosti brzine A talasa nešto više u odnosu na vrednosti posle porođaja.

Iako u pumpnoj funkciji srca, tj. e젝cionoj frakciji, nema razlike, možemo da kažemo da u toku trudnoće ipak dolazi do subklinikke depresije sistolne funkcije što se vidi po statistički značajno manjim vrednostima FS, MWFS, sistolnih brzina (longitudinalnih i cirkumferentnih), kao i značajno smanjenoj end-sistolnoj elastičnosti leve komore (Ees).

Za razliku od hipertenzivnih trudnica, kod normotenzivnih su u toku trudnoće bile značajno niže vrednosti totalne vaskularne rezistencije (TVR) u odnosu na period posle porođaja, što takođe odgovara fiziološkim promenama u toku trudnoće.

### **6.6.3. Poređenje ehokardiografskih parametara i TVR u ispitivanoj grupi sa očuvanim dipping profilom krvnog pritiska za vreme trudnoće i posle porođaja**

U našem istraživanju došlo je do statistički značajnih promena svih ehokardiografskih parametara u ispitivanoj grupi sa očuvanim dipping profilom krvnog pritiska. Promene EDVLV, ESVLV, SV, CO, CO index-u, endokavitarnih dimenzija i debljini zidova u dijastoli leve komore, RWT, mase miokarda, volumena leve pretkomore, indeksa sferičnosti, IVRT, A, E/A, e'l, s's, s'l, Vcf FS, MWFS, ESS, Vcf/ESS i TVR su iste (u smislu povećanja ili smanjenja vrednosti) i, takođe statistički značajne, posle porođaja u odnosu na period trudnoće, kao i u kontrolnoj grupi.

Za razliku od kontrolne grupe, ovde je došlo do statistički značajnog povećanja brzine E talasa i vrednosti ejectionog vremena (ET), skraćanja IVCT, smanjenja vrednosti Tei indeksa (koji se vratio u granice referentnih vrednosti), smanjenje odnosa E/e'av i srčanog rada posle porođaja.

Ovo ukazuje na poboljšanje sistolne i dijastolne funkcije leve komore, kao i srčanog rada u ovoj grupi u odnosu na vrednosti za vreme trudnoće.

### **6.6.4. Poređenje ehokardiografskih parametara i TVR u ispitivanoj grupi sa non-dipping profilom za vreme trudnoće i posle porođaja**

I u podgrupi non-dippera je posle porođaja došlo do statistički značajne promene svih ehokardiografskih parametara. Kao i u podgrupi dippera ispitivane grupe, i ovde je došlo do statistički značajnog smanjenja end-sistolnog volumena, dimenzija leve komore (LVIDs, IVSd, PLWd), relativnog zidnog zadebljanja, mase miokarda, volumena i indeksa volumena leve pretkomore, indeksa punjenja leve komore E/e'av, indeksa sferičnosti, end-sistolnog zidnog stresa, potrebnog srčanog rada, skraćanja IVRT i IVCT, a samim tim i Tei index-a. Ono što je veoma važno je da su se posle porođaja značajno povećale vrednosti sistolnih brzina: s's, s'l, Vcf (te se povećao odnos Vcf/ESS), vrednosti frakcija skraćanja (FS i MWFS), brzina E talasa i E/A.

Međutim, ono što razlikuje non-dipper podgrupu u odnosu na dipper podgrupu, ali i u odnosu na kontrolnu grupu, je to što je ovde posle porođaja došlo do statistički značajnog povećanja EF, dok su se vrednosti EDVLV i LVIDd smanjile, ali bez statistički značajne razlike, a SV index čak povećao. Kao rezultat značajne redukcije opterećenja pritiskom, u ovoj podgrupi se statistički značajno smanjila end-sistolna arterijska krutost i totalna vaskularna rezistenca.

Upravo značajno povećanje EF i smanjenje TVR, kao i statistički veoma značajno povećanje CO index-a posle porođaja u odnosu na period trudnoće, razlikuje ovu podgrupu u odnosu na ostale ispitanice. Ovo ukazuje, kao što je pre pomenuto, da opterećenje pritiskom, tj. povećan afterload dominira u ovoj podgrupi kao patofiziološki mehanizam, kao i deplecija intravaskularnog volumena, o čemu upravo svedoči paradokсно povećanje EF, a pre svega indeksa CO nakon porođaja.

#### **6.6.5. Poređenje ehokardiografskih parametara posle porođaja između kontrolne i ispitivane grupe**

Posle porođaja između kontrolne i ispitivane grupe izgubila se razlika koja je u toku trudnoće postojala u vrednostima sledećih parametara sistolne funkcije: EF, s's, s'l, IVCT i ET, dok se razlika u vrednosti CO index-a zadržala, ali se smanjila statistička značajnost.

Što se tiče parametara dijastolne funkcije, iako se razlika u vrednostima brzine A talasa, odnosa E/A i e'l zadržala u statistički značajnoj meri, ipak se smanjila u odnosu na period trudnoće. Posle porođaja nije bilo razlike u vrednostima brzine E talasa, DTE, e's, E/e', e's/a's, e'l/a'l, e'av/a'av, volumenu i indeksu volumena leve pretkomore. Značajna statistička razlika ostala je jedino u vrednosti IVRT (jer su se vrednosti u obe grupe značajno statistički smanjile), a samim tim i Tei index-a između ove dve grupe.

Najznačajnija statistička razlika zadržala se u parametrima morfologije leve komore, odnosno debljini zidova u dijastoli, a samim tim i RWT, dok se razlika u indeksu mase leve komore izgubila nakon porođaja.

Između kontrolne i ispitivane grupe nije bilo razlike u parametrima elastičnosti leve komore i arterijskog sistema, end-sistolnog stresa na zidove leve komore i njegovog indeksa: Ees, Ea, ESS i ESS index, ali, što je veoma važno, ni u vrednostima totalne vaskularne rezistencije.

Zadržana značajna razlika i nakon porođaja u vrednostima srčanog rada, može se objasniti povećanjem vrednosti CO u non-dipper podgrupi.

Gubitak razlike u većini ehokardiografskih parametara nedvosmisleno ukazuje da u toku gestacijske hipertenzije u odnosu na normotenzivne trudnice dolazi do smanjenja sistolne i poremećaja dijastolne funkcije, povećanja end-sistolnog stresa na zidove leve komore, povećanja totalne vaskularne rezistencije, mase miokarda i promena komorske i arterijske elastičnosti.



Moguće je da je period od 6 nedelja posle porođaja nedovoljan da bi se izgubila razlika između svih ehokardiografskih parametara, ali i da same karakteristike parametara kod kojih je zadržana razlika, uz napomenu da su svi bili u granicama referentnih vrednosti, mogu eventualno imati prognostički značaj za otkrivanje potencijalno rizičnih trudnica u smislu razvoja gestacijske hipertenzije ukoliko se registruju u 1. ili 2. trimestru trudnoće. Ovo bi mogla da bude tema nekog budućeg istraživanja.

Interesantno je da se, iako statistički značajne, promene u dijastolnoj funkciji u toku trudnoće komplikovane gestacijskom hipertenzijom, nisu pokazale kao značajne za predikciju ishoda trudnoće, za razliku od promena u sistolnoj funkciji, masi miokarda, vrednostima, pre svega noćnog krvnog pritiska i totalne vaskularne rezistencije.

Ono što se u toku ovog istraživanja pokazalo kao najznačajnije je svakako uticaj non-dipping profila na težinu i ozbiljnost gestacijske hipertenzije, jer su i klinička slika, ali pre svega ishod trudnoće u tom slučaju sličniji simptomima, znacima i ishodu kod trudnica sa preeklampsijom nego sa gestacijskom hipertenzijom kod koje je očuvan dnevno-noćni profil krvnog pritiska. Imajući ovo u vidu, smatramo da je kod svih trudnica, a naročito hipertenzivnih, u cilju što adekvatnijeg lečenja, ali i praćenja posle porođaja, neophodno uraditi 24-h monitoring krvnog pritiska i ehokardiografski pregled.

## 7. ZAKLJUČAK

1. Kod trudnica kod kojih je postavljena dijagnoza gestacijske hipertenzije vrednosti krvnog pritiska bile su značajno veće, a non-dipping profil prisutan u značajno većem procentu u odnosu na trudnice kod kojih je krvni pritisak bio u granicama referentnih vrednosti.
2. Ovim istraživanjem smo pokazali da postoje značajne razlike u morfologiji, geometriji, sistolnoj, dijastolnoj i globalnoj funkciji leve komore između trudnica sa gestacijskom hipertenzijom i normotenzivnih trudnica. U toku gestacijske hipertenzije u odnosu na normotenzivne trudnice dolazi do smanjenja sistolne i globalne funkcije leve komore, poremećaja dijastolne funkcije i geometrijskog remodelinga.
3. Naša studija je pokazala da su promene morfologije i funkcije leve komore koje su nastale kod trudnica sa gestacijskom hipertenzijom reverzibilne posle porođaja. Međutim, naročito u parametrima morfologije leve komore, postoji i nakon porođaja značajna razlika u odnosu na parametre ispitanica, koje su za vreme trudnoće bile normotenzivne.
4. Kod trudnica sa gestacijskom hipertenzijom i non-dipping profilom krvnog pritiska, posle porođaja, dolazi do konverzije 24-h profila krvnog pritiska u dipping profil.
5. Promena morfologije i funkcije leve komore koje se javljaju u toku gestacijske hipertenzije značajno su povezane sa intrauterinim zastojem u rastu fetusa i prevremenim porođajem. Na pojavu IUGR-a najviše utiču povećanje indeksa mase miokarda, smanjenje globalne funkcije srca, tj. povećanje Tei index-a, produženje vremena potrebnog za izovolumetrijsku kontrakciju srca, smanjenje indeksa minutnog volumena. Smanjenje ejectione frakcije, end-dijastolnog i udarnog volumena, povećanje end-sistolnog stresa na zidove leve komore i indeksa mase miokarda značajno utiče na završavanje trudnoće pre termina.
6. Povećanje krvnog pritiska u toku noći, naročito maksimalne, prosečne i minimalne vrednosti noćnog dijastolnog krvnog pritiska značajno su povezani sa pojavom IUGR-a .

Na preterminsko završavanje trudnoće najviše utiču povećanje prosečnog, maksimalnog i minimalnog sistolnog krvnog pritiska u toku noći, kao i povećanje maksimalnog i prosečnog dijastolnog noćnog pritiska.

7. Na intrauterini zastoju u rastu fetusa kod gestacijske hipertenzije značajno utiču i povećane vrednosti hemoglobina, prisustvo otoka lica, otoka šaka, nesanice i bola u epigastrijumu.
8. Povećanje totalne vaskularne rezistencije kod trudnica sa gestacijskom hipertenzijom, značajno je povezano sa preterminskim porođajem i restrikcijom fetalnog intrauterinog rasta.
9. Nezavisni prediktori IUGR-a su povećanje maksimalnog dijastolnog krvnog pritiska u toku noći, indeksa mase miokarda, periferne vaskularne rezistencije i bol u epigastrijumu, dok su povećanje prosečnog sistolnog noćnog krvnog pritiska, indeksa mase miokarda i smanjenje ejekcione frakcije nezavisni prediktori preterminskog porođaja.
10. U našem istraživanju utvrđeno je da se kod trudnica koje imaju pozitivnu porodičnu anamnezu za postojanja arterijske hipertenzije značajno češće javlja gestacijska hipertenzija.

## 8. LITERATURA

1. Chesley LC. Hypertensive disorders in pregnancy. New York, NY: Appleton-Century-Crofts; 1978.
2. Bernhart F Geschichte. Wesen und Behandlung der Eklampsie. Wien KlinWchschr 1939;52:1003-1009,1036-1043.
3. Mandy J Bell. A Historical Overview of Preeclampsia-Eclampsia. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2010; 39(5):510-518.
4. Demand N. Birth, death, and motherhood in classical Greece. Baltimore, MD: The John Hopkins University Press. 1994.
5. Green MH. Unpublished doctoral dissertation. Princeton University. The transmission of ancient theories of female physiology and disease through the early Middle Ages. 1985.
6. Cianfrani T. A short history of obstetrics and gynecology. Springfield, IL: Thomas Books. 1960.
7. Magee LA, Helewa M, Moutquin J-M et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2008;30:S1-S48.
8. Ong S. Pre-eclampsia: A historical perspective. In: Baker PN, Kingdom JCP, editors. Pre-eclampsia: Current perspectives on management. NY: The Parthenon Publishing Group. 2004;15–24.
9. Mauriceau F. In: The diseases of women with child, and in childbed: As also, the best means of helping them in natural and unnatural labours.... To which is prefix'd an exact description of the parts of generation in women...The fourth edition corrected, and augmented with several new figures. Chamberlen H, translator. London: 1710. (Original work published 1668).
10. Temkin O. The falling sickness: A history of epilepsy from the Greeks to the beginnings of modern neurology. Baltimore: MD: The Johns Hopkins Press. 1971.
11. Denman T. Introduction to the practice of midwifery. NY: E. Bliss & E White.1821.
12. Smith WT. Parturition and the principles and practice of obstetrics. Philadelphia, PA: Lea & Blanchard. 1849.
13. Johns R. Observations of puerperal convulsions. Dublin Journal of Medical Science. 1843;24(1):101–115.
14. Riva Rocci S. Un sfigmomanometra nuovo. Gaz Med Torino 1896;47:981-996.

15. Hill L, Barnard HL. A simple and accurate form of sphygmomanometer or arterial pressure gauge contrived for clinical use. *Br Med J* 1897;2:904-907.
16. Korotkoff NS. On the question of methods of determining the blood pressure. *Rept Imp Med Acad St* 1905;11:365-367.
17. Cruikshank Petersburg JM. Studies of the toxæmias of pregnancy as they occur in Glasgow. *J Obstet Gynaecol Brit Emp* 1923;30: 541-5.
18. Sibai BM, McCubbin JH, Anderson HD. Eclampsia. Observation from 67 recent cases. *Obstet Gynecol* 198; 58:609-13.
19. Rippman RT. Gestosis of late pregnancy. *Gynaecologia* 1968; 165: 12-6.
20. ACOG. Practice bulletin no. 125: chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2012;119(2 Pt 1):396.
21. Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, Herndon J, Flowers L, Seed KA, et al. Pregnancy-related mortality surveillance - United States, 1991-1999. *MMWR Surveill Summ.* 2003;52(2):1-8.
22. Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *J Clin Hypertens* 2001; 3: 75-88.
23. James PR, Nelson-Piercy C. Management of hypertension before, during, and after pregnancy. *Heart* 2004;90:1499–1504.
24. Report from the Panel members Appointed to the Eight Joint National Committee (JNC 8). 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. 2014.
25. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1751–1762.
26. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206–1252.
27. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* Jul 2000;183(I suppl):S1-S22.

28. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *European Heart Journal* 2011; 32: 3147–3197.
29. Helewa ME, Burrows RF, Smith J, Williams K, Brain P, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997;157:715–725.
30. Michael P Carson, MD; Chief Editor: Thomas Chih Cheng Peng. *Hypertension and Pregnancy*. Medscape. 2014.
31. Peters RM, Flack JM. Hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2004;33:209–220.
32. Mackay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2001;97:533-538.
33. Fontaine P, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, Minnesota. *Am Fam Physician*. Hypertensive Disorders of Pregnancy. Jul 2008;78(1):93-100.
34. Kopitović V, Milatović S, Trninić Pjević A, Bjelica A, Bujas I, Tabš N. Rezultati i iskustva nakon hiljadu ciklusa vantelesne oplodnje na Klinici za ginekologiju i akušerstvo u Novom Sadu. *Med Pregl* 2011; LXIV (11-12): 565-569.
35. Kopitovic V, Milatovic S, Pjevic Trninic A, Ilic Dj, Mikic Novakov A, Kapamadzija A. Influence of stimulation protocols on IVF outcome. *HEALTHMED* 2011; 5 (5):1248-1253.
36. Bjelica A, Zorić A, Kovačević P, Kapamadžija A. Neurotske tendencije kod žena sa trudnoćom indukovanom hiperetenzijom. *Aktelnosti iz neurologije, psihijatrije i graničnih područja*. 2003;God XI, Br 3.
37. Bjelica A. *Trudnoćom indukovaa hipertenzija - psihosomatski aspekti*. Novi Sad, Medicinski fakultet 2003; Magistraska teza.
38. Duley L. Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:547-553.
39. Hiett AK, Brown HL, Britton KA. Outcome of infants delivered between 24 and 28 weeks' gestation in women with severe pre-eclampsia. *J Matern Fetal Med* 2001;10:301–304.
40. Plećaš D, Stanimirović B, Stanković A, Vasiljević M. *Ginekologija i akušerstvo*. Beograd. CIBID. 2006.
41. Haig D. Genetic conflict in human pregnancy. *Quart Rev biol* 1993; 68: 495-532.

42. Granger JP, Alexander BT, Bennett WA, Khalil RA, Hall, JE, Krakoff LR. Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypert* 2001;14:S6(2): S178-85.
43. Djelmiš J i suradnici. Hipertenzija u trudnoći. Zagreb 2002.
44. Pijnenborg R, Luyten P, Vercrusysse L, Van Assche FA. Attachment and differentiation in vitro of trophoblast from normal and preeclamptic human pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:30-6.
45. Many A, Hubel CA, Fisher SJ, Roberts JM, Zhou Y. Invasive cytotrophoblasts manifest evidence of oxidative stress in preexlampsia. *Am J Pathol* 2000; 156:321-31.
46. Benirschke K, Kaufmann P. *Patology of the human placenta*. 2000; fourth ed. Springer-Verlag: New York. Berlin, Heidelberg.
47. De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. The ultrastructure of acute atherosclerosis in hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 123: 164-74.
48. Robertson WB, Manning PJ. Elastic tissue in uterine blood vessels. *J Pathol* 1974; 112: 237-43.
49. Topalov V, Čikoš J. Srčana oboljenja u trudnoći. Promene u kardiovaskularnom sistemu u toku trudnoće. Novi Sad 1994;14-5.
50. Duvkot JJ, Cheriex EC, Pieters FA, Menheere PP, Peeters LH. Early pregnancy changes in hemodynamics and volume homeostasis are consecutive adjustments triggered by a primary fall in systemic vascular tone. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1382–1392.
51. Carbillon L, Uzan M, Uzan S. Pregnancy, vascular tone, and maternal hemodynamics: a crucial adaptation. *Obstet GynecolSurv* 2000;55:574–581.
52. Hunter S, Robson SC. Adaptation of the maternal heart in pregnancy. *Br Heart J* 1992;68:540–54.
53. Poppas A, Shroff SG, Korcarz CE, Hibbard JU, Berger DS, Lindheimer MD, Lang RM. Serial assessment of the cardiovascular system in normal pregnancy. Role of arterial compliance and pulsatile arterial load. *Circulation*1997;95:2407–2415.
54. Hall ME, George EM, Granger JP. The Heart During Pregnancy. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:1045-50.
55. Robson SC, Dunlop W, Moore M, Hunter S. Combined Doppler and echocardiographic measurement of cardiac output: theory and application in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:1014–1027.
56. Duvkort J, Peeters L. Renal hemodynamics and volume homeostasis in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*.1994.a; 49:830-839.

57. Spaanderman ME, Meertens M, Van Bussel M, Ekhart TH, Peeters LL. Cardiac output increases independently of basal metabolic rate in early pregnancy. *Am J Physiol* 2000; 278:HI585-88.
58. Clapp JF. Maternal heart rate in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:659-60.
59. Clapp J, Capeless E. Cardiovascular function before, during and after the first and subsequent pregnancies. *Am J Cardiol.* 1997; 80:1469-1473.
60. Mabie V, DiSessa T, Crocker L, Sibai B, Arheart K. A longitudinal study of cardiac output in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.*1994; 170:849-856.
61. Braunwald E et al. *Heart Disease* 2001; 2173.
62. Mesa A, Jessurun C, Hernandez A, Adam K, Brown D, Vaughn WK, Wilansky S. Left ventricular diastolic function in normal human pregnancy. *Circulation* 1999; 99:511–517.
63. Borghi C, Esposti D, Immoridino V, Cassani A, Boschi S, Bovicelli L, Ambrosioni E. Relationship of systemic hemodynamics, left ventricle structure and function, and plasma natriuretic peptide concentrations during pregnancy complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183:140-147.
64. Gilson GJ, Samaan S, Crawford MH, Qualls CR, Curet LB. Changes in hemodynamics, ventricular remodeling, and ventricular contractility during normal pregnancy: a longitudinal study. *Obstet Gynecol* 1997;89: 957–62.
65. Shannwell C, Zimmermann T, Schneppenheim M, Plehn G, Marx R, Strauer B. Left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in healthy pregnant women. *Cardiology.* 2002; 97:73-78.
66. Mone SM, Sanders SP, Colan SD. Control mechanisms for physiological hypertrophy of pregnancy. *Circulation* 1996; 94: 667–72.
67. Robson SC, Hunter S, Boys RJ, Dunlop W. Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy. *Am J Physiol* 1989; 256:1060–5.
68. Kametas N, McAuliffe F, Cook B, Nicolaidis K, Chambers J. Maternal left ventricular transverse and long-axis systolic function during pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 467–474.
69. Bamfo JEAK, Kametas NA, Nicolaidis KH, Chambers JB. Reference ranges for tissue Doppler measures of maternal systolic and diastolic left ventricular function. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:414-420.
70. Estensen ME, Beitnes JO, Grindheim G, Aaberge L, Smiseth OA, Henriksen T, Aakhus S. Altered maternal left ventricular contractility and function during normal pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41(6):659-66.



71. Ommen S, Nishimura R. A clinical approach to the assessment of left ventricular diastolic function by Doppler echocardiography. *Heart* 2003;89:8-23.
72. Kametas N, McAuliffe F, Hancock J, Chambers J, Nicolaides K. Maternal left ventricular mass and diastolic function during pregnancy. *Ultras Obstet Gynecol* 2001;18:460-466.
73. Yamamoto K, Redfield M, Nishimura R. Analysis of left ventricular diastolic function. *Heart*. 1996; 75:27-35.
74. Lund C, Donovan J. Blood volume during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1967; 98: 393-403.
75. Shaginan MG. Blood pressure circadian rhythms during development of hypertension in healthy pregnant women. *Georgian Med News* 2006;(138):84-6.
76. Tranquilli AL, Giannubilo SR. Blood pressure is elevated in normotensive pregnant women with intrauterine growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 122:45–48.
77. Ayala D, Hermida R, Mojon A, Fernandez J, Silva I, Uciède R, Iglesias M. Blood pressure variability in healthy and complicated pregnancies. *Hypertension* 1997; 30:616-618.
78. Hermida R, Ayala D, Mojon A, Fernandez J, Alonso I, Silva I, Uciède R, Iglesias M. Blood pressure patterns in normal pregnancy, gestational hypertension and preeclampsia. *Hypertension*. 2000; 36: 149-158.
79. Thadhani R, Ecker J, Ketyly E, Sandler L, Frigolito F. Pulse pressure and risk of preeclampsia: a prospective study. *Obstet Gynecol* 2001; 97:515-520.
80. Prefumo F, Sharma R, Brecker SJ, Gaze DC, Collinson PO, Thilaganathan B. Maternal cardiac function in early pregnancies with high uterine artery resistance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:58–64.
81. Bosio P, McKenna P, Conroy R, O’Herlihy. Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 978-984.
82. Vasapollo B, Novelli GP, Valensise H. Total vascular resistance and left ventricular morphology as screening tools for complications in pregnancy. *Hypertension* 2008;51: 1020–1026.
83. Tranquilli AL, Giannubilo SR, Dell’Uomo B, Corradetti A. Prediction of gestational hypertension or intrauterine fetal growth restriction by mid-trimester 24-h ambulatory blood pressure monitoring. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;85:126–131.
84. Poon LC, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension* 2009;53(5):812-8.

85. Vasapollo B, Valensise H, Novelli GP, Altomare F, Galante A, Arduini D. Abnormal maternal cardiac function precedes the clinical manifestation of fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:23–29.
86. Bamfo JEAK, Kametas NA, Turan O, Khaw A, Nicolaides KH. Maternal cardiac function in fetal growth restriction. *BJOG* 2006;113:784–791.
87. Bamfo JEAK, Kametas NA, Chambers JB, Nicolaides KH. Maternal cardiac function in fetal growth-restricted and nongrowth-restricted small-for-gestational age pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:51–57.
88. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A. 2013 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2013;25:1751–1762.
89. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988;2:397.
90. Omboni S, Parati G, Palatini P, Vanasia A, Muiesan ML, Cuspidi C, Mancia G. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. *Study on Ambulatory Monitoring of Pressure and Lisinopril Evaluation. J Hypertens* 1998;16:733–738.
91. Stenehjem AE, Os I. Reproducibility of blood pressure variability, white-coat effect and dipping pattern in untreated, uncomplicated and newly diagnosed essential hypertension. *Blood Press* 2004;13:214–224.
92. Marinakis AG, Vyssoulis GP, Michaelides AP, Karpanou EA, Cokkinos DV, Toutouzas PK. Impact of abnormal nocturnal blood pressure fall on vascular function. *Am J Hypertens* 2003;16:209-13.
93. Salvetti M, Muiesan ML, Rizzoni D, Bettoni G, Monteduro C, Corbellini C, Viola S, Agabiti-Rosei E. Night time blood pressure and cardiovascular structure in a middle-aged general population in northern Italy: The Vobarno Study. *J Hum Hypertens* 2001;15:879-85.
94. Cavelaars M, Tulen JH, van Bommel JH, van den Meiracker AH. Physical activity, dipping and haemodynamics. *J Hypertens* 2004;22:2303-9.
95. Tadić M. Uticaj 24-časovnog profila arterijskog krvnog pritiska na strukturu i funkciju desne komore kod bolesnika sa novootkrivenom arterijskom hipertenzijom. Beograd. Medicinski fakultet 2012; Doktorska disertacija.

96. Cuspidi C, Lonati L, Sampieri L, Macca G, Valagussa L, Zaro T, Michev I, Fusi V, Leonetti G, Zanchetti A. Impact of nocturnal fall in blood pressure on early cardiovascular changes in essential hypertension. *J Hypertens* 1999;17:1339-44.
97. Henskens LH, Kroon AA, van Oostenbrugge RJ, Haest RJ, Lodder J, de Leeuw PW. Different classifications of nocturnal blood pressure dipping affect the prevalence of dippers and nondippers and the relation with target-organ damage. *J Hypertens* 2008; 26(4):691-8.
98. Perloff D, Sokolow M, Cowan R. The prognostic value of ambulatory blood pressures. *J Am Med Assoc* 1983;249:2793-2798.
99. Kario K, Mitsuhashi T, Shimada K. Neurohumoral characteristics of older hypertensive patients with abnormal nocturnal blood pressure dipping. *Am J Hypertens* 2002;15:531–537.
100. Sherwood A, Steffen PR, Blumenthal JA, Kuhn C, Hinderliter AL. Nighttime blood pressure dipping: the role of the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens*. 2002;15:111–118.
101. Kohara K, Nishida W, Maguchi M, Hiwada K. Autonomic nervous function in non-dipper essential hypertensive subjects. Evaluation by power spectral analysis of heart rate variability. *Hypertension* 1995;26:808–814.
102. Nakano Y, Oshima T, Ozono R, Higashi Y, Sasaki S, Matsumoto T, Matsuura H, Chayama K, Kambe M. Non-dipper phenomenon in essential hypertension is related to blunted nocturnal rise and fall of sympatho-vagal nervous activity and progress in retinopathy. *Auton Neurosci* 2001;88:181–186.
103. Damasceno A, Caupers P, Santos A, Lobo E, Sevens E, Bicho M, Polónia J. Influence of salt intake on the daytime–nighttime blood pressure variation in normotensive and hypertensive Black subjects. *Rev Port Cardiol* 2000;19(3):315–29.
104. Higashi Y, Oshima T, Ozono R, Nakano Y, Matsuura H, Kambe M, Kajiyama G. Nocturnal decline in blood pressure is attenuated by NaCl loading in salt-sensitive patients with essential hypertension: noninvasive 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 1997;30(2 Pt 1):163–7.
105. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Negri F, Sala C, Maisaidi M, Giudici V, Zanchetti A, Mancia G. Body mass index, nocturnal fall in blood pressure and organ damage in untreated essential hypertensive patients. *Blood Press Monit* 2008;13(6):318-24.

106. Krieger DR, Landsberg L. Mechanisms in obesity-related hypertension: Role of insulin and catecholamines. *Am J Hypertens* 1988;1:84–90.
107. Schmieder RE, Rockstroh JK, Aepfelbacher F, Schulze B, Messerli FH. Gender-specific cardiovascular adaptation due to circadian blood pressure variations in essential hypertension *Am J Hypertens* 1995;8(12 Pt 1):1160–6.
108. Rang S, Wolf H, van Montfrans GA, Karemaker JM. Serial assessment of cardiovascular control shows early signs of developing pre-eclampsia. *J Hypertens* 2004;22(2):369-76.
109. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens* 2009;23:645–653.
110. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Trevano FQ, Grassi G, Sega R. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension* 2007; 49: 1265–1270.
111. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2000; 38:852–857.
112. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the night-time blood pressure. *Hypertension* 2011;57:3–10.
113. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1165–73.
114. Conen D, Bamberg F. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2008;26:1290–1299.
115. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, Richart T, Ohkubo T, Kuznetsova T, Torp-Pedersen C, Lind L, Ibsen H, Imai Y, Wang J, Sandoya E, O'Brien E, Staessen JA. Prognostic accuracy of day vs. night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007;370:1219–1229.
116. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, DeBacquer DA. Daytime and night-time blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension* 2008;51:55–61.
117. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Prognostic significance of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with history of cardiovascular disease. *Blood Press Monit* 2008;13:325–332.

118. Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S, Chiodini P, Bellizzi V, Nappi F, Cianciaruso B, Zamboli P, Conte G, Gabbai FB, De Nicola L. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2011;171:1090–1098.
119. De la Sierra A, Banegas JR, Segura J, Gorostidi M, Ruilope LM. Ambulatory blood pressure monitoring and development of cardiovascular events in high-risk patients included in the Spanish ABPM registry: the CARDIORISC Event study. *J Hypertens* 2012;30:713–719.
120. Shennan AH, Halligan AWF. Ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy. *Fetal Matern Med Rev* 1998;10:69-89.
121. Hinman AT, Engel BT, Bickford AF. Portable blood pressure recorder. Accuracy and preliminary use in evaluating intradaily variations in pressure. *Am Heart J* 1962;63:663-668.
122. Sica DA Ambulatory blood pressure monitoring in 2005 [online] *Medscape Cardiology*. 2005;9(2) ©2005 Medscape. [cited 2007 April 20] Available from URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/520334>.
123. Sokolow M, Werdegar D, Kain H, Hinman A. Relationship between level of blood pressure measured casually and by portable recorders and severity of complications in essential hypertension. *Circulation*. 1966;34:279-298.
124. Bergel E, Carroli G, Althabe F. Ambulatory versus conventional methods for monitoring blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; Issue 2, CD001231.3537.
125. Waugh J, Perry IJ, Halligan AW, De Swiet M, Lambert PC, Penny JA, Taylor DJ, Jones DR, Shennan A. Birth weight and 24-hour ambulatory blood pressure in nonproteinuric hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:633–637.
126. Halligan A, O’Brien E, O’Malley K, Mee F, Atkins N, Conroy R, et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure measurement in a primigravid population. *J Hypertens* 1993;11:869-873.
127. Brown MA, Davis GK, McHugh L. The prevalence and clinical significance of nocturnal hypertension in pregnancy. *J Hypertens* 2001;19:1437-1444.
128. Pavlovic K, Atanackovic D. Echocardiographic evaluation of left ventricular function in patients with arterial hypertension and normal left ventricular mass index. *Med Pregl* 1995;48(7-8):222-5.

129. Pavlović K, Atanacković D, Dodić S. Ehokardiografska procena efekta lečenja kaptoprilom u bolesnika sa esencijalnom hipertenzijom. *Med Pregl* 1994;47(7-8):270-2.
130. Pavlović K. Promene sistolne i rane dijastolne funkcije leve komore u hipertenzivnih osoba i njihova zavisnost od terapije. Novi Sad, Medicinski fakultet 1993; Doktorska disertacija.
131. Craici I, Khalil A, Jauniaux E, Harrington K. Antihypertensive therapy and central hemodynamics in women with hypertensive disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009;113(3):646-54.
132. Valensise H, Vasapollo B, Novelli GP, Pasqualetti P, Galante A, Arduini D. Maternal total vascular resistance and concentric geometry: a key to identify uncomplicated gestational hypertension. *BJOG* 2006;113:1044–1052.
133. Bosio PM, Wheeler BT, Anthony F, Conroy R, O’herlihy C, McKenna P. Maternal plasma vascular endothelial growth factor concentrations in normal and hypertensive pregnancies and their relationship to peripheral vascular resistance. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:146-152.
134. Fievet P, Pleskov L, Desailly I et al. Plasma raenin activity, blood uric acid and plasma volume in pregnancy-induced hypertension. *Nephron* 1985; 40:429-432.
135. Brown MA, Zammit VC, Mitar DM. Extracellular fluid volumes in pregnancy-induced hypertension. *J Hypertens* 1992;10:61-68.
136. Zondervan HA, Oosting J, Smorenberg-Schoorl ME, Treffers PE. Maternal whole blood viscosity in pregnancy hypertension. *Gynecol Obstet Invest* 1988;25:83-88.
137. Vazquez BM, Roisinblit J, Grosso O, Rodriguez G, Robert S, Berensztein CS, Vega HR, Lerman J. Left ventricular function impairment in pregnancy-induced hypertension. *American journal of hypertension: journal of the American Society of Hypertension* 2001;271-5.
138. Vazquez BM, Grosso O, Bellido CA, Iavicoli OR, Berensztein CS, Ruda VH, Lerman J. Dimensions of the left ventricle, atrium, and aortic root in pregnancy-induced hypertension. *American journal of hypertension: journal of the American Society of Hypertension* 2001;14:390-2.
139. Valensise H, Novelli GP, Vasapollo B, Di Ruzza G, Romanini ME, Marchei M, Larciprete G, Manfellotto D, Romanini C, Galante A. Maternal diastolic dysfunction and left ventricular geometry in gestational hypertension. *Hypertension* 2001;37:1209-15.
140. Vazquez MB, Grosso O, Bellido CA, Iavicoli OR, Berensztein CS, Vega HR, Lerman J. Left ventricular geometry in pregnancy-induced hypertension. *American journal of hypertension: journal of the American Society of Hypertension* 2000;13:226-30.

141. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Rizzoni D, Corbellini C, Castellano M, Porteri E, Agabiti-Rosei E. Changes in midwall systolic performance and cardiac hypertrophy reduction in hypertensive patients. *J Hypertens* 2000;18:1651–1656.
142. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:1143–1152.
143. Wang M, Yip GW, Wang AY, Zhang Y, Ho PY, Tse MK, Lam PK, Sanderson JE. Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:820–826.
144. Palmieri V, Russo C, Arezzi E, Pezzullo S, Sabatella M, Minichiello S, Celentano A. Relations of longitudinal left ventricular systolic function to left ventricular mass, load, and Doppler stroke volume. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:348–355.
145. Ruan Q, Nagueh SF. Usefulness of isovolumic and systolic ejection signals by tissue Doppler for the assessment of left ventricular systolic function in ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006;97:872–875.
146. Vlahović-Stipac A, Stankić V, Popović BZ, Putniković B, Nešković A. Left Ventricular Function in Gestational Hypertension: Serial Echocardiographic Study. *American Journal of Hypertension* 2010;23 1:85–91.
147. Canterin FA, Poli S, Vríz O, Pavan D, Di Bello V, Nicolosi GL. The Ventricular-Arterial Coupling: From Basic Pathophysiology to Clinical Application in the Echocardiography Laboratory. *Ultrasound in Obstetrics@Gynecology* 2013; 41(6):659-666.
148. Borlaug BA, Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll cardiol* 2009;54(5):410-8.
149. De Simone G, Devereux RB, Koren MJ, Mensah GA, Casale PN, Laragh JH. Midwall Left Ventricular Mechanics An Independent Predictor of Cardiovascular Risk in Arterial Hypertension. *Circulation* 1996;93:259-265.
150. Bosio PM, McKenna PJ, Conroy R, O'Herlihy C. Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;94(6):978-84.
151. Nagueh S, Appleton C, Gillebert T, Marino P, Oh J, Smiseth O, Waggoner A, Flachskampf F, Pellikka P, Evangelisa A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165–193.
152. Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:318-25.

153. Yip GW, Zhang Y, Tan PY, Wang M, Ho PY, Brodin LA, et al. Left ventricular long-axis changes in early diastole and systole: impact of systolic function on diastole. *Clin Sci (Lond)* 2002;102:515-22.
154. Leite-Moreira AF, Correia-Pinto J, Gillebert TC. Afterload induced changes in myocardial relaxation: a mechanism for diastolic dysfunction. *Cardiovasc Res* 1999;43:344-53.
155. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539-50.
156. Leite-Moreira AF. Current perspectives in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Heart* 2006;92:712-8.
157. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2357-63.
158. Ganong W. *Review of Medical Physiology*. Appleton @ Lange Connecticut 1989.
159. Solanki R, Maitra N. Echocardiographic assessment of cardiovascular hemodynamics in preeclampsia. *J Obstet Gynaecol India* 2011;61(5):519-22.
160. Valensise H, Novelli GP, Vasapollo B, Borzi M, Arduini D, Galante A, Romanini C. Maternal cardiac systolic and diastolic function: relationship with uteroplacental resistances: a Doppler and echocardiographic longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;15:487-497.
161. Hargood JL, Brown MA. Pregnancy-induced hypertension: recurrence rate in second pregnancies. *Med J Aust* 1991;154:376-377.
162. Zhang J, Troendle JF, Levine RJ. Risks of hypertensive disorders in the second pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001;15:226-231.
163. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, Smith WC. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ* 2003;326:845.
164. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2005;366:1797-1803.



165. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J* 2008;156:918–930.
166. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, Newby LK, Pina IL, Roger VL, Shaw LJ, Zhao D, Beckie TM, Bushnell C, D'Armiento J, Kris-Etherton PM, Fang J, Ganiats TG, Gomes AS, Gracia CR, Haan CK, Jackson EA, Judelson DR, Kelepouris E, Lavie CJ, Moore A, Nussmeier NA, Ofili E, Oparil S, Ouyang P, Pinn VW, Sherif K, Smith SC Jr, Sopko G, Chandra-Strobos N, Urbina EM, Vaccarino V, Wenger NK. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a Guideline from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1243–1262.
167. Petrović V, Grujić V, Jelesić Z, Petrović M, Popović M, Arsić M, Nićiforović Šurković O. Zdravstveno stanje stanovništva AP Vojvodine 2012. godine. Institut za javno zdravlje Vojvodine 2012.
168. Murnaghan GA. Methods of measuring blood pressure and blood pressure variability. In: Hypertension in pregnancy. Proceedings of the sixteenth study group of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. July 1986. Perinatology Press, Ithaca, New York. 1987. p. 20.
169. Poon LCY, Kametas N, Strobl I, Pachoumi C, Nicolaidis KH. Inter-arm blood pressure differences in pregnant women. *BJOG*. 2008 Aug;115(9):1122-30
170. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography committee on standards, subcommittee on quantitation of two-dimensional echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358–367.
171. <http://www.revespcardiol.org/en/anatomical-and-functional-alterations-of/articulo/90072110>, preuzeto 17.12.2014.
172. Karatzis E, Giannakopoulou A, Papadakis J, Karazachos A, Nearchou N. Myocardial Performance Index (Tei Index): Evaluating its Application to Myocardial Infarction. *Hellenic J Cardiol* 2009;50:60-65.
173. Melchiorre K, Sutherland GR, Baltabaeva A, Liberati M, Thilaganathan B. Maternal Cardiac Dysfunction and Remodeling in Women With Preeclampsia at Term. Hypertension. 2011;57:85-93.
174. Singer AJ, Hollander JE. Blood pressure. Assessment of interarm differences. *Arch Intern Med* 1996;156:2005–8.

175. Kay WE, Gardner KD. Comparative blood pressures in the two arms. *Cal West Med* 1930;33:578–9.
176. Clark CE, Campbell JL, Evans PH, Millward A. Prevalence and clinical implications of the inter-arm blood pressure difference: A systematic review. *J Hum Hypertens* 2006;20:923–31.
177. Brown MA, McHugh L, Mangos G, Davis G. Automated self-initiated blood pressure or 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy? *Br J Obstet Gynaecol* 2004;111:38-41.
178. Brown MA, Mangos G, Davis G, Homer C. The natural history of white coat hypertension during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2005;112:601-606.
179. O'Brien E. Ambulatory blood pressure monitoring in the management of hypertension. *Heart* 2003; 89:51-576.
180. Prefumo F, Muiesan ML, Perinin R, Paini A, Bomzi B, Lojacono A, Agabitti-Rosei E, Frusca T. Maternal cardiovascular function in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 65–71.
181. Hermida RC, Ayala DE. Prognostic value of ambulatory blood pressure measurements for the diagnosis of hypertension in pregnancy. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2004;2(3):375-91.
182. Renata Cifkova. Can blood pressure in the first trimester predict the development of gestational hypertensive disorders? *European Heart J* 2011; 32(24): 3067-3069.
183. Kyle PM, Clark SJ, Buckley D, Kissane J, Coats AJS, de Swiet M, et al. Second trimester ambulatory blood pressure in nulliparous pregnancy: a useful screening test for pre-eclampsia? *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:914-919.
184. Higgins JR, Walshe JJ, Halligan A, O'Brien E, Conroy R, Darling MRN. Can 24-hour ambulatory blood pressure measurement predict the development of hypertension in primigravidae? *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:356-362.
185. Hermida RC, Ayala DE. Diagnosing gestational hypertension and preeclampsia with the 24-hour mean of blood pressure. *Hypertens* 1997;30:1531-1537.
186. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR, Alonso I, Silva I, Ucieda R, Iglesias M. Blood Pressure Patterns in Normal Pregnancy, Gestational Hypertension, and Preeclampsia. *Hypertension* 2000;36:149-158.
187. Satoh M, Kikuya M, Ohkubo T, Mori T, Metoki H, Hashimoto T, Hara A, Utsugi MT, Hirose T, Obara T, Inoue R, Asayama K, Kanno A, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y.

- Aldosterone-to-renin ratio and nocturnal blood pressure decline in a general population: the Ohasama study. *J Hypertens* 2011; 29 (10): 1940-7.
188. Rath W, Schrader J, Guhlke U, Buhr-Schinner H, Haupt A, Kramer A et al. [24-hour blood pressure measurement in normal pregnancy in hypertensive pregnant patients.] *Klin Wochenschr* 1990;68:768-773.
  189. Churchill D, Perry IJ, Beevers DG. Ambulatory blood pressure in pregnancy and fetal growth. *Lancet* 1997;349:7-10.
  190. Vasapollo B, Valensise H, Novelli GP, Larciprete G, Di Pierro G, Altomare F, Casalino B, Galante A, Arduini D. Abnormal maternal cardiac function and morphology in pregnancies complicated by intrauterine fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 452–457.
  191. Xiong X, Mayes D, Demianczuk N, Olson DM, Davidge ST, Newburn-Cook C, et al. Impact of pregnancy-induced hypertension on fetal growth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1999;180:207–13.
  192. Koenen SV, Franx A, Mulder EJ, Bruinse HW, Visser GH. Fetal and maternal cardiovascular diurnal rhythms in pregnancies complicated by pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11(5):313-20.
  193. Peek M, Shennan A, Halligan A, Lambert PC, Taylor DJ, De Swiet M. Hypertension in pregnancy: which method of blood pressure measurement is most predictive of outcome? *Obstet Gynecol* 1996;88(6):1030-3.
  194. Samadi AR, Mayberry RM, Zaidi AA, Pleasant JC, McGee N Jr, Rice RJ. Maternal hypertension and associated pregnancy complications among African-American and other women in the United States. *Obstet Gynecol* 1996;87:557-563.
  195. Bellomo G, Narducci PL, Rondoni F, Pastorelli G, Stangoni G, Angeli G et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure in pregnancy. *JAMA* 1999;282:1447-1452.
  196. Veille JC, Morton MJ, Paul MS. Maternal left ventricular dimension in pregnancies complicated by fetal growth retardation. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 265–269.
  197. Bouchlariotou S, Liakopoulos V, Dovas S, Giannopoulou M, Kiropoulos T, Zarogiannis S, Gatselos G, Zachopoulos T, Kyriakou DS, Kallitsaris A, Messinis I, Stefanidis I. Nocturnal hypertension is associated with an exacerbation of the endothelial damage in preeclampsia. *Am J Nephrol*. 2008;28(3):424-30.
  198. Shapiro LM. The morphologic consequences of systemic training. *Cardiol Clin* 1997;15: 373–9.

199. Katz R, Karliner JS, Resnik R. Effects of a natural volume over load state (pregnancy) on left ventricular performance in normal human subjects. *Circulation* 1978;58:434–41.
200. Ehsani AA, Spina RJ. Loss of cardiovascular adaptations after physical inactivity. *Cardiol Clin* 1997;15:431–8.
201. Charlton GA, Crawford MH. Physiologic consequences of training. *Cardiol Clin* 1997;15:345–54.
202. Fagard RH. Effect of training on left ventricular structure and functioning of the normotensive and the hypertensive subject. *Blood Press Monit* 1997;2:241–5.
203. Missault L, Duprez D, Jordaens L, de Buyzere M, Bonny K, Adang L, Clement D. Cardiac anatomy and diastolic filling in professional roadcyclists. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1993; 66: 405–8.
204. Cuspidi C, Sampieri L, Boselli L, Angioni L, Bragato R, Leonetti G, Zanchetti A. Left ventricular diastolic function in athletes and borderline hypertensives with mild cardiac hypertrophy. *Cardiology* 1991; 78: 278–81.
205. Reiss RE, Tizzano TP, O'Shaughnessy RW. The blood pressure course in primiparous pregnancy. A prospective study of 383 women. *J Reprod Med* 1987; 32: 523–6.
206. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am. Heart* 2001;141: 334–341.
207. Milani RV, Lavie CJ, Mehera MR, Ventura HO, Kartz JD, Messerli F. Left ventricular geometry and survival in patients with normal left ventricular ejection fraction. *Am. J. Cardiol* 2006;97:959–963.
208. Schmieder RE. The role on non haemodynamic factors in the genesis of LVH. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005;20:2610–2612.
209. Tihtonen K. Maternal Haemodynamics in Hypertensive and Normotensive Pregnancy. The Faculty of Medicine of the University of Tampere 2006. Academic dissertation.
210. Bosio PM, McKenna PJ, Conroy R, O'Herlihy C. Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 94(6):978-84.
211. San-Frutos LM, Fernández R, Almagro J, Barbancho C, Salazar F, Pérez-Medina T, Bueno B, Bajo J. Measure of hemodynamic patterns by thoracic electrical bioimpedance in normal pregnancy and in preeclampsia. *Euro J Obstet Gynecol Reprod Byol* 2005; 121(2):149-53.
212. Solanki R, Maitra N. Echocardiographic assessment of cardiovascular hemodynamics in preeclampsia. *J Obstet Gynaecol India.* 2011 Oct;61(5):519-22.

213. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbély A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28:2539–2550.
214. Mattioli AV, Pennella S, Demaria F, Farietti A. Atrial Remodeling in Pregnant Hypertensive Women: Comparison between Chronic and Gestational Hypertension. *Open Cardiovasc Med J.* 2012; 6: 9–14.
215. Simmons LA, Gillin AG, Jeremy RW. Structural and functional changes in left ventricle during normotensive and preeclamptic pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283(4):1627-1633.

## 9. PRILOZI

### 9.1. Prilog 1: Lista skraćenica

A	Brzina kasnog, sporog punjenja, prekomorski doprinos punjenju leve komore
a'av	Prosečna vrednost kasne dijastolne anularne brzine
ABPM	Ambulatorni monitoring krvnog pritiska (engl.: Ambulatory blood pressure monitoring)
a'l	Kasna dijastolna brzina lateralnog anulusa
a's	Kasna dijastolna brzina septalnog anulusa
ASE	Američko ehokardiografsko udruženje (engl.: American Society of Echocardiography)
BEIS	Bolničko epidemiološki informacijski sistem
BMI	Indeks mase tela (Body mass index)
BSA	Površina tela (engl.: Body surface area)
CH	Koncentrična hipertrofija
CO	Minutni volumen (engl.: Cardiac output)
CR	Koncentričan remodeling
CW	Srčani rad (engl.: Cardiac work)
DTE	Deceleraciono vreme E talasa
DKP	Dijastolni krvni pritisak
E	Brzina ranog, brzog, punjenja leve komore
Ea	End-sistolna efektivna arterijska elastičnost
EAE	Evropsko ehokardiografsko udruženje (engl.: European Association of Echocardiography)
e'av	Prosečna vrednost rane dijastolne anularne brzine
EH	Ekscentrična hipertrofija
e'l	Rana dijastolna brzina lateralnog anulusa
e's	Rana dijastolna brzina septalnog anulusa
EDVLV	End-dijastolni volumen leve komore
EDPLV	End-dijastolni pritisak leve komore

---

ESP	End-sistolni pritisak leve komore
Ees	End-sistolna elastičnost leve komore
EF	Ejekciona frakcija
EKG	Elektrokardiogram
ESS	End-sistolni zidni stres leve komore
ESVLV	End-sistolni volumen leve komore
ET	Ejekciono vreme leve komore
ET1	Endotelin 1
FS	Frakcija skraćenja leve komore
GH	Gestacijska hipertenzija
GN	Gestacijska nedelja
HR	Srčana frekvencija (engl.: Heart rate)
IKVBV	Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine
IUGR	Intrauterini zastoj u rastu (engl.: Intrauterine growth restriction)
IVCT	Izovolumetrijsko vreme kontrakcije leve komore
IVRT	Izovolumetrijsko vreme relaksacije leve komore
IVSd	Dimenzija interventrikularnog septuma u dijastoli
IVSs	Dimenzija interventrikularnog septuma u sistoli
KP	Krvni pritisak
KPs	Krvni pritisak sistolni
KPd	Krvni pritisak dijastolni
LA	Leva pretkomora (engl.: Left atrium)
LAmajor	Uzdužna osovina leve pretkomore
LAmminor	Kratka osovina leve pretkomore
LAVs	Volumen leve pretkomore u sistoli
LK	Leva komora
LV	Leva komora (engl.: Left ventricle)
LVIDd	End-dijastolna dimenzija leve komore
LVIDs	End-sistolna dimenzija leve komore
LVmajor	Uzdužna osovina leve komore
LVminor	Kratka osovina leve komore
LVOT	Izlazni trakt leve komore (engl.: Left ventricle outflow tract)
MAP	Srednji arterijski pritisak (engl.: Mean arterial pressure)
MWFS	Frakcija skraćenja srednjeg dela zida (engl.: midwall) leve komore

---

NG	Normalna geometrija
NO	Azotni oksid
PCW	Srednji plućni kapilarni pritisak (engl.: Pulmonary capillary wedge)
PE	Preeklampsija
PLWd	Dimenzija zadnjeg zida leve komore u dijastoli
PLWs	Dimenzija zadnjeg zida leve komore u sistoli
RWT	Relativno zidno zadebljanje leve komore (engl.: Relative wall thickness)
PW	Pulsni Doppler
s'	Longitudinalna sistolna brzina leve komore
SF	Srčana frekvencija
SI	Indeks sferičnosti leve komore
SKP	Sistolni krvni pritisak
SV	Udarni volumen (engl.: Stroke volume)
TDI	Tkivni Doppler (engl.: Tissue Doppler image)
TTE	Transtorakalna ehokardiografija
TVR	Totalna vaskularna rezistencija
Vcf	Brzina cirkumferentnog skraćivanja miofibrila
2CH	Dvošupljinski apikalni presek leve komore
4CH	Četvorošupljinski apikalni presek leve komore
5CH	Petošupljinski apikalni presek leve komore



**9.2. Prilog 2: Informisani pristanak****INFORMISANI PRISTANAK**

Saglasna sam da mi se urade navedene procedure: kardiološki pregled, ehokardiografski pregled i 24-h monitoring KP i EKG-a, kao i da se dobijeni podaci mogu koristiti u naučne svrhe (naravno bez otkrivanja mog identiteta). Detaljno mi je objašnjeno zbog čega je potrebno uraditi navedene preglede, kao i način na koji se oni obavljaju.

Takođe sam saglasna sa činjenicom da od navedenog neću dobiti, niti mogu tražiti bilo kakvu finansijsku nadoknadu, tj. korist.

Sve navedeno potvrđujem svojeručnim potpisom.

Ime i prezime (štampanim slovima): \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

Potpis: \_\_\_\_\_



Zaokružite simptom (tegobu) ili znak koji imate:

- |                          |                               |                  |
|--------------------------|-------------------------------|------------------|
| a) bol u grudima         | b) nedostatak vazduha         | c) lupanje srca  |
| d) nesvestice            | e) bol u gornjem delu stomaka | f) glavobolja    |
| g) smetnje sa vidom      | h) grčevi u mišićima          | i) zamor         |
| j) oticanje lica         | k) oticanje šaka              | l) oticanje nogu |
| m) ništa od navedenog    |                               |                  |
| n) ostalo (navesti šta): | _____                         |                  |

Životne navike (zaokružiti i dopisati potrebno):

- a) pušenje cigareta (navesti koliko dnevno): \_\_\_\_\_
- b) konzumiranje alkoholnih pića (navesti koliko dnevno): \_\_\_\_\_
- c) konzumiranje kafe (navesti koliko dnevno): \_\_\_\_\_
- d) stres

Način na koji ste zatrudneli:

- a) prirodnim putem
- b) veštačkom oplodnjom (inseminacijom)
- c) putem vantelesne oplodnje?