



УНИВЕРЗИТЕТ У НИШУ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

**Ана Данева Маркова**

**„УТИЦАЈ ФАКТОРА ИНФЛАМАЦИЈЕ НА ТОК И  
ИСХОД ТРУДНОЋА КОМПЛИКОВАНИХ  
ПРЕЕКЛАМПСИЈОМ “**

— докторска дисертација —

*Ниш, 2015. година*



UNIVERSITY OF NIS  
FACULTY OF MEDICINE

**Ana Daneva Markova**

**„IMPACT OF FACTORS OF INFLAMATION ON  
PREGNANCY COMPLICATED BY PREECLAMPSIA “**

– Doctoral Dissertation –

Nis, 2015.

**„УТИЦАЈ ФАКТОРА ИНФЛАМАЦИЈЕ НА ТОК И  
ИСХОД ТРУДНОЋА КОМПЛИКОВАНИХ  
ПРЕЕКЛАМПСИЈОМ “**

– докторска дисертација –

Аутор  
асист. др Ана Данева Маркова

Фебруар, 2015. Године

**Ментор:**

Доц. др Милан Стефановић, Универзитет у Нишу, Медицински Факултет

**Чланови Комисије**

Проф. др Јасмина Поповић, Универзитет у Нишу, Медицински Факултет

Проф. др Гордана Коцић, Универзитет у Нишу, Медицински Факултет

Доц. др Драгана Ж. Радовић-Јаношевић, Универзитет у Нишу, Медицински Факултет

Доц. др Дејан Филимоновић, Универзитет у Београду, Медицински Факултет

Доц. др Милан Стефановић, Универзитет у Нишу, Медицински Факултет

**Датум одбране Докторске Дисертације**

**03.07.2015** године

# **„УТИЦАЈ ФАКТОРА ИНФЛАМАЦИЈЕ НА ТОК И ИСХОД ТРУДНОЋА КОМПЛИКОВАНИХ ПРЕЕКЛАМПСИЈОМ “**

– докторска дисертација –

## **РЕЗИМЕ**

### ***Увод***

Прееклампсија је чест поремећај трудноће кога карактерише поремећена плацентација и хемодинамски одговор. Водећи је узрок морбидитета и морталитета мајке и повезан је са значајним повећањем перинаталне смртности, а јасна етиологија и патофизиологија је још увек непозната. Јавља се у 3-14% код свих трудноћа у свету и то: умерена прееклампсија са 75%, а тешка прееклампсија са 25%.

Рано предвиђање и превенција прееклампсије је сан многих акушера већ годинама. Коришћени су бројни тестови (биофизички, биохемијски...) за испитивања (више од 60 тестова), али ниједан од њих није дао очекиване резултате поузданости као једини тест. Више маркера инфламације и инфламаторне каскаде испитивано је у прееклампсији, како би се дефинисала њихова улога у патогенези и предикцији болести.

Многе студије су се бавиле улогом инфламације у патогенези прееклампсије. Међутим, мало се зна о односу између тежине инфламације и тежине прееклампсије због недовољно испитивања на ову тему.

### ***Циљ***

С обзиром да превенција није могућа, рана процена тежине поремећаја и интензиван надзор током даљег тока трудноће требало би да буду циљ.

1. Установити ефекат нивоа фактора инфламације на клиничке параметре трудница са прееклампсијом.
2. Дефинисати демографске и социо-економске карактеристике трудница у Македонији са ризиком за прееклампсију.

3. Проценити утицај фактора инфламације на поједине биофизичке и биохемијске маркере за предикцију тешке прееклампсије у односу на труднице из опште акушерске популације.
4. Проценити дијагностичке и прогностичке могућности испитивања нивоа концентрације фактора инфламације у серуму мајке, као теста за процену тежине прееклампсије у трећем триместру трудноће.
5. Утврдити зависност тока трудноћа, начина завршавања и перинаталног исхода у односу на ниво инфламаторног одговора.

### **Материјали и методи рада**

Истраживање је спроведено као проспективна студија на Универзитетској клиници за гинекологију и акушерство Универзитета "Св. Кирил и Методиј" у Скопљу, Македонија. Студија је обухватила 50 трудница са једноплодним трудноћом од 28. до 40. гестацијске недеље, хоспитализованих због симптома прееклампсије, утврђених стандарним клиничко-лабораторијским анализама.

Контролна група је састављена од 50 нормотензивних трудница исте гестацијске старости (+/- једна недеља), паритета (примапара, паритет 1 до 4 и паритет >4) и матерналне старости (<20 година, од 20 до 35 и > 35 година).

Након прибављања сагласности за партиципацију у испитивању од сваке труднице, узели смо детаљну историју, извршили кардиотокографију, биометрију и доплер испитивање у фетоматерналној јединици, узели смо крв како би одредили одговарајуће серумске концентрације одговарајућих маркера. Обавили смо клиничко-лабораторијско испитивање за процену тежине прееклампсије (умерена или тешка). Инфламаторни цитокини анализирани су из 1-1,5 ml периферне крви ензимском амплификацијском хемилуминисценцијом на апарату *Immulite 1000, Siemens Healthcare Diagnostics, USA*.

Анализирани су дужина трајања трудноће, начин завршавања, порођајна тежина и дужина детета при рођењу, Апгар скор и дужина хоспитализације новорођенчета.

Добијени подаци су дигитализовани и сви статистички тестови изведени коришћењем *SPSS* верзије 13.0. Користили смо дескриптивне статистичке анализе да бисмо приказали следеће параметаре: средњу вредност, стандардну девијацију, коефицијент варијације, интервал варијације. Категоричне варијабле су тестиране уз помоћ *Chi square* и *Fischer* тестова, а квантитативне варијабле анализирани независним тест узорком и *Mann-Whitney's U* тестом, да би се утврдила корелација између варијабли које смо користили *Spearman Rank Ordred Correlation* тестом и *Pearson*-овим коефицијентом линеарне корелације. Користили смо бинарне логистичке регресије за утврђивање предиктивне улоге анализираних параметара.

## **Резултати**

Просечна старост трудница укључених у студију била је  $32,06 \pm 4,8$  у распону од 20 до 40 година. Наши подаци указују на значајну везу између нулипаритета, старости трудница, њихове ухрањености, вредноване кроз *BMI*, и њихова верска убеђења. Историја трудница о ранијим опстетричким компликацијама повезана је са хипертензијом; гестацијски дијабетес и пушење нису важни предиктори прееклампсије према нашем испитивању.

Мултипла анализа ове студије, као независне сигнификантне факторе за тешку прееклампсију, прагађене према старости трудница, потврђује: систолни крвни притисак од 160 mmHg и виши, дијастолни крвни притисак од 100 mmHg и виши, постојећа протеинурија, вредности LDH у серуму од 450 и више и смањене серумске концентрације *IL-4* и *IL-10*.

Прееклампсија има битан утицај на начин порађаја трудница и телесну тежину новорођенчета. Резултати нашег истраживања показују да је порођај царским резом индикован код 10% нормотензивних трудница и 46% код трудница са прееклампсијом (тешком 52%, умереном 40%).

Трудноћа је завршена претерминским порођајем код 20% трудница контролне групе и са несигнификантно већим процентом од 36% код групе са прееклампсијом.

Тестиране разлике између анализираних група у односу на плод (*IUGR* и *SGA*) показују да труднице са прееклампсијом чешће рађају новорођенчад са *SGA*, независно од тежине болести, упоређено за нормотензивним трудницама.

## **Закључак**

Поређење промена у профилу цитокина са повећањем тежине прееклампсије може нам омогућити утврђивање нивоа компензације овог патолошког стања које одражавају степен имплементације и функционалне резерве различитих механизма за одржавање хомеостазе. Ово се дешава у позадини повећаних концентрација других проинфламаторних цитокина и смањених нивоа анти-инфламаторних цитокина *IL-4* и *IL-10*.

1. Мултипла анализа ове студије као независне сигнификантне факторе за тешку прееклампсију потврђује: старост труднице  $\geq 35$  година, нулипаритет и етничку припадност, а као несигнификантне факторе потврђује пушење, гестацијски дијабетес и претходна прееклампсија у трудноћи.

2. Код трудница са умереном прееклампсијом расте ниво: *IL-1 $\beta$* , *IL-2*, *IL-4*, *IL-8*, *IL-10*, *TNF- $\alpha$*  и *IL-6* (статистички сигнификантно) у пређењу са нормотензивним трудницама.

3. Код трудница са тешком прееклампсијом статистички значајно се смањује ниво *IL-4* и *IL-10*, расте ниво концентрације *IL-2*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-1β*, а не мења се значајно ниво *TNF-α* у поређењу са нормотензивним трудноћама.

4. Прееклампсија има битан утицај на начин порађаја трудница и телесну тежину новорођенчета. Код трудница са прееклампсијом и ниским нивоима фактора инфламације значајно већи проценат порођаја је завршен царским резом, а значајно мањи проценат вагиналним порођајем. Трудноћа је завршила претерминским порођајем код несигнификантно већег процента трудница са прееклампсијом према трудницама из контролне групе.

5. Најбољи статистички модел за предвиђање тежине прееклампсије је корелација концентрација серумских интерлеукина (*IL-4* и *IL-10*) са индикаторима прееклампсије: LDH, креатинином, мокраћном киселином и бројем тромбоцита.

Међутим, студија је само почетак ове врсте истраживања у нашој популацији. Потребна су даља истраживања, у смислу вредновања трошкова и бенефита, користећи такве тестове у циљу спречавања накнадних непотребних интервенција код група са ниским ризиком, као и остваривање бенефита од такве интервенције у високо ризичним групама трудница.

**Кључне речи:** цитокини, *TNF-α*, умерена прееклампсија, тешка прееклампсија, фактори предикције

**Научна Област:** Прееклампсија

**УДК број:**



# **„IMPACT FACTORS OF INFLAMMATION ON PREGNANCY COMPLICATED BY PREECLAMPSIA“**

*– Doctoral Dissertation –*

## **SUMMARY**

### ***Introduction***

Preeclampsia is a common disorder of pregnancy characterized by disturbed placentation and hemodynamic response to pregnancy. It remains to be a leading cause of maternal morbidity and mortality and is associated with a significant increase in perinatal mortality, a clear etiology and pathophysiology is still unknown. It occurs in 3-14% of all pregnancies in the world and to moderate pre-eclampsia by 75% and 25% severe preeclampsia.

Early prediction and prevention of pre-eclampsia is a dream of many obstetrician during generations. We used the number of tests (biophysical, biochemical ...) during the years of testing (more than 60 tests), but none of them gave the expected results of reliability as the sole test. More markers of inflammation and inflammatory responses has been studied in pre-eclampsia, in order to define their role in the pathogenesis and disease prediction.

Many studies have addressed the role of inflammation in the pathogenesis of preeclampsia. However, little is known about the relationship between the severity of inflammation and severity of preeclampsia due to insufficient testing on this topic.

### ***Aim***

Since prevention is not possible to estimate severity of disease intensive supervision during the further course of pregnancy should be the target.

1. To determine the effect of the levels of cytokines on the clinical parameters of pregnant women with preeclampsia.
2. Define the demographic and socio-economic characteristics of pregnant women with the risk of pre-eclampsia in Macedonia,.
3. Assessment the impact factors of inflammation in certain biophysical and biochemical markers for prediction of severe preeclampsia in relation to women in the general obstetric population.

4. Evaluate the diagnostic and prognostic test options concentration levels of inflammation factors in maternal serum as a test to assess the severity of preeclampsia in the third trimester of pregnancy.
5. Determinate the dependence of pregnancy, mode of completion and perinatal outcomes in relation to inflammatory response

### ***Materials and methods***

The study was conducted as prospective study at the University Clinic of Gynecology and Obstetrics, University "Ss. Cyril and Methodius" in Skopje, Macedonia. The study included 50 pregnant women with singleton pregnancies between 28 and 40 gestational weeks hospitalized with symptoms of pre-eclampsia, determined by standard clinical laboratory analysis.

The control group consisted of 50 normotensive pregnant women of the same gestational age (+ / - 1 Week), parity (primapara, parity 1 to 4 and parity > 4) and maternal age (<20 years, 20 to 35 and > 35 years).

After obtaining consent for participation in the examination of every pregnant woman, we took a detailed history, perform cardiotocography, ultrasound biometry and Doppler of fetomaternal unit, we took a blood sample to determine the appropriate serum concentrations of appropriate markers. Clinical laboratory testing to assess the severity of pre-eclampsia (moderate or severe). Inflammatory cytokines were analyzed from peripheral blood 1-1,5ml by enzymatic amplification chemiluminescence on the device Immulite 1000, Siemens Healthcare Diagnostics, USA.

The duration of pregnancy, method of delivery, birth weight and length of the child at birth, Apgar score, are also analyzed.

The data were digitized and all statistical tests were performed using SPSS version 13.0. We used descriptive statistical analysis that we would display the following parameters: mean, standard deviation, coefficient of variation, variation interval. Categorical variables were tested using Chi square and Fisher exact tests and quantitative variables were analyzed with independent sample test and Mann-Whitney's U test to determine the correlation between the variables we used Spearman Rank Correlation Orded test and Pearson's linear correlation coefficient. We used binary logistic regression to determine the predictive role of the parameters analyzed.

### ***Results***

The average age of pregnant women included in the study was  $32.06 \pm 4.8$  in the range of 20 to 40 years. Our data indicate a significant relationship between nulliparity, age, pregnant women, their nutritional status assessed by BMI and their religious convictions. History

pregnant women about previous obstetric complications associated with hypertension, diabetes and smoking are important predictors of preeclampsia in our study.

Multiple analysis of this study as independent significant factors for severe pre-eclampsia, confirms the ages of pregnant women: a systolic blood pressure of 160 mmHg and higher diastolic blood pressure of 100 mmHg and higher, the existing proteinuria, serum LDH values of 450 and above, and reduced serum concentrations of IL-4 and IL-10.

Preeclampsia has a significant impact on the mode of delivery and newborn weight. The results of our study show that the birth by caesarean section is indicated in 10% of normotensive pregnant women and 46% in pregnant women with preeclampsia (52% severe, moderate 40%).

Pregnancy ended with preterm delivery at 20% of normotensive pregnant women and insignificantly higher percentage of 36% in the group with preeclampsia.

Tested differences between the analyzed groups in relation to the fetus (IUGR and SGA) show that pregnant women with preeclampsia often give birth with SGA, regardless of the severity of the disease, compared to normotensive pregnant women.

## ***Conclusion***

Comparison of changes in the profile of cytokines with increasing severity of preeclampsia may allow us to determine the level of compensation of pathological conditions that reflects the level of implementation and functional reserves of various mechanisms to maintain homeostasis. This happens in the background of increased concentrations of other proinflammatory cytokines and decreased levels of anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-10.

1. Multiple analysis of this study as independent significant factors for severe pre-eclampsia confirms: age  $\geq 35$  years, nulliparity and ethnicity, and as insignificant factors confirms smoking, Diabetes gestationes and preeclampsia in prior pregnancy.

2. In pregnant women with mild preeclampsia there is increase of IL 1 $\beta$ , IL 2, IL 4, IL 8, IL 10, TNF and IL 6 (statistically significant) compared with normotensive pregnant woman.

3. In pregnant women with severe preeclampsia significantly reduces the levels of IL 4 and IL 10, and increasing the levels of IL 2, IL 6, IL 8, IL 1 $\beta$ , and does not change significantly the level of TNF compared with normotensive pregnancies.

4. Preeclampsia has a significant impact on the way of delivery and newborns weight. In pregnant women with preeclampsia and low levels of factors of inflammation significantly higher percentage of deliveries were by Caesarean section, a significantly smaller percentage of vaginal delivery. Preterm births insignificantly is in higher percentage in pregnant women with preeclampsia compared to control group.

5. The best statistical model for predicting the severity of preeclampsia is the correlation of the levels of serum interleukin (IL-4 and IL-10) with indicators of pre-eclampsia: LDH, creatinine, uric acid, and platelet count.

However, the study is only the beginning of this type of research in our population. Further research is needed in terms of evaluating the costs and benefits of using such a test in order to prevent subsequent unnecessary interventions in groups with low risk, and realizing the benefits of such interventions in high-risk groups, the patient is given.

**Key words:** cytokines, TNF- $\alpha$ , moderate pre-eclampsia, sever pre-eclampsia, prediction factors

**Scientific field:** Pre-eclampsia

**UDK:**

## САДРЖАЈ

РЕЗИМЕ .....	v
Увод .....	v
Циљ .....	v
Материјали и методи рада .....	vi
Резултати .....	vii
Закључак .....	vii
SUMMARY .....	ix
Introduction .....	ix
Aim .....	ix
Materials and methods .....	x
Results .....	x
Conclusion .....	xi
СКРАЋЕНИЦЕ .....	xvi
УВОД .....	18
Етиологија .....	20
Дефиниција .....	21
Патогенеза прееклампсије .....	24
Матернални фактори ризика .....	28
Основна имунологија .....	41
Про- и антиинфламаторно стање током прееклампсије .....	42
Имуни баланс у прееклампсији .....	43
ЦИТОКИНИ .....	44
ЦИЉ РАДА .....	61
МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДЕ .....	62
РЕЗУЛТАТИ .....	73

ПРЕДИКЦИЈА ФАКТОРА ИНФЛАМАЦИЈЕ ЗА ТЕШКУ/ СРЕДЊУ ПРЕЕКЛАМПСИЈУ .....	94
1. Старост .....	94
2. Гестација .....	95
3. BMI .....	96
4. Нулипаритет .....	96
5. Број трудноћа.....	96
6. Претходна прееклампсија.....	97
7. Пушачки статус .....	97
8. Дијабетес мелитус .....	98
9. Систолни крвни притисак .....	98
10. Дијастолни крвни притисак.....	99
11. Протеинурија .....	101
12. AST .....	101
13. ALT .....	102
14. LDH.....	102
15. Протеини .....	103
15. Албумини .....	104
16. Acidum uricum.....	105
17. Креатинин .....	106
18. Тромбоцити.....	106
18. IL-2.....	107
19. IL-4.....	108
20. IL-6.....	108
21. IL- 8.....	109
22. IL- 10.....	109
23. IL- $\beta$ .....	110

24. CRP .....	110
24. TNF -a .....	111
ДИСКУСИЈА.....	120
Социо-демографски фактори који утичу на појаву прееклампсије .....	120
Биофизички и биохемијски маркери за предикцију прееклампсије у корелацији са факторима инфламације и тежином болести.....	122
Основни индикатори за дијагнозу прееклампсије .....	123
Корелација фактора инфламације са тежином прееклампсије .....	128
Последице превременог порођаја .....	134
Преживљавање .....	134
Морбидитет.....	135
Ефекти прееклампсије на касни-превремени исход .....	135
Ризик од мртворођености .....	135
Интраутерини застој раста (IUGR).....	136
Бронхопулмонарна дисплазија (БПД) .....	136
5.5. Неурални развојни исход.....	137
Фетус и адултне болести .....	137
Медицинска одлука: оптимизација феталног исхода .....	138
ЗАКЉУЧАК .....	139
РЕФЕРЕНЦЕ .....	141
БИОГРАФИЈА АУТОРА .....	172
ИЗЈАВЕ АУТОРА.....	173

## СКРАЋЕНИЦЕ

ACOG – Амерички колеџ за гинекологију и акушерство  
AIx -Индекс аугментације  
AMH -Ayrshire Maternity Hospital  
ANCA- Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (Анти-неутрофлина цитоплазматска антитела)  
AP – augmentation pressure (увећани притисак)  
AUC – Area под нивоу  
BMI – Body mass index (индекс телесне масе)  
CAD – coronary artery disease (коронарне артеријске болести)  
CAM – Cell adhesion molecule (ћелије адхезивних молекула)  
CI – Contidence interval (индекс поузданости)  
CKD – Chronic kidney disease (хроничне бубрежне болести)  
CSF – cerebrospinal fluid (церебро спинални флуид)  
Da - далтон  
EGF – epidermal growth factor (епидермални фактор раста)  
ESRD – End-Stage renal disease (терминална ренална болест)  
FMD –flow mediated dilatation (протоком посредована дилатација)  
GROW – gestation related optimal weight (оптимална тежина повезана са гестацијом)  
GSH - глутатион  
GSSG- оскидиран глутатион  
HbA1C- гликолизиран хемоглобин  
HELLP- Хемолиза, повишени хепатални ензими, ниски тромбоцити  
IFN - интерферон  
IgA – Имуноглобулин А  
IL -Интерлеукин  
ISSHP- International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (Интернационално удружење за испитивање хипертензије у трудноћи)  
IUGR –Intrauterine growth retardation (интраутерини застој у расту плода)  
  
LR – однос вероватноће  
  
MCP– моноцит хемотактични протеин  
OGTT – орални глукоза тест толеранције  
PAT – периферна артеријална тонометрија  
PI - Пу сативни индекс  
PIGF – Placental growth factor (фактор раста везан плацентом)  
PIP – протеоми и прееклампсија  
RI – индекс резистентности  
RR – релативни ризик  
SCOPE – скрининг о прееклапсији последње студије  
sENG –солубилни ендоглин  
sFLT-1 солубилни ФМС тирозин I фактор  
TNF- тумор некротизирајући фактор  
VEGF – Vascular endothelial growth factor (васкуларни ендотелијални фактор раста)



# ПРЕЕКЛАМПСИЈА

## УВОД

Прееклампсија је једна од најопаснијих компликација у трудноћи, са ризиком од смрти мајке и фетуса и без доступне идеалне терапије. Узрок овог поремећаја који је стриктно повезан са трудноћом још увек је непознат и зато је велики изазов за све истраживаче у области патофизиологије трудноће. Француски лекар *Francois Boissier de Sauvages de Lacroix* је 1739. године први увео термин еклампсија, коју је описао као акутни облик конвулзије, а насупрот њему, хронично стање познато као епилепсија (1). Овај аутор заслужан је за оснивање прве методолошке нозологије болести и описао је неколико врста еклампсија, од којих је једна еклампсија партуриентум (*eclampsia parturientum*).

Протеинурија је у контексту екламптичног напада први пут описана 1840. године, а убрзо је забележен висок крвни притисак. Од 1894. године установљено је да се висок крвни притисак и протеинурија могу појавити код трудница без еклампсије, када је и термин прееклампсија уведен (2).

Око 10% трудница има крвни притисак изнад нормале у неком тренутку током трудноће. Прееклампсија, која је сада позната као мултисистемски поремећај трудноће, компликује 2-8% трудноћа у западном свету и 5% код нулипара (3). Иако је важно питање у развијеном свету, ефекат прееклампсије и еклампсије у земљама у развоју је запањујући; 10-15% матерналне смртности приписује се прееклампсији, од чега се 99% јавља у земљама у развоју (4).

Најважније карактеристике прееклампсије су хипертензија и протеинурија, које се јављају након 20. недеље трудноће код жена које раније нису имале хипертензију. Већина жена је без симптома, због чега се долази до тешке и често одложене дијагнозе. Труднице са тешком формом прееклампсије жале се на главобољу, стомачне тегобе и визуелне поремећаје, а могуће су и компликације код свих система, као што је приказано у Табели 1. На болест не утиче само мајка; трећина беба рођених од жена са прееклампсијом рађају се преурањено, а четвртина ће имати ограничен раст.

Систем	Компликације
Централни нервни систем	Еклампсија
	Церебрална хеморагија
	Церебрални едем
	Ретинопатија
	Кортикално слепило
Ренални систем	Ренална тубуларна некроза
	Ренална кортикална некроза
Респираторни систем	Пулмонални едем
	Ларингеални едем
Хепатални систем	Дисеминирана интраваскуларна коагулација
	Хемолиза
Хепар	Хемолиза, елевирани хепатални ензими, ниски тромбоцити ( <i>HELLP</i> )
Плацента	Абрупција плаценте
Беба	Рестрикација раста
	Превремени порођај
	Смрт фетуса

**Табела 1.** Компликације прееклампсије. Прилагођено по *Duley et al.* (4)

Данас, доминантна теорија тумачи настанак прееклампсије неисправном почетном плацентацијом са недовољном пенетрацијом трофобласта, што доводи до инсуфицијентног протока крви кроз танке спиралне артерије (слика 2). Међутим, разлог за ову неадекватну трофобластну инвазију није познат. Могући механизам је нека врста имунолошке дисфункције, што доводи до нежељеног онемогућавања нормалне трофобластне активности. Дијагноза прееклампсије обухвата повишени

крвни притисак и протеинурију, али и низ других симптома који су често повезани са болешћу (табела 1).

Неадекватно трансформисане спиралне артерије утеруса доводе до суперпонираног системског материнског синдрома, изазваног плацентарном исхемијом, низа плацентарних дисфункција, које су последица ендотелне активације (Loke и King 1995).

Прецизније, нивои штетних липидних пероксида повећани су и током нормалне трудноће, али у прееклампсији је производња антиоксиданата смањена, што доводи до оштећења ендотела ћелија (Stark 1993, Simonds 1998). Заједно са оштећењем плаценте, у облику хиперперфузије, оне доводе до вазоконстрикције крвних судова мајке и патолошких лезија у јетри, бубрегу и постелици. Лезија бубрега условљава задржавање натријума и воде, али већина течности се акумулира у ткивима уместо у васкуларном систему. Истовремено, повећано задржавање натријума повећава васкуларну осетљивост на ангиотензин II, који делује на вазоконстрикцију и оштећење ткива; тако се зачарани круг наставља са већим ограничењем протока крви до плаценте.

Екстравилозни трофобласт инвазијом долази у контакт са матерналним имунокомпетентним ћелијама на месту имплантације у децидуе. Стога је хумани леукоцитни антиген (ХЛА) у екстравилозним ћелијама од значаја у препознавању полу-алогенох фетуса од стране мајке. Мајчине ћелије, ћелије убице или НК-ћелије (*Natural killer cells*), макрофаге и Т-ћелије у интеракцији су са екстравилозним трофобластом и постоји интеракција између ћелија трофобласта и имуних ћелија мајке.

### **Етиологија**

Упркос интензивним истраживањима, етиологија и патогенеза ПЕ нису потпуно јасне. Развој прееклампсије је под утицајем генетских, имунолошких и еколошких фактора ризика и указује на мултифакторијално порекло. Прееклампсија се јавља у две фазе: претклиничкој и клиничкој. Произилази из лошег раног развоја постелице и консеквентно лошег снабдевања крви мајке преко плацентације. У другој фази, хипоксична постелица изазива знаке прееклампсије код мајке. У тешким случајевима, нарочито почетком болести (пре 34. недеље трудноће), фетус може патити због повећане нутритивне и респираторне инсуфицијенције, која доводи до гушења или смрти. Сви докази указују да претеран системски инфламаторни одговор мајке на трудноћу, са системским оксидативним стресом и неравнотежа између про-ангиогених и анти-ангиогених фактора, играју важну улогу у патогенетским процесима прееклампсије.

Развој ПЕ је одговоран за морбидитет и морталитет већине мајки и фетуса, што је један од главних изазова у акушерству у развијеним земљама. Овај системски поремећај карактерише се развојем синдрома код мајке који укључује хипертензију и протеинурију. У већини случајева се ови симптоми развијају у трећем триместру

трудноће и нестају у року од неколико недеља после порођаја. Синдром хемолизе, повишени хепатални ензими и смањен број тромбоцита (*HELLP*), је ређи, али компликације брзо напредују и развијају се углавном на основу тешке ПЕ.

Атеросклероза и многи фактори ризика (гојазност, дислипидемија, отпорност на инсулин), као и патогенетске функције (упале, оксидативни стрес и повреде ендотела) доводе до прееклампсије. Поред тога, жене које развију прееклампсију у већем су ризику од кардиоваскуларних и атеросклеротичних поремећаја касније у животу.

Ако су идентификовани параметри, контролисане студије би требало да упореде ефекте предиктора за развој болести са клиничким стањем мајке и перинаталним исходом. Ови резултати би требало да буду укључени у здравствено-економске моделе.

Постоји „сива“ зона за жене које имају прееклампсију, са благом или умереном хипертензијом између 34. и 37. недеље, када оптимално време рођења није јасно. Код жена које имају прееклампсију са благом или умереном хипертензијом, болест може напредовати до тешке форме са свим ризицима, али није јасно да ли су ови ризици већи или су већи ризици планираног превременог порођаја за бебу. Због тога би требало сваки превремени планирани порођај адекватно проценити.

И поред свих достигнућа у савременој медицини, тачан узрок прееклампсије остаје непознат, а једини лек је порођај плода и плаценте. Поред тога, лекари немају ефикасне методе за предикцију прееклампсије. Означивање ризика је важан циљ, а нови протоколи указују на важност примарне здравствене заштите, уз помоћ маркера који идентификују жене са високим ризиком.

Рандомизирани контролисани студије неопходне су да би упоредили стратегију непосредног планираног порођаја између 34. и 36+0, +6. недеље код трудница које имају прееклампсију са благом или умереном хипертензијом, са експектативним порођајем уз клиничку прогресију. Резултат експектативног порођаја је тешка прееклампсија и њене компликације, потребу за интензивном негом мајке, неонатални морбидитет и морталитет, као и здравствену економију. Студије треба да буду довољно велике да обухвате и мање уобичајене компликације код трудница.

Главни циљ рада је да докаже потребу за бољим разумевањем патогенетских процеса који доводе до прееклампсије и откривањем осетљивих маркера као предиктора ове тешке болести.

## **Дефиниција**

Дефиниција прееклампсије према Светској здравственој организацији:

*„Прееклампсија је синдром дефинисан као хипертензија и протеинурија и може бити повезан са другим знацима и симптомима. Прееклампсија се јавља после 20. гестацijske недеље.“*

Дијагностички критеријуми

### **Средња прееклампсија**

☐ Систолни крвни притисак  $\geq 140$  mmHg и/или дијастолни притисак  $\geq 90$  mmHg,

мерен два пута у размаку од најмање четири сата.

☐ Протеинурија у 24-часовном урину и протеинурија  $\geq 300$  mg или 1+ на случајном узорку урина.

### **Тешка прееклампсија**

☐ Систолни крвни притисак  $\geq 160$  mmHg и/или дијастолни притисак  $\geq 110$  mmHg,

мерен два пута у размаку од најмање четири сата.

☐ Протеинурија у 24-часовном урину и протеинурија  $\geq 5$  gr или 3+ на случајном узорку урина.

Остали чести симптоми:

☐ церебрална дисфункција (замагљена визија, скотоми, главобоља, цереброваскуларна симптоматологија),

☐ епигастрични или десно-горњи квадрантни бол,

☐ бубрежна инсуфицијенција или олигурија  $\leq 500$  ml у 24 сата,

☐ плућни едем,

☐ оштећена хепатална функција (два пута већи ниво трансаминаза у серуму од нормале),

☐ тромбоцитопенија ( $\leq 100.000$  /мм<sup>3</sup>),

☐ коагулопатија,

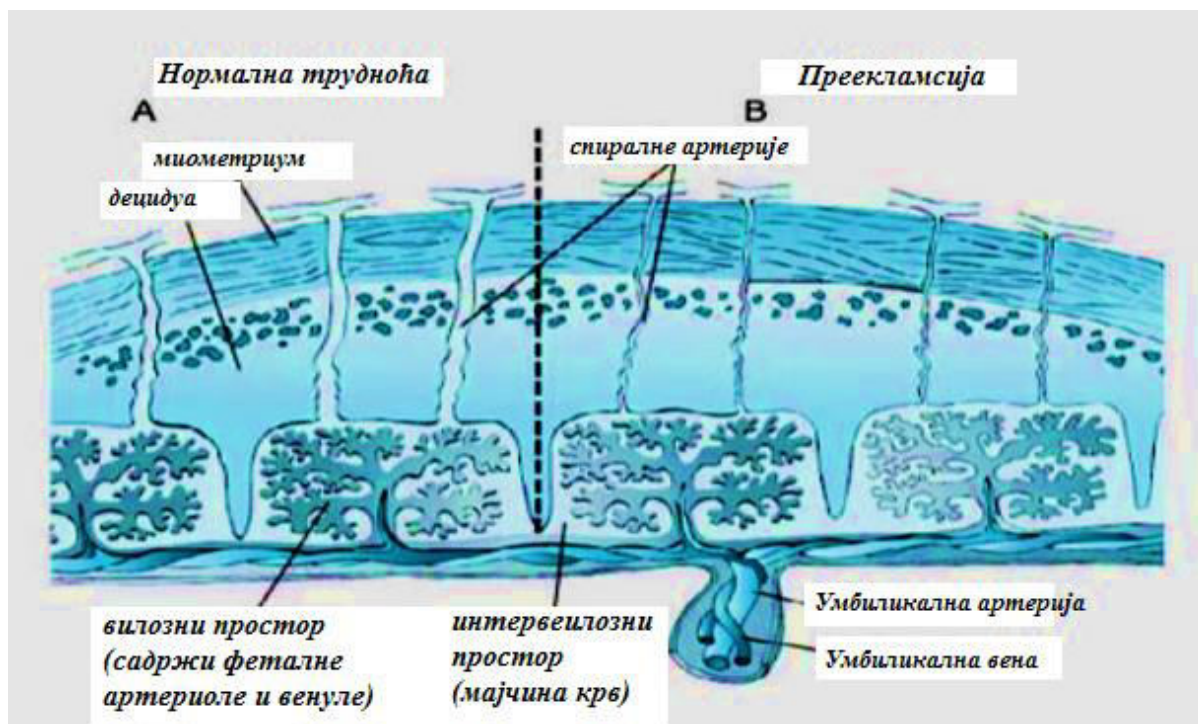
☐ застој у расту плода,

☐ еклампсија (генерализована конвулзија),

☐ *HELLP*; хемолиза, повишени хепатални ензими, ниски тромбоцити.

## Интраутерина рестрикција раста (ИУГР):

*Интраутерино ограничење раста је дефинисано као фетална тежина испод 10. перцентиле за гестацијски старост.*



**Слика 1.** Нормална и преекламптична плацента

Током нормалне плацентације (А), спиралне артерије врше инвазију у трофобласт. Као резултат тога, оне постају високо пропусни судови који адекватно могу подржавати фето-плацентарну јединицу. У прееклампсији (Б), трофобластна инвазија је плитка, а резултати су констрикција спиралних артерија и снижен проток крви у фето-плацентарној јединици.

Разлика у дијагностичким критеријумима који се користе широм света представља проблем у истраживању прееклампсије. Користе се различити термини и системи; неки су детаљнији од других, неки су више укључени од других, а у неким случајевима се исти израз користи да опише различите поремећаје. У борби против тога, радна група Међународног друштва за проучавање хипертензије у трудноћи објавила је резултате консензуса 2000. године, који су за сада најчешће коришћен сет критеријума у литератури (5).

Укратко, хипертензија у трудноћи подељена је на четири главне категорије; гестациона

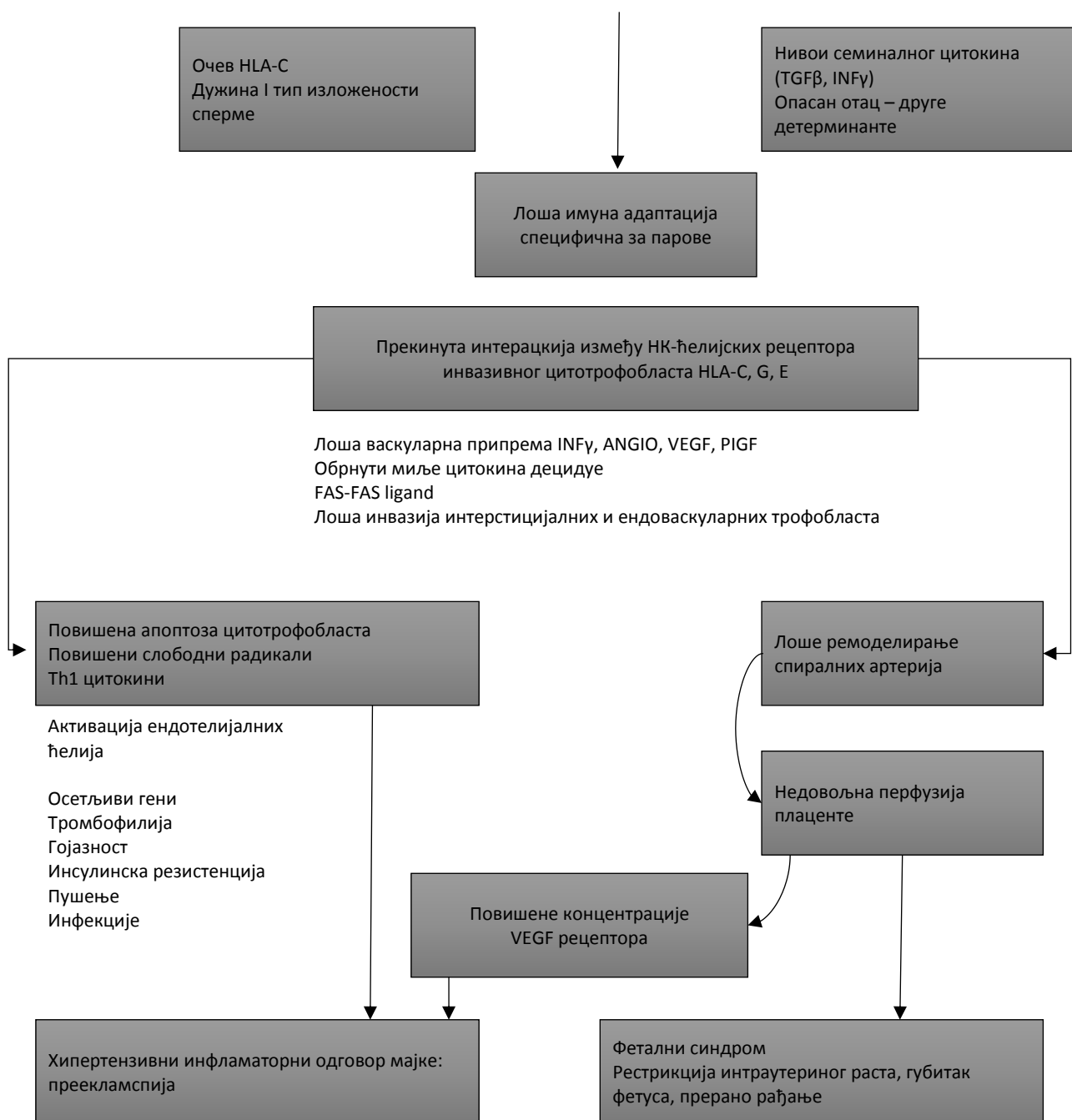
хипертензија, прееклампсија, хронична хипертензија (есенцијална или секундарна) и прееклампсија суперпонирана хроничном хипертензијом. Гестациона хипертензија је дефинисана као *de novo* артеријска хипертензија (сistolни АП  $\geq 140$  mmHg и/или дијастолни АП  $\geq 90$  mmHg 2 пута  $> 6$  сати) настала након 20. гестацијске недеље, а која се враћа на нормалу после порођаја. Прееклампсија се дефинише као гестациона хипертензија са протеинуријом,  $\geq 300$  mg/24 часа, протеин/креатинин однос  $\geq 30$  mg/mmol или, ако није доступна уринарна квалитативна анализа протеина  $\geq +$  (која је често, али не увек повезана са концентрацијом од 300 мг/ 24 часа). Хронична хипертензија је хипертензија пре 20. гестацијске недеље или нова хипертензија, која остаје и после порођаја. Прееклампсија суперпонирана на хроничну хипертензију дефинише се као појава нове протеинурије након 20. гестационе недеље. Нагли пораст крвног притиска или протеинурија, тромбоцитопенија и поремећај трансаминаза утврђени су као сугестивни индикатори, али не и као дијагностички критеријуми прееклампсије.

Неке класификације дефинишу прееклампсију као трудноћом изазвану хипертензију у складу са мулти-дисфункционалностима других органа, протеинуријом или другим компликацијама, као што су бубрежна инсуфицијенција, болести јетре, неуролошки проблеми, хематолошке сметње или интраутерино ограничење раста (3).

Остају питања да ли су "рани почетак" и "касни почетак" варијанте прееклампсије или су исте болести, односно да ли имају сасвим различите патолошке механизме настанка. Како дефинисати "тешку" и "благу" прееклампсију је друга битна тема за расправе.

### ***Патогенеза прееклампсије***

Иако узрок прееклампсије остаје у великој мери непознат, патогенеза се јавља у две главне фазе. Прва фаза почиње у плаценти, док се друга фаза карактерише ненормалним одговором матерналног ендотела, што резултира хипертензијом, протеинуријом и едемом.



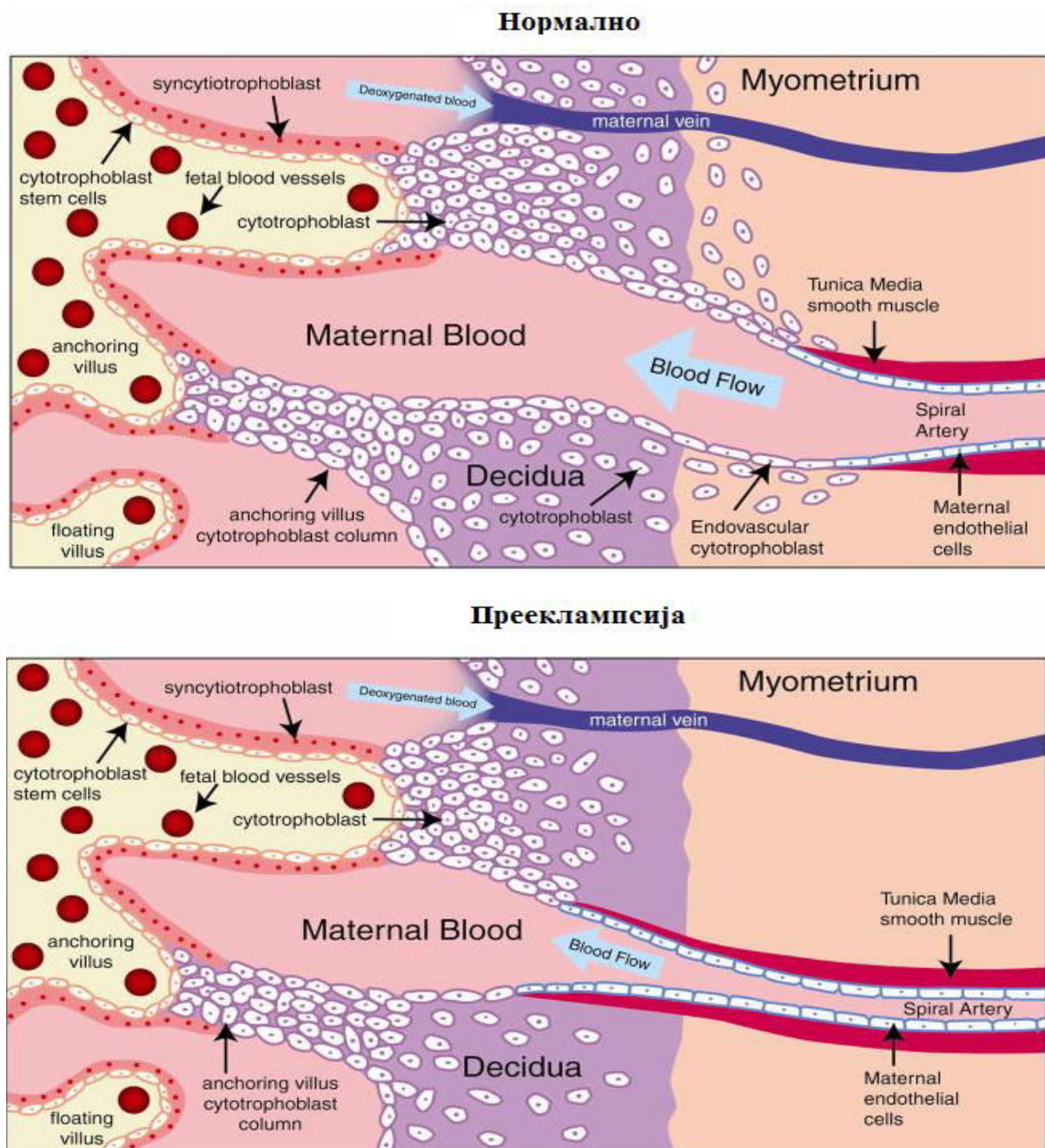
**Слика 2.** Патогенеза пreekлампсије

## Плацентна фаза

Плацента има кључну улогу у развоју пreekлампсије. Ово је чињеница, јер се пreekлампсија јавља само у току трудноће, нестаје након порођаја плаценте, а може се јавити код недостатка правог фетуса, на пример у моларној трудноћи. Снабдевање постељице крвљу преко спиралних артерија гранама утерусно-материчних артерија и развој плаценте регулисан је процес који је неопходан за нормалан развој фетуса.



Спиралне артерије се ремоделирају у неколико фаза почетком трудноће у време имплантације. Архитектонска трансформација артерија из високо отпорних судова високог протока у ниско отпорне од виталног су значаја за нормалан развој плаценте (слика 3). Недовољна адаптација спиралних артерија сматра се кључним фактором у патогенези прееклампсије (8). Код прееклампсије, поремећај спиралне артеријске адаптације јавља се већ у време имплантације, што објашњава чињеницу да жене са историјом фертилитета или раних побачаја имају повећан ризик за развој прееклампсије.



**Слика 3.** Цитотрофобласт напада спиралне артерије мајке и трансформише се из **high-flow** у **low-resistance** судове у нормалној трудноћи (горе) и поремећена адаптација у прееклампсији (доле), *Powe et al.* (9)

Проток мајчине крви у интервилозни простор карактерише се појавом спојних канала између спиралних артерија и бластоциста и почиње од 7. до 8. недеље трудноће. Након тога, цитотрофобластне ћелије плаценте током развоја врше инвазију децидуалног сегмента у спиралне артерије од 10. до 12. недеље гестације, а затим од 15. до 16. недеље на миометријалним сегментима.

Код прееклампсије цитотрофобласт врши инвазију на децидуалном делу спиралне артерије, а нарушена је инвазија миометријалих сегмената; спиралне артерије остају уске, а снабдевање крвљу фетуса је ограничено. Како трудноћа напредује, ефекти овог протока постају значајнији за фетус, јер утерусна васкулатура није у стању да одржи корак са повећаном количином крви и хранљивих материја неопходних за развој фетуса.

Фактор који изазива ослабљен развој утероплацентарног протока код прееклампсије остаје непознат и предмет је многих расправа. Васкуларна, животна средина и генетски фактори играју важну улогу (10). Ћелије „природне убице“ (*Natural Killer Cells* – НК-ћелије) имају важну улогу у раним фазама развоја болести. Ове ћелије су главне имуне ћелије мајке пре имплантације у ендометријуму, а имају главну улогу у регулацији развоја постељице. Интеракција између НК-ћелија мајке и антигеног феталног главног комплекса ткивне подударности могу представљати почетни корак. Посебне комбинације НК-ћелија мајке и антигеног феталног главног комплекса ткивне подударности фетуса у вези су са оштећењем плаценте у развоју и повећаним ризиком од побачаја и прееклампсије (11). У току су студије за испитивање интеракције између НК-ћелија и феталне експресије гена, које могу довести до разумевања почетних виталних фаза у развоју прееклампсије.

Смањена перфузија плаценте из абнормално ремоделиране спиралне артерије повезана је са оштећеним развојем постељице. У складу са овом теоријом, процеси повезани са васкуларном инсуфицијенцијом, укључујући хипертензију, дијабетес, системски лупус еритематозис (СЛЕ) и болести бубрега, повећавају ризик за абнормалну плацентацију и прееклампсију (12).

Хиперперфузије у развоју плаценте резултат су исхемије постељице; патолошки налаз постељице указује да исхемија укључује атерозу, фибриноидну некрозу, тромбозу и плацентарни инфаркт. Типичне патолошке појаве плаценте не виде се код свих жена са прееклампсијом, али њихово присуство је у корелацији са тежином болести (13).

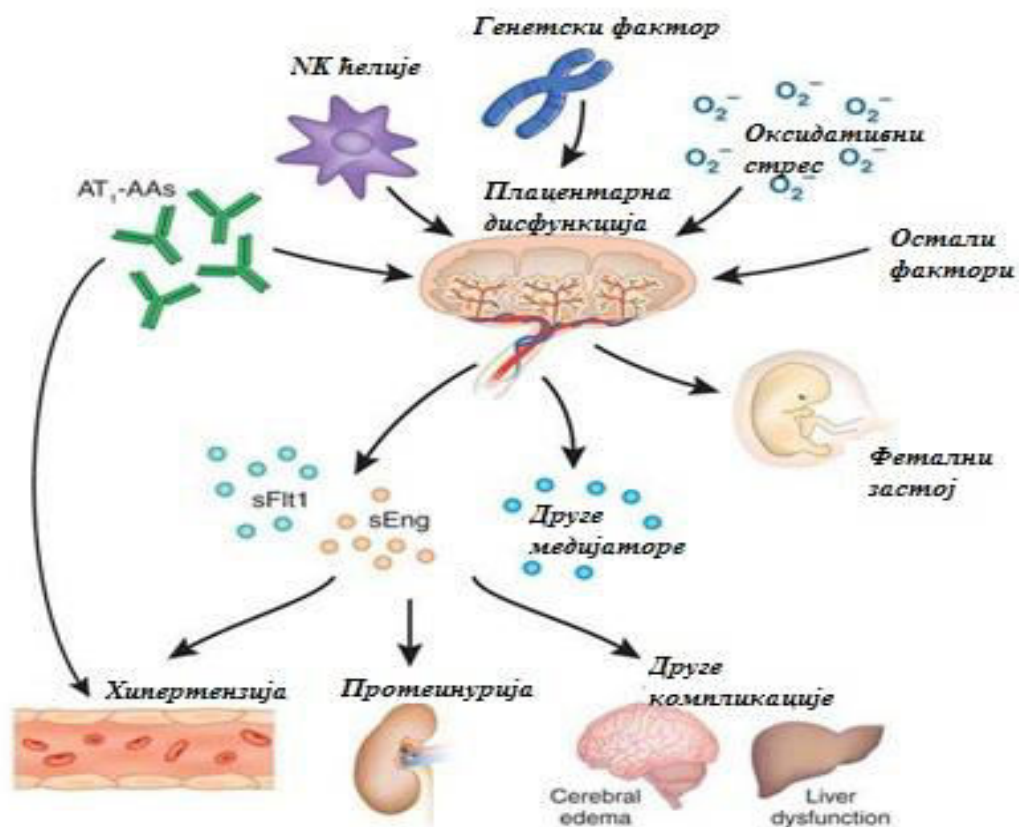
Везе између компонената постељице и мајке код прееклампсије јавља се када под-перфундоване, исхемијске плаценте ослобађају се различите факторе у циркулацију мајке (14).

## Матернални одговор

Друга фаза у развоју прееклампсије је егзацербирано ендотелно и про-инфламаторно

стање мајке у односу на нормалну трудноћу (15). Хипоксија постељице доводи до оксидативног стреса, уништавања синцицијалне архитектуре и ослобађања компонената из интервилозног простора у циркулацију мајке. Трофобластни дебрис укључује у мајчину циркулацију синциотиотрофобластне мембранске микрочастице и факторе из синциотиотрофобласта, растворљиви ендоглин (*sENG*) и растворљиви облик васкуларног ендотелног рецептора фактора раста (*VEGF*), (*sFLT-1*).

Ови и други, још увек непознати фактори, доводе до производње инфламаторних цитокина у циркулацији мајке, ендотелне дисфункције и повећања васкуларне реактивности. Губитак интегритета ендотела мајке доводи до губитка физиолошких васкуларних промена у трудноћи и касније до развоја хипертензије, протеинурије и едема (Слика 4).



Слика 4. Патофизиологија прееклампсије. Parikh и ост. (16)

### Матернални фактори ризика

Иако је предвиђање прееклампсије и даље тешко, постоји низ фактора ризика мајке који се могу лако проценити у раној трудноћи и за које се зна да су повезани са повећаним ризиком за развој прееклампсије.

## Нулипаритет

Најчешћи од фактора ризика прееклампсије је нулипаритет, који је показао скоро троструки ризик за развој прееклампсије (12). Заштитни ефекат има претходно рођење, међутим, не и када је накнадна трудноћа са новим партнером, или када постоји дуг интервал између трудноћа. Ово је довело до теорије да антигени оца имају заштитну улогу против прееклампсије. Ова теорија је подржана студијама које су проучавале нулипаре, жене које су са ранијим прекидом трудноће од истог партнера имале скоро упола шанси да развију прееклампсију, као и жене које су имале ранији абортус са различитим партнером (22). Смањена изложеност антигена оца, ограничене изложености његове сперме, такође је фактор ризика за прееклампсију. Жене које затрудне након кратког периода сексуалних односа или алтернативним техникама, као што су инсеминација од донатора или интрацитоплазматско убризгавање сперме (*ICSI*), такође су под повећаним ризиком за развој болести (10).

### 1.1.3.2. Гојазност

Гојазност је још један важан фактор ризика за појаву прееклампсије. Повећани индекс телесне масе или повећани обим абдомена пре трудноће или у раној трудноћи утврђени су фактори ризика (23). Матернални ризик од прееклампсије се повећава са повећањем степена гојазности, који се одржава после узимања у обзир других потенцијалних фактора од значаја (24). То је вероватно у вези са метаболички измењеним стањем повезаним са гојазношћу. Гојазност мајке доводи до промене профила липида у плазми, са већим концентрацијама у серуму триглицерида и холестерола *VLDL* и ниже концентрације *HDL* холестерола од оних код мршавих трудница.

Ова дислипидемија је слична код "метаболичког синдрома" описаног код негравидне популације (25). Гојазност је такође повезана са хроничним запаљењем ниског степена, функција заједничка за многе друге факторе ризика овог стања.

### 1.1.3.3. Дијабетес

Позната је веза између прегестацијског дијабетеса и прееклампсије, а жене са историјом дијабетеса имају до четири пута већи ризик за развој прееклампсије у односу на општу популацију. Недавни подаци из Велике Британије и САД-а указују на то да 0,5-0,75% трудница има пре-гестацијски тип 1 или тип 2 дијабетеса (26).

У односу на општу популацију, стопа гестацијског дијабетеса тип 1 и тип 2 код трудница знатно је повећана између 1994. и 2004. у свим старосним групама (27). Повећање стопе дијабетеса типа 2 код трудница је најупечатљивије, па је вероватно у вези са повећаном стопом гојазности.

Дијабетес у трудноћи повећава ризик за лош матернални и неонатални исход, као и повећан ризик за прееклампсију. Стање је такође повезано са повишеним ризиком од губитка трудноће, инфекције мајке, полихидрамионом, превременог порођаја и неуспеха код прве или друге фазе порођаја. Феталне и неонаталне компликације повезане са дијабетесом су: конгениталне малформације, макросомија, респираторни дистрес синдром, хипогликемија и жутица. Даље, показало се да су бебе које су дугорочно праћене студијама, рођене од мајки које имају дијабетес, у повећаном ризику од будуће гојазности и дијабетеса типа 2 (26).

Гликемијска контрола у раној трудноћи смањује ризик од побачаја и урођених малформација, али није било јасно да ли смањује и стопе прееклампсије на сличан начин. У студији код 290 трудница са дијабетесом типа 1, *Temple* и сар. (28) доказују да је ХбА1ц индикатор дугорочне гликорегулације у 12. и 24. недељи снажно повезан са прееклампсијом. У овој студији аутори показују да контрола глукозе пре трудноће и преконцептуално и њено побољшање у веома раној трудноћи није у вези са разликом у стопама прееклампсије.

У Европи се драматично повећава учесталост гестацијског дијабетеса, почетак или прво препознавање глукозне интолеранције.

Однедавно је дошло до недостатка консензуса о томе како би требало да се дијагностикује или лечи, а нарочито није било јасно колико агресивно треба пратити глукозу у крви или регулисати терапијски. Недавна студија, дизајнирана да истражи коришћење метформина и/или инсулина код трудничког дијабетеса, испитала је референтне вредности резултата оралног теста толеранције глукозе (ОГТТ), ХбА1ц и обе, пре и пост-прандијалне вредности глукозе мајке према различитом исходу (29). Дијагностички ОГТТ тест (за дијагнозе гестацијског дијабетеса, око 30 недеља трудноће), не може предвидети неонаталне исходе, али је кључни налаз да је ниво глукозе из капилара снажан предиктор за примарни неонатални исход и прееклампсију као и за макросомију фетуса. Прееклампсија је најснажније повезана са повишеним пост-прандијалним нивоом глукозе, а пошто се сматра да променљиви нивои глукозе доприносе ендотелној дисфункцији код негравидних жена са дијабетесом, то можда и није изненађујуће (30).

#### **1.1.3.4. Етничка припадност**

Стопе прееклампсије значајно варирају широм света. Поставља се питање да ли је то повезано са различитим дијагностичким критеријумима, односно да ли постоје разлике међу различитим етничким популацијама. Одговор је и даље неизвестан. Да ли обоје, и мајка и отац, у зависности од националности, играју улогу у одређивању прееклампсије. Ризик је такође нејасан. Ретроспективна америчка кохортна студија од 127.000 ниско ризичних трудница показала је да је стопа прееклампсије код афро-америчких жена била већа (5,2%, OR 1,41, 95% CI 1,25-1,62), а нижа код латино-

америчких (4,0%, OR 0,9, 95% CI 0,84-0,97) и азијских жена (3,5%, OR 0,79, 95% CI 0,72- 0,88) у односу на беле жене (31).

Патернални национални утицај је сличан, са највишим стопама код афро-америчких очева и најнижих стопа код азијатских очева. Када је испитано матернално и патернално етничко неслагање, укупна стопа прееклампсије била је већа код мајки чија се етничка припадност разликовала од оца.

## 1. Релативни ризик појединачних фактора

Успостављени фактори ризика повезани са прееклампсијом, заједно са релативним ризиком и 95% CI, приказани су у табели 3.

Фактори ризика	Релативан ризик (95% CI)
Нулипаритет	2,91 (1,28 - 6,61)
Претходна прееклампсија	7,19 (5,85 - 8,83)
Узраст > 40 год	1,96 (1,34 - 2,87)
$BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$	1,55 (1,28 - 1,88)
Гемеларна трудноћа	2,93 (2,04 - 4,21)
Дијастолни ВР > 80 на пријему	1,38 (1,01- 1,87)
Ранији дијабетес	3,56 (2,54 - 4,99)
Фамилијарна историја (мајка и сестра)	2,90 (1,70 - 4,93)
Антифосфолипидна антитела	9,72 (4,34 - 21,75)

Табела 3. Матернални фактори ризика за прееклампсију. Прилагођено по Duckit-у (12)

Поред ових фактора ризика и друге болести су у вези са прееклампсијом. Астма је још један услов који се карактерише хроничном инфламацијом; у студији од 650 пацијената са астмом и 1000 неастматичних трудница, жене са умереним до тешким симптомима астме имале су повећан ризик за развој прееклампсије упркос третману, у поређењу са оним без симптома (32). Поред тога, историја коронарне болести срца код оца труднице, како је недавно пријављено, скоро два пута повећава ризик од прееклампсије (3).

Проблем ових фактора ризика је да су многи од њих изузетно чешћи код трудница. Даље, већина тих фактора ризика се немодификује. Однос између различитих фактора ризика је такође неизвесна; на пример, није познато да ли мултипаре са високим  $BMI$  остају под ризиком од прееклампсије ако су претходне трудноће биле некомплицоване.

Жене у развијеном западном свету почињу са репродукцијом у каснијем животном добу и како становништво у целини постаје више гојазно, ови фактори ризика постају мање корисни у стратификацији ризика. Данас, више него икад, постоји клиничка

потреба да се идентификују клинички или биохемијски параметари који ће помоћи у идентификацији жена које имају повећан ризик за развој прееклампсије.

## **1.2. Фактори који могу смањити ризик за прееклампсију**

Иако не постоји ефикаснији третман за прееклампсију од порођаја плода и плаценте, неколико потенцијалних терапеутских агенаса, проучаваних годинама, наводе се у даљем тексту.

### **1.2.1. Аспирин**

Опширно су студиране ниске дозе аспирина, универзално коришћене код кардиоваскуларних болести, и његова улога у спречавању прееклампсије. Образложење за његову ефикасност је да се обнавља трофобластна инвазија у раној трудноћи, тако да доводи до активације тромбоцита и згрушавања система крви, и неравнотеже односа тромбоксан А2/простациклин. Аспирински третман код трудноће инхибира синтезу тромбоцита произведену тромбоксаном А2, без утицаја на простациклинску производњу и потенцијално помаже у спречавању развоја прееклампсије (33).

Прве студије о користи аспирина 1980. године испитале су мали број веома ризичних трудница (жене са историјом тешке прееклампсије код претходних трудноћа и ограничење феталног раста или феталне смрти) и забележиле су значајно смањење учесталости прееклампсије (34) и у нивоима тромбоксана А2 (35). Ови почетни обећавајући резултати нису у потпуности репродуковани; накнадна већа студија, укључујући 1.100 жена са средњим и високим ризиком, није успела да покаже значајну корист аспирина као терапије у спречавању прееклампсија или лошег исхода трудноће (36).

Неколико других студија показало је мале и незначајне користи аспирина у превенцији прееклампсије. Две систематске мета-анализе у последњих неколико година обједињују податке из ове студије. Испитивање 59 (37) и 31 (38) рандомизираних студија дају скроман, али конзистентан бенефит од употребе аспирина код ризика од прееклампсије (RR 0,90, 95% CI 0,84 до 0,97), превременог порођаја (RR 0,90, 95% CI 0,83 до 0,98) и тешких исхода трудноће (RR 0,90 95% CI 0,85 до 0,96) (38). Резултати су били слични, независно од коришћене дозе аспирина и трудноће у почетку терапије. Анализе подгрупе нису тачно показале које су најчешће користи испитиваних жена.

Даља истраживања су урађена да би разјаснила које групе "под ризиком" могу имати користи од употребе аспирина. Нулипаре или оне које рађају прву бебу у највећем су ризику за прееклампсију.

Рандомизоване студије са преко 3000 здравих нулипара, жене са ниским дозама аспирина или плацебом, пријавиле су релативни ризик од 0,7 за прееклампсију код



аспиринске групе (95% CI 0,6 до 1,0) (39). Смањење ризика било је највеће код жена са почетним крвним притиском у горњем крају нормалног опсега, што може збунити резултате. Даље, био је мали, али значајан број абрупција плаценте, најчешћи узрок акутног крварења у касној трудноћи, у аспиринској групи. Даља истраживања испитивала су проток утерусне артерије од 23. недеље трудноће како би предвидела жене високог ризика, али није показано никакво смањење инциденције прееклампсије са аспирином (18% у групи са аспирином према 19% у контролној групи,  $p = 0,6$ ) (40).

Амерички колеџ за гинекологију и акушерство објавио је клиничке смернице за прееклампсију у 2002. години, али аутори нису успели да нађу консензус по коме би требало да се третира жена и у којој фази трудноће (41). Одражавајући ову неизвесност, једна студија објавила је да је код 2399 жена са "великим ризиком" (дефинише се као најмање један фактор ризика), употреба аспирина варирала широм различитих региона Велике Британије са 8% на 49% (42). Од жена које су развиле прееклампсију, само 33% је било на аспирину у било којој недељи током трудноће.

Новије смернице из Велике Британије Националног института за здравље и клиничку праксу (*NICE*) препоручили су профилаксу аспирина од 12 недеља трудноће код жена са високим ризиком, које су дефинисане као болеснице са хроничном хипертензијом, дијабетесом, хроничном болешћу бубрега и оне са аутоимуним болестима, као што су системски лупус еритематосис (43). Аспиринска профилакса се такође препоручује код жена са два или више "умерена" фактора ризика (нулипаритет, узраст >40 година, *BMI* >35 kg/m<sup>2</sup>, породична историја прееклампсије и близаначких трудноћа). Аспирин је безбедан у другом и трећем триместру трудноће (44), али његова сигурност у првом триместру остаје непозната. С обзиром да основни патофизиолошки механизми почињу рано у првом триместру, даља истраживања испитују безбедност аспирина у првих неколико недеља трудноће.

### 1.2.2 Хепарин

Алтернативни терапеутски модалитет који је испитиван у превенцији прееклампсије је антикоагулант хепарин. Плацента у прееклампсији приказује неколико функција исхемије, укључујући вилозни инфаркт и децидуалну некрозу. Тромбофилије, коагулациони поремећаји, повезани су са тромбозом и патогенезом прееклампсије. Антифосфолипидни синдром је повезан са 9 пута повећаним релативним ризиком од прееклампсије (12), а у студији од 172 труднице са историјом прееклампсије у претходној трудноћи, утврђено је да 60 (35%) има тромбофилни дефект. Ове жене такође имају повећан ризик од прееклампсије у наредној трудноћи (47% према 26%,  $p=0,01$ ) (45).

Мали број студија испитивао је употребу хепарина у спречавању прееклампсије. Једна студија објавила је да је код жена са претходном прееклампсијом, али без наслеђене тромбофилије, ризик од тешке прееклампсије или других исхода посредованих



постељицом (порођајна тежина <5-те перцентиле,) пао од 24% у контролној групи на 5,5% у хепаринској групи (46). Друге студије испитивале су администрацију хепарина самостално или у комбинацији са аспирином, али су сувише мале да би се примењивале на општу популацију трудница.

### **1.2.3. Суплементација калцијумом**

Неколико извештаја током година предлаже да суплементација калцијумом може смањити инциденцију прееклампсије (47); заиста, још давне 1952. године известили су да су жене из Етиопије, које су имале висок унос калцијума у исхрани, имале ниску преваленцију прееклампсије (48). Његова употреба се не препоручује код здравих трудница (47), али да ли је допуна калцијума корисна код одабраних високо-ризичних група трудница и даље је неизвесно.

Како би то доказао, Кохранов систематски преглед, објављен 2006. године, одрадио је 12 студија, укључујући више од 15.000 трудница, са допуном 1 gr калцијума са плацебом (49). Аутори су известили о укупном релативном ризику код групе са додатком калцијума за прееклампсију од 0,48 (95% CI 0,33 до 0,69). Код жена са високим ризиком (дефинисане као оне са претходном прееклампсијом, тинејџери, са повећаном осетљивошћу на ангиотензин II и оне са већ постојећом хипертензијом) релативни ризик био је 0,38 (95% CI 0,21 до 0,68).

Значај основних карактеристика трудница према њиховим ризицима је и даље проучаван, приказан како би калцијум спречио прееклампсију (CPR). Преко 4500 здравих нулипара, од 13. до 21. гестацијске недеље, случајним узорком подељене су у две групе: са 2 gr калцијума дневно или плацебом. Између обе групе није било значајних разлика у стопама прееклампсије (6,9% у калцијум групи, 7,3% у плацебо групи), гестацијској хипертензији, малом узрасту беба за гестацију (SGA), рађању превременог фетуса или неонаталне смртности. Зато остаје неизвесно да ли је корисна суплементација калцијумом код нормалне исхране, а недавно је систематски преглед од стране US одбора за употребу хране и лекова (FDA) утврдио да је веза између суплементације калцијумом и гестацијске хипертензије или прееклампсије недоказана (50).

### **1.2.4 Антиоксиданси**

#### **1.2.4.1 Витамини Це и Е**

Бројне студије спроведене су у последњих неколико година о улози антиоксиданаса у превенцији прееклампсије. Оксидативан стрес игра улогу у развоју прееклампсије, а маркери оксидативног стреса су повишени код тих пацијената (51). Антиоксиданси, витамини Це и Е, релативно су јефтини и широко доступни, а и интензивно проучавани

у овом контексту. У почетној студији, жене са високим ризиком (оне са ненормалним протоком утерусно-материчне артерије, или са претходном ризичном акушерском историјом) узимале су по 1 g витамина Це и 400 I.E., витамин Е дневно, или плацебо, од 16. или 22. недеље трудноће до порођаја. Маркери ендотелне активације (плазминоген-инхибитор активатора 1, *PAI-1*) и дисфункција постелице (*PAI-2*) мерене су месечно до порођаја. Аутори су објавили смањење од 21% у *PAI-1/PAI-2* односа током трудноће; стопа прееклампсије у плацебо групи била је 17% у поређењу са 8% у леченој групи (52). Након ових обећавајућих резултата, иста група је наставила да доноси резултате много веће мултицентричне студије, познате као студије о витаминима у прееклампсији (*VIP*) (53).

### 1.2.5. Пушење

Не може бити никакве сумње да пушење има негативан ефекат на трудноћу. Код мајки, заједно са хроничним болестима плућа, порођајем и плацентом, пушење је повезано са повећаним ризиком од феталних компликација, као што су мртворођена деца, интра-утерино ограничење раста (*IUGR*), плацента превија и спонтани абортус.

Пушење је, парадоксално, доследно показано током година, повезано са смањеним ризиком од прееклампсије; у систематском прегледу литературе приказано је да пушачи имају 32% мању инциденцију од прееклампсије у односу на непушаче (59).

*GOPEC* конзорцијум (генетика прееклампсије) анализирао је преко 1000 жена са умереном до тешком прееклампсијом у мултицентричној студији, а спровео и под-анализу односа између пушења и прееклампсије (9% жена са прееклампсијом које су потврдиле да су пушачи, у односу на 27% у општој популацији трудница) (60). Код жена са прееклампсијом, пушачи су имали два пута већи ризик од компликација током трудноће мање од 34. гестацијске недеље, рађале су плод са порођајном тежином испод 3-те перцентиле, или је било других неповољних исхода (60). Поред тога, ризик од развијања екламптичних напада је повећан пет пута у односу на непушаче. Ови подаци стога сугеришу да пушачи имају мање шансе да развију прееклампсију од непушача, али када се то деси, развијају тежи облик болести. Остаје питање зашто пушачи имају мање шанси од непушача да развију прееклампсије. Једна теорија предложена од конзорцијума *GOPEC* била је да фетус захтева у каснијем периоду трудноће стимулус за почетак прееклампсије и да пушачи имају тенденцију да имају мање бебе у односу на гестацијку старост, а то утиче на плацентарни проток и мањи притисак, па се тако смањује ризик од прееклампсије (60).

Велика епидемиолошка студија од преко 600.000 нордијских жена, коју су спровели *Wikström* и сарадници, закључује да коришћење шведског бурмута, бездимног облика дувана, није повезано са смањењем стопе прееклампсије (61). Они су закључили да ниједан конституент дувана није протективан као што је никотин, или конкретније, компонента сагоревања, као што је угљен-моноксид (*CO*), директно утиче на смањење

стопе. У време трофобластне имплантације, утерус је релативно хипоксичан, а као што је претходно предложено, СО повећава ефективну трофобластну инвазију у првих неколико недеља трудноће (62). Показано је да СО такође доприноси утеро-плацентарном протоку крви и смањује инфламаторни одговор спиралних артериола, оба механизма за које је познато да доводе до прееклампсије. Даље, пушење изазива смањену ендотелну осетљивост у активирању сигнала, па тако хронична ендотелна повреда може у ствари заштитити мајку од ендотелне дисфункције изазване прееклампсијом (22).

Интересантан податак шведске студије показује да промена у навикама конзумирања дувана током трудноће такође утиче на преекламптичне стопе. Жене које су пријавиле употребу дувана при првој антенаталној контроли, али не и у 30-32. гестацијској недељи, нису смањиле стопу прееклампсије, док оне које нису пријавиле пушење у почетку, али су пушиле у 30-32. недељи трудноће јесу (61). То може да значи да је пушење у другој половини трудноће неопходно за смањење ризика од прееклампсије.

Свака студија испитивања ефеката пушења у трудноћи ослања се на стопе употребе дувана, а то може бити извор пристрасности у овим студијама.

Без обзира да ли пушење или непушење штити од прееклампсије, јасно је да свака стратегија која помаже у редукцији стопе пушења у трудноћи мора да остане приоритет јавног здравља.

### **1.2.6. Животни стил**

Донедавно, препоручено је да труднице повећавају калоријски унос и редукују своје физичке активности током трудноће. Нове смернице, међутим, препоручују редовне вежбе у трудноћи; као превентиву у спречавању дугорочне гојазности и једног од корисних ефеката смањења ризика од прееклампсије. Познато је да физичка активност смањује ризик од хипертензије код негравидних жена, док су маркери инсулинске резистенције и ендотелијалне дисфункције повишени код прееклампсије, а такође смањени физичком активношћу. Физичка активност може бити повезана са повећаним оксидативним стресом (63) повећан ризик од прееклампсије, један од потенцијалних патофизиолошких механизма за развој прееклампсије. Као резултат тога, остају конфликтни савети здравствених радника око вежби током трудноће, а неке жене су забринуте због потенцијално штетних ефеката енергичног вежбања на фетус.

Преглед литературе у овој области доводи до препорука Америчког колеџа за акушерство и гинекологију (*ACOG*) да у одсуству медицинских или опстетричких компликација труднице могу 30 минута дневно упражњавати умерене вежбе (67). Слично, смернице *NICE* констатују да "почетак или настављајући умерен ток вежбања није повезан са негативним исходом" (68). Даље, у току су велике проспективне студије, чији су резултати потребни пре него што лекари могу дати дефинитивне

смернице о оптималном трајању и врстама вежби током трудноће.

### **1.3 Скрининг тестови за прееклампсију**

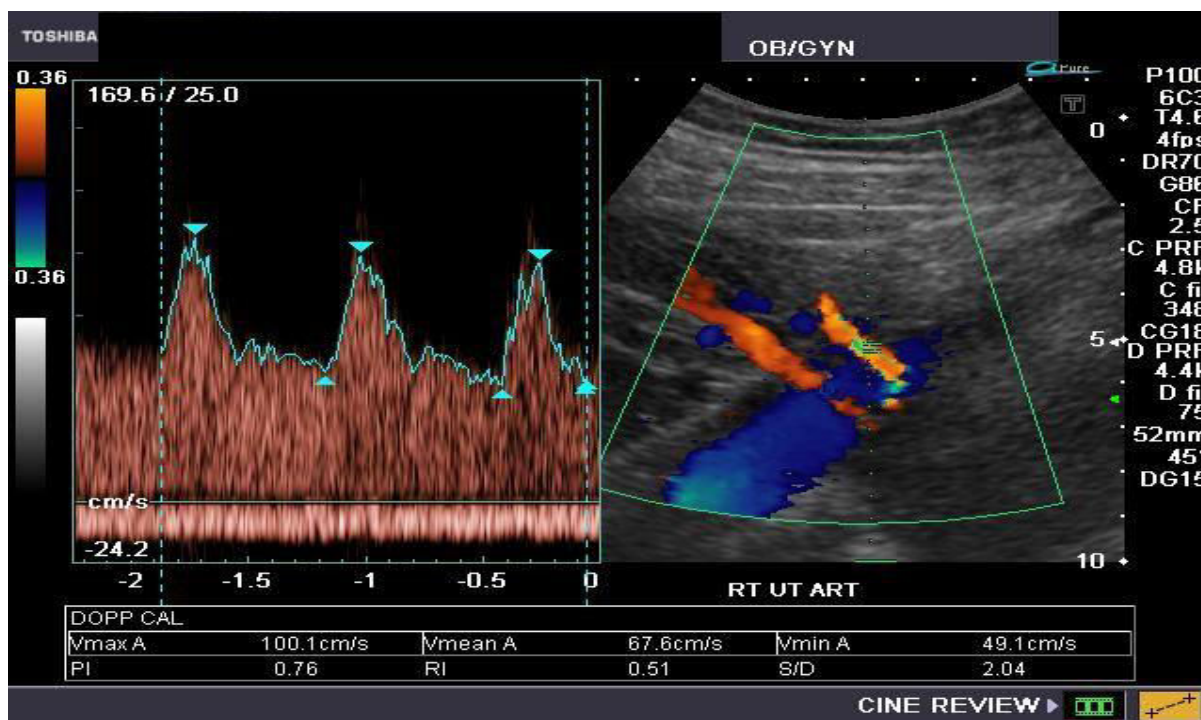
Кроз клиничке студије урађено је много скрининг тестова за предвиђање прееклампсије, преиспитаних у публикацијама Светске здравствене организације (73). Додатни преглед предиктивних тестова, укључујући и преглед превентивних интервенција, биохемијских и клиничких параметара и њихово економско моделирање, објављено је од стране Националног института за здравствена истраживања Велике Британије (74).

#### **1.3.1 Доплер утерусне артерије**

Појава ултразвука представља револуцију у пракси акушерства у последњих 50 година, нудећи прозор у утерус, кроз који се може оцењивати анатомска структура фетуса. Новије студије о протоку крвних судова мајке и фетуса додатно су обезбедиле корисне информације, омогућавајући процену физиологије фето-матерналне јединице. Ултразвучни преглед је неинвазиван, прихватљив за пацијента и може се вршити у исто време код скрининга аномалија. Проучавана је улога доплера у скринингу фето-матерналног исхода.

##### **1.3.1.1 Доплер вредности нормалне трудноће**

Код негравидних жена постоји брз успон и пад у протоку утерусних артерија током систоле и “notch” (зарез) у опадајућем таласу почетком дијастоле. Адаптација спиралне артерије почетком трудноће важан је корак у регулисању и одржавању перфузије плаценте. Смањење отпора спиралних артерија, као резултат ремоделирања у трудноћи, може се видети у доплер студији утерусне артерије, повећаног дијастолног протока са континуираним протоком широм дијастоле и губитак дијастолног “notch”-а од 20. до 24. гестацијске недеље (Слика 5. ) (75). Ове промене могу да се квантификују показујући промене у индексу отпорности (*RI, maximum-minimum velocity*/максимална брзина) и индексу пулсатилности (*PI, maximum-minimum velocity*/средња брзина) утерусних крвних судова, који се смањују код нормалне трудноће између 8 и 18 гестацијских недеља.



Слика 5. Бифуркација утерине артерије (нормалне анатомске варијанте утерине артерије) (75)

### Доплер истраживања код прееклампсије

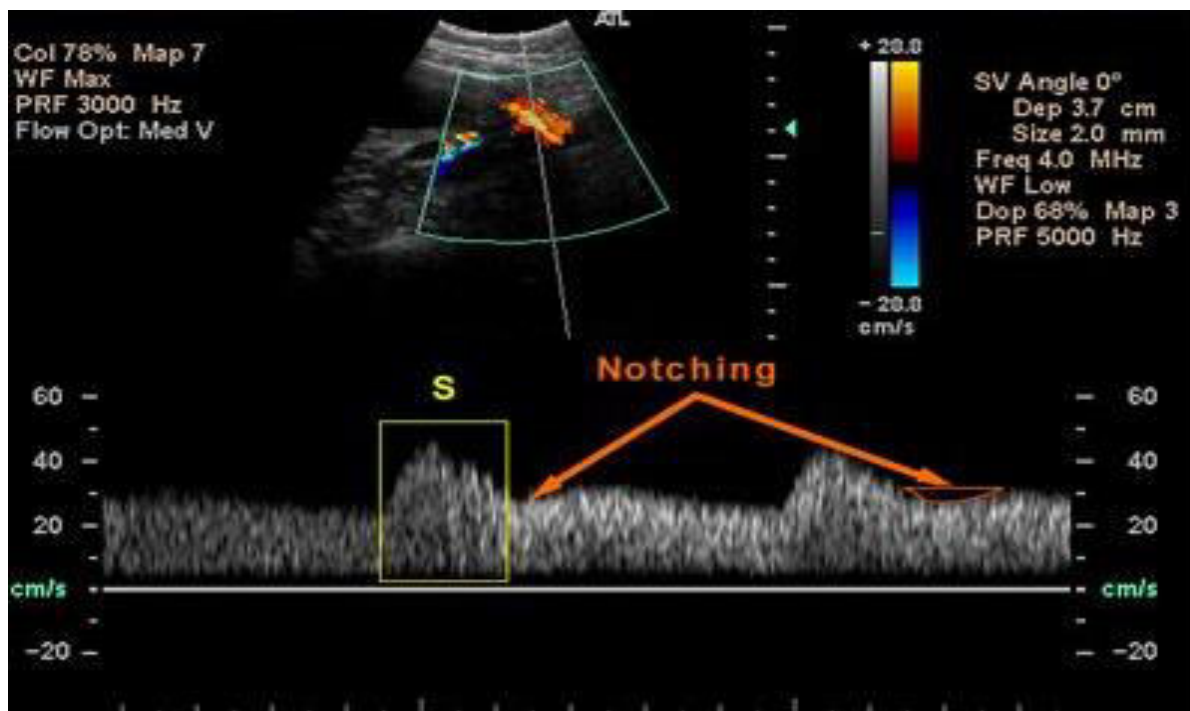
У прееклампсији се очекује ремоделовање спиралних артерија; спирална артерија задржава мишићни еластични слој, а импеданса протока крви остаје иста. Ова патолошка отпорност плацентарног протока може се детектовати доплером утерусних судова, као могућност за откривање жена у опасности, не само од прееклампсије, него и од рестрикције раста плода. Већина истраживања је фокусирана на *cut-off* вредности *RI* или *PI* коришћењем перцентиле, или дијастолног "notch-a".

Абнормалности откривене доплером у првом и другом триместру трудноће доказују повезаност са прееклампсијом. Абнормалности се могу детектовати већ од 12. гестацијске недеље; за жене са абнормалним протоком у првом триместру тестирања фактор ризика (*LR*) за развој прееклампсије је око 5, док нормалне протоке имају *LR* од 0,5 (75). Иако овај однос остаје у другом триместру трудноће, оптимално време за обављање снимања је и даље неизвесно.

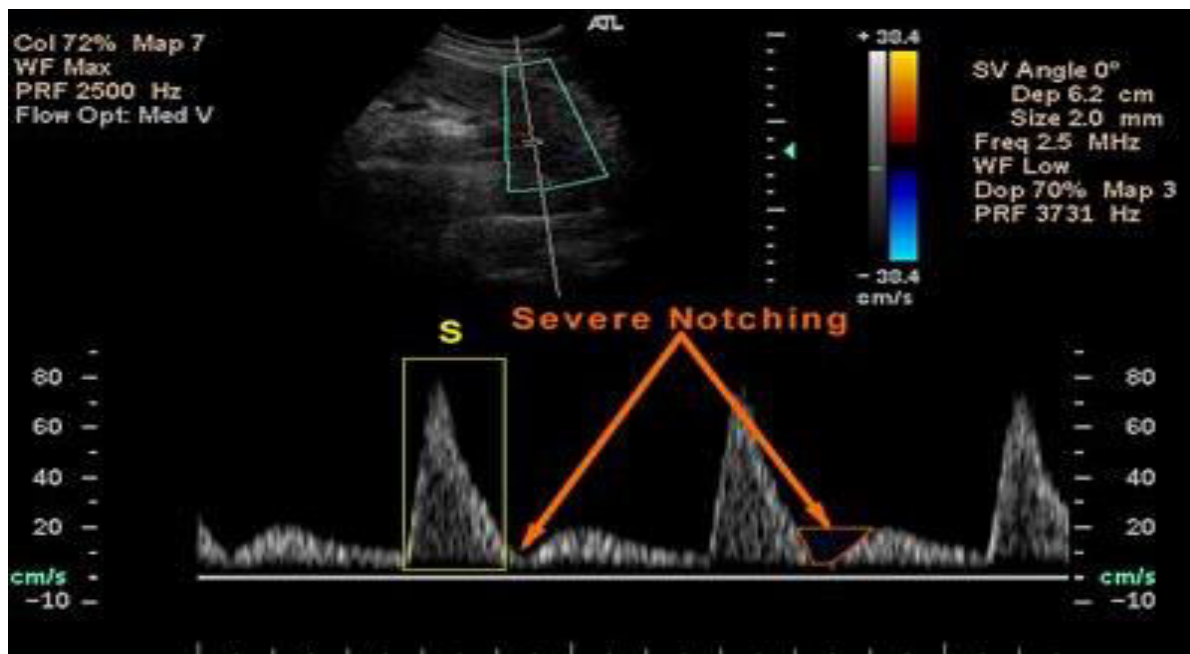
Као резултат мета-анализе, аутори су закључили да се ултразвучним снимањем тачније предвиђа прееклампсија у другом триместру трудноће него у првом, јер је лажно позитивна стопа релативно висока, па се не може оправдати за скрининг код жена са ниским ризиком.

Генерално, комбинације ових истраживања матерналног фактора ризика, или анализа серумских маркера, као што су анти-ангиогени фактори, могу бити клинички

најкориснији у предикцији прееклампсије (77).



*Слика 6. Илустрација NOTCHING-а са нормалним Resistance Index-ом утерине артерије. Присуство notch места код пацијента са ризиком за неповољни неонатални исход*



*Слика 7. Илустрација NOTCHING-а са абнормалним Resistance Index-ом утерине артерије. Комбинација ових налаза код пацијената повећава ризик од неповољног неонаталног исхода.*

## Мерење крвног притиска

Иако је мерење крвног притиска од суштинског значаја за детекцију хипертензивних поремећаја у трудноћи, остаје да се види да ли мерење крвног притиска у првом или другом триместру може предвидети код којих ће се жена проблеми развијати касније. Повећани дијастолни крвни притисак повезан је са повећаним ризиком од прееклампсије (12), али су студије, користећи процену крвног притиска у првом или другом триместру за предвиђање прееклампсије, објавиле лажно позитивне стопе у распону 7-52% и стопе детекције у распону 8-93% (78). Врло је вероватно да се ове разлике односе на разлике анализиране популације, различите технике које се користе за мерење крвног притиска, као и на различите дефиниције прееклампсије.

Мета-анализа од 34 студије оцењује улогу систолног притиска (*SP*), дијастолног притиска (*DP*), средњег артеријског притиска (*MAP*) и повећање крвног притисака у првом или другом триместру трудноће код жена са ниским или високим ризиком (79). Потврђено је да је *MAP* супериоран у односу на *SP*, *DP* и повећани крвни притисак између првог и другог триместра трудноће у предвиђању прееклампсије;  $MAP \geq 90$  mmHg у другом тромесечју повезан је са позитивном вероватноћом од 3,5 за прееклампсију и негативни фактор (*likelihood ratio*) од 0,46.

## Активација симпатичког нервног система

Будући да је у великој мери васкуларни тонус одређен симпатичким нервним системом, предложено је да активност симпатичке вазоконстрикције може бити важна у регулисању повећане периферне отпорности код прееклампсије. Индиректан доказ овог удружења обезбеђује Methyl dopa, лек који делује на смањење централног симпатичког одлива крви, који је раније био лек избора код хипертензивних поремећаја у трудноћи. Катехоламини у плазми такође су повишени у прееклампсији, али су они неосетљиви маркери активности симпатичког нервног система и њихови нивои су под утицајем неколико различитих фактора. Вероватно да је повећање васкуларне резистенције у прееклампсији због бар делимичног повећања вазоконстрикторне активности симпатикуса (82).

## Испитивање функције ендотела

Сматра се да је васкуларни ендотел одговоран за многе физиолошке промене код нормалне трудноће, као што су смањење крвног притиска и периферног отпора, промене које су у великој мери регулисане азот оксидом. Прееклампсија је повезана са вазоконстрикцијом матерналних судова, а дисфункција ендотела има кључну улогу у патогенези. Детекција ендотелне дисфункције је и даље тешка; златни стандард за мерење функције ендотела је ангиографски одговор на интра-артеријске инјекције ацетилхолина. Овај метод је очигледно сувише инвазиван да би се користио у великим

клиничким студијама, док се већина других метода за процену ендотелне функције не може безбедно користити у трудноћи. Потребне су мање инвазивне методе за детекцију ендотелне дисфункције које су безбедне у трудноћи и могу се примењивати у великим размерама.

### **Основна имунологија**

Имуни систем човека може се поделити на урођен и стечени имунитет. Урођени имунитет обезбеђује брзу и прву линију одбране против инвазије микроорганизма. Главне ћелије природног имунитета су макрофаге, ћелије природне убице и гранулоцити: маст ћелије, неутрофили, еозинофили и базофили.

Ове ћелије препознају микроорганизме својим рецепторима за препознавање (ПРРС) и реагују путем фагоцитозе на микроорганизме, уништавајући инфициране ћелије помоћу адаптивног имуног одговора (84). Имуне ћелије иницирају имуне одговоре и усмеравају адаптивни имуни одговор како би помогле адаптивном имуном одговору код уклањања патогена. Потребно је 4-7 дана да иницијални адаптивни имуни одговор ступи на снагу, а за то време, урођени имуни одговор има критичну улогу у контроли инфекције (85).

Активирани макрофаге и НК-ћелије луче цитокине и хемокине, који иницирају инфламаторни одговор и помажу уништавању фагоцитираних честица. Поред тога, макрофаге имају способност да представе антигене из фагоцитираних честица.

Адаптивни имунитет реагује спорије од урођеног имунитета, али има дуже еволуирани антиген-специфични заштитни одговор, као што је производња антитела и ћелијски посредовани имунитет (86).

Ћелије укључене у адаптивни имунитет су Б- и Т-лимфоцити и ове ћелије су такође одговорне за имунолошку меморију. Б-лимфоцити који су укључени у хуморалној одбрани од екстрацелуларних антигена производе специјализована антитела након стимулације. Поред тога, ове ћелије имају капацитет да представе антигене на Т-ћелијама. "Помоћни" Т-ћелијски одговор је потребан за Б-ћелијску пролиферацију и диференцијацију према протеинским антигенима. Т лимфоцити, са  $\alpha\beta$ -рецепторима, имају ћелијски-посредован одговор на страном антигену представљен на људске леукоцитне антигене, ХЛА (87).

Т-ћелије уништавају интрацелуларне патогене убијањем инфициране ћелије и активирањем макрофага, где посредује Тх1 подгрупа. Међутим, Т-лимфоцити, такође, имају централну улогу у уништавању екстрацелуларних патогена активирањем В-ћелија и то је специјализована улога друге подгрупе ЦД4 + Т-ћелија, под називом Тх2 ћелије. Само неколико антигена са посебним својствима могу сами да активирају Б-лимфоците. Већина антигена захтева пратећи сигнал Т-помоћних ћелија пре него што стимулишу В-ћелије да се умножавају и диференцирају у ћелије које луче антитела (88).



*T*-лимфоцити преко  $\alpha\beta$ -рецептора даље су подељени на ЦД4 + *T*-помоћне ћелије и ЦД8 + цитотоксичне *T*-ћелије, у зависности од врсте антигена за препознавање. Цитотоксичне *T*-ћелије посредују својом функцијом преко "пристајања" на ћелије, представљајући јаки пептидни антиген ХЛА класе II и индукују апоптозу ћелије. *T*-помоћне ћелије усмеравају реакције на друге ћелије од урођеног и адаптивног имуног система више него што саме учествују у имуној реакцији. Оне препознају антигене презентоване у молекулу ХЛА II класе на антиген-презентујућим ћелијама (АПЦ). Код *T*-помоћних ћелија оне вежбају своје ефекторске функције на другим имуним ћелијама по секрецију цитокина и на различите врсте цитокина имају различите функције (89).

### **Tx1/Tx2 реакције и цитокини**

Одговор *T*-помоћних лимфоцита присутних у имуном систему човека може се поделити у две одвојене и контрабалансне реакције, у зависности од врсте цитокина који су произведени. Људска ЦД4 + *T* лимфоцити ланцају цитокине за два различита профила, односно, *T*-помоћни (Tx) тип 1 и тип 2 (Tx2) одговор (90-92). Међутим, овај Tx1/Tx2 концепт, првобитно описан код мишева (93), не разликује се много код људи.

Цитокин људских Tx1 ћелија је интерферон (*IFN*)- $\gamma$  и лимфотоксин (*LT*), док су Tx2 ћелије дефинисане преко њихове производње интерлеукина *IL*-4, *IL*-5 и *IL*-9. Цитокини произведени од ових *T*-ћелија могу одредити ефекторну функцију, као и учешће у развоју и ширење сваке подгрупе. Тако да, *IFN*- $\gamma$  произведен од стране Tx1 ћелија промовише даљу Tx1 диференцијацију и инхибира Tx2. Tx2 ћелије обрнуто, *IL*-4 произведен од стране Tx2 ћелија доводи до диференцијације заједно са антиинфламаторним *IL*-10, произведеним углавном из активираних макрофага и инхибира активирање Tx1 ћелија. Дакле, Tx1 и Tx2 ћелије појађавају сопствену подгрупу и свака потиће другу. Међутим, имуне ћелије, осим Tx1 и Tx2 ћелија, као и друге ћелије у телу, могу да произведу и друге цитокине. Зато, у општем смислу читавог имуног система, Tx1/Tx2 ћелије називају се респондер тип 1 и тип 2.

Главна функција Tx1 ћелија је цитотоксична одбрана од инфекције, фагоцитно-посредована, посебно са интрацелуларних микроба. Главна функција Tx2 ћелија је имуна реакција *IgE* - посредована еозинофилима/маст ћелијама, као и инхибицијом фагоцитозе (94).

### **Про- и антиинфламаторно стање током прееклампсије**

Исто тако, као за студије Tx1 и Tx2 равнотеже, разликују се студије о антиинфламаторним цитокинима код прееклампсије. Плазма нивои проинфламаторних цитокина *IL*-6 и ТНФ- $\alpha$  повећани су током прееклампсије у односу на нормалну трудноћу (95-97), мале разлике су виђене за *IL*-1 $\beta$  и *IL*-10. Поред тога, *Kupferminc* и сарадници су 1996. године доказали повећани ниво *IL*-6 у плазми жена са

пreekлампсијом у односу на оне са нормалном трудноћом (98). Насупрот томе, *Al-Othman* и сарадници (99) не наводе разлике у серумским нивоима *IL-6* код пreekламптичних трудноћа у односу на нормотензивне.

Осим тога, студије о нивоу плазме *IL-10* и *TGF-β1* говоре о повећаном нивоу ових маркера током пreekлампсије у односу на нормалне трудноће (100).

Кад се мери производња цитокина у ПБМЦ ћелијске културе супернатанта, *Darmochwal-Kolarz* доказују повећање нивоа *IL-2* и пад нивоа *IL-10* у ПБМЦ код жена са пreekлампсијом у поређењу са женама са нормотензивном трудноћом (101).

*Gratacos* и сарадници су мерили серумски ниво гранулоцита-макрофага-фактор стимулације колонија (ГМ-ЦСФ) и пронађен је смањен ниво током пreekлампсије у односу на нормалне трудноће (102).

### **Имуни баланс у пreekлампсији**

Ранији извештај је показао производњу *TNF-α* у чистом хориокарциному ћелијске линије (Јар и ЈЕГ-3, еквивалент цитотрофобластне ћелије) (103). Поред тога, *Wang* и *Walsh* су нашли повећани ниво *TNF-α* код пreekламптичне плаценте у односу на плаценте из нормалних трудноћа. Ови налази указују на то да је плацента укључена у производњу *TNF-α* (104).

Исхемије у плаценти у току пreekлампсије такође могу довести до производње и ослобађања цитокина у циркулацији мајке. Као што је доказано у студији, врло је могуће да исхемија доводи до производње *TNF-α* и *IL-1*. Ови цитокини су способни да доведу до активирања ендотелијалне ћелијске дисфункције.

Апоптотични трофобласт и синциотрофобластне микрочастице константно се мењају из плаценте у току трудноће, са повишеним циркулационим нивоима током пreekлампсије, као што је објавио *Sargent* (2003). Осим тога, могуће је да ове трофобластне ћелије евоцирају имуни одговор код мајке (105). *Neale* и сарадници (106) бележе повећану апоптозу трофобластних ћелијских линија које су биле изложене у серуму пreekламптичне жене, а то опет указује на зачарани круг који укључује трофобласт и системске ефекте током пreekлампсије. Осим тога, прекомерне количине синциотрофобластних микрочастица могу бити узроковане Тх1 активацијом код пreekлампсије. Ове частице имају инхибиторну ендотелијалну функцију и стимулишу проинфламаторне факторе.

## ЦИТОКИНИ

Цитокини су молекули протеинске природе који се везују за рецепторе на површини ћелија активирајући механизме ћелијске пролиферације и/или диференцијације, активације, инхибиције и апоптозе. Различите ћелије продукују цитокине делујући на пролиферацију и диференцијацију других ћелија, а често и на тип ћелија којима и саме припадају. Ћелије са највећим количинама цитокина су леукоцити, мада, поједине цитокине секретује велики број различитих типова ћелија које немају нарочитог удела у имуној реакцији (107). Цитокини које секретују лимфоцити названи су лимфокини, моноцитни и макрофагни цитокини названи су монокини, док су многи лимфокини познати као интерлеукини. Лимфокини својом активношћу врше улогу гласника између имунокомпетентних ћелија, учествујући у одређивању типа, интензитета и брзине имуног одговора.

Подела цитокина на цитокине T<sub>H</sub>1 и T<sub>H</sub>2 групе најчешће је коришћена у настојањима да се истакне стање имунорегулације. T<sub>H</sub>2 ћелије секретују углавном антиинфламаторне цитокине, али и мањи број проинфламаторних (нпр. IL-8), док T<sub>H</sub>1 ћелије секретују углавном проинфламаторне цитокине, али и неке антиинфламаторне (нпр. IL-11). Осим тога, већину цитокина не стварају само T<sub>H</sub>1 и T<sub>H</sub>2 лимфоцити, већ и велики број имунокомпетентних и других нелимфоидних ћелија. Информација о припадности цитокина T<sub>H</sub>1 или T<sub>H</sub>2 групи говори само о ћелијама које представљају доминантни извор посматраних цитокина, као и о њиховој улози у целуларној или хуморалној имуној реакцији. Праву природу неког цитокина веома је тешко сагледати из информације о припадности T<sub>H</sub>1 или T<sub>H</sub>2 групи. Из ових разлога, један број аутора сматра да је подела цитокина на проинфламаторне и антиинфламаторне интересантнија, валиднија и прецизнија, када су у питању феномени гравидарне имунорегулације (108).

Један исти цитокин може да буде продукован од стране различитих типова ћелија. У неким случајевима се заиста ради о продукцији потпуно идентичног молекула од стране различитих типова ћелија, док у другим случајевима (пр. у случају IL-6) различити типови ћелија продукују различите изоформе одређеног цитокина, које се мање или више разликују по молекуларним и функционалним карактеристикама (109).

Цитокини могу показати различите звучне ефекте на један тип ћелија у зависности од услова под којима делују, што се може назвати плејотропним ефектом цитокина. Различити цитокини могу да имају веома сличне, па чак и исте ефекте, опет у зависности од услова под којима делују. Ова особина цитокина се назива редунданција. Цитокини могу узајамно да појачавају сопствене ефекте, тако да је коначни ефекат већи од збира њихових појединачних ефеката, што је познато као синергизам. Насупрот овоме, неки цитокини у заједничком дејству могу да пониште сопствене звучне ефекте, што је познато као антагонизам.

Однос ћелија које луче цитокине, ћелија на које цитокини делују и самих цитокина, може се описати као паракрини и аутокрини. Ако секретирани цитокин делује на саме ћелије које га секретују, ефекат се дефинише као аутокрини. Уколико излучени цитокин делује на друге ћелије у непосредној околини, ефекат се дефинише као паракрини. Један од неуобичајених ефеката цитокина је ендокрини ефекат *IL-1*, који својим дејствима на хипоталамус узрокује хипертермију (110).

Све ове особине чине цитокине изузетним и јединственим регулаторним факторима многих биолошких функција као што су имуна реакција, инфламација, хематопоеза, раст, обнављање, пролиферација, апоптоза, диференцијација, активација или инхибиција ћелије.

Постоји велики број публикација које недвосмислено указују на пресудну улогу цитокина у регулацији процеса као што су овулација, нидација, плацентни раст и диференцијација плацентних ткива, ембрионални и фетални раст, успостављање и одржавање гравидарне имунорегулације, матурација феталних плућа, припрема доњег сегмента грлића за порођај, па и сам порођај.

Табела4.

Цитокини продуковани из		Главне функције	Функционалне класе	Референце
<b><i>IL-1<math>\beta</math></i></b>	Моноцити/макрофаге, Ендотелијалне ћелије, неутрофиле и остале	Активирају Т- лимфоците стимулишући продукцију <i>IL-12</i> и експресију <i>IL-2</i> . В-ћелијску пролиферацију и повећавају синтезу имуноглобулина. Интеракција са <i>CNS</i> -ом изазива летаргију, поспаност, треску и анорексију. Изазива продукцију из <i>TNF-<math>\alpha</math></i> и <i>IL-6</i> . Induces the gene expression for PLA <sub>2</sub> and COX-2, which leads to PGE <sub>2</sub> and leukotriene synthesis.	Про-инфламаторни цитокин	( <i>Borish</i> и <i>Steinke</i> 2003, <i>Dinarello</i> 2000)
<b><i>IL-2</i></b>	Активирани Т-лимфоцити	Изазивају експанзију клоналних Т-лимфоцита., фактор раста за Т-ћелије,активирају ћелије убице, В- лимфоците, цитотоксичне Т-ћелије и макрофаге	Про-инфламаторни	( <i>Borish and Steinke</i> 2003, <i>Romagnani</i> 2000)
<b><i>IL-4</i></b>	Тх2 лимфоцити, В-лимфоцити, еозинофили, базофили, стромалне ћелије, маст ћелије	Утичу на развој <i>Th2</i> лимфоцита, регулацију <i>Th1</i> одговора,садрже одговор на алергију, активирају промене IgE и IgG4 у В-лимфоците.  Делују на развој Т- лимфоцита, диференцијацију и одржавање.  Подстичу развој <i>MHC</i> класа II молекула и CD23 експресију на макрофаге,потискују моноцит/макрофагну продукцију на <i>IL-1</i> , <i>IL-6</i> , <i>IL-8</i> , <i>IL-12</i> , <i>TNF-<math>\alpha</math></i> и <i>MIP-1<math>\alpha</math></i> . Изазивају експресију <i>VCAM-1</i> на ендотелијалним ћелијама	Тх2	( <i>Borish</i> и <i>Steinke</i> 2003, <i>Opal</i> и <i>DePalo</i> 2000)
Цитокини продуковани из		Главне функције	Класе	Референце

<b>IL-6</b>	Мононуклеарних фагоцита, Т- и В-лимфоците	Диференцијацију В-ћелија и матурацију имуноглобулинских секреторних ћелија; врше девијацију Т-ћелијске активације, раста и фибробласта, ендотелијалне диференцијације; слично делује као IL-1, иако инхибира ћелије, хепатоците и остале, <i>TNF</i> , <i>IFN-γ</i> , <i>GM-CSF</i> и <i>MIP-2</i> синтезу и изазива протеински одговор у активној фази.	Плејотропне цитокине Имају анти и про-инфламаторно дејство	( <i>Borish and Steinke</i> 2003, <i>Opal and DePalo</i> 2000)
<b>IL-8 (CXCL8)</b>	Мононуклеарних фагоцита, ендотелијалне и епителијалне ћелије, Т-ћелије, еозинофиле, неутрофиле, фибробласте и хепатоците.	<i>PMN</i> хемоатакцију. Стимулишу неутрофилну дегранулацију, Респираторни одговор и адхерирање ендотелијалних ћелија <i>CD11b/CD18</i> .	Про-инфламаторно	( <i>Borish and Steinke</i> 2003, <i>Opal and DePalo</i> 2000)
<b>IL-10</b>	Моноците, <i>T helper</i> лимфоците, В-лимфоците, цитотоксичне Т-ћелије и маст ћелије <i>cells and mast cells</i>	Инхибира продукцију <i>IFN-γ</i> и <i>IL-2</i> од <i>Th1 lymphocytes</i> и <i>IL-4</i> и <i>IL-5</i> у <i>Th2</i> лимфоците. Инхибира продукцију <i>IL-1β</i> , <i>IL-6</i> , <i>IL-8</i> , <i>IL-12</i> и <i>TNF-α</i> од <i>NK-cells</i> . Инхибира моноцит/макрофаг продукцију у <i>IL-1</i> , <i>IL-6</i> , <i>IL-8</i> , <i>IL-12</i> , <i>TNF-α</i> , <i>GM-CSF</i> , <i>MIP-1α</i> и <i>MIP-2α</i> . Инхибира продукцију <i>CD23</i> , <i>ICAM-1</i> и <i>B7</i> експресију. <i>B7</i> инхибија је примарно одговорна за инхибицију продукције <i>Th1</i> и <i>Th2</i> цитокина. <i>IL-10</i> инхибира цитокине везане за ћелијски имунитет и алергијски одговор, док у исто време стимулише хуморални и цитотоксични имуни одговор.	Главно анти-инфламаторно	( <i>Borish and Steinke</i> 2003, <i>Opal and DePalo</i> 2000)

## **Интерлеукин-1**

Интерлеукин-1 је заједничко име за два посебна протеина *IL-1a* и *IL-1b*, који су први у низу велике породице регулаторних цитокина названих интерлеукини (111). Овај цитокин, заједно са *IL-8*, игра важну улогу у регулацији акутног инфламаторног процеса (112). Продукција *IL-1* директно је повезана са почетком запаљенске реакције, у којој и сам учествује као типични проинфламаторни цитокин (113). Биолошка улога *IL-1* није везана само за запаљенске процесе. Он се појављује као фактор обликовања и ремоделирања костију, регулатор секреције инсулина, регулатор апетита, пирогени фактор, регулатор хемопоезе, стварања реактаната акутне фазе, а показује и протективне ефекте код тровања и радијације (114).

С обзиром на различите ефекте које показује на различитим ћелијама и ткивима, *IL-1* има већи број алтернативних имена из времена када се мислило да су различити феномени последица различитих регулаторних фактора. Алтернативна имена за *IL-1* из старије литературе, која веома пластично описују многоструке ефекте *IL-1*, су: лимфоцитни активирајући фактор, ендогени пироген, катаболин, хемопоетин-1, фактор инхибирања раста меланома и активирајући фактор остеокласта.

*IL-1* секретује велики број ћелија у циљу регулисања многих процеса, укључујући и локалну инфламацију. Ћелије које луче *IL-1a* укључују астроците, фибробласте, хепатоците, кератиноците, алвеоларне ћелије, Т лимфоците, еозинофилне гранулоците, дендритичне ћелије, макрофаге и моноците. *IL-1b* луче астроците, НК ћелије, макрофаге и моноците, ендотелне ћелије, кератиноците, мегакариоците, тромбоците, остебласте, трофобластне ћелије и Т лимфоците (110-113).

Постоје два типа рецептора за *IL-1*, означени су као *IL-1 RI* и *IL-1 RII*, са различитим афинитетом за *IL-1a* и *IL-1b*. *IL-1 RI* има већи афинитет за *IL-1a*, док *IL-1 RII* има већи афинитет за *IL-1b* (115). Рецептори за *IL-1* су откривени на астроцитима, хондроцитима, ендотелним ћелијама, фибробластима, кератиноцитима, неуронима, ооцитима, панкреасним В-ћелијама, ћелијама глатког мишићног ткива, трофобластним ћелијама и Т лимфоцитима (108).

Главни извор *IL-1* су моноцити и макрофаге, стимулирани запаљенским узрочницима као што су бактерије или имуно-комплекси. Прва реакција за ослобађање *IL-1* долази од самих макрофага, у смислу њихове активације и од капиларних ендотелних ћелија, које почињу са експресијом адхезионих молекула и излучивањем хемокина (116,117). Хемокини условљавају хемотаксу мононуклеарних и полиморфонуклеарних ћелија према ендотелним ћелијама које их излучују, експримирани адхезиони молекули на ендотелним ћелијама омогућавају везивање моно- и полиморфонуклеара за зид капилара и њихов пролазак кроз зид капилара до места запаљења. Осим тога, *IL-1*, заједно са макрофагалним *IL-12*, индукује продукцију *IFN- $\gamma$*  из НК ћелија, *IFN- $\gamma$*  са своје стране специфично стимулише макрофаге и њихову експресију *MHC* антигена (116,117). Једна од најважнијих функција *IL-1* у активацији имуног одговора је

стимулација Tх1 и Tх2 лимфоцита, па самим тим и започиње каскада целуларног и хуморалног имуног одговора (118).

### *УЛОГА IL-1 у трудноћи*

Иако спада у проинфламаторне цитокине, *IL-1* нема јасно дефинисане негативне ефекте на исход трудноће, као што је то случај са *IL-2*, *IL-12*, *THF* и *IFN-а*. Ово је вероватно последица паралелне стимулације секреције цитокина Tх1 групе и цитокина Tх2 групе (119).

Неки аутори доказују највећи значај *IL-1* у процесима нидације, плацентације и контроле трофобластне инвазије. Познато је да ћелије бластоциста луче мале количине *IL-1*, који највероватније, преко простагландинских механизма, иницирају формирање мале циркуларне запаљенске зоне на месту будуће нидације бластоциста, што је први и неопходни корак према успешној нидацији. Осим тога, *IL-1* стимулише излучивање васкуларног ендотелијалног фактора раста (*VEGF*), који, са своје стране, стимулише ангиогенетичке процесе у зони нидације, што вероватно олакшава нидацију и исхрану још увек не васкуларног концептуса (113). Улога *IL-1* у погледу контроле трофобластне инвазије одвија се преко стимулације децидуалних *HK* ћелија, које под утицајем *IL-1* секретују фактор инхибиције леукемије (*LIF*).

Осим наведених ефеката, неспорно је доказана улога *IL-1* у процесима као што су овулација, цервикална дилатација, порођај и нарочито превремени порођај (120). Хориоамнионитис је као етиолошки фактор присутан у око 23% превремених порођаја. Повећана концентрација *IL-1*, *THF-а*, *IL-8* и *IL-6* у плодовој води нађена је код већине дијагностикованих хориоамнионитиса. Сматра се да је овакав цитокински статус директна последица запаљења плодових овојака, што је повезано са повећаном продукцијом простагландина под утицајем *IL-1*. Давање *IL-1b* гравидним резус мајмунима ефикасно покреће порођајне механизме, чак и пре термина. Сматра се да *IL-1b* стимулише синтезу и секрецију простагландина који покрећу контракције материце. Да је овај механизам заиста посредован простагландинима, говори нам податак да индометацин ефикасно потискује ефекат третмана гравидних резус мајмуна *IL-1b* (121,122).

*IL-1* представља један од фактора покретања механизма превременог порођаја. Интраамнијални *IL-1* има позитивно дејство на синтезу сурфактанта, тако да се у случајевима хориоамнионитиса, паралелно одвијају процеси убрзане плућне матурације фетуса и његове припреме за превремено рађање (123).

*IL-2* је је гликопротеин молекулске тежине 15-18kDa произведен од Tх1 ћелија. Одређивање нивоа *IL-2* у серуму даје детаљнији увид у неколико патолошких стања, као што су: рак, инфективне болести, одбацивање трансплантата, мултипла склероза, реуматоидни артритис, системски лупус еритематозус и дијабетес тип 1.



*IL-2* је кодиран од стране једног гена који се налази на к26-28 региону у хуманом хромозому 4, а продукују га тимоцити, *gdT*, *B*, *CD4 + CD8 +* и *abT* лимфоцити, неурони и астроцити (124). Постоји неколико изоформи рецептора за *IL-2* и обично се обележавају као *IL-2R*, *IL-2Ra* и *IL-2Rb*. Афинитет ових рецептора за *IL-2* је различит; највећи афинитет показује *IL-2Rb (CD122)* изоформа рецептора која је карактеристичина за активираних *CD4* и *CD8* лимфоците и *HK* ћелије. Стимулатор је *T*, *HK* и *B* ћелијског раста и диференцијације, врло слично на *IL-15*. Степен експресије је под контролом, пре свега, осталих цитокина простогландина неких хормона, антигена и сл.

*IL-2* је лимфокин који се примарно синтетише од стране *Tx1* ћелија, које су активирани и стимулирани митогенима или комплексом антигена *MHC* на *APC* (124). Показано је да *IL-2* стимулише раст и диференцијацију *B* ћелија, природних убица (*HK* ћелије), лимфоцитима активираних (*LAK*) ћелија, моноцита/макрофага и олигодендроцита. Овако активисане *CTL* и *HK* ћелије називају се *Lymphocyte Activated Killer (LAK)* ћелије (125).

Осим тога, паракрина улога *IL-2* је садржана и у стимулацији клонске експанзије, односно пролиферације и диференцијације специфичног клона *CTL*, који је неактиван специфичним антигенским сигналом, тако да се може рећи да и *IL-2* представља костимулирајући активатор клонске експанзије *CTL*, будући да је овај феномен неопходан антигенски сигнал. С обзиром да *HK* ћелије не идентификују антигене специфичним механизмима, *IL-2* је једини пролиферативни и активациони сигнал за *HK* ћелије. Мада се зна да *Tx2* лимфоцити не синтетишу *IL-2*, потврђен је позитиван утицај *IL-2* на стварање неких типова имуноглобулина (126). Ово свакако значи да *IL-2*, поред стимулације *B* лимфоцита, у одређеној мери стимулише и *Tx2* лимфоците и на тај начин доприноси снажнијем хуморалном имуном одговору, односно већој продукцији антитела. Остале ћелије, као што су неутрофили и моноцити, такође показују повећану активност после експозиције *IL-2* (127,128).

### УЛОГА *IL-2* у трудноћи

Иако модерна схватања улоге *IL-2* у трудноћи подразумевају паралелну акцелерацију *Tx1* и *Tx2* одговора, изгледа да су ефекти *IL-2* на *Tx1* одговор доминантни, тако да *IL-2* има негативан утицај на трудноћу. У прилог овом тврђењу иду експериментални радови на анималним моделима, где је третман *IL-2* алогравидних мишева и пацова у раној трудноћи довео до губитка 89-100% плодова путем индукције побачаја или ресорпције плаценте и плодова (129).

Имунски механизми који посредују у развијању драстичних ефеката *IL-2* на судбину трудноће највероватније су садржани у активацији децидуалних *CTL* и *HK* ћелија. Третман алогравидних животиња индометацином у раној трудноћи има исте последице по судбину трудноће, а механизми акције су скоро идентични као при третману *IL-2*.

Ови подаци указују на значај трофобластних и децидуалних простагландина као важних инхибитора секреције *IL-2* у трудноћи. Интересантан је податак да акцелерација имуног одговора *IL-2* у трудноћи доводи до пропадања алогене, што наводи на закључак да су за побачај посредован имуним механизмима неопходни предуслови *МНС* инкопатибилности и акцелерација *Tx1* типа имуног одговора (129-132).

Након активације децидуалних *CTL* и *НК* ћелија *IL-2*, долази до инфилтрације ових ћелија у постелична ткива и иницирања цитолизе трофобластних ћелија. Већина аутора сматра да пропадање трофобластних ћелија у *CTL* и *НК* посредованој цитолизи изазивају апоптотички механизми. Продором у постеличне крвне судове, *CTL* и *НК* ћелије започињу класичну реакцију одбацивања алоимунских ендотелних ћелија, доводе до тромбозе постеличних крвних судова и прекида фетоплацентне циркулације (130-132).

Повећана *IL-2* активност у другој половини трудноће најчешће доводи до развијања преклампсије или еклампсије, превременог порођаја и застоја у расту плода. Алварез-де-ла-Роса и сар. наводе значајно веће концентрације *IL-2* и солубилног *IL-2R* у матуралном серуму код жена које су се породиле пре термина, него код оних код којих се порођај догодио у термину (133).

### ***Интерлеукин-4***

Интерлеукин-4 спада у *Tx2* лимфокине. Најважнији део продукције овог лимфокина представљају активирани *Tx2* ћелије. Најизраженије, а вероватно и примарно дејство *IL-4* је снажно подстицање хуморалног крака имуне реакције. Због овог својства он се раније називао и фактором стимулације раста *B* ћелија (БЦГФ)(134). Ефекти *IL-4* на *B* ћелије углавном су садржани у стимулацији пролиферације, диференцијације и продукције антитела. *IL-4* је нарочито активан у стимулацији секреције *IgE* антитела и осталих субкласа које учествују у алергијским реакцијама. Један од слабије проучених, али дефинитивно потврђених ефеката *IL-4* на *B* лимфоците и макрофаге, је стимулација експресије *МНС* антигена класе II, што је вероватно у функцији квалитетније интерцелуларне комуникације.

### ***УЛОГА IL-4 у трудноћи***

Ниво овог лимфокина у периферној крви здравих трудница прогресивно се смањује током трудноће, што није уобичајена појава за цитокине *Tx2* групе. Серумске вредности *IL-4* се постепено повећавају 6-11 месеци после порођаја (135). *IL-4* је доказан на ткивима трофобласта у свим фазама развоја постелице и за разлику од *IL-3*, трофобласт и синциотиотрофобласт експримирају рецепторе за *IL-4* (136,137).

Осим имунорегулаторних функција *IL-4*, потврђена је и његова улога у регулацији хормонског статуса у трудноћи. *IL-4*, *IL-6* и *IL-7* снажно стимулишу трофобластну продукцију хЦГ и на тај начин подстичу синтезу прогестерона из жутог тела (138). Са друге стране, прогестерон својим директним утицајем на Тх2 ћелије стимулише продукцију *IL-4*, *IL-5*, *IL-6* и на тај начин затвара циклус међусобне стимулације продукције прогестерона и цитокина Тх2 групе.

### **Интерлеукин-6**

Моноцити, макрофаге, трофобласт и ћелије костне сржи секретују *IL-6*, али најзначајније количине овог цитокина долазе из Тх2 ћелије. *IL-6* стимулише пролиферацију В лимфоцита и њихово сазревање у ћелијама плазме, као и продукцију антитела. Диференцијација ћелија мијелоидне лозе је скоро немогућа без *IL-6*. Због своје улоге у инфламаторној каскади и способности стимулације хепатоцитне продукције и секреције протеинских медијатора запаљенске реакције, назван је фактором хепатоцитне стимулације (139). Осим ових ефеката, *IL-6* снажно подстиче синтезу глукокортикоида у надбубрежним жлездама. Иако спада у антиинфламаторне цитокине, дејства *IL-6* су веома слична *IL-1*, *IL-2* и *IFN-γ*. *IL-6* не подстиче секрецију цитокина, али повећава осетљивост имунокомпетентних ћелија на остале цитокине, највероватније утицајем на број и афинитет цитокинских рецептора. Продукција и секреција *IL-6* се увек повећава у акутној фази запаљења, а као најважнији стимулатори продукције *IL-6* помињу се *IL-1* и *TNF-α* (140).

Читав спектар различитих утицаја *IL-6* на разне ћелије јасно указује на велику активност и важност овог цитокина у регулацији имунског одговора и запаљенским реакцијама. И поред тога што спада у групу Тх2 цитокина, *IL-6* подједнако помаже раст и нарочито диференцијацију Т и В лимфоцита. Због ових ефеката, у литератури га често називају фактором диференцијације цитотоксичних Т лимфоцита или фактором диференцијације и стимулације В лимфоцита (141). Ефекти *IL-6* су многобројни и хетерогени, па се са правом поставља питање јесу ли то ефекти једног молекула или читаве групе сличних молекула. Новија истраживања говоре о постојању читаве серије *IL-6* сличних молекула, који се сада називају "породица *IL-6* цитокина" (139).

*IL-6* је протеин изграђен од 184 аминокиселина и по својој структури веома је сличан леукемији инхибиторном фактору (*LIF*), онкостатину-М (ОСМ) и *IL-11*. Рецептор за *IL-6* је трансмембрански гликопротеин и експримира га велики број ћелија као што су Т и В лимфоцити, неутрофилни и еозинофилни гранулоцити, моноцити, мегакариоцити, нервне ћелије, хепатоцити, остеобласти, ћелије великог броја епитела, чак и адипоцити (139-141).

## УЛОГА *IL-6* у трудноћи

*IL-6* је један од најактивнијих цитокина у трудноћи. Велики број децидуалних имунокомпетентних ћелија продукује *IL-6*, највише *Tx2* ћелије, *HK* ћелије и моноклеарне ћелије (142). Цитотрофобласт и синциотиотрофобласт експримирају рецепторе за *IL-6*, а саме ћелије ових ткива реагују на *IL-6* појачаном пролиферацијом (109,137). Од свих цитокина који стимулишу пролиферацију цитотрофобласта, *IL-6* показује највећу активност. С обзиром да спада у групу *Tx2* цитокина, ниво секреције *IL-6* значајно се повећава у трудноћи. Труднице са *РСА* показују значајно нижи ниво секреције овог цитокина, било да се ради о базалној секрецији или митогенима индукованој ин витро секрецији (136). Претпоставља се да је улога *IL-6* у трудноћи стимулација и обезбеђивање преваге *Tx2* типа над *Tx1* типом имуног одговора. *IL-6* у трудноћи гради својеврсни систем сигурносног механизма у контроли *Tx1/Tx2* баланса, због своје особине да представља јаку карику између *Tx1* и *Tx2* одговора. Наиме, цитокини *IL-1b* и *ТНФ* подстичу и контролишу секрецију *IL-6*, па у случајевима акцелерације *Tx1* типа одговора и повећања секреције *IL-1b* и *ТНФ*-ра, долази до последичне стимулације секреције *IL-6*, који, са своје стране, супримира активност *Tx1* и фаворизује активност *Tx2* лимфоцита, што је за даљи ток трудноће повољнија варијанта (119).

Као врло снажан стимулатор продукције антитела, која у трудноћи могу да буду усмерена против постеличних ткива и не сасвим безопасна, повећана секреција *IL-6* би могла да компромитује трудноћу. Помало супротстављене податке из литературе о *IL-6* као протективног фактора у трудноћи, ипак моћном акцелератору диференцијације плазмocyта и продукције антитела, разрешили су *Gutierrez* и сар. показујући да постелица излучује специфичну изоформу *IL-6*, која такође стимулише диференцијацију плазмocyта и продукцију антитела. Међутим, антитела која се секретирају под утицајем постеличног *IL-6* су асиметрична, некомплетна и функционално скоро неактивна у односу на антитела која настају после стимулације *B* лимфоцита *IL-6* негравидних јединки (143).

*IL-6*, заједно са *IL-4*, стимулише продукцију *xЦГ* и на тај начин подстиче продукцију прогестерона из жутог тела (142). Осим наведених ефеката, *IL-6* игра значајну улогу у механизмима реактивне инфламаторне каскаде ендометријума на семену течност. Добро је проучена улога *IL-6* у процесима нидације, плацентације, претпорођајне цервикалне дилатације, иницијације контракција материце и порођаја. Велики број радова потврђује значајни скок концентрација *IL-6* у претпорођајној цервикалној слузи, цервикалном ткиву, плодовим овојцима, плодовој води и серуму труднице, било да се ради о компликованом порођају, хориоамнионитисом или инфективним агенсима некомпликованом порођају, терминском или претерминском порођају (120). Наравно, концентрација *IL-6* у плодовим овојцима и плодовој води значајно је већа када је одсутан хориоамнионитис (144). Не постоје поуздани подаци о томе које изоформе *IL-6* учествују у наведеним механизмима, али претпоставља се да су у питању лимфоцитне изоформе *IL-6*.

### **Интерлеукин-8**

Интерлеукин-8 спада у породицу протеинских медијатора, чија је основна карактеристика хемотаксична активност према имуно компетентним ћелијама, па чак и према фибробластима. Овај цитокин продукују лимфоцити, моноцити, неутрофилни гранулоцити и *НК* ћелије. Осим хемотаксе, *IL-8* код гранулоцитних леукоцита изазива дегранулацију. Спада у проинфламаторне цитокине, а најзначајнији део секреције овог цитокина највероватније представљају *Tx2* ћелије (145).

С обзиром на улогу *IL-8* у инфламаторној каскади, сви репродуктивни процеси зависни од активације и правилног одвијања инфламаторне каскаде подразумевају учешће *IL-8*. Овулација се углавном схвата као веома краткотрајан процес експулзије фоликуларне течности и јајне ћелије из зрелог фоликула. Међутим, овулацији претходи један прави фокални инфламаторни процес, који захвата само један мањи део зида фоликула на месту будуће руптуре. Гранулоцитни леукоцити и *IL-8* имају веома важну улогу у овом процесу. Утврђено је да фоликуларна течност фоликула из ановулаторних циклуса садржи сигнификантно мању концентрацију *IL-8* од фоликуларне течности фоликула који су руптурирали или се налазе непосредно пред руптуром (145).

### **Интерлеукин-10**

Интерлеукин-10 је протеин мале молекулске масе, спада у антиинфламаторне и *Tx2* цитокине који снажно супримирају продукцију већине преосталих цитокина, због чега је назван фактор инхибиције синтезе цитокина (ЦсФИ). У литератури је описано десетине различитих ефеката *IL-10*, који се могу описати као антиинфламаторни и имуномодулаторни, у смислу фаворизације *Tx2* типа одговора и снажне супресије *Tx1* типа одговора (146,147). Инхибиција *Tx1* лимфоцита *IL-10* је посебно јака када су *Tx1* лимфоцити стимулирани од стране АПЦс (146,147). Механизам акције *IL-10* у сузбијању ЦТЛ саме *НК* активности повезан је са супресијом продукције *IL-2* (148,149). Један од најважнијих механизма пресецања активације *Tx1* лимфоцита од стране *IL-10* је тај да овај лимфокин снажно супримира експресију МХЦ антигена класе II на свим ћелијама, нарочито на АПЦс (150). Мононуклеарне ћелије претретиране *IL-10* слабије експримирају МХЦ антигене, чак и када су стимулиране ИФН- $\gamma$  (148). Механизам стимулације *Tx2* одговора од стране *IL-10* није садржан у стимулацији секреције цитокина *Tx2* осталих група. Напротив, *IL-10* инхибише секрецију, чак и цитокина *Tx2* групе. Главни механизам преко кога *IL-10* доприноси доминацији *Tx2* одговора над *Tx1* одговором је антиапоптоличко дејство *IL-10* на *Tx2* лимфоците (151). Антиапоптоличко дејство *IL-10* на *B* лимфоците није доказано, али зна се да су *B* лимфоцити претретирани *IL-10* отпорнији на многе агенсе, док *T* лимфоцити претретирани *IL-10* показују висок степен резистентности на разне активирајуће сигнале. Осим тога, *IL-10* код *B* лимфоцита подстиче диференцијацију у плазмоците и продукцију антитела (148-150).

*IL*-10 је протеински молекул који садржи 160 аминокиселина. Овај цитокин синтетишу Тх2 ЦД4 + лимфоцити, мада се зна да *B* лимфоцити, активирани макрофаге, Тх1 лимфоцити, трофобластне ћелије и ћелије неких карцинома могу да буду извор значајнијих количина *IL*-10. Рецепторе за *IL*-10 поседује већина имунокомпетентних ћелија, трофобластне и синциотиотрофобластне ћелије, ћелије неких епитела и нервне ћелије (148,150).

Због многоструког и донекле компликованог утицаја *IL*-10 на имунокомпетентне ћелије, већина активности *IL*-10 је класификована и приказана на табели 15.

### *УЛОГА IL-10 у трудноћи*

Механизми преко којих *IL*-10 доприноси успостављању и одржавању гравидарне имунорегулације везани су за његово директно имуносупресивно дејство на *APCs* Тх1 лимфоците, *CTL* и НК-ћелије, као и за јединствени феномен супресије експресије МХЦ антигена класе II на имунокомпетентним ћелијама (152,153). За гравидарну имуномодулацију нарочито је важан овај механизам супресије експресије МНС антигена класе II, чиме *IL*-10 доприноси пресецању главних путева активације Тх1 ћелија и ефекторних ћелија (136,138,142,153). Супресија *CTL* посредована *IL*-10, углавном се заснива на његовим антипролиферативним ефектима. Ефикасном блокадом пролиферативних и активационих ефеката *IL*-2 на *CTL* и НК ћелије, *IL*-10 се убраја у најефикасније и најважније, тзв. ембриопротективне факторе.

Подаци који говоре о стимулативним ефектима *IL*-10 на НК ћелије у ствари се односе на ЛАК ћелије, односно НК ћелије које су већ активирани помоћу *IL* -2 (146). С обзиром да су у нормалној трудноћи путеви активације НК ћелија *IL*-2 прекинути и "добро чувани" разним механизмима, овај ефекат *IL*-10 није од нарочите важности за гравидарну имуномодулацију нормалне трудноће.

Продукција *IL*-10 стимулираних *PBMC* код трудница са анамнезом *RSA* је далеко нижа од продукције *IL*-10 стимулираних *PBMC* код здравих трудница (154). Серумске концентрације *IL*-10 су значајно веће код здравих трудница него код трудница које у анамнези имају *RSA* синдром или им је трудноћа компликована гестцијском хипертензивном синдромом, прееклампсијом или еклампсијом (155,156). Најзначајнији извор *IL*-10 у трудноћи су децидуалне имунокомпетентне ћелије и трофобласт (136). Трофобласт од својих најранијих дана секретује значајне количине *IL*-10. Са старењем постељице и приближавањем термину порођаја, трофобластна продукција *IL*-10 се прогресивно смањује (157). Ниске вредности *IL*-10 на трофобластно-децидуалном споју могле би да буду фактор појачане експресије антигена класе II на имунокомпетентним ћелијама децидуе. Овакав цитокински статус трофобластно-децидуалног споја води у директну активацију Тх1 одговора, активацију ефекторних ћелија и препознавање трофобласта као страног ткива, што се уклапа у претпоставку о порођају, као коначном надвладавању механизма алогене имунореактивности над имуномодулаторним/имуносупресивним механизмима.

Сви фактори који фаворизују Тх2 одговор, као што су простагландини, прогестерон, естрогени хормони, ПИБФ, имуномодулаторни, протеини, ТГФ-Б2 и други, имају улогу стимулатора секреције *IL*-10-децидуално-лимфоцитног дела. Што се тиче трофобластне продукције и секреције *IL*-10, познато је да су контролни механизми овог дела донекле другачији. Полни стероидни хормони највероватније немају директног утицаја на трофобластну секрецију *IL*-10, док се ТГФ -Б2 и ПИБФ најчешће помињу као фактори контроле трофобластне продукције *IL*-10 (158).

### Цитокини и прееклампсија

Студије рађене последњих година указују на значајну улогу цитокина у патогенези прееклампсије у раној фази, као и системском одговору мајке у каснијој фази. Цитокини играју основну улогу у сигнализацију између ћелија имуног система, са спектром регулаторних активности, укључујући регрутовање, активирање, стимулацију и сузбијање одговора имуних и неимуних ћелија. Занимљиво, истраживања су у последње две деценије показала да су цитокини такође укључени у неколико догађаја у трудноћи, као што су овулације, имплантација и плацентација (159). Цитокини су фактор стимулације колонија-гранулоцита-макрофага (ГМ-ЦСФ), фактор стимулације *IL*-3 (160) и *IL*-10 (161) и имају позитивни утицај на трудноћу, док су цитокини као што су ТНФ- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  показали да имају штетне ефекте на трудноћу (162,163). *IL*-2, ТНФ- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  имају карактеристике Т хелпер 1 (Тх1)-типа имунитета и оне индукују неколико цитотоксичних ћелијски-посредованих и инфламаторних реакција. Тх2-тип ћелије, с друге стране, луче Тх2 цитокини *IL*-4, *IL*-5, *IL*-6 и *IL*-10 и повезани су са хуморалним имунитетом (164,165). Тх2-тип имунитета повезан је са нормалном трудноћом, док је јака Тх1 реактивност повезана са компликацијама у трудноћи, као што су рекурентни спонтани побачај (166,167), превремени порођај (168,169) и превремене руптуре феталних мембрана (170). Поред тога, цитокини се такође могу класификовати као про- и анти-инфламаторни. Цитокини као што су *IL*-1, *IL*-2, *IL*-8, ТНФ- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  су проинфламаторни, а повећан ниво таквих проинфламаторних цитокина повезан је са компликацијама у току трудноће, као што су превремени порођај (171) и интраутерини застој раста (172).

### Цитокини у плаценти

Цитокини потичу из нормалних ћелија постељице и од леукоцита који инфилтрирају плаценту, а рецептори за цитокине су такође експримирани у плаценти. Дакле, оба извора и таргет цитокина присутни су у плаценти (159, 164). Проинфламаторне цитокине, произведене су од стране постељичног трофобласта и такође макрофаге и стромалне ћелије плаценте (173-175). Анти-инфламаторне цитокине *IL*-4 и *IL*-10 такође секретује ткиво постељице (170). Цитокини играју корисну улогу у неколико нормалних физиолошких процеса у плаценти: укључују трофобластну инвазију, диференцијацију и плацентну пролиферацију и ангиогенезу (176,177).

Регулација цитокина у преекламптичној постељици, укључујући проинфламаторне цитокине, као што су ТНФ- $\alpha$  и њихови рецептори, приказани су у ДНА студији (168). Израз и секреција ТНФ- $\alpha$  (169-171) и *IL-1* (172-174) повећани су у постељици преекламптичних жена. Хипоксија, реоксигенациона због привремених перфузија плаценте, доказано индукује производњу ТНФ- $\alpha$  и *IL-1* (175-178); *Benio* и сар. (179,180) су доказали повећану производњу проинфламаторних цитокина ТНФ- $\alpha$  и *IL-1* код нормалне хумане плаценте под условима ниске концентрације кисеоника. С обзиром да хипоксија постељице постоји код трудница са ПЕ, то би могло објаснити раст и производњу ова два цитокина.

Повишен ниво других проинфламаторних цитокина, односно *IL-2* и *IL-18* (181), такође је показан у преекламптичној постељици. *IL-18* је проинфламаторни цитокин који у присуству *IL-12* мења имуне реактивности према Тх1 фенотиповима.

Док је ПЕ повезана са повећаним нивоима проинфламаторних цитокина, она је такође у вези са смањеном плацентарном производњом анти-инфламаторног цитокина *IL-10* (182-185). Имајући у виду да је *IL-10* јак супресор проинфламаторних цитокина као што су ИФН- $\gamma$  и ТНФ- $\alpha$ , плацента реагује на хипоксију тешком ПЕ са недовољном продукцијом *IL-10*, што доводи до повећане или неконтролисане производње проинфламаторних цитокина (176). Осим тога, *IL-10* има анти-апоптотично и анти-инфламаторно дејство и сасвим је вероватно да је смањен *IL-10* у постељици бар делимично одговоран за повећану апоптозу трофобласта у ПЕ (186,187). Док је апоптоза потребна за нормалну плацентацију, претеране апоптозе или неадекватни клиренс апоптотског дебриса може довести до повећане продукције проинфламаторних цитокина од стране макрофага (188).

## Цитокини на периферији

Нивои проинфламаторних цитокина су повећани у крви код ПЕ. Повишене концентрације ТНФ- $\alpha$  забележене су у крви жена са ПЕ (189-192). Плацента не може бити највећи допринос високим ТНФ- $\alpha$  нивоима у периферној крви, у ствари периферним леукоцитима, који су у сваком случају у активираним стању у ПЕ (193), а може значајно утицати на нивоа ТНФ- $\alpha$  у периферној крви (194). Нивои рецептора ТНФ- $\alpha$  су поуздани маркер за ТНФ активност, они су у порасту у ПЕ у односу на нормалну трудноћу (195). Доказе за узрочни ефекат повезаности ТНФ- $\alpha$  и ПЕ налазимо у студији *Sibai* и сар. (196), који су показали да су серумски нивои ТНФ-Р2 рецептора заиста повишене у ПЕ, сугеришући патогенетску улогу ових проинфламаторних цитокина.

Слично томе, повишени нивои у плазми *IL-1* (185), *IL-2* (197), *IL-6* (198,199,200), *IL-8*, и *IL-18* (201) пријављени су код преекламптичних жена. Повишене концентрације *IL-6* и *IL-8* такође су доказане у амнионској течности преекламптичних болесника (202); у ствари, повишени нивои *IL-6* су повезани са почетком ПЕ.



Недавна студија уз помоћ *multiplex suspension array* технике упоређује однос цитокина, хемокина и адхезионих молекула у нормотензивним трудноћама према преекламптичним трудноћама (203). Серум жена са ПЕ је порастао за Тх1/Тх2 у однос цитокина, као и повећање нивоа цитокина *IL-6* и ТНФ- $\alpha$ , хемокина *IL-8*, *IL-10* и МЦП-1, и адхезионих молекула ИЦАМ-1 и ВЦАМ-1, подржавајући постојање системског проинфламаторног стања у ПЕ.

За разлику од генерално повећаних нивоа проинфламаторних цитокина, нивои неких анти-инфламаторних цитокина, као што су *IL-4* (204,205) и *IL-10* (206), смањени су код трудница са ПЕ.

Производња цитокина од стране мононуклеарних ћелија периферне крви (ПБМЦ) испитивана је у неколико студија. Матернални ПБМЦ производи виши ниво проинфламаторних цитокина ТНФ- $\alpha$  (207), ИФН- $\gamma$  (207,208,209), *IL-2* (192,210), *IL-1* (211), *IL-6* (211), и *IL-8* (211). С друге стране, смањује производњу *IL-10* (200-203) и *IL-5* са ПБМЦ код болесница са ПЕ (198).

Постоји неколико студија које су доказале значајно виши нивои проинфламаторних цитокина ИФН- $\gamma$  и ТНФ- $\alpha$  код жена са ПЕ, за разлику од нормалних трудница, које супротно показују значајно виши ниво Тх2 цитокина, *IL-4*, *IL-5* и *IL-10*. Поређење односа Тх2 и Тх1 цитокина указује на значајно већу производњу Тх1/проинфламаторних цитокина у прееклампсији у односу на нормалне трудноће (212). Мерење протока цитометријских интрацелуларних цитокина показује помак према Тх1 типу реактивности у прееклампсији (210). Код повећаног нивоа активираних Т ћелија (213) и Тх1 доминације у ПЕ, утврђује се важна улога Т ћелија у патогенези ПЕ. Види се да је јасно повећање Тх1, насупрот Тх2 реактивности, код жена са ПЕ (214, 215), које је иницирано пре клиничке манифестације ПЕ, што сугерише узрочно-последичну везу (196).

*Zenclussen* (216) је описао мишији модел ПЕ, код кога усвојитељ трансфера Тх1, попут ћелија код трудних мишева, провоцира ПЕ симптоме, као што су повећана БП и гломерулонефритис, протеинурија, као и инфламаторна реакција код утериних имуних ћелија. Ова студија пружа снажну подршку улози Тх1-типа реактивности у ПЕ (216).

Трофобластне микрочастице могу допринети бољем разумевању стимулације производње проинфламаторних цитокина у ПЕ, као што је показано да моноцити стимулишу производњу проинфламаторних цитокина ТНФ- $\alpha$ , *IL-12*, *IL-18*, *IL-1\beta*, *IL-6* и *IL-8* (217) код ПЕ. Цитокини могу допринети повећаном ослобађању трофобластних микрочастица стимулацијом побољшања апоптозе трофобласта, а накнадно ове микрочастице могу изазвати повишену производњу системских проинфламаторних цитокина, чиме се подржава тврдња да цитокини играју кључну улогу у обе фазе ПЕ. Број подскупа регулаторних Т ћелија са имуносупресивним могућностима, знатно је нижи у односу на ПЕ и нормалну трудноћу (218). Међутим, лабораторија *Zenculsenn*-а је показала да су нивои ових ћелија били слични код умерене ПЕ и нормалне трудноће, па остаје питање улоге ових ћелија у отклањању ПЕ [219,220].

## Механизми деловања цитокина у прееклампсији

Годинама су патофизиолошки механизми предмет интензивног истраживања, чије су основе почетне промене на постелици и каснији развој ендотелне дисфункције у ПЕ, хипертензије, протеинурије и едема. ПЕ је у основи генерализована ендотелна ћелијска дисфункција (12,23), поремећеног ендотела и са познатим класичним карактеристикама. Хипертензија је резултат вазоконстрикције, протеинурија је резултат гломеруларне ендотелиозе, а едем се приписује повећању васкуларне пропустљивости (47).

Генерализовано активирање или повреде васкуларних ендотелних ћелија доводе до формирања микротромба и вазоспазма (130), што је важан фактор код ПЕ. С обзиром на моћне ефекте које имају цитокини на ендотелне ћелије (табела 5), повећана склоност крвних зрнаца мајке да произведу инфламаторне цитокине код ПЕ је значајна. Проинфламаторни цитокини су вероватно најважнији чиниоци ових ефеката (42,100,101,107,109,113,122). У ствари, *Redman* и сар. (131) су потврдили да се клиничке карактеристике ПЕ најбоље могу описати као прекомеран инфламаторни одговор посредован цитокинима и та цитокинска акција је једна од најатрактивнијих хипотеза имунолошке дисфункције овог синдрома.

**Табела 6.** Ефекти цитокина на ендотелне ћелије

<b>ТНФ -α</b>	Активира ендотелијалне ћелије Повећава коагулацију Повећава експресију адхезионих молекула Повећава васкуларну пермеабилност
<b>ИЛ-1</b>	Повећава продукцију тромбина и коагулацију Повећава продукцију тромбоцит-активирајућег фактора Стимулише експресију адхезионих молекула
<b>ИЛ-6</b>	Повећава васкуларну пермеабилност
<b>ИЛ-8</b>	Активира ендотелијалне ћелије

Изгледа да се цитокини укључују у раној фази (односно првој фази) манифестације прееклампсије. Ниво повећаних плацентних и системских цитокина је у складу са повећаним системским инфламаторним одговором, ослобађањем вазоконстрикторних фактора, ендотелном дисфункцијом и хипертензијом, које су део синдрома прееклампсије (221). Дисфункција васкуларног ендотела изазвана је проинфламаторним цитокинима (174), заједно са другим посредницима, као што су ендотелин и тромбоксан, који доприносе развоју хипертензије, протеинурије и едема (222). *Benio* и сар. (200) доказују да је улога проинфламаторних цитокина 'злогласна' и да они врше промене у ендотелу на исти начин као код прееклампсије. ТНФ-α има потентне ефекте на ендотелне функције и функције тромбоцита, повећава коагулацију, микроваскуларне промене, активацију вазоконстрикције ендотелијалних ћелија и производњу фактора антиангиогенезе као што је ткивни фактор (223,224). ТНФ-α и ИЛ-1 узрокују повећање производње тромбина и васкуларног ћелијског адхезионог

молекула-1 и повећање пропустљивости ендотелијалних ћелија (225), побољшање коагулације и на тај начин подстичу инфламаторне одговоре (226,227,228). Доказано је да ТНФ- $\alpha$  индукује активацију ендотелијалних ћелија и изазива оштећење ендотела (183). Повећане концентрације *IL-8* повезане су са повећаном активацијом неутрофила (229), док се зна да *IL-6* активира ендотелне ћелије (230), индукује повећану пропустљивост ендотелних ћелија и доводи до системских ефеката који подсећају на акутне фазе инфламаторног одговора.

Фасцинантна веза између цитокина и артеријског притиска се сада разоткрива. Хроничне инфузије *IL-6* или ТНФ- $\alpha$  код нормотензивних трудница пацова повећавају артеријски притисак и утичу на хемодинамику бубрега (231). Недавна студија код трудних бабуна показала је да после инфузије ТНФ- $\alpha$  долази до повећања систолног и дијастолног артеријског притиска и протеинурије, што указује да ТНФ- $\alpha$  може изазвати клиничке и биохемијске карактеристике прееклампсије и показује јасну асоцијацију ТНФ- $\alpha$  са ендотелном дисфункцијом и контролом артеријског притиска (232). ТНФ- $\alpha$  активира систем ендотелина у плацентарним, васкуларним и реналним ткивима, док *IL-6* активира ренин-ангиотензин систем (231). Проинфламаторни цитокини произведени у ПЕ могу довести до хипертензије индукцијом производње васкуларних медијатора, који воде до вазоконстрикције и следствено хипертензије (233). Цитокини могу бити повезани са хипертензијом изазивањем упале, што би утицало на васкуларне повреде, а све то може да доведе до повишења артеријског притиска, изазивајући повреде бубрега (234). У моделу пацова ПЕ, *Tinslei* и сар. (235) показују да је Тх1, попут цитокина *IL-2*, *IL-12* и ИФН- $\gamma$ , повишен; имуносупресија азатиоприном или микофенолатом није само резултирала значајном смањењу Тх1 цитокина, него и смањењу хипертензије, протеинурије и ендотелне дисфункције.

Повећана Тх1 реактивност (215,212) и Тх17 нивои (235) у ПЕ воде до системског запаљења и васкуларне ендотелне дисфункције. Тако ТНФ- $\alpha$  може директно допринети протеинурији, а то је подржано од стране недавне студије о дијабетичној нефропатији, кроз коју је посматрана позитивна корелација између нивоа ТНФ-плазми  $\alpha$  и мокраћних концентрација протеина (236).

## ЦИЉ РАДА

Циљ овог рада био је утврдити потенцијални утицај фактора инфламације у матерналној циркулацији на ток и исход трудноћа компликованих прееклампсијом. Осим тога, анализиран је и њихов однос са другим познатим индикаторима и клиничким карактеристикама прееклампсије.

1. Установити ефекат нивоа фактора инфламације на клиничке параметре трудница са прееклампсијом.
2. Дефинисати демографске и социо-економске карактеристике трудница у Македонији са ризиком за прееклампсију.
3. Проценити утицај фактора инфламације на поједине биофизичке и биохемијске маркере за предикцију тешке прееклампсије у односу на труднице из опште акушерске популације.
4. Проценити дијагностичке и прогностичке могућности испитивања нивоа концентрација фактора инфламације у серуму мајке, као теста за процену тежине прееклампсије у трећем триместру трудноће.
5. Утврдити зависност тока трудноћа, начина завршавања и перинаталног исхода у односу на ниво инфламаторног одговора.

## МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Испитивање је урађено као проспективна студија на Универзитетској клиници за гинекологију и акушерство, Скопље, Македонија.

### Испитивана популација

У испитивање је укључено 100 трудница са једноплодним трудноћом од 28. до 40. гестацијске недеље, хоспитализованих на Универзитетској клиници за гинекологију и акушерство Скопље на Одељењу за високо-ризичну трудноћу са *Dg: Preeclampsia* (умерена и тешка).

Контролна група састојала се од 50 трудница са једноплодним трудноћом од 28. до 40. гестацијске недеље (+/- 1 недеља), паритета: примапара, паритет од 1 до 4 и паритет > 4) и матерналне старости: < 20 година, од 20 до 35 и > 35 година, без претећих знакова за хипертензивне болести и прееклампсију, које се јављају на рутинску контролу у истој гестацијској недељи на Клиници за гинекологију и акушерство, Скопље.

### Инклузиони критеријуми

Једноплодна трудноћа гестацијске старости 28-40 недеља са симптомима прееклампсије (клиничко-лабораторијски верификована).

### Ексклузиони критеријуми

Вишеплодна трудноћа, хронична хипертензија, цервикална дилатација преко 3 см, постојање утерусних контракција, вагинално крварење, труднице са руптурираним водењакком, трудноћа испод 28 гестацијских недеља. Труднице са било каквим претходним озбиљним хроничним болестима (тешка срчана обољења, болести везивног ткива, неопластичне болести итд.) и трудноће са феталним малформацијама такође су искључене из студије.

Демографске карактеристике, испитивани маркери инфламације, ток и исход трудноће били су упоређени између ове три групе.

### Методe за прикупљање података и њихово складирање

Труднице које су укључене у студију потписале су информативну сагласност (на одговарајућем обрасцу) о укључењу у испитивање. Процедура која се спроводила била је детаљно објашњена, као и разлог и потреба за сваку од њих. Сви подаци о трудницама заштићени су (лозинком) и сачувани у рачунарским базама података.

Демографски и анамнестички подаци били су обезбеђени из историје болести трудница: године живота, локација и место становања мајке (урбано/рурално подручје

становања), занимање, степен образовање мајке, националност, брачни статус, (не) извршени ултразвучни скрининг на аномалије, број хоспитализација у овој трудноћи, ранији спонтани и намерни побачаји, ранији превремени порођаји, ранија мртворођеност, ранији случајеви смрти новорођенчад, ранији царски резови-превременни/термински, број трудноћа и паритет, гестацијска недеља, вероватни термин порођаја, висина и телесна тежина мајке на рођењу, индекс телесне масе мајке (*BMI*), прираст телесне тежине мајке, обим стомака мајке, породична историја.

Анализе рађене у току трудноће укључују: ултразвучни скрининг на феталне аномалије, број хоспитализација у току трудноће, компликације током трудноће, појаве преекламсије, коришћење репродуктивних техника (ИУИ или ИВФ), интраутерине интервенције у трудноћи, лекови који се користе у трудноћи.

Након тога, рађене су следеће процедуре/тестови за сваку испитаницу.

1. Кардио-токографско праћење контракција материце и феталне срчане фреквенције.
2. Гинеколошки преглед (спекулум и бимануелни преглед).
3. Ултразвук (биометрија плода) и доплер-испитивање (утеро-фето-плацентна циркулација).
4. Клиничко-лабораторијско испитивање за процену тежине прееклампсије (умерена или тешка).
5. Инфламаторни цитокини анализирани су из 1-1,5 ml периферне крви ензимском амплификацијском хемилуминисценцијом на апарату *Immulite 1000, Siemens Healthcare Diagnostics, USA*.



*The IMMULITE® 1000 system*

Нивои про- и антиинфламаторних цитокина одређивани су помоћу комерцијалног теста

из компаније *Orgenium Laboratories* (Финска), помоћу реагенса из *AviBion ELISA* истраживачких китова.

## AviBion Research ELISA

*Orgenium Laboratories* развила је *AviBion ELISA* комплете за квантитативно одређивање цитокина (и других солубилних протеина) у серуму, плазми, урину, супернатантима ћелијске културе, ћелијским екстрактима и другим биолошким узорцима са највећом прецизношћу.



### *Human IL-1 $\beta$ ELISA*



### *Orgenium AviBion Human Interleukin-1 $\beta$ ELISA*

Ензимски везан имуносорбентни тест користи се за квантитативну детекцију хуманог *IL-1β* у пуферованом раствору, културе ћелија супернатаната и хуманом серуму. Тест препознаје и природни и рекомбинантни хумани *IL-1β*. (Калибрисан је по стандарду СЗО 86/680).

<b>Product Code</b>	<b>IL01b02</b>
<b>ТАРГЕТ ЗА ДЕТЕКЦИЈУ</b>	IL-1 beta
<b>Вид</b>	Хумани
<b>Метод</b>	ELISA
<b>Формат кита</b>	96 Test
<b>Тип узорка</b>	Cell culture supernatants, and human serum
<b>Волумен узорка</b>	50 µl
<b>Assay Range</b>	15.6-500 pg/ml
<b>Сензитивност</b>	<10 pg/ml
<b>Специфичност</b>	препознаје и природни и рекомбинирани IL-1 beta
<b>Укупно Assay време</b>	2 hours 30 minutes
<b>Регулаторни статус</b>	Само за истраживачке намене

### *Human IL-2 ELISA*



Интерлеукин-2 (*IL-2*) ELISA је ензимски-везан имуносорбентни тест за квантитативну детекцију хуманог *IL-2* у ћелијске културе супернатаната, плазме (хепарин и цитрат) и серума. Тест препознаје и природни и рекомбинантни хумани *IL-2*.

<b>Продукт</b>	<b>IL02001</b>
<b>Таргет за детекцију</b>	IL-2
<b>Вид</b>	Хумани
<b>Метод</b>	ELISA
<b>Формат кита</b>	96 Test
<b>Тип узорка</b>	cell culture supernatants, plasma and serum



<b>Волумен узорка</b>	50 µl
<b>Assay Range</b>	0-2000 pg/ml
<b>Сензитивност</b>	<15pg/ml
<b>Специфимност</b>	Препознаје и природни и рекомбинирани <i>IL-2</i> .
<b>Укупно Assay време</b>	2 hours 30 minutes
<b>Регулаторни статус</b>	Само за истраживачке намене

### ***Human IL-4 ELISA***



### ***Orgenium AviBion Human Interleukin-4 ELISA***

Ензимски-везан имуносорбентни тест за квантитативну детекцију хуманог *IL-4* у ћелијској култури супернатаната, плазми (хепарин и цитрат), серуму и другим телесним течностима. Тест препознаје и природни и рекомбинантни хумани *IL-4*. (Калибрисан је по стандардима СЗО 88/656).

<b>Product Code</b>	<b>IL04001</b>
<b>таргет за детекцију</b>	IL-4
<b>Вид</b>	Хумани
<b>метод</b>	ELISA
<b>формат кита</b>	96 Test
<b>Тип узорка</b>	Cell culture supernatants, plasma (heparin and citrate) and human serum
<b>Волумен узорка</b>	50 µl
<b>Assay Range</b>	15.6-250 pg/ml
<b>Сензитивност</b>	<3 pg/ml
<b>Специфиност</b>	Препознаје хумани и рекомбинирани IL-4
<b>Укупно Assay време</b>	2 hours 30 minutes
<b>регулаторни статус</b>	Само за истраживачке намене

### ***Human IL-6 ELISA***



### ***Orgenium AviBion Human Interleukin-6 ELISA***

Ензимски-везан имуносорбентни тест користи се за квантитативну детекцију хуманог *IL-6* у ћелијској култури супернатанта, плазми (хепарин и цитрат), серуму, пуферованом раствору и другим телесним течностима. Тест препознаје и природни и рекомбинантни хумани *IL-6*. (Калибрисан по стандардима СЗО 89/548).

Product Code	IL06001
таргет за детекцију	IL-6
Вид	Хумани
Метод	ELISA
Формат кита	96 Test
Тип узорка	Cell culture supernatants, plasma (heparin and citrate), human serum and other body fluids
Волумен узорка	50 µl
Assay Range	7.8-500 pg/ml
Сензитивност	<7 pg/ml
Специфичност	Препознаје хумани и рекомбинирани IL-6
Укупно Assay време	2 hours 30 minutes
регулаторни статус	само за истраживачке намене

### ***Human IL-8 ELISA***



### ***Orgenium AviBion Human Interleukin-8 ELISA***

Ензимски-везан имуносорбентни есеј користи се за квантитативну детекцију хуманог *IL-8* у ћелијској култури супернатаната, плазми (хепарин и цитрат), серуму и другим телесним течностима. Тест препознаје и природни и рекомбинантни хумани *IL-8*. (Калибрисан по стандардима СЗО 89/520)

Product Code	IL08001
Таргет за детекцију	IL-8
Вид	Хумани
Метод	ELISA
Формат кита	96 Test
Тип узорка	Cell culture supernatants, plasma (heparin and citrate), human serum and other body fluids
Волумен узорка	50 µl
Assay Range	3.9-125 pg/ml
Сензитивност	<2 pg/ml
Специфичност	Препознаје хумани и рекомбинирани IL-8
Укупно Assay време	2 hours 30 minutes
регулаторни статус	За истраживачке намене

## ***Human IL-10 ELISA***



### ***Orgenium AviBion Human Interleukin-10 ELISA***

Ензимски-везан имуносорбентни тест користи се за квантитативну детекцију хуманог *IL-10* у ћелијској култури супернатаната, плазми (хепарин и цитрат), серуму, урину и другим телесним течностима. Тест препознаје и природни и рекомбинантни хумани *IL-10*. (Калибрисан по стандардима СЗО 93/722)

ИМЕ ПРОДУКТА	IL10001
Таргет за детекцију	IL-10
Вид	ХУМАНИ
Метод	ELISA
Формат кита	96 Test
Тип узорка	Cell culture supernatants, plasma (heparin and citrate), human serum and other body fluids
Волумен узорка	50 µl
Assay Range	3.9-125 pg/ml
Сензитивност	<2 pg/ml
Специфичност	Препознаје и хумани и рекомбинирани IL-10
Укупно Assay време	2 hours 30 minutes
регулаторни статус	За истраживачке намене

## ***Human TNF-alpha ELISA***



### ***Orgenium AviBion Human TNF-alpha ELISA***

Ензимски-везан имуносорбентни тест користи се за квантитативну детекцију хуманог ТНФ-алфа у ћелијској култури супернатаната, људској плазми (ЕДТА, хепарин и цитрат), серуму, цереброспиналној течности, урину, синовијалној течности или другим телесним течностима. Тест препознаје како природни тако и рекомбинантни хумани ТНФ-алфа. (Калибрисан по стандардима СЗО 88/786).

<b>Име продукта</b>	<b>TNFa021</b>
<b>Таргет за детекцију</b>	TNF- alpha
<b>Вид</b>	Хумани
<b>Метод</b>	ELISA
<b>Формат кита</b>	96 Test
<b>Тип узорка</b>	cell culture supernatants, plasma (heparin and citrate), human serum and other body fluids
<b>Волумен узорка</b>	50 ul
<b>Assay Range</b>	0-500 pg/ml
<b>Сензитивност</b>	<7 pg/ml
<b>Специфимност</b>	Препознаје и хумани и рекомбинирани TNF-alpha
<b>Укупно Assay време</b>	2 hours 30 minutes
<b>регулаторни статус</b>	за истраживачке намене

### **Додатни материјал за процедуре теста:**

- *Microplate* читач за мерење апсорбенције на 450 nm.
- Прецизне пипете од 2 l до 1 ml волумена.
- Мулти каналне пипете (25 l до 350 l).
- Посебне 1-25 ml пипете за припрему реагенса.

- Градиурани цилиндар од 100 ml и 1 l.
- Упијајући папир.
- Дестилована или дејонизована вода.
- *Log-log* графички папир или рачунар и софтвер за *ELISA* анализу података.
- Цеви за припрему стандарда или раствора за узорак.
- Тајмер.

### Припрема узорка и реагенса:

1. Обезбеђено је да сви реагенси и узорци буду на собној температури (18-25°C) пре употребе.
2. Антителом је обложена плоча: пре отварања фолије из торбице, одређен је број трака потребних за тестирање жељених броја узорака плус 16 бунара потребних за покретање стандарда и празнина у два примерка.
3. Растварање тест-стандарда рађено је по препорукама произвођача.

### Процедура теста

1. Припрема свих регенаса, узорака и стандарда.
  2. Постављен је стандард од 50 l са 2000 pg/ml или узорком за сваки од регенаса.
  3. Постављен је готови стандард од 50l за биотин антитела за сваки кит.
- Инкубација је трајала 1 сат и 30 минута на собној температури.
- Испран је 5x воденим пуфером.
4. Стављен је 100 l да искористи *HRP-Streptavidin* солуцију.
- Инкубиран је 30 минута на собној температури.
- Испран је 5x водениом пуфером.
5. Стављен је 50 l *TMB One-Step Substrate Reagent* са сваки реагенс.
- Инкубиран је 15 минута на собној температури.

6. Стављен је 25 l *Stop Solution* за сваки реагенс.

Резултати су читани одмах на 450 nm према \*630 nm.

### **Прикупљање крвног узорка.**

Узорак крви добијен је пункцијом из антекубиталне вене, како описују *Francois and Sandra 2009, Fuchs and Schiller 2009*. Анализирани су следећи параметри: *AST, ALT, LDH, acidum uricum, albumin, globulin, kreatinin*, 24h протеинурија, хематокрит, хемоглобин, *CRP* и број тромбоцита.

### **Мерење крвног притиска**

Крвни притисак је мерен у седећем положају сфингмоманометром након најмање 10 минута одмора, као што је коришћено код анализе *Duley (1992)*.

### ***BMI* (Индекс телесне масе)**

Индекс телесне масе (*BMI*) је израчунат из формуле: *BMI* = тежина у килограмима подељена квадратом висине у метрима.

Дужина трајања трудноће, начин завршавања, порођајна тежина детета при рођењу, Апгар скор и дужина хоспитализације новорођенчета такође су анализирани.

### **Анализа података и статистичких метода**

Стандардна дескриптивна статистика коришћена је за процену карактеристика студијске популације. Континуиране променљиве са нормалним расподелом представљене су као средња вредност  $\pm$  стандардна девијација и однос Т-Студентовим тестом. Континуирано променљиве са ненормалним расподелом пријављене су као медијана (25% -75% интерквартални опсег) и у односу, коришћењем *Mann-Whitney U* теста. По категоријама су биле представљене варијабле апсолутним бројевима (фреквенција процената) и анализиране *Chi-square* тестом (са корекцијом *Yates*, где је могуће). Прерачуната је осетљивост и специфичност одговарајућих тестова (маркера за предикцију про- и антиинфламаторних цитокина), а ове вредности су упоређене између испитиване и контролне групе.

Логистичка регресиона анализа (*Binary Logistic Regression*) коришћена је за одређивање процењујуће улоге параметара анализираних у појави тешке прееклампсије, а за квантификовање независних асоцијација била је одређивана стопа вероватноће - OR и 95% интервала поверења (CI).

*p*- вредност  $< 0,05$  сматраће се статистички значајном.

## РЕЗУЛТАТИ

У овом делу истраживања приказани су резултати добијени обрадом и статистичком анализом 50 испитаница, трудница са једноплодовом трудноћом од 28. до 40. гестацијске недеље, упућених на Клинику за гинекологију и акушерство са симптомима прееклампсије. Оне су даље, због остваривања циљева истраживања, подељене у групе: група од 25 трудница са симптомима средње прееклампсије и група од 25 трудница са симптомима тешке прееклампсије. Обе групе испитаница биће упоређиване са 50 нормотензивних трудница од 28. до 40. недеље трудноће.

Просечна старост трудница приказана је на табели 1 и статистичком анализом се потврђује као високо сигнификантна ( $p=0,004$ ) разлика у просечном узрасту између трудница са средњом и тешком прееклампсијом ( $29,9\pm 4,7$  vs  $34,2\pm 3,85$ ).

Труднице испитиваних група небитно се разликују у односу на просечну дужину гестацијске старости, која се креће од  $34,4\pm 3,6$  недеља у групи са тешком прееклампсијом и у контролној групи, до  $35,5\pm 3,4$  недеља у групи трудница са симптомима средње изражене прееклампсије.

У дистрибуцији по етничкој припадности, Албанке су најчешће заступљене, са 56% у групи са прееклампсијом, односно 44% са симптомима средње и 68% са симптомима тешке прееклампсије. Труднице албанске националности, 68% испитаница, доминирају у групи нормотензивних трудница.

**Табела 1.** Старост, гестацијска старост и етничка припадност – дескриптивна статистика

варијабла	испитиване групе			
	укупно РЕ N=50	средње РЕ N=25	тешке РЕ N=25	КГ N=50
<b>старост (год)</b> mean $\pm$ SD	32,06 $\pm$ 4,8	29,9 $\pm$ 4,7	34,2 $\pm$ 3,85	31,8 $\pm$ 4,8
вРЕ/КГ t=0,27 p=0,8				
сРЕ/ тРЕ / КГ F=5,5 p=0,005**		post hoc сРЕ/тРЕ p=0,004**		
<b>гестацијска старост(нед)</b> mean $\pm$ S	34,99 $\pm$ 3,5	35,5 $\pm$ 3,4	34,4 $\pm$ 3,6	34,8 $\pm$ 3,6
вРЕ/КГ t=0,2 p=0,8				
сРЕ/ тРЕ / КГ F=0,6 p=0,5				
<b>етничка припадност n/%</b>				
Македонке	18(36%)	10(40%)	8(32%)	15(30%)
Албанке	28(56%)	11(44%)	17(68%)	34(68%)
Ромкиње	4(8%)	4(16%)	0	1(2%)

\* $p<0,05$  \*\* $p<0,01$

Испитанице са симптомима прееклампсије несигнификантно ( $p=0,08$ ) чешће од нормотензивних имају позитивну породичну анамнезу за овакав вид поремећаја (20%



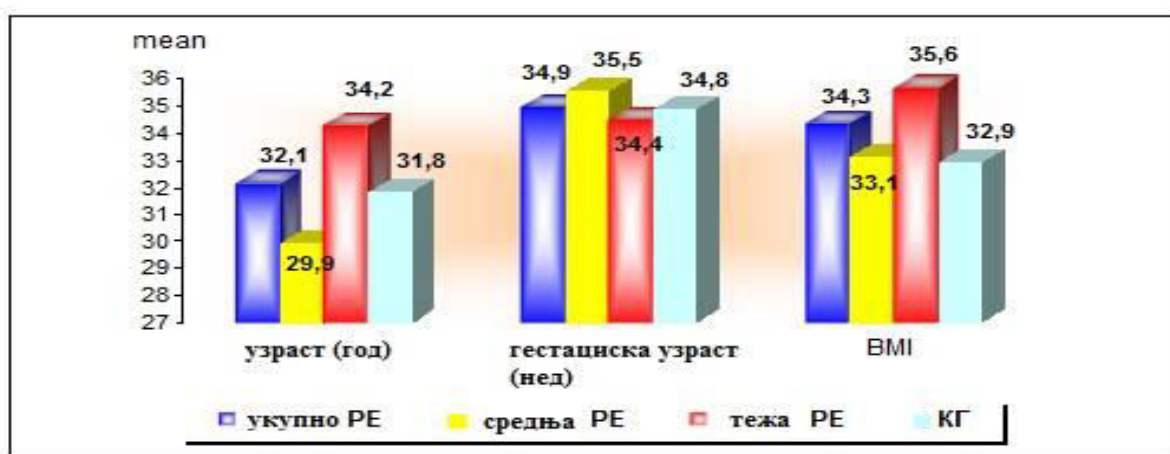
вс 8%), али у групи испитаница са прееклампсијом издвајају се оне са симптомима средње изражене прееклампсије које сигнификантно ( $p=0,049$ ) чешће дају анамнестички податак за прееклампсију у току бремености и код других чланова породице (28% вс 8%).

Просечна вредност *BMI* у групи трудница са прееклампсијом износи  $34,33 \pm 4,5$  и небитно ( $p=0,09$ ) је виша од просечног индекса телесне масе у контролној групи, са вредностима од  $32,88 \pm 3,8$ . Али, тестирана разлика у просечној вредности *BMI* између трудница са средњом прееклампсијом, тешком прееклампсијом и нормотензивних трудница статистички се потврђује као сигнификантна ( $p=0,026$ ), као резултат повишеног просечног индекса у групи трудница са тешком прееклампсијом у поређењу са нормотензивним трудницама ( $35,57 \pm 4,1$  вс  $32,88 \pm 3,8$   $p=0,025$ ) (табела 2).

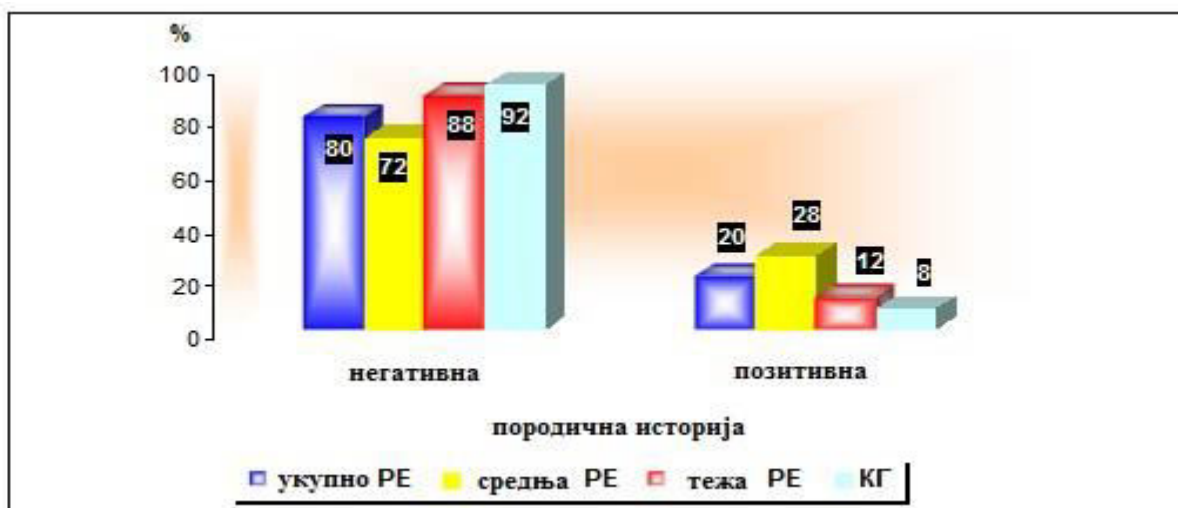
**Табела 2.** Породична анамнеза и *BMI* - дескриптивна статистика

варијабла	испитиване групе			
	укупно РЕ N=50	средња РЕ N=25	тешка РЕ N=25	КГ N=50
<b>породична анамнеза n/%</b>				
негативна	40(80%)	18(72%)	22(88%)	46(92%)
позитивна	10(20%)	7(28%)	3(12%)	4(8%)
вРЕ/КГ $X^2 = 3,0$ $p=0,08$				
сРЕ/КГ $Yates=3,85$ <b><math>p=0,049^*</math></b>				
тРЕ/КГ $Yates=0,02$ $p=0,9$				
сРЕ/ тРЕ $X^2 = 2,0$ $p=0,16$				
<b><i>BMI</i></b> mean $\pm$ SD, rang	$34,33 \pm 4,5$ 24,2 - 44	$33,1 \pm 4,7$ 24,2 - 41	$35,57 \pm 4,1$ 27 - 44	$32,88 \pm 3,8$ 27- 43,9
вРЕ/КГ $t=1,7$ $p=0,09$				
сРЕ/ тРЕ / КГ $F=3,8$ <b><math>p=0,026^*</math></b>		post hoc тРЕ/КГ <b><math>p=0,025^*</math></b>		

\* $p<0,05$  \*\* $p<0,01$



**Слика 1.** Узраст, гестациска старост и *BMI* - дескриптивна статистика



**Слика 2.** Дистрибуција испитиваних група према породичној анамнези

У табели 3 приказана је дистрибуција трудница из анализиране групе у односу на заступљеност нулипаритета, број трудноћа и раније прееклампсије.

Нулипаритет је забележен код 56% трудница из групе са прееклампсијом, 36% из групе са умереном прееклампсијом, 76% из групе са тешком прееклампсијом и 53,1% трудница контролне групе. Статистички високо сигнификантна ( $p=0,004$ ) је разлика у дистрибуцији трудница које су рађале и које досад нису рађале, између групе са средњом и групе са тешком прееклампсијом (36% vs 76%).

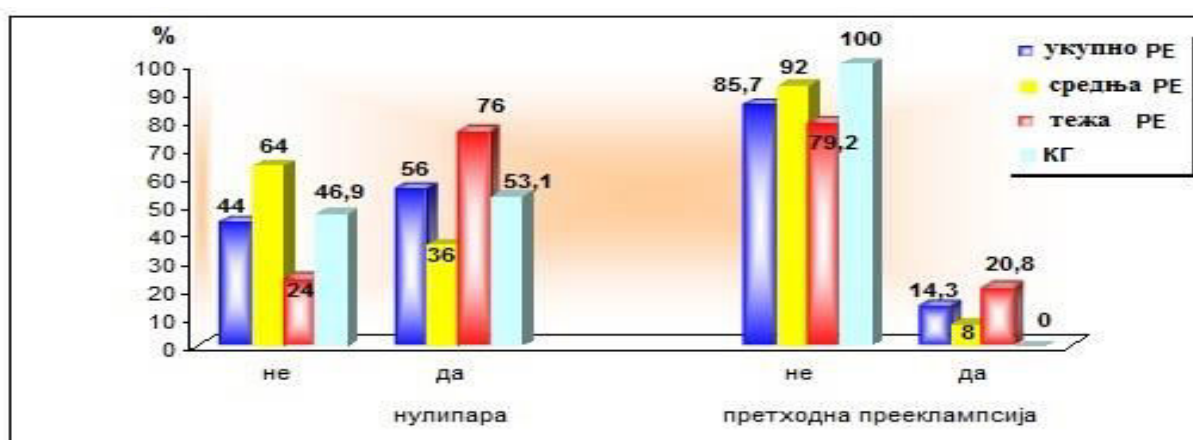
Труднице са прееклампсијом, односно са средњом и тешком прееклампсијом, и здраве труднице несигнификантно се разликују у односу на број трудноћа. У групи нормотензивних трудница региструје се незначајно мањи проценат трудница са две трудноће у односу на групе са прееклампсијом.

Ниједна трудница из групе нормотензивних није имала прееклампсију у ранијим трудноћама, док су 14,3% трудница са прееклампсијом имали прееклампсију у ранијем тртрудноћом, (односно 8% са средњом и 20,8% имале су тешку форму прееклампсије). Тестирана разлика у дистрибуцији трудница са и без раније прееклампсије сигнификантна је између трудница из група са прееклампсијом у поређењу са нормотензивним трудницама ( $p=0,017$ ). Ова сигнификантност произилази из високо значајне разлике између трудница из група са тешком прееклампсијом у поређењу са нормотензивним трудницама ( $p=0,004$ ).

**Табела 3.** Нулипаритет, број бремености и анамнеза са претходном прееклампсијом - дескриптивна статистика

варијабла	испитиване групе			
	укупно РЕ N=50	средња РЕ N=25	тешка РЕ N=25	КГ N=50
<b>нулипара n/%</b>				
не	22(44%)	16(64%)	6(24%)	23(46,94%)
да	28(56%)	9(36%)	19(76%)	26(53,06%)
вРЕ/КГ $X^2 = 0,08$ $p=0,8$				
сРЕ/КГ $X^2=1,9$ $p=0,16$				
тРЕ/КГ $X^2=3,6$ $p=0,056$				
сРЕ/ тРЕ $X^2 =8,1$ <b><math>p=0,004^{**}</math></b>				
<b>број трудноћа n/%</b>				
1	12(57,14%)	9(56,25%)	3(60%)	17(77,27%)
2	9(42,86%)	7(43,75%)	2(40%)	5(22,73%)
вРЕ/КГ $X^2 =1,9$ $p=0,16$				
сРЕ/КГ $X^2=1,9$ $p=0,17$				
тРЕ/КГ Yates=0,05 $p=0,8$				
сРЕ/ тРЕ Fisher exact $p=1,0$				
<b>претходна прееклампсија n/%</b>				
не	42(85,71%)	23(92%)	19(79,17%)	50 (100%)
да	7(14,29%)	2(8%)	5(20,83%)	0
вРЕ/КГ Yates =5,6 <b><math>p=0,017^*</math></b>				
сРЕ/КГ Yates =1,6 $p=0,2$				
тРЕ/КГ Yates=8,1 <b><math>p=0,004^{**}</math></b>				
сРЕ/ тРЕ Yates=8,1 $p=0,4$				

\* $p<0,05$  \*\* $p<0,01$



**Слика 3.** Дистрибуција испитиваних група према нулипаритету и анамнеза за претходну прееклампсију

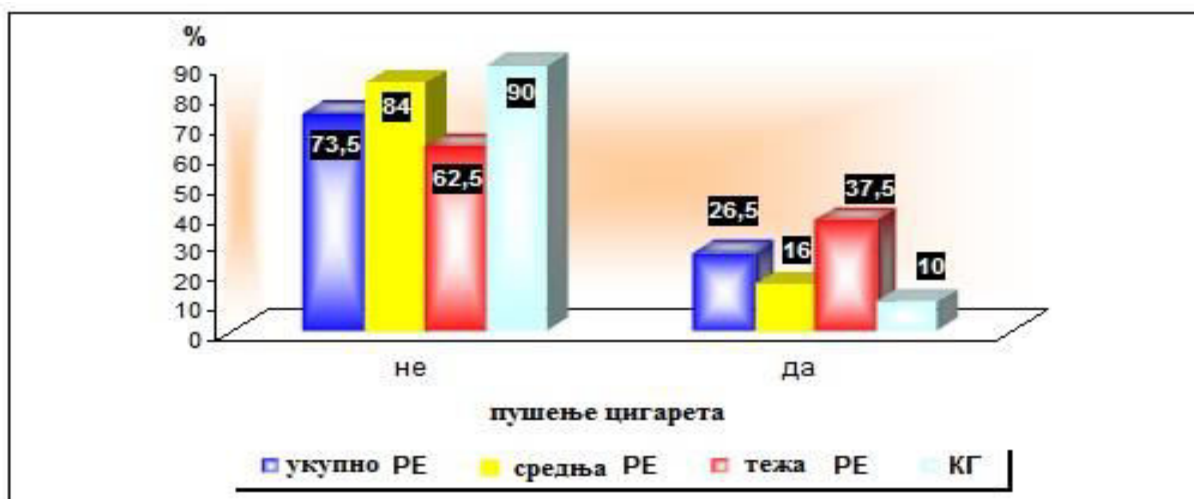
У нашем истраживању анализирали смо утицај пушења цигарета на настанак прееклампсије у току бремености. Дистрибуција пушачког статуса код анализираних група показује да 26,5% трудница са прееклампсијом, и то 16% са средњом и 37,5% са тешком прееклампсијом пуше цигарете, док је 10% нормотензивних трудница дало анамнестички податак да су пушачи. Статистичка анализа је као сигнификантну потврдила разлику у пушачком статусу једино између трудница са тешком прееклампсијом и здравих трудница ( $p=0,01$ ).

Резултати анализираног утицаја дијабетеса у настанку прееклампсије показују да је само 4% нормотензивних трудница са дијабетесом, док је 12,2% трудница са прееклампсијом, односно 8% са симптомима средње изражене прееклампсије и 16,7% са симптомима тешке прееклампсије. Ове разлике између група трудница, у односу на регистроване са дијабетесом, недовољне су да се потврде као статистички сигнификантне (табела 4, слика 4).

**Табела 4.** Дистрибуција испитиваних група према пушачком статусу и дијабетесу

варијабла	испитиване групе			
	укупно ПЕ N=50	средња ПЕ N=25	тешка ПЕ N=25	КГ N=50
<b>пушење цигарета n/%</b>				
не	36(73,47%)	21(84%)	15(62,50%)	45(90%)
да	13(26,53%)	4(16%)	9(37,50%)	5(10%)
вРЕ/КГ $X^2 = 4,5$ <b>p=0,03*</b>				
сРЕ/КГ $Yates=0,14$ p=0,86				
тРЕ/КГ $Yates=6,3$ <b>p=0,01*</b>				
сРЕ/ тРЕ $X^2 = 2,9$ p=0,08				
<b>дијабет n/%</b>				
не	43(87,76%)	23(92%)	20(83,33%)	48(96%)
да	6(12,24%)	2(8%)	4(16,67%)	2(4%)
вРЕ/КГ $Yates=1,3$ p=0,25				
сРЕ/КГ $Yates=0,03$ p=0,9				
тРЕ/КГ $Yates=2,0$ p=0,16				
сРЕ/ тРЕ $Yates = 0,2$ p=0,6				

\* $p<0,05$     \*\* $p<0,01$



**Слика 4.** Дистрибуција испитиваних група према пушачком статусу и дијабетесу

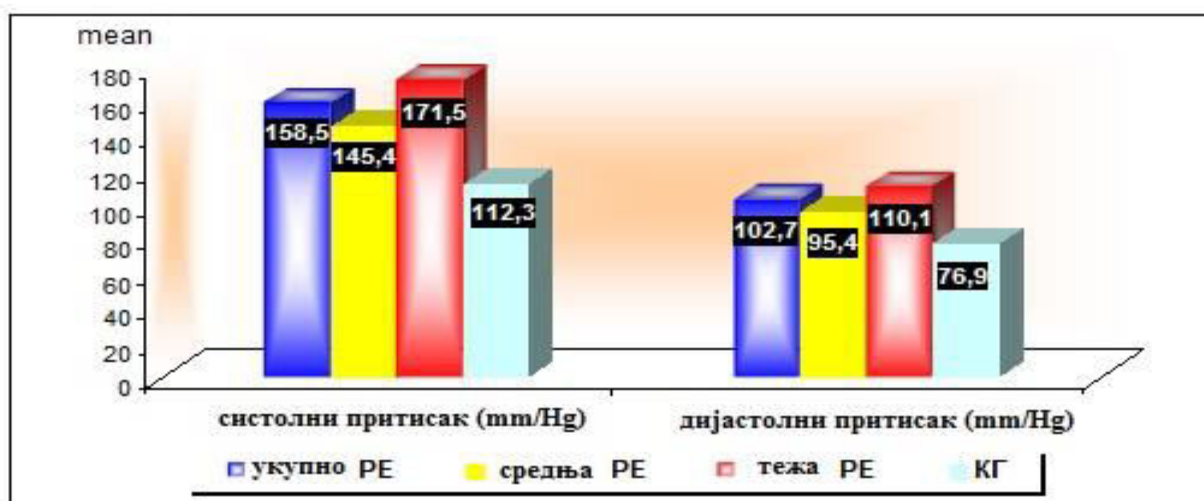
Систолни крвни притисак има просечну вредност од  $158,5 \pm 17,3$  mmHg код групе испитаница са прееклампсијом и високо сигнификантну ( $p=0,000$ ) нижу просечну вредност у контролној групи ( $158,5 \pm 17,3$  vs  $112,3 \pm 12,2$ ). У обе подгрупе прееклампсије, просечна вредност систолног крвног притиска износи  $145,4 \pm 10,7$  mmHg у групи са средњом и  $171,5 \pm 11,9$  у групи са тешком формом, при чему су обе вредности високо сигнификантно ( $p=0,000$ ) више од контролне групе. Статистички високо сигнификантна ( $p=0,000$ ) је и разлика између група са средњом и тешком формом прееклампсије, као резултат високо значајног повишења просечне вредности систолног крвног притиска у подгрупи са тешким формама прееклампсије.

Код анализираних група, просечна вредност дијастолног крвног притиска креће се од  $76,9 \pm 8,2$  mmHg у контролној групи,  $95,4 \pm 5,9$  mmHg у групи са средњом прееклампсијом, у групи са тешком прееклампсијом до  $110,1 \pm 9,0$  mmHg. Ове разлике у просечним вредностима су високо сигнификантне ( $p=0,000$ ) између свих анализираних група, у релацији приказаној у табели 5 и слици 5.

**Табела 5.** Систолни и дијастолни крвни притисак – дескриптивна статистика

варијабла	испитиване групе			
	укупно ПЕ N=50	средња ПЕ N=25	тешка ПЕ N=25	КГ N=50
<b>систолни притисак(mm/Hg)</b> mean±SD, rang	158,5±17,3 130 - 200	145,4±10,7 130 - 160	171,5±11,9 145 - 200	112,3±12,2 90 - 145
вРЕ/КГ t=15,4 p=0,000**				
сРЕ/ тРЕ / КГ F=222 p=0,000**		post hoc p<0,01**		
<b>дијастолни притисак(mm/Hg)</b> mean±SD, rang	102,7±10,6 80 - 130	95,4±5,9 80 - 110	110,1±9,0 95 - 130	76,9±8,2 60 - 95
вРЕ/КГ t=13,6 p=0,000**				
сРЕ/ тРЕ / КГ F=154,3 p=0,000**		post hoc p<0,01**		

\*\*p<0,01



**Слика 5.** Систолни и дијастолни крвни притисак – дескриптивна статистика

У групи испитаница са прееклампсијом просечне вредности протеина у урину износе 2,9±1,7 gr/l. Између обе подгрупе са прееклампсијом региструје се статистички високо сигнификантна разлика, као резултат високо значајно веће просечне вредности претеинурије у групи са тешком прееклампсијом (4,3±0,9 vs 1,57±1,2).

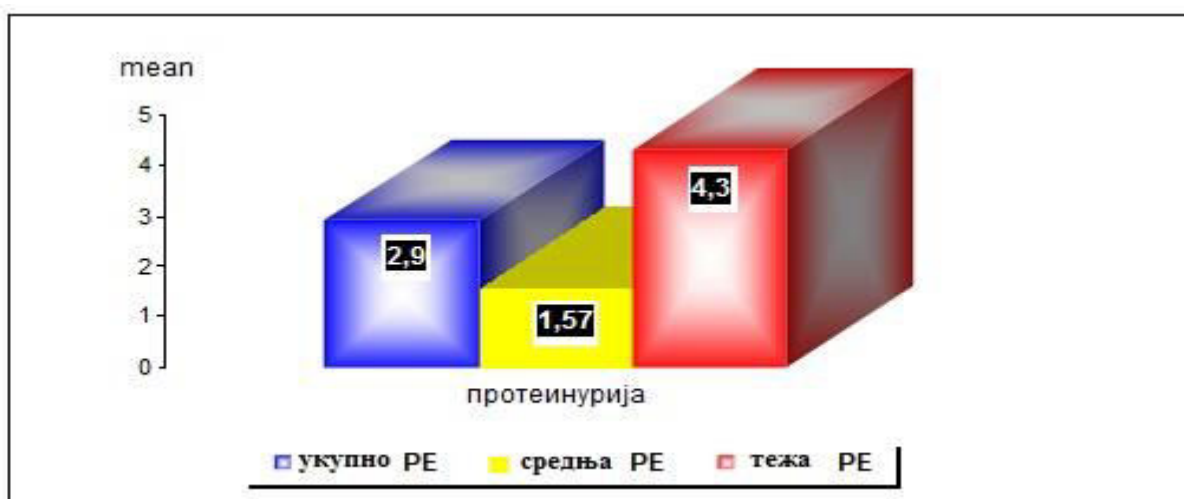
У табели 6 и слици 6 приказана је јачина изражености протеинурије, означена са један, два и три плуса, у групи са прееклампсијом и обе њене подгрупе. Примећује се да 52% трудница са симптомима прееклампсије има јако изражену протеинурију (3

плуса), односно, само 4% из групе средње прееклампсије и свих 25 трудница са тешком формом прееклампсије.

**Табела 6.** Протеинурија – дескриптивна статистика

варијабла	испитиване групе			
	укупно ПЕ N=50	средња ПЕ N=25	тешка ПЕ N=25	КГ N=50
<b>протеинурија</b> mean±SD, rang	2,9±1,7 0,3 – 7,2	1,57±1,2 0,3 – 4,1	4,3±0,9 3,0 – 7,2	
cPE/ tPE Z=5,6 p=0,000**				
<b>протеинурија (≥ ++dipstick)</b>				
да +	22(44%)	22(88%)	0	
да ++	2(4%)	2(8%)	0	
да +++	26(52%)	1(4%)	25(100%)	

\*\*p<0,01



**Слика 6.** Протеинурија – дескриптивна статистика

Просечна серумска концентрација ензима *AST* у групи трудница са прееклампсијом износи 50,5±39,7 u/l, односно 48,1±40,2 u/l у групи са средњом прееклампсијом и 52,9±39,9 u/L у групи са тешком прееклампсијом. Нормотензивне труднице имају просечну вредност *AST* у серуму 23,4±9,5 u/l.

Статистичка анализа потврђује да труднице са прееклампсијом имају високо сигнификантно ( $p=0,0008$ ) више серумске концентрације *AST* у односу на здраве испитанице. У односу на обе подгрупе, разлика је значајна између група са средњом прееклампсијом и контролне ( $p=0,02$ ), а високо значајна између групе са тешком прееклампсијом и контролне ( $p=0,002$ ).

Серумска концентрација *ALT* је сигнификантно ( $p=0,018$ ) виша у групи испитаница са симптомима прееклампсије у поређењу са испитаницама из контролне групе.

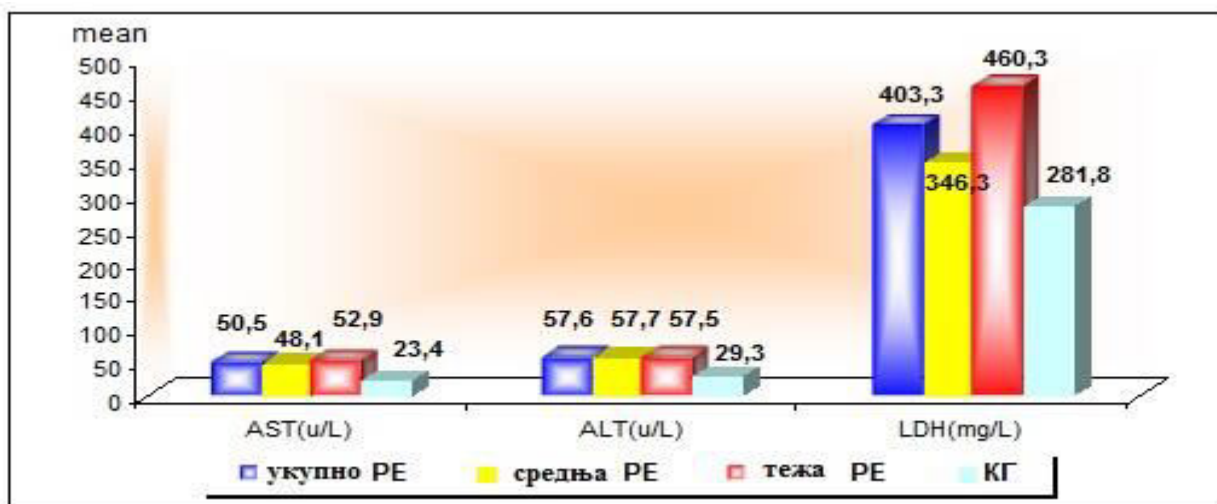
У серуму трудница са прееклампсијом, како код оних са средње израженим симптомима тако и код оних са тешко израженим симптомима, измерене су високо сигнификантно ( $p<0,01$ ) веће просечне вредности *LDH* у поређењу са здравим трудницама. Статистички високо сигнификантна је и разлика у просечној вредности *LDH* у серуму код испитаница са средњом и тешком прееклампсијом. У табели 7 и слици 7 приказане су просечне вредности овог параметра код анализираних група, при чему се примећује да се крећу од  $281,8\pm 76,2$  mg/l у контролној до  $460,3\pm 79,4$  mg/ у групи са јако израженим симптомима прееклампсије.

**Табела 7.** *AST*, *ALT* и *LDH* у серуму - дескриптивна статистика

варијабла	испитиване групе			
	укупно ПЕ N=50	средња ПЕ N=25	тешка ПЕ N=25	КГ N=50
<b><i>AST(u/L)</i></b> mean±SD, median, rang	50,5±39,7 med 30,5 10,8-145	48,1±40,2 med 26,0 12 - 145	52,9±39,9 med 36,0 10,8 - 124	23,4±9,5 med 22,0 10 - 51
вРЕ/КГ Z=3,3 <b>p=0,0008**</b>				
сРЕ/ тРЕ / КГ H=11,5 <b>p=0,003**</b>		сРЕ/КГ <b>p=0,02*</b> тРЕ/КГ <b>p=0,002**</b>		
<b><i>ALT(u/L)</i></b> mean±SD median, rang	57,6±47,9 45,5 7,7 - 172	57,7±49,2 45,0 8,5 - 160	57,5±47,7 52,0 7,7 - 172	29,3±13,6 25,0 10 - 69
вРЕ/КГ Z=2,4 <b>p=0,018*</b>				
сРЕ/ тРЕ / КГ H=5,7 <b>p=0,06</b>				
<b><i>LDH(mg/L)</i></b> mean±SD, rang	403,3±103,6 214 - 650	346,3±94 214 - 585	460,3±79,4 320 - 650	281,8±76,2 126 - 421
вРЕ/КГ t=6,7 <b>p=0,000**</b>				
сРЕ/ тРЕ / КГ F=39,8 <b>p=0,000**</b>		post hoc <b>p&lt;0,01**</b>		

**\*\*p<0,01**





Слика 7. AST, ALT и LDH у серуму – дескриптивна статистика

У табели 8 приказани су резултати истраживања који проказују колико је повећање просечних серумских концентрација ензима *AST*, *ALT* и *LDH* у групи са средњим и тешким формама прееклампије, у поређењу са групом трудница са нормалном трудноћом.

Табела 8. *AST*, *ALT* и *LDH* / КГ

	Промена у односу на КГ	средња ПЕ N=25	тешка ПЕ N=25	КГ N=50
<i>AST(u/L)</i> mean±SD	средња вс КГ > 2,5 пута тешка вс КГ > 2,26 пута	48,1±40,2	52,9±39,9	23,4±9,5
<i>ALT(u/L)</i> mean±SD	средња вс КГ > 1,97 пута тешка вс КГ > 1,96 пута	57,7±49,2	57,5±47,7	29,3±13,6
<i>LDH(mg/L)</i> mean±SD	средња вс КГ > 1,23 пута тешка вс КГ > 1,63 пута	346,3±94	460,3±79,4	281,8±76,2

У серуму испитиваних група анализирали смо вредности укупних протеина и албумина.

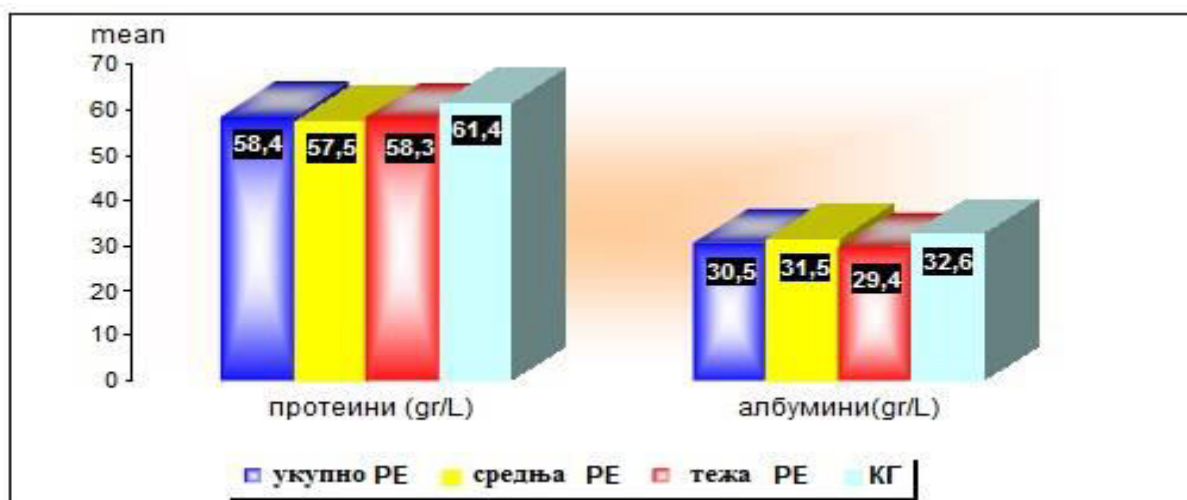
Здраве труднице имају значајно ( $p=0,014$ ) више просечне концентрације укупних протеина у серуму у односу на труднице са прееклампијом ( $61,36\pm5,2$  вс  $58,4\pm6,5$ ). Ово произилази из сигнификантних разлика ( $p=0,049$ ) између здравих трудница и оних са тешком прееклампијом ( $61,36\pm5,2$  вс  $58,3\pm4,1$ ).

Труднице са тешком прееклампијом имају најнижу вредност албумина, која просечно износи  $29,4\pm3,2$  gr/l и која је сигнификантно ( $p=0,04$ ) нижа од просечних концентрација албумина код трудница са средње израженом прееклампијом -  $31,5\pm3,7$  gr/l, као и код здравих трудница код којих је измерена највећа просечна вредност албумина у серуму  $32,6\pm2,5$  gr/l. (табела 9, слика 8).

**Табела 9.** Протеини и албумини у серуму – дескриптивна статистика

варијабла	испитиване групе			
	укупно ПЕ N=50	средња ПЕ N=25	тешка ПЕ N=25	КГ N=50
<b>протеини(gr/L)</b> mean±SD, rang	58,4±6,5 31 - 69	57,5±8,4 31 - 69	58,3±4,1 50 - 69	61,36±5,2 30 - 66
ВРЕ/КГ t=2,5 <b>p=0,014*</b>				
cPE/ тРЕ / КГ F=3,1 <b>p=0,048*</b>		post hoc тРЕ/КГ <b>p=0,049*</b>		
<b>албумини(gr/L)</b> mean±SD, rang	30,5±3,6 21 - 37	31,5±3,7 22 - 37	29,4±3,2 21 - 36,65	32,6±2,5 27 - 37
ВРЕ/КГ t=3,4 <b>p=0,001**</b>				
cPE/ тРЕ / КГ F=9,1 <b>p&lt;0,01**</b>		post hoc cPE/тРЕ <b>p=0,04*</b> тРЕ/КГ <b>p&lt;0,01**</b>		

\*p<0,05 \*\*p<0,01



**Слика 8.** Протеини, албумини у серуму – дескриптивна статистика

У табели 10 приказани су резултати испитивања који показују колика је промена, односно колико пута је смањење просечних серумских концентрација протеина и албумина у групи са средњом и тешком формом прееклампсије, у поређењу са групом трудница са нормалном трудноћом.

**Табела 10.** Протеини и албумини / КГ

	Промена у односу на КГ	средња ПЕ N=25	тешка ПЕ N=25	КГ N=50
<b>протеини</b> (gr/L) mean±SD	средња вс КГ < 0,94 пати тешка вс КГ < 0,95 пати	57,5±8,4	58,3±4,1	61,36±5,2
<b>албумини</b> (gr/L) mean±SD	средња вс КГ < 0,97 пати тешка вс КГ < 0,9 пати	31,5±3,7	29,4±3,2	32,6±2,5

Мокраћна киселина има просечну вредност  $287,9 \pm 71,9 \mu\text{mol/L}$  у серуму код трудница са прееклампсијом, односно  $279 \pm 68,2 \mu\text{mol/L}$  у групи са средње израженом прееклампсијом и  $296,8 \pm 75,5 \mu\text{mol/L}$  са тешком прееклампсијом. Постоји високо сигнификантна ( $p < 0,01$ ) разлика између преекламптичних и здравих трудница. Труднице са средње израженом прееклампсијом и оне са тешком прееклампсијом имају високо сигнификантно ( $p < 0,01$ ) веће просечне вредности мокраћних киселина у серуму, у поређењу са здравим трудницама.

Просечна вредност креатинина у серуму креће се од  $39,1 \pm 8,7 \mu\text{mol/L}$  у контролној групи,  $49,7 \pm 14,3 \mu\text{mol/L}$  у групи са тешком прееклампсијом, до  $63,1 \pm 22,8 \mu\text{mol/L}$  у групи са средње израженом прееклампсијом. У групи преекламптичних трудница, у коју улазе и оне са средњом и оне са тешком прееклампсијом, измерене су просечне вредности креатинина од  $56,8 \pm 20,1 \mu\text{mol/L}$ .

Статистичка анализа као високо сигнификантне потврђује разлике у просечним вредностима креатинина у серуму између свих анализираних група.

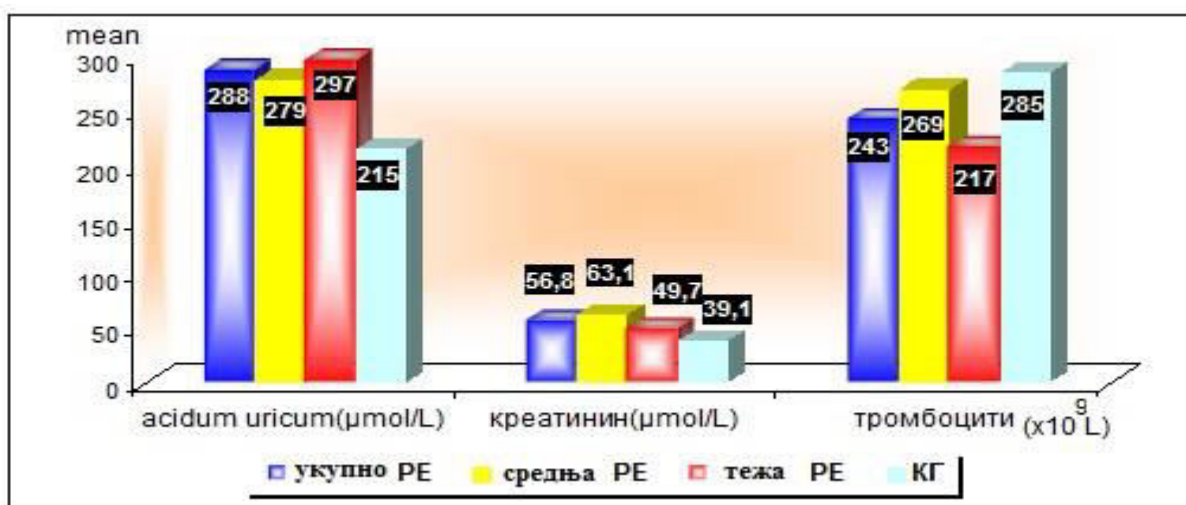
Труднице са прееклампсијом и здраве труднице имају високо сигнификантно ( $p < 0,01$ ) различите просечне вредности тромбоцита у крви, које проистичу из значајно виших вредности у групи нормотензивних трудница ( $242,8 \pm 68,2$  вс  $285,2 \pm 62,5$ ).

Група трудница са симптомима средње изражене прееклампсије имају просечне вредности тромбоцита  $268,9 \pm 60,4 \times 10^9/L$ , што се у поређењу са здравим трудницама и статистички потврђује као значајно за  $p < 0,05$ , док се у групи трудница са тешком прееклампсијом региструје просечна вредност тромбоцита  $216,6 \pm 67,4 \times 10^9/L$ , што се у поређењу са здравим трудницама статистички потврђује као високо значајно за  $p < 0,01$  (табела 11, слика 9).

**Табела 11.** Мокраћна киселина, креатинин, тромбоцити – дескриптивна статистика

варијабла	испитиване групе			
	укупно РЕ N=50	средња ПЕ N=25	тешка ПЕ N=25	КГ N=50
<i>acidum uricum</i> ( $\mu\text{mol/L}$ ) mean $\pm$ SD, rang	287,9 $\pm$ 71,9 112 - 401	279 $\pm$ 68,2 112 - 385	296,8 $\pm$ 75,5 147 - 401	215 $\pm$ 63,7 111 - 391
вРЕ/КГ t=5,4 p<0,01**				
сРЕ/ тРЕ / КГ F=14,8 p<0,01**		post hoc сРЕ/КГ p<0,01** тРЕ/КГ p<0,01**		
<i>креатинин</i> ( $\mu\text{mol/L}$ ) mean $\pm$ SD, median, rang	56,8 $\pm$ 20,1 53,5 24 - 135	63,1 $\pm$ 22,8 58 26 - 135	49,7 $\pm$ 14,3 47 24 - 97	39,1 $\pm$ 8,7 38 21 - 56
вРЕ/КГ Z=5,6 p<0,01**				
сРЕ/ тРЕ / КГ H=36 p<0,01**		сРЕ/КГ p<0,01** тРЕ/КГ p<0,01** сРЕ/ тРЕ p<0,01**		
<i>Тромбоцити</i> ( $\times 10^9/\text{L}$ ) mean $\pm$ SD, rang	242,8 $\pm$ 68,2 100 - 401	268,9 $\pm$ 60,4 189 - 401	216,6 $\pm$ 67,4 100 - 320	285,2 $\pm$ 62,5 179 - 450
вРЕ/КГ t=3,2 p<0,01**				
сРЕ/ тРЕ / КГ F=9,9 p<0,01**		сРЕ/ тРЕ p<0,05* тРЕ/КГ p<0,01**		

\*p<0,05 \*\*p<0,01



**Слика 9.** Мокраћна киселина, креатинин, тромбоцити – дескриптивна статистика

У табели 12 приказани су резултати истраживања који показују колико пута је повећана просечна серумска концентрација мокраћне киселине и креатинина, а колико пута је смањен просечни број тромбоцита у групи са средњим и тешким формама прееклампије у поређењу са групом трудница са нормалном трудноћом.

**Табела 12.** Мокраћна киселина, креатинин, тромбоцити / КГ

	Промене у односу на КГ	средња ПЕ N=25	тешка ПЕ N=25	КГ N=50
<i>acidum uricum</i> ( $\mu\text{mol/L}$ ) mean $\pm$ SD	средња вс КГ > 1,3 пати тешка вс КГ > 1,38 пати	279 $\pm$ 68,2	296,8 $\pm$ 75,5	215 $\pm$ 63,7
<i>креатинин</i> ( $\mu\text{mol/L}$ ) mean $\pm$ SD,	средња вс КГ > 1,61 пати тешка вс КГ > 1,27 пати	63,1 $\pm$ 22,8	49,7 $\pm$ 14,3	39,1 $\pm$ 8,7
<i>Тромбоцити</i> ( $\times 10^9/\text{L}$ ) mean $\pm$ SD	средња вс КГ < 0,94 пати тешка вс КГ < 0,76 пати	268,9 $\pm$ 60,4	216,6 $\pm$ 67,4	285,2 $\pm$ 62,5

У табели 13, на слици 9 компаративно су приказане вредности серумске концентрације *IL-2*, *IL-4* и *IL-6* код испитиваних група.

Просечна концентрација *IL-2* у групи испитаница са прееклампсијом износи 41,6 $\pm$ 34,9 pg/ml, односно 37,6 $\pm$ 27 pg/ml у групи са средње израженом прееклампсијом и 45,7 $\pm$ 41,6 pg/ml у групи са тешком формом прееклампсије. У групи здравих испитаница просечна вредност *IL-2* је најнижа и износи 16 $\pm$ 8,3 pg/ml.

Статистичком анализом се као високо сигнификантне ( $p<0,01$ ) потврђују разлике у серумским концентрацијама *IL-2* између трудница са прееклампсијом и здравих трудница. Здраве труднице имају високо сигнификантно ниже вредности *IL-2* у односу на труднице са прееклампсијом, и то у односу на труднице са средње израженим и у односу на оне са јако израженим симптомима прееклампсије. Труднице са средње тешком формом прееклампсије имају несигнификантно ( $p=0,4$ ) ниже вредности *IL-2* у серуму у поређењу са трудницама са тешким формама.

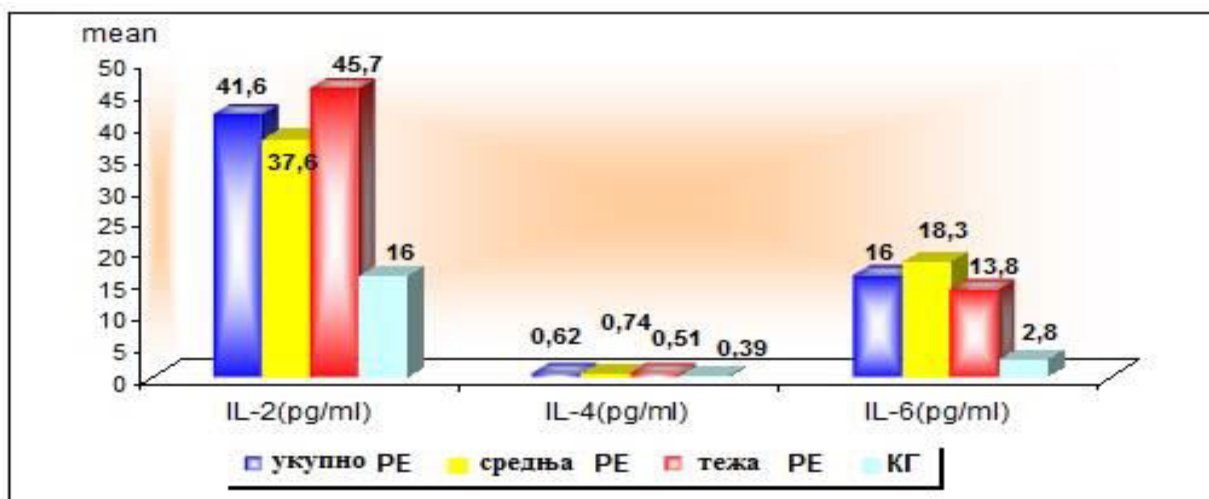
У групи испитаница са прееклампсијом, у коју су укључене и оне са средњом и оне са тешком формом, региструју се сигнификантно ( $p=0,02$ ) више вредности *IL-4* у серуму, у поређењу са контролном групом. Несигнификантна је разлика између група са тешком формом прееклампсије и контролне групе ( $p=0,6$ ), док испитанице са средње израженом прееклампсијом имају високо сигнификантно веће вредности од контролне групе ( $p<0,01$ ), и од испитаница са тешком формом прееклампсије ( $p<0,01$ ). Просечне серумске концентрације *IL-4* су најниже у групи здравих трудница, док се у групи трудница са средње израженим симптомима прееклампсије региструју највише просечне вредности од 1,386 $\pm$ 1,79 pg/ml. У групи са тешком формом прееклампсије оне износе 0,448 $\pm$ 0,725 pg/ml, док у групи у коју су укључене све труднице са симптомима прееклампсије регистроване су просечне вредности *IL-4* од 0,917 $\pm$ 1,43 pg/ml.

Труднице са прееклампсијом имају високо сигнификантно ( $p=0,01$ ) веће вредности *IL-6* у серуму у односу на нормотензивне труднице, значајно је висока разлика између трудница са средње израженом прееклампсијом и здравих трудница, док је разлика између трудница са тешком прееклампсијом и здравих трудница несигнификантна ( $p=0,1$ ). Обе подгрупе трудница, са средњом и тешком прееклампсијом, несигнификантно се разликују у односу на вредности *IL-6* у серуму. Из представљених вредности у табели 13 примећује се да у трупи трудница са прееклампсијом просечне серумске концентрације *IL-6* износе  $16\pm 42,1$  pg/ml, односно  $18,3\pm 42,1$  pg/ml у групи са средње израженим симптомима и  $13,8\pm 42,9$  pg/ml у групи са јако израженим симптомима прееклампсије. Нормотензивне труднице имају најнижу просечну вредност *IL-6* у серуму,  $2,8\pm 9,6$  pg/ml.

**Табела 13.** *IL-2*, *IL-4* и *IL-6* / дескриптивна статистика

варијабла	испитиване групе			
	укупно ПЕ N=50	средња ПЕ N=25	тешка ПЕ N=25	КГ N=50
<b><i>IL-2</i> (pg/ml)</b> mean±SD, median, rang	41,6±34,9 35,4 7,4 – 220,6	37,6±27 31,5 7,45 – 108,8	45,7±41,6 40,5 8,2 – 220,6	16±8,3 13,7 4,3 – 36,9
вРЕ/КГ Z=5,6 <b>p&lt;0,01**</b>				
сРЕ/ тРЕ / КГ H=31,9 <b>p&lt;0,01**</b>		сРЕ/КГ <b>p&lt;0,01**</b> тРЕ/КГ <b>p&lt;0,01**</b> сРЕ/ тРЕ p=0,4		
<b><i>IL-4</i> (pg/ml)</b> mean±SD, median, rang	0,917±1,43 0,46 0,12 – 9,75	1,386±1,79 0,95 0,41 – 9,75	0,448±0,725 0,32 0,12 – 3,91	0,39±0,12 0,36 0,27 – 0,87
вРЕ/КГ Z=2,0 <b>p=0,02*</b>				
сРЕ/ тРЕ / КГ H=54,6 p=0,000**		сРЕ/КГ <b>p=0,000**</b> тРЕ/КГ p=0,6 сРЕ/ тРЕ p=0,000**		
<b><i>IL-6</i> (pg/ml)</b> mean±SD, median, rang	16±42,1 1,38 0,66 - 185	18,3±42,1 1,74 0,66 - 185	13,8±42,9 1,15 0,73 - 185	2,8±9,6 1,02 0,42 – 68,4
вРЕ/КГ Z=2,6 <b>p=0,01*</b>				
сРЕ/ тРЕ / КГ H=7,8 <b>p=0,02*</b>		сРЕ/КГ <b>p&lt;0,01**</b> тРЕ/КГ p=0,1 сРЕ/ тРЕ p=0,2		

\* $p<0,05$  \*\* $p<0,01$



Слика 10. *IL-2*, *IL-4* и *IL-6* / дескриптивна статистика

У табели 14 приказани су резултати истраживања који показују промене, односно колико је повећање просечних вредности *IL-2*, *IL-4* и *IL-6* у серуму трудница са средњом и тешком формом прееклампсије у поређењу са просечним вредностима серума трудница са нормалном трудноћом.

Табела 14. *IL-2*, *IL-4* и *IL-6* / КГ

	Промене у односу на КГ	средња ПЕ N=25	тешка ПЕ N=25	КГ N=50
<i>IL-2</i> (pg/ml) mean±SD	средња вс КГ > 2,35 пати тешка вс КГ > 2,86 пати	37,6±27	45,7±41,6	16±8,3
<i>IL-4</i> (pg/ml) mean±SD,	средња вс КГ > 1,9 пати тешка вс КГ > 1,31 пати	0,74±1,26	0,51±0,71	0,39±0,12
<i>IL-6</i> (pg/ml) mean±SD	средња вс КГ > 6,53 пати тешка вс КГ > 4,93 пати	18,3±42,1	13,8±42,9	2,8±9,6

Труднице са прееклампсијом и здраве труднице имају незначајно ( $p=0,7$ ) различите вредности *IL-8* у серуму, односно и труднице са средње израженом и оне са тешким формама прееклампсије имају несигнификантно повишене вредности у односу на контролну групу ( $p=0,17$ ). Просечне вредности, средње вредности, као и најниже и највише вредности *IL-8* у серуму анализираних група, приказане су у табели 15.

Статистичком анализом, као несигнификантни потврђени су резултати вредности *IL-10* у серуму између преекламптичних и здравих трудница ( $p=0,5$ ), али статистички високо сигнификантна ( $p<0,01$ ) је разлика у релацији средње прееклампсије/тешке прееклампсије/контролне групе, чија разлика произилази из високо сигнификантних нижих вредности овог интерлеукина у групи са тешком прееклампсијом у односу на средње изражену прееклампсију као и у односу на контролну, као и високо



сигнификантно нижим вредностима у контролној у односу на средње изражену прееклампсију. Просечне концентрације *IL-10* у серуму износе  $23,2 \pm 40,7$  pg/ml у групи преекламптичних трудница, односно  $45,5 \pm 48,4$  pg/ml у групи са средње израженим симптомима и  $0,8 \pm 0,4$  pg/ml у групи са јако израженим симптомима прееклампсије. У групи нормотензивних трудница регистрована је просечна серумска концентрација од  $4,2 \pm 6,7$  pg/ml.

Испитанице са прееклампсијом имају сигнификантно ( $p=0,02$ ) веће серумске концентрације *IL-β* у односу на нормотензивне, што одговара високо значајним ( $p<0,01$ ) и још вишим концентрацијама у групи са тешком формом прееклампсије у поређењу са контролном групом, док је разлика између средње изражене форме прееклампсије и контролне статистички несигнификантна ( $p=0,5$ ). За  $p=0,04$  се потврђује као статистички сигнификантна разлика између обе подгрупе преекламптичних трудница.

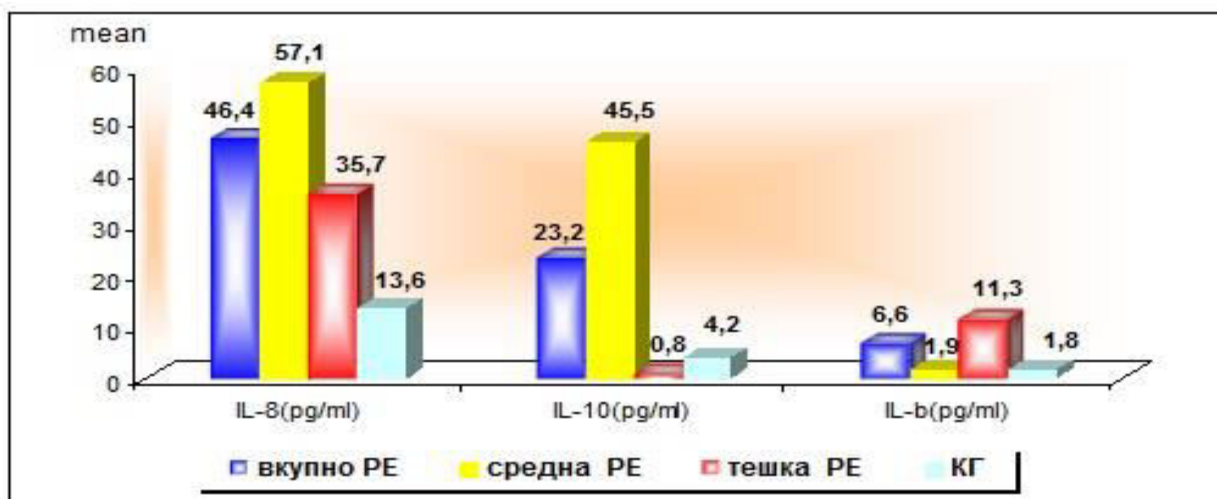
У анализираним групама најнижа просечна вредност *IL-β* од  $1,8 \pm 7,4$  pg/ml регистрована је у контролној групи. Сличне просечне вредности измерене су и у групи са средње израженим симптомима прееклампсије, док је у групи са јако израженим симптомима регистрована највиша просечна вредност од  $11,3 \pm 35,7$  pg/ml (табела 15, слика 11).

**Табела 15.** *IL-8*, *IL-10* и *IL-β*/ дескриптивна статистика

варијабла	испитиване групе			
	укупно ПЕ N=50	средња ПЕ N=25	тешка ПЕ N=25	КГ N=50
<b><i>IL-8</i> (pg/ml)</b>	$46,4 \pm 117,2$	$57,1 \pm 93,6$	$35,7 \pm 138$	$13,6 \pm 33,1$
mean±SD, median, rang	6,31 2,39 - 697	8,11 3,05 - 259	5,99 2,39 - 697	6,03 1,2 - 237
вРЕ/КГ Z=0,4 p=0,7				
сРЕ/ тРЕ / КГ H=3,6 p=0,17				
<b><i>IL-10</i> (pg/ml)</b>	$23,2 \pm 40,7$	$45,5 \pm 48,4$	$0,8 \pm 0,4$	$4,2 \pm 6,7$
mean±SD, median, rang	1,36 0,2 - 164	27,28 0,56 - 164	0,75 0,2 - 2,12	1,47 0,44 - 26,28
вРЕ/КГ Z=0,6 p=0,5				
сРЕ/ тРЕ / КГ H=37,68 <b>p&lt;0,01**</b>		сРЕ/КГ <b>p&lt;0,01**</b> тРЕ/КГ <b>p&lt;0,01**</b> сРЕ/ тРЕ <b>p&lt;0,01**</b>		
<b><i>IL-β</i> (pg/ml)</b>	$6,6 \pm 25,7$	$1,9 \pm 4,9$	$11,3 \pm 35,7$	$1,8 \pm 7,4$
mean±SD, median, rang	0,78 0,42 - 131	0,67 0,42 - 24,67	0,95 0,49 - 131	0,665 0,13 - 53
вРЕ/КГ Z=2,3 <b>p=0,02*</b>				
сРЕ/ тРЕ / КГ H=9,8 <b>p&lt;0,01**</b>		сРЕ/КГ p=0,5 тРЕ/КГ <b>p&lt;0,01**</b> сРЕ/ тРЕ <b>p=0,04*</b>		

\* $p<0,05$  \*\* $p<0,01$





Слика 11. *IL-8*, *IL-10* и *IL-β* / дескриптивна статистика

У табели 16 приказани су резултати истраживања који показују колика је промена просечних вредности *IL-8*, *IL-10* и *IL-β* у серуму трудница са средњом и тешком формом прееклампсије у односу на просечну вредност у серуму трудница са нормалном трудноћом.

Табела 16. *IL-8*, *IL-10* и *IL-β* / КГ

	Промене у односу на КГ	средња ПЕ N=25	тешка ПЕ N=25	КГ N=50
<i>IL-8</i> (pg/ml) mean±SD	средња вс КГ > 4,2 пута тешка вс КГ > 2,62 пута	57,1±93,6	35,7±138	13,6±33,1
<i>IL-10</i> (pg/ml) mean±SD,	средњ вс КГ > 10,8 пута тешка вс КГ <0,19 пута	45,5±48,4	0,8±0,4	4,2±6,7
<i>IL-β</i> (pg/ml) mean±SD	средња вс КГ > 1,05 пута тешка вс КГ > 6,28 пута	1,9±4,9	11,3±35,7	1,8±7,4

Обе подгрупе трудница са прееклампсијом несигнификантно ( $p=0,7$ ) се разликују у односу на вредности *CRP*-а. Сигнификатна разлика од  $p<0,01$  потврђује се између трудница са прееклампсијом, односно трудница са средњом и тешком формом прееклампсије, у односу на здраве труднице. Просечне вредности *CRP*-а у групи са прееклампсијом, и оне са средњом формом и оне са тешком формом, креће се око 12 mg/L, док је у групи здравих трудница регистрована просечна вредност од  $4,7\pm4,6$  mg/L.

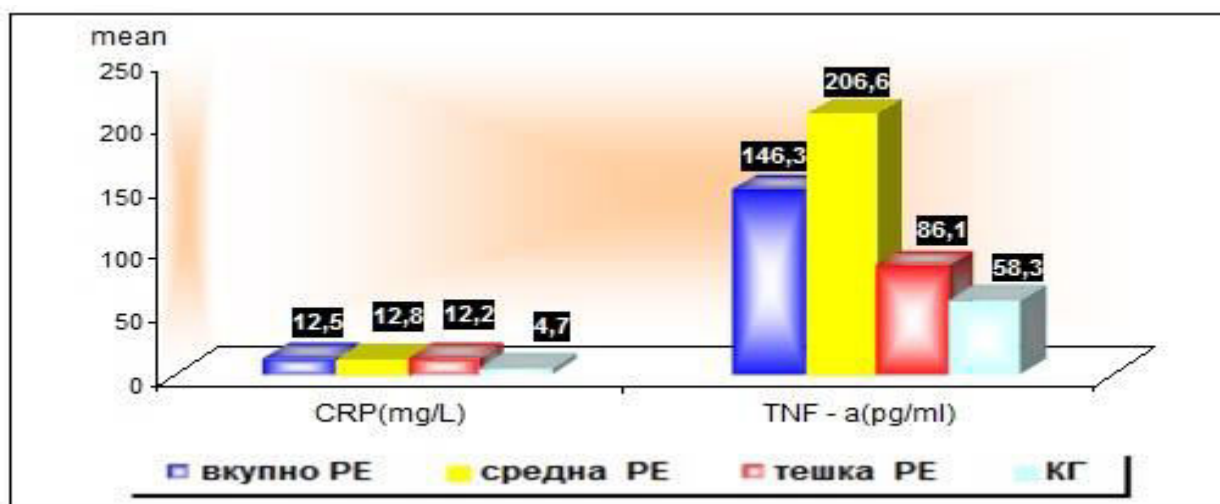
Резултати анализираних разлика између група у односу на вредности *TNF-α* показују да се само у серуму трудница са средње израженим симптомима прееклампсије региструју сигнификантно веће вредности овог параметра у поређењу са трудницама

из контролне групе ( $p=0,012$ ).  $TNF-\alpha$  има просечну вредност од  $146,3\pm254,3$  pg/ml у групи трудница са прееклампсијом, односно  $206,6\pm300,9$  pg/ml у групи са средње израженом и  $86,1\pm184,3$  pg/ml у групи са тешком формом, док се најнижа просечна вредност  $58,3\pm243,4$  pg/ml региструје у групи нормотензивних испитаница (табела 17, слика 12).

**Табела 17.**  $CRP$  и  $TNFL-\alpha$  / дескриптивна статистика

варијабла	испитиване групе			
	укупно ПЕ N=50	средња ПЕ N=25	тешка ПЕ N=25	КГ N=50
<b><math>CRP</math> (mg/L)</b> mean $\pm$ SD, median, rang	12,5 $\pm$ 8,5 12 0,1 – 35,1	12,8 $\pm$ 7,3 12 0,1 - 29	12,2 $\pm$ 9,6 12 0,9 – 35,1	4,7 $\pm$ 4,6 2,6 0,1 – 15,9
вРЕ/КГ Z=4,9 <b>p&lt;0,01**</b>				
сРЕ/ тРЕ / КГ H=24,8 <b>p&lt;0,01**</b>		сРЕ/КГ <b>p&lt;0,01**</b> тРЕ/КГ <b>p&lt;0,01**</b> сРЕ/ тРЕ p=0,7		
<b><math>TNF-\alpha</math> (pg/ml)</b> mean $\pm$ SD, median, rang	146,3 $\pm$ 254,3 31,15 5,41 – 954,8	206,6 $\pm$ 300,9 46,33 5,41 – 954,8	86,1 $\pm$ 184,3 22,07 6,98 - 896	58,3 $\pm$ 243,4 19,14 6,27 - 1743
вРЕ/КГ Z=1,6 p=0,1				
сРЕ/ тРЕ / КГ H=6,1 <b>p=0,048*</b>		сРЕ/КГ <b>p=0,012*</b> тРЕ/КГ p=0,8 сРЕ/ тРЕ p=0,1		

\* $p<0,05$  \*\* $p<0,01$



**Слика 12.**  $CRP$  и  $TNF-\alpha$  / дескриптивна статистика

У табели 18 приказани су резултати истраживања који показују повећање просечних серумских концентрација  $CRP$ -а и  $TNF-\alpha$  у групи трудница са средњом и тешком формом прееклампсије у поређењу са групом трудница са нормалном трудноћом.

**Табела 18. CRP и TNFL-a / КГ**

	Промене у односу на КГ	средња ПЕ N=25	тешка ПЕ N=25	КГ N=50
<b>CRP (mg/L)</b> mean±SD	средња вс КГ > 2,72 пута тешка вс КГ > 2,59 пута	12,8±7,3	12,2±9,6	4,7±4,6
<b>TNF-α (pg/ml)</b> mean±SD,	средња вс КГ > 3,54 пута тешка вс КГ > 1,48 пута	206,6±300,9	86,1±184,3	58,3±243,4

Прееклампсија има битан утицај на начин порађања трудница. Резултати нашег истраживања показују да је порођај царским резом обављен код 10% нормотензивних трудница и 46% трудница са прееклампсијом, и то код 40% трудница са средње израженом прееклампсијом и 52% трудница са тешком прееклампсијом. Статистички високо сигнификантне су разлике између трудница са прееклампсијом и трудница контролне групе ( $p=0,000006$ ), између трудница са средњом прееклампсијом и контролне групе ( $p=0,002$ ), као и међу трудницама са тешком прееклампсијом и контролне групе ( $p=0,00006$ ). Трудноћа је завршена претерминским порођајем код 20% трудница контролне групе и код несигнификантно већег процента, 36% групе са прееклампсијом ( $p=0,07$ ) (табела 19).

**Табела 19. Дистрибуција испитаница у односу на завршавање трудноће царским резом и претерминском порођајем**

варијабла	испитивине групе			
	укупно ПЕ N=50	средња ПЕ N=25	тешка ПЕ N=25	КГ N=50
<b>царски рез n/%</b>				
не	27(54%)	15(60%)	12(48%)	45(90%)
да	23(46%)	10(40%)	13(52%)	5(10%)
вРЕ/КГ $X^2 = 16,1$ <b>p=0,000006**</b>				
сРЕ/КГ $X^2 = 9,4$ <b>p=0,002**</b>				
тРЕ/КГ $X^2 = 16,1$ <b>p=0,00006**</b>				
сРЕ/ тРЕ $X^2 = 0,7$ p=0,39				
<b>претерминско порођај n/%</b>				
не	32(64%)	23(92%)	20(83,33%)	40(80%)
да	18(36%)	2(8%)	4(16,67%)	10(20%)
вРЕ/КГ $X^2 = 3,2$ p=0,07				
сРЕ/КГ Yates=0,03 p=0,9				
тРЕ/КГ Yates=2,0 p=0,16				
сРЕ/ тРЕ Yates=0,2 p=0,6				

\* $p < 0,05$     \*\* $p < 0,01$

Стање прееклампсије у току трудноће има значајан утицај на телесну тежину новорођенчета. Просечна телесна тежина новорођенчад из групе мајки са прееклампсијом износи  $2861,7 \pm 683,5$  gr и високо сигнификантно је нижа од просечне тежине беба које рађају из групе нормотензивних мајки, која износи  $3188,5 \pm 417,2$  gr ( $p < 0,004$ ). Ова разлика је резултат високо сигнификантних ( $p < 0,001$ ) нижих просечних телесних тежина новорођенчад од мајки са тешком формом прееклампсије, у поређењу са новорођенчадима мајки без прееклампсије ( $2733,6 \pm 741,2$  vs  $3188,5 \pm 417,2$ ).

У табели 20 приказане су вредности *Ph* и Апгар скор новорођенчад у првој и петој минути по рађању, у зависности од припадности мајке анализираних група.

**Табела 20.** Телесна тежина, *ph* новорођеног - дескриптивна статистика

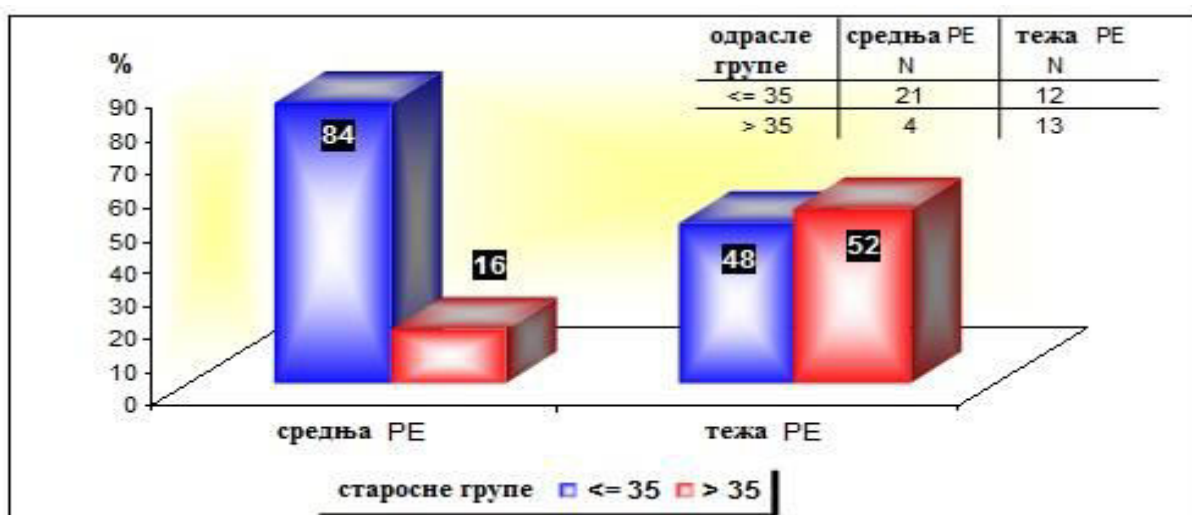
варијабла	испитиване групе			
	укупно ПЕ N=50	средња ПЕ N=25	тешка ПЕ N=25	КГ N=50
<b>Телесна тежина (gr)</b> mean±SD, rang	2861,7±683,5 1260-4260	2989,8±609,3 1680-4260	2733,6±741,2 1260-4150	3188,5±417,2 2100 – 3960
вРЕ/КГ t=2,9 <b>p&lt;0,004**</b>				
сРЕ/ тРЕ / КГ F=5,5 <b>p&lt;0,005**</b>		сРЕ/КГ p=0,1 тРЕ/КГ <b>p&lt;0,001**</b> сРЕ/ тРЕ p=0,19		
<b><i>Ph</i> на новорођеног</b> mean±SD, rang	7,2±0,09 6,98-7,36	7,22±0,09 7,05-7,36	7,186±0,09 6,98-7,33	7,219±0,08 6,95-7,36
вРЕ/КГ t=0,9 p=0,3				
сРЕ/ тРЕ / КГ F=1,5 p=0,22				
Аpgar score 1-ва мин. median, rang	7(3-9)	7(3-9)	7(4-8)	8(6-9)
Аpgar score 5-та мин. median, rang	8(4-10)	8(4-10)	8(5-9)	9(7-10)

## ПРЕДИКЦИЈА ФАКТОРА ИНФЛАМАЦИЈЕ ЗА ТЕШКУ/ СРЕДЊУ ПРЕЕКЛАМПСИЈУ

Униваријантна логистичка регресиона анализа за одређивање предиктивних улога код одређених социодемографских, клиничких и биохемијских параметара за тешку прееклампсију

### 1. Старост

Старост трудница из групе са средњом и тешком формом прееклампсије анализирамо кроз две старосне групе: труднице старије од 35 година и труднице млађе од 35 година. Резултати из приказане дистрибуције у табели показују да је 16% испитаница из групе са средње израженим симптомима прееклампсије и 52% из групе са јако израженим симптомима старије од 35 година. Статистичка анализа потврђује да труднице старије од 35 година много чешће манифестују тешку форму прееклампсије ( $p=0,007$ ) (слика 13).



Pearson Chi-square: 7,21  $df=1$ ,  $p=0,007^{**}$   $p<0,01$

Слика 13. Старосне групе – средња и тешка ПЕ

Старост испитаница, анализирана као континуирана варијабла, потврђује се као високо сигнификантни предиктор за тешку форму прееклампсије ( $p=0,004$ ). Повећање узраста за једну годину повећава вероватноћу за добијање тешке форме прееклампсије у трудноћи за 26,3% (95,0% CI 1,08 – 1,478) (табела 21).

**Табела 21.** Униваријантна логистичка регресиона анализа – старост у предикцији тешке прееклампије

варијабла	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
старост	0,234	0,080	8,510	0,004**	1,263	1,080	1,478
Constant	-7,510	2,603	8,323	0,004	0,001		

зависна варијабла – тешка прееклампија/средња прееклампија \*\* $p < 0,01$

Анализом старости као категоријске варијабле, у обе старосне категорије (старија и млађа од 35 година) потврђује се да су труднице старије од 35 година у 5,687 пута (95,0% CI 1,510 – 21,424) већем ризику од трудница старости до 35 година да развију тешку форму прееклампије (табела 22).

**Табела 22.** Униваријантна логистичка регресиона анализа – старост изнад 35 година у предикцији тешке прееклампије

варијабла	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
Старост>35	1,738234	0,677	6,599	0,01**	5,687	1,510	21,424
Constant	-0,56	0,362	2,391	0,122	0,571		

зависна варијабла – тешка прееклампија/средња прееклампија \*\* $p < 0,01$

## 2. Гестација

Вероватноћа за добијање теже форме прееклампије несигнификантно се смањује са повећањем гестацијске дужине трудноће ( $p=0,271$ ). Продужавање бремености за једну гестацијску недељу за 8,8% (95,0% CI 0,775 – 1,74) смањује шансу за добијање теже форме прееклампије (табела 23).

**Табела 23.** Униваријантна логистичка регресиона анализа – гестацијска старост у предикцији тешке прееклампије

варијабла	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
гестација	-0,092	0,083	1,211	0,271	0,912	0,775	1,74
Constant	3,211	2,935	1,197	0,274	24,796		

зависна варијабла – тешка прееклампија/средња прееклампија

### 3. BMI

Ниво значаја  $p < 0,05$ , резултати истраживања потврђују вредност BMI као несигнификантног предикторног фактора за тешку прееклампију ( $p = 0,059$ ) (табела 24).

**Табела 24.** Униваријантна логистичка регресиона анализа – BMI у предикцији тешке прееклампије

варијабла	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
BMI	0,131	0,070	3,562	0,059	1,140	0,995	1,307
Constant	-4,505	2,407	3,504	0,061	0,011		

зависна варијабла – тешка прееклампија/средња прееклампија

### 4. Нулипаритет

Нулипаритет представља високо значајни фактор ризика за тешке форме прееклампије ( $p = 0,006$ ). Труднице без анамнезе за ранија рађања имају 5,63 пута (95,0% CI 1,648-19,232) већи ризик од трудница које су раније рађале за добијање тешке форме прееклампије (табела 25).

**Табела 25.** Униваријантна логистичка регресиона анализа – нулипаритет у предикцији тешке прееклампије

варијабла	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
Нулипара	1,728	0,627	7,600	0,006**	5,630	1,648	19,232
Constant	-0,981	0,479	4,198	0,04	0,375		

зависна варијабла – тешка прееклампија/средња прееклампија \*\* $p < 0,01$

### 5. Број трудноћа

Број трудноћа је несигнификантни фактор ризика за тешку форму прееклампије ( $p = 0,882$ ). Труднице са две претходне трудноће имају 0,857 пута (95,0% CI 0,111-6,617) мање шанси од оних који су имале само једну трудноћу да развију тешку форму прееклампије (табела 26).

**Табела 26.** Униваријантна логистичка регресиона анализа – број трудноћа у предикцији тешке прееклампије

варијабла	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
Број трудноћа	-0,154	1,043	0,022	0,882	0,857	0,111	6,617
Constant	-1,099	0,667	2,716	0,099	0,333		

зависна варијабла – тешка прееклампија/средња прееклампија

### 6. Претходна прееклампија

Резултати наших истраживања нису показали да претходна прееклампија битно повећава шансу за добијање тешке форме прееклампије ( $p=0,215$ ). Труднице са анамнезом за претходне прееклампије имају 3,028 (95,0% CI 0,527-17,394) пута (несигнификантно) већу вероватноћу од оних са негативном анамнезом за претходну прееклампију да развију тешку форму прееклампије (табела 27).

**Табела 27.** Униваријантна логистичка регресиона анализа – претходна прееклампија у предикцији тешке прееклампије

варијабла	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
Претходна прееклампија	1,107	0,892	1,540	0,215	3,028	0,527	17,394
Constant	-0,191	0,310	0,380	0,538	0,828		

зависна варијабла – тешка прееклампија/средња прееклампија

### 7. Пушачки статус

Пушење цигарета (несигнификантно) повећава ризик за тешку прееклампију ( $p=0,096$ ). Труднице пушачи су у 3,15 пута (95,0% CI 0,815-12,168) несигнификантно већем ризику од трудница које не пуше за добијање тешке прееклампије (табела 28).

**Табела 28.** Униваријантна логистичка регресиона анализа – пушачки статус у предикцији тешке прееклампије

варијабла	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
Пушач	1,147	0,689	2,769	0,096	3,150	0,815	12,168
Constant	-0,336	0,338	0,991	0,320	0,714		

зависна варијабла – тешка прееклампија/средња прееклампија



## 8. Дијабетес мелитус

Дијабетес тип 1, тип 2 или гестациски дијабетес, несигнификантно је у вези са тешком прееклампсијом у трудноћи ( $p=0,364$ ). Шанса за добијање тешке прееклампсије повећава се за 2,3 пута (95,0% CI 0,380-13,168) (несигнификантно) код трудница са дијабетесом мелитусом у поређењу са трудницама без дијабетеса (табела 29).

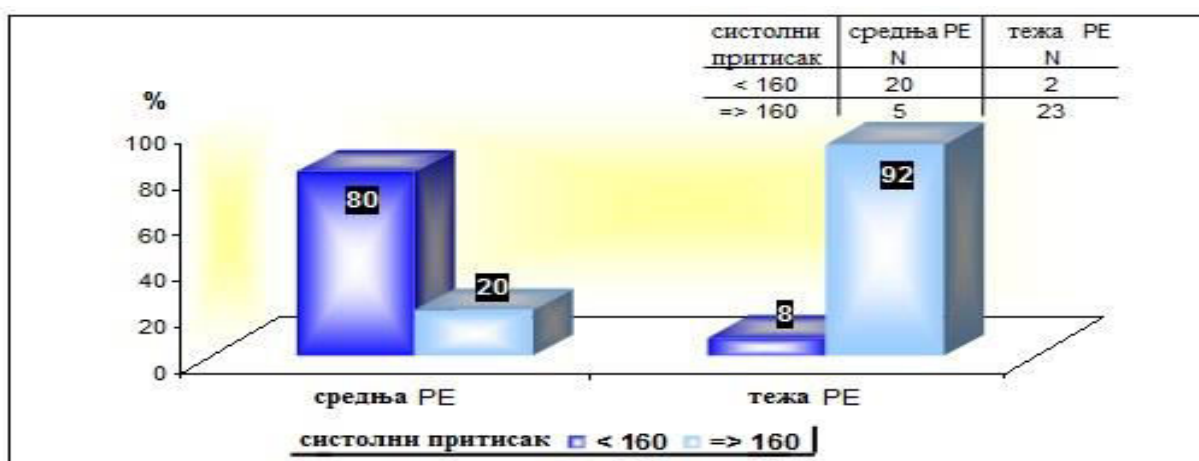
**Табела 29.** Униваријантна логистичка регресиона анализа – дијабетес мелитус у предикцији тешке прееклампсије

варијабла	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
Дијабетес	0,833	0,918	0,822	0,364	2,300	0,380	13,915
Constant	-0,140	0,306	0,209	0,648	0,870		

зависна варијабла – тешка прееклампсија/средња прееклампсија

## 9. Систолни крвни притисак

Систолни крвни притисак од 160 mmHg и већи измерен је код 20% трудница са средњом формом прееклампсије и код 92% са тешком формом. Разлика у дистрибуцији испитаница са вредностима систолног крвног притиска виших и нижих од 160 mmHg статистички је високо сигнификантна ( $p<0,01$ ) (слика 14).



Pearson Chi-square: 26,29 df=1,  $p=0,000^{**}$   $p<0,01$

**Слика 14.** Систолни крвни притисак – средња и тешка ПЕ

Систолни крвни притисак, анализиран као континуирана варијабла, потврђује се као високо сигнификантни предиктор за тешку прееклампију у трудноћи ( $p=0,001$ ). Повећање систолног крвног притиска за 1mmHg (95,0% CI 1,009-1,423) повећава вероватноћу за добијање тешке прееклампије за 25% (табела 30)

**Табела 30.** Униваријантна логистичка регресиона анализа – систолни притисак у предикцији тешке прееклампије

варијабла	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
Систолни притисак	0,224	0,066	11,464	0,001**	1,250	1,099	1,423
Constant	-35,524	10,558	11,321	0,001	0,000		

зависна варијабла – тешка прееклампија/средња прееклампија \*\* $p<0,01$

Труднице које имају систолни крвни притисак 160 mmHg и већи имају 46 пута (95,0% CI 8,027-1,423) високо сигнификантно већу шансу од трудница са систолним крвним притиском нижим од 160 mmHg да развију тешку форму прееклампије (табела 31).

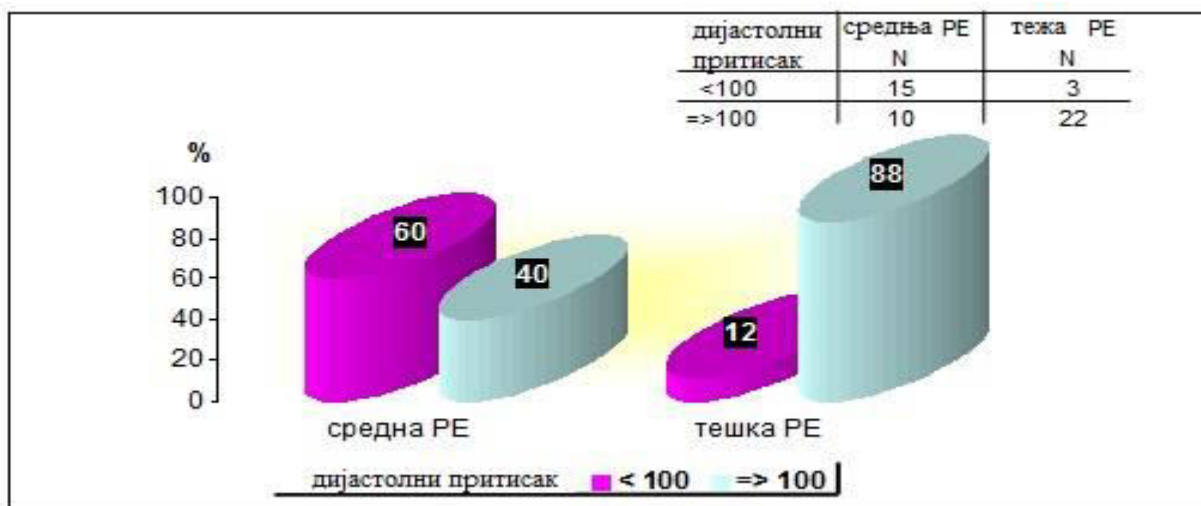
**Табела 31.** Униваријантна логистичка регресиона анализа – систолни притисак изнад 160 mmHg у предикцији тешке прееклампије

варијабла	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
Систолни пр => 160mmHg	3,829	0,891	18,474	0,000**	46,0	8,027	263,625
Constant	-2,303	0,742	9,64	0,002	0,1		

зависна варијабла – тешка прееклампија/средња прееклампија \*\* $p<0,01$

### 10. Дијастолни крвни притисак

Дијастолни крвни притисак од 100 mmHg и већи високо сигнификантно ( $p=0,0004$ ) чешће имају испитанице из групе са тешком прееклампијом у поређењу са оним из групе са средње израженом прееклампијом (88% vs 40%) (слика 15).



Pearson Chi-square: 12,5,  $df=1$ ,  $p=0,0004^{**}$   $p<0,01$

**Слика 15.** Дијастолни крвни притисак – средња и тешка ПЕ

Дијастолни крвни притисак високо сигнификантно може да предвиди појаву тешке прееклапсије у трудноћи ( $p=0,000$ ). Повећање дијастолног крвног притиска за 1mmHg (95,0% CI 1,129-1,492) повећава вероватноћу за добијање тешке прееклапсије за 29,8% (табела 32).

**Табела 32.** Униваријантна логистичка регресиона анализа – дијастолни притисак у предикцији тешке прееклапсије

варијабла	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
Дијастолни притисак	0,261	0,071	13,456	0,000**	1,298	1,129	1,492
Constant	-26,505	7,158	13,710	0,001	0,000		

зависна варијабла – тешка прееклапсија/средња прееклапсија \*\* $p<0,01$

Труднице које имају дијастолни крвни притисак од 100 mmHg и виши имају 11 пута (95,0% CI 2,587-46,779) високо сигнификантно веће шансе од трудница са дијастолним крвним притиском нижим од 100 mmHg да развију тешку форму прееклапсије (табела 33).

**Табела 33.** Униваријантна логистичка регресиона анализа – дијастолни притисак изнад 100 mmHg у предикцији тешке прееклампсије

варијабла	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
Дијастолни пр к => 100 mmHg	2,398	0,739	10,541	0,001**	11,0	2,587	46,779
Constant	-1,609	0,632	6,476	0,001	0,2		

зависна варијабла – тешка прееклампсија/средња прееклампсија \*\* $p < 0,01$

### 11. Протеинурија

Протеинурија у трудноћи представља високо сигнификантни фактор за тешку форму прееклампсије ( $p=0,01$ ). Труднице са протеинуријом, у поређењу са трудницама без протеинурије, имају 27,112 пута (95,0% CI 2,218-331,359) већу вероватноћу да добију прееклампсију која се манифестује тешком симптоматологијом (табела 34).

**Табела 34.** Униваријантна логистичка регресиона анализа – протеинурија у предикцији тешке прееклампсије

варијабла	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
Протеинурија	3,300	1,277	6,676	0,01*	27,112	2,218	331,359
Constant	-10,760	4,392	6,002	0,014	0,000		

зависна варијабла – тешка прееклампсија/средња прееклампсија \* $p < 0,05$

### 12. AST

AST ензим представља несигнификантни предиктор за тешку форму прееклампсије ( $p=0,66$ ). Повећање серумске концентрације AST-а за један u/L (несигнификантно) повећава шансу за тешку форму прееклампсије за 3% (табела 35).

**Табела 35.** Униваријантна логистичка регресиона анализа – AST у предикцији тешке прееклампсије

варијабла	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
AST	0,003	0,007	0,193	0,66	1,003	0,989	1,017
Constant	-0,160	0,461	0,121	0,728	0,852		

зависна варијабла – тешка прееклампсија/средња прееклампсија

### 13. ALT

И ензим *ALT* се не потврђује као сигнификантни фактор ризика за тешку форму прееклампсије ( $p=0,984$ ) (табела 36).

**Табела 36.** Униваријантна логистичка регресиона анализа – *ALT* у предикцији тешке прееклампсије

варијабла	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
ALT	0,000	0,006	0,000	0,984	1,000	0,988	1,012
Constant	0,007	0,444	0,000	0,988	1,007		

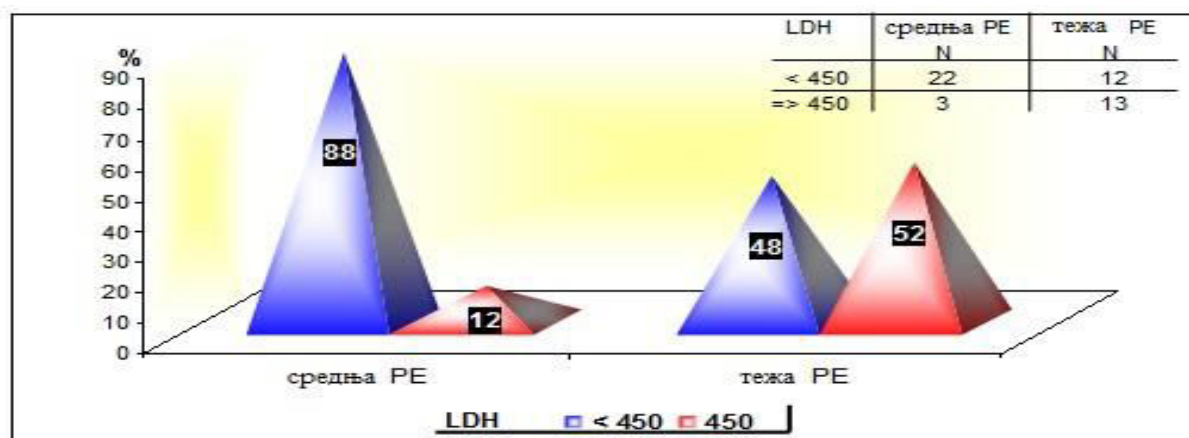
зависна варијабла – тешка прееклампсија/средња прееклампсија

### 14. LDH

Код 12% трудница из групе са средње израженим симптомима прееклампсије и код 52% из групе са јако израженим симптомима прееклампсије измерене су вредности *LDH* у серуму веће од референтних 450.

Статистички високо сигнификантна је разлика у дистрибуцији нормалних и повишених вредности *LDH* у серуму код трудница са средњом и тешком формом прееклампсије ( $p=0,002$ ).

*Pearson Chi-square:* 9,19, df=1,  $p=0,002^{**}$   $p<0,01$



*Pearson Chi-square:* 9,19, df=1,  $p=0,002^{**}$   $p<0,01$

**Слика 16.** *LDH* – средња и тешка ПЕ

У нашем се истраживању ензим *LDH* потврђује као високо сигнификантни предиктор код тешких прееклампсија у трудноћи ( $p=0,001$ ). Повећање серумске концентрације овог ензима у трудноћи за један mg/L повећава вероватноћу за добијање тешке форме прееклампсије за 1,6% (95,0% CI 1,006-1,025) (табела 37).

**Табела 37.** Униваријантна логистичка регресиона анализа – *LDH* у предикцији тешке прееклампсије

варијабла	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
LDH	0,016	0,005	11,140	0,001**	1,016	1,006	1,025
Constant	-6,236	1,885	10,948	0,001	0,002		

зависна варијабла – тешка прееклампсија/ средња прееклампсија \*\* $p<0,01$

Труднице које имају серумску концентрацију ензима *LDH* 450 mg/L имају 7,944 пута (95,0% CI 1,884 - 33,498) високо сигнификантно већи ризик од трудница са серумском концентрацијом ензима *LDH* нижом од 450 mg/L да развију тешку форму прееклампсије (табела 38).

**Табела 38.** Униваријантна логистичка регресиона анализа – *LDH* изнад 450mg/L у предикцији тешке прееклампсије

варијабла	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
LDH => 450 mg/L	2,072	0,734	7,968	0,005**	7,944	1,884	33,498
Constant	-0,606	0,359	2,853	0,091	0,545		

зависна варијабла – тешка прееклампсија/ средња прееклампсија \*\* $p<0,01$

## 15. Протеини

Протеини у серуму представљају несигнификантни ( $p=0,893$ ) предиктивни фактор за појаву тешке форме прееклампсије (табела 39).

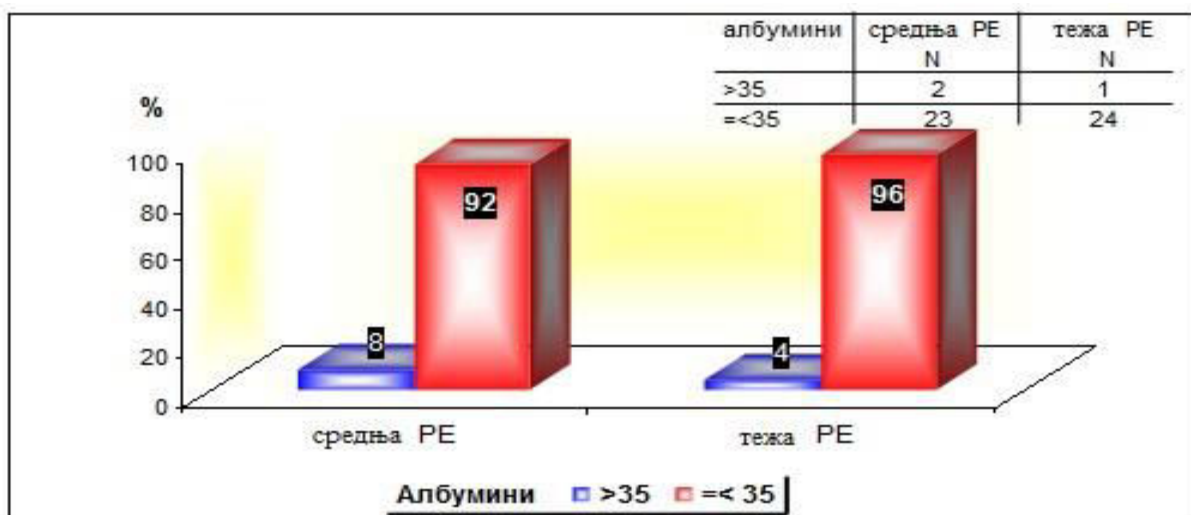
**Табела 39.** Униваријантна логистичка регресиона анализа – протеини у предикцији тешке прееклампије

варијабла	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
Протеини	-0,006	0,044	0,018	0,893	0,994	0,913	1,083
Constant	0,456	2,566	0,018	0,893	1,411		

зависна варијабла – тешка прееклампија/ средња прееклампија

### 15. Албумини

У обе групе испитаница са прееклампијом, и оне са средњом и оне са тешком формом, преовлађују труднице са вредностима албумина у серуму од 35 gr/L или мање (92% vs 96%). Статистичка анализа као несигнификантне потврђује разлике у дистрибуцији трудница са средњом и тешком прееклампијом, у зависности од вредности албумина у серуму, односно њихове нормалне или смањене серумске концентрације.



*Yates Chi-square* = 0,0 *p*=1,0

**Слика 17.** Дистрибуција испитаница у односу на албумин у серуму

У Униваријантној логистичкој регресионој анализи вредност албумина у серуму потврђује се као сигнификантни ( $p=0,046$ ) предиктивни фактор за тешку прееклампију. Повећање серумске концентрације албумина за 1 gr/L смањује вероватноћу за развијање тешке форме прееклампије за 16,5 % (95,0% CI 0,7 - 0,997) (табела 40).

**Табела 40.** Униваријантна логистичка регресиона анализа албумина у предикцији тешке прееклампсије

варијабла	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
Албумини	-0,180	0,090	3,990	0,046*	0,835	0,700	0,997
Constant	5,489	2,766	3,937	0,047	241,969		

зависна варијабла – тешка прееклампсија/средња прееклампсија \* $p < 0,05$

Труднице чији је ниво албумина у серуму 35 gr/L и нижи имају за 2,087 пута (95,0% CI 0,177 - 24,615) несигнификантно веће шансе од трудница са серумском концентрацијом вишом од 35 gr/L да развију тешку форму прееклампсије (табела 41).

**Табела 41.** Униваријантна логистичка регресиона анализа – албумини мањи од 35 gr/L у предикцији тешке прееклампсије

варијабла	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
Албумини = $\leq$ 35 (gr/L)	0,736	1,259	0,341	0,559	2,087	0,177	24,615
Constant	-0,693	1,225	0,320	0,571	0,500		

зависна варијабла – тешка прееклампсија/средња прееклампсија

## 16. Acidum uricum

Мокраћна киселина у серуму је несигнификантни ( $p=0,381$ ) фактор ризика за појаву тешке форме прееклампсије у трудноћи (табела 42).

**Табела 42.** Униваријантна логистичка регресиона анализа – мокраћна киселина у предикцији тешке прееклампсије

варијабла	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
Acidum uricum	0,004	0,004	0,768	0,381	1,004	0,996	1,012
Constant	-1,022	1,201	0,724	0,395	0,360		

зависна варијабла – тешка прееклампсија/средња прееклампсија



## 17. Креатинин

Вредност креатинина у серуму код трудница може битно ( $p=0,023$ ) да предвиди развијање тешке форме прееклампсије. Повећање серумске концентрације креатинина за 1 mm/L сигнификантно повећава шансу за тешку прееклампсију за 4,6% (95,0% CI 0,916 - 0,993) (табела 43).

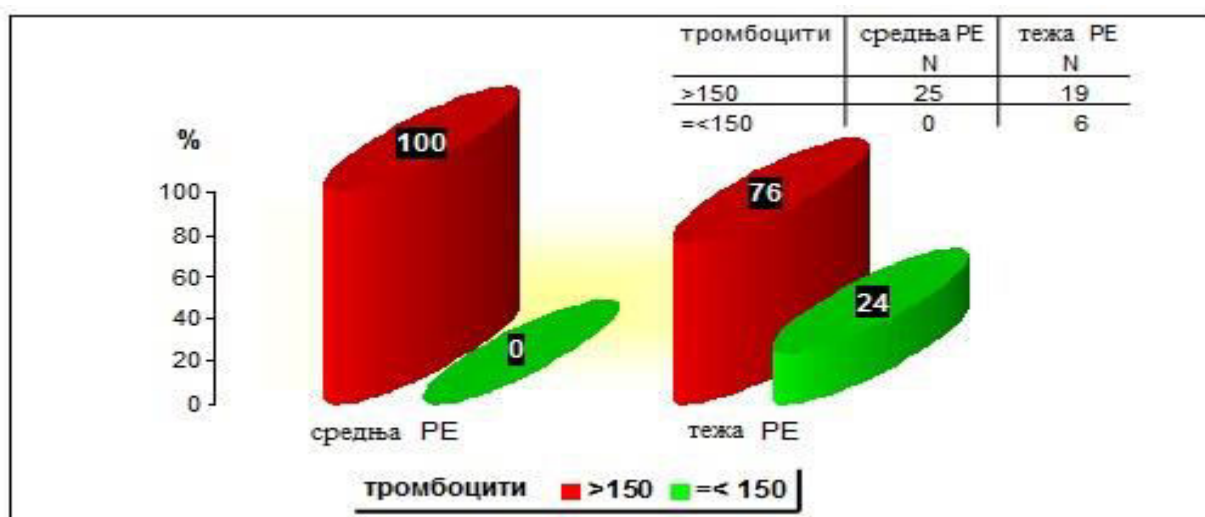
**Табела 43.** Униваријантна логистичка регресиона анализа – креатинини у предикцији тешке прееклампсије

варијабла	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
Креатинин	-0,047	0,021	5,202	0,023*	0,954	0,916	0,993
Constant	2,615	1,157	5,113	0,024	13,674		

зависна варијабла – тешка прееклампсија/средња прееклампсија \* $p<0,05$

## 18. Тромбоцити

У групи трудница са средњом прееклампсијом нема испитаница чији је број тромбоцита 150 или мање, док у групи са тешком прееклампсијом 24% испитаница има смањени број тромбоцита. Статистичком анализом, као сигнификантна ( $p=0,029$ ) потврђује се разлика у дистрибуцији трудница код обе групе са нормалним и смањеним вредностима тромбоцита.



$Yates\ Chi-square = 4,73\ df=1\ p=0,029^* p<0,05$

**Слика 18.** Дистрибуција у односу на број тромбоцита

Број тромбоцита представља сигнификантни фактор ризика за појаву тешке форме прееклампсије у трудноћи. Повећање њиховог броја за  $1 \times 10^9/L$  битно смањује шансу за развијање тешке прееклампсије за 1,3% (95,0% CI 0,977 - 0,997) (табела 44).

**Табела 44. Униваријантна логистичка регресиона анализа – тромбоцити у предикцији тешке прееклампсије**

варијабла	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
Тромбоцити	-0,013	0,005	6,390	0,011**	0,987	0,977	0,997
Constant	3,216	1,310	6,027	0,014	24,926		

зависна варијабла – тешка прееклампсија/средња прееклампсија \* $p < 0,05$

## ПРОЦЕНА УТИЦАЈА ФАКТОРА ИНФЛАМАЦИЈЕ НА ТОК И ИСХОД ТЕШКЕ/ СРЕДЊЕ ПРЕЕКЛАМПСИЈЕ

### 18. IL-2

Повећање концентрације IL-2 у серуму за један pg/ml несигнификантно ( $p=0,428$ ) повећава шансу за развијање тешке форме прееклампсије за 0,7% (95,0% CI 0,989 - 1,025).

Сензитивност овог параметра, као предиктора тешке прееклампсије, износи 56%, а специфичност је 44% (табела 45).

**Табела 45. Униваријантна логистичка регресиона анализа – IL-2 у предикцији тешке прееклампсије**

варијабла	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
IL – 2	0,007	0,009	0,627	0,428	1,007	0,989	1,025
Constant	-0,295	0,463	0,406	0,524	0,744		

зависна варијабла – тешка прееклампсија/средња прееклампсија

*Sensitivity* = 56%

*Specificity* = 44%

## 19. IL-4

Резултати овог истраживања потврђују да је *IL-4* високо предиктивни ( $p=0,003$ ) фактор за развијање тешке форме прееклампсије у трудноћи. Повећање вредности овог биохемијског параметара у серуму трудница за  $\text{pg/ml}$  смањује вероватноћу за развијање прееклампсије са тешком клиничком сликом за високи 94,6% (95,0% CI 0,008 - 0,367).

Сензитивност овог параметара као предиктора симптома тешке прееклампсије износи 96%, а специфичност је 84%. (табела 46)

**Табела 46.** Униваријантна логистичка регресиона анализа – *IL-4* у предикцији тешке прееклампсије

варијабла	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
IL – 4	-2,992	0,980	8,895	0,003**	0,054	0,008	0,367
Constant	1,934	0,667	8,398	0,004	6,919		

зависна варијабла – тешка прееклампсија/средња прееклампсија \* $p<0,01$

*Sensitivity* = 96%

*Specificity* = 84%

## 20. IL-6

Код ове испитиване популације трудница са симптомима средње и тешке форме прееклампсије *IL-6* се у серуму не потврђује као сигнификантни ( $p=0,706$ ) фактор ризика за тешку форму прееклампсије. Повећање концентрација *IL-6* у серуму за један  $\text{pg/ml}$  смањује шансу за развијање тешке форме прееклампсије за 0,3% (95,0% CI 0,984 - 1,011).

Сензитивност овог параметра као предиктора симптома тешке прееклампсије износи 80%, а специфичност је 29% (табела 47).

**Табела 47.** Униваријантна логистичка регресиона анализа – *IL-6* у предикцији тешке прееклампсије

варијабла	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
IL – 6	-0,003	0,007	0,143	0,706	0,997	0,984	1,011
Constant	0,041	0,303	0,019	0,891	1,042		

зависна варијабла – тешка прееклампија/средња прееклампија

*Sensitivity* = 80%

*Specificity* = 29%

## 21. IL- 8

Вредности *IL-8* у серуму нису битни ( $p=0,706$ ) за предвиђање развоја тешке прееклампије у трудноћи. Повећање концентрација *IL-8* у серуму за један pg/ml смањује шансу за развијање тешке форме прееклампије за 0,2% (95,0% CI 0,993 - 1,004).

Сензитивност овог параметра као предиктора тешке прееклампије износи 57%, а специфичност је 40% (табела 48).

**Табела 48.** Униваријантна логистичка регресиона анализа – *IL-8* у предикцији тешке прееклампије

варијабла	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
IL – 8	-0,002	0,003	0,4	0,527	0,998	0,993	1,004
Constant	0,076	0,306	0,062	0,804	1,079		

зависна варијабла – тешка прееклампија/средња прееклампија

*Sensitivity* = 57%

*Specificity* = 40%

## 22. IL- 10

За ниво  $p<0,05$  вредности антиинфламаторног *IL-10* у серуму потврђују се као сигнификантни фактор повезан са појавом тешке прееклампије. Повећање серумских концентрација *IL-10* за један pg/ml смањује вероватноћу за развијање прееклампије са тешком клиничком сликом за високи 89,6% (95,0% CI 0,016 - 0,678).

Сензитивност овог параметра као предиктора тешке прееклампије износи 96%, а специфичност је 80% (табела 49).

**Табела 49.** Униваријантна логистичка регресиона анализа – *IL-10* у предикцији тешке прееклампије

варијабла	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
IL – 10	-2,267	0,958	5,598	0,018*	0,104	0,016	0,678
Constant	3,820	1,235	9,565	0,002	45,612		

зависна варијабла – тешка прееклампија/средња прееклампија \* $p < 0,05$

*Sensitivity* = 96%

*Specificity* = 80%

### 23. *IL-β*

Резултати спроведеног истраживања показују да су вредности Интерлеукина  $1\beta$  у серуму трудница небитне ( $p=0,328$ ) у предвиђању развијања тешке форме прееклампије. Повећање серумске концентрације *IL-β* за један pg/ml повећава вероватноћу за развијање прееклампије са тешком клиничком сликом за 2,3% (95,0% CI 0,978 - 1,07).

Сензитивност овог параметра као предиктора тешке прееклампије износи 64%, а специфичност је 68% (табела 50).

**Табела 50.** Униваријантна логистичка регресиона анализа – *IL-1β* у предикцији тешке прееклампије

варијабла	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
IL – $1\beta$	0,022	0,023	0,956	0,328	1,023	0,978	1,070
Constant	-0,107	0,294	0,133	0,715	0,898		

зависна варијабла – тешка прееклампија/средња прееклампија

*Sensitivity* = 64%

*Specificity* = 68%

### 24. *CRP*

С-реактивни протеин се није доказао као сигнификантни ( $p=0,786$ ) фактор за појаву тешке прееклампије у трудноћи (табела 51).

**Табела 51.** Униваријантна логистичка регресиона анализа – *CRP* у предикцији тешке прееклампије

варијабла	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
CRP	-0,009	0,034	0,074	0,786	0,991	0,927	1,059
Constant	0,115	0,509	0,051	0,821	1,122		

зависна варијабла – тешка прееклампија/средња прееклампија

#### 24. *TNF -α*

Проинфламаторни цитокин *TNF-α* се у овом истраживању није потврдио као сигнификантни ( $p=0,119$ ) предиктивни фактор за развијање тешке форме прееклампије.

Повећање серумских концентрација за један  $\text{pg/ml}$  смањује вероватноћу за развијање прееклампије са тешком клиничком сликом за 0,2% (95,0% CI 0,995 - 1,001).

Сензитивност овог параметра као предиктора тешке прееклампије износи 72%, а специфичност је 60%. (табела 52)

**Табела 52.** Униваријантна логистичка регресиона анализа – *TNF-α* у предикцији тешке прееклампије

варијабла	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
<i>TNF -α</i>	-0,002	0,001	2,435	0,119	0,998	0,995	1,001
Constant	0,297	0,333	0,795	0,372	1,346		

зависна варијабла – тешка прееклампија/средња прееклампија

Sensitivity = 72%

Specificity = 60%

Табела 53 приказује резултате Мултиваријантне логистичке регресионе анализе за детерминисање независних асоцијација између анализираних фактора ризика и тешке форме прееклампије у трудноћи. У регресионој анализи укључене су варијабле, односно фактори ризика који су се показали као сигнификантни у Униваријантној анализи.

Мултипла анализа као независне сигнификантне факторе код тешких прееклампсија прилагођавањем према старости трудница потврђује: систолни крвни притисак од 160 mmHg и виши, дијастолни крвни притисак од 100 mmHg и виши, присутну протеинурију, вредности LDH у серуму од 450 и више и смањене серумске концентрације IL- 4 и IL- 10.

**Табела 53.** Мултиваријантна логистичка регресиона анализа за предикцију тешке прееклампсије

варијабла	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp (B)	
старост	0,2	0,086	5,350	0,021	1,221	1,031	1,446
нулипара	1,816	1,114	2,657	0,103	6,145	0,692	54,534
Систолни п => 160	3,711	1,053	12,412	0,000	40,900	5,189	322,371
Дијастолни притисок => 100	2,414	0,843	8,192	0,004	11,176	2,140	58,360
протеинурија	3,081	1,307	5,56	0,018	21,785	1,682	282,123
LDH => 450	2,066	0,915	5,102	0,024	7,896	1,314	47,433
Албумини	-0,239	0,125	3,66	0,056	0,787	0,616	1,006
Креатинин	-0,067	0,035	3,696	0,055	0,935	0,873	1,001
Тромбоцити =< 150	-0,006	0,013	0,236	0,627	0,994	0,97	1,019
IL – 4	-2,396	0,962	6,2	0,013	0,091	0,014	0,600
IL – 10	-2,324	1,051	4,888	0,027	0,098	0,012	0,768

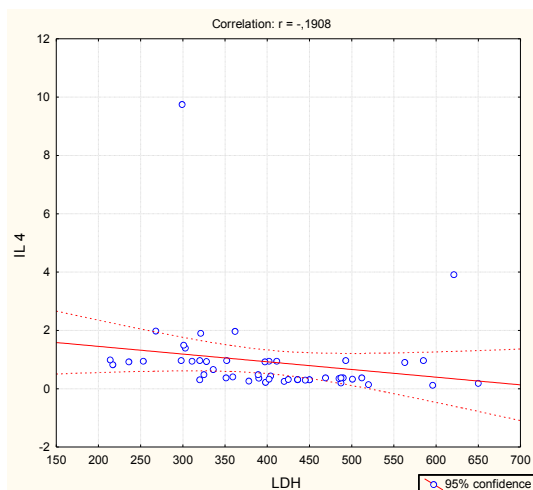
Зависна варијабла / тешка прееклампсија/средње прееклампсија

## КОРЕЛАЦИЈЕ

На слици 19, 20, 21, 22 и 23 приказани су резултати испитиваних линеарних корелација између IL-4 као зависне варијабле и следеће параметаре као независне варијабле: серумске концентрације LDH ензима, креатинина и мокраћне киселине, број тромбоцита и протеинурију.

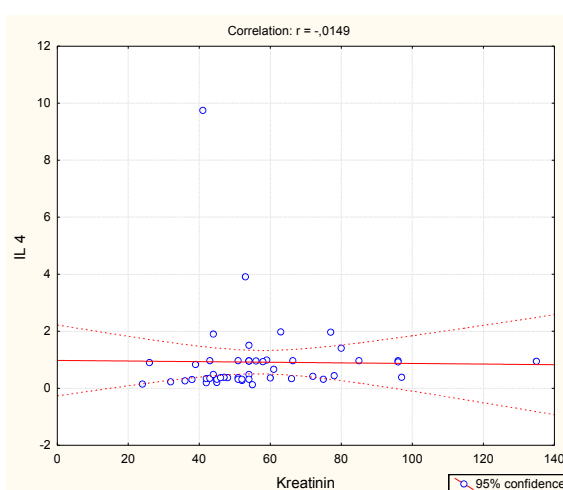
Добијене вредности *Pearson*-овог коефицијента линеарне корелације (*r*) показују да IL-4 негативно корелира са LDH, креатинином, мокраћном киселином и протеинуријом, а позитивно корелира са тромбоцитима. Али, вредности *p*, као статистички сигнификантне, потврђују само корелацију између IL-4 са мокраћном киселином и протеинуријом. Ове две корелације су негативне, односно индиректне,

што показује да повећањем серумске концентрације мокраћне киселине и повећање количине протеина у урину, вредности *IL-4* у серуму се битно ( $p=0,023$ ), односно врло битно ( $p=0,009$ ), смањују и обрнуто.



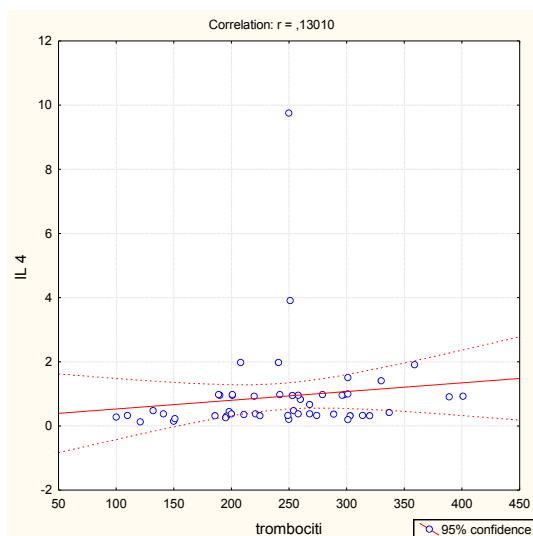
$$r = -0,191 \quad p=0,184$$

**Слика 19.** Корелација *IL-4* / *LDH*



$$r = -0,149 \quad p=0,918$$

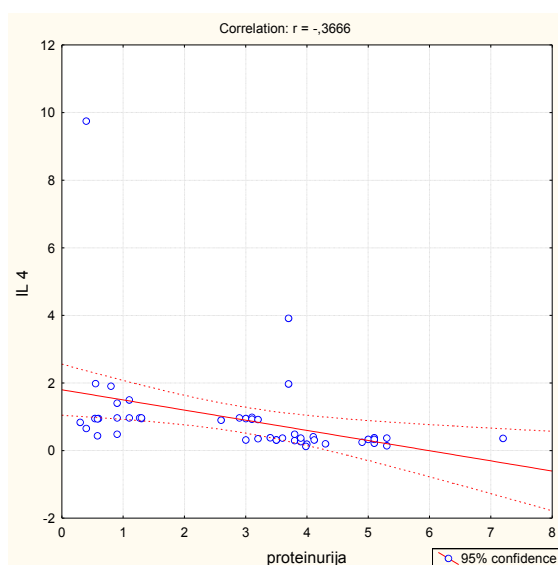
**Слика 20.** Корелација *IL-4* / креатинин



$$r = -0,130 \quad p=0,368$$

**Слика 21.** Корелација *IL-4*/тромбоцити





$$r = -0,367 \quad p=0,009^{**} \quad p<0,01$$



$$r = -0,322 \quad p=0,023^{*} \quad p<0,05$$

**Слика 22.** Корелација *IL-4*/протеинурија    **Слика 23.** Корелација *IL-4*/*acidum uricum*

У табели 53 приказани су резултати Мултипног регресионог модела за испитивање предиктивног утицаја мокраћне киселине и протеинурије на вредности *IL-4* код трудница са прееклампсијом. Ова два параметра потврђују се у Униваријантној анализи као варијабле које сигнификатно негативно корелирају са *IL-4*.

Резултати приказани у табели 54 показују да се само 19,6% промена *IL-4* могу објаснити променама мокраћне киселине и присутном протеинуријом.

Од оба параметра, само протеинурија се потврђује као сигнификантни предикторни фактор који утиче на вредности *IL-4*. Са сваким повећањем протеинурије за 1 gr/L, серумске концентрације *IL-4* се смањују просечно за 0,255 (95% CI for B 0,476 – 0,034).

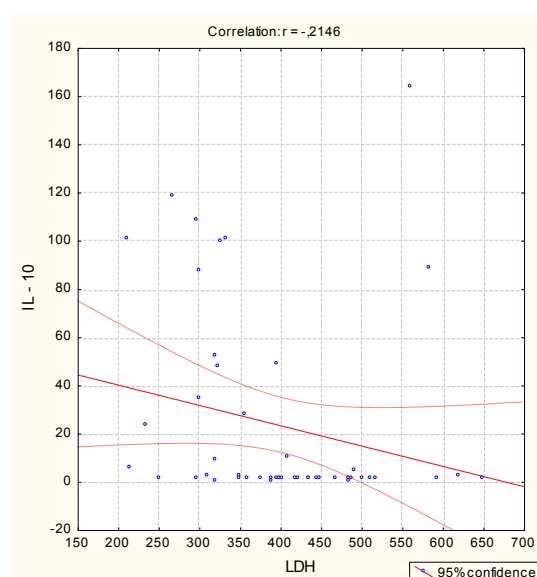
**Табела 54.** Мултипла линеарна регресија

Прилагођени <i>R Square</i> = 0,196		<i>R</i> =0,442		<i>F</i> =5,73 <i>df</i> =2 <i>p</i> =0,006		95% CI for B	
	Нестандардизовани коэффициенти	Стандардизовани коэффициенти				доња граница	горња граница
	B	Std.Err.	Beta	t	Sig.		
Константа	3,121	0,789		3,958	0,000	1,535	4,708
Acidum uricum	-0,005	0,003	-0,254	-1,891	0,065	-0,10	0,000
Протеинурија	-0,255	0,11	-0,311	-2,317	0,025	-0,476	-0,034

Зависна варијабла: *IL-4*

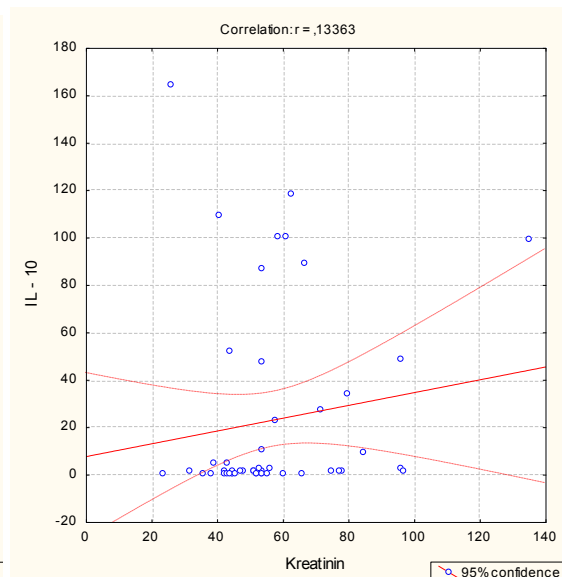
На слици 24, 25, 26, 27 и 28 приказани су резултати испитиваних линеарних корелација између *IL-10* као зависне варијабле и следећих параметара као независних варијабли: серумске концентрације *LDH* ензима, креатинин, мокраћна киселна, број тромбоцита и протеинурија.

Добијене вредности *Pearson*-овог коефицијента линеарне корелације ( $r$ ) показују да *IL-10* негативно корелира са *LDH* и протеинуријом, а позитивно корелира са креатинином, мокраћном киселином и са тромбоцитима. Међутим, вредности  $p$ , као статистички сигнификантне, потврђују само корелације између *IL-10* са тромбоцитима и протеинуријом. Корелација са тромбоцитима је позитивна, односно директна, што значи да се са повећањем броја тромбоцита у крви, високо сигнификантно (*IL-10*) повећава и серумска концентрација *IL-10*, и обрнуто. Корелација између *IL-10* и протеинурије је негативна, односно индиректна, што значи да се са повећањем количине протеина у урину вредности *IL-10* у серуму високо значајно ( $p=0,000$ ) смањују, и обрнуто.



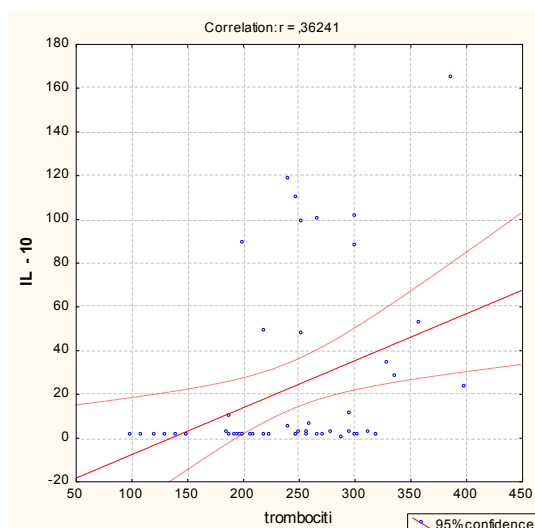
$$r = -0,215 \quad p=0,134$$

**Слика 24.** Корелација *IL-10/ LDH*



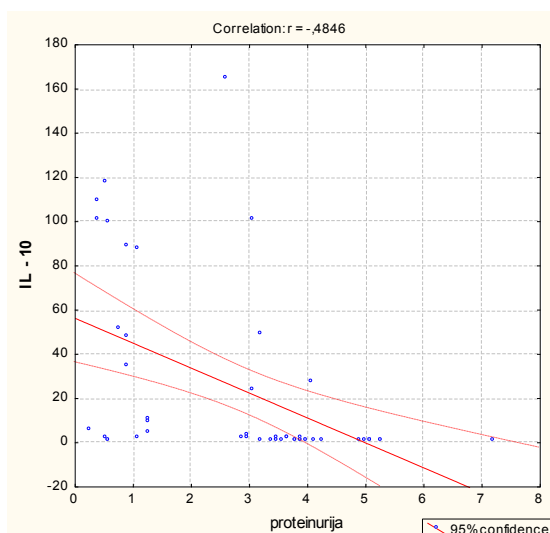
$$r = 0,134 \quad p=0,355$$

**Слика 25.** Корелација *IL-10/креатинин*



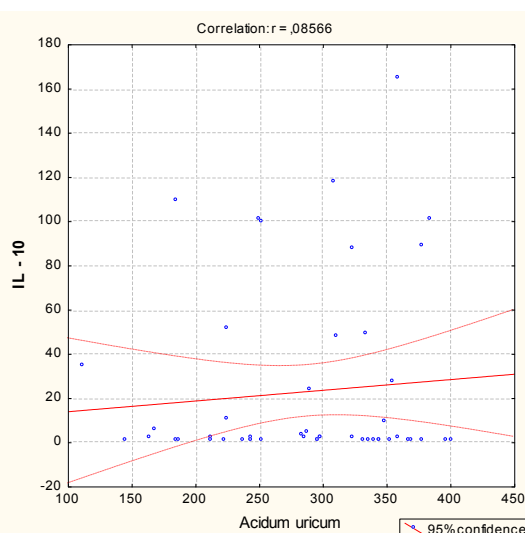
$$r = 0,362 \quad p=0,01^*$$

**Слика 26.** Корелација *IL-10*/тромбоцити



$$r = -0,485 \quad p=0,000^{**} \quad p<0,01$$

**Слика 27.** Корелација *IL-10*/протеинурија



$$r = 0,086 \quad p=0,554$$

**Слика 28.** Корелација *IL-10*/acidum uricum

У табели 54 приказани су резултати Мултипног регресионог модела за испитивање предиктивног утицаја тромбоцита и протеинурије на вредности *IL-10* код трудница са прееклампсијом. Ова два параметра се потврђују у Униваријантној анализи као варијабле које сигнификатно корелирају са *IL-10*.

Резултати приказани у табели 54 показују да се 31,4% промена код *IL-10* могу објаснити променама у броју тромбоцита и постојеће протеинурије.

И број тромбоцита и протеинурија се потврђују као сигнификантни предикторни фактори који утичу на вредности *IL-10*.

Са сваким повећањем броја тромбоцита за 1, серумске концентрације *IL-10* просечно се повећавају за 0,169 (95% *CI* for *B* 0,023 – 0,216), док са сваким повећањем протеина у урину за 1gr/L, серумска концентрација *IL-10* просечно се смањује за 10,099 (95% *CI* for *B* 15,848 – 4,351).

На основу вредности коефицијената *Beta* можемо закључити да већи утицај на вредности *IL-10* има степен протеинурије – 0,434.

**Табела 54.** Мултипла линеарна регресија

Прилагођени R Square = 0,314 R=0,56 F=10,74 df=2 p=0,000							
	Нестандардизовани коефицијенти		Стандардизовани коефицијенти	t	Sig.	95% ИП за <i>B</i>	
	<i>B</i>	Std.Err.	<i>Beta</i>			доња граница	горња граница
Константа	11,754	21,430		0,548	0,586	-31,358	54,865
Тромбоцити	0,169	0,073	0,285	2,325	0,024	0,023	0,316
Протеинурија	-10,099	2,857	-0,434	-3,534	0,001	-15,848	-4,351

Зависна варијабла : *IL* – 10

**Табела 55.** Процена утицаја фактора инфламације на *pH* новорођеног, резултати

униваријантне линеарне регресионе анализе

фактор	Коефицијент регресије- <i>B</i>	t-test	p	Границе 95% ИП за <i>B</i>	
				Доња	Горња
<i>IL</i> - 2	0,000	0,926	0,359	0,000	0,001
<i>IL</i> - 4	0,008	0,938	0,353	- 0,010	0,026
<i>IL</i> - 6	0,000	0,663	0,51	- 0,001	0,000
<i>IL</i> - 8	-2,9E-005	0,261	0,796	0,000	0,000
<i>IL</i> - 10	0,001	1,724	0,091	0,000	0,001
<i>IL1β</i>	-3,0E-006	0,006	0,995	- 0,001	0,001
<i>TNF</i> - $\alpha$	-2,5E -005	0,489	0,627	0,000	0,000

Зависна варијабла : *pH* новорођеног

У Табели 55 приказана је униваријантна линеарна анализа за процену утицаја фактора инфламације на неонатални исход, *pH* новорођенчета. Свако повећање нивоа

инфламаторних маркера, осим *IL-4* и *IL-10*, корелира са незначајно ниским нивоима *pH* новорођеног.

**Табела 56.** Процена утицаја фактора инфламације на телесну тежину новорођеног, резултати Униваријантне линеарне регресионе анализе

фактор	Коефицијент регресије В	t-test	p-	Границе 95% ИП за В	
				Доња	Горња
IL - 2	- 1,504	0,535	0,595	- 7,161	4,152
IL - 4	68,128	0,71	0,481	- 124,685	260,941
IL - 6	1,140	0,488	0,628	- 3,557	5,836
IL - 8	- 1,751	2,18	0,034*	- 3,366	- 0,136
IL - 10	- 0,262	0,108	0,914	- 5,139	4,615
IL1 $\beta$	2,991	0,783	0,437	- 4,69	10,672
TNF - $\alpha$	- 0,253	0,656	0,515	- 1,03	0,523

Зависна варијабла : телесна тежина новорођеног \* $p < 0,05$

Табела 56 приказује Униваријантну линеарну анализу за процену утицаја фактора инфламације на неонатални исход и телесну тежину новорођенчета. Свако повећање нивоа инфламаторних маркера, осим *IL-4* и *IL-10*, корелира са ниском телесном тежином новорођеног.

**Табела 57.** Процена утицаја фактора инфламације на начин завршавања трудноће, резултати Униваријантне линеарне регресионе анализе

фактор	OR	Wald	p	95% ИП за В	
				Доња граница	Горња граница
IL - 2	1,002	0,042	0,838	0,986	1,018
IL - 4	0,64	1,059	0,303	0,273	1,498
IL - 6	0,992	0,948	0,33	0,976	1,008
IL - 8	1,002	0,35	0,554	0,996	1,007
IL - 10	0,999	0,008	0,93	0,986	1,013
IL1 $\beta$	1,001	0,004	0,951	0,979	1,023
TNF - $\alpha$	0,999	0,554	0,457	0,997	1,001

Зависна варијабла: порођај царским резом

Табела 57 приказује Униваријантну линеарну анализу за процену утицаја фактора инфламације на начин завршавања трудноће (царски рез или вагинални порођај). Свако повећање нивоа инфламаторних маркера, осим *IL-4* и *IL-10*, корелира са већим ризиком за оперативно завршавање трудноће.

**Табела 58.** Процена утицаја фактора инфламације на превремено завршавање трудноће, резултати униваријантне линеарне регресионе анализе

фактор	OR	Wald	p	95% ИП за В	
				Доња граница	Горња граница
IL - 2	0,994	0,346	0,556	0,976	1,013
IL - 4	0,89	0,214	0,644	0,543	1,459
IL - 6	1,007	0,948	0,33	0,993	1,021
IL - 8	1,005	1,948	0,163	0,998	1,011
IL - 10	1,007	1,082	0,298	0,993	1,022
IL1 $\beta$	1,004	0,152	0,697	0,983	1,027
TNF - $\alpha$	1,001	0,202	0,653	0,998	1,003

Зависна варијабла: превремени порођај

Табела 58 приказује Униваријантну линеарну анализу за процену утицаја фактора инфламације на превремено завршавање трудноће. Свако повећање нивоа инфламаторних маркера, осим *IL-4* и *IL-10*, корелира са већим ризиком за превремено завршавање трудноће.

## ДИСКУСИЈА

У уводу су приказани механизми почетка процеса прееклампсије који су откривени у последње три деценије. Један од основних циљева савременог акушерства је смањење инциденције прееклампсије и еклампсије и асоцирани неонатални морталитет и морбидитет. Принципијелни механизам за то је откриће раних маркера који ће омогућити правовремено идентификовање подгрупе болесница које имају већи ризик и њихово организовано збрињавање одговарајућим и ефикаснијим програмима.

Главна пажња ове тезе усмерена је на откривање дијагностичких перформанаса и предиктивних моћи већине биохемијских индикатора за прееклампсију и дијагностичких перформанси комбинација ових тестова са цитокинима.

У складу са литературом, приметили смо да мало доказа подржава тезу да могу постојати значајне разлике у епидемиологији прееклампсије. Иако је пожељно да се дефинишу хомогене подгрупе прееклампсије, велика пажња се мора усмерити ка избегавању увођења неболошких фактора (нпр. факторе здравствене услуге или варијације у клиничком управљању протокола ових поремећаја). Током извођења ове студије били смо у могућности да емпиријски проценимо факторе ризика код клиничких подтипова прееклампсије, уз помоћ едукованог особља које је прикупљало информације о свим учесницима.

### ***Социо-демографски фактори који утичу на појаву прееклампсије***

Поред проверених биохемијских објективних маркера, овом студијом истражене су и одређене социо-демографске карактеристике популације која је повезана са појавом прееклампсије. Истраживани су следећи социо-демографски параметри: старост, *BMI*, национална и верска припадност, пушење, анамнеза за ранију опстетричку историју и појаву прееклампсије.

Ова студија је од значаја јер је прва која анализира факторе ризика за прееклампсију у трећем триместру трудноће. Иако су индикатори за прееклампсију познати у литератури, доказ о тачности различитих тестова око предиктивности у трудноћи је ограничен. Појава прееклампсије је у земљама у развоју углавном у вези са одсуством пренаталне неге (237). У Холандији су најважнији фактори ризика за прееклампсију, у поређењу са здравим (нормотензивне) трудницама, вишеплодне трудноће, нулипаритет, младе труднице, црнопута расна припадност и вишак килограма (238).

Ова студија показује да су старост мајке, гојазност пре трудноће и недовољна пренатална нега повезани са знатно повећаним ризиком за прееклампсију. Ови резултати су сагласни са налазима ранијих студија које процењују факторе ризика за прееклампсију у другим популацијама (238-240). Студије које оцењују корелацију између тежине прееклампсије и социо-културолошког порекла у руралним срединама су оскудна, већина студија је спроведена у урбаним центрима и проучавају утицај раног брака, образовање, антенаталну негу и историју хипертензије у трудноћи.

Што се тиче дистрибуције по **националности**, у овом истраживању су чешће заступљене Албанке, са 56% у групи са прееклампсијом, или 44% са симптомима средње, а 68% са симптомима тешке прееклампсије. Нормотензивних трудница Албанки је 68%.

Испитивана разлика у просечном *BMI* код трудница са умереном и тешком ПЕ и нормотензивних трудница није статистички значајна ( $p = 0,026$ ) због знатно већег просечног индекса код трудница са тешком формом ПЕ према нормотензивним трудницама ( $35.57 \pm 4.1$  према  $32.88 \pm 3.8$   $p = 0.025$ ). *BMI* је константно био у све три групе без значајне разлике. *BMI* је предложен као корисни индикатор за метаболичке аберације, како објављују студије *Graundi* и сар. У великој финској студији *Pouta* и сар. 2004. године утврђено је да жене са прееклампсијом имају повећан обим струка, однос струк/кук и *BMI*, као и повећан серумски ниво инсулина у односу на нормотензивне труднице, чак и када је испитиван код релативно млађих трудница (31 година). Ова студија, такође, проналази разлике у липидним параметрима између студијских група. Сличне линеарне трендове пријављују и други истраживачи (237-239). Предложено је неколико могућих биолошких механизма за удружене факторе ризика за прееклампсију са гојазношћу мајке. Студије су објавиле да су хиперлипидемија, оксидативни стрес и дифузна ендотелна дисфункција чешћи код гојазних у односу на потхрањене труднице (240-243).

Статистичка анализа потврђује веома значајне ( $p=0,004$ ) разлике у просечној **старости** између трудница са умереном и тешком прееклампсијом ( $29.9 \pm 4.7$  насупрот  $34.2 \pm 3.85$ ). Старост мајке у екстремима (<20 и > 40 година) идентификована је као фактор ризика за прееклампсију (244). Старост мајке >35 година је такође повезана са повећаним ризиком за прееклампсију. Слични фактори ризика примећени су у нашој студији, где су старије (> 30 година) жене у већем ризику за прееклампсију, без обзира да ли се стање класификује као умерена или тешка прееклампсија.

Позитивна лична **историја о хипертензивним поремећајима** у трудноћи и породичне историје хипертензивних поремећаја су добро познати фактори. *Odegard* и сарадници су у студији са Норвежанкама објавили да жене са историјом раније прееклампсије, у поређењу са женама без такве историје, имају 21,5 пута већи ризик за поремећаје у другој трудноћи (95% CI : 9.8,47.2) Породична историја хипертензије и прееклампсије, која је фактор ризика за развој прееклампсије, примећена је у нашем истраживању. Код већина жена са прееклампсијом, ако један од њихових чланова породице има



хипертензију или су имали прееклампсију у току живота, постоји тенденција да женско дете наследи ове предуслове у мајчином хромозому и тако скоро све преекламптичне жене имају историју било хипертензије током трудноће било прееклампсије. Породична историја хипертензије изражава генетске и факторе понашања, према којима жене могу имати предиспозицију са повећаним ризиком за прееклампсију. Висок ризик рецидивирања прееклампсије и агрегација породичних хипертензивних поремећаја (245) подржава концепт да подгрупа жена може имати предиспозицију за развој ове веома опасне компликације у трудноћи.

Прееклампсија се јавља у 13-18% крајем трудноће (246). Труднице из испитиваних група незнатно се разликују у погледу **гестацијске старости**, која се креће од  $34,4 \pm 3, 6$  гестацијске недеље у групи са тешком прееклампсијом и  $35, 5 \pm 3, 4$  гестацијске недеље у групи са симптомима умерене ПЕ.

**Нулипаритет** је идентификован као фактор ризика за прееклампсију у различитим популацијама (246). Статистички високо сигнификантна је разлика ( $p=0,004$ ) у дистрибуцији трудница које су рађале и које досад нису рађале, између група за умереном и тешком прееклампсијом.

Жене које пријављују да су пушачи на првој антенаталној контроли, али не и у периоду од 30. до 32. гестацијске недеље, нису смањиле стопу прееклампсије, док су труднице које нису пријавиле пушење у почетку, али су пушиле после 30-32. недеље трудноће, смањиле стопу прееклампсије (61). То може да значи да пушење у другој половини трудноће смањује ризик од прееклампсије.

Иако су бројни аутори приметили да **пушење** смањује ризик од прееклампсије (247), ми нисмо идентификовали да је пушење цигарета током трудноће статистички значајан фактор ризика за прееклампсију у овој студији. Без обзира да ли пушење или непушење штити од прееклампсије, јасно је да свака стратегија која помаже у редукцији пушења у трудноћи мора остати приоритет јавног здравља.

### ***Биофизички и биохемијски маркери за предикцију прееклампсије у корелацији са факторима инфламације и тежином болести***

Неке студије указују на везу између пропорционалног нивоа **протеинурије** и неповољног клиничког исхода трудноћа. У проспективној студији од скоро 13.000 трудница значајана протеинурија (дефинисана као 2+ или више крста у анализи) повезана је са повећањем стопе мртворођености, застоја у расту фетуса и неонаталног морбидитета, када је повезана са хипертензијом (248). Постоје докази да је чак налаз трагова протеинурије код трудница са хипертензијом повезан са повећањем неповољних исхода (1999, *North* и сур.). Раније, озбиљност **протеинурије**

кодпreekлампсије је сматрана као предиктор компликација током трудноће, укључујући и еклампсију, док су друге студије биле мање оптимистичне у том односу (249,250). Утврдили смо да протеинурија од  $\geq 2+$  снажно повећава ризик за тешку пreekлампсију. Иако су резултати у литератури супротни, сматрамо да је ниво или степен протеинурије изузетно поуздан за клиничку одлуку у спречавању пreekлампсије.

Средњи ниво **тромбоцита** је значајно нижи код трудница без хипертензије. Неке студије посматрају озбиљност пreekлампсије и смањење броја тромбоцита, тако да је код жена са ниским тромбоцитима, које имају вишу вредност триглицерида, веће патолошке едеме, пreekлампсија повезана са дефицитарним интраваскуларном производњом простаглицлина, вазодилатора, појачаном продукцијом тромбосана и консеквентног смањења броја тромбоцита (249). У складу са налазима, *Iaparak* и сур., *Duley* и сур. 2004. и *Jaremo* и сур. 2000. потврђују да је број тромбоцита значајно нижи у групама са тешком пreekлампсијом. Овај резултат предлаже могућу везу између броја тромбоцита и тежине пreekлампсије.

Серумске концентracије хепаталних ензима АЛТ (*Alanine aminotransferase*) и АСТ (*Aspartate aminotransferase*) биле су знатно веће код пreekламптичних у односу на нормотензивне труднице, објавиле су неке студије (251). Напротив, у већини студија није било статистички значајних разлика између две групе, што се потврђује и нашим резултатима. Као несигнификантне, статистичка анализа потврђује разлике у дистрибуцији трудница са средњом и тешком пreekлампсијом, у зависности од вредности албумина и протеина у серуму, односно њихове нормалне или смањене серумске концентracије, што је потврђено и другим студијама (252).

### **Основни индикатори за дијагнозу пreekлампсије**

Нашом студијом процењени су индикатори ризика за тежину пreekлампсије у трећем триместру трудноће. Открили смо да су систолни крвни притисак  $>155$  mmHg,  $\geq 2+$  протеина квалитативно, креатинина  $> 74$  mmol/L и  $LDH > 400$  U/L статистички значајни независни предиктори за појаву тешке форме пreekлампсије.

Само две контролне студије објављују податке о факторима ризика за пreekлампсију код жена са хипертензивним поремећајем у трудноћи (253,254). У мултиваријантној анализи *Ben Salem* и осталих наводе се као фактори ризика дубоки тетивни рефлекси и концентracија мокраћне киселине  $\geq 0.35$  mmol/l. *Witlin* и ост. тврде да су главобоља и дубоки тетивни рефлекси независни фактори ризика код еклампсије (254). Познато је да је церебрална хеморагија важан узрок смрти код трудница са пreekлампсијом. *Martin* и остали су објавили да систолни крвни притисак од 155 до 160 mmHg, без повећања дијастолног крвног притиска преко 105 mmHg, претходи церебралној хеморагији у групи жена са тешком пreekлампсијом и еклампсијом (255). Они закључују да су жене које имају тешку пreekлампсију или еклампсију са високом

систоличком хипертензијом у ризику за церебрално крварење. Овај налаз је потврђен у студији у којој је високи **систолички крвни притисак** ( $>155$  mmHg) повезан са појавом еклампсије, насупрот повећаном дијастолном крвном притиску. Према томе, контрола високе систолне хипертензије је важан аспект у организованом третману трудница са повећаним ризиком за прееклампсију (256).

Неколико студија износи позитивну корелацију између повишеног нивоа **мокраћне киселине у серуму мајке** и лошег перинаталног исхода. Постоји мало података о истраживању како мокраћна киселина може предвидети еклампсију (257). *Thangaratinam* је идентификовао мокраћну киселину као лош предиктор прееклампсије, иако је пронађено да повишени нивои мокраћне киселине у серуму готово удвостручује ризик за појаву прееклампсије (258). Овај налаз је потврђен и у нашој студији. Прецизно предвиђање тешке прееклампсије и даље представља озбиљан изазов клиничког акушера.

**Табела1. Индикатори ризика за тешку прееклампсију: Униваријабилна и мултиваријабилна анализа**

Карактеристике	Труднице ( <i>n</i> = 76)		Контроле ( <i>n</i> = 1149)		Униваријабилна анализа			Мултиваријабилна анализа		
					OR	95% CI	<i>p</i>	OR	95% CI	<i>p</i>
Старост*	29,0	(20,0–36,5)	30,0	(22,0–38,0)	0,95	(0,90–1,00)	0,032	0,93	(0,87–0,99)	0,047
Нулипаритет	63	(83%)	838	(73%)	1,8	(0,98–3,31)	0,060			
Националност	13	(17%)	124	(12%)	1,7	(0,90–3,09)	0,106	2,8	(1,09–7,23)	0,034
Образовни ниво	14	(26%)	243	(36%)	0,85	(0,40–1,80)	0,686			
Фетална смрт у историји	3	(4%)	22	(2%)	2,1	(0,62–7,20)	0,235	4,5	(0,77–25,7)	0,097
Абортус у историји	11	(15%)	269	(23%)	0,55	(0,29–1,06)	0,076	0,66	(0,29–1,50)	0,323
<i>Body mass index</i> (kg/m <sup>2</sup> )	24,9	(19,0–37,7)	25,4	(19,8–36,6)	0,97	(0,92–1,02)	0,260			
Пушење	7	(13%)	131	(12%)	1,10	(0,49–2,49)	0,817			
Гестацијска недеља	38,7	(36,0–41,2)	38,4	(36,3–40,4)	1,10	(0,88–1,38)	0,416	1,3	(0,97–1,62)	0,097
Крвни притисак (mmHg)										
Сиситолни*	150	(123–170)	140	(125–160)	1,04	(1,02–1,06)	<0,001	1,1	(1,02–1,07)	0,001
Дијастолни	98	(80–110)	96	(89–105)	0,98	(0,95–1,02)	0,366			
Протеинурија*										
<i>Negative</i>	9	(13%)	288	(31%)						
Квалитативно	8	(11%)	234	(25%)	1,1	(0,41–3,02)	0,837	1,0	(0,29–3,63)	0,977
+	8	(11%)	246	(27%)	1,1	(0,42–3,08)	0,806	0,60	(0,16–2,24)	0,453
++	25	(36%)	109	(12%)	6,1	(2,73–13,7)	<0,001	3,4	(1,06–11,2)	0,050
+++	20	(29%)	50	(5%)	9,7	(4,06–23,0)	<0,001	6,2	(1,97–19,5)	0,003
Употреба антихипертензива			8	(11%)	151	(13%)	0,78 (0,37–1,65)	0,512		
Лабораторија										
Хемоглобин (mmol/L)		7,65	(6,34–8,87)	7,50	(6,30–8,60)	1,2	(0,80–1,90)	0,356		
Хематокрит (L/L) <sup>†</sup>		0,36	(0,30–0,43)	0,36	(0,30–0,41)	1,6	(0,56–4,29)	0,411		
Тромбоцити (L 10 <sup>9</sup> /L)*		200	(105–319)	227	(138–346)	0,99	(0,99–1,00)	0,002	0,995	(0,99–1,00) 0,075
<i>Uric acid</i> (mmol/L)* <sup>†</sup>		0,37	(0,26–0,54)	0,31	(0,21–0,46)	1,8	(1,96–3,70)	0,004	1,8	(1,20–2,62) 0,004
<i>Creatinin</i> (μmol/L)*		77,0	(54,2–116)	61,0	(45,0–85,0)	1,05	(1,03–1,06)	<0,001	1,02	(1,01–1,04) <0,001
<i>Aspartate aminotransferase</i> (U/L)*		30,0	(12,1–167)	20,0	(10,0–38,0)	1,05	(1,03–1,07)	<0,001	1,03	(1,00–1,04) 0,012
<i>Alanine aminotransferase</i> (U/L)*		15,0	(5,00–127)	12,0	(6,00–31,5)	1,04	(1,02–1,05)	<0,001		
<i>Lactate dehydrogenase</i> (U/L)*		411	(207–708)	302	(157–475)	1,01	(1,01–1,01)	<0,001	1,01	(1,00–1,01) <0,001

**Табела 2: Матернални исход, порођај и неонатални исход**

Карактеристике	Труднице ( <i>n</i> = 76)		Контроле ( <i>n</i> = 1149)		OR (95% CI) or <i>p</i>
Матернални исход					
Матернални морталитет	0		0		
Систолни притисак >170 mmHg	44	(58%)	210	(18%)	6,08 (3,77–9,82)
Дијастолни притисак >110 mmHg	43	(57%)	248	(22%)	4,68 (2,91–7,53)
Тешка протеинурија (>5 g/24 h)	3	(4%)	12	(1%)	3,89 (1,08–14,1)
<i>HELLP syndrome</i>	16	(21%)	24	(2%)	12,5 (6,31–24,8)
Постпартална хеморагија	17	(22%)	118	(10%)	2,52 (1,42–4,46)
Третман у перипарталном интензивном одељењу	25	(33%)	28	(2%)	19,6 (10,7–36,0)
Болнички дани ( <i>days</i> )	8,00	(4,00–16,0)	2,00	(1,00–6,00)	<0,001
Подаци у вези са порођајем					
Гестацијска старост (недеље)	39,5	(36,7–41,8)	39,6	(37,1–41,3)	0,847
Употребе аналгетика					<0,001
Не	21	(28%)	637	(56%)	
<i>Pethidine/phenergan/nubaine</i>	18	(24%)	170	(15%)	
Епидурал	9	(12%)	255	(22%)	
Спинал	17	(22%)	27	(2%)	
Комплетна аналгезија	11	(15%)	0		
Остало	0		59	(5%)	
Начин порођаја					<0,001
Спонтани	28	(37%)	392	(34%)	
Индуковани	39	(51%)	749	(65%)	
Планирани царски рез	9	(12%)	8	(1%)	

**Табела 2:** (Продужење)

Карактеристике	Труднице ( <i>n</i> = 76)		Контроле ( <i>n</i> = 1149)		OR (95% CI) or <i>p</i>
Начин порођаја					<0,001
Спонтани	16	(21%)	792	(69%)	
Вагинални инструментални порођај	28	(37%)	176	(15%)	
Царски рез	32	(42%)	181	(16%)	
Порођај плаценте					<0,001
спонтани	42	(55%)	920	(80%)	
мануелни	2	(3%)	44	(4%)	
У току царског реза	32	(42%)	181	(16%)	
Неонатални исход					
Фетални и неонатални морталитет	2	(3%)	0		
<i>Apgar Score</i> по 5 min <7	5	(7%)	22	(2%)	3,69 (1,36–10,0)
Неонатални артеријални <i>pH</i> < 7.05	5	(14%)	36	(4%)	3,95 (1,45–10,8)
Третман у неонаталном интензивном одељењу	14	(19%)	26	(3%)	8,55 (4,24–17,2)
Пол (мушки)	48	(63%)	576	(50%)	1,71 (1,06–2,76)
Порођајна тежина (g)	3185 (2430–4343)		3370 (2500–4210)		0,124

Резултати су средње вредности (5th–95th *percentile*) или (%). *OR*, *odds ratio*; *CI*, *confidence interval*.

## **Корелација фактора инфламације са тежином прееклампсије**

Анализирајући резултате овог истраживања, примећује се да су највеће промене у концентрацији проинфламаторних цитокина виђени код умерених прееклампсија. Код умерених прееклампсија постоји повећана синтеза ових цитокина, а нивои *IL-10* и *IL-8* достижу максималне вредности. Код тешке прееклампсије, ниво проинфламаторних цитокина остаје висок или се не разликује од вредности карактеристичних за физиолошку трудноћу (259). Тако, истраживање је показало да према профилу цитокина, нивои проинфламаторних цитокина у трудноћама компликованих прееклампсијом нису само повећани, што се потврђује резултатима других истраживања, него се мења и однос супротног базена. Међутим, промене у нивоу цитокина које одређују степен прееклампсије не разликују се у нашем истраживању од динамике идентификованих у студијама других аутора (260). Тако, многи истраживачи тврде да се концентрација *IL-1β* значајно повећава са повећањем тежине прееклампсије и достиже максималне вредности код тешке прееклампсије (261). Аналогна ситуација је промена у концентрацији других проинфламаторних цитокина (*IL-6* и *TNF-α*), који су повећани са погоршањем болести (262). На основу повишене концентрације проинфламаторних цитокина истраживачи су дошли до закључка да постоје знаци системског инфламаторног одговора на прееклампсију. Неки аутори истичу да повећана синтеза *IL-2* у трећем триместру трудноће са прееклампсијом значајно повећава размере *TNF-α/IL-4* и *IL-2/IL-4* (263). На основу добијених података, долазимо до закључка о распрострањености *Tx1* имуног одговора за ову патологију. Упоредивање промена у профилу цитокина са повећањем тежине прееклампсије омогућава нам да потврдимо ниво овог патолошког стања, кога одражавају степен имплементације и функционалне резерве различитих механизма за одржавање хомеостазе.

Прва фаза промена виђена код умерене прееклампсије повећава се приликом креирања свих испитиваних цитокина осим *IL-4* и *IL-10*.

У другој фази, *IL-1β* и *TNF-α* почињу да опадају, уступајући место даљим корацима у нивоу *IL-8* и *IL-6*, који гуше инфламаторне реакције и делују као антагонисти *IL-1β* и *TNF-α*. Током тог периода, ограничавање улоге *IL-10* слаби и то се испољава кроз смањење нивоа у односу на вредности код нормалне трудноће, што се доказује ослабљеним компензаторним механизмима.

Трећа фаза, која може да се назове декомпензација, карактерише се одсуством значајних разлика у нивоу *IL-1β* и *IL-6* и упоредива је са истим нивоом током нормалне трудноће. Ово се дешава у позадини повећаних концентрација других проинфламаторних цитокина и смањених нивоа анти-инфламаторних цитокина *IL-4* и *IL-10*.

Што се тиче промена у концентрацији антиинфламаторних цитокина код тешке прееклампсије, оне се одвијају у супротном смеру, умерена фаза може се сматрати као

критична фаза током компликоване трудноће, у којој хомеостатски систем долази до највећег функционалног степена. Може се претпоставити да је код ефеката умерено агресивних фактора, који делују као иницијатори медијатора синтезе међућелијске интеракције (код умерене прееклампсије), развој имуног одговора регулисан интеракцијом цитокина и њихових антагониста. Кроз развој патолошког процеса постоји смањење у утицају регулаторних фактора који ограничавају системско дејство, узрокујући повећано стварање цитокина са којим се активирају имуноцити. У одређеној фази овог процеса долази до потрошње функционалне резерве моноклеарних ћелија, што доводи до фазе декомпензације система, која се карактерише као "леукоцитна депресија", у којој се синтеза имунорегулацијских фактора знатно смањује.

Студије су демонстрирале стимулаторне ефекте *IL-1* на трофобластну продукцију *IL-6* и *IL-10*, који се сматрају одговорним за одржавање имунорегулацију у трудноћи (264). Исти аутори наводе да *IL-1* стимулише трофобластну секрецију *IL-6* и *IL-10* само у ћелијској култури раног трофобласта, док нема никакве ефекте на трофобластне ћелије терминских постељица.

Резултати нашег истраживања показују да су вредности *IL-1β* у серуму трудница незначајни ( $p=0,328$ ) у предвиђању развијања тешке прееклампсије. Свако повишење серумских концентарција *IL-1β* за један pg/ml, повећава вероватноћу за развој тешке форме прееклампсије за 2,3% (95,0% CI 0,978 - 1,07).

Сензитивност овог параметра у откривању трудница које ће развити форму тешке прееклампсије је 64%, а специфичност је 68%.

Повишене серумске концентарције *IL-2* за један pg/ml несигнификантно ( $p=0,428$ ) повећавају шансу за развијање тешке форме прееклампсије за 0,7% (95,0% CI 0,989 - 1,025). Сензитивност овог параметра у откривању трудница са симптомима тешке прееклампсије износи 56%, а његова специфичност је 44%. Није било сигнификантне значајности и у другим студијама код средње концентрације *IL-2* ( $p=0,261$ ) у групи са прееклампсијом (Fig. 1a).

Резултати овог истраживања потврђују да је *IL-4* високо предиктивни ( $p=0,003$ ) фактор за развијање тешке форме прееклампсије у трудноћи. Повишене вредности овог биохемијског параметра у серуму трудница за један pg/ml смањују вероватноћу за развијање тешке прееклампсије за високих 94,6% (95,0% CI 0,008-0,367). Сензитивност овог параметра у предвиђању трудница са симптомима тешке прееклампсије према нашим резултатима износи 96%, а специфичност је 84%.

Добијене вредности *Pearson*-овог коефицијента у линеарној корелацији ( $r$ ) показују да *IL-4* негативно корелира са *LDH*, креатинином, мокраћном киселином и протеинуријом, а позитивно корелира са бројем тромбоцита. Али, вредност  $p$  као статистички сигнификантне потврђује само корелације *IL-4* са мокраћном киселином



или протеинуријом. Ове две корелације су негативне, односно индиректне, што указује да са повишеним серумским концентрацијама мокраћне киселине и количине протеинурије, вредности *IL-4* у серуму значајно ( $p=0,023$ ), или више значајно ( $p=0,009$ ) опадају, и обрнуто.

Од ова два параметра, само се протеинурија потврђује као сигнификантни предикторни фактор који утиче на вредности *IL-4*.

Читав спектар утицаја *IL-6* на разне ћелије јасно указује на велику активност и важност овог цитокина у регулацији имуног одговора и запаљенске реакције. И поред тога што спада у групу Тх2 цитокина, *IL-6* подједнако помаже раст и нарочито диференцијацију Т и В лимфоцита. Због ових ефеката, у литератури га често називају фактором диференцијације цитотоксичних Т лимфоцита или фактором диференцијације и стимулације В лимфоцита. Ефекти *IL-6* су тако многобројни и хетерогени, па се са правом поставља питање јесу ли то ефекти једног молекула или читаве групе сличних молекула. Као врло снажан стимулатор продукције антитела, која у трудноћи могу да буду усмерена против постеличних ткива и не сасвим безопасна, повећана секреција *IL-6* би могла да компромитује трудноћу. Помало противречне податке из литературе постоје о *IL-6* као протективном фактору у трудноћи, али, ипак, питање о моћном акцелератору диференцијације плазмоцита и продукције антитела разрешили су Gutierrez и сар., показујући да постелица излучује специфичну изоформу *IL-6*, која такође стимулише диференцијацију плазмоцита и продукцију антитела.

Велики број радова потврђује значајни скок концентрација *IL-6* у претпорођајној цервикалној слузи, цервикалном ткиву, плодовим овојцима, плодовој води и серуму трудница, било да се ради о компликованом порођају, хориоамнионитисом или инфективним агенсима некомпликованом порођају, терминском или претерминском порођају. Код ове популације трудница са симптомима умерене и тешке форме прееклампсије, *IL-6* у серуму се не потврђује као сигнификантан фактор ризика ( $p=0,706$ ) за тешке форме. Повећане концентрације *IL-6* у серуму за један pg/ml смањују шансе за развој тешке форме прееклампсије за 0,3% (95,0% CI 0,984 - 1,011). Сензитивност овог параметара у предвиђању трудница са симптомима тешке прееклампсије износи 80%, а специфичност је 29%. Није било сигнификантне значајности ни у другим студијама код средње концентрације *IL-6* ( $p=0,141$ ) у групи са прееклампсијом. Исто је потврђено и у студији од које имамо графички приказ.

Вредности *IL-8* у нашем истраживању нису статистички значајне ( $p=0,706$ ) у предвиђању развоја тешке форме прееклампсије. Повишене серумске концентарције *IL-8* за један pg/ml смањују шансе за развој тешке форме прееклампсије за 0,2% (95,0% CI 0,993 - 1,004). Сензитивност овог параметара у предвиђању трудница са симптомима тешке прееклампсије износи 57%, специфичност је 40%.

Лонгитудиналне студије на мишевима показују секвенцијалну промену у цитокинском профилу, укључујући *IL-10* у периферној крви. Степен толеранције мајке на феталне ћелије је идентификован у трудноћи, али однос ове толеранције није дефинисан.

Неке студије су испитале смањење продукције *IL-10* код трудница са прееклампсијом и установиле разлику у резултатима у серуму истоветну нашим резултатима (265). Инхибиција *IL-10* доводи до пасивне имунизације током ране гестације и повећава крвни притисак код трудних бабуна. Због тога је сугерисано да је смањена продукција *IL-10* повезана са поремећајима трудноће укључујући и ПЕ. Насупрот нашим подацима, друге студије су показале повећање *IL-10* код преекламптичних жена у односу на нормотензивне труднице. Полураспад овог цитокина је веома кратак, није доследно присутан и зато се у једном узорку крви можда неће открити спорадично повишење или пад овог цитокина. Осим тога, други фактори, као што су ефекат гестационе старости у време узимања узорка, утицај индекса телесне масе и осетљивости теста, могу такође објаснити ова одступања у нивоима *IL-10* у различитим студијама. Не постоји консензус о концентарцијама *IL-10* у ПЕ.

Вредност антиинфламаторног *IL-10* у серуму потврдила се као сигнификантни фактор,  $p < 0,05$ , повезан са појавом тешке прееклампсије. Повишене серумске концентарције *IL-10* за један pg/ml смањују вероватноћу за развој прееклампсије за 89,6% (95,0% CI 0,016 - 0,678).

Сензитивност овог параметара у предвиђању трудница са симптомима тешке прееклампсије износи 96%, а специфичност је 80%. Изузетно важан је значајан пад у концентрацији *IL-10* у крвном серуму код тешке прееклампсије у поређењу са оним показатељима код умерене прееклампсије. Ова чињеница се може сматрати као важна патогенетска разлика између тешких прееклампсија, не само у односу на нормалне трудноће, него и према просечном степену тежине ове патологије. Такав пад указује на пад адаптивних механизма у циљу олакшања прекомерне активности упалног процеса и развоја имуносупресије током трудноће и по свему судећи, може бити додатни дијагностички критеријум за предвиђање и процену тежине патолошког процеса.

Наши подаци указују да *IL-10* негативно корелира са *LDH* и протеинуријом, а позитивно са креатинином, мокраћном киселином и бројем тромбоцита. Али вредност  $p$  као статистички сигнификантне потврђује само корелације *IL-10* са тромбоцитима или протеинуријом. Корелација са тромбоцитима је позитивна, односно директна, то значи да са повећавањем броја тромбоцита у крви, високо сигнификантно се повећава и серумска концентрација *IL-10* и обрнуто.

Корелација између *IL-10* и протеинурије је негативна, односно индиректна, а то значи да са повећавањем вредности протеинурије, вредности *IL-10* у серуму значајно се снижавају и обрнуто.

Резултати мултиплог регресионог модела за испитивање предиктивног утицаја тромбоцита и протеинурије на вредности *IL-10* потврђују се као сигнификантни предикторни фактори. Можемо закључити да већи утицај на вредности *IL-10* има степен протеинурије.

*TNF* је плејотропни цитокин који има утицај на ослобађање других цитокина и активиран је од моноцита и макрофага (266).

Проинфламаторни цитокин *TNF-α* се у овом истраживању није потврдио као сигнификантни ( $p=0,119$ ) предиктивни фактор за развој тешке форме прееклампсије. Повишене серумске концентрације за један pg/ml смањују вероватноћу за развијање прееклампсије са тешком клиничком сликом за 0,2% (95,0% CI 0,995-1,001). Сензитивност овог параметара у предвиђању трудница са симптомима тешке прееклампсије је 72%, специфичност 60%. Докази потврђују да сигнификантност *TNF* у предикцији прееклампсије није значајна у трећем триместру трудноће, што је у складу са нашим подацима (265).

С-реактивни протеин (*CRP*) је маркер ткивног распада и инфламације. Познато је у којој гестацијској недељи знаци имуног одговора мајке варирају (266). Још у четвртој гестацијској недељи постоје повишене вредности *CRP-α*, што указује на чињеницу да још у фази имплантације постоји матернални инфламаторни одговор на трудноћу. Можда је у раном трећем триместру трудноће прееклампсија фаза у којој се мења тај цитокински однос инфламаторних маркера у зависности од тежине болести. Мета-анализе су објавиле контрадикторне податке о факторима инфламације у првом и другом триместру трудноће у вези са прееклампсијом (267). За разлику од мета-анализе, две скоро објављене студије испитивале су корелације концентрације *hs-CRP-α* код прееклампсије и нису нашле сигнификантне разлике у другом триместру трудноће у поређењу са нормотензивним трудноћама (268). Студије које су радили аутори испитујући труднице у трећем триместру, као што је и наша студија, потврдили су повећање нивоа *CRP-α* у поређењу са нормотензивним трудноћама (269).

Концентрације серумских вредности *CRP-α* код трудница са прееклампсијом су повишене, али још увек постоји недоумица да ли је он корисни предиктивни маркер у првом и другом триместру трудноће. Наши резултати потврђени су бројним студијама. *Chung Fang Qiu* и сар. указују на то да жене са  $BMI \leq 25 \text{ kg/m}^2$  и повишеним нивоом *CRP-α* имају 2.5х већи ризик за развој прееклампсије. *Wolf M* и сар. су објавили да су у првом триместру трудноће нивои *CRP-α* значајно виши код трудница које развијају прееклампсију. С-реактивни протеин у трећем триместру трудноће није се потврдио као сигнификантни фактор ( $p=0,786$ ) за појаву тешке прееклампсије.

Мултипла анализа ове студије као независне сигнификантне факторе за тешку прееклампсију одређује, у складу са старошћу трудница: систолни крвни притисак од 160 mmHg и виши, дијастолни крвни притисак од 100 mmHg и виши, присутну протеинурију, вредности LDH у серуму од 450 и више и смањене серумске концентрације *IL-4* и *IL-10*.

Истраживање је показало да у трудноћи са прееклампсијом постоје суштинске промене нивоа цитокина у поређењу са одговарајућим нивоима код физиолошке трудноће. Тако да и лакши облик прееклампсије показује промене, односно, повишени ниво про- и антиинфламаторних цитокина, са изузетком *IL-10* и *IL-4*.

### ***Лечење прееклампсије***

Једини лек за прееклампсију дефинитивно је рађање фетуса и плаценте (270). С обзиром на прогресивну природу поремећаја, предвиђање порођаја често је потребно да би се смањио матернални морбидитет и морталитет. С друге стране, један од примарних циљева акушера је да породи трудницу чија је беба функционално зрела и способна да се ванматерично прилагоди животној средини без потребе за интензивном негом (271). Због тога, у трудноћама компликованих прееклампсијом акушер мора да балансира потребу фетуса за ин утеро сазревање и за превенцију од ризика од еклампсије, абрупције плаценте и *HELLP* синдрома, као и застоја у расту и смрти фетуса (272).

Према нашим резултатима, прееклампсија и ниво цитокина имају битан утицај на начин порађаја. Резултати нашег истраживања показују да је порођај царским резом индикован код 10% нормотензивних трудница и 46% трудница са прееклампсијом, и то код 40% трудница са средње израженом прееклампсијом и 52% трудница са тешком прееклампсијом. Статистички високо сигнификантне су разлике између трудница са прееклампсијом и трудница контролне групе ( $p=0,000006$ ), између трудница са средњом прееклампсијом и контролне групе ( $p=0,002$ ), као и између трудница са тешком прееклампсијом и контролне групе ( $p=0,00006$ ).

Порођај се препоручује код жена које развијају прееклампсију, без обзира на тежину болести, у 37. гестацијској недељи. У овом узрасту гестације ризик за мајку и фетус приликом експектативног порођаја је јасно већи за фетус. Поред тога, порођај код свих жена са тешком прееклампсијом препоручује се најкасније до 34. недеље трудноће. Међутим, не постоје јасне смернице које одређују оптимално време за порођај жена са умереном прееклампсијом између 34. и 36. недеље трудноће (касно-превремене трудноће) које остају у стабилном стању (273).

Зато је и дизајнирана ова студија, којом се преко предиктивних индикатора фактора инфламације клиничару предочава диференцијација између умерене и тешке прееклампсије.

Иако се верује да већина **касно-превремених порођаја** у трудноћама са умереном прееклампсијом оправдавају интервенцију због индикација код мајке или фетуса, недавни докази сугеришу да јатрогени изабран касни-порођај остаје део акушерске праксе (274). Недавна студија је на 1.850 жена са умереном прееклампсијом показала да је више од једне четвртине трудница (25,5%), без индикација код мајке или фетуса, имало јатрогени изабран касни-превремени порођај (275).

### ***Поседице превременог порођаја***

Касни-превремени порођаји представљају најчешћу групу превремених порођаја. Подаци из 1992. године показују да у последње три деценије до 2012. године постоји консеквентни пораст учесталости касних-превремених порођаја (276). Ово повећање се у великој мери приписује акушерским и педијатријским дисциплинама, с обзиром на касно-превременно рођену децу, која функционално имају пун термин гестацијског развоја (277). Међутим, сакупљени докази показују да су касно-превременно рођена деца физиолошки незрела у поређењу са бебама рођеним у термину и да су у значајном ризику за широк спектар компликација [278].

### ***Преживљавање***

Неонатална стопа смртности новорођенчади доследно је већа код касно-превременно рођених деце у поређењу са зрелим новорођенчадима [279]. Студија код становништва из Британске Колумбије анализирао је перинаталну базу података о смртности код кохорти касних-превременно рођених беба (33-36 недеља,  $n = 6\,391$ ) у односу на бебе рођене у термину (37-40 недеља,  $n = 88\,867$ ) од 1999. до 2002. године. Аутори су открили да је неонатални морталитет (смрт новорођених од 0-364 дана и од 0-27 дана, хронолошка старост) 5,5 и 3,5 пута већи код касне превремене групе. Занимљиво је да су аутори такође запазили да је и након неонаталног периода, ризик за смртност између 28. дана и прве године још увек био два пута већи код касно-превременно рођене групе [280]. Овај налаз је у складу са ранијим епидемиолошким подацима из Канаде и САД који показују пораст стопе смртности неонатуса код касно-превременно рођене деце између 6 и 8,5 пута у односу на термински новорођених [281]. Студија *Young*-а и сар. одређује релативни ризик од стопа смртности за сваку недељу гестационе старосне групе од 34-42 недеље, користећи 40. недељу као референтну кохорту. Аутори су показали да се смртност и релативни ризик од смрти смањује са сваком продужењем гестацијске старости за недељу дана. Стопе смртности новорођених у 34, 35, и 36.

недељи били су 12,5, 8,7, и 6,3 пута веће у поређењу са термински рођеним бебама (40 недеља) [282].

### ***Морбидитет***

У прошлости је према епидемиолошким и истраживањима здравствених услуга предложено да 34. недеља трудноће представља стандард за феталну зрелост (282). Новорођенчад рођена између 34. и 36. недеље трудноће означена су као "близу терминске" бебе и веровало се да су оне са малим ризиком за коморбидитет. То је довело до релативног недостатка пажње о неонаталним последицама када је у питању порођај ван 34. недеље трудноће. Међутим, све више студија указује да су касно-превремено рођена деца у већем ризику за бројне компликације, пре свега респираторне. Неколико студија је показало да су касно-превремено рођена деца у повећаном ризику за респираторни дистрес синдром (РДС), пролазну тахипнеју (ТТН), истрајну плућну хипертензију (ППХН) и респираторну инсуфицијенцију, у односу на новорођенчад рођену у термину (283). Резултати указују на то да касно-превремено рођена деца имају девет пута већу учесталост респираторног дистрес синдрома него термински новорођена (28,9% у односу на 4,2%,  $P < 0.001$ ) (280). Испитивања указују на битно смањење неонаталног респираторног морбидитета када се трудноћа продужи до 34. недеље, а корисније је свако продужавање седмица гестацијске старости до термина (284). У студији о неонаталном морбидитету у Сједињеним Америчким Државама, инциденција РДС је 7,4% у 34. недељи, 4,5% у 35. недељи, 2,3% у 36. недељи, а 1,2% у 37. недељи (285). Најновије студије доказују да новорођенчад рођена у 34. недељи има 18 пута већу вероватноћу да ће им бити потребан додатни кисеоник најмање један сат и више по рођењу, 19 пута већу шансу за потребном асистираним вентилацијом у односу на новорођенчад рођену у 38-40. недељи трудноће (284). То указује да значајан део касно-превремено рођене деце са респираторним поремећајима и респираторном инсуфицијенцијом захтевају додатну интервенцију.

### ***Ефекти прееклампсије на касни-превремени исход***

#### ***Ризик од мртворођености***

Мртворођеност представља важан узрок побачаја код касног-превременог порођаја (286). Иако се већина (90%) феталне смрти јавља у првих 20 недеља трудноће, стопа превременог порођаја је приближно 3 на 1000 живорођених ван 28. недеље трудноће. Занимљиво, докази указују да се од 36. недеље ризик од смрти интраутериних фетуса битно повећава (287). Тешка прееклампсија представља значајан фактор ризика код интраутерине феталне смрти, са процењеном стопом мртворођености од 21 на 1000. У условима тешке прееклампсије, како је раније речено, ризик за смрт фетуса надмашује потенцијалне користи од продужења трудноће. Међутим, код случајева благе

пreekлампсије, ризик за смрт фетуса је преко 50% мањи него код трудноћа са тешком пreekлампсијом (стопа мртворођености од 9 на 1000) (288). Упркос недовољним подацима за усмеравање клиничког одлучивања у трудноћи са умереном пreekлампсијом, акушери морају да успоставе равнотежу, битну за ризик од феталне смрти, са предностима продужења трудноће и потенцијалом за наставак ин утеро сазревања, нарочито пре 37. недеље трудноће.

### ***Интраутерини застој раста (IUGR)***

Стање пreekлампсије и ниво цитокина у нашем истраживању има значајан утицај на телесну тежину новорођенчета. Просечна телесна тежина новорођенчади из групе мајки са пreekлампсијом износи  $2861,7 \pm 683,5$  gr и високо је сигнификантно нижа од просечне тежине са којом се рађају новорођенчади из групе нормотензивних мајки, која износи  $3188,5 \pm 417,2$  gr ( $p < 0,004$ ). Ова разлика је резултат високо сигнификантних ( $p < 0,001$ ) нижих просечних телесних тежина новорођенчади од мајки са тешком формом пreekлампсије, у поређењу са новорођенчади мајки без пreekлампсије ( $2733,6 \pm 741,2$  vs  $3188,5 \pm 417,2$ ).

Раст фетуса је користан маркер за фетално благостање. Трудноћа коју компликује интраутерино ограничење раста плода (*IUGR*), дефинисана је као патолошки процес смањења раста фетуса и повезује се са порастом перинаталног морталитета (289). Пreekлампсија је стање које се карактерише смањењем утероплацентарног протока крви и исхемије, што је значајан фактор ризика у развоју *IUGR* и код морфолошки нормалног детета. Анализе су доследно показале да код било које гестацијске недеље рођења, укључујући и терминско, тежина испод 10. перцентиле значајно повећава ризик за смртност код фетуса (290). У том смислу, плод у 38-40. недељи гестације, са тежином од 1.250 грама, има значајно већи ризик смртности од плода рођеног са сличном тежином у 32. гестацијској недељи.

Важно је напоменути да иако је смањена порођајна тежина повезана са тешком пreekлампсијом, она није описана у трудноћама компликованих умереном пreekлампсијом (291). *Ødegård* и сар. доказују да трудноћа компликована тешком пreekлампсијом има плод са порођајном тежином 12% нижом него што се очекује, док трудноћа са умереном пreekлампсијом нема разлике у тежини од очекиваних норми (292). Исто је потврдила и наша студија. Високи ризик од компликација у вези са превременим порођајем у касном превременом плоду, као и очигледно занемарљиви ефекат умерене пreekлампсије на фетални раст и здравље мајке, наглашавају важност пажљиво одабраног одговарајућег времена порођаја у трудноћама компликованих *IUGR* (293).

### ***Бронхопулмонарна дисплазија (БПД)***

Иако је патофизиологија прееклампсије непрецизно дефинисана, докази указују на то да се абнормална плацентација карактерише плитком инвазијом утерусних артерија, угрожавајући проток у утерусу на рачун растуће постељице и плода (294). Добијена хипоксија и исхемија могу да ограниче ангиогенезу фетуса. С обзиром на све више доказа о томе да је очување васкуларног раста у материци критично у одржавању алвеоларизације ("васкуларна хипотеза БПД"), могуће је да прееклампсија може изменити критичне интеракције плућних судова неопходних за нормалан развој плућа (295). Недавна студија показује да је прееклампсија повезана са повећаним ризиком за развој БПД-а, чак и после корекције гестацијске старости, порођајне тежине и других клиничких коморбидитета (OR 2.96, 95% CI 1.17-7.51,  $P = 0.1$ ) (296). Додатне студије су показале да се код мајки са прееклампсијом јавља БПД код деце, али само где је прееклампсија довољно тешка да дође до застоја у расту (295). У току истраживања је потребно да се боље разумеју биолошки механизми које повезују ин утеро нарушавања ангиогенезе, укључујући прееклампсију и оштећени фетални раст као последицу који је важан за неонатални исход.

### **5.5. Неурални развојни исход**

С обзиром да је прееклампсија хетерогени поремећај, није изненађујуће да је неурални развојни исход плода веома променљив (297). Неки докази указују да је прееклампсија повезана са смањеним ризиком од церебралне парализе. Аутори су пронашли заштитни ефекат мајке са прееклампсијом за церебралну парализу с обзиром на изложеност магнезијум сулфату (298). Поред тога, постоје докази који указују на мању учесталост ИВХ (интра васкуларне хеморагије) код новорођенчади рођених од 26. до 30. недеље од мајки са прееклампсијом у поређењу са старосним-компаративним контролама (4,8% у односу на 20,5%,  $p < 0.001$ ).

Повезаност између мајке са прееклампсијом и тежим неуроразвојним исходом плода је оспорен доказима који указују да новорођенчад од мајки са прееклампсијом имају виши скор при тестирању развоја у току 18 месеци (299). Опет, ове разлике наглашавају чињеницу да прееклампсија представља заједничку крајњу тачку за више неповољних услова мајке, а напори који би диференцирали подврсте прееклампсије могу дозволити јасније разумевање утицаја прееклампсије на кратке и дугорочне неонаталне исходе.

### **Фетус и адултне болести**

У развоју трудноће утерус се карактерише брзим ћелијским и молекуларним растом. Онтолошки процеси су од кључног значаја за сазревање плода и веома су осетљиви на промене у интраутерином окружењу (300). Докази указују на то да можда различита болесна стања одраслих (хипертензија, гојазност, дијабетес) могу почети током



феталног развоја, а излагање прееклампсији током осетљивих периода у развоју фетуса може предиспонирати појединца за повећани ризик од болести у одраслом добу (301).

Једна студија, заснована на преко милион деце изложеној прееклампсији, показала је да су она са повећаним ризиком за ендокрине, нутритивне и метаболичке поремећаје током адолесценције и ране зрелости (до 27 година). Ови фактори ризика остају и након прилагођавања разликама у начину живота (пушење, физичка активност, социоекономско стање, исхрана) (302).

Епидемиолошке студије показују да су новорођенчад изложена прееклампсији током гестације имају повећан ризик за дијабетес и кардиоваскуларни морбидитет у одраслом добу (303). Ове студије наглашавају концепт да је физиолошки незрео фетус веома подложен поремећајима у материци, плацентарном крвотоку и да излагање прееклампсији током критичних периода развоја фетуса могу предиспонирати појединца за повећани ризик од болести изван постнаталног периода. Додатне студије су потребне како би се разумели узрочни путеви који могу да поремете развој фетуса код прееклампсије, као и потенцијални утицај прееклампсије у промени експресије кључних гена укључених у програмирању фетуса и процеса одраслих болести.

### ***Медицинска одлука: оптимизација феталног исхода***

Постоји ограничени број терапијских опција у сагледавању прееклампсије са могућношћу да се утиче на безбедност фетуса. Терапија антепартум рутински укључује примену кортикостероида код трудница у очекивању превременог порођаја. Пренатална администрација кортикостероида 12-24 сати пре порођаја показала је да смањује морбидитет и побољшава стопу преживљавања беба рођених пре 34. гестацијске недеље. Међутим, с обзиром да је безбедност и ефикасност антенаталних кортикостероида код касних превремено рођених беба недоказана, допунска испитивања су неопходна. Магнезијум сулфат се користи као лек за профилаксу код жена са прееклампсијом, а доказано је да има неуропротективно деловање код превремено рођеног новорођенчета. Недавна мета-анализа, која укључује преко 6000 новорођенчади, показала је да антенатална администрација магнезијум-сулфата код жена са ризиком за превремени порођај смањује инциденцију церебралне парализе (RR 0.68, 95% CI 0.54-0.87) и моторних дисфункција (RR 0.61, 95% CI 0.44-0.85) (304). Рандомизирани контролисани студије су показале да је терапија магнезијумом повезана са смањеном инциденцијом церебралне парализе код плода изложених лековима између 24. и 31. недеље трудноће (305).

У нашем истраживању трудноћа је завршена са претерминским порођајем код 20% трудница контролне групе и код несигнификантно већег процента, 36%, групе са прееклампсијом ( $p=0,07$ ). Ниво цитокина нема значајан утицај на превремени порођај.

## ЗАКЉУЧАК

1. Мултипла анализа ове студије као независне сигнификантне факторе за тешку прееклампсију потврђује: старост труднице  $\geq 35$  година, нулипаритет, систолни крвни притисак  $\geq 160$  mmHg, дијастолни крвни притисак  $\geq 100$  mmHg, постојећу протеинурију, вредности *LDH* у серуму  $\geq 450$  mg/L и број тромбоцита  $< 150\,000 \times 10^9/L$ , а као несигнификантне факторе потврђује пушење, постојећи гестацијски дијабетес и ранију прееклампсију у трудноћи. Између просечних вредности свих осталих биохемијских показатеља нису нађене разлике код поређених група.
2. Код трудница са умереном прееклампсијом расте ниво *IL-1 $\beta$* , *IL-2*, *IL-4*, *IL-8*, *IL-10*, *TNF- $\alpha$*  и *IL-6* (статистички сигнификантно) у поређењу са нормотензивном трудноћом.
3. Код трудница са тешком прееклампсијом статистички се значајно смањује ниво *IL-4* и *IL-10*, расте ниво концентрације *IL-2*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-1 $\beta$* , а не мења се значајно ниво *TNF- $\alpha$*  у поређењу са нормотензивном трудноћом.

4. Прееклампсија има битан утицај на начин порађаја трудница и телесну тежину новорођенчета. Код трудница са прееклампсијом и високим нивоима фактора инфламације, осим *IL-4* и *IL-10*, значајно већи проценат порођаја завршен је царским резом, а значајно мањи проценат вагиналним порођајем. Трудноћа се завршила претерминским порођајем код несигнификантно већег процента трудница са прееклампсијом и високим нивоима фактора инфламације, осим *IL-4* и *IL-10*, према трудницама из контролне групе.

5. Најбољи статистички модел за предвиђање тежине прееклампсије је корелација концентрација серумских интерлеукина (*IL-4* и *IL-10*) и индикатора прееклампсије: LDH, креатинином, мокраћном киселином и бројем тромбоцита.

Поређење промена у профилу цитокина са повећањем тежине прееклампсије омогућава да се утврди ниво компензације овог патолошког стања које одражава степен имплементације и функционалне резерве различитих механизма у одржавању хомеостазе. Ово се дешава у позадини повећаних концентрација проинфламаторних цитокина и смањених нивоа анти-инфламаторних цитокина *IL-4* и *IL-10*.

У вези са променом концентрација антиинфламаторних цитокина у тешку прееклампсију усмерених у супротном правцу, умерена фаза може се сматрати као критична фаза код трудноћа компликованих прееклампсијом, код којих долази до више функционалних промена хомеостатског система.

У одређеној фази овог процеса долази до трошења функционалних резерви моноклеарних ћелија, што доводи до стања декомпензације ових механизма; фаза која се назива "леукоцитна депресија" и у којој се синтеза имунорегулацијских фактора знатно смањује.

Наши налази и налази других истраживача указују на клиничке инвестиције које се морају предузети како би се предвидела појава тешке прееклампсије.

Индикатори ризика у овом истраживању могу бити од помоћи у препознавању трудница са највећем ризиком за развој тешке прееклампсије, а затим и у ограничавању морбидитета.

Коначно, ова студија представља само почетак ислеђивања дијагностичке прецизности различитих тестова за предикцију тешке прееклампсије. Успели смо открити један предиктивни модел који ће успешно селектирати труднице које ће имати бенефит од хоспитализације и одређивања термина трудноће због претећег развоја тешке прееклампсије. Потребно је темељно спровођење дизајнираних студија које би евалуирале допунске вредности сваког биомаркера код мулти-варијантне анализе, у које би била укључена и кост-ефективност, узимајући при томе у обзир субсеквентне интерференције, фето-матернални морбидитет и морталитет, бенефите и нежељене ефекте тестирања.

Континуирана евалуација стања мајке, допуњена хематолошким и биохемијским параметарима, треба да буде стандардни поступак код жена са прееклампсијом у трећем триместру трудноће за идентификацију трудница које би развиле тешку прееклампсију.



Način citiranja članaka i primeri:  
 AUTOR(i). NASLOV RADA. SKRACENI NAZIV ČASOPISA GODINA; VOLUMEN: PAGINACIJA.

-kad je jedan autor:

Singer J. Physiologic timing of orthodontic treatment. Angle Orth 1980; 52:88—112.

-Kad su do 3 autora:

Brune D, Evje D, Melson S. Corrosion of gold and titanium in artificial saliva. Scand J Dent Res 1982;90:16—71.

-Kad su više od 3 autora: Schulmans T, Amren P, Bisno A L, i sar. Prevention of bacterial endocarditis. Circulation 1984; 70: 1123— 7.

## РЕФЕРЕНЦЕ

1. Chesley LC: A short history of eclampsia. *Obstet Gynecol* 1974; 43:559-602.

2. Chesley LC: History and epidemiology of preeclampsia-eclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1984; 27:801-820.
  
3. North RA, McCowan LM, Dekker GA, i sar. Clinical risk prediction for pre-eclampsia in nulliparous women: Development of model in international prospective cohort. *BMJ* 2011; 342:1875.
  
4. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33:130-137.
  
5. Brown MA, Lindheimer MD, De Swiet M, i sar. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy* 2001; 20:IX-XIV.
  
6. Homer CS, Brown MA, Mangos G, Davis GK. Non-proteinuric pre-eclampsia: a novel risk indicator in women with gestational hypertension. *J Hypertens* 2008; 26:295-302.
  
7. Smith GC, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births. *Lancet* 2001; 357:2002-2006.
  
8. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ,i sar. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010; 376:631-644.
  
9. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation* 2011; 123:2856-2869.
  
10. Ilekis JV, Reddy UM, Roberts JM. Preeclampsia a pressing problem: an executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Reprod Sci* 2007; 14:508-523.

11. Colucci F, Boulenouar S, Kieckbusch J, i sar. How does variability of immune system genes affect placentation? *Placenta* 2011; 32:539-545.
12. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005; 330:565.
13. Salafia CM, Pezzullo JC, Ghidini A, i sar. Clinical correlations of patterns of placental pathology in preterm pre-eclampsia. *Placenta* 1998; 19:67-72.
14. Lee ES, Oh MJ, Jung JW, i sar. The levels of circulating vascular endothelial growth factor and soluble Flt-1 in pregnancies complicated by preeclampsia. *Journal of Korean Medical Science* 2007; 22:94-98.
15. Redman CW, Sargent IL. Immunology of pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63:534-543.
16. Parikh SM, Karumanchi SA. Putting pressure on pre-eclampsia. *Nat Med* 2008; 14:810-812.
17. Deng A, Baylis C: Glomerular hemodynamic responses to pregnancy in rats with severe reduction of renal mass. *Kidney Int* 1995; 48:39-44.
18. Baylis C, Beinder E, Suto T, i sar. Recent insights into the roles of nitric oxide and renin-angiotensin in the pathophysiology of preeclamptic pregnancy. *Semin Nephrol* 1998; 18:208-230.
19. Podjarny E, Losonczy G, Baylis C. Animal models of preeclampsia. *Semin Nephrol* 2004; 24:596-606.
20. Woods AK, Hoffmann DS, Weydert CJ, i sar. Adenoviral delivery of VEGF121 early in pregnancy prevents spontaneous development of preeclampsia in BPH/5 mice. *Hypertension* 2011; 57:94-10.

21. Singh J, Ahmed A, Girardi G. Role of complement component C1q in the onset of preeclampsia in mice. *Hypertension* 2011; 58:716-724.
22. Salafia C, Shiverick K. Cigarette smoking and pregnancy - II: Vascular effects. *Placenta* 1999; 20:273-279.
23. Rodie VA, Freeman DJ, Sattar N, i sar. Pre-eclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy? *Atherosclerosis* 2004;175:189-202.
24. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, i sar. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1175-1182.
25. Sattar N, Bedomir A, Berry C, i sar. Lipoprotein subfraction concentrations in preeclampsia: Pathogenic parallels to atherosclerosis. *Obstetrics and Gynecology* 1997; 89:403-408.
26. Middleton P, Crowther CA, Simmonds L, i sar. Different intensities of glycaemic control for pregnant women with pre-existing diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* CD008540, 2010.
27. Albrecht SS, Kuklina EV, Bansil P, i sar. Diabetes trends among delivery hospitalizations in the U.S., 1994-2004. *Diabetes Care* 2010;33:768-773.
28. Temple RC, Aldridge V, Stanley K, i sar. Glycaemic control throughout pregnancy and risk of pre-eclampsia in women with type I diabetes. *BJOG* 2006;113:1329-1332.
29. Rowan JA, Gao W, Hague WM, i sar. Glycemia and its relationship to outcomes in the metformin in gestational diabetes trial. *Diabetes Care* 2010;33:9-16.

30. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, i sar. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2008; 57:1349-135.
31. Caughey AB, Stotland NE, Washington AE, i sar. Maternal ethnicity, paternal ethnicity, and parental ethnic discordance: predictors of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2005;106:156-161.
32. Triche EW, Saftlas AF, Belanger K, i sar. Association of asthma diagnosis, severity, symptoms, and treatment with risk of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004;104:585-593.
33. Briceno-Perez C, Briceno-Sanabria L, Vigil-De Gracia P. Prediction and prevention of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2009; 28:138-155.
34. Beaufils M, Uzan S, Donsimoni R, i sar. Prevention of pre-eclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet* 1985;1:840-842.
35. Benigni A, Gregorini G, Frusca T, i sar. Effect of low-dose aspirin on fetal and maternal generation of thromboxane by platelets in women at risk for pregnancy-induced hypertension. *N Engl J Med* 1989;321:357-362.
36. Low-dose aspirin in prevention and treatment of intrauterine growth retardation and pregnancy-induced hypertension. Italian study of aspirin in pregnancy. *Lancet* 1993;341:396-400.
37. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, i sar. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007.
38. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, i sar. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007; 369:1791-1798.



39. Sibai BM, Caritis SN, Thom E, i sar. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1993;329:1213-1218.
40. Yu CK, Papageorghiou AT, Parra M, i sar. Randomized controlled trial using low-dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia 251 in women with abnormal uterine artery Doppler at 23 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:233-239.
41. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2002;99:159-167.
42. Chappell LC, Seed P, Enye S, i sar. Clinical and geographical variation in prophylactic and therapeutic treatments for preeclampsia in the UK. *BJOG* 2010;117:695-700.
43. Visintin C, Muggleston MA, Almerie MQ, i sar. Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010;341:2207.
44. Dekker GA, Sibai BM. Low-dose aspirin in the prevention of preeclampsia and fetal growth retardation: rationale, mechanisms, and clinical trials. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:214-22.
45. Facchinetti F, Marozio L, Frusca T, i sar. Maternal thrombophilia and the risk of recurrence of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:46-50.
46. Rey E, Garneau P, David M, i sar. Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *J Thromb Haemost* 2009; 7:58-64.
47. Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, i sar. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med* 1997;337:69-76.

48. Hamlin Rh: The prevention of eclampsia and pre-eclampsia. *Lancet* 1952;1:64-68.
49. Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L: Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006.
50. Trumbo PR, Ellwood KC. Supplemental calcium and risk reduction of hypertension, pregnancy-induced hypertension, and preeclampsia: an evidence-based review by the US Food and Drug Administration. *Nutr Rev* 2007;65:78-87.
51. Roberts JM, Myatt L, Spong CY, i sar. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N Engl J Med* 2010;362:1282-1291.
52. Chappell LC, Seed PT, Briley AL, i sar. Effect of antioxidants on the 252 occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354:810-816.
53. Poston L, Briley AL, Seed PT, i sar. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2006; 367:1145-1154.
54. Villar J, Purwar M, Merialdi M, i sar. World Health Organisation multicentre randomised trial of supplementation with vitamins C and E among pregnant women at high risk for pre-eclampsia in populations of low nutritional status from developing countries. *BJOG* 2009; 116:780-788.
55. Jensen DM, Damm P, Ovesen Pi sar. Microalbuminuria, preeclampsia, and preterm delivery in pregnant women with type 1 diabetes: results from a nationwide Danish study. *Diabetes Care* 2010;33:90-94.
56. McCance DR, Holmes VA, Maresh MJ, i sar. Vitamins C and E for prevention of pre-eclampsia in women with type 1 diabetes (DAPIT): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376:259-266.

57. Makrides M, Duley L, Olsen SF. Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by preeclampsia or intrauterine growth restriction. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD003402, 2006.
58. Olsen SF, Secher NJ, Tabor A, i sar. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. Fish Oil Trials In Pregnancy (FOTIP) Team. *BJOG* 2000;107:382-395.
59. Conde-Agudelo A, Althabe F, Belizan JM, i sar. Cigarette smoking during pregnancy and risk of preeclampsia: A systematic review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999;181:1026-1035.
60. Pipkin FB, Genetics Preeclampsia Consortium. Smoking in moderate/severe preeclampsia worsens pregnancy outcome, but smoking cessation limits the damage. *Hypertension* 2008;51:1042-1046.
61. Wikstrom AK, Stephansson O, Cnattingius S. Tobacco use during pregnancy and preeclampsia risk: effects of cigarette smoking and snuff. *Hypertension* 2010;55:1254-1259.
62. Bainbridge SA, Sidle EH, Smith GN. Direct placental effects of cigarette smoke protect women from pre-eclampsia: the specific roles of carbon monoxide and antioxidant systems in the placenta. *Med Hypotheses* 2005;64:17-27.
63. Osterdal ML, Strom M, Klemmensen AK, i sar. Does leisure time physical activity in early pregnancy protect against pre-eclampsia. *BJOG* 2009;116:98-107.
64. Sorensen TK, Williams MA, Lee IM, i sar. Recreational physical activity during pregnancy and risk of preeclampsia. *Hypertension* 2003;41:1273-1280.
65. Magnus P, Trogstad L, Owe KM, i sar. Recreational Physical Activity and the Risk of Preeclampsia: A Prospective Cohort of Norwegian Women. *American Journal of Epidemiology* 2008;168:952-957.

66. Hopkins SA, Baldi JC, Cutfield WS, i sar. Exercise Training in Pregnancy Reduces Offspring Size without Changes in Maternal Insulin Sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2080-2088.
67. ACOG Committee opinion. Exercise during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol* 2002;99:171-173.
68. Kenyon S, Ullman R, Mori R, i sar. Care of healthy women and their babies during childbirth: summary of NICE guidance. *BMJ* 2007;335:667-668.
69. Yeh J, Shelton JA. Increasing prepregnancy body mass index: analysis of trends and contributing variables. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1994-1998.
70. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, i sar. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292:1724-173.
71. Bennett WL, Gilson MM, Jamshidi R, i sar. Impact of bariatric surgery on hypertensive disorders in pregnancy: retrospective analysis of insurance claims data. *BMJ* 2010;340:1662.
72. ACOG practice bulletin no. 105. Bariatric surgery and pregnancy. *ObstetGynecol* 2009;113:1405-141.
73. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology* 2004;104:1367-1391.
74. Meads CA, Cnossen JS, Meher S, i sar. Methods of prediction and prevention of preeclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technology Assessment* 2008;12:1.
75. Sciscione AC, Hayes EJ. Uterine artery Doppler flow studies in obstetric practice. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:121-126.

76. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, i sar. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable metaanalysis. *CMAJ* 2008;178:701-711.
77. Yu CK, Smith GC, Papageorgiou AT, Cacho AM, i sar. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:429-436.
78. Poon LCY, Kametas NA, Pandeva I, i sar. Mean arterial pressure at 11(+0) to 13(+6) weeks in the prediction of preeclampsia. *Hypertension* 2008;51:1027-1033.
79. Cnossen JS, Vollebregt KC, de Vrieze N, i sar. Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:1117-1120.
80. Higgins JR, Walshe JJ, Halligan A, i sar. Can 24-hour ambulatory blood pressure measurement predict the development of hypertension in primigravidae. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:356-362.
81. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004;104:1367-1391.
82. Davey DA, Macnab MF. Plasma adrenaline, noradrenaline and dopamine in pregnancy hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88:611-618.
83. Abbas A.K, Lichtman A.H. Cellular and molecular immunology. Philadelphia.2005; Saunders.
84. ACOG Committee on Obstetric Practice. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstetrics & Gynecology* 2002; 99 (1): 159-167.

85. Akl A., Luo S. and Wood K.J. Induction of transplantation tolerance the potential of regulatory T cells. *Transplant Immunology* 2005 ; 14: 225-230.
86. Tosi M.F. Innate immune responses to infection. *J Allergy Clin Immunol* 2005 ;116: 241-9.
87. Benyo D.F., Smarason A., Redman C.W., i sar. Expression of inflammatory cytokines in placentas from women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ;86 (6): 2505-12.
88. Bienvenu J., Monneret G., Fabien N. I sar. The clinical usefulness of the measurement of cytokines. *Clin Chem Lab Med* 2000 ;38 (4): 267-85.
89. Biron C.A. (2001). Interferons [alpha] and [beta] as Immune Regulators--A New Look. *Immunity* 14 (6): 661-664.
90. Del Prete G.F., De Carli M.,Mastromauro C., i sar. Purified protein derivative of Mycobacterium tuberculosis and excretory-secretory antigen(s) of Toxocara canis expand in vitro human T cells with stable and opposite (type 1 T helper or type 2 T helper) profile of cytokine production. *J Clin Invest* 1991 ;88 (1): 346-50.
91. Romagnani S. T-cell subsets (Th1 versus Th2). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001 ;85 (1): 9-18.
92. Salgame P., Abrams J.S., Clayberger Ci sar. Differing lymphokine profiles of functional subsets of human CD4 and CD8 T cell clones. *Science* 2001 ; 254 (5029): 279-82.
93. Mosmann T.R. and Coffman R.L. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989 ;7: 145-73.
94. Opal S.M. and DePalo V.A. Antiinflammatory cytokines. *Chest* 2000 ; 117 (4): 1162-72.

95. Conrad K.P., Benyo D.F. Placental cytokines and the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1997 ;37 (3): 240-9.
96. Conrad K.P., Miles T.M., Benyo D.F. Circulating levels of immunoreactive cytokines in women with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1998 ;40 (2): 102-11.
97. Vince G.S., Starkey P.M., Austgulen R., i sar. Interleukin-6, tumour necrosis factor and soluble tumour necrosis factor receptors in women with pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1995 ;102 (1): 20-5.
98. Kupferminc M.J., Peaceman A.M., Aderka D., i sar. Soluble tumor necrosis factor receptors and interleukin-6 levels in patients with severe preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology* 1996 ;88 (3): 420-427.
99. Al-Othman S., Omu A.E., Diejomaoh F.M., i sar. Differential levels of interleukin 6 in maternal and cord sera and placenta in women with pre-eclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 2001 ;52 (1): 60-5.
100. Benian A., Madazli R., Aksu F., i sar. Plasma and placental levels of interleukin-10, transforming growth factor-beta1, and epithelialcadherin in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2002 ;100 (2): 327-31.
101. Darmochwal-Kolarz D., Rolinski J., Leszczynska-Goarzelak B.i sar. The expressions of intracellular cytokines in the lymphocytes of preeclamptic patients. *Am J Reprod Immunol* 2002 ;48 (6): 381-6.
102. Gratacos E., Filella X., Palacio M., i sar. Interleukin-4, interleukin-10, and granulocyte-macrophage colony stimulating factor in second-trimester serum from women with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2002 ;92 (5): 849-53.
103. Jung T., Wagner K., Neumann C. I sar. Enhancement of human IL-4 activity by soluble IL-4 receptors in vitro. *Eur J Immunol* 1999 ;29 (3):864-71.

104. Wang Y., Walsh S.W. TNF alpha concentrations and mRNA expression are increased in preeclamptic placentas. *J Reprod Immunol* 1996 ;32 (2): 157- 69.
105. Dekker G.A., Sibai B.M. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998 ;179 (5): 1359-75.
106. Neale D., Demasio K., Chaiworapongsa T., et al. Maternal serum of women with preeclampsia reduces trophoblast cell viability: evidence for an increased sensitivity to Fas-mediated apoptosis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003 ;13 (1): 39-44.
107. Raghupathy R. Th1 -type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Immunol Today* 1997; 18: 478-482.
108. Stallmach T. Expression pattern of cytokines in the different compartments of the feto-maternal unit under various conditions. *Reprod Fertil Dev* 1995; 7: 1573-1580.
109. Kwak J.Y.H. Elevated Peripheral Blood Natural Killer Cells are effectively downregulated by Immunoglobulin G infusion in women with recurrent Spontaneous Abortion. *American Journal of Reproductive Immunology* 1996; 35: 363 -369.
110. Schust D.J. Correlation of serum cytokine and adhesion molecule determinations with pregnancy outcome. *J Soc Gynecol Invest* 1996; 3: 259-261.
111. Stallmach T. Cytokine production and visualized effects in the feto-maternal unit. Quantitative and topographic data on cytokines during intrauterine disease. *Lab invest* 1995; 73: 384-393.
112. Kutanen E.M. Cytokines in reproduction. *Ann Med* 1993; 25: 343-347.
113. Vinatier D. Immunological recognition in pregnancy physiology. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1993; 22: 709-721.



114. Kamenov B. i sar. Poremecaji funkcije imunskog sistema i hematopoeza. Monografija, Nis, 1996.
115. Szereday L. Cytokine production by lymphocytes in pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1997; 38: 418-422.
116. Dammann O., Leviton A. Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. *Pediatr Res* 1997; 42: 1-8.
117. Yagami Y. Pathogenesis on infertility; its immunological aspects. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1993; 45: 735-747.
118. Stites D.P. Osnovna i klinicka imunologija. Savremena administracija, Beograd 1989.
119. Wilder R.L. Hormones, pregnancy, and autoimmune diseases. *Ann NY Acad Sci* 1998; 840: 45-50.
120. Matsuzaki N. Immunological analysis of the mechanism of maternal tolerance of a fetus and the cytokine-mediated regulation of feto-placental functions. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1994; 46: 697-706.
121. Fried M., Muga R.O., Misore A.O., i sar. Malaria elicits type I cytokines in the human placenta: IFN-gamma and TNF-alpha associated with pregnancy outcomes. *J Immunol* 1998; 160: 2523-2530.
122. Reinhard G., Noll A., Schleibach H i sar. Shifts in the TH1/TH2 balance during human pregnancy correlate with apoptotic changes. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 245: 933-938.
123. Tranchot-Diallo J., Gras G, Parnet-Mathieu F, i sar. Modulations of cytokine expression in pregnant women. *Am J Reprod Immunol* 1997; 37: 215-226

124. Shaarawy M., Nagui, AR. Enhanced expression of cytokines may play a fundamental role in the mechanisms of immunologically mediated recurrent spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76:205-211.
125. Jones C.A., John J., Prue H. Hart i sar. Type-I and type-2 cytokines in human late-gestation decidual tissue. *Biol Reprod* 1997; 57: 303-311.
126. Pericle F. Giovarelli M., Colombo MP I sar. An efficient Th2-type memory follows CD8+ lymphocyte-driven and eosinophil-mediated rejection of a spontaneous mouse mammary adenocarcinoma engineered to release IL-4. *J Immunol* 1994; 153/12: 5659-5673.
127. Djeu, J.Y., Wei, S., Blanchard, D.K. Regulation of monocytes by IL-2-activated killer cells. *Immunol Ser* 1994; 61: 75-82.
128. Pericle F. et al. Interleukin-2 prevention of apoptosis in human neutrophils. *Eur J Immunol* 1994; 24/2: 440-444.
129. Lala P.K. et al. Activation of maternal killer cells in the pregnant uterus with chronic indometacin therapy, IL-2 therapy, or a combination therapy is associated with embryonic demise. *Cell Immunol* 1990; 127/2: 368-381.
130. Parhar R.S, Yagel S, Lala PK. I sar. PGE2-mediated immunosuppression by first trimester human decidual cells blocks activation of maternal leukocytes in the decidua with potential anti-trophoblast activity. *Cell Immunol* 1989; 120/1: 61-74.
131. Bubanovic I., Najman S., Kamenov B., i sar. Efekti indometacina na alogenu i singenu trudnocu. *Zbornik radova XLV Ginekolosko-akuserske nedelje* 2001; 531-537.
132. Emond V., Fortier M.A., Murphy B.D., i sar. Prostaglandin E2 regulates both interleukin-2 and granulocyte-macrophage colony stimulating factor gene expression in bovine lymphocytes. *Biol Reprod* 1998; 58/1: 143-151.

133. Scaffidi C. et al. Apoptosis signaling in lymphocytes. *Curr Opin Immunol* 1999 Jun; 11/3: 277-285.
134. De Moraes Pinto M.I. Vince GS, Flanagan BF, i sar. Localization of IL-4 and IL-4\* receptors in the human term placenta, decidua and amniochorionic membranes, *Immunol* 1997; 90: 87-94.
135. Shimaoka Y. Hidaka Y, Tada H, I sar. Changes in cytokine production during and after normal pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2000; 44/3:143-147.
136. Chaouat G. Localisation of the Th2 cytokines IL-3, IL-4, IL-10 at the murine feto maternal interface during pregnancy. *Reproductive Immunology* 2000; 61-70.
137. Howard C. Maternal alloimmune stimulation. *Reproductive Immunology*. Kluwer Academic Publisher, Norsa Publishing House, Delhi 2000; 205-217.
138. Saito S. Cytokine network at the feto-maternal interface. *J Reprod Immunol* 2000; 47/2: 87-103.
139. Hibi M. Nakajima K, Hirano T. i sar. . IL-6 cytokine family and signal transduction: a model of the cytokine system. *J Mol Med* 1996; 74/1: 1-12.
140. Taga T., Hibi M, Hirata Y, i sar. Interleukin-6 receptor and signals. *Chem Immunol* 1992; 51: 181-204.
141. Zhao H, Wong RJ, Kalish FS, I sar. Effect of heme oxygenase-1 deficiency on placental development. *Placenta* 2009; 30: 861–868.
142. Hayashi M, Inoue T, Hoshimoto K, i sar. Characterization of five marker levels of the hemostatic system and endothelial status in normotensive pregnancy and preeclampsia. *Eur J Haematol* 2002; 69: 297–302.

143. Sibai BM: Initiators of severe pre-eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33: 196–205.
144. George EM, Granger JP. Endothelin: key mediator of hypertension in preeclampsia. *Am J Hypertens* 2011; 24: 964–969.
145. Leibowitz A, Schiffrin EL. Immune mechanisms in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2011; 13: 465–472.
146. Orange S, Rasko JE, Thomson JF, et al. Interleukin-10 regulates arterial pressure in early primate pregnancy. *Cytokine* 2009; 29: 176–185.
147. Chatterjee P, Chiasson VL, Kopriva SE, et al. Interleukin-10 deficiency exacerbates Tolllike receptor 3-induced preeclampsia-like symptoms in mice. *Hypertension* 2011;58: 489–496.
148. Keiser SD, Veillon EW, Parrish MR, et al. Effects of 17-hydroxyprogesterone on tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced hypertension during pregnancy. *Am J Hypertens* 2009; 22: 1120–1125.
149. Raghupathy R, Al Mutawa E, Makhseed M, et al. Modulation of cytokine production by dydrogesterone in lymphocytes from women with recurrent miscarriage. *Br J Obstet Gynecol* 2005; 112: 1096–1101.
150. White CA, Johansson M, Roberts CT, et al. Effect of interleukin-10 null mutation on maternal immune response and reproductive outcome in mice. *Biol Reprod* 2004; 70:123–131.
151. Chatterjee P, Chiasson VL, Kopriva SE, et al. Interleukin-10 deficiency exacerbates Tolllike receptor 3-induced preeclampsia-like symptoms in mice. *Hypertension* 2011;58: 489–496.

152. Dimitriadis E, White CA, Jones RL, i sar. Cytokines, chemokines and growth factors in endometrium related to implantation. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 613–630.
153. Raghupathy R, Al Mutawa E, Makhseed M, i sar. Redirection of cytokine production by lymphocytes from women with pre-term delivery by dydrogesterone. *Am J Reprod Immunol* 2007; 58: 31–38.
154. Sasaki Y, Darmochwal-Kolarz D, Suzuki D, i sar. Proportion of peripheral blood and decidual CD4+ CD25(bright) regulatory T cells in pre-eclampsia. *Clin Exp Immunol* 2007; 149: 139–145.
155. Makarov, I.O., Shemanaeva, T.V., Hasanov, S.R. i sar. Preeclampsia as a manifestation of immune endotheliosis. *The Questions of Gynecology. Obstetrics and Perinatology* 2009 ; 6:17-22.
156. Sidorova, I.S., Gurin, O.I. i Milovanov, A.P. The pathogenesis of preeclampsia as a manifestation of immune-endothelial pathology (acute immune endothe- liosis). *Obstetrics and Gynecology* 2008 ;6:13-17.
157. Chavarría, M.E., Lara-González, L., García-Paleta, Y., i sar. Adhesion mole- cules changes at 20 gestation weeks in pregnancies complicated by pre-eclampsia. *European Journal Obste- trics & Gynecology and Reproductive Biology* 2008 ; 2:157- 164.
158. Molvarec, A., Szarka, A., Walentin, S., i sar. Serum leptin levels in relation to circulating cytokines, chemokines, adhesion molecules and angiogenic factors in normal pregnancy and preeclampsia. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2011 ; 9:124-133.
159. Bowen JM, Chamley L, Mitchell MD, i sar. Cytokines of the placenta and extra- placental membranes: biosynthesis, secretion and roles in establishment of pregnancy in women. *Placenta* 2002; 23: 239–256.
160. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, i sar. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon. *Immunol Today* 1993; 14: 353–356.

161. Chaouat G, Meliani AA, Martal J, i sar. IL-10 prevents naturally occurring fetal loss in the CBAxDBA/2 mating combination, and local defect in IL-10 production in this abortionprone combination is corrected by in vivo injection of IFN- $\gamma$ . *J Immunol* 1995; 154: 4261–4268.
162. Chaouat G, Menu E, Clark DA, i sar. Control of fetal survival in CBA x DBA/2 mice by lymphokine therapy. *J Reprod Fertil* 1990; 89: 447–458.
163. Yui J, Garcia-Lloret M, Wegmann TG, i sar. Cytotoxicity of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) and gamma-interferon (IFN- $\gamma$ ) against primary human placental trophoblasts. *Placenta* 1994; 15: 819–828.
164. Romagnani S. T-cell subsets (Th1 versus Th2). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 9–18.
165. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets. *Immunol Today* 1996; 17: 138–146.
166. Hill JA, Anderson DJ, Polgar K. T helper 1-type cellular immunity to trophoblast in women with recurrent spontaneous abortion. *J Am Med Assoc* 1995; 273: 1933–1936.
166. Raghupathy R, Makhseed M, Azizieh F, i sar. Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 2000; 15: 713–718.
167. Sykes L, MacIntyre DA, Yap XJ, i sar. Th1:Th2 dichotomy of pregnancy and preterm labour. *Mediators Inflamm* 2012; ID: 967629.
168. Makhseed M, Raghupathy R, El-Shazly S, i sar. Proinflammatory maternal cytokine profile in preterm delivery. *Am J Reprod Immunol* 2002; 49: 1–12.

169. Raghupathy R, Makhseed M, El-Shazly S, i sar. Cytokine patterns in maternal blood after premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 122–126.
170. Arababadi MK, Aminzadeh F, Hassanshahi G, ei sar. Cytokines in preterm delivery. *LabMed* 2011; 43: 27–30.
171. Arababadi MK, Aminzadeh F, Hassanshahi G, i sar. Cytokines in preterm delivery. *LabMed* 2011; 43: 27–30.
172. Raghupathy R, Al-Azemi M, Azizieh F. Intrauterine growth restriction: cytokine profiles of trophoblast antigen-stimulated maternal lymphocytes. *Clin Dev Immunol* 2012; ID: 734865.
173. Bowen JM, Chamley L, Keelan JA, i sar. Cytokines of the placenta and extra-placentalmembranes: roles and regulation during pregnancy and parturition. *Placenta* 2002; 23: 257–273.
174. Keelan JA, Mitchell MD. Placental cytokines and preeclampsia. *Front Biosci* 2007; 12: 2706–2727.
175. Steinborn A, Von Gall C, Hildenbrand R, i sar. Identification of placental cytokine-producing cells in term and preterm labor. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 329–335.
176. Jokhi PP, King A, Loke YW. Cytokine production and cytokine receptor expression by cells of the human first trimester placentaluterine interface. *Cytokine* 1997; 9: 126–137.
178. Chaouat GA, Cayol V, Mairovitz, i sar. Localization of Th2 cytokines IL-3, IL-4, IL-10 at the fetomaternal interface during human and murine pregnancy and lack of requirement for Fas/Fas ligand interaction for a successful allogeneic pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1999; 42: 1–13.

179. Dimitriadis E, White CA, Jones RL, et al: Cytokines, chemokines and growth factors in endometrium related to implantation. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 613–630.
180. Athanassiades A, Lala PK. Role of placenta growth factor (PIGF) in human extravillous trophoblast proliferation, migration and invasiveness. *Placenta* 1998; 19: 465–473.
- 181 Pang ZJ, Xing FQ. Comparative study on the expression of cytokine-receptor genes in normal and preeclamptic human placentas using DNA microarrays. *J Perinat Med* 2003; 31:153–162.
182. Benyo DF, Smarason A, Redman CW, et al. Expression of inflammatory cytokines in placentas from women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2505–2512.
183. Hung TH, Charnock-Jones DS, Skepper JN, et al. Secretion of tumor necrosis factor- $\alpha$  from human placental tissues induced by hypoxia-reoxygenation causes endothelial cell activation in vitro: a potential mediator of the inflammatory response in preeclampsia. *Am J Pathol* 2004; 164: 1049–1061.
184. Wang Y, Walsh SW. TNF  $\alpha$  concentrations and mRNA expression are increased in preeclamptic pregnancies. *J Reprod Immunol* 1996; 32: 157–169.
185. Conrad JP, Benyo DF. Placental cytokines and the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1997; 37: 240–249.
186. Ishihara N, Matsuo H, Murakoshi H, et al. Increased apoptosis in the syncytiotrophoblast in human term placentas complicated by either preeclampsia or intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 158–166.
187. Difederico E, Genbacev O, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with widespread apoptosis of placental cytotrophoblasts within the uterine wall. *Am J Pathol* 1999; 155: 293–301.



188. Ahn H, Park J, Gilman-Sachs A, i sar. Immunologic characteristics of preeclampsia, a comprehensive review. *Am J Reprod Immunol* 2011; 65: 377–394.
189. Vince GS, Starlkey PM, Austgulen R, i sar. Interleukin-6, tumour necrosis factor and soluble tumour necrosis factor receptors in women with pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 20–25.
190. Conrad KP, Miles TM, Benyo DF. Circulating levels of immunoreactive cytokines in women with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1998; 40: 102–111.
191. Kocygit Y, Atamer Y, Atamer A, I sar. Changes in serum levels of leptin, cytokines and lipoprotein in pre-eclamptic and normotensive pregnant women. *Gynecol Endocrinol* 2004; 19: 267–273.
192. Velzing-Aarts FV, Muskiet FA, van der Dijs FP. High serum interleukin-8 levels in AfroCaribbean women with preeclampsia: relationships with tumor necrosis factor- $\alpha$ , duffy negative phenotype and von Willebrand factor. *Am J Reprod Immunol* 2002;48: 319–322.
193. Sacks GP, Studena K, Sargent IL, I sar. Normal pregnancy and preeclampsia both produce inflammatory changes in peripheral blood leukocytes akin to those of sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 80–86.
194. Chen G, Wilson R, Wang SH, I sar. Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) gene polymorphism and expression in pre-eclampsia. *Clin Exp Immunol* 1996;104: 154–159.
195. Kupferminc MJ, Peaceman AM, Aderka D, I sar. Soluble tumor necrosis factor receptors in maternal plasma and second trimester amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 900–905.
196. Sibai B, Romero R, Klebanoff MA: Maternal plasma concentrations of the soluble tumor necrosis factor receptor 2 are increased prior to the diagnosis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 630.e1–e8.

197. Hamai Y, Fujii T, Yamashita T, i sar. Evidence for an elevation in serum interleukin-2 and tumor necrosis factor- $\alpha$  levels before the clinical manifestations of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1997; 38:89–93.
198. Jonsson Y, Ruber M, Matthiesen L, i sar. Cytokine mapping of sera from women with preeclampsia and normal pregnancies. *J Reprod Immunol* 2006; 70: 83–91.
199. Freeman DJ, McManus FM, Brown EA. Short- and long-term changes in plasma inflammatory markers associated with preeclampsia. *Hypertension* 2004; 44: 708–714.
200. Benyo DF, Miles TM, Conrad KP. Hypoxia stimulates cytokine production by villous explants from the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1582–1588.
201. Huang X, Huang H, Dong M, i sar. Serum and placental interleukin-18 are elevated in preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2005; 65: 77–87.
202. Nakabayashi M, Sakura M, Takeda Y, i sar. Elevated IL-6 mid-trimester amniotic fluid is involved with the onset of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1998; 39: 329–334.
203. Szarka A, Rigo J Jr, Lazar L, I sar. Circulating cytokines, chemokines and adhesion molecules in normal pregnancy and preeclampsia determined by multiplex suspension array. *BMC Immunol* 2010; 11: 59–64.
204. Omu AE, Al-Qattan F, Diejomaoh ME. Differential levels of T helper cytokines in preeclampsia: pregnancy, labor and puerperium. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 675–680.
205. Arriaga-Pizano L, Jimenez-Zamudio L, Vadillo-Ortega F. The predominant Th1 cytokine profile in maternal plasma of preeclamptic women is not reflected in the choriodecidual and fetal compartments. *J Soc Gynecol Invest* 2005; 12: 335–342.

206. Hennessy A, Pilmore HL, Simmons LA, et al. A deficiency of placental IL-10 in preeclampsia. *J Immunol* 1999; 163: 3491–3495.
207. Saito S, Umekage Y, Sakamoto M, et al. Increased T-helper-1-type immunity and decreased T-helper-2-type immunity in patients with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1999; 41: 297–306.
208. Darmochwal-Kolarz D, Rolinski J, Leszczynska-Goarzelak B. The expressions of intracellular cytokines in the lymphocytes of preeclamptic patients. *Am J Reprod Immunol* 2002; 48: 381–386.
209. Darmochwal-Kolarz D, Leszczynska-Goarzelak B, Rolinski J. T helper-1 and T helper-2 cytokine imbalance in pregnant women with pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 86: 165–170.
210. Rein DT, Schondorf T, Gohring UJ. Cytokine expression in peripheral blood lymphocytes indicates a switch in T(helper) cells in patients with preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2002; 54: 133–142.
211. Luppi P, Deloia JA. Monocytes of preeclamptic women spontaneously synthesize pro-inflammatory cytokines. *Clin Immunol* 2006; 118: 268–275.
212. Azizieh F, Raghupathy R, Makhseed M. Maternal cytokine production patterns in women with pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2005; 54: 30–37.
213. Darmochwal-Kolarz D, Saito S, Rolinski J, et al. Activated T lymphocytes in pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2007; 58: 39–45.
214. Saito S, Sakai M, Sasaki Y, et al. Quantitative analysis of peripheral blood Th0, Th1, Th2 and the Th1:Th2 cell ratio during normal human pregnancy and preeclampsia. *Clin Exp Immunol* 1999; 117: 550–555.

215. Saito S, Sakai M. Th1/Th2 balance in preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2003; 59: 161–173.
216. Zenclussen AC. A novel mouse model for preeclampsia by transferring activated th1 cells into normal pregnant mice. *Methods Mol Med* 2006; 122: 401–412.
217. Germain SJ, Sacks GP, Sooranna SR, i sar. Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles. *J Immunol* 2007; 178: 5949–5956.
218. Sasaki Y, Darmochwal-Kolarz D, Suzuki D, i sar. Proportion of peripheral blood and decidual CD4+ CD25 (bright) regulatory T cells in pre-eclampsia. *Clin Exp Immunol* 2007; 149: 139–145.
219. Santner-Nanan B, Peek MJ, Khanam R, i sar. Systemic increase in the ratio between Foxp3 + and IL-17-producing CD4 + T cells in healthy pregnancy but not in preeclampsia. *J Immunol* 2009; 183: 7023–7030.
220. Paeschke S, Chen F, Horn N, i sar. Pre-eclampsia is not associated with changes in the levels of regulatory T cells in peripheral blood. *Am J Reprod Immunol* 2005; 54: 384– 389.
221. Kharfi A, Giguere Y, Sapin V, i sar. Trophoblastic remodeling in normal and preeclamptic pregnancies: implication of cytokines. *Clin Biochem* 2003; 36: 323–331.
222. Sibai BM. Initiators of severe pre-eclampsia: *Semin Perinatol* 2009; 33: 196–205.
223. Kofler S, Nickel T, Weis M. Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation. *Clin Sci (Lond)* 2005; 108: 205–213.
224. Naldini A, Carraro F. Role of inflammatory mediators in angiogenesis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005; 4: 3–8.

225. Kaplansjuki G, Fabrigoule M, Boulay V. Thrombin induces endothelial type II activation in vitro: IL-1 and TNF- $\alpha$ -independent IL-8 secretion and E-selectin expression, - $\alpha$ -independent IL-8 secretion and E-selectin expression. *J Immunol* 1997; 158: 5435–5441.
226. Madazli R, Aydin S, Uludag S, I sar. Maternal plasma levels of cytokines in normal and preeclamptic pregnancies and their relationship with diastolic blood pressure and fibronectin levels. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 797–802.
227. Granger JP, Alexander BT, Llinas T, I sar. Pathophysiology of preeclampsia linking placental ischemia/hypoxia with microvascular dysfunction. *Microcirculation* 2002; 9: 147–160.
228. Granger JP: Inflammatory cytokines, vascular function and hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286:R989– R990.
229. Claman JY, Rapaport V, Repinski C, I sar. Analysis of superoxide generation, cytokine production, and adhesion molecular production in normal pregnant and preeclamptic patients. *J Soc Gynecol Investig* 1997; 4:192.
230. Lockwood CJ, Yen CF, Basar M, i sar. Preeclampsia-related inflammatory cytokines regulate interleukin-6 expression in human decidual cells. *Am J Pathol* 2008; 172: 1571–1579.
231. Sibai BM: Initiators of severe pre-eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33: 196–205.
232. George EM, Granger JP. Endothelin: key mediator of hypertension in preeclampsia. *Am J Hypertens* 2011; 24: 964–969.
233. Leibowitz A, Schiffrin EL. Immune mechanisms in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2011; 13: 465–472.

234. Tinsley JH, Chiasson VL, South S, et al. Immunosuppression improves blood pressure and endothelial function in a rat model of pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens* 2009; 22: 1107–1114.
235. Saito S, Nakashima A, Shima T, i sar. Th1, Th2, Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63: 601–610.
236. Taslinipar A, Yaman H, Yilmaz MI, i sar. Relationship between inflammation, endothelial dysfunction and proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *Scand J Clin Lab Invest* 2011; 71: 606–612.
237. Barker D.J. Maternal and fetal nutrition and disease in later life. *Nutrition*; 13:807 -813.
238. Abenhaim, H.A. Kinch, R.A. Morin, i sar. Effect of prepregnancy body mass index categories on obstetrical and neonatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet* 2007 ; 275:39-43.
239. Atallah, A.N. Hofmeyr, G.J. Duley, L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2004.
240. August, P., Lindheimer, M.D. Pathophysiology of pre-eclampsia Hypertension. 2nd. New York, NY: Raven Press 1995; 2407-2426.
241. Barrett-Connor E. Sex differences in coronary heart disease: why are women so superior. *Circulation* 1995; 95: 252-64.
242. Belo, L. Caslake, M., Gaffney, D., i sar. Changes in LDL size and HDL concentration in normal and preeclamptic pregnancies. *Atherosclerosis* 2002 ;162:425-43.
243. Belogolovkin, V., Eddleman, K.A., Malone, F.D., i sar. The effect of low body mass index on the development of gestational hypertension and preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007 ;20:509-513.

244. Baeten, J.M., Bukusi, E.A., and Lambe, M. Pregnancy complications and outcomes among overweight and obese nulliparous women. *Am J Public Health* 2001;91:436-440.
245. Hutcheon JA, Lisonkiva S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorder of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25:391–403
246. Roberts JM, Pearson GD, Cutler JA, i sar. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2003; 22:109–127.
247. S. Cnattingius, J. L. Mills, J. Yuen, i sar. The paradoxical effect of smoking in preeclamptic pregnancies: smoking reduces the incidence but increases the rates of perinatal mortality, abruptio placentae, and intrauterine growth restriction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2011; 177(1):156–161.
248. Conde-Agudelo A, Kafury-Goeta AC. Case-control study of risk factors for complicated eclampsia. *Obstet Gynecol* 1997; 90:172–175.
249. Dadelszen P, Magee LA, Devarakonda RM, i sar. The prediction of adverse maternal outcome in preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can* 2004; 26:871–879.
250. Chan P, Brown M, Simpson JM, i sar. Proteinuria in pre-eclampsia: How much matters. *BJOG* 2005; 112:280–285.
251. Munazza B, Raza N, Naureen A, i sar. Liver function tests in preeclampsia. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2011;23(4):3-5.
252. Poon LC, Kametas N, Bonino S, i sar. Urine albumin concentration and albumin-to-creatinine ratio at 11(+0) to 13(+6) weeks in the prediction of pre-eclampsia. *BJOG.* 2008;115(7):866-7.

253. Ben Salem F, Ben Salem K, Grati L, i sar. Risk factors for eclampsia: A case-control study. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003; 22:865–869.
254. Witlin AG, Saade GR, Matter F, i sar. Risk factors for abruption placentae and eclampsia: Analysis of 445 consecutively managed women with severe preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:1322–1329.
255. Martin JN Jr, Thigpen BD, Moore RC, i sar. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: A paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol* 2005; 105:246–254.
256. Cunningham FG. Severe preeclampsia and eclampsia: Systolic hypertension is also important. *Obstet Gynecol* 2005; 105:246–254.
257. Redman CWG, Roberts JM. Management of pre-eclampsia. *Lancet* 1993; 341:1451–1454.
258. Thangaratnam S, Ismail KMK, Sharp S, i sar. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: A systematic review. *BJOG* 2006; 113:369–378.
259. Chistyakova GN, Gaziyeva I, Remizova I. Assessment of the cytokine systems in Gestosis complicated pregnancy: *Medicine, Russie*, n 2, 2006: 25-28.
260. Germain SJ, Sacks GP, Sooranna SR, i sar. Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia. the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles. *J Immunol* 2007; 178:5949-5956.
261. Carty DM, Delles C, Dominiczak AF. Novel biomarkers for predicting Preeclampsia. *Trends Cardiovasc Med*. 2008; 18(5):186-94.



262. Bowen JM, Chamley L, Keelan JA, i sar. Cytokines of the placenta and extra-placental membranes: roles and regulation during pregnancy and parturition. *Placenta* 2002; 23: 257–273.
263. Prins JR, Gomez-Lopez N, Robertson SA. Interleukin-6 in pregnancy and gestational disorders: *J Reproductive Immunology* 2012; 95(1-2):1-14.
264. Bayram.M, Suhha Bostanci M , Baran Celtemen M. Maternal Inflammatory Response in Severe Preeclamptic and Preeclamptic Pregnancies. *J Clin Gynecol Obstet* 2012;1(2-3):40-45.
265. Kalkunte, S., Nevers, T., Norris, W.E. i sar. Vascular IL-10:A protective role in preeclampsia. *Journal of Reproductive Immunology* 2011 ; 88:165-16.
266. Serin IS, Ozelik B, Basbug M, i sar. Predictive value of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) in preeclampsia. *Eur J Obstet Reprod Biol* 2002;100:143-145.
267. Chunfang Q, David A.L, Cuilin Z,i sar. A prospective study of maternal serum C-reactive protein concentrations and risk of preeclampsia. *American Journal of Hypertension*.2004; 17(2): 154-160.
268. Lamarca BD, Ryan MJ, Gilbert JS, i sar. Inflammatory cytokines in the pathophysiology of hypertension during pre-eclampsia. *Curr Hypertens Rep* 2007;9:480-485.
269. Sukhih, G.T., Vanko, L.V. Immune factors in the etiology and pathogenesis of pregnancy complications. *Obstetrics and Gynecology* 2012;1 : 128-136.
270. ACOG Practice Bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstetrics & Gynecology* 2002 ; 99(1):159–167.
271. ACOG Practice Bulletin No. 97: Fetal lung maturity. *Obstetrics & Gynecology* 2008; 112( 3): 717–726.

272. B. Haddad, B. M. Sibai. Expectant management of severe preeclampsia: proper candidates and pregnancy outcome. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2005; 48(2):430–440.
273. J. R. Barton, J. M. O'Brien, N. K. Bergauer, i sar Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2001 ; 184(5) :979–983.
274. M. R. Laye, E. H. Dellinger. Timing of scheduled cesarean delivery in patients on a teaching versus private service: adherence to American College of Obstetricians and Gynecologists guidelines and neonatal outcomes. *AJOG* 2006 ;195: 577–582.
275. J. R. Barton, L. A. Barton, N. B. Istwan Elective delivery at 34<sup>0/7</sup> to 36<sup>6/7</sup> weeks' gestation and its impact on neonatal outcomes in women with stable mild gestational hypertension. *AJOG* 2011;204(1): 44.e1–44.e5.
276. M. J. Davidoff, T. Dias, K. Damus et al., “Changes in the gestational age distribution among U.S. singleton births: impact on rates of late preterm birth, 1992 to 2002,” *Seminars in Perinatology*, vol. 30, no. 1, pp. 8–15, 2006.
277. M. D. Fox, J. R. Allbert, J. F. McCaul, R. I sar. Neonatal morbidity between 34 and 37 weeks' gestation. *Journal of Perinatology* 1993 ;13(5) :349–353.
278. T. N. K. Raju, R. D. Higgins, A. R. Stark, i sar. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the national institute of child health and human development. *Pediatrics* 2006 ;118(3) :1207–1214.
279. W. A. Engle, K. M. Tomashek, C. Wallman, i sar. Late-preterm infants: a population at risk. *Pediatrics* 2007;120(6) : 1390–1401.

280. M. Khashu, M. Narayanan, S. Bhargava, i sar. Perinatal outcomes associated with preterm birth at 33 to 36 weeks' gestation: a population-based cohort study. *Pediatrics* 2009 ;123(1) :109–113.
281. K. S. Joseph, S. Liu, K. Demissie, i sar. A parsimonious explanation for intersecting perinatal mortality curves: understanding the effect of plurality and of parity. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2003;doi:10.1186/1471-2393.
282. N. D. Berkman, J. M. Thorp, K. N. Lohr i sar. Tocolytic, treatment for the management of preterm labor: a review of the evidence. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2003;188(6) :1648–1659.
283. L. Jain. Morbidity and mortality in late-preterm infants: more than just transient tachypnea. *The Journal of pediatrics* 2007; 151(5) :445–446.
284. G. J. Escobar, R. H. Clark, D. Greene. Short-term outcomes of infants born at 35 and 36 weeks gestation: we need to ask more questions. *Seminars in Perinatology* 2006;30 (1) : 28–33.
285. W. M. Gilbert, T. S. Nesbitt, i B. Danielsen. The cost of prematurity: quantification by gestational age and birth weigh. *Obstetrics and Gynecology* 2003;102(3):488–492.
286. G. D. V. Hankins i M. Longo. The role of stillbirth prevention and late preterm (near-term) birth. *Seminars in Perinatology* 2006; 30(1)20–23.
287. M. F. MacDorman, M. L. Munson, i S. Kirmeyer. Fetal and perinatal mortality, United State. *National Vital Statistics Reports* 2007;56(3) :1–19.
288. L. L. Simpson. Maternal medical disease: risk of antepartum fetal death,” *Seminars in Perinatology* 2002;26(1) :42–50.

289. S. W. Aucott, P. K. Donohue, i F. J. Northington. Increased morbidity in severe early intrauterine growth restriction. *Journal of Perinatology* 2004; 24(7):435–440,.
290. S. W. Aucott, P. K. Donohue, i F. J. Northington. Increased morbidity in severe early intrauterine growth restriction. *Journal of Perinatology* 2004; 24(7):435–440.
291. R. Resnik. Intrauterine growth restrictio. *Obstetrics and Gynecology* 2002; 99(3) : 490–496.
292. R. A. Ødegård, L. J. Vatten, S. T. Nilsen, i sar. Preeclampsia and fetal growth. *Obstetrics and Gynecology* 2000; 96(6) : 950–955.
293. A. M. Marconi, S. Ronzoni, S. Vailati, i sar Neonatal morbidity and mortality in intrauterine growth restricted (IUGR) Pregnancies is predicated upon prenatal diagnosis of clinical severity. *Reproductive Sciences* 2009; 16 : 373–379.
294. D. S. Charnock-Jones, P. Kaufmann, i T. M. Mayhew. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. I. Molecular regulation. *Placenta* 2004;25 :103–113.
295. C. Bose, L. J. Van Marter, M. Laughoni sar. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. *Pediatrics* 2009 ;124(3):e450–e458,
296. A. R. Hansen, C. M. Barnés, J. Folkman, i sar. Maternal preeclampsia predicts the development of bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Pediatrics* 2010; 156(4) 532–536.
297. D. M. Shah, J. P. Shenai, i W. K. Vaughn. Neonatal outcome of premature infants of mothers with preeclampsia. *Journal of Perinatology* 1999; 15(4) :264–267.
298. P. H. Gray, M. J. O'Callaghan, H. A. Mohay, i sar. Maternal hypertension and neurodevelopmental outcome in very preterm infants. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*1998; 79(2):F88–F93.

299. R. C. Silveira, R. S. Procianoy, M. S. Koch, i sar. Growth and neurodevelopment outcome of very low birth weight infants delivered by preeclamptic mothers. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 2007; 96(12) 1738–1742.
300. T. M. Nafee, W. E. Farrell, W. D. Carroll, i sar. Epigenetic control of fetal gene expression. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2008 ;115(2) :158–168.
301. C. S. Wu, E. A. Nohr, B. H. Bech, i sar. Health of children born to mothers who had preeclampsia: a population-based cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2009 ;201(3) :269-e1–269-e10.
302. R. A. Simmons. Developmental origins of adult disease. *Pediatric Clinics of North America* 2009; 56(3) 449–466.
303. P. D. Gluckman, M. A. Hanson, C. Cooper, i sar. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *The New England Journal of Medicine* 2008; 359(1):61–73.
304. L. W. Doyle, C. A. Crowther, P. Middleton, i sar. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; 1: Article ID CD004661.
305. D. J. Rouse, D. G. Hirtz, E. Thom i sar. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *The New England Journal of Medicine* 2008;359(9)895–905.

## БИОГРАФИЈА АУТОРА

Асс. др Ана Данева Маркова рођена је 21.07.1976 у Скопље, Македонија. Након гимназије, едукацију продужује у Скопљу где уписује и успешно завршава Медицински Факултет у току 1995-2001 године. Након дипломирања у току 2002 године ради као стручни сарадник у области Гинекологије и Акушерства и записује последипломске студије. У току 2003 године записује специјализацију из области Гинекологије и Акушерства и добија решење за стални рад на Клиници за Гинекологију и Акушерства, Скопље. 2008 године завршава специјализацију и добија звање специјалист Гинеколог-Акушер, а исте године је изабрана у звање асистент на Медицинском Факултету.

У току специјализације имала је већи број стручних боравака у страним клиникама и добила је нова знања и сертификате

Исто тако учесник је на многим локалним и интернационалним конгресима и стручним предавањима као предавач или презентер својих радова.

2010 године је уписала Докторске студије клиничке медицине на Медицинском Факултету на Универзитету у Нишу, Р. Србија.

Асс. др Ана Данева Маркова члан је Лекарске Коморе Македоније, Удружења Гинеколога и Акушера Македоније, Македонске асоцијације за Перинатологију.

У току рада активно је учествовала у изради бројних стручних публикација као аутор и коаутор.



## **ИЗЈАВЕ АУТОРА**



---

Прилог 1

### ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

**„УТИЦАЈ ФАКТОРА ИНФЛАМАЦИЈЕ НА ТОК И ИСХОД ТРУДНОЋА  
КОМПЛИКОВАНИХ ПРЕЕКЛАМПСИЈОМ“**

- Резултат сопственог истраживачког рада,
- Да предложена дисертација, ни у целини, ни у деловима, није била предложена за добијање које дипломе, према студијским програмима других високошколских установа,
- Да су резултати коректно наведени и
- Да нисам кршио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица

У Нишу, 2015 године

Аутор Дисертације: *Асс. др Ана Данева Маркова*

Потпис докторанда

---





---

Прилог 2.

ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ  
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

**Име и презиме аутора:** *Ана Данева Маркова*

**Студијски програм:** *Докторске Академске Студије из области медицинских наука*

**Наслов рада:** „УТИЦАЈ ФАКТОРА ИНФЛАМАЦИЈЕ НА ТОК И ИСХОД  
ТРУДНОЋА КОМПЛИКОВАНИХ ПРЕЕКЛАМПСИЈОМ“

**Ментор:** *Доц. Д-р Милан Стефановић*

Изјављујем да је штампана верзија моје докторске дисертације истоветна електронској верзији, коју сам предао/ла за уношење у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу

У Нишу, 2015 године

Аутор Дисертације: *Асс. др Ана Данева Маркова*

Потпис докторанда

---



---

Прилог 3.

### ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да, у Дигитални репозиторијум у Нишу, унесе моју докторску дисертацију, под насловом: „УТИЦАЈ ФАКТОРА ИНФЛАМАЦИЈЕ НА ТОК И ИСХОД ТРУДНОЋА КОМПЛИКОВАНИХ ПРЕЕКЛАМПСИЈОМ“ која је моје ауторско дело.

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

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство – некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да подвучете само једну од шест понуђених лиценци; кратак опис лиценци је у наставку текста).

У Нишу, 2015 године

Аутор Дисертације: *Асс. др Ана Данева Маркова*

Потпис докторанда

---