



UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET



Jelena D. Milošević-Stevanović

**ANALIZA KLINIČKIH PARAMETARA, HISTOPATOLOŠKOG
NALAZA I IMUNOFENOTIPA LIMFOCITA U DECIDUI
POSTELJICE KOD PREEKLAMPSIJE**

Doktorska disertacija

Niš, 2015.



UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET



Jelena D. Milošević-Stevanović

**ANALIZA KLINIČKIH PARAMETARA, HISTOPATOLOŠKOG
NALAZA I IMUNOFENOTIPA LIMFOCITA U DECIDUI
POSTELJICE KOD PREEKLAMPSIJE**

Doktorska disertacija

Niš, 2015.



UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF MEDICINE

Jelena D. Milošević-Stevanović

**ANALYSIS OF CLINICAL PARAMETERS, HISTOPATHOLOGICAL
FINDINGS AND IMMUNOPHENOTYPE OF LYMPHOCYTES
IN THE PLACENTAL DECIDUA IN PRE-ECLAMPSIA**

Doctoral thesis

Niš, 2015.



UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET



Jelena D. Milošević-Stevanović

**ANALIZA KLINIČKIH PARAMETARA, HISTOPATOLOŠKOG
NALAZA I IMUNOFENOTIPA LIMFOCITA U DECIDUI
POSTELJICE KOD PREEKLAMPSIJE**

Doktorska disertacija

Mentor: Doc. dr Miljan Krstić, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet

Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije:

1. Prof. dr Jasmina Popović, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet (predsednik)
2. Doc. dr Miljan Krstić, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet (mentor i član)
3. Prof. dr Miroslav Folić, Univerzitet u Kragujevcu, Medicinski fakultet (član)

Datum odbrane _____

Mojoj deci,

Nataliji i Petru

ANALIZA KLINIČKIH PARAMETARA, HISTOPATOLOŠKOG NALAZA I IMUNOFENOTIPA LIMFOCITA U DECIDUI POSTELJICE KOD PREEKLAMPSIJE

Rezime

Preeklampsija je kompleksan poremećaj specifičan za trudnoću u čijoj osnovi je interakcija brojnih genetskih faktora, imunoloških faktora i faktora sredine. Glavni patološki nalaz u preeklampsiji je insuficijentno remodeliranje maternalnih spiralnih arterija usled defektne trofoblastne invazije. Proces humane placentacije je vrlo kompleksan i još uvek nedovoljno razjašnjen, uprkos tome što je suštinski za reproduktivni uspeh. Placenta igra centralnu ulogu u patogenezi preeklampsije, a izostanak remodeliranja spiralnih arterija dovodi do promena na placenti procesom koji još nije u potpunosti rasvetljen. Značajna gustina različitih leukocitnih populacija ćelija koje se nalaze u placentnom ležištu u direktnom kontaktu sa trofoblastom ukazuje na njihovu značajnu ulogu u regulaciji placentacije, a time i u etiopatogenezi preeklampsije.

CILJ: Ova doktorska disertacija ima za cilj da ispita kliničke karakteristike trudnoća komplikovanih preeklampsijom, histopatološke karakteristike decidue i placente kod preeklampsije, stepen trofoblastne invazije i distribuciju imunskih ćelija u decidui nakon njihove imunohistohemijske vizualizacije, kao i međusobnu korelaciju kliničkih i histopatološko-imunohistohemijskih nalaza.

BOLESNICE I METODE: Radi se o prospektivnoj studiji u kojoj je ispitivanu grupu činilo 30 trudnica sa preeklampsijom porođenih carskim rezom, od kojih je kod 19 preeklampsija bila udružena sa intrauterusnim zastojeom u rastu ploda (IUGR), a kod 11 nije. Kriterijumi za dijagnozu preeklampsije su bili registrovanje novonastale arterijske hipertenzije, odnosno dijastolnog pritiska ≥ 90 mmHg i sistolnog pritiska ≥ 140 mmHg, mereno u dve odvojene situacije unutar 24 sata sa razmakom većim od 6 sati i proteinurije ≥ 300 mg proteina u 24-časovnom urinu koji su se razvili nakon 20. nedelje trudnoće kod prethodno normotenzivnih žena. Kriterijum za postavljanje dijagnoze IUGR bio je: porođajna masa neonatusa ispod desetog percentila za datu gestacijsku starost. Kontrolnu grupu činilo je 20 zdravih trudnica porođenih elektivnim carskim rezom. Placente i uzorci placentnog ležišta dobijeni u toku carskog reza su histopatološki (HP) analizirani nakon hematoksilin-eozin bojenja i imunohistohemijskog

obeležavanja CD45+ leukocita, CD3+ T limfocita, CD8+ T limfocita, CD56+ NK ćelija, CD68+ makrofaga i CK7+ trofoblastnih ćelija u decidui. Dobijeni rezultati su sistematizovani, grupisani i formirana je baza podataka. Statistička obrada podataka urađena je u programskom paketu SPSS 15.0.

REZULTATI: Analizom kliničkih karakteristika trudnica sa preeklampsijom utvrđeno je da se predominantno radi o prvoročnicama, prosečne starosti 31,3 godine, prosečne gestacije u vreme porođaja od 36,6 nedelja uz naročito visok udeo prevremeno rođenih neonatusa u podgrupi sa teškom formom preeklampsije. U pogledu Dopplerskih parametara, poremećaj protoka kroz aa. uterinae i a. umbilicalis značajno češće je registrovan u studijskoj grupi ($p < 0,01$), a posebno je karakterističan za preeklampsiju udruženu sa IUGR. Odsustvo normalnog kardiotokografskog zapisa je statistički značajno zastupljenije u studijskoj grupi u kojoj je tek 46,7% ispitanica imalo normalan kardiotokografski zapis ($p < 0,001$), a samo je kod 26,3% trudnoća u kojima je preeklampsija bila udružena sa IUGR bio prisutan normalan kardiotokografski zapis. Takođe je utvrđeno da na zastupljenost tipova kardiotokografskog zapisa u studijskoj grupi statistički značajno utiče prisustvo oligoamniona ($p < 0,001$), kao i tip protoka kroz aa. uterinae ($p < 0,05$), a. umbilicalis ($p < 0,05$) i a. cerebri media ($p < 0,05$). Među hematološkim parametrima u studijskoj grupi statistički značajno su više vrednosti hematokrita ($p < 0,05$) i koncentracije hemoglobina ($p < 0,01$), a niže broja trombocita ($p < 0,01$). U studijskoj grupi statistički značajno su više vrednosti AST, ALT, γ -GT, triglicerida i uree za $p < 0,01$, a LDH, ukupnog holesterola, kreatinina i urata za $p < 0,001$ u odnosu na kontrolnu grupu, a niže vrednosti albumina ($p < 0,01$) i ukupnog bilirubina ($p < 0,001$). Laboratorijsko-biohemijski parametri majke koji su se isključivo javljali kod teške preeklampsije bili su: trombocitopenija i povišene vrednosti AST i LDH. Preeklampsiju karakteriše niža telesna masa i dužina neonatusa, niži Apgar skor ($p < 0,001$), a od laboratorijsko-biohemijskih parametara neonatusa dominiraju policitemija ($p < 0,001$), niže prosečne vrednosti glikemije i broja trombocita ($p < 0,05$), dok su u perinatalnom morbiditetu češći neonatalna asfiksija ($p < 0,01$) i respiratorni distres sindrom ($p < 0,05$) u odnosu na nekomplikovanu trudnoću. Utvrđeni su značajno manja masa placenti ($p < 0,001$) i tanji pupčanik ($p < 0,05$) kod preeklampsije, a slučajevi marginalne i velamentozne insercije pupčanika registrovani su isključivo u ovoj grupi pacijentkinja. Osnovna HP karakteristika placenti kod preeklampsije je hipertermicitet vilusa, ali ovo je posebno karakteristično za preeklampsiju udruženu sa IUGR. Od HP promena bazalne decidue kod preeklampsije najčešće su bile prisutne

neadekvatna trofoblasna invazija spiralnih arterija i fibrinoidna nekroza medije, a nešto ređe akutna ateroza spiralnih arterija i tromboza ili obliteracija njihovog lumena. U grupi sa preeklampsijom neadekvatna trofoblasna invazija je bila prisutna u 76,7% slučajeva. Distribuciju imunskih ćelija u decidui kod preeklampsije karakteriše manja zastupljenost CD56+ NK ćelija ($p < 0,001$) i veća zastupljenost CD3+ T limfocita ($p < 0,01$), CD8+ T limfocita ($p < 0,05$) i makrofaga ($p < 0,001$), dok u pogledu zastupljenosti ukupnog broja CD45+ leukocita nema značajnih razlika u odnosu na nekomplikovanu trudnoću. CD56+ NK ćelije su statistički značajno manje prisutne ($p < 0,05$), a makrofagi više ($p < 0,05$) u decidui grupe sa imunohistohemijski utvrđenom neadekvatnom trofoblasnom invazijom.

ZAKLJUČAK: Kod trudnoća komplikovanih preeklampsijom kontrola Dopplerskih parametara protoka uteroplacentne, fetoplacentne i fetalne cirkulacije je veoma značajna u praćenju i predikciji perinatalnog ishoda, a posebno u slučajevima preeklampsije udružene sa IUGR. Kardiotokografski nalaz dobro korelira sa parametrima protoka kroz umbilikalnu i srednju cerebralnu arteriju, na zastupljenost tipova kardiotokografskih zapisa kod preeklampsije statistički značajno utiče prisustvo oligoamniona, a kardiotokografija se pokazala kao dijagnostička metoda koja dobro korelira sa stanjem novorođenčeta na rođenju. Promene placentnog ležišta u smislu decidualne vaskuopatije su pre karakteristika same preeklampsije, dok su promene na placentnim vilusima pre svega karakteristične za prisustvo IUGR što bi moglo da ukaže da su preeklampsija sa i bez IUGR dva etiopatogenetski različita entiteta. Deciduu kod preeklampsije karakteriše prisustvo većeg broja CD3+ i CD8+ T limfocita, kao i makrofaga, a manjeg NK ćelija. Alteracije u broju imunskih ćelija u decidui kod preeklampsije u odnosu na kontrolnu grupu, kao i u odnosu na stepen invazije trofoblasta ukazuju na njihovu moguću ulogu u etiopatogenezi preeklampsije.

U daljem istraživanju još uvek nerasvetljenog sindroma preeklampsije, neophodan je multidisciplinarni pristup koji bi objedinio različite moguće patofiziološke mehanizme, od nivoa ekspresije gena i receptora, decidualnog ćelijskog miljea i njihovih imunofenotipa, preko njihove funkcije i citokinske lokalne i generalizovane sredine do kliničkih karakteristika i manifestacija bolesti. Saznanja o fenotipu i funkciji maternalnih imunskih ćelija u normalnoj i patološkoj trudnoći mogu da unaprede naše razumevanje imunobiologije trudnoće uopšte i mogla bi da doprinesu unapređenju tretmana patoloških trudnoća.

Ključne reči: preeklampsija, posteljica, decidua, trofoblast, natural killer ćelije, makrofagi, T limfociti, kardiokografija, ultrasonografija

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Ginekologija sa akušerstvom

UDK broj _____

ANALYSIS OF CLINICAL PARAMETERS, HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS AND IMMUNOPHENOTYPE OF LYMPHOCYTES IN THE PLACENTAL DECIDUA IN PRE-ECLAMPSIA

Summary

Preeclampsia is a complex disorder specific to pregnancy, based on the interaction of numerous genetic factors, immunological and environmental factors. The main pathological findings in preeclampsia is insufficient remodeling of maternal spiral arteries due to defective trophoblastic invasion. The process of human placentation is very complex and still not well understood, despite being essential for reproductive success. The placenta plays a central role in the pathogenesis of preeclampsia, and the lack of remodeling of the spiral arteries leads to changes in the placenta with a process that has not yet been fully elucidated. Significant density of various leukocyte cell populations that are found in the placental bed in direct contact with the trophoblast indicate their significant role in the regulation of placentation, and thus in the etiopathogenesis of preeclampsia.

AIM: This doctoral thesis aims to investigate the clinical characteristics of pregnancies complicated by preeclampsia, histopathological characteristics of decidua and placenta in preeclampsia, degree of trophoblast invasion and distribution of immune cells in the decidua after their immunohistochemical visualization, as well as the correlation of clinical and histopathological-immunohistochemical findings.

PATIENTS AND METHODS: This is a prospective study in which the study group consisted of 30 pregnant women with preeclampsia delivered by Caesarean section, 19 of which had preeclampsia associated with intrauterine growth retardation (IUGR) and 11 patients did not. Criteria for diagnosing preeclampsia were the registering of new-onset arterial hypertension, or diastolic pressures ≥ 90 mmHg and systolic pressures ≥ 140 mmHg, measured in two separate occasions within 24 hours, with a gap of more than 6 hours and proteinuria ≥ 300 mg protein in 24-hour urine which were developed after the 20th week of pregnancy in previously normotensive women. The criterion for diagnosing IUGR was the neonatal birth weight below the tenth percentile for a given gestational age. The control group consisted of 20 healthy pregnant women delivered by elective Caesarean section. Placentas and samples of placental bed

obtained during Cesarean section were histopathologically (HP) analyzed after hematoxylin-eosin staining and immunohistochemical labeling CD45+ leukocytes, CD3+ and CD8+ T lymphocytes, CD56+ NK cells, CD68+ macrophages and CK7+ trophoblast cells in the decidua. The results were systematized and grouped and the data base was formed. Statistical analysis was performed by SPSS 15.0 program.

RESULTS: The analysis of the clinical characteristics of pregnant women with preeclampsia found them to be predominantly primiparas, mean age 31.3 years, mean gestation at the time of birth 36.6 weeks with a particularly high proportion of preterm neonates in the subgroup with severe preeclampsia. With regard to Doppler parameters, the disturbance of flow through aa. uterine and a. umbilicalis was significantly more reported in the study group ($p < 0.01$), and is particularly characteristic of preeclampsia associated with IUGR. The absence of normal cardiotocographic pattern was significantly more frequent in the study group in which only 46.7% of patients had normal cardiotocographic pattern ($p < 0.001$), and only 26.3% of pregnancies with preeclampsia associated with IUGR had normal cardiotocographic pattern. It was also found that the prevalence of cardiotocographic pattern types in the study group was significantly affected by the presence of oligoamnion ($p < 0.001$), as well as the type of flow through aa. uterinae ($p < 0.05$), a. umbilicalis ($p < 0.05$) and a. cerebri media ($p < 0.05$). Among the hematological parameters, the study group reported significantly higher values of hematocrit ($p < 0.05$) and hemoglobin ($p < 0.01$), and lower platelet count ($p < 0.01$). The study group reported significantly higher values of AST, ALT, γ -GT, triglycerides and urea for $p < 0.01$, and LDH, total cholesterol, creatinine and urate for $p < 0.001$ compared to the control group, and lower serum albumin ($p < 0.01$) and total bilirubin ($p < 0.001$). Laboratory-biochemical parameters of mothers which exclusively occurred in severe preeclampsia were: thrombocytopenia and increased AST and LDH. Preeclampsia is characterized by lower birth weight and length of neonates, lower Apgar score ($p < 0.001$), and out of laboratory-biochemical parameters of neonates polycythemia ($p < 0.001$), lower average serum glucose level and platelet count ($p < 0.05$) are dominant, while in perinatal morbidity common neonatal asphyxia ($p < 0.01$) and respiratory distress syndrome ($p < 0.05$) are more frequent compared to uncomplicated pregnancy. Significantly lower placenta mass ($p < 0.001$) and lower diameter of umbilical cord ($p < 0.05$) were reported in patients with preeclampsia, and marginal velamentous insertion of the umbilical cord are registered exclusively in this patient group. The main HP feature of placenta in preeclampsia

is villus hypermaturity, but this is especially characteristic of preeclampsia associated with IUGR. The most frequent HP changes of basal decidua in preeclampsia were inadequate trophoblast invasion of spiral arteries and fibrinoid media necrosis, and rarely acute atherosclerosis of spiral arteries, thrombosis or obliteration of their lumen. The group with preeclampsia reported inadequate trophoblast invasion in 76.7% of cases. Distribution of decidual immune cells in preeclampsia is characterized by lower proportion of CD56+ NK cells ($p < 0.001$) and greater proportion of CD3+ T lymphocytes ($p < 0.01$), CD8+ T lymphocytes ($p < 0.05$) and macrophages ($p < 0.001$), while the total number of CD45+ leukocytes showed no significant difference compared to uncomplicated pregnancy. CD56+ NK cells were significantly less ($p < 0.05$) and macrophages more present ($p < 0.05$) in the decidua with immunohistochemically determined inadequate trophoblast invasion.

CONCLUSION: In pregnancies complicated by preeclampsia control of Doppler parameters of uteroplacental, fetoplacental and fetal circulation is very important in monitoring and prediction of perinatal outcome, especially in cases of preeclampsia associated with IUGR. Cardiotocographic finding correlates well with the parameters of flow in the umbilical and middle cerebral artery, the frequency of cardiographic pattern types in preeclampsia is significantly affected by the presence of oligoamnion and cardiotocography proved to be a diagnostic method that correlates well with the condition of a newborn at delivery. Changes in placental bed in terms of decidual vasculopathy are characteristics of preeclampsia, while changes in placental villus are primarily characteristic of IUGR which might indicate that preeclampsia with and without IUGR are two etiopathologically different entities. Decidua in preeclampsia is characterized by the presence of a higher number of CD3+ and CD8+ T lymphocytes, as well as macrophages, and lower number of NK cells. Alterations in the number of decidual immune cells in preeclampsia compared to the control group, as well as compared to the degree of trophoblast invasion, indicate their role in etiopathogenesis of preeclampsia. Further research of still unsolved preeclampsia syndrome requires a multidisciplinary approach, which would unite the different possible pathophysiological mechanisms, from the level of gene and receptor expression of decidual cellular milieu and their immunophenotype, through their function and cytokine local and generalized environment to clinical characteristics and disease manifestations. The knowledge of the phenotype and function of maternal immune cells in normal and pathological pregnancy can improve our understanding of the immunobiology of

pregnancy in general and could contribute to improving the treatment of pathological pregnancies.

Keywords: pre-eclampsia, placenta, decidua, trophoblasts, natural killer cells, macrophages, T lymphocytes, cardiotocography, ultrasonography

Scientific field: Medicine

Narrow field: Gynecology and Obstetrics

UDC number _____

SADRŽAJ

I	UVOD	1
1.1	Razvoj placente.....	1
1.1.1	Rani razvoj placente.....	1
1.1.2	Razvoj placentnih krvnih sudova.....	8
1.2	Zrela placenta.....	10
1.3	Klinički značaj patologije placente.....	12
1.3.1	Makroskopske alteracije placente.....	14
1.3.2	Mikroskopske alteracije placente.....	14
1.4	Imunologija trudnoće.....	17
1.4.1	Decidualne ćelije.....	18
1.1.1.1	Natural killer ćelije (NK ćelije).....	19
1.1.1.2	T limfociti.....	23
1.1.1.3	Makrofagi.....	25
1.1.1.4	Dendritične ćelije (DC).....	26
1.4.2	Ekspresija komplement regulatornih proteina na trofoblastu.....	26
1.5	Preeklampsija.....	27
1.5.1	Definicija i klasifikacija.....	27
1.5.2	Epidemiologija.....	29
1.5.3	Etiopatogeneza preeklampsije.....	31
1.5.4	Kliničke karakteristike preeklampsije.....	42
1.6	Intrauterusni zastoj u rastu ploda.....	46
1.6.1	Definicija intrauterusnog zastoja u rastu ploda.....	46
1.6.2	Epidemiologija intrauterusnog zastoja u rastu ploda.....	47
1.6.3	Etiologija intrauterusnog zastoja u rastu ploda.....	48
1.6.4	Patogeneza intrauterusnog zastoja u rastu ploda.....	50
1.6.5	Patofiziologija intrauterusnog zastoja u rastu ploda.....	52
1.6.6	Neonatalne komplikacije i kasne sekvele intrauterusnog zastoja u rastu ploda.....	56
II	CILJ	57
III	BOLESNICE I METODE	58
IV	REZULTATI	64
4.1	Starost ispitanica.....	64
4.2	Paritet ispitanica.....	65
4.3	Broj prethodnih spontanih pobačaja.....	67
4.4	Gestacijska starost u vreme porođaja.....	67
4.5	Visina arterijskog krvnog pritiska i zastupljenost teške preeklampsije.....	69
4.6	Zastupljenost krvnih grupa ABO sistema i RhD antigena.....	70
4.7	Karakteristike kardiokografskog zapisa.....	70
4.8	Zastupljenost oligoamniona i intrauterusnog zastoja u rastu ploda.....	72
4.9	Povezanost kardiokografskog zapisa i prisustva oligoamniona.....	72
4.10	Lokalizacija placente.....	73

4.11	Protok kroz aa. uterinae, a. umbilicalis i a. cerebri media.....	73
4.12	Proteinurija.....	77
4.13	Koagulacioni status.....	79
4.14	Hematološki parametri.....	80
4.15	Laboratorijsko-biohemijski parametri hepatograma.....	83
4.16	Laboratorijsko-biohemijski parametri lipidnog statusa.....	87
4.17	Ostali laboratorijsko-biohemijski parametri.....	89
4.18	Porodajna telesna masa, dužina, Apgar skor i pol novorođenčadi.....	91
4.19	Laboratorijsko-biohemijski i hematološki parametri novorođenčadi.....	92
4.20	Morbiditet novorođenčadi.....	94
4.21	Karakteristike karditokografskog zapisa i perinatalni ishod.....	96
4.22	Karakteristike placente i pupčanika.....	97
4.23	Odnos mase placente i mase ploda.....	100
4.24	Distribucija imunskih ćelija u decidui.....	101
4.25	Karakteristike arterijskih krvnih sudova decidue.....	107
4.26	Odnos broja imunskih ćelija u decidui i distribucije trofoblastnih ćelija unutar arterijskog krvnog suda decidue.....	110
4.27	Odnos broja imunskih ćelija u decidui i prisustva hiper maturiteta vilusa placente.....	111
V	DISKUSIJA	111
VI	ZAKLJUČAK	137
VII	LITERATURA	139
	Biografija autora	
	Izjave autora	

SKRAĆENICE KORISĆENE U DISERTACIJI

FGF – fibroblasni faktor rasta	PIH – trudnoćom indukovana hipertenzija
IGF – insulinu sličan faktor rasta	EVT – ekstravilozni trofoblast
IGFBP – vezujući protein za insulinu sličan faktor rasta	MHC-HLA – glavni histokompatibilni kompleks humanih leukocitnih antigena
TGF – transformišući faktor rasta	cAMP – ciklični adenzin- monofosfat
EGF – epidermalni faktor rasta	PIBF – progesteronom indukovani blokirajući faktor
PDGF – trombocitni faktor rasta	Th – T helper limfociti
VEGF – vaskularni endotelni faktor rasta	Treg – regulatorni T limfociti
VEGFR – receptor za vaskularni endotelni faktor rasta	DC – dendritične ćelije
PIGF – placentni faktor rasta	Ang – angiopoetin
HGF – hepatocitni faktor rasta	KIR – killer inhibicioni receptor
LIF – leukemija inhibicioni faktor	KAR – killer aktivacioni receptor
CSF – faktor stimulacije kolonija	APS – antifosfolipidni sindrom
GM-CSF – granulocitno-makrofagni faktor stimulacije kolonija	WHO – Svetska zdravstvena organizacija
TNF – faktor tumorske nekroze	ACOG – Američko udruženje ginekologa i opstetričara
IFN – interferon	BMI – indeks telesne mase
IL – interleukin	MIF – faktor inhibicije migracije makrofaga
LT – leukotrijen	PBMC – mononuklearne ćelije periferne krvi
PG – prostaglandin	APC – antigen prezentujuće ćelije
Tx – tromboksan	Flt – fms-like tirozin kinaza
MMP – matriksne metaloproteinaze	sFlt – solubilna fms-like tirozin kinaza
NK – eng. natural killer – ćelije ubice	sEng – solubilni endoglin
pNK – periferne NK ćelije	ET – endotelin
uNK – uterusne NK ćelije	cFN – celularni fibronektin
dNK – decidualne NK ćelije	VCAM – athezioni molekul vaskularnih ćelija
NO – azot-oksidi	PAF – faktor aktivacije trombocita
NOS – azot-oksidna sintetaza	DIK – diseminovana intravaskularna koagulacija

eNOS – endotelna azot-oksida sintetaza
CO – ugljen-monoksid
pO₂ – parcijalni pritisak kiseonika
IUGR – intrauterusni zastoj u rastu ploda
ACTH – adenokortikotropni hormon
CGRP – peptid povezan sa genom za kalcitonin
HCG – humani horionski gonadotropin
HPL – humani placentni laktogen
FPWR – odnos težina fetusa i njegove placente
AST – aspartat-aminotransferaza
ALT – alanin-aminotransferaza
LDH – laktat-dehidrogenaza
γ-GT – gama-glutamil-transpeptidaza
HOL – holesterol
LDL – lipoprotein niske gustine
HDL – lipoprotein visoke gustine
TGL – trigliceridi
Na – natrijum
K – kalijum
Ca – kalcijum
Gly – glikemija
CRP – C-reaktivni protein
TM – telesna masa
TD – telesna dužina
h.p.f. – high power field (eng.)
HELLP Sy – sindrom hemolize, povišenih enzima jetre i niskih trombocita
SGA – malo za gestacijsku starost
AGA – prosečno za gestacijsku starost
HC – obim glavice ploda
AC – obim trbuha ploda
CTG – kardiokografija
PI – pulzatilni indeks
RI – indeks rezistencije
S/D – sistoličko-dijastolički indeks
AFI – indeks količine plodove vode
HE – hematoksin-eozin
HP – histopatološki
LSAB – Labelled Strep-Avidin Biotin
LCA – zajednički leukocitni antigen
SAP – sistolni arterijski pritisak
DAP – dijastolni arterijski pritisak
Le – broj leukocita u jedinici zapremine krvi
Er – broj eritrocita u jedinici zapremine krvi
Tr – broj trombocita u jedinici zapremine krvi
Hb – koncentracija hemoglobina
HCT – hematokrit
RDS – respiratorni distress sindrom
HIC – intrakranijalna hemoragija

I UVOD

1.1 Razvoj placente

1.1.1 *Rani razvoj placente*

Normalan razvoj posteljice, a posebno diferencijacija i maturacija njenih krvnih sudova i uspostavljanje funkcija placente, neophodni su za embrionalni rast i razvoj.

Razdoblje od ovulacije do implantacije traje šest dana. Brazdanjem, tj. nizom od prvih nekoliko mitotskih deoba, od oplođene jajane ćelije nastaju blastomere. Nakon završenih pojedinačnih deoba blastomere ne rastu, svakom deobom se smanjuju i ostaju unutar zone pelucide. Do osmoćelijskog stadijuma blastomere su međusobno povezane komunikacijskim tesnim spojevima i čine morulu koja ulazi u šupljinu materice. Nakupljanjem tečnosti između ćelija morule nastaje šupljina, blastocela, a od morule nastaje blastocista. Blastocistu pre implantacije (rana blastocista) još uvek okružuje zona pelucida. U blastocisti se diferenciraju dve različite populacije ćelija: spoljašnji sloj ćelija – trofoblast i skup ćelija u unutrašnjosti blastociste – embrioblast.[1] Matične ćelije ove dve populacije ćelija bitno se razlikuju po svojim morfološkim i molekularnim karakteristikama. Ponašanje svake od ovih matičnih ćelija zavisi od kombinacije aktiviranja ključnih unutrašnjih regulatora i onih prisutnih u neposrednoj okolini.[2] Ćelije embrioblasta su pluripotentne i diferenciraju se u različite vrste embrionalnih tkiva i organa. Trofoblast se, međutim, nakon proliferacije diferencira u trofoblast placente i fetalnih ovoja. Njegove ćelije su epitelnog karaktera, međusobno su spojene čvrstim međućelijskim vezama i izlučuju tečnost koja ispunjava blastocelu.

Tokom daljeg razvoja blastociste dolazi do ćelijske deobe, proliferacije, diferencijacije i programirane smrti ćelija. U ćelijama endometrijuma i u embrionalnim ćelijama pojavljuju se brojni faktori rasta koji autokrino ili parakrino utiču na dalji razvoj ćelija.[3] Različitog su

hemijskog sastava i složenih funkcija. Najčešće deluju mitogeno, tj. podstiču proliferaciju nezrelih ćelija.

Za razvoj placente i fetalnih membrana, važno je pravovremeno aktiviranje gena očevih hromozoma, jer fetalni deo placente zavisi od očevog genomskog upisa. Do danas je dokazano nekoliko gena važnih za diferencijaciju trofoblasta. Geni Cdx2 i Eomes aktiviraju fibroblasni faktor rasta (FGF) koji stimuliše proliferaciju i rani razvoj trofoblasta, dok je gen Mash2 odgovoran za kasniji razvoj trofoblasta u placenti. Uprkos tome, najveći deo posteljice potiče od oplodene jajne ćelije.[4]

Normalan placentni rast i razvoj uključuje brojne složene procese, delimično kontrolisane faktorima rasta i citokinima. Qui i Sun su ustanovili da tokom trudnoće koncentracija ovih faktora raste u majčinom serumu i/ili u amnionskoj tečnosti uz istovremen porast njihovih receptora i vezujućih proteina.[5] Istraživanjima tokom različitih stadijuma razvoja placente Ong i saradnici su dokazali brojne peptidne faktore rasta i citokine.[6] Do danas poznati faktori rasta i citokini koji utiču na rani placentni razvoj su:

- porodica transformišućih faktora rasta (engl. transforming growth factor beta, TGF- β): aktivini, inhibini, kostni morfogenetski proteini;
- porodica epidermalnih faktora rasta (engl. epidermal growth factor, EGF): EGF, amfiregulin, neuregulin, TGF- α ;
- porodica insulinskih i insulinu sličnih faktora rasta (engl. insulin and insulin-like growth factor, IGF): insulin, IGF-I, IGF-II;
- trombocitni faktor rasta (engl. platelet-derived growth factor, PDGF);
- porodica fibroblasnih faktora rasta (engl. fibroblast growth factor, FGF): FGF-1, FGF-2;
- porodica vaskularnih endotelnih faktora rasta (engl. vascular endothelial growth factor, VEGF): VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C;
- placentni faktor rasta (engl. placental growth factor, PIGF);
- LIF (engl. leukemia inhibitory factor);
- CSF (engl. colony-stimulating factor);
- GM-CSF (engl. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor);
- TNF- α (engl. tumor necrosis factor alpha);
- IL (interleukini): IL-1 do IL-15.

Primer složenosti sinteze i delovanja faktora rasta u placenti su faktori iz porodice IGF, njihovi vezujući proteini (IGFBP) i receptori za ove faktore (IGFR). IGF-II sintetiše sinciotrofoblast atherentnih vilusa i ekstravilozni citotrofoblast te se pretpostavlja da ovaj faktor reguliše migraciju i invazivnost ekstraviloznog citotrofoblasta. IGFR su dokazani u najvećem broju na decidualnim ćelijama bazalne decidue. IGFBP sintetišu ćelije bazalne i parijetalne decidue, kao i ćelije amniona i horiona. Autokrino i/ili parakrino delovanje IGF i IGFBP regulišu proteaze decidualnih ćelija koje još sadrže integrine, specifične receptore za proteine međućelijske supstance. Pretpostavlja se da u interakciji decidue i trofoblasta učestvuju vezujući proteini. Neki od tih proteina dokazani su i u endotelu krvnih sudova resica, što potvrđuje uticaj IGF na razvoj placentalnih krvnih sudova.

Za drugu nedelju embrionalnog razvoja karakteristična je intenzivna proliferacija trofoblasta, što se smatra početkom placentalnog razvoja. Oko šestog dana razvoja trofoblast izlučuje nekoliko proteaza koje razgrađuju zonu pelucidu, kroz nastalu pukotinu izlazi tzv. kasna blastocista i priljubi se uz epitel endometrijuma polarnim trofoblastom. Već sedmog dana nakon oplodnje dogodi se implantacija u kojoj blastocista probije bazalnu membranu epitela endometrijuma i ulazi u stromu. Enzimi trofoblasta razgrađuju epitel i stromu endometrijuma.

U toku implantacije, trofoblast se diferencira u dva različita sloja: spoljašnji, multinuklearni sinciotrofoblast i unutrašnji, mononuklearni citotrofoblast. Od šestog do devetog dana razvoja na embrionalnom polu blastociste unutar sinciotrofoblasta nastaju brojne šupljine, lakune. Nekoliko sinusoida, za koje se smatra da nastaju od krvnih kapilara endometrijuma, otvaraju se u lakune. Međusobnim spajanjem lakuna nastaje jedinstveni prostor koji u obliku mreže prožima sinciotrofoblast. Ubrzo se ispuni majčinom krvnom plazmom i sekretom endometrijalnih žlezdi te predstavlja budući intervulusni prostor. Implantacija blastociste traje približno do dvanaestog dana razvoja. Neposredno nakon implantacije blastociste dolazi do vrlo brze proliferacije trofoblasta i razaranja strome endometrijuma. Vanembrionalne tvorevine, tj. placenta i plodovi ovoji razvijaju se pre nego što je oblikovan embrion.

Uslovi potrebni za normalan fetalni rast i razvoj su uspešna implantacija blastociste i razvoj hemohorionske placentne. Majčini leukociti ne putuju samo krvlju i limfom, već ulaze u tkiva gde regulišu funkciju pojedinih vrsta ćelija, kao i rast i razvoj. Tokom trudnoće u majčinoj krvi raste broj T limfocita, posebno između devete i desete nedelje, maksimalan je u drugom

tromesečju, a nakon toga se smanjuje. Materica i placenta su bogato infiltrisani leukocitima. U hemohorionskoj placenti trofoblast je u neposrednom kontaktu sa majčnim leukocitima iz krvi i iz endometrijuma. Diferenciraju se specifične populacije leukocita koje se početkom trudnoće morfološki menjaju, što determiniše vrstu njihovog produkta i način njihovog delovanja. Ovi produkti aktiviraju regulacijske mehanizme koji povratno kontrolišu funkciju leukocita. Početkom implantacije počinje da raste količina interleukina koje izlučuju leukociti (npr. IL-1), kao i citokina (TNF- α , CSF-1, GM-CSF) i faktora rasta (npr. TGF- β) iz epitela endometrijuma.

Nakon implantacije blastociste, stroma endometrijuma se diferencira u decidualne omotače. Delovanjem steroida na endometrijum epitel žlezda luči LIF, a ćelije strome luče prostaglandine i IL-11, neophodne za razvoj decidue. Fibroblasti prestaju da sintetišu kolagen VI, povećavaju se, dobijaju morfološke karakteristike žlezdanog epitela i pojačano sintetišu i izlučuju fibronektin i sastojke bazalne membrane (kolagen IV, laminin 2 i laminin 4). U materici se pojavljuje visoko specijalizovana vrsta ćelija, poreklom iz kostne srži, koje se diferenciraju u makrofage, ćelije ubice (engl. natural killer cells, NK) i manji broj T limfocita. Glavna funkcija makrofaga je sinteza i izlučivanje faktora rasta, citokina i proteaza, te oni svojim produktima deluju na proliferaciju ćelija endometrijuma. Funkciju NK ćelija endometrijuma nadzire progesteron.

Tokom diferencijacije trofoblasta i decidualnih ćelija menja se međućelijska supstanca strome endometrijuma, posebno sadržaj kolagena, proteoglikana i glikoproteina. Tokom razvoja decidualnih ovojnica trofoblast izlučuje proteaze koje sadrže proenzime, proteolitičke aktivatore i inhibitore. Na mestu kontakta trofoblasta i decidue u međućelijskoj supstanci nastaju naslage fibrinoida, građene od fibrina, fibronektina i komponenti bazalne membrane (laminina i kolagena IV). Fibrinoid potpomaže atheziju trofoblasta i njegovu dalju migraciju. Kod žena sa urođenim nedostatkom fibrinogena, između pete i šeste nedelje trudnoće dolazi do spontanog pobačaja ukoliko se ne primeni supstitucionarna terapija. Humana decidua sadrži 60% sopstvenih ćelija i 40% ćelija poreklom iz kostne srži (makrofazi i NK ćelije).

Tokom prvog tromesečja trudnoće NK ćelije čine 30-40% svih decidualnih ćelija. U drugom tromesečju, ovaj se procenat smanjuje i ostaje nizak do kraja trudnoće. Broj makrofaga u decidui ostaje nepromenjen do kraja trudnoće i oni čine 10-15% decidualnih ćelija. Makrofazi luče GM-CSF i CSF-1 koji stimulišu diferencijaciju tkivnih makrofaga iz monocita krvi.

Makrofage aktivira interferon- α iz ćelija citotrofoblasta. Uteroplacentni makrofazi, posebno pred kraj trudnoće, pojačano luče TNF α , glavni regulator sinteze proteaze pred porođaj.

Početak treće nedelje razvoja (od 13. do 15. dana) na spoljašnjoj površini polarnog trofoblasta citotrofoblast proliferiše u trabekule sinciotrofoblasta te nastaju primarne horionske resice. Ubrzo se šire oko čitavog horiona. Neke od ovih resica su svojim distalnim delom pričvršćene za deciduu i predstavljaju prirasle (atherentne) ili usidrene resice, a sa lateralnih površina pupe novi izdanci koji štrče u lakune, tzv. slobodne resice. Tokom razvoja atherentnih resica, na njihovim distalnim krajevima, zbog stimulisane proliferacije citotrofoblasta, izrastaju stupci građeni od ekstraviloznog citotrofoblasta (X-ćelije). Proliferacijom ovih ćelija i spajanjem sa sličnim izdancima iz susednih resica nastaje spoljašnja ljuska citotrofoblasta koja potpuno okruži horion i poveže ga sa tkivom endometrijuma. Razvoj citotrofoblastnog omotača završava se do 15. dana razvoja.

Šesnaestog dana razvoja u primarne resice urastaju mezenhimske ćelije iz ekstraembrionalnog mezoderma. Nastaju sekundarne ili mezenhimske resice, građene od sinciotrofoblasta, kompletnog sloja citotrofoblasta i mezenhimske strome.

Sedamnaestog dana razvoja u ekstraembrionalnom mezodermu žumančane kese, horiona i embrionalne drške, vaskulogenezom nastaju prvi krvni sudovi. Embrionalna vaskulogeneza počinje 18. dana razvoja, odvojeno od ekstraembrionalne vaskulogeneze. Od nediferenciranih mezenhimskih ćelija nastaju bipotencijalni hemangioblasti. Oni se raspoređuju u male nakupine, krvna ostrvca. Središnje ćelije ostrvaca postaju hemocitoblasti od kojih se diferenciraju embrionalne krvne ćelije, a spoljašnje ćelije krvnih ostrvaca postaju primitivne endotelne ćelije – angioblasti. Spajanjem krvnih ostrvaca nastaju prvi ekstraembrionalni krvni sudovi koji čine gustu mrežu endotelnih cevčica. U placentnim resicama mreža krvnih kapilara nastaje do 20. dana razvoja, kada resice postaju tercijarne ili definitivne, sposobne za fetomaternalnu razmenu supstanci i gasova. Nakon diferencijacije, međusobno se spoje krvni sudovi u zidu žumančane kese, horiona i embrionalne drške i čine primitivnu krvnosudovnu mrežu. Spajanjem krvnosudovne mreže fetalnih ovoja sa krvnim sudovima embriona, čiji su početni srčani otkucaji vrlo spori, uspostavlja se fetoplacentni krvotok. Dvadeset prvog dana nakon ovulacije razvijene su glavne morfološke karakteristike placente (tercijarne resice građene od sinciotrofoblasta, citotrofoblasta, mezenhima i, u njemu diferenciranih, krvnih sudova; atherentne resice i periferni citotrofoblastni omotač).

Rani placentni razvoj zavisi od ravnoteže između proliferacije i diferencijacije trofoblasta. Parcijalni pritisak kiseonika (pO_2) je glavni regulator diferencijacije trofoblasta. Nizak pO_2 u intervulusnom prostoru stimuliše proliferaciju trofoblasta i sintezu fibronektina. Trofoblast počinje da pojačano luči citokine ($TNF\alpha$, $LT-\alpha$, $LT-\beta$, $IL-1\alpha$ i $IL-1\beta$, VEGF).[7] Hipoksija istovremeno aktivira gen za hematopoetski faktor rasta, VEGF, glikolitičke enzime i NO-sintetazu i stimuliše proliferaciju.[8] Resice su okružene sadržajem lakuna, tj. majčinom krvnom plazmom sa vrlo malo eritrocita i sekretom žlezdi materice. Utero-placentni krvotok je delimično razvijen. Čepovi invazivnog citotrofoblasta zatvaraju lumen spiralnih arterija koje opskrbljuju lakunarne prostore te se rani placentni razvoj odvija u uslovima hipoksije.

Od 8. do 10. nedelje razvoja počinje da raste pO_2 u intervulusnom prostoru. Prestaje proliferacija citotrofoblasta i sledi njegova diferencijacija. Citotrofoblast izdanka atherentnih resica podeljen je u dve zone: proksimalni deo izdanka čini zona proliferacije, dok je distalni deo zona diferencijacije. Zonu diferencijacije grade ćelije vrlo invazivnog ekstraviloznog citotrofoblasta koje useljavaju u deciduu i miometrijum (intersticijalna invazija), kao i u arterije materice (endovaskularna invazija). Tokom intersticijalne i endovaskularne invazije ekstravilozni citotrofoblast menja svoje athezijske molekule i maskira se u endotelne ćelije. Članovi familije vaskularnih endotelnih faktora rasta (VEGF) i njihovih receptora (VEGFR) imaju važnu ulogu tokom inicijalnih stadijuma angiogeneze.[9] Zhou i saradnici su ustanovili da u prvom tromesečju trudnoće citotrofoblasne ćelije sadrže receptore za VEGF, ključni regulator vaskulogeneze i angiogeneze.[10] One sintetišu VEGF-A, VEGF-C i PlGF, kao i receptore VEGFR-1 i VEGFR-3. U trećem tromesečju sintetišu VEGF-A, PlGF i VEGFR-1. Sposobnost invazivnog citotrofoblasta da migrira i penetrira kroz međućelijsku supstancu zavisi od interakcije međućelijske supstance i integrina (athezioni molekul karakterističan za endovaskularni citotrofoblast), kao i od aktivacije matriksne metaloproteinaze (MMP).[11]

Citotrofoblast koji migrira u decidualni deo spiralnih arterija strukturno menja ove krvne sudove i pretvara ih u utero-placentne arterije. Prva invazija dešava se od 6. do 8. nedelje razvoja. Već u 7. nedelji lumen nekih spiralnih arterija delimično ispunjava trofoblastni čep. Drugi talas invazije počinje između 12. i 14. nedelje razvoja i traje još 4 do 6 nedelja. Migracija i invazija endovaskularnog citotrofoblasta uključuje samo spiralne arterije uz placentu. Citotrofoblast razara endotel, glatke mišićne ćelije i elastična vlakna, a na njihovo mesto se taloži fibrinoid, sastavljen uglavnom od fibrina i ostalih komponenti majčine krvne plazme. Trofoblast

ulazi u spiralnu arteriju u području miometrijuma, a može zahvatiti i distalne delove radijalne arterije. Morfološke promene tunike medije spiralne arterije dovode do pojačanog protoka majčine krvi i gubitka mišićno-elastične komponente, tako da utero-placentne arterije više ne mogu odgovarati na promene unutar autonomnog nervnog sistema.

Čepovi trofoblasta zatvaraju veći deo lumena utero-placentnih arterija do kraja 10. nedelje razvoja. Intervilusni prostor ispunjava tečnost slična majčinoj plazmi, dok se u krvnim sudovima placentnih resica nalaze fetalni eritrociti. U 11. nedelji razvoja arterije postaju potpuno otvorene, veća količina majčine krvi ulazi u intervilusni prostor te se uz krvnu plazmu pojavljuju i majčini eritrociti. Od 12. nedelje započinje pulzacijski protok majčine krvi, sinhrono sa otkucajima srca. U regulaciji utero-placentnog krvotoka važnu ulogu imaju prostaglandin E_2 (PGE_2), tromboksan A_2 (TxA_2) i prostaciklin koje sintetise trofoblast resica.

Razvoj humane placente može se podeliti na dva stadijuma:

- prvi stadijum traje do 13. nedelje razvoja, a obuhvata implantaciju, organogenezu i razvoj placente koja, međutim, još nije hemohorionska. Lumen krvnih sudova endometrijuma delimično zatvara čep trofoblasta. U prvom stadijumu placentnog razvoja snižen je pO_2 ;
- drugi stadijum (tokom drugog i trećeg tromesečja trudnoće) karakteriše se protokom majčine krvi u intervilusnom prostoru i sve većim snabdevanjem fetusa kiseonikom i hranjivim supstancama.

Od 6. nedelje razvoja do kraja drugog tromesečja trudnoće, neke tercijarne resice se diferenciraju u nezrele intermedijarne resice, građene od retikularne strome, brojnih Hofbauerovih ćelija kao i pupoljaka trofoblasta (predstadijum novih resica). Deo strome neposredno ispod trofoblasta ostaje retikularne građe, a u perivaskularnom delu strome nalaze se miofibroblasti, smešteni paralelno sa krvnim sudovima. Hofbaurove ćelije su makrofazi placentnih resica, a nastaju i u mezenhimu fetalnih ovoja, kao i u Warthonovoj pihitiji pupčanika. Potiču od ćelija mononuklearnog fagocitnog sistema. Brojnije su u nezreloj placenti. Krajem trudnoće najviše ih je ispod trofoblasta i na granici sa krvnim sudovima. Imaju vazomotornu funkciju (sintetišu PGE_2 i tromboksan), a učestvuju i u angiogenezi (sadrže FGF) kao i u inflamatornoj reakciji uzrokovanoj placentacijom (luče TNF).[12]

1.1.2 *Razvoj placentnih krvnih sudova*

Placenta u ranim stadijumima trudnoće luči brojne angiogene faktore. Međutim, trofoblast u kasnijim stadijumima razvoja sintetizira velike količine VEGF-receptora (Flt-1) koji inhibira angiogene faktore.[11] Pretvaranje spiralnih arterija u utero-placentne krvne sudove završava se sredinom trudnoće, dok angiogeneza u fetusu i placenti traje tokom čitave trudnoće. U placentnoj angiogenezi učestvuju brojni vaskularni endotelni faktori rasta (VEGF) i faktori endotelne propustljivosti (VEPF) koje uglavnom sintetizira citotrofoblast.

U prvom i drugom tromesečju trudnoće placentni krvni sudovi nastaju "de novo" diferencijacijom mezenhimalnih ćelija u endotelne ćelije i u prve krvne ćelije (vaskulogeneza). Tokom trećeg tromesečja dolazi do pupljenja novih krvnih kapilara iz već postojećih krvnih sudova (angiogeneza).

Od 22. dana do 26. nedelje razvoja trudnoće vaskulogenezom nastaju tračci koji se granjaju i spajaju sa krvnim sudovima embrionalne drške. Početni oblici krvnih sudova resica nemaju u svome zidu mišićne ćelije. Krvni sudovi placentnih resica kasnije će se diferencirati u arterije i vene, zavisno od krvnog pritiska i hemodinamskih uslova. Koji će se krvni sud diferencirati u arterije, a koji u vene, zavisi od malih razlika veličine otpora primitivnih krvnih sudova protoku fetalne krvi, od pritiska oko i unutar resice, kao i od faktora okoline. Sa spoljašnje strane endotela pojavljuju se perivaskularne ćelije koje su tek u trećem tromesečju odvojene od endotelnih ćelija bazalnom membranom. U stromi glavnih resica diferenciraju se glatke mišićne ćelije koje čine tuniku mediju, a krvni sudovi postaju arterije, arteriole, venule i vene.

Placentni krvni sudovi nisu inervisani, te u regulaciji vazomotorne aktivnosti i vaskularnog tonusa ne učestvuje nervni sistem. Huidobro-Toro i saradnici su utvrdili da umbilikalne vene i vene placentnih resica sadrže u kružnom sloju medije pacemaker glatke mišićne ćelije, međusobno povezane brojnim tesnim spojevima (gap junction). Ove ćelije odgovorne su za ritmičke kontrakcije čitave medije i kontrolišu veličinu protoka fetalne krvi.[13]

U trećem tromesečju trudnoće postoje četiri generacije resica čijim dihotomim granjanjem nastaje novih 7-11 generacija, a sve resice zajedno čine resično stablo. Na distalnim krajevima svakog resičnog stabla pojavljuju se brojne mezenhimalne resice koje se diferenciraju u zrele intermedijarne resice, a njihovi su kratki, dilatirani ogranci, terminalne resice. Tokom

trećeg tromesečja krvni sudovi zrelih intermedijarnih resica i krvni kapilari terminalnih resica nastaju angiogenezom, a ne diferencijacijom mezenhimskih ćelija u endotel. Faktori koji učestvuju u razvoju krvnih sudova resica su:

- fibroblasni faktori rasta (FGF-1 i FGF-2) koji stimulišu proliferaciju ćelija i invazivnost ekstraviloznog citotrofoblasta menjajući aktivnost aktivatora plazminogena, te deluju na vazomotornu funkciju povećanjem sinteze azotnog oksida (NO);
- vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) vezivanjem za receptore ima dvostruko delovanje: stimuliše mitozu ćelija i aktivira enzim NOS (azot-oxid sintetaza) i lučenje NO;
- placentni faktor rasta (PIGF) – tokom trudnoće koncentracija ovog faktora rasta se povećava u majčinoj krvi, a smanjuje se u amnionskoj tečnosti. Hipoksija uzrokuje porast koncentracije VEGF i smanjeno lučenje PIGF;
- hepatocitni faktor rasta (HGF) stimuliše rast ćelija trofoblasta parakrinim delovanjem. Sintetišu ga sinciciotrofoblast, perivaskularni miofibroblasti i endotel krvnih sudova resica;
- humani angiogenin je polipeptid koji tokom angiogeneze učestvuje u proliferaciji i formiranju novih krvnih kapilara.

Poremećaji razvoja zrelih intermedijarnih i terminalnih resica pojavljuju se u trećem tromesečju kao rezultat hipoksije i hiperoksije. Hipoksija može nastati zbog sniženog pO_2 u majčinoj krvi ili zbog anemije. U resicama nastaju morfološke promene: hipervaskularizacija s proliferacijom endotela (povećava se broj krvnih kapilara, a smanjuje se njihov promer), raste broj Hofbauerovih ćelija i istanjuje se placentna membrana. Ove kompenzatorne promene potvrđuju postojanje regulatornih mehanizama u placenti. Kod trudnica koje žive na velikim nadmorskim visinama nastaje hipoksemična hipoksija, te su placentne terminalne resice izložene hipoksiji u intervilusnom prostoru.

Terminalne resice kod intauterušnog zastoja u rastu ploda (IUGR) manjeg su promera, manje je ćelija citotrofoblasta, a više sincicijskih čvorića. Bazalna membrana trofoblasta zadebljava, a u stromi raste količina kolagena i laminina koji vrše pritisak na krvne kapilare. Zrele intermedijarne resice sadrže produžene krvne sudove velikog prečnika, a terminalne resice imaju vrlo malo krvnih kapilara što je razlog povećanja otpora protoku fetalne krvi kroz

placentu. Kod IUGR ploda, kao jedinom obliku poremećaja trudnoće s povišenim otporom protoku krvi kroz fetoplacentne krvne sudove, poremećena je diferencijacija krvnih sudova resica i/ili funkcija njihovog endotela. Uzroci poremećenog razvoja resica i njihovih krvnih sudova su promene koncentracije faktora rasta za vreme hipoksije i hiperoksije. VEGF i PlGF imaju komplementarno suprotno delovanje na angiogenezu. Hipoksija dovodi do povećane sinteze VEGF. Hiperoksija povećava, a hipoksija smanjuje sintezu PlGF. PlGF-1 stimuliše proliferaciju trofoblata, a PlGF-2 inhibira proliferaciju endotela.

1.2 Zrela placenta

Površina posteljice raste uporedo sa širenjem materice i rastom fetusa. Tokom četvrtog meseca trudnoće iz bazalne decidue izrastaju decidualne pregrade koje štrče u intervulusni prostor. One dele placentne resice u brojna nepravilna polja – kotiledone. Krajem četvrtog meseca posteljica dobija konačan oblik. Zadebljanje posteljice je, međutim, rezultat granjanja postojećih resica. Napredovanjem trudnoće raste veličina i udeo fetalnog dela posteljice dok je udeo ostalih strukturnih delova stalan do kraja trudnoće. Površina terminalnih resica se povećava do 34. nedelje trudnoće, a nakon 36. nedelje porast površine resica postepeno usporava.

Vilusno stablo zrele posteljice izgrađuju: a) stablo resice, odgovorno za mehaničku stabilnost resičnog stabla, a sadrži krvne sudove sa dobro razvijenom tunikom medijom; b) intermedijarne resice, ogranči stabla resice, smeštene između stabla i terminalnih resica, s retikularnom stromom i krvnim sudovima bez mišićne medije; c) terminalne resice, mesto fetomaternalne razmene supstanci.

U prvoj polovini trudnoće placentne resice su malobrojne, prečnika oko 170 μ m. Krvni kapilari su mali, smešteni u središnjem delu strome, okruženi mezenhimskim i Hofbauerovim ćelijama. Do 12. nedelje trudnoće placentnu membranu grade sinciotrofoblast, citotrofoblast, mezenhim i endotel krvnih sudova resica. U poređenju sa resicama iz ranijih stadijuma razvoja placente, terminalne resice su brojnije i manjeg su prečnika (oko 70 μ m u drugom, a oko 40 μ m u

trećem tromesečju trudnoće). Početkom drugog tromesečja smanjuje se broj ćelija citotrofoblasta i mezenhimskih ćelija strome, a u trećem tromesečju one uglavnom nestaju.

Prokrvljenost resica tokom trudnoće raste, a količina strome se značajno smanjuje. Pred kraj trudnoće teško je uočiti Hofbauerove ćelije zbog sinusoidne dilatacije krvnih kapilara. Komponente vezivne međućelijske supstance strome resica tokom čitave trudnoće su proteoglikani, fibronektin, laminin, hijaluronska kiselina i kolagen.[14]

Krvni kapilari terminalnih resica premeštaju se iz središta strome bliže sinciotrofoblastu. Pred kraj trudnoće postaju dilatirani i zauzimaju veći deo površine poprečnog preseka resice. Izmena supstanci se vrši samo u onim resicama čiji krvni sudovi leže neposredno uz stanjeni sinciotrofoblast. Stanjeni delovi sinciotrofoblasta i endotel krvnih sudova resica postaju jedini slojevi placentne membrane koja odvaja majčinu od fetalne krvi. Regulacija protoka majčine krvi je složena i zavisi od arterijskog otpora protoku krvi van placentne. Holinergička inervacija krvnih sudova materice za vreme trudnoće postaje funkcionalno važna naročito u drugom tromesečju trudnoće. Adrenergička vlakna u materici postepeno nestaju u miometriju, te se njihov broj oko krvnih sudova materice značajno smanjuje napredovanjem trudnoće. Dokazano je delovanje brojnih vazoaktivnih faktora na uteroplacentni protok krvi. Potvrđeno je održavanje protoka majčine krvi delovanjem estrogena iz placentne kao i sintezom prostaglandina odgovornih za vazodilataciju i inhibiciju vazokonstrukcije uzrokovane cirkulišućim vazoaktivnim hormonima.

O regulaciji fetoplacentnog protoka krvi zna se mnogo manje. U humanoj placenti i pupčanoj vrpci do danas nije dokazano postojanje ni holinergičkih, ni adrenergičkih vlakana. Pretpostavlja se da je smanjenje protoka majčine krvi kroz placentu povezano sa sintezom fetalnih vazokonstriktora i majčinih vazodilatatora koji zajedno nastoje održati stalnom veličinu perfuzije.

Vaskulosincicijalna membrana građena je od citoplazme sinciotrofoblasta i endotela krvnih kapilara terminalnih resica. Pojavljuje se na površini terminalnih resica u 32. nedelji kao rezultat različitog intenziteta rasta trofoblasta i krvnih kapilara resica. Kapilari rastu i granjaju se i nakon prestanka rasta trofoblasta i tako vrše mehanički pritisak na stromu i trofoblast koji se istanjuje. Neposredno ispod trofoblasta kapilari postaju dilatirani, a u njihovoj dilataciji i formiranju sinciovascularne membrane verovatno učestvuju i periciti, ćelije u zidu kapilara koje imaju sposobnost kontrakcije. Pred kraj trudnoće debljina vaskulosincicijalne membrane

iznosi 1-2 μ m. Apikalna površina sinciotrofoblasta sadrži brojne mikroviluse koji povećavaju slobodnu površinu za fetomaternalnu razmenu supstanci.

Placenta ne sadrži elemente nervnog sistema. Međutim, modernim imunocitohemijskim metodama i in situ tehnikama molekularne biologije, u trofoblastu i u endotelu krvnih sudova resica kao i u decidualnim ćelijama dokazani su peptidi koji u ostalim organima vrše funkciju difuznog neuroendokrinog sistema. Oni utiču na obim materno-fetalnog prenosa kiseonika i hranjivih supstanci regulisanjem placentalnog protoka krvi, a takođe i na endokrinu funkciju posteljice. Placenta sadrži enkefalin, endomorfín, ACTH, CGRP (engl. calcitonine gene – related peptide), somatostatin, kalcitonin i paratiroidni hormon. Gillardo i saradnici dokazali su u sinciotrofoblastu endotelin-1, HCG, HPL i citokeratin, a u endotelnim ćelijama vimentin i endotelin-1.[15] Ćelije bazalne decidue sadrže citokeratin, vimentin, CGRP, somatostatin, endotelin-1 i enkefalin. Citokeratin je marker epitelnih, a vimentin mezenhimskih ćelija. Dokazani peptidi mogu delovati lokalno kao hormoni, verovatno parakrino.

Sinciotrofoblast zrele humane placente je kontinuiran, multinuklearan sloj citolazme sa vrlo malo čvrstih međućelijskih spojeva koji najčešće predstavljaju ostatke bivšeg mononuklearnog sloja citotrofoblasta.

1.3 Klinički značaj patologije placente

Histopatološko ispitivanje svih placenti nije neophodno, već ga treba sprovoditi u dobro definisanim slučajevima kada je to indikovano. Ova "minimalna lista" može biti proširena u selektovanim centrima sa specifičnim istraživačkim projektima. Indikacije za upućivanje placente na histopatološki pregled su sledeće:[16]

- Fetalna stanja kada je histopatološka evaluacija indikovana: IUGR, prematuritet (ispod 37. nedelje gestacije), placentalna abrupcija, fetalni hidrops, abnormalnosti u fetalnom razvoju, hromozomske aberacije, mrtvorodenost, težak fetalni distress, Rhesus i druge izoimunizacije, bolesti atherntne placente, blizanačke i druge multiple trudnoće (komplikovane ili nekomplikovane), abnormalni oblici placente

(ako je klinički relevantno, uključujući i tumore placente) ili drugi postnatalno dijagnostikovani poremećaji placente, hematomi, suviše velika ili suviše mala placenta, prošireni infarkti placente, diskoloracija membrana, pupčana vrpca sa dva krvna suda i prematurna ruptura plodovih ovoja (više od 36h od porođaja);

- Bolesti novorođenčadi sa mogućim intrauterusnim uzrokom: uključujući neonatalnu infekciju (pneumonija ili sepsa unutar 72h) ili novorođenčad sa neurološkim poremećajima;
- Takođe se preporučuje ispitivanje posteljica iz trudnoća sa maternalnom bolešću koja može imati posledice po plod: maternalna pireksija i infekcija Streptokokom grupe B, preeklampsija, hipertenzija, dijabetes melitus uključujući i gestacijski dijabetes, maternalne trombotičke bolesti – trombofilije, druge metaboličke bolesti, maternalne autoimune bolesti, maternalni tumori i bolesti deponovanja.

Opšte upućivanje na histopatološki pregled nije indikovano kod holestaze u trudnoći (bez daljih komplikacija), hepatitisa B, HIV infekcije (seropozitivnost bez manifestne bolesti), drugih maternalnih bolesti sa normalnim ishodom trudnoće, nekomplikovane trudnoće, prednjaće posteljice i postpartalne hemoragije.

Normalna placenta je ovoidnog oblika i težinski odnos fetus/placenta (fetus/placenta weight ratio - FPWR) je približno 7 u terminu. Prosečna debljina placente je približno 1,5 – 2,5cm. Iregularan oblik placente i multilobirana placenta mogu biti znak poremećene implantacije ili razvojnih anomalija uterusa. Težina placente korelira sa fetalnom težinom i mala placenta često rezultira placentnom insuficijencijom i posledičnom fetalnom smrću. Velika placenta je obično udružena sa fetalnim sindromima udruženim sa fetalnom makrozomijom i genetskim poremećajima. Druga stanja koja mogu biti u osnovi toga su: maternalni dijabetes, maternalna i fetalna anemija i feto-placentni hidrops. Na fetalnoj površini treba istražiti postojanje krvnih sudova koji napuštaju placentalni disk, a ne vraćaju se na njega, jer to može biti znak reteniranog kotiledona. Uopšteno, fetalna površina reflektuje promene koje mogu biti viđene i na plodovim ovojkama. Boja normalne placente varira između crvene i tamno crvene što zavisi od vremena podvezivanja pupčane vrpce. Normalna placenta je palpatorno sunderasta, homogena i ne palpiraju se nikakve fokalne lezije sem malih perifernih infarkta ili perivilusnih fibrinskih depozita kod terminskih placenti. Nakon okretanja placente, sa maternalne strane treba proveriti njenu kompletnost.

Pupčana vrpca je u terminu dužine između 40 i 70cm sa jednim navojem na više od 5cm u proseku.[17] Normalna pupčana vrpca sadrži tri krvna suda i inserirana je na placentom disku najčešće centralno ili paracentralno. Marginalna ili velamentozna insercija pupčanika je posledica migracije placente nakon inicijalne implantacije na suboptimalnoj uterusnoj lokaciji. Pupčanik sa manjom količinom Warthonove pihtije (prečnika manjeg od 8mm) udružen je sa IUGR i povećanim perinatalnim morbiditetom i mortalitetom.[18] Oni su najverovatnije posledica generalizovanog smanjenja fetalne ekstracelularne tečnosti, često udružene sa drugim znacima nedovoljne maternalne perfuzije.[19]

Kliničko-patološke korelacije placente odnose se na njene makroskopske i mikroskopske alteracije.

1.3.1 Makroskopske alteracije placente

Niska placentna težina, ispod 10 percentila za datu gestacijsku starost, beleži se kod IUGR, preeklampsije, povećane intervulusne depozicije fibrina, vilitisa nepoznatog porekla i trizomija.[20] Placenta je tanka (placenta annulare ili placenta membranacea) po definiciji ako je u proseku debljina manja od 2cm i velike je površine. Iako je fetalni ishod obično dobar, postoji veći rizik od maternalne hemoragije, placente previje ili urasle placente.

Prisustvo velikog retroplacentnog hematoma vodi fetalnoj hipoksiji i/ili perinatalnoj smrti. Subhorionski hematomi obično nemaju klinički značaj kada su fokalni ili prisutni u vidu tankog difuznog sloja. Placenta previja se obično dijagnostikuje ultrasonografski pre porođaja. Može ugroziti život i majke i ploda. Placenta accreta, increta i percreta su potencijalno po život opasna stanja koja mogu dovesti do uterusne ruptуре i masivne postpartalne hemoragije.

1.3.2 Mikroskopske alteracije placente

Abnormalnosti placentnih horionskih vilusa, intervulusnog prostora i horionskih krvnih sudova koje rezultiraju redukcijom funkcionalnog kapaciteta posteljice su:

- Infarkt placente predstavlja mrtvo vilusno tkivo usled deficijentne intervulusne (maternalne) cirkulacije. Nema značaj ukoliko je izolovan, marginalan i/ili zahvata

manje od 5% vilusnog tkiva. Ukoliko placentalna infarkcija zahvati više od 10 % volumena posteljice označava se kao ekstenzivni infarkt i može imati ozbiljne kliničke posledice kakve su fetalna hipoksija, IUGR, mrtvorodenost, PIH, abrupcija placente i neurološke komplikacije neonatusa kao posledica redukcije veličine vilusnog stabla.[21] Kada se infarkti nađu udaljeno od ivica placente, uslovi malperfuzije neizostavno postoje. Infarkti bilo koje lokalizacije u I i II trimestru, uvek su patološki nalaz.

- Ekstenzivni perivilusni fibrinski depoziti koji zahvataju više od 20-30% vilusnog tkiva i funkcionalne placente, važan su histološki entitet udružen sa IUGR i fetalnom smrću. U ovim slučajevima često je i 70-80% vilusa obmotano fibrinom.
- Abnormalnosti fetalnih krvnih sudova: fetalni horionski krvni sudovi i fetalni krvni sudovi stem vilusa placente mogu sadržati sveže ili organizovane trombe. Organizovani trombi mogu kalcifikovati ili sadržati mali vaskularni prostor ukoliko su rekanalizovani. Avaskularni vilusi ne mogu participirati u krvnoj gasnoj razmeni. Ekstenzivno prisustvo avaskularnih vilusa, kao posledica tromboze, zabeleženo je kod mrtvorodenosti, IUGR, maternalne i fetalne koagulopatije i fetalne tromboembolijske bolesti.
- Intervilusna hemoragija i trombi su najčešće povezani sa lezijom maternalnih krvnih sudova. Male i fokalne lezije nemaju klinički značaj. Velike i multiple lezije mogu dovesti do gubitka funkcionalnog placentalnog parenhima. U nekim slučajevima, intervilusna hemoragija je znak fetalnog krvarenja u maternalnu cirkulaciju.

Promene horionskih vilusa koje su sekundarne kod preeklampsije, intrauterusne hipoksije i prisutnih promena na maternalnim spiralnim arterijama su:

- povećan broj sincicijalnih čvorića – javlja se kod preeklampsije, hipertenzije, diabetes melitusa, maternalne anemije i trudnoće u uslovima velike nadmorske visine. Oni su, u stvari, tangencijalni preseki vilusa nepravilnog oblika. Iako ih je većina artefakt, njihova evaluacija je još uvek korisna, jer oni predstavljaju karakteristiku deformacije terminalnih vilusa. Kada više od 30% terminalnih vilusa poseduje sincicijalne čvoriće, posebno kod prematurne placente, to ukazuje na poremećaj perfuzije;

- povećan broj crvenih krvnih zrnaca sa jedrima može se javiti u mnogim slučajevima hronične hipoksije, IUGR, intrauterusne smrti ploda, akutnog i hroničnog gubitka krvi ili anemije, maternalnog dijabetesa i fetalne eritroblastoze;[22]
- ekstenzivna stromalna fibroza se dešava kod deficijencije terminalnih vilusa kod IUGR i kod avaskularnih vilusa;
- placentne iz trudnoća sa fetalnim hidropsom karakterišu se kombinacijom imaturiteta i edema. Vilusni edem se javlja takođe i kod infekcija i kod hidatiformne mole;
- placentna mezenhimalna displazija je retko stanje placentomegalije i abnormalnih horionskih vilusa često klinički smatrano za parcijalnu hidatiformnu molu. Karakteriše se visokom incidencom IUGR i fetalne smrti;[23]
- izostanak vilusne maturacije je udružen sa fetalnom hipoksijom, IUGR, maternalnim dijabetesom i feto-maternalnom rhesus inkompatibilijom, a može dovesti i do intrauterusne smrti;
- ubrzana vilusna maturacija (maturitas praecox) može se naći kod prevremeno odlubljenih posteljica kod preeklampsije i povezana je sa hroničnom ishemijom;
- abnormalnosti maternalnih krvnih sudova su obično udružene sa preeklampsijom. Uteroplacentna ili decidualna arteriopatija (vaskulopatija) je izostanak fiziološke adaptacije maternalnih krvnih sudova. Uteroplacentna fibrinoidna nekroza medije, akutna ateroza i uteroplacentna krvnosudovna tromboza (decidualna vaskularna tromboza) su usko povezane sa trudnoćom indukovanom hipertenzijom (PIH), maternalnom esencijalnom hipertenzijom i preeklampsijom. Rezultira fetalnim komplikacijama kakve su IUGR i mrtvorodenost. Tromboza decidualnih arteriola vodi u nekrozu i posledično vensko krvarenje što rezultira stvaranjem retroplacentnog hematoma i abrupcijom placentne. Vilusno tkivo ispod kojeg je stvoren hematoma, postaje infarkcirano, jer je izgubilo snabdevanje krvlju.

Inflamatorni procesi koji uključuju placentne viluse ili intervalni prostor su:

- akutni vilitis – obično udružen sa ozbiljnom maternalnom infekcijom i prevremenim porođajem, a može voditi intrauterusnoj infekciji;
- hronični vilitis – obično nepoznate etiologije.

1.4 Imunologija trudnoće

Imunološki sistem, po pravilu, reaguje na sve supstance sa kojima dolazi u kontakt, a koje su različite u poređenju sa njegovim vlastitim strukturama. Prirodna transplantacija alogenih ćelija je spajanje spermatozoida sa jajnom ćelijom i prihvatanje oplođene jajne ćelije u reproduktivnom traktu sisara. Jedna komponenta tog transplantata potiče od oca i nosi fetusu očevu komponentu nasleđa, a ona se makar delimično razlikuje od građe majčinog organizma. Kako je i posteljica fetalnog porekla, tako se ove razlike odnose i na nju te je ispravnije govoriti o razlikama u ćelijskim antigenima između majke i fetoplacentne jedinice. Ipak, fetus, po pravilu, ne podleže odbacivanju što je inače uobičajena sudbina alotransplantata. O povlašćenom položaju fetusa govori i podatak da trajanje trudnoće mnogostruko nadmašuje vreme odbacivanja alogenih transplantata solidnih tkiva, kao što je npr. kožni transplantat (vreme odbacivanja 2-3 nedelje). Dakle, imuni sistem majke ima dovoljno vremena da se senzibiliše i reaguje na fetus te bi, po imunološkim zakonitostima, ponavljane trudnoće sa istim partnerom trebalo da traju sve kraće.

Komplikovana interakcija između ćelija fetalnog i maternalnog porekla, hormona, faktora rasta i matriksnih komponenti, preduslov je uspešne implantacije i posledičnog razvoja placente.[24] Efektorne ćelije i molekuli maternalnog imunog sistema su ključni učesnici, a decidualni leukociti mogu i promovisati i limitirati razvoj placente kroz uticaj na trofoblastnu invaziju, proliferaciju i diferencijaciju. Endometrijalne arterije su podvrgnute strukturnim promenama kako bi se povećao protok krvi do intervulusnog prostora. Celularni mehanizmi remodeliranja spiralnih arterija nisu sasvim poznati, ali je uloga ekstraviloznog trofoblasta (EVT) u ovom procesu dobro poznata.[25]

Osim imunih ćelija i citokinske mreže, ekspresija glavnog histokompatibilnog kompleksa (MHC - HLA) na trofoblastu je od ključne važnosti u prihvatanju semialogene blastociste. Sistem HLA obuhvata mali segment kratkog kraka hromozoma 6 i čini 0,1% humanog genoma. Geni HLA sistema se na osnovu strukturne homologije mogu svrstati u tri grupe označene kao region klase I, II i centralni region. HLA geni klase I kodiraju antigene klase I i to klasične: HLA-A, HLA-B i HLA-C, i neklasične: HLA-G i HLA-E koji određuju produkte sa ograničenom tkivnom distribucijom i slabije izraženim polimorfizmom. HLA-D region (geni

klase II) se može podeliti na najmanje tri subregiona HLA-DR, DQ i DP. Antigeni klase HLA-I su eksprimirani na svim somatskim ćelijama sa jedrom. Ekspresija HLA-I antigena je dinamičan proces, tako da npr. trofoblast delovanjem citokina može biti stimulisan na različit stepen ekspresije. Geni klase HLA-I su najpolimorfiji geni u humanoj populaciji. Antigeni klase II imaju ograničenu distribuciju. Ispoljeni su na antigen prezentujućim ćelijama, makrofagima, monocitima, dendritičnim ćelijama, B limfocitima, senzibilisanim T limfocitima, endotelnim ćelijama i dr.

Fetus eksprimira niz HLA-I molekula, dok trofoblast ne izražava bilo koju klasu HLA-II molekula, kao ni dve glavne klase HLA-I (A i B). Molekuli HLA klase koji se nalaze u trofoblastu su HLA-C, G i E. HLA-G je ekspimiran samo od strane EVT i medularnih epitelijalnih ćelija timusa,[26] dok HLA-C i HLA-E imaju ubikvitarnu distribuciju. U pogledu njihovog polimorfizma, HLA-C je polimorfan i može biti uzrok aloprepoznavanja.[27] HLA-E ima mali stepen polimorfizma koji bi takođe mogao dovesti do aloprepoznavanja.[27] HLA-G je neklasična subklasa koju karakteriše ograničen polimorfizam i mehanizam za ekspresiju solubilnih isoformi HLA-G.[28-30] HLA-G ima nekoliko bitnih uloga, a najvažnija je ta da ekspresija HLA-G na citotrofoblastu čini deo regulacije tolerancije na mestu fetomaternalnog kontakta. Ekspresija HLA-G na citotrofoblastu štiti citotrofoblast od lize uterušnih NK ćelija (uNK).[30] HLA-G ima imunosupresivne efekte u kontroli citokinske produkcije od strane uNK ćelija i kontroliše citolitičku sposobnost uNK ćelija.[30]

Od izuzetnog je značaja nalaz da na površini ćelija sinciciotrofoblasta nema iole značajnije ekspresije bilo koje klase antigena glavnog sistema tkivne srodnosti. Tako ovaj sloj razdvaja majčine imunokompetentne ćelije od HLA pozitivnih fetalnih ćelija.

1.4.1 Decidualne ćelije

Decidualne ćelije su glavne ćelije domaćini u fetomaternalnom odnosu čineći 40% svih ćelija endometrijuma.[31] One su porekla endometrijalnih stromalnih ćelija kao odgovor na stimulaciju progesteronom u „prozoru implantacije“ tokom sekretorne faze menstrualnog ciklusa i postoje tokom trudnoće. Decidualizacija endometrijalnih stromalnih ćelija je odgovorna za uspešnu trudnoću. Među decidualnim ćelijama značajan je udeo ćelija poreklom iz kostne srži

(10-15%). To su ćelije koje izražavaju tzv. zajednički leukocitni antigen (CD45). Nakon izdvajanja dela decidualnih ćelija po gradijentu gustine i kultivacijom, dobijaju se neatherentne i atherentne frakcije. Neatherentnu frakciju čine decidualne ili uterusne natural killer ćelije (uNK ćelije)(85-90%) i T limfociti (10-15%), a atherentne ćelije čini heterogena ćelijska populacija koju uglavnom čine decidualni makrofagi, decidualne stromalne ćelije, glandularni epitel, endotel spiralnih arterija i invazivni trofoblast. Decidualna kompozicija imunokompetentnih ćelija efikasno uspostavlja i održava graviditetnu imunomodulaciju i najverovatnije kontrolu i usmeravanje placentnog rasta.[32] Regulacija funkcije ključnih imunoćelijskih tipova decidue (NK ćelije, T limfociti, makrofagi i dendritične ćelije) opredeljuje uspeh ili neuspeh trudnoće.[33]

1.4.1.1. Natural killer ćelije (NK ćelije)

NK ćelije su vrsta citotoksičnih limfocita koja duboko oblikuje imuni odgovor kako kvalitativno, tako i kvantitativno.[34] Tokom trudnoće mukozni sloj uterusa se transformiše od endometrijuma u netrudnom stanju do decidue u trudnoći.[35] Karakteristika decidualizacije je infiltracija leukocita pri čemu je većina njih sa imunološkim fenotipom NK ćelija,[36,37] sada često nazivanim uterusne NK ćelije (uNK). Kao specifična populacija uterusnih limfocita, uNK ćelije su indukovane i regulisane pod uticajem ovarijalnih hormona[36] i one se po mnogo čemu razlikuju od NK ćelija periferne krvi (pNK ćelije) u odnosu na ekspresiju gena, fenotip i funkcionalnost.[38]

Periferne NK ćelije (pNK) obuhvataju 10-15% limfocita periferne krvi.[39] One su podskup limfocita sa jedinstvenim fenotipskim karakteristikama i funkcionalnim svojstvima. Periferne NK ćelije mogu i bez prethodne senzibilizacije antigenom u direktnom kontaktu da liziraju tumorske ćelije, ćelije zaražene virusima i druge strane agense. Najsavremenijim tehnikama uz pomoć monoklonalnih antitela dokazano je da ovi limfociti poseduju specifične, sebi svojstvene determinante na površini. Membranske strukture na limfocitima uopšte i na NK limfocitima označavaju se zajedničkim simbolom CD uz koji se upisuje odgovarajući broj. Većina CD antigena može da se identifikuje putem monoklonalnih antitela. Poznato je više od 100 različitih CD markera na različitim limfocitnim ćelijama. Humane NK ćelije su CD3–CD56+.

Fenotipska populacija perifernih NK ćelija je CD56⁺ i CD16⁺. CD16 je receptor NK ćelija koji je odgovoran za NK ćelijsku citotoksičnost i to je Fc receptor za IgG. Na osnovu intenziteta CD56 ekspresije NK ćelije se dele na CD56^{dim} koje izražavaju i visok nivo CD16 i one čine većinu od 90% pNK ćelija, i CD56^{bright} koje izražavaju niske nivoe CD16. Glavna subpopulacija humanih uNK ćelija je CD56^{bright} dok je minimalno prisutna CD56^{dim} koja dominantno čini populaciju NK ćelija periferne krvi.[40]

Nema značajnih promena u broju pNK ćelija između folikularne i lutealne faze menstrualnog ciklusa žena.[41,42] Tokom normalne humane trudnoće pNK ćelije se smanjuju brojačno i to uglavnom kao rezultat smanjenja CD16⁺ podskupa.[42] Osim toga, pNK ćelije u trudnoći pokazuju smanjenu litičku aktivnost u poređenju sa NK ćelijama kontrolne grupe netrudnih žena.[43] Promene u broju pNK ćelija, fenotipskom izražaju i promena njihove aktivnosti tokom trudnoće, ukazuje da su NK ćelije hormonski regulisane. Hormoni za koje se smatra da utiču na modulaciju NK ćelija su estrogen, progesteron i prolaktin. In vivo animalni eksperimenti su pokazali inhibitornu ulogu estrogena na NK ćelijsku perifernu litičku aktivnost i to smanjenjem njihovog outputa iz kostne srži, a delom putem suzbijanja pojedinačne citotoksične aktivnosti ovih ćelija. Progesteron se već odavno smatra prirodnim imunosupresivom. Pokazuje inhibiciju proliferacije limfocita i inhibiciju NK ćelijske citolitičke aktivnosti in vitro.[44] Osim ovoga, uloga progesterona kao dominantnog hormona trudnoće je višestruka, jer on omogućava decidualizaciju endometrijuma, uspešnu implantaciju i supresiju imunog odgovora. Imunomodulatornu ulogu ispoljava u velikim koncentracijama i to ga čini esencijalnim hormonom za održavanje trudnoće, jer može uticati na više faza imunog odgovora. Potencijalni mehanizam delovanja progesterona, s obzirom da na NK ćelijama nisu dokazani progesteronski receptori, verovatno je direktan preko cAMP-a na imunokompetentnim ćelijama i posredan preko progesteronom indukovano blokirajućeg faktora (PIBF).

Pored direktnog efekta endokrinog sistema na NK ćelije, on se ostvaruje i indirektno preko uticaja na druge ćelijske populacije koje učestvuju kao posrednici. Na periferiji, posrednici su T limfociti. Hellper T CD4⁺ limfociti mogu se klasifikovati na Th1 i Th2 limfocite zavisno od njihovog citokinskog profila. Citokini su molekuli proteinske prirode koji se vezuju za receptore na površini ćelija aktivirajući mehanizme ćelijske proliferacije, diferencijacije, aktivacije, inhibicije i apoptoze. Biološku ulogu citokina je teško odrediti, jer je ćelija najčešće pod uticajem više citokina. Po strukturi, citokini se mogu podeliti na nekoliko grupa:

- hematopoetini (IL-2, IL-3, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, GM-CSF);
- interferoni;
- hemokini;
- TNF familaja.

Th1 tip limfocita odgovoran je za lučenje Th1 citokina, odnosno: IL-2, IL-12, IFN- γ , TNF- β , a moguće i TNF- α [45] i uglavnom posreduju u reakcijama ćelijskog imuniteta kao što su razvoj ćelijske citotoksičnosti posredovane NK i T ćelijama. Th2 limfociti proizvode Th2 citokine: IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 i IL-13 koji posreduju u reakcijama humoralnog imuniteta, tj. aktivaciji B limfociti i njihovoj diferencijaciji u plazma ćelije i produkciji antitela. Imunološka reakcija može uključivati obe komponente što rezultira tzv. Th3 odgovorom kojim dominira lučenje IFN- γ i IL-4.

Tokom trudnoće dolazi do određenih promena u majčinom imunom sistemu, tj. razvija se sistemski supresija Th1 citokinskog odgovora i facilitacija Th2 odgovora. Smatara se da upravo dominacija Th2 odgovora ima presudnu ulogu u očuvanju normalne trudnoće.[45] Dominacija Th2 citokina (IL-4, IL-10 i TGF- β) suprimira produkciju Th1 citokina (IL-2, IL-12 i IFN- γ) kao i ispoljenost receptora za Th1 citokine (IL-2R, IL-12R).[46] Progesteron deluje na T limfocite suzbijanjem razvoja Th1, a jačanjem Th2 ćelijskog citokinskog odgovora. Th2 citokini imaju različite efekte na NK ćelije uključujući njihovu inhibiciju smanjujući citotoksičnost i skretanje NK ćelijske citokinske produkcije prema Th2 citokinskom miljeu. U odgovoru na progesteron T ćelije proizvode progesteronom indukovani blokirajući faktor (PIBF) koji u eksperimentima na miševima inhibira NK ćelijsku aktivnost i ima antiabortivni efekat.[47]

Uterusne NK ćelije (uNK) – regrutovanje uNK prekursora iz perifernog limfoidnog tkiva izgleda da je promovisano rastom estrogena i LH u plazmi, a limitirano rastom progesterona[48] što je indirektno posredovano lokalnim tipovima ćelija i konceptusom.[49]

In situ ekspanzija i proliferacija uNK ćelija moguća je zahvaljujući tome što one ekspresiraju receptore za prolaktin, estrogen i glukokortikoide.[50] Progesteron, hCG i prolaktin mogu delovati indirektno preko stromalnih ćelija ili direktno na NK ćelije preko glukokortikoidnih receptorskih membranskih kalcijumskih kanala i tako podržavaju proliferaciju NK ćelija.[47] Takođe, progesteron može modulirati CD56^{bright}CD16⁻ ćelijsku citotoksičnost, verovatno preko progesteronom indukovanih blokirajućeg faktora i podrške angiogenezi.[51]

Prvo prezentovane uNK ćelije su male i agranulirane u proliferativnoj – preovulatornoj fazi, ali mogu se uvećati i postati granulirane u postovulatornoj – sekretornoj fazi. Oko 10% stromalnih ćelija endometrijuma u proliferativnoj fazi su leukociti, 20% u sekretornoj fazi, a čine 30% stromalnih ćelija u ranoj trudnoći.[52] Različiti signali iz decidue (citokini, hemotaksični signali, inhibitori proteaze) verovatno koordinišu ovaj proces i utiču na kompoziciju decidualnih leukocita koja je značajno drugačija od one u perifernoj krvi ili u drugim tkivima.[39] NK ćelije su glavni imunoćelijski tip u decidui u sekretornoj fazi menstrualnog ciklusa i ranoj trudnoći (više od 70-75%).[53] Njihov porast se uočava u kasnoj lutealnoj fazi u vreme potencijalne nidacije, u tzv. „prozoru implantacije“.[52] Naglo uvećanje njihovog broja u sekretornoj fazi menstrualnog ciklusa ukazuje da bi mogle imati ulogu u implantaciji. Broj uNK ćelija se postepeno smanjuje kako trudnoća napreduje.[52] Ukoliko u ovom periodu ne dođe do nidacije većina NK ćelija degeneriše i podleže apoptozi nekoliko dana pre menstruacije te se smatra da imaju ulogu u iniciranju menstruacije pomoću apoptoze.[35] Pojavljivanje uNK ćelija je jedna od histoloških karakteristika decidualizacije.[54] Postoje dokazi da kadgod i gdegod da je formirano decidualno tkivo, uNK ćelije su neizostavno prisutne, čak i u endometriotičnim fokusima van uterusa.[35] Ako dođe do oplodnje, a zatim i do nidacije 20. do 24. dana ciklusa, granulirane NK ćelije veoma brzo proliferišu i postaju dominantna leukocitna populacija ostvarujući prisan kontakt sa invadirajućim trofoblastom.[37] Tkivno specifična diferencijacija uNK ćelija se odnosi na njihovu funkciju i može biti kritična odrednica za decidualizaciju ili deskvamaciju endometrijuma.

Više studija ukazuje na to da neuspela implantacija može biti uzrokovana izmenjenom kompozicijom i/ili funkcijom decidualnih leukocita.[55,56] Tokom rane trudnoće uNK ćelije se akumuliraju i formiraju gust infiltrat (više od 70% lokalnih imunih ćelija).[57] Osim promene u broju ovih ćelija, osnovna promena koja se kod njih dešava je subpopulaciona prekompozicija. Dominantna subpopulacija NK ćelija periferne krvi je CD56^{dim}CD16+, a ona čini i osnovnu populaciju uNK ćelija proliferativne faze. uNK ćelije izražavaju CD56 ekspresiju u visokom stepenu tako da pripadaju CD56^{bright} subpopulaciji te se smatra da se iz ove subpopulacije perifernih NK ćelija, NK ćelije regrutuju u deciduu. Postoje značajne funkcionalne razlike između CD56^{bright} uNK ćelija i CD56^{bright} pNK ćelija.[58] Uterusne NK ćelije se funkcionalno razlikuju od pNK ćelija i po znatno nižoj citolitičkoj aktivnosti uprkos tome što poseduju

aktivirajuće receptore, kao i mašineriju neophodnu za lizu (granule sa citolitičkim sadržajem supstanci perforin i granzim). Uterusne NK ćelije se odlikuju niskom citotoksičnošću,[40] ali su potentni produktori imunomodulatornih citokina kao što su IFN- γ , CSF, GM-CSF i angiogeni molekuli kao što su vaskularni endotelijalni faktor rasta (VEGF), placentni faktor rasta (PIGF) i angiopoetin (ang2).[59] CD56^{bright} uNK ćelije eksprimiraju i killer aktivacione i inhibitorne receptore (KIR i KAR).[47] Smatra se da preko ovih receptora NK ćelije vrše prepoznavanje trofoblasta kao vlastitog tkiva, dok se trofoblast predstavlja NK ćelijama kao kompatibilno tkivo preko ekspresije HLA-G i HLA-C, aktivirajući KIR i KAR. Prepoznavanje HLA-G/HLA-C preko KIR/KAR može biti u vezi sa mehanizmima preko kojih uNK ćelije kontrolišu dubinu penetracije i migracije trofoblasta.[27] Sa ovim u vezi postoje tumačenja etiopatogeneze nekih patoloških stanja kao što su preeklampsija (posledica plitke placentacije) i anomalije stepena trofoblastne invazije kao što su placenta accreta, increta i percreta (posledica preduboke penetracije trofoblasta).[60,61]

Broj uNK ćelija se progresivno smanjuje od sredine trudnoće do termina porođaja.[37] Kao integralni deo decidualizacije, uNK ćelije imaju ulogu u regulaciji ključnih procesa za razvoj placentae,[62] ali njih je teško eksperimentalno testirati kod ljudi. Anne Croy i sar. su pokazali da uNK ćelije mogu kontrolisati uterušni vaskularni remodeling.[36] U njihovom istraživanju korišćeni su miševi deficijenti za NK ćelije, kod kojih je izostala modifikacija spiralnih arterija, a može biti postignuta administracijom interferona γ (IFN- γ), glavnog citokina uNK ćelija.[63]

Potencijalne funkcije humanih uNK ćelija na fetomaternalnom mestu kontakta nisu još uvek jasno ustanovljene, ali nekoliko hipoteza je evaluirano, uključujući kontrolu ekstravilozne invazije i uterušni vaskularni remodeling, dva glavna događaja za proces normalne trudnoće.[64-66] Smatra se da su uNK ćelije uključene u inicijaciju menstruacije, održavanje decidue, implantaciju i endometrijalnu angiogenezu.[48]

1.4.1.2. T limfociti

T limfociti periferne krvi prolaze kroz antigen zavisnu i antigen nezavisnu fazu sazrevanja. U toku antigen nezavisne faze diferencijacije i sazrevanja T limfocita, od matične

ćelije nastaju različiti klonovi imunokompetentnih T ćelija. Timus je ključni organ za ova dešavanja. Nakon timusne faze medularni timociti imaju diferencijalne antigene kao i svi zreli imunokompetentni limfociti. Antigeni CD4 i CD8 prisutni su na različitim medularnim timocitima – ćelije su ili CD4+CD8– ili CD4–CD8+. Ove dve populacije timocita ulaze u periferne limfatične organe kao dve zasebne ćelijske linije (CD4+ čine 65% perifernih limfocita, a CD8+ čine 35% perifernih limfocita). Markeri CD3, CD4 i CD8 imaju funkciju T limfocitnih receptora za antigene. Zrele imunokompetentne T ćelije u perifernim limfatičnim organima su sposobne da prepoznaju brojne različite strane peptide. Nakon kontakta sa antigenom nastaje antigen zavisna faza diferencijacije T limfocita ili imuni odgovor. Senzibilisani T limfociti su efektni, regulatorni i T limfociti imunološke memorije. Na osnovu citokinske aktivnosti CD4+ limfociti se dele na Th1 i Th2 subpopulacije. Citotoksični limfociti na dva načina uništavaju ćelije, putem izlučivanja perforina koji efikasno razara ćelijsku membranu i apoptozom.

Dugo se smatralo da T limfociti utiču na decidualizaciju i implantaciju isključivo preko Th1/Th2 ravnoteže tj. favorizacijom Th2 citokinskog imunog odgovora.[67] Trudnoća je dugo smatrana Th2 citokinima posredovanim događajem. Kod ljudi je amplituda odnosa Th1/Th2 nivoa u perifernoj krvi veoma mala u trudnoći u odnosu na stanje van trudnoće. Sa druge strane, Th1/Th2 odnos u endometriju ili decidui menja se dramatično tokom menstrualnog ciklusa i trudnoće. Na primer, saopšteno je da Th1/Th2 odnos iznosi 147,5 u endometriju tokom proliferativne faze menstrualnog ciklusa, a 37,4 tokom sekretorne faze i 1,3 u decidui tokom rane trudnoće.[68] Štaviše, broj Th2 ćelijske populacije je uvećan u decidui basalis u odnosu na deciduu parietalis, što ukazuje na to da se Th2 akumuliraju na implantacionom mestu. Međutim, otkriće T regulatornih limfocita sa detaljnim elaboriranjem citokinskog profilisanja T ćelijskih podgrupa, pokazalo je da objašnjenje nije tako jednostavno. Postalo je evidentno da Th1/Th2 hipoteza nije dovoljna da objasni imune mehanizme tokom implantacije. U humanoј reprodukciji je Th1 citokinska aktivnost potrebna u nekoliko faza trudnoće, a posebno tokom ranog implantacionog perioda.[27] Zanimljivo je da Th1 sredina stimuliše proizvodnju Th2 citokina. [27] Citokini ne mogu biti klasifikovani kao "dobri" ili kao "loši" samo na osnovu pripadnosti Th1 ili Th2 ćelijskoј produkciji. Složeni procesi implantacije i trudnoće ne mogu se posmatrati samo kao ravnoteža Th1/Th2. T regulatorni (Tregs) limfociti igraju ulogu u implantaciji i neophodni su za uspostavljanje periferne imunomodulacije. U kontekstu trudnoće Tregs su

okarakterisani da su od suštinskog značaja za uspostavljanje alotolerancije. Tregs imaju CD4 i CD25 antigene i pronađeni su u decidui u različitim fazama trudnoće.

1.4.1.3. Makrofagi

Po brojnosti među imunim ćelijama decidue prvog trimestra, posle NK ćelija, makrofagi čine 20-25% decidualnih leukocita.[69] Makrofagi takođe učestvuju u implantaciji i decidualizaciji. Za razliku od uNK ćelija čiji se broj postepeno smanjuje, makrofagi ostaju prisutni u visokim koncentracijama na mestu implantacije u toku cele trudnoće.[70] Tkivni makrofagi nastaju sazrevanjem monocita iz cirkulacije i delom od nezrelih makrofaga. Makrofagi luče solubilne supstance monokine kojima deluju prvenstveno na limfocite među kojima je jedan od najvažnijih IL-1. Pomoću ove solubilne supstance makrofagi deluju na T helper limfocite intenzivirajući njihovu funkciju u imunom odgovoru. Broj makrofaga u endometrijumu proliferativne i sekretorne faze je prilično konstantan, ali se broj značajno povećava u decidui rane trudnoće. Njihova koncentracija je za oko 45% veća u periimplantacionom području decidue što se najvećim delom ostvaruje redistribucijom ovih ćelija iz ostalih područja decidue[70] i nalaze se u značajno većem broju u decidui basalis u odnosu na deciduu parietalis.

Funkcije makrofaga su:[70,71]

- njihova citokinska produkcija može pomoći u pripremi endometrijuma za trudnoću i održati citokinsku ravnotežu;
- oni bi mogli imati ključnu ulogu u čišćenju apoptotičnog materijala usled apoptoze ćelija trofoblasta, što je veoma važno, jer onemogućava njihovu prezentaciju imunokompetentnim ćelijama i pokretanje imunog odgovora;
- posreduju u opsegu trofoblastne invazije preko TNF α ;
- učestvuju u zapaljenskoj reakciji neophodnoj u ranim fazama trudnoće.

1.4.1.4. Dendritične ćelije (DC)

Nedavno je dokazano da funkciju prezentacije antigena u decidui imaju i zrele dendritične ćelije (DC).[72] One čine 1-2% decidualne leukocitne populacije.[73] Koncept o dendritičnim ćelijama kao "čuvarima kapije" mukoznog imuniteta nedavno je proširen na uterušni mukozni imunitet i njihov imunološki odnos sa semialogenim konceptusom.[74] Aktivacija DC determiniše njihove imuno-stimulatorne kapacitete i tako doprinose optimalnom decidualnom imunom odgovoru koji će podržati placento-fetalni razvoj. DC u decidui mogu biti esencijalne za polarizaciju T ćelijskog imunog odgovora ka Th2 tipu. Smatra se da upravo NK ćelije moduliraju funkciju dendritičnih ćelija ka očuvanju trudnoće,[75] a da DC ne reaguju sa trofoblastom direktno već mogu modulirati odgovor NK i T ćelija.[43]

U studiji Huang i sar. pokazano je da su broj DC i nivoi njihovih citokina povišeni u decidui kod preeklampsije u poređenju sa kontrolom odgovarajuće gestacijske starosti.[76] Međutim, za razliku od makrofaga,[77] za DC nije dokazan uticaj na ometanje invazije trofoblasta in vitro.[76]

1.4.2. Ekspresija komplement regulatornih proteina na trofoblastu

U decidui postoje mehanizmi koji štite fetalni trofoblast od oštećenja majčinim humoralnim imunim odgovorom: antitelima i komplementom. Na površini trofoblastnih ćelija ispoljeni su proteini koji regulišu aktivaciju komplementskog puta što onemogućava da dođe do klasične ili alternativne aktivacije komplementa. Konkretno, neophodna je inhibicija sistema komplementa. Sistem komplementa je osnovni humoralni posrednik u reakcijama antigen-antitelo. Kada dođe do vezivanja specifičnih antitela za antigenske determinante na površini strane ili izmenjene ćelije, kompleks antigen-antitelo aktivira komplement. Komplement sam vrši lizu kao enzimski sistem. Osim direktnog delovanja, komplement svojom aktivacijom može da podstakne i pojača delovanje drugih humoralnih i celularnih efektornih sistema. Eksperimenti na miševima su pokazali da aktivacija komplementa dovodi do gubitka trudnoće[27,47], odnosno da je inhibicija aktivacije komplementa neophodna za uspeh trudnoće.

1.5. Preeklampsija

1.5.1. Definicija i klasifikacija

Preeklampsija je ozbiljan poremećaj, jedinstven u humanoj trudnoći koji se karakteriše generalizovanim sistemskim maternalnim inflamatornim odgovorom udruženim sa difuznom disfunkcijom endotelnih ćelija. To je za trudnoću specifična, kompleksna bolest u kojoj interreaguju brojni genetski, imunološki i faktori okoline. Placenta igra centralnu ulogu u patogenezi preeklampsije za šta je dokaz rapidan nestanak kliničkih simptoma i znakova preeklampsije nakon rađanja placente. Preeklampsija je zabeležena i kod pacijentkinja sa molarnom trudnoćom gde je fetus odsutan, što je takođe dokaz da je placenta neophodna za prouzrokovanje ovog stanja. Ona se karakteriše široko rasprostranjenom sistemskom vaskularnom endotelnom disfunkcijom i mikroangiopatijom majke, ali ne i fetusa. Fetus ne razvija nikakve kliničke manifestacije slične maternalnom sindromu, a fetalni morbiditet i mortalitet su rezultat isključivo placentalne insuficijencije. Predominiraju stavovi da preeklampsija ima svoj uzrok u abnormalnom vaskularnom razvoju placente, što potom vodi do široko raširenih maternalnih endotelijalnih efekata i kliničke manifestacije bolesti.[78] Izostanak remodeliranja spiralnih arterija dovodi do patoloških promena na placentalnom procesom koji još nije u potpunosti razjašnjen.[79]

Klasifikacija hipertenzije u trudnoći se razlikuje od jedne do druge ekspertske grupe. Najnovije klasifikacije hipertenzije u trudnoći publikovale su mnoge organizacije i stručna udruženja od kojih se ističu klasifikacija Svetske zdravstvene organizacije (WHO)[80] i Američkog udruženja ginekologa i opstetričara (ACOG).[81]

Polazeći od stanovišta da hipertenzija u trudnoći nije jedinstven entitet, stručnjaci WHO su klasifikovali hipertenziju na:

- Preegzistentna hipertenzija – komplikuje 1-5% trudnoća. Definiše se kao krvni pritisak $\geq 140/90$ mmHg koji, ili prethodi trudnoći, ili se razvija pre 20. gestacijske nedelje. U najvećem broju slučajeva hipertenzija perzistira i po isteku 6 nedelja od porođaja;
- Gestacijska hipertenzija ili trudnoćom indukovana hipertenzija (PIH) koja nastaje u trudnoći sa ili bez proteinurije. Javlja se nakon 20. gestacijske nedelje i nestaje pre isteka 6 nedelja po

porođaju. Karakteriše se lošom perfuzijom organa, a povišen pritisak je samo jedno od obeležja bolesti;

- Preegzistentna hipertenzija sa superponiranom gestacijskom hipertenzijom i proteinurijom. Preegzistentna hipertenzija koja se karakteriše daljim pogoršanjem krvnog pritiska i proteinurijom $\geq 3\text{g}/24\text{h}$, nakon 20. gestacijske nedelje;
- Hipertenzija koja se ne može klasifikovati pre porođaja – hipertenzija sa ili bez sistemskih manifestacija kod koje je prvi put izmeren i registrovan povišen krvni pritisak nakon 20. gestacijske nedelje. Hipertenziju je potrebno reevaluirati 42. dana nakon porođaja ili kasnije. Ako hipertenzije više nema, tada se retrogradno klasifikuje kao gestacijska hipertenzija sa ili bez proteinurije. Ako je prisutna i dalje, tada se klasifikuje kao preegzistentna hipertenzija.

Danas je najviše u upotrebi klasifikacija ACOG koja klasifikuje hipertenziju na:

- Hronična hipertenzija $\geq 140/90\text{mmHg}$ pre 20. gestacijske nedelje ili u slučaju kada je povišen krvni pritisak prvi put otkriven u trudnoći, a perzistira i po isteku 6 nedelja od porođaja;
- Preeklampsija – dijagnoza se postavlja na temelju hipertenzije sa proteinurijom. Krvni pritisak je $\geq 140\text{mmHg}$ sistolni ili $\geq 90\text{ mmHg}$ dijastolni, javlja se nakon 20. gestacijske nedelje kod žena koje su bile normotenzivne do 20. gestacijske nedelje. Dijagnozu hipertenzije treba potvrditi u dva odvojena merenja. Proteinurija se definiše kao izlučivanje proteina urinom od $300\text{mg}/24\text{h}$ ili u jednom uzorku urina u količini od $300\text{mg}/\text{l}$ urina. U slučaju da proteinurije nema, preeklampsija je vrlo suspektna ako je povišen pritisak praćen prisustvom drugih sistemskih pokazatelja tog stanja;
- Preeklampsija superponirana na hroničnu hipertenziju – vrlo je verovatna kod žena sa hipertenzijom kod koje se javi novonastala proteinurija, ili kod žena sa preegzistentnom hipertenzijom i proteinurijom kojoj iznenada poraste pritisak ili proteinurija, pojavi se trombocitopenija ili porastu transaminaze;
- Gestacijska hipertenzija je pojava hipertenzije bez bilo kojeg drugog poremećaja koji bi upućivao na preeklampsiju.

Preeklampsija se može podeliti na blaže i teške forme bolesti. Ova terminologija se ne odnosi na specifične bolesti već je korisna u deskriptivne svrhe. Dijagnoza teške preeklampsije se postavlja ukoliko je prisutan neki od sledećih kriterijuma:[82]

1. Sistolni krvni pritisak $\geq 160\text{mmHg}$ ili dijastolni $\geq 110\text{mmHg}$;
2. Proteinurija $\geq 2\text{g}/24\text{h}$ (++) ili (+++ kod kvalitativne analize);

3. Povišen serumski kreatinin (više od 1,2mg/dl sem ako prethodno nije bio povišen);
4. Perzistentna glavobolja ili cerebro-vizuelni poremećaji;
5. Perzistentan epigastrični bol;
6. Broj trombocita $< 100.000/\text{mm}^3$ i/ili nalaz mikroangiopatske hemolitičke anemije (sa uvećanom laktat-dehidrogenazom).

Po kriterijumima ACOG dijagnoza teške preeklampsije se postavlja ukoliko je prisutan jedan od sledećih kriterijuma:[83]

1. Sistolni krvni pritisak $\geq 160\text{mmHg}$ ili dijastolni $\geq 110\text{mmHg}$ izmeren najmanje dva puta u razmaku od najmanje 6 sati;
2. Novonastala proteinurija $\geq 5000\text{mg}$ u 24h urinu;
3. Oligurija $< 500\text{ml}$ u 24h;
4. Cerebralni ili vizuelni poremećaji;
5. Edem pluća ili cijanoza;
6. Bol u epigastrijumu ili u gornjim kvadrantima trbuha;
7. Poremećena funkcija jetre;
8. Trombocitopenija ili
9. IUGR

Eklampsija je pojava grčeva kod preeklamptičnih pacijentkinja koji se ne mogu pripisati drugim uzrocima. Edemi se pojavljuju u velikom broju normalnih trudnoća, tako da su odbačeni kao marker kod preeklampsija.

1.5.2. Epidemiologija

Značaj preeklampsije je posebno veliki, ostala je jedan od dva najčešća uzroka maternalne smrti, kako u razvijenim,[84-86] tako i u zemljama u razvoju.[87] Incidenca preeklampsije se kreće u proseku od 4 do 8% trudnoća.[88] Studija koja je obuhvatila 120 miliona porođaja u SAD pokazala je incidencu preeklampsije u ovoj državi od 3,4%.[89] U SAD je prisutan trend porasta incidence preeklampsije.[89] Slični trendovi u prevalenci stope preeklampsije beleže se i u drugim zemljama. [90,91] Sindrom preeklampsije je udružen sa

visokim rizikom od prevremenog porođaja, IUGR-a, placentne abrupcije i perinatalnog morbiditeta i mortaliteta.[92] Pored prevremenih porođaja iz fetalnih indikacija, mnogi zdravi fetusi su rođeni pre termina usled očuvanja maternalnog zdravlja kod preeklampsije. Preeklampsija povećava perinatalni mortalitet pet puta.[93]

Povišen rizik za nastanak preeklampsije imaju primigravide. U oko 2/3 slučajeva bolest će nastati kod primigravida, odnosno ova bolest je sa incidencom 1,5 do 2 puta većom u prvoj trudnoći. [94] Kako je preeklampsija prevashodno bolest nulipara i samo u manjem % pacijentkinje razvijaju ovaj poremećaj kod ponavljanih trudnoća, to je pokrenulo razmatranja da je preeklampsija uzrokovana abnormalnim odgovorom na paternalne antigene, na koje je majka postala tolerantna tokom trudnoće pogođene preeklampsijom. Ovoj teoriji ide u prilog i činjenica da multipare rizik od preeklampsije vraćaju na onaj kod primigravida ukoliko promene partnera.[95] Nedavna saopštenja se odnose i na uticaj intervala između trudnoća na incidencu preeklampsije. Rizik je niži ukoliko sledeća trudnoća nastupi neposredno nakon prve, posebno unutar dve godine.[96] Takođe, kratak interval između prvog koitusa i koncepcije (koitusni interval) sa istim partnerom uvećava rizik od preeklampsije.[97]

Eklampsija je bolest žena nižeg socioekonomskog statusa, jer se može prevenirati pravovremenom dijagnozom, intenzivnim lečenjem i pravovremenim porođajem trudnica sa teškom preeklampsijom. Neadekvatna briga o trudnicama nepobitno doprinosi većoj učestalosti eklampsije, dok na incidencu preeklampsije socioekonomski status nema uticaja. Većina primigravida su mlađe žene, pa je to razlog što je preeklampsija češća u tom dobu. Međutim incidenca preeklampsije nije viša kod mlađih žena ako se uzme u obzir paritet.

U prilog povezanosti preeklampsije sa nasleđem govore podaci o uvećanoj incidenciji među sestrama, majkama i kćerima te je nekoliko studija ukazalo na postojanje nekoliko gena kao faktora rizika za preeklampsiju, uključujući gene za angiotenzin, endotelnu azot-oksidsintetazu (eNOS), TNF α , faktor Leiden mutacije i hiperhomocistinemiju.[98] Nedavni podaci odnose se na učešće fetoplacentnih, pre nego maternalnih gena, ukazujući da fetoplacentni geni mogu nositi udružen rizik. Kako se rizik od preeklampsije menja promenom partnera, to implicira važnost paternalnih gena, s obzirom da i maternalni i paternalni geni doprinose genetskoj konstituciji placentne.

Neki medicinski poremećaji takođe mogu predisponirati preeklampsiju. To se odnosi na dijabetes i gojaznost. Mehanizam uvećanog rizika mogao bi se odnositi na povećanu insulinsku

rezistenciju kada je preeklampsija učestalija.[99] Gojaznost je važan faktor rizika za preeklampsiju, sa strogo pozitivnom asocijacijom između indeksa telesne mase (body mass index - BMI) i rizika od preeklampsije.[100]

Nasuprot tome, pušenje cigareta tokom trudnoće smanjuje rizik od preeklampsije. Smatra se da ugljen-monoksid (CO) modulacijom aktivnosti uNK ćelija neophodnih za inicijaciju remodeliranja spiralnih arterija utiče na prevenciju preeklampsije.[101] Trend povećanja incidence gojaznosti i smanjenja incidence pušenja u SAD, mogao bi biti razlog postepen porastu stope preeklampsije u poslednje tri decenije.[89]

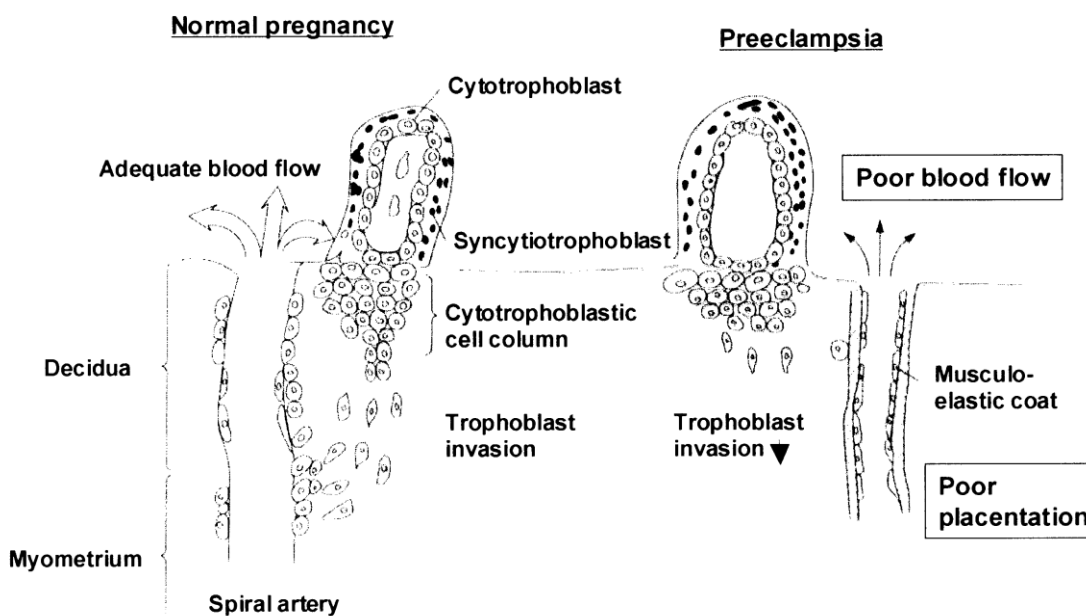
1.5.3. Etiopatogeneza preeklampsije

Etiologija i patogeneza preeklampsije još uvek su nedovoljno razjašnjene. Mnogi istraživači su ukazali na to da je loša placentacija važan predisponirajući faktor za preeklampsiju i da endotelna ćelijska disfunkcija leži u osnovi manifestacije bolesti.[79,102,103] Kao odgovor na redukovanu placentnu perfuziju koja je posledica slabe placentacije, placenta može promovisati oslobađanje različitih faktora koji iniciraju sistemsku endotelnu ćelijsku reakciju koja, dalje, vodi uvećanju vaskularne rezistencije i krvnog pritiska.

U etiopatogenetskom svetlu preeklampsije dva su feto-maternalna mesta kontakta u humanoj trudnoći. U ranoj trudnoći, prvo mesto kontakta se odnosi na interakciju u decidui između imunih ćelija i invazivnog ekstraviloznog trofoblasta (EVT).[37] Drugo mesto kontakta je između cirkulišućih maternalnih imunih ćelija i sinciciotrofoblasta koji je na površini vilusa placente. Ovo mesto kontakta postaje aktuelno aktivacijom utero-placentne cirkulacije i uvećava se rastom placente dok ne postane dominantno feto-maternalno mesto kontakta na kraju trudnoće. Tako je i preeklampsija poremećaj koji se odvija u dva stadijuma ("two stage model").[103] Prvi stadijum se odnosi na deficitarnu implantaciju tokom rane trudnoće što bi moglo biti posledica izmenjenog imunološkog odgovora na prvom mestu kontakta. Drugi stadijum se odnosi na drugu polovinu trudnoće, kada je placentacija kompletirana, a odnosi se na dekompenzaciju sistemskog inflamatornog odgovora što vodi maternalnom sindromu, tj. kliničkoj manifestaciji bolesti. Od strane Stepan i saradnika preeklampsija je predstavljena kao poremećaj u tri stadijuma, gde se prvi stadijum odnosi na poremećaj u invaziji citotrofoblasta,

drugi na poremećaj u placentnoj perfuziji, a treći stadijum na generalizovanu reakciju endotela majke.[104] Finalni stadijum je objašnjen maternalnim sistemskim inflamatornim odgovorom, drugi stadijum oksidativnim placentnim oštećenjem, a prvi stadijum se polako rasvetljava imunim mehanizmima koji se odvijaju na mestu fetomaternalnog kontakta.[105]

Proces humane placentacije je kompleksan i još uvek nedovoljno razjašnjen, uprkos tome što je centralni za reproduktivni uspeh. Neadekvatna placentna invazija je udružena sa reproduktivnim komplikacijama kakve su preeklampsija, intrauterusni zastoj u rastu ploda (IUGR) i rekurentni gubitak trudnoće.[106,107] Za ljudsku populaciju, u sklopu razvoja placente, glavni događaj predstavlja invazija trofoblastnih ćelija kroz uterusne krvne sudove i dolazak u direktan kontakt sa maternalnom krvlju. Nakon implantacije blastociste u endometrijum, trofoblast nastavlja da invadira uterusni endometrijum dok ne dođe do spiralnih arterija. Onda počinje remodeliranje spiralnih arterija u smislu povećanja dijametra krvnih sudova i formiranja zone niske rezistencije sa visokim protokom krvi. Povećan protok krvi je neophodan za razvoj embriona, a nedostatak modifikacije spiralnih arterija u osnovi je komplikacija trudnoće kakva je preeklampsija.



Slika 1. Trofoblastna invazija u normalnoj trudnoći i preeklampsiji (modifikovano od strane Saito i Sakai).[108]

Faktori koji utiču na remodeliranje decidualnog tkiva mogu da se podele na celularne, faktore mikrosredine i genetske faktore. Sa imunološke tačke gledišta dugo se smatralo da

preeklampsija može biti forma maternalnog imunološkog odbacivanja genetski stranog fetusa. Tokom implantacije, invazivni citotrofoblast eksprimira jedinstvenu kombinaciju humanih leukocitnih antigena HLA-C, HLA-E i HLA-G, a infiltrisane uNK ćelije eksprimiraju neobičan set receptora koji mogu interreagovati sa jedinstvenom kombinacijom HLA.[37] Izgleda da je uNK ćelijska disfunkcija uključena u neke forme imunog prepoznavanja u preeklampsiji. I u normalnoj trudnoći, i u preeklampsiji, remodeliranje tkiva i transformacija krvnih sudova su kompleksni procesi koji zahtevaju ravnotežu između mnogih stimulatornih i inhibitornih signala kakvi su citokini, angiopoetini, hemokini i mnogi drugi faktori.

Inicijalne promene na uterusnim spiralnim arterijama počinju pre celularne interakcije sa citotrofoblastom uključujući generalizovane promene u zidu ovih arterija kakve su endotelna bazofilija, vakuolizacija i disorganizacija glatko-mišićnog sloja ćelija. Posle nekoliko nedelja od implantacije, trofoblast počinje da se diferencira i EVT invadira maternalna tkiva, migrira kroz spiralne arterije transformišući ih u velike krvne sudove sa niskim otporom. Glavni događaj kasnije faze remodeliranja je dilatacija i elongacija krvnih sudova udružena sa endovaskularnim trofoblastnim ćelijama.[109] Transformacija decidualnog dela spiralnih arterija je kompletna oko 10-12 nedelja gestacije, a sa 14-16 gestacijskih nedelja i miometrijalnih segmenata spiralnih arterija.

Placenta je podvrgnuta visokom stepenu i angiogeneze i vaskulogeneze tokom fetalnog razvoja. Angiogeneza je proces neovaskularizacije od preegzistirajućih krvnih sudova, dok je vaskulogeneza proces nastanka krvnih sudova od prekursornih ćelija angioblasta. Takođe, placenta je podvrgnuta i procesu vaskularne mimikrije (takođe poznate i kao pseudovaskulogeneza) gde se placentni citotrofoblast konvertuje od epitelnog ka endotelnom fenotipu tokom normalnog placentnog razvoja.[110]

Tokom humane trudnoće, trofoblastna invazija i vaskularno remodeliranje su sinhronizovani sa ekspanzijom aktivirane populacije maternalnih uNK ćelija u decidui. Brojni dokazi idu u prilog tome da su ove decidualne NK ćelije hemoatrakcijom iz periferne krvi tu dospele i onda diferencirane in situ.[73] Pokazano je da su uNK ćelije prisutne u velikom broju u ranoj decidui i akumulirane naročito na mestu implantacije gde mogu blisko kontaktirati sa invadirajućim placentnim trofoblastnim ćelijama. Prethodna istraživanja su istakla ulogu trofoblasta u očuvanju stabilnosti krvnih sudova, kao i u modifikaciji spiralnih arterija, ali nedavno istraživanje Hanna i saradnika istaklo je da uNK ćelije regulišu ključne razvojne

procesu u humanom feto-maternalnom mestu kontakta, kakva je kontrola trofoblastne invazije u deciduu, miometrijum i vaskularni razvoj,[62] što su kasnije potvrdile i druge studije.[111,112]

Animalni eksperimenti su pokazali da uNK ćelije mogu direktno uticati na strukturu zida spiralnih arterija. Zapravo, mnoge informacije o uNK ćelijama dobijene su iz studija na miševima.[63,113,114] Sa druge strane, humane uNK ćelije se pojavljuju u negravidnom endometrijum, uvećavaju broj tokom menstrualnog ciklusa i difuzno infiltrišu deciduu u trudnoći. Takođe, prisutan je ekstenzivna invazija trofoblasta unutar decidualnih arterija i strome. Nasuprot tome, murine uNK ćelije miševa javljaju se jedino u trudnoći, u decidui, a ne i u negravidnom endometrijum, a trofoblastna invazija je minimalna.[115] Tako da bi trebalo sve rezultate istraživanja na miševima pažljivo evaluirati i na kliničkom polju usled anatomskih i funkcionalnih razlika u placentaciji ljudi i miševa.

Raste broj studija koje istražuju molekularne i celularne mehanizme koji su uključeni u ulogu uNK ćelija u preeklampsiji. One su ključni medijatori interakcije maternalnog imunog sistema i fetalnih ćelija. One ekspimiraju širok spektar receptora na površini, kao i signalnih molekula uključujući citokine, hemokine i faktore rasta,[62] a njihove funkcije u modulaciji migracije EVT invazije i alteraciji od epitelnog do endotelnog fenotipa, tek su počele da budu ispitivane. Kao jedinsvena humana imunoregulatorna vrsta ćelija, CD56^{bright} NK ćelije proizvode značajno visoke nivoe IFN- γ , TNF- β , GM-CSF, IL-10 i IL-13 proteina kao odgovor na monokinu stimulaciju.[40] Ova NK subpopulacija sa imunomodulatornim potencijalom prvenstveno se karakteriše citokinom produkcijom i njihovom ulogom u kontroli trofoblastne invazije i remodelacije spiralnih arterija. One poseduju granule, ali se ne karakterišu citotoksičnom aktivnošću, dok sa druge strane, faktor inhibicije migracije makrofaga (MIF) sekretovan od strane uNK ćelija, takođe redukuje citotoksičnu aktivnost.

Set eksperimenata objavljenih od strane Lanier podržava model "ravnoteže i signaliziranja" u pokušaju objašnjenja ponašanja NK ćelija.[116] Dobro je poznato da NK ćelije mogu direktno citotoksično napasti svoj cilj ili uz pomoć produkcije bojnih citokina i hemokina, ali kako one mogu postati miroljubive prelaskom iz periferne krvi na fetomaternalno mesto kontakta, nije razjašnjeno. Optimalna kontrola aktivacije uNK ćelija zahteva adekvatne doze T ćelijske signalizacije uključujući IL-15, IL-12 i IL-18, koji se dominantno održavaju zahvaljujući trofoblastnoj sekreciji IL-10[48] i zahvaljujući interakciji lokalnih imunoregulatora, uključujući i regulatorne T ćelije (Tregs),[117] makrofage,[118] dendritične ćelije (DC) i trofoblast.[119]

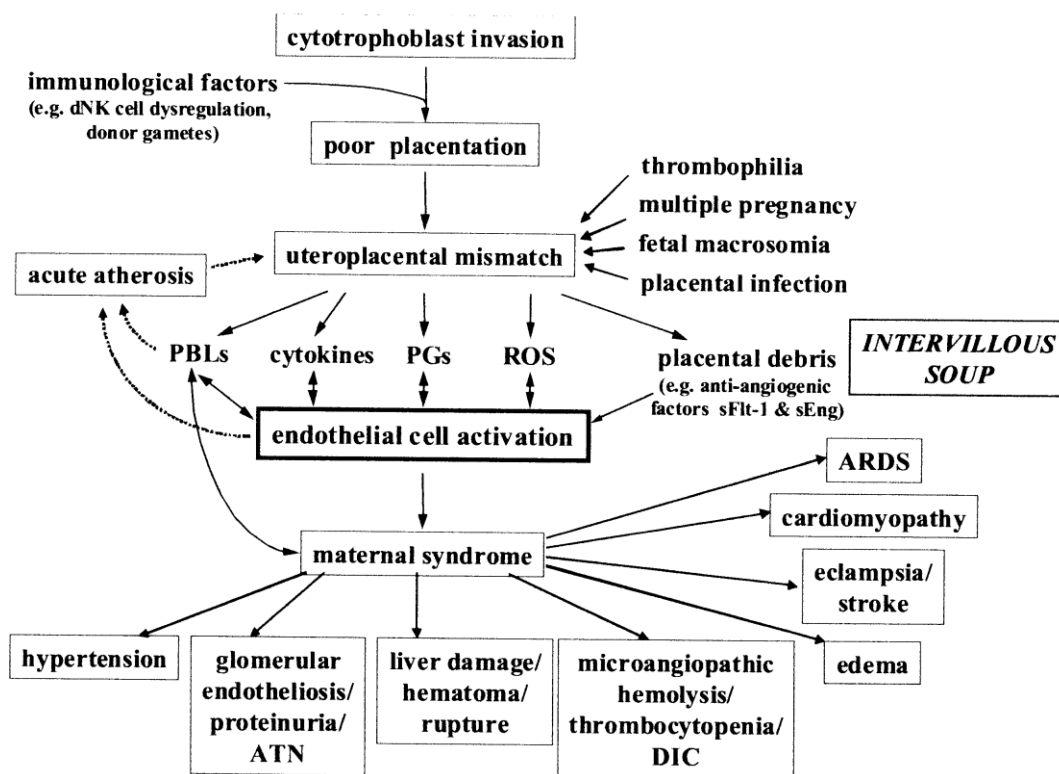
IFN- γ nije neophodan u inicijaciji uNK ćelijske diferencijacije, ali su njegove niske koncentracije neophodne za potpunu maturaciju uNK ćelija.[113] IFN- γ je proinflamatorni citokin koji dominantno produkuj uNK ćelije u decidui, ali takođe i trofoblast. On igra važnu ulogu u inicijaciji endometrijalnog vaskularnog remodeliranja, angiogeneze na mestu implantacije i u održavanju decidualne komponente placentе.[120]

EVT ekspirira dva neklasična MHC antigena: HLA-E i HLA-G.[121] Decidualne NK ćelije ekspiriraju KIR koji se vezuju sa HLA-E i HLA-G tako inhibirajući NK ćelijsku citotoksičnost i uvećavajući ekspresiju proinflamatornih i proangiogenih citokina, respektivno.[121] Ekspresija HLA-G može štiti EVT od uNK lize.[43] Obično EVT, invadirajući deciduu, pojačano ekspirira HLA-G, a nedostatak HLA-G ekspresije je registrovan na EVT placenti žena sa preeklampsijom.[122] Akcije aktivacije i inhibicije receptora ekspiriranih od strane uNK ćelija mogu uticati na reproduktivni uspeh. Specifična kombinacija maternalnih uNK ćelija, KIR i fetalnih HLA-C gena pojavljuje se kao regulator ravnoteže između rizika od preeklampsije i reproduktivnog uspeha.[30] King i saradnici su došli do saznanja da se preeklampsija češće javlja kod žena koje su homozigoti za grupu A KIR halotipova (AA) i kada fetus poseduje HLA-C₂ nego kod žena koje su bilo heterozigoti (AB) ili homozigoti za grupu B halotipova (BB), te je primarni defekt kod preeklampsije uzrokovan prevelikom inhibicijom uNK ćelija što vodi u lošu trofoblastnu invaziju uterušnih arterija.[30,123]

Mnoge promene u imunološkom sistemu dešavaju se u toku trudnoće. Wegmann je ukazao da u trudnoći dominiraju citokini produkovani od strane Th2 ćelija u odnosu na one produkovane od strane Th1 ćelija što rezultira održavanjem trudnoće.[67] Dosta autora se bavilo izučavanjem promena odnosa Th1/Th2 imuniteta sa dominacijom Th2 tipa imuniteta tokom normalne trudnoće. Više studija ukazuje na ulogu inbalansa Th1/Th2 imuniteta u doprinosu razvoju preeklampsije.[124-126]

Međutim, ovaj pretpostavljeni Th1/Th2 inbalans je izgleda preuprošćenost mnogo kompleksnijeg imunog procesa koji uključuje ne samo ove podvrste T ćelija, već i NK ćelije. Pro i anti-inflamatorni imuni odgovori su oba prisutna u toku normalne trudnoće.[127] Sada postoje snažni dokazi da je nivo Th1 citokina povišen u normalnoj trudnoći, umesto snižen. Proinflamatorni Th1 imuni odgovor je odgovoran za invaziju EVT, porođaj i odbranu domaćina

od infekcija. On je regulisan pomoću IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α i INF- γ . [128] Anti-inflamatorna Th2 reakcija je ključna za toleranciju na fetus, decidualizaciju i remodeling. Anti-inflamatorni citokini preko kojih se ovaj tip imunog odgovora realizuje su: IL-4, IL-5, IL-10 i TGF- β . Dakle, ravnoteža između Th1 i Th2 imunog odgovora je odgovorna za normalnu trudnoću, a disregulacija, sa druge strane, vodi u komplikacije trudnoće kakve su preeklampsija i pobačaj. [108] Jedan od glavnih problema sa Th1/Th2 hipotezom, kod njene primene na studije sa ljudima, bio je nemogućnost razgraničavanja imunoloških dešavanja lokalno u uterusu i onih u maternalnoj cirkulaciji. Mnoge studije imunologije ljudske trudnoće ograničene su na perifernu krv iz praktičnih i etičkih razloga, a ne može se tvrditi da su događaji iz cirkulacije neizostavno povezani sa onima u decidui. NK ćelije mogu posredovati u promenama u sistemskom tip I i tip II imunom odgovoru, kako u normalnoj trudnoći, tako i kod preeklampsije. [129,130]



Slika 2. Patogeneza preeklampsije. Maternalni sindrom (multipla disfunkcija organa) kao rezultat međusobnog delovanja brojnih maternalnih i fetalnih faktora koji počinje slabom placentnom invazijom. [60] PBLs – peripheral blood lymphocytes; PGs – prostaglandins; ROS – reactive oxygen species; ARDS – acute respiratory distress syndrome; ATN – acute tubular necrosis; DIC – disseminated intravascular coagulation.

Suprotno Wegmann-ovoj hipotezi, u normalnoj trudnoći takođe postoje mnoge karakteristike sistemskog inflamatornog odgovora koji, u nekim aspektima, može biti viđen kod pacijenata sa sepsom, ali ne povređuje majku ni na koji način. U normalnoj trudnoći se inflamacija ogleda u leukocitozi, povećanoj aktivnosti monocita i fagocitnoj aktivnosti, sa produkcijom proinflamatornih citokina, uključujući IL-6, IL-12 i TNF- α . [131] Ove promene predstavljaju sterilan inflamatorni odgovor izazvan samom trudnoćom, umesto infekcijom. Leukociti periferne krvi i kod trudnica sa normalnom trudnoćom proizvode više nivoa proinflamatornih citokina IL-12, TNF- α i IL-18, u odnosu na negravidne žene, ali nivoi IFN- γ su suprimirani. [132] Suprotno, kod preeklampsije nivoi IL-12 i TNF- α produkcije od strane leukocita periferne krvi, takođe su slični kao kod normalne trudnoće, ali je produkcija IFN- γ značajno uvećana. [133]

Promena u tip 2 imunog odgovora tokom trudnoće je predominantno na nivou NK ćelijske (CD56^{bright} i CD56^{dim}) i NK T ćelijske (CD56+CD3+) populacije, umesto na nivou T helper ili T citotoksične ćelijske populacije. [129] Ovo je posledica odsustva (mesto kontakta II) ili striktno kontrole (mesto kontakta I) ekspresije MHC antigena na trofoblastu. Formira se imunološki odnos između majke i bebe koji ne rezultira trofoblastnom T ćelijskom interakcijom, već lokalno u decidui sa MHC trofoblasta interreaguju NK ćelije.

Iako interakcija između HLA-G, HLA-C i uNK ćelija može objasniti inflamatorni odgovor u decidui, sličan mehanizam ne može se primeniti i za periferiju, jer sinciciotrofoblastnoj površini nedostaju MHC antigeni. Sinciciotrofoblastni debri je prisutan u maternalnoj cirkulaciji u normalnoj trudnoći, a u većoj količini kod preeklampsije, [134] gde njegova antigena struktura može biti modifikovana oksidativnim oštećenjem. Pokazano je da su te sincicijalne mikropartikule proinflamatorne te tako mogu doprineti i maternalnim sistemskim promenama koje se vide i u normalnoj trudnoći i kod preeklampsije. [135] U ispitivanju Darmochwal-Kolarz i saradnika intracelularna ekspresija Th1 i Th2 citokina kod T limfocita i NK ćelija periferne krvi kod pacijentkinja sa preeklampsijom, takva je da ekspresija IFN- γ nije bila drugačija kod CD4+ i CD8+ T limfocita, ali je bila viša kod NK ćelija. [136]

Može se zaključiti da su tokom normalne trudnoće sinciciotrofoblastne mikropartikule očišćene od strane monocita i dendritičnih ćelija što rezultira produkcijom TNF α i IL-12, ali i niskih nivoa IFN- γ , koji, uprkos izvesnoj produkciji proinflamatornih citokina, održavaju tip 2

imunog odgovora. Međutim, kod preeklampsije ekscesivne količine sinciciotrofoblastnih mikropartikula i moguća modifikacija proteina i lipida mikropartikula oksidativnim stresom, stimulišu produkciju visokih nivoa IFN- γ od strane NK ćelija što rezultira intenzivnim sistemskim imunim odgovorom i aktivacijom Th1 limfocita i tipa 1 imunog odgovora kod preeklampsije.

Neadekvatna imunološka interakcija feto-maternalnog mesta kontakta koja se dešava već vrlo rano u trudnoći, izmenjen broj i distribucija antigen prezentujućih ćelija (APC) makrofaga i dendritičnih ćelija u placentalnom ležištu[76,137] i potencijal aktiviranih makrofaga da indukuju apoptozu EVT u in vitro uslovima,[77] rezultuju povećanom smrću ćelija trofoblasta za koju se veruje da je centralna za oštećenu placentalnu funkciju kod preeklampsije. Makrofagi i dendritične ćelije su dve primarne vrste antigenprezentujućih ćelija koje igraju vrlo značajnu ulogu u sinhronizaciji oba elementa imunog sistema. Kroz njihovu višestranost kako u prezentovanju antigena u borbi protiv nadirućih patogena, tako i u indukciji imunotolerancije sekretujućim anti-inflamatorne citokine, aktivirajući regulatorne T ćelije (Treg) ili indukujući anergiju T ćelija.[138]

Tokom humane trudnoće glavni broj makrofaga decidue je u blizini invadirajućeg EVT što ukazuje na njihovu ulogu u posredovanju kako normalne, tako i patološke placentalne funkcije, kao i modulacije placentalnog odgovora na infekciju.[139] Invazija EVT unutar decidue i unutrašnje 1/3 miometrijuma transformiše uterine arterije i arteriole u nisko rezistentne krvne sudove visokog kapaciteta koji omogućavaju veću razmenu gasova, metabolita i nutrijenata neophodnih za fetalnu razvoj. Ovaj vaskularni remodelirajući proces se karakteriše gubitkom krvnih sudovnih glatkih mišića i endotelnih ćelija uterine spirale i oblaganjem zida krvnog suda EVT-om. Svojim okupljanjem na mestu implantacije u ranoj trudnoći makrofagi utiču na vaskularni remodeling i angiogenezu posredstvom sekrecije VEGF, MMPs, TGF- β , FGF, fibronektina, osteopontina i kolagena. Makrofagi su takođe uključeni u degradaciju ekstracelularnog matriksa lokalnog tkiva koja doprinosi invaziji EVT.[140] Dalje, makrofagi vrše fagocitozu apoptotičnih ćelija u decidui tokom invazije EVT i procesa remodeliranja.[141] Ingestija ovih apoptotičnih ćelija promovira Th2 citokin sekreciju od strane makrofaga što igra važnu ulogu u inicijaciji imunotolerancije. Ovo ubrzava dalju invaziju EVT. Međutim, inkompletno uklanjanje apoptotičnih ćelija vodi u oslobađanje intracelularnog sadržaja iz apoptotičnih tela i u indukciju proinflatornog odgovora od strane APC preko sekrecije

proinflammatory citokina kao što su TNF- α , IL-1 β , IL-12 i INF- γ koji mogu prouzrokovati dalje oštećenje tkiva.[142] Dakle, ako su makrofagi disregulisani, oni doprinose patogenezi preeklampsije. Makrofagi igraju dvostruku ulogu kako u promociji normalne trudnoće (odbrana organizma od patogena, uklanjanje apoptotičnih ćelija tokom trofoblastne invazije i vaskularnog remodelinga, sekrecija angiogenih faktora i doprinos angiogenezi, pospešivanje fetomaternalne tolerancije pomoću Th2 citokine produkcije), tako i u razvoju patološke trudnoće – preeklampsije (aberrantna makrofagna infiltracija decidue, inhibicija trofoblastne invazije, indukcija trofoblastne apoptoze pod dejstvom proinflammatory stimulansa). Slično konceptu Th1/Th2 polarizacije, predloženo je da se makrofagi podele na klasično aktivirane makrofage (M1) i alternativno aktivirane makrofage (M2) prema njihovom efektornom fenotipu u odgovoru na specifične stimulse.[143] M1 makrofagi promovišu inflamatorne procese dok M2 makrofagi učestvuju u reparaciji tkiva i tolerogenezi.

Preeklampsija je udružena sa raširenom apoptozom citotrofoblasta koji invadira uterus.[142,144,145] Posledično, EVT invazija je abnormalno slaba i remodeling spiralnih arterija je restriktivan u njihovom proksimalnom delu. Pretpostavlja se da je, kao posledica neuspele remodelacije, dotok krvi u placentu značajno smanjen i ovo može dovesti do placentalne hipoksije.[146] Nakon inkompletne modifikacije spiralnih arterija od strane EVT one zadržavaju sposobnost da se kontrahuju u miometrijalnom delu. Faze kontrakcije praćene relaksacijom vode ciklusima hipoksije/reoksigencije unutar placentne.[147] Mnoge od karakteristika placentne kod preeklampsije, kao npr. povećana incidenca infarkcija, ne mogu biti objašnjene samo hipoksijom. Nedavno su Burton i saradnici doveli u pitanje ključnu hipotezu o hipoksiji placentne usled izostale modifikacije spiralnih arterija. Oni navode da bi izostanak modifikacije spiralnih arterija pre mogao dovesti do turbulentnog protoka krvi visoke brzine ka placenti nego da direktno rezultira hroničnom hipoksijom.[148] Ova hipoteza bi mogla objasniti mehanizam kojim je decidualna vaskulopatija kao skup histopatoloških promena u decidui, udružena sa većom učestalošću lezija placentalnih vilusa, kao što su hemoragije i infarkti.[149] Hipoksija – reperfuzija tip inzulta stimuliše apoptotične promene u sinciciotrofoblastu, dok hipoksija dominantno uzrokuje nekrozu. Tako bi kvalitet perfuzije placentne mogao biti mnogo važniji faktor u patofiziologiji preeklampsije, nego njen apsolutni kvantitet, tj. aberrantna intervilozna hemodinamika, a ne oksigenacija per se, inicira ekscesivno sinciciotrofoblastno propadanje.[150] Oksidativni stres u posteljici smatra se ključnim intermedijarnim korakom, precipitirajući

deportaciju apoptotičnih fragmenata u maternalnu cirkulaciju.[151] Zabeležena povećana prevalenca sincicijalnih nukleusa kao posledica apoptotičnih dešavanja u placentama trudnoća komplikovanih preeklampsijom u odnosu na normalnu trudnoću, mogla bi biti ili primarni patološki događaj ili sekundarni efekat izmenjene placentne oksigenacije. Dobijeni debri promoviše sistemski inflamatorni odgovor uključujući disfunkciju endotelnih ćelija majke.

Huppertz i saradnici su istraživali kako in vitro placentna hipoksija utiče na balans između apoptoze i nekroze u procesu odumiranja trofoblasta.[152] Zaključeno je da ozbiljna placentna hipoksija favorizuje nekrotičke u odnosu na apoptotičke procese u odumiranju trofoblasta. Hipoksija sprečava progresiju kaskade procesa apoptoze u sinciciotrofoblastu usmeravajući je ka nekrozi.

Pretpostavlja se da se neuobičajene količine placentnog debrija i toksičnih faktora, među kojima i proinflamatornih citokina, oslobađaju u intervilusnom prostoru, a potom interreaguju sa maternalnim endotelom i imunim ćelijama i prouzrokuju maternalne simptome koji karakterišu bolest.[150] Više ispitivanja je pokazalo da su količine placentnog debrija, kakva je slobodna apoptotična DNA i sincicijalne mikropartikule, povišene u perifernoj krvi žena sa preeklampsijom.[153,154]

U in vitro uslovima, maternalni serum preeklampsijskih pacijentkinja stimuliše endotelnu produkciju vazoaktivnih supstanci, endotelina 1 i prostanglandina koji mogu uzrokovati ili pogoršati maternalnu hipertenziju.[155] Prema nedavnim istraživanjima, hipertenzija može biti inicijalno okinuta disregulacijom placentne produkcije angiogenih faktora: VEGF, fms-like tyrosine kinase (Flt-1) i PlGF.[156]

Povišeni nivoi najmanje dva cirkulišuća proteina su identifikovani kod žena sa preeklampsijom, a za koje se smatra da mogu imati važnu ulogu u patogenezi bolesti. Ovi proteini, sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1) i solubilni endoglin (sEng) doprinose endotelnoj disfunkciji, proizvod klinički sindrom na modelu miševa i mogu biti prediktori bolesti.[156,157] Placentna hipoksija je odgovorna za maternalnu vaskularnu disfunkciju preko uvećanog oslobađanja anti-angiogenih faktora iz placente kakvi su solubilni flt-1 i endoglin. Ovi solubilni receptori vezuju VEGF, PlGF i TGF β_1 i β_3 u maternalnoj cirkulaciji, uzrokujući endotelnu disfunkciju u mnogim maternalnim tkivima. Još važnije je što bi oni mogli predstavljati potencijalne mete za terapiju. Nedavni radovi nekoliko grupa autora pokazali su povećanu placentnu produkciju i maternalne serumske nivoe sFlt-1 kod pacijentkinja sa

preeklampsijom.[158,159] sFlt-1 je varijanta receptora 1 VEGF (VEGFR-1). sFlt-1 je sposoban da veže i VEGF i PlGF. Prisutan slobodan u serumu sFlt-1 može umanjiti vezivanje ovih faktora rasta za njihove receptore (VEGFR-1 i VEGFR-2). Kod pacijentkinja sa preeklampsijom povišene vrednosti sFlt-1 su udružene sa smanjenjem slobodnih VEGF i PlGF u serumu. Na osnovu studije Molvarec i sar. zaključeno je da smanjena produkcija VEGF-a od strane T ćelija i NK ćelija u preeklampsiji doprinosi generalizovanoj endotelnoj disfunkciji karakterističnoj za ovaj maternalni sindrom.[160] Saopšteno je da pacijentkinje koje su primile VEGF – antagoniste u sklopu terapije kancera, mogu razviti hipertenziju, proteinuriju i endotelnu aktivaciju.[161] sEng1 je koreceptor za transformišući faktor rasta β_1 i β_2 . Takođe je saopšteno da ugljenmonoksid (CO) može biti negativan regulator sFlt-1 i sEng produkcije u placenti. Ovi nalazi mogu objasniti kliničku opservaciju da je incidenca preeklampsije niža kod žena pušača izloženih visokim nivoima CO.[162]

Žene sa preeklampsijom pokazuju promene u vazoaktivnim medijatorima porekla endotela kao što su sniženi nivoi vazodilatatora PGI₂ – prostaciklina i azot-oksida,[163] kao i povišene vrednosti vazokonstriktora tromboksana A₂ i endotelina-1 (ET-1).[164,165]

Značajne promene u strukturi i funkciji maternalnog vaskularnog endotela dovode do izmenjene vaskularne reaktivnosti, aktivacije koagulacione kaskade i multisistemskih oštećenja koja se dešavaju u preeklampsiji. Patološke promene koje se dešavaju na endotelnim ćelijama renalnih glomerularnih kapilara (glomerularna endotelioza) su karakteristične promene za žene sa preeklampsijom. Promene u glomerularnoj funkciji se ogledaju u smanjenoj glomerularnoj filtraciji i pojavi proteinurije. Ekskrecija natrijuma je smanjena što doprinosi pojavi edema, a takođe je prisutna i hipokalcijurija. Postoji poremećaj u funkciji sistema renin-angiotenzin-aldosteron koji se ogleda u paradoksalno sniženoj koncentraciji angiotenzina II i aldosterona u cirkulaciji uprkos postojećoj hipovolemiji kod preeklampsije, ali je povećana osetljivost krvnih sudova na angiotenzon II.

Različite supstance koje su indikatori endotelne disfunkcije su povišene u krvi žena sa preeklampsijom uključujući celularni fibronektin (cFN), von Willebrandov faktor, trombomodulin i athezioni molekul vaskularnih ćelija-1 (VCAM-1). Mnoge od ovih supstanci, uključujući i serumski solubilni VCAM-1 i cFN, su povišene nedeljama pre nego preeklampsija postane klinički evidentna. Faktor aktivacije trombocita (PAF) je fosfolipid koji podstiče agregaciju trombocita, sintezu tromboksana, povećava propustljivost kapilara i direktno deluje

vazokonstriktorno i njegove koncentracije su povišene kod trudnica sa preeklampsijom u trećem trimestru.[166]

Predloženo je uvođenje tzv. faktora X koji se oslobađa iz placente u maternalnu cirkulaciju, kao veze između placentalne disfunkcije i generalizovane endotelne disfunkcije. Inicijalno se mislilo da je to jedan faktor, ali rastući broj dokaza ukazuje na prisustvo većeg broja faktora uključujući i produkte oksidativnog oštećenja, proinflamatorne citokine, sinciotrofoblasne mikropartikule i angiogene faktore.

Važno je istaći da teorije o etiopatogenezi preeklampsije ne bi smele da podlegnu preuprošćavanju i preuopštavanju. Činjenica je da postoji više formi bolesti (javljaju se u ranijoj ili kasnijoj fazi trudnoće, u veoma teškom ili blagom obliku) koje su posledica različite ispoljenosti ili čak različitih mehanizama u patogenezi. Npr. abnormalna placentacija nije jedino udružena sa preeklampsijom. Trudnoće sa fetusima zaostalim u rastu i 1/3 trudnoća sa prevremeno rođenim plodovima karakteriše se slabom placentacijom, kao i preeklampsija. Zbog toga se pretpostavlja da abnormalna placentacija mora interreagovati sa maternalnim faktorima da bi došlo do preeklampsije. Maternalni konstitucionalni faktori, kakvi su genetski, stečeni i faktori okoline, mogu predisponirati preeklampsiju. Ovi konstitucionalni faktori pod uticajem jedinstvenih fizioloških promena u trudnoći, interreagujući sa placentalnim faktorima nastalim placentalnom hipoksijom, dovode do patofizioloških promena karakterističnih za preeklampsiju.

1.5.4. Kliničke karakteristike preeklampsije

Maternalne patofiziološke promene kod preeklampsije su sistemske i dominantno ishemijske, oštećujući pre svega placentu, bubrege, jetru i srce. Preeklampsija se dijagnostikuje kod trudnica sa novonastalom hipertenzijom ($\geq 140/90$ mmHg) nakon 20. gestacijske nedelje, udruženom sa proteinurijom višom od 300mg/24h. Druge moguće kliničke i laboratorijske abnormalnosti uključuju facijalne i periferne edeme, trombocitopeniju, povišene nivoe mokraćne kiseline (> 27 mmol/l) i povišene vrednosti transaminaza (više od dva puta od normalnih). Najveća zabrinutost kod preeklampsije je usmerena ka njenoj mogućoj progresiji do eklampsije koja se karakteriše po život opasnim konvulzivnim napadima udruženim sa cerebralnim edemom i mogućom cerebralnom hemoragijom, ili do HELLP sindroma koji se karakteriše hemolizom,

povišenim jetrinim enzimima i sniženim trombocitima (Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets).

Dijagnostički znaci obično prethode simptomima. Uobičajen redosled pojavljivanja znakova je povišen arterijski krvni pritisak praćen proteinurijom. Iako su edemi eliminisani kao pouzdan dijagnostički kriterijum, jer se i edemi i nagli porast telesne mase mogu javiti i u normalnoj trudnoći, oni mogu biti izuzetno masivni u ozbiljnoj preeklampsiji i dovesti pacijentkinju do neprepoznatljivosti. Katkad edemi mogu prethoditi povišenom krvnom pritisku i proteinuriji. Porast telesne težine više od 500g nedeljno upozoravajući je znak. Edemi lica i ruku udruženi su sa retencijom natrijuma i bolji su predznak nastanka preeklampsije od pretibijalnih edema koji nastaju hidrostatskim mehanizmom. Edemi lica i ruku pojaviće se kod 10-15% normalnih trudnoća.[167]

Vaskularne promene retine su važan i stalan znak težih formi preeklampsije i one se nalaze pregledom očnog dna. Lokalizovane ili generalizovane promene nastaju u arteriolama retine najmanje u 50% trudnica sa preeklampsijom. One su klinički znak koji najbolje korelira sa promenama na nivou bubrega žena sa preeklampsijom. Lokalizovana retinalna vaskularna suženja se vide kao segmentalni spazam, a generalizovana suženja prikazuju se smanjenjem odnosa arteriolarno-venoznog promera. Preeklampsija ne uzrokuje hronične arterijske promene.

Hiperrefleksija nije pouzdan dijagnostički znak. Duboki tetivni refleksi pojačani su kod mnogih žena pre nastanka konvulzija, ali takođe i brojne mlade osobe imaju hiperrefleksiju, a nemaju preeklampsiju.

Simptomi preeklampsije su posledica nastale vazokonstrikcije i smanjene perfuzije, posebno esencijalnih organa. Napetost u rukama i nogama, parestezije usled kompresije medijalnog i ulnarnog živca nastaju zbog retencije tečnosti. Simptomi zbog širenja kapsule jetre su ređi. Ono dovodi do pojave epigastričnog bola i bola koji se širi prema leđima. Glavobolja i mentalna konfuzija ukazuju na slabiju moždanu perfuziju i mogu biti predskazatelji konvulzivnog napada. Smetnje vida i pojava skotoma do slepila, ukazuju na spazam retinalnih arteriola.

U *laboratorijskim nalazima* poremećaj renalne funkcije se ogleda, pre svega, u povišenim serumskim vrednostima mokraćne kiseline koja predstavlja najsenzitivniji laboratorijski indikator preeklampsije. Smanjenje njenog klirensa je posledica smanjene glomerularne filtracije kod preeklampsije, a njene povišene vrednosti su, takođe, posledica njene

povećane produkcije u sklopu oksidativnog stresa.[168] Klirens kreatinina je smanjen kod većine pacijentkinja sa ozbiljnom preeklampsijom, međutim serumske vrednosti kreatinina nisu od velike pomoći zbog širokog opsega normalnih vrednosti. Promene u klirensu ureje prate promene u klirensu kreatinina.

U krvnoj slici pacijentkinja sa ozbiljnom preeklampsijom redukcija volumena plazme može se manifestovati naglim porastom hematokrita. Parametri funkcije jetre: bilirubin, alkalna fosfataza, aspartat-transaminaza (AST) i alanin-transaminaza (ALT) nisu korisni prognostički ili parametri za procenu ozbiljnosti bolesti. Međutim, udruženost mikroangiopatske anemije i povišenih vrednosti AST-a i ALT-a, zloslutan je prognostički parametar za majku i bebu.[169]

Promene u lipidnom statusu koje se javljaju u normalnoj trudnoći akcentovane su kod preeklampsije.[170] Trigliceridi su povišeni, kao i nivo LDL (Low Density Lipoprotein), dok je nivo HDL (High Density Lipoprotein) snižen.

HELLP sindrom se najčešće javlja kao komplikacija preeklampsije, iako može biti i zaseban klinički entitet. To je sindrom koji je dosta opisan u kliničkoj literaturi[171] i za dijagnozu zahteva prisustvo hemolize u perifernom razmazu, broj trombocita ispod $100000/\text{mm}^3$ krvi i nivo transaminaza veći od dvostrukog od normalnih vrednosti. Uključenost jetre u preeklampsiju generalno označava mnogo ozbiljniju bolest i udružena je sa povećanim rizikom od maternalnih komplikacija u odnosu na samostalnu preeklampsiju.[172]

Učestalost HELLP sindroma je približno 0,2-0,6% svih trudnoća, a 4-12% trudnica sa preeklampsijom razvije simptome HELLP sindroma.[173] HELLP sindrom je multisistemska bolest čija patogeneza nije u potpunosti razjašnjena. Dolazi do vaskularnog oštećenja endotelnih ćelija što uzrokuje intravaskularnu aktivaciju trombocita. To dovodi do oslobađanja vazoaktivnih supstanci tromboksana A_2 i serotoninina koji dovode do spazma krvnih sudova, agregacije trombocita i daljeg endotelnog oštećenja. Hemoliza koja se javlja kod HELLP sindroma dovodi do mikroangiopatske hemolitičke anemije koja se karakteriše sekvestracijom i destrukcijom eritrocita prilikom prolaska kroz male i oštećene krvne sudove s fibrinskim čepovima. Povišeni jetrini enzimi su posledica opstrukcije hepatičnog protoka fibrinskim depozitima na nivou jetrinih sinusoida.

Klinička slika HELLP sindroma se obično razvija tokom trećeg trimestra trudnoće. Antepartalnu prezentaciju bolesti obično ima 70% trudnica sa HELLP sindromom, a postpartalno se javlja u preostalim 30% slučajeva. Kod postpartalnog HELLP sindroma početak je tipično

unutar 48h od porođaja. Simptomatologija HELLP sindroma može biti vrlo raznolika. Najčešći simptomi su osećaj opšte slabosti, bol ili nelagodnost u epigastrijumu, muka, povraćanje i glavobolja. Trombocitopenija je jedan od najkonstatnijh znakova HELLP sindroma. Serumske transaminaze mogu biti vrlo visoke, ali su blaža uvećanja tipičniji nalaz. Hematokrit kao pokazatelj hemolize može biti snižen, ali je često normalnih vrednosti, a tek će kasno u toku razvoja sindroma ukazati na prisustvo hemolize. Koagulacioni testovi (protrombinsko vreme, parcijalno tromboplastinsko vreme, kao i vrednosti fibrinogena) su kod HELLP sindroma obično normalni. Porast D-dimera i pad fibrinogena ispod 3g/l može pobuditi sumnju na razvitek diseminovane intravaskularne koagulopatije (DIK).

Oko 1-25% trudnica sa HELLP sindromom razvije neku od ozbiljnih komplikacija kao što su DIK, abrupcija placente, adultni oblik respiratornog distres sindroma, edem pluća, subkapsularni hematoma ili čak ruptura jetre.

Eklamsija predstavlja pojavu konvulzija kod trudnice sa znakovima preeklampsije u odsustvu drugih organskih bolesti centralnog nervnog sistema. Iako je retka, eklamsija još uvek značajno doprinosi maternalnom mortalitetu širom sveta.

Eklamptičkom napadu obično prethodi glavobolja (u 64% slučajeva) i vizuelne smetnje (u 32% slučajeva).[174] Vizuelne smetnje uključuju zamućen vid, skotome i retko reverzibilno kortikalno slepilo (uzrokovano reverzibilnom kortikalnom leukoencefalopatijom). Patološki nalaz kod eklampsije postmortem uključuje cerebralnu hemoragiju i petehije, vaskulopatiju i ishemiju sa mikroinfarktima. Eklamptički napad se sastoji od eklamptičkih konvulzija epileptiformnog tipa. Razlikuje se tonična faza generalizovane mišićne kontrakcije za vreme koje žena gubi svest i postaje cijanotična sa penom na ustima. U toj fazi može biti prisutan i opistotonus zbog snažne kontrakcije dorzalnih mišića. Ta prva faza najčešće traje oko pola minuta, a nakon nje sledi klonična faza koja se karakteriše naizmeničnim trzajima mišića, a može trajati i do nekoliko minuta. Nakon završetka napada bolesnica može biti kratko bez svesti. Za vreme samog napada može doći do inhalacije želudačnog sadržaja, ugriza za jezik, pada sa kreveta ili neke druge povrede.

Pravovremenim započinjanjem adekvatne terapije obično ne dolazi do pojave konvulzija.

1.6. Intrauterusni zastoje u rastu ploda

Širom sveta je pažnja velikog broja perinatologa i pedijatara usmerena na ovaj problem usled toga što je fetalni zastoje u rastu ploda veoma važan uzrok perinatalnog mortaliteta i neposrednog i odloženog morbiditeta.[175-177]

1.6.1. Definicija intrauterusnog zastoja u rastu ploda (IUGR)

Termin intrauterusni zastoje u rastu ploda se odnosi na fetus koji nije dostigao svoj sopstveni genetski potencijal rasta.[178] Iz šarolikosti definicije IUGR, te korišćenja tablica porođajnih težina koje ne odgovaraju vrednostima sopstvene populacije, proizilaze različite metodološke greške u određivanju učestalosti IUGR. Zato se nameće potreba ujednačavanja kriterijuma za definiciju IUGR među različitim autorima. U literaturi se nailazi na različite granične vrednosti za razdvajanje normalnog od abnormalnog rasta. Neki autori kao granicu uzimaju vrednosti koje su ispod 2SD za određeno gestacijsko doba. Granica od 5. centila, tj. 2SD, je manje prihvatljiva, jer je suviše restriktivna i krije opasnost da veći broj fetusa sa IUGR ne bude obuhvaćen, a zahvata svega 2-5% populacije.[179] Većina autora smatra granicu od 10. centila najprihvatljivijom[180]. Kako je zastoje u rastu ploda dinamičan fenomen u kome fetus progresivno odstupa od normalne krive rasta, za njegovu dijagnozu su potrebna najmanje dva merenja fetalne veličine.[181]

Prvi klinički relevantan korak u pristupu trudnoći sa fetusom koji zaostaje u rastu predstavlja razgraničenje između „stvarnog“ zastoja u rastu ploda udruženog sa znacima patološke fetoplacentne funkcije i lošijeg perinatalnog ishoda od plodova konstitucionalno malih za datu gestacijsku starost (SGA – small for gestational age) sa perinatalnim ishodom približno jednakim normalno poraslim plodovima. Drugi klinički relevantan korak u pristupu trudnoći sa fetusom koji zaostaje u rastu predstavlja momenat donošenja odluke o vremenu porođaja imajući za cilj minimiziranje fetalnog oštećenja i mogućnost nastajanja komplikacija in utero u odnosu na rizike od jatrogenog prevremenog porođaja.

Unutar zajedničke patogeneze IUGR se prezentuje sa dva različita fenotipa u zavisnosti da li se javlja ranije ili kasnije u toku gestacije.[182] Rani oblik IUGR čini 20-30% svih IUGR.[183] On je visoko udružen sa ozbiljnom placentnom insuficijencijom i hroničnom fetalnom hipoksijom, a kao posledica toga Doppler umbilikalne arterije je abnormalan u visokom procentu slučajeva.[184] Kasni oblik IUGR čini 70-80% svih IUGR.[183] On je, za razliku od ranog IUGR, retko udružen sa preeklampsijom, u svega 10% slučajeva. [183] Uprkos mnogo benignijoj prirodi u odnosu na rani IUGR, ipak postoji rizik od akutne fetalne deterioracije pre porođaja, intrauterusne smrti ploda i visoke udruženosti sa intrapartalnim fetalnim distresom i neonatalnom acidozom.[185] Za kasni IUGR nije karakteristična postupnost u progresiji patoloških dešavanja i može nastati rapidno pogoršanje stanja koje vodi ozbiljnom oštećenju ili smrti ploda bez znakova kasnog stadijuma dostupnih detekciji, kao što je to slučaj kod ranog IUGR. Ovo bi se moglo objasniti kombinacijom uzroka kao što su niska tolerancija terminskih fetusa na hipoksiju u poređenju sa pretermiskim fetusima, češća prisutnost uterušnih kontrakcija u terminskoj trudnoći i naglo nastalo popuštanje placentne funkcije. Placentna insuficijencija kod ranog IUGR je udružena sa histološkim znacima abnormalne rane implantacije.[186] Nije sasvim jasno da li je kasni IUGR samo blaža forma ranog IUGR, odnosno blaža forma abnormalne placentne implantacije u ranoj trudnoći ili se radi o oštećenju placente koje se događa u drugoj polovini trudnoće. Postoje podaci koji ukazuju na to da bi se poremećaj funkcije placente mogao razviti i u kasnoj trudnoći, a odnose se na trudnice koje razvijaju abnormalni Doppler uterušne arterije u trećem trimestru nakon prethodno normalnih vrednosti.[187] Cut-off za definiciju ranog u odnosu na kasni oblik IUGR obično se uzima period u kome se postavlja dijagnoza IUGR pre ili posle perioda 32. - 34. gestacijska nedelja, a trudnoća mora da bude okončana pre ili posle 37. nedelje gestacije.[188]

1.6.2. Epidemiologija intrauterusnog zastoja u rastu ploda

IUGR komplikuje 4-8% svih trudnoća.[145,189] To je drugi po redu uzrok perinatalne smrti, posle prematuriteta. U poređenju sa plodovima sa normalnim rastom, fetusu zaostali u rastu imaju 5-6 puta veći rizik za perinatalnu smrt i 3 puta veći rizik za spontano otpočinjanje prevremenog porođaja, tj. da se rode prevremeno.[190]

Epidemiološke studije među trudnicama sa IUGR plodovima pokazale su različitu zahvaćenost pojedinih populacionih grupa. IUGR je češće zastupljen kod trudnica mlađe životne dobi, niže telesne mase pre trudnoće, nižeg pariteta, niskog socijalnog statusa, štetnih životnih navika (pušenje, alkoholizam, narkomanija), pojedinih rasa, trudnica koje žive na velikim nadmorskim visinama, trudnica profesionalno izloženih nekim štetnim noksama i kod višeplođnih trudnoća.

1.6.3. Etiologija intrauterusnog zastoja u rastu ploda

Intrauterusni rast fetusa rezultat je delovanja genetskog potencijala i potpore za rast koju fetus dobija od posteljice i majke. Uzrok poremećaja u rastu fetusa može biti u samom fetusu ili izvan njega i da deluje u smislu smanjene nutritivne potpore. Sumarno se etiološki faktori IUGR mogu podeliti na:

- maternalne faktore
- fetalne faktore
- utero-placentne faktore

Maternalni faktori

a) Opšti i konstitucionalni faktori:

- starost trudnice (starost majke između 21 i 29 godina najpovoljnija je za razvoj fetusa sa najnižom učestalošću pobačaja, prematuriteta, perinatalnog mortaliteta i zastoja u rastu ploda. Incidenca novorođenčadi sa telesnom masom nižom od 1500g (koja se odnosi na prematuritet i IUGR) kod žena mlađih od 20 godina, viša je 2 puta u odnosu na žene starosti između 25 i 30 godina.[191] Starije žene opterećene su većom zastupljenošću metaboličkih i vaskularnih poremećaja (hipertenzija, dijabetes melitus) što favorizuje slabu implantaciju i uteroplacentnu insuficijenciju);
- telesna visina trudnice (po saznanjima nekih autora niže žene, posebno one sa nižom telesnom težinom pre trudnoće, češće rađaju novorođenčad niže telesne mase.[192] Drugi samtraju da veću korelaciju sa fetalnom težinom pokazuje paternalna visina, odnosno da novorođenčad niskih očeva ima u proseku nižu telesnu težinu u odnosu na novorođenčad visokih očeva);[191]

- telesna težina žene pre trudnoće (niska telesna težina žene pre trudnoće udružena je sa većom incidencom IUGR);[193]
 - rasna pripadnost (teško je uporediti studije među različitim etničkim grupacijama uz eliminaciju nutritivnih, socioekonomskih faktora okoline, ali uprkos tome i uz ovu korekciju, fetusi bele rase su u proseku veće telesne težine u odnosu na one crne rase);
 - genetski i familijarni faktori;
- b) Socioekonomski faktori (veća učestalost fetusa niske porođajne težine dovodi se u vezu sa ishranom, familijarnim i socijalnim okruženjem, nivoom edukacije, vrstom posla i bračnim statusom);[194,195]
- c) Geografski i klimatski faktori (hronična maternalna hipoksija uzrokovana životom na visokoj nadmorskoj visini može biti restriktivni faktor za placentni i fetalni rast);[196]
- d) Štetne navike (konzumiranje cigareta, alkohola, kofeina i droga doprinosi nižoj telesnoj masi fetusa);[197,198]
- e) Bolesti majke (brojni su maternalni poremećaji koji se dovode u vezu sa IUGR):
- hronične renalne bolesti;
 - preeklampsija i hronična hipertenzija (hipertenzivni sindrom u trudnoći, kao i hronična hipertenzija, imaju negativan uticaj na fetalni rast. Nekoliko studija podržalo je hipotezu da je preeklampsija etiološki heterogeni poremećaj i da se odvija na najmanje dva načina, jedan sa normalnom funkcijom placente i drugi koji uključuje placentnu disfunkciju.[199,200] Kod podgrupe sa placentnom disfunkcijom, IUGR fetusi često imaju asimetričan zastoj u rastu. PlGF i VEGF su uključeni u placentnu angiogenezu kroz interakciju sa VEGFR-1 i VEGFR-2, a placente trudnoća sa IUGR se karakterišu abnormalnom angiogenezom udruženom sa hipoksijom);[201]
 - bolesti digestivnog trakta koje dovode do loše apsorpcije (pankreatitis, ulcerozni kolitis);
 - maternalna hiperinsulinemija kao i loše kontrolisan insulin zavistan dijabetes melitus udružen sa dijabetičnom retinopatijom, hipertenzijom i nefritisom što dovodi do placentnih mikrovaskularnih poremećaja koji za posledicu imaju IUGR;
 - hronične bolesti srca i pluća koje karakteriše hipoksemija;
 - anemija;
 - pijelonefritis tokom trudnoće;
 - autoimune bolesti (sistemski lupus eritematodes i antifosfolipidni sindrom).

Fetalni faktori

- a) Pol ploda (poznato je da terminska novorođenčad muškog pola ima u proseku 140-150g veću telesnu masu nego ženskog pola. Posledično, i incidenca IUGR može biti viša među plodovima ženskog pola ukoliko krivulje porođajne težine nisu podeljene u odnosu na pol);
- b) Hromozomske abnormalnosti (trizomija 18, 21. i 13. hromozoma, Turnerov sindrom i dr.);
- c) Kongenitalni sindromi (ahondroplazija, osteogenesis imperfecta, defekti neuralne tube);
- d) Materno-fetalna radijacija;
- e) Intrauterusne infekcije (rubela, citomegalovirusna infekcija, toksoplazmoza, sifilis);
- f) Multiple trudnoće;
- g) Fetalni redosled rađanja (IUGR je češći kod prvorođenog deteta, dok drugorođeno i trećerode-no dete češće imaju veću telesnu težinu).

Utero-placentni faktori

- a) Uterusne anomalije (naročito dvoroga i septirana materica povezane su sa češćom pojavom IUGR);
- b) Placentne anomalije:
 - abnormalna insercija pupčanika (naročito marginalna i velamntozna);
 - abnormalne forme placentne (membranozna i opšančena placenta);
 - placenta previja;
 - tumori placentne (hemangiomi, hamartomi);
 - odsustvo jedne umbilikalne arterije;
- c) Interblizanački transfuzioni sindrom.

1.6.4. Patogeneza intrauterusnog zastoja u rastu ploda

Kada je reč o patogenezi IUGR svi brojni etiološki faktori deluju preko nekoliko zajedničkih mehanizama od kojih su tri bazična:

- smanjenje intrinzičkog fetalnog potencijala rasta;
- uteroplacentna vaskularna insuficijencija;
- fetalna malnutricija sekundarno nastala kao posledica maternalne malnutricije.

Etiopatogenetski mehanizam koji se karakteriše deficitom u snabdevanju kiseonikom i hranljivim materijama usled uteroplacentne insuficijencije zaslužuje posebnu pažnju.

Uteroplacentna insuficijencija uključuje faktore koji remete materno-placento-fetalnu razmenu usled poremećene uterusne perfuzije (kao posledice izostanka promena na spiralnim arterijama) i usled deficitne površine placentnih vilusa za razmenu kiseonika i hranljivih materija, kao posledice promena na vilusima i njihovoj mikrocirkulaciji.

U slučajevima IUGR terminalni vilusi su duži, tanji – manjeg dijametra, slabije vaskularizovani, uvećanih nukleusa sinciotrofoblasta, smanjenih citotrofoblastnih nukleusa, zadebljane bazalne lamine, sa povećanim stromalnim depozitima kolagena i laminina.[202-204] Takođe su unutar intervilusnog prostora više zastupljeni depoziti fibrina i placenta infarkcija.[205] Smatra se da oksidativni stres uzrokuje promene u vilusima. Hipoksija i reoksigenacija terminalnih placentnih vilusa, in vitro, dovodi do toga da fluktuirajuće koncentracije kiseonika uzrokuju oksidativni stres u tkivu placente.[206] Insuficijentna konverzija spiralnih arterija omogućava da ostatak glatko-mišićnih ćelija u njima dovodi do dužih perioda vazokonstrikcije i velikih fluktuacija u dopremanju kiseonika u intervilusni prostor. Ova reperfuzija nakon ishemije vodi u oksidativni stres i oštećuje tkivo i vaskulaturu placente. Oksidativni stres je mogući uzrok apoptoze endotelnih ćelija, što dovodi do regresije kapilara.[207]

Ova regresija uzrokuje povećanje vaskularnog otpora i promene u vaskularnim parametrima protoka kroz umbilikalnu arteriju.[208,209] Zbog prisutne redukcije u vaskularizaciji vilusa fetalno preuzimanje iz intervilusnog prostora je značajno smanjeno. Kao rezultat toga, maternalna venska krv koja napušta placentu sadrži veće količine rezidualnog kiseonika. Dakle, placenta je hiperoksična, a ne hipoksična.[210] Ovo objašnjava veće površine fibrinskih depozita i infarkcija što je posledica ishemija/reperfuzija dešavanja. Takođe, hipoksija/reoksigenacija dovode do stimulacije apoptoze u trofoblastu i stromalnim ćelijama i tako smanjuju volumen vilusa.[211-213]

Razvoj i funkcija placente primarno zavisi od rasta i maturacije terminalnih vilusa koji su centralne anatomske strukture za fetomaternalnu razmenu gasova i metabolita. Merenje protoka kroz umbilikalnu arteriju predstavlja indirektno merenje otpora protoku kroz placentu.[214] End-dijastolni protok kroz umbilikalnu arteriju je normalno odsutan pre 14. gestacijske nedelje. Nadalje, kada se trudnoća normalno razvija, padom perifernog vaskularnog otpora dolazi do pozitivnog end-dijastalnog protoka u umbilikalnoj arteriji nakon 16. gestacijske nedelje. U trudnoćama komplikovanim hipertenzijom i/ili IUGR-om placentalni protok je često sa

povišenim otporom. To često može rezultirati odsutnim ili čak reverznim end-dijastolnim protokom kroz umbilikalnu arteriju tokom drugog ili trećeg trimestra trudnoće.[202,215] Zbog toga je opravdana evaluacija uterusne cirkulacije color Doppler ultrazvukom u cilju predikcije IUGR,[216] kao i merenje protoka kroz umbilikalnu arteriju kao značajan parametar u predikciji perinatalnog ishoda IUGR fetusa. Normalan protok kod fetusa manjih od očekivanog za datu gestacijsku starost (SGA – small for gestational age) najčešće ukazuje da se radi o konstitucionalno malim, a zdravim plodovima. Egbor i saradnici su morfometrijskom stereološkom tehnikom ispitivali placentne viluse kod rano i kasno nastale preeklampsije, sa ili bez IUGR.[215] Izolovana rano nastala preeklampsija (pre 34. gestacijske nedelje) je udružena sa abnormalnom placentnom morfologijom, ali placentne kasno nastale preeklampsije su slične placentama iste gestacijske starosti normalne trudnoće i sa neonatusima su normalne težine.[217] Više istraživanja je potvrdilo da je pre svega IUGR, ali ne i izolovana preeklampsija, povezan sa promenama u placentnoj morfologiji uključujući rast vilusa i fetalnu vaskulaturu.[218-220] Takođe je i apoptoza u sinciotrofoblastu bila značajno zastupljenija u grupi preeklampsije sa IUGR nego kod preeklampsije sa adekvatnim fetalnim rastom gde je odgovarala kontrolnoj grupi.[221] Vilusi kod IUGR i preeklampsije bez IUGR se ne razlikuju samo kvantitativno već i po difuzionoj sprovodljivosti vilusne membrane.[222] Idiopatski IUGR i IUGR kod preeklampsije imaju verovatno odvojenu etiologiju, jer dok se idiopatski IUGR karakteriše samo redukcijom površine vilusa, IUGR kod preeklampsije se odlikuje promenama u kvantitetu sinciotrofoblasta, naročito u količini sinciotrofoblastne citoplazme.[223]

1.6.5. Patofiziologija intrauterusnog zastoja u rastu ploda

Odnos između maternalne i fetalne cirkulacije u placenti je ključan za efikasnu razmenu kiseonika i hranljivih materija. Štaviše, maturacijske promene unutar placentne, tokom gestacije, dešavaju se u cilju povećanja kapaciteta transfera.

Humana placenta raste u težini u toku trudnoće prateći S-krivulju regresije, dok je fetalni rast eksponencijalan sa maksimalnim rastom u trećem trimestru[224] pri čemu postoji signifikantno uvećanje fetalnog masnog tkiva. Takođe, funkcionalna maturacija placentne

odigrava se progresivno tokom trudnoće nudeći uvećanje transporta nutrijenata kako bi bile podmirene potrebe ubrzanog fetalnog rasta.

U odnosu na tipove ćelijskog rasta razlikuju se tri faze fetalnog rasta:

- prvu fazu karakteriše proces hiperplazije;
- u drugoj fazi smenjuju se hiperplastični i hipertrofični ćelijski rast;
- u trećoj fazi preovladava hipertrofični ćelijski rast.

Ako je neka štetna noksa delovala veoma rano u trudnoći, u vreme intenzivnog deljenja ćelija, oštećenjem jednog broja ćelija smanjiće se osnova iz koje će se dalje razvijati fetus. To će rezultovati rađanjem neonatusa čiji su svi organi jednako smanjeni i tada, klinički, govorimo o simetričnom tipu zastoja u rastu ploda. On odgovara tzv. harmoničnom zastoju rasta i karakteriše se normalnim odnosom obima glavice i abdomena ploda (HC/AC odnos). Sa druge strane, delovanje nokse u kasnijoj fazi trudnoće, u kojoj dominira hipertrofični rast ćelija, onemogućiće povećanje ćelija nekih fetalnih organa, ali će, zahvaljujući fetalnom kompenzatornom odbrambenom mehanizmu, vitalno važni organi kao što su mozak, srce i nadbubrežne žlezde fetusa, dobijati povećanu količinu krvi. Njihov rast će biti normalan na štetu ostalih organa, pa će takvo novorođenče pokazivati nesklad u veličini pojedinih organa. U ovakvim slučajevima govorimo o asimetričnom zastoju u rastu ploda. On odgovara disharmoničnom zastoju u rastu ploda i karakteriše se poremećenim HC/AC odnosom u korist obima glavice.

Na nepovoljne uslove fetus odgovara uz pomoć nekoliko odbrambenih mehanizama:

1. smanjenje ili prestanak rasta;
2. smanjenje fetalne aktivnosti u cilju uštede energije;
3. redistribucija krvotoka prema važnijim organima;
4. povećanje broja krvnih ćelija što rezultira policitemijom i sindromom hiperviskoziteta.

Placentna insuficijencija dovodi do progresivnog popuštanja placentne funkcije i smanjenog transplacentnog transfera kiseonika i hranljivih materija fetusu. Kao posledica fetalne hipoksemije dolazi do redukcije u rastu fetusa u cilju smanjenja metaboličkih zahteva od strane rastućeg fetusa.

Zahvaljujući Doppler tehnicima moguće je prepoznati četiri perioda sa relativno dobro definisanim hemodinamskim, biofizičkim i biohemijskim karakteristikama. To su:

- tih period rasta rezistencije u vilusnoj mikrocirkulaciji;
- period redukcije umbilikalnog protoka;

- period centralizacije krvotoka;
- period decentralizacije krvotoka.

Tihi period rasta rezistencije u vilusnoj mikro cirkulaciji

Progresivno oštećenje vilusne mikrocirkulacije se manifestuje u doplerskim merenjima protoka kroz umbilikalnu arteriju kada je funkcionalnom obstrukcijom zahvaćeno više od 50% vilusnog arteriolarnog sistema i tek tada značajno modifikuje pulzatilni indeks (PI).[225] Pre nego ovaj procenat bude dostignut, kapacitet placentne rezerve pokriva teorijski deficit gasne razmene.

Hemodinamski profil je potpuno normalan tokom ovog perioda koji u proseku traje 3-6 nedelja. Što se tiče biofizičkih karakteristika ploda, i kardiotokografski zapis (CTG) i ostali parametri biofizičkog profila su normalni. Gasne analize fetalne krvi, dobijene funikulocentezom, pokazuju normalne vrednosti.

Period redukcije umbilikalnog protoka

Ovo je prvi objektivni znak početka hroničnog fetalnog distresa izazvanog placentnom lezijom. On je manifestacija funkcionalne obstrukcije preko 50% vilusnih arteriola. Karakteriše se porastom otpora u umbilikalnoj arteriji kao prvim hemodinamskim signalom. Koliko će trajati umereno uvećanje otpora u umbilikalnoj arteriji zavisi od brzine širenja placentnih lezija. Tokom ovog perioda Doppler merenja u ostalom delu fetalnog cirkulatornog sistema ne pokazuju promene.

Svi parametri biofizičkog profila, uključujući i kardiotokografska ispitivanja, su normalni. Ovo se odnosi i na nalaze stres-testova (test vibro-akustične stimulacije, kontrakcijski stres-test). Ovo je iz razloga što su ove varijable oštećene jedino kada je prisutna hipoksija fetalnog mozga i/ili srca. Što se biohemijskih parametara tiče, i dalje je prisutna normoksemija. Perinatalni ishod se karakteriše porastom incidence novorođenčadi zaostale u rastu, udela novorođenčadi sniženog pH na rođenju i nastalog intrapartalnog fetalnog distresa. Procenat porođaja završenih carskim rezom raste na 30-40%. U ovoj grupi se ne beleže fetalne smrti.

Period centralizacije krvotoka

Kako raste otpor u umbilikalnoj arteriji, tako se smanjuje pO_2 u umbilikalnoj veni. Ovo znači da fetus mora da se pobrine da zaštiti od hipoksije svoje najvažnije organe selektivnom vazodilatacijom u njima (mozak, srce i nadbubreg), a vazokonstrikcijom u drugim tkivima i organima (pluća, creva, koža, bubrezi ili muskulo-skeletni sistem). Ova redistribucija krvotoka

se vidi doplerskim merenjem u smislu progresivnog smanjivanja end-dijastolnog protoka u umbilikalnoj arteriji i descedentnoj torakalnoj aorti i istovremenim smanjivanjem PI cerebralnih i zajedničkih karotidnih arterija kao posledice vazodilatacije u njima. Kada protok u dijastoli kroz umbilikalnu arteriju postane odsutan, to ukazuje da je 80% vilusnog arteriolarnog sistema obstruirano. Kada nakon odsutnog, dođe do pojave reverznog end-dijastolnog protoka u umbilikalnoj arteriji, to je znak srčane insuficijencije ploda.

U inicijalnoj fazi centralizacije krvotoka, CTG zapis može još uvek biti uredan, a biofizički profil blago snižen (5-7 po Manningu). Međutim, u uznapredovaloj fazi dolazi do progresivnih promena i pojave kasnih deceleracija na CTG krivulji, značajnog smanjenja količine plodove vode, biofizički profil je obično ispod 5, a oksitocinski test je pozitivan.[226]

Kako se centralizacija krvotoka dešava tek kada fetus već pati od hipoksemije i acidoze, u fetalnoj krvi je prisutan pad pO_2 i pH. Visoka je stopa perinatalnih smrti u ovoj grupi fetusa, porođaj se u gotovo svim slučajevima završava carskim rezom, a preživeli fetusi imaju visoku incidencu neonatalnih komplikacija kakve su neonatalna asfiksija, sindrom aspiracije mekonijuma, hipoglikemija, policitemija, nekrotizirajući enterokolitis i hemoragije koje su posledica vazokonstrukcije i hipoksije u pojedinim organima.[227]

Period decentralizacije krvotoka

Montenegro i saradnici su dali ovaj naziv fazi koja se karakteriše ireverzibilnim hemodinamskim promenama koje slede nakon faze centralizacije krvotoka, a prethode fetalnoj smrti.[228,229] Hemodinamski profil se karakteriše reverznim end-dijastolnim protokom u umbilikalnoj arteriji i porastom PI u intrakranijalnim arterijama do vrednosti koje mogu odgovarati normalnim.

CTG zapis odgovara tzv. sindromu intrauterusne moždane smrti ("intrauterine brain death syndrome").[230] Kardiotokografska krivulja se karakteriše fiksnom srčanom frekvencom uz potpuno odsustvo varijabilnosti i akceleracija ili deceleracija. Biofizički profil se karakteriše ultrazvučnim registrovanjem imobilnog atoničnog fetusa, odsustvom plodove vode i skorom koji ne prelazi 2. Krv dobijena funikulocentezom potvrđuje ekstremnu hipoksemiju.

Ovo je situacija koja rezultira fetalnom ili ranom neonatalnom smrću.

1.6.6. Neonatalne komplikacije i kasne sekvele intrauterusnog zastoja u rastu ploda

Neonatusi iz trudnoća sa fetusima zaostalim u rastu podložni su brojnim komplikacijama nakon rođenja. Karakteriše ih veća učestalost neonatalne hipoglikemije, hipokalcemije, policitemije, respiratornog distres sindroma, perinatalne asfiksije i njenih posledica, sindroma aspiracije mekonijuma, plućne hipertenzije, hipoksičko-ishemijske encefalopatije, intrakranijalne hemoragije, nekrotizirajućeg enterokolitisa i dr.

Brojne su studije koje se bave povezanošću pojedinih bolesti koje se javljaju u dečjem i odraslom dobu života, a posledica su intrauterusnog zastoja u rastu ploda.[175,176,231-233] Ukazuje se na veću učestalost cerebralne paralize,[175] obeziteta i slabije tolerancije glukoze u odraslom dobu,[231] hipertenzije i drugih kardiovaskularnih bolesti,[234,235] endokrinih poremećaja (prevremenog puberteta, hiperandrogenizma, sindroma policističnih ovarijuma i hiperinsulinizma),[236] alergijskih i plućnih opstruktivnih bolesti.[233]

II CILJ

Ciljevi ovog naučnog istraživanja su:

- analiza kliničkih karakteristika trudnoća komplikovanih preeklampsijom;
- analiza histopatoloških karakteristika decidue i placentе kod preeklampsije i normalne trudnoće;
- imunohistohemijska identifikacija i kvantifikacija trofoblastnih ćelija i populacija imunskih ćelija u decidui;
- komparacija histopatoloških i imunohistohemijskih nalaza sa kliničkim parametrima kod preeklampsije.

III BOLESNICE I METODE

Prospektivna studija je sprovedena u Klinici za ginekologiju i akušerstvo, Centru za patologiju i patološku anatomiju i Centru za medicinsku biohemiju Kliničkog centra u Nišu, kao i u Zavodu za transfuziju krvi u Nišu i laboratoriji „Beo-lab“ u Beogradu u periodu od 2009. do 2014. godine. Ispitivanu grupu činilo je 30 trudnica čija je trudnoća komplikovana preeklampsijom, završena carskim rezom, jednoplodna, bez fetalnih anomalija i preegzistirajućih kliničkih poremećaja kod trudnice, kao i bez komplikovanja aktuelne trudnoće horioamnionitisom. Carski rez je rađen usled fetalnog distresa ili kao planski usled drugih opstetričkih indikacija. Kriterijumi za dijagnozu preeklampsije su bili registrovanje novonastale arterijske hipertenzije, odnosno dijastolnog pritisaka ≥ 90 mmHg i sistolnog pritisaka ≥ 140 mmHg, mereno u dve odvojene situacije unutar 24 sata sa razmakom većim od 6 sati i proteinurije ≥ 300 mg proteina u 24-časovnom urinu koji su se razvili nakon 20. nedelje trudnoće kod prethodno normotenzivnih žena – International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP).[81] U analizi kliničkih parametara korišćene su najviše zabeležene vrednosti arterijskog krvnog pritiska. Za poređenje pojedinih parametara u okviru ispitivane grupe izvršena je podela na dve podgrupe: teška i laka preeklampsija pri čemu je kriterijum za dijagnozu teške preeklampsije predstavljalo prisustvo jednog od sledećih kriterijuma:[82]

1. Sistolni krvni pritisak ≥ 160 mmHg ili dijastolni ≥ 110 mmHg;
2. Proteinurija ≥ 2 g/24h;
3. Povišen serumski kreatinin;
4. Perzistentna glavobolja ili cerebro-vizuelni poremećaji;
5. Perzistentan epigastrični bol;
6. Broj trombocita $< 100.000/\text{mm}^3$ i/ili nalaz mikroangiopatske hemolitičke anemije (sa uvećanom laktat-dehidrogenazom).

Drugi kriterijum po kome su formirane dve nove podgrupe u okviru ispitivane grupe bio je prisustvo ili odsustvo intrauterusnog zastoja u rastu ploda pri čemu je kao kriterijum za

postavljanje ove dijagnoze uzeta porođajna masa neonatusa ispod desetog percentila za datu gestacijsku starost.

Kontrolnu grupu činilo je 20 zdravih trudnica sa jednoplodnom trudnoćom, bez fetalnih anomalija, porođenih elektivnim carskim rezom usled drugih opstetričkih indikacija koje se ne mogu dovesti u vezu sa etiopatogenezom ispitivanog poremećaja (prethodni carski rez, karlična prezentacija i oftalmološke indikacije).

Analizirane su kliničke karakteristike pacijentkinja ispitivane i kontrolne grupe, histopatološke karakteristike posteljice i decidue, kao i imunohistohemijske karakteristike decidualnog tkiva. Analizirane kliničke karakteristike su:

- ❖ starosna dob trudnice;
- ❖ paritet;
- ❖ broj prethodnih pobačaja;
- ❖ gestaciona starost u vreme porođaja;
- ❖ vrednosti arterijskog krvnog pritiska trudnice;
- ❖ hematološki laboratorijsko-biohemijski parametri;
- ❖ stepen proteinurije;
- ❖ koagulacioni status;
- ❖ ultrazvučni i doplerski parametri uteroplacentne, fetoplacentne i fetalne cirkulacije;
- ❖ kvalitet i količina plodove vode;
- ❖ karakteristike kardiokografskih zapisa;
- ❖ neonatalna porođajna telesna masa i dužina;
- ❖ Apgar skor u 1. i 5. minutu (eventualno prisutna asfiksija je klasifikovana kao teška – Ap 1-3; srednje teška – Ap 4-6; laka Ap7);
- ❖ hematološki laboratorijsko-biohemijski parametri neonatusa;
- ❖ perinatalni morbiditet i mortalitet.

Ultrazvučna doplerska merenja su sprovedena na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra u Nišu na ultrazvučnom aparatu Toshiba Nemio XG SSA – 580A transabdominalnom sondom 3,5 MHz na slobodno plutajućim konvolutama pupčanika u stanju mirovanja fetusa kada je trudnica na levom poluboku. Vrednosti parametara uteroplacentne, fetoplacentne i fetalne cirkulacije su sve bile merene unutar tri dana pre porođaja. U svakom od

slučajeva mereni su pulzatilni indeks (PI), indeks rezistencije (RI) i sistoličko-dijastolički indeks (S/D). Mereni su protoci kroz obe uterine arterije, umbilikalnu arteriju i medijalnu cerebralnu arteriju. Protok kroz uterine aretrije kvalifikovan je kao:[237]

- normalan;
- patološki (ukoliko je prosečan (levi i desni) S/D odnos bio viši od 2,6 i obostrano je bio prisutan notch (dijastolni usek)).

Protok kroz umbilikalnu arteriju kvalifikovan je kao:[238]

- normalan;
- smanjen (povišen PI za više od 2SD u odnosu na prosečan za datu gestacijsku starost bazirano na referentnim standardima, ali još uvek prisutan enddijastolni protok);
- odsutan ili reverzan enddijastolni protok.

Protok kroz medijalnu cerebralnu arteriju razvrstan je kao:

- uredan;
- prisutna cerebralna vazodilatacija (kada RI padne ispod 70) i
- prisutna dekompenzacijska vazokonstrikcija (kada se RI vrati na normalne vrednosti).

Pri ultrazvučnoj proceni količine plodove vode kao kriterijum za dijagnozu oligoamniona korišćene su vrednosti $AFI \leq 50$ mm (amniotic fluid index).

Za kardiotokografska snimanja korišćeni su konvencionalni kardiotokografski aparati (Bistos BT-350, Gima FC700 i Hewlitt Packard 50A) sa brzinom trake 10mm/min i analizirani su kardiotokografski zapisi u trajanju od 30 minuta na dan porođaja. Nakon analize kardiotokografskih zapisa oni su kvalifikovani kao:

- Normalan kardiotokografski zapis (reaktivan non-stres test ili negativan kontrakcijski stres test);
- Upozoravajući kardiotokografski zapis (nereaktivan non-stres test ili prisustvo lakih varijabilnih deceleracija tokom non-stres testa ili kontrakcijskog stres testa);
- Patološki kardiotokografski zapis (prisustvo srednje teških i teških varijabilnih ili kasnih deceleracija).

Posteljice su odmah nakon porođaja transportovane do Centra za patologiju Kliničkog centra u Nišu i najpre su analizirane njihove makroskopske karakteristike (veličina, oblik, prisustvo ili odsustvo retroplacentnog hematoma, prisustvo diskoloracije plodovih ovoja i pupčanika). Evidentirano je mesto insercije pupčanika, merene su dimenzije i masa svake posteljice. Takođe su mereni dužina i prečnik pupčanika, utvrđivan je broj krvnih sudova pupčanika, prisustvo ili odsustvo tromboze krvnih sudova pupčanika kao i eventualno prisustvo čvora pupčanika. Nakon fiksacije od 48h u 4% formalinu uzimani su standardni uzorci za pravljenje parafinskih preparata. Jedan uzorak je uziman sa mesta insercije pupčanika, dva uzorka iz centra kotiledona koji su unutar 5cm od mesta insercije pupčanika i po jedan ili više uzoraka uzimano je sa mesta svake makroskopske abnormalnosti. Preparati su standardno bojani po hematoksilin-eozin metodi (HE) i vršena je analiza histopatoloških (HP) karakteristika posteljica ispitivane i kontrolne grupe, na osnovu čega je nalaz kvalifikovan kao prisutan ili odsutan hiper maturitet vilusa. Hiper maturitet vilusa podrazumeva izmenjenost terminalnih vilusa u smislu da su oni izduženi, manjeg dijametra, slabije vaskularizovani do avaskularni (kao posledica tromboze njihovih krvnih sudova), uvećanih nukleusa sinciotrofoblasta, zadebljale bazalne lamine, sa povećanim stromalnim depozitima kolagena, veći procenat vilusnog tkiva zahvaćen je perivilusnim fibrinskim depozitima i placentnom infarkcijom, povećan je broj sincicijalnih čvorića (tangencijalni preseki vilusa nepravilnog oblika, iako ih je većina artefakt, njihova evaluacija je korisna, jer oni predstavljaju karakteristiku deformacije terminalnih vilusa i ukazuju na poremećaj perfuzije).

Decidualno tkivo je sakupljano tokom porođaja carskim rezom sa mesta placentnog ležišta pomoću velike kirete nakon rađanja posteljice. Placentno ležište se nalazi ispod posteljice i uključuje bazalnu deciduu i sloj miometrijuma ispod nje koji sadrži uterusne spiralne arterije.[239] Uzorci decidualnog tkiva su fiksirani u 10% rastvoru formalina u trajanju od 24 časa, a potom obrađeni u autotehnikonu. Od parafinskih kalupa pravljeni su iseći debljine 4 µm bojani po hematoksilin-eozin metodi i najpre je vršena kontrola kvaliteta uzorkovanog tkiva, odabirani su i uključeni u dalje ispitivanje samo uzorci koji sadrže ekstravilozni trofoblast (decidua basalis). Analizirane su histopatološke karakteristike decidue ispitivane i kontrolne grupe i na osnovu toga je izvršena kvalifikacija HE preparata decidue:

- Fiziološki nalaz (kada su evidentirane normalne, za trudnoću fiziološke morfološke promene – transformisane spiralne arterije);

- Patolški nalaz (kada su bila prisutna najmanje dva od sledećih histopatoloških kriterijuma):
 - ✓ Neadekvatna trofoblasna invazija spiralnih arterija
 - ✓ Akutna ateroza spiralnih arterija
 - ✓ Tromboza ili obliteracija lumena spiralnih arterija
 - ✓ Fibrinoidna nekroza medije spiralnih arterija.

Potom je urađen odabir adekvatnih isečaka za imunohistohemijsku analizu koja je rađena metodom EnVision + System – HRP. Korišćena su sledeća monoklonalna antitela proizvođača Dako – Agilent Technologies:

- Monoclonal Mouse Anti-Human CD45, Leucocyte Common Antigen Clone 2B11 + PD7/26 antitelo, marker za leukocite;
- Monoclonal Mouse Anti-Human CD3 Clone F7.2.38 antitelo, T limfocitni marker;
- Monoclonal Mouse Anti-Human CD8 Clone C8/144B antitelo, marker za citotoksične / supresorne T limfocite;
- Monoclonal Mouse Anti-Human CD56 Clone 123C3 antitelo, marker za NK ćelije;
- Monoclonal Mouse Anti-Human CD68 Clone PG-M1 antitelo, marker za makrofage;
- Monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin 7 (CK7) Clone OV-TL 12/30 antitelo, marker trofoblastnih ćelija.

Najpre je rađena deparafinizacija i rehidratacija, a potom, blokiranje endogene peroksidaze 20% rastvorom vodonik peroksida u metanolu. Nakon ispiranja u puferu sprovedena je inkubacija primarnim antitelom na sobnoj temperaturi u trajanju od 1h. Po ispiranju u puferu sledi inkubacija streptavidinom i biotinom u trajanju od po 60 minuta. Posle stabilizacije u puferu, za vizualizaciju markiranih antigena koristi se hromogena supstanca di-amino-benzidin-tetrahidrohlorid (DAB). Specifično obeleženi morfološki elementi su planimetrijskim metodama kvantifikovani po broju i procentualnoj zastupljenosti po jedinici površine tkivnog preseka tako da je za svaku vrstu imunohistohemijski obeleženih ćelija svakog od preparata određivan njihov broj na 10 h.p.f. (CD45, CD3, CD8, CD56 i CD68) dok je za trofoblastne ćelije obeležene anti CK7 antitelom određivana njihova zastupljenost unutar arterija decidue kao:

- ✓ Prisutne u čitavoj cirkumferenciji krvnog suda;

- ✓ Prisutne u više od $\frac{1}{2}$ cirkumferencije krvnog suda;
- ✓ Prisutne u manje od $\frac{1}{2}$ cirkumferencije krvnog suda;
- ✓ Odsutne.

Dobijeni rezultati su sistematizovani, grupisani i formirana je baza podataka. Statistička obrada podataka urađena je u programskom paketu SPSS 15.0. Kontinualne varijable predstavljene su srednjim vrednostima, standardnim devijacijama i medijanom, dok su kvalitativne predstavljene svojim učestalostima i procentualno. Utvrđivanje normalnosti raspodele kontinualnih varijabli vršeno je Shapiro Wilk testom. Ukoliko je distribucija kontinualnih podataka bila normalna, poređenje aritmetičkih sredina dva nezavisna uzorka vršeno je Studentovim t-testom nezavisnih uzoraka, a ukoliko nije Mann-Whitney-evim U testom ili Kruskal-Wallis-ovim testom. Jačina povezanosti ispitivanih varijabli određivana je na osnovu vrednosti Pirsonovog koeficijenta linearne korelacije (r) u slučaju normalne raspodele vrednosti varijabli, odnosno Spearmanovim koeficijentom u slučaju da raspodele varijabli koje se korelišu odstupaju od normalne raspodele (ρ). Poređenje apsolutnih frekvencija kategorijskih varijabli vršeno je Hi-kvadrat testom (Chi-square test).

IV REZULTATI

4.1. Starost ispitanica

Prosečna starost ispitanica studijske i kontrolne grupe je prikazana kao aritmetička sredina $\bar{x} \pm SD$ i medijana. Iako je prosečna starost u studijskoj grupi bila nešto veća u odnosu na kontrolnu grupu, nije utvrđena statistički značajna razlika starosti između dve grupe. Mada je udeo ispitanica sa 35 i više godina u studijskoj grupi bio znatno veći u odnosu na kontrolnu (33,33% prema 15,00%), kao i ispitanica mlađih od 20 godina (6,67% prema 0,00%), ni ovde nema statistički značajne razlike (Tabela 1).

Tabela 1. Starost ispitanica studijske i kontrolne grupe

Starost (god)	Studijska grupa n=30		Kontrolna grupa n=20	
	31,30± 5,93	31,50	29,50± 4,54	28,50
Do 20 god	2	6,67%	0	0,00%
Sa 35 i više god	10	33,33%	3	15,00%

Urađeno je poređenje starosti pacijentkinja u okviru same studijske grupe u odnosu na težinu preeklampsije (teška i laka forma bolesti) (Tabela 2) kao i u odnosu na prisustvo ili odsustvo IUGR (Tabela 3). Iako su pacijentkinje sa teškom formom preeklampsije bile u proseku nešto starije, nije utvrđena statistički značajna razlika starosti između ispitanica ovih podgrupa studijske grupe. Upadljiv je podatak da je u podgrupi sa teškom preeklampsijom čak 40,91% pacijentkinja bilo odmakle životne dobi (35 i više godina starosti). U odnosu na prisustvo ili odsustvo IUGR takođe nije bilo statistički značajne razlike između ovih podgrupa.

Tabela 2. Starost ispitanica ispitivane grupe u odnosu na težinu preeklampsije

Starost (god)	Teška preeklampsija n=22		Laka preeklampsija n=8	
	31,91± 6,55	34,00	29,63± 3,54	30,50
Do 20 god	2	9,09%	0	0,00%
Sa 35 i više god	9	40,91%	1	12,50%

Tabela 3. Starost ispitanica studijske grupe u odnosu na prisustvo IUGR

Starost (god)	Sa IUGR n=19		Bez IUGR n=11	
	30,26± 6,14	30,00	33,09± 5,34	34,00
Do 20 god	2	10,53%	0	0,00%
Sa 35 i više god	5	26,32%	5	45,45%

4.2. Paritet ispitanica

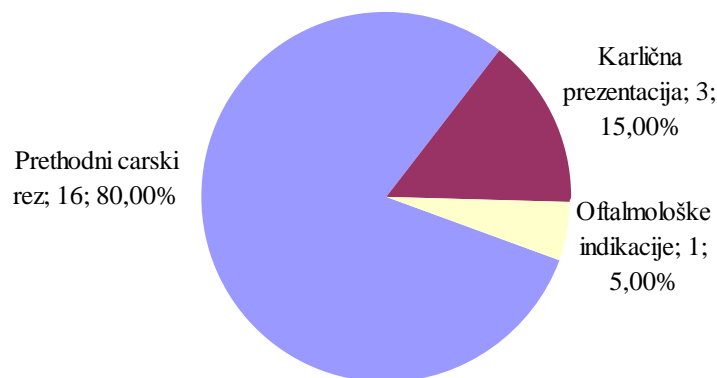
Na osnovu tabele kontigencije 3×2 postoji statistički značajna razlika u paritetu ispitanica studijske i kontrolne grupe ($p < 0,001$). Statistički je značajno veći broj prvoroćki, a manji drugoroćki u studijskoj grupi ($p < 0,001$). I ako se paritet posmatra kao kontinualna promenljiva, onda je on statistički viši u kontrolnoj u odnosu na studijsku grupu za $p < 0,01$ (Tabela 4).

Ovaj podatak ne čudi i prevashodno je posledica načina na koji je formirana kontrolna grupa koju dominantno čine trudnice sa prethodnim porođajem završenim carskim rezom kao glavnom indikacijom za ponovni carski rez, a u cilju izbegavanja patoloških stanja koja bi mogla narušiti kvalitet kontrolne grupe. U okviru same ispitivane grupe dominiraju prvoroćke sa udelom od 66,67%.

Tabela 4. Paritet ispitanica studijske i kontrolne grupe

Paritet	Studijska grupa n=30		Kontrolna grupa n=20	
Prvoroćka	20	66,67% ***	3	15,00%
Drugoroćka	8	26,67%	17	85,00% ***
Tri i višeroćka	2	6,67%	0	0,00%
Paritet	1,40± 0,62	1,00	1,85± 0,37 **	2,00

** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$



Grafikon 1. Zastupljenost indikacija za carski rez kod ispitanica kontrolne grupe

Zastupljenost indikacija za carski rez kod ispitanica kontrolne grupe prikazana je Grafikonom 1. Jasno je da je dominantna indikacija prethodni carski rez koji je bio prisutan kod 80,00% ispitanica ($p < 0,001$).

Na osnovu tabele kontigencije 3×2 postoji statistički značajna razlika u paritetu ispitanica u odnosu na težinu preeklampsije ($p < 0,05$). Statistički je značajno veći broj prvoroćki ($p < 0,05$), a manji drugoroćki ($p < 0,01$) u grupi sa teškom preeklampsijom (Tabela 5). Dakle, trudnice koje prvi put rađaju su pod većim rizikom da razviju tešku formu preeklampsije.

Tabela 5. Paritet ispitanica studijske grupe u odnosu na težinu preeklampsije

Paritet	Teška preeklampsija n=22		Laka preeklampsija n=8	
	Broj	Postotak	Broj	Postotak
Prvorotka	17	77,27% *	3	37,50%
Drugoroćka	3	13,64%	5	62,50% **
Tri i višeroćka	2	9,09%	0	0,00%
Paritet	1,32 ± 0,65	1,00	1,63 ± 0,52	2,00

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$

Na osnovu tabele kontigencije 3×2 ne postoji statistički značajna razlika u paritetu ispitanica podgrupa studijske grupe u odnosu na prisustvo IUGR. Ako se paritet posmatra kao kontinualna varijabla, on je sasvim malo veći kod ispitanica studijske grupe sa IUGR (Tabela 6).

Tabela 6. Paritet ispitanica studijske grupe u odnosu na prisustvo IUGR

Paritet	Sa IUGR n=19		Bez IUGR n=11	
	Broj	Postotak	Broj	Postotak
Prvorotka	12	63,16%	8	72,73%
Drugorotka	6	31,58%	2	18,18%
Tri i višerotka	1	5,26%	1	9,09%
Paritet	1,42±0,61	1,00	1,36±0,67	1,00

4.3. Broj prethodnih spontanijh pobačaja

U obe ispitivane grupe najveći broj ispitanica nije imao spontane pobačaje te se grupe u ovom pogledu statistički ne razlikuju iako ih je u studijskoj grupi bilo više, posebno onih sa više nego jednim spontanijh pobačajem kakvih u kontrolnoj grupi nije bilo (Tabela 7).

Tabela 7. Broj prethodnih spontanijh pobačaja u studijskoj i kontrolnoj grupi

Broj prethodnih spontanijh pobačaja	Studijska grupa n=30		Kontrolna grupa n=20	
	Broj	Postotak	Broj	Postotak
0	24	80,00%	17	85,00%
1	4	13,33%	3	15,00%
2	1	3,33%	0	0,00%
3 i više	1	3,33%	0	0,00%

4.4. Gestacijska starost u vreme porođaja

U ispitivanoj grupi prosečna starost trudnoće u vreme porođaja iznosila je 36,63 gestacijskih nedelja što je statistički značajno manje u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0,001$). Udeo prevremeno rođenih neonatusa u ispitivanoj grupi bio je 43,33%, a kod 16,67% ispitanica ove grupe trudnoća je morala da bude okončana pre 34. nedelje gestacije (Tabela 8).

Tabela 8. Gestacijska starost u vreme porođaja u studijskoj i kontrolnoj grupi

Gestacijska starost (nedelje gestacije)	Studijska grupa n=30		Kontrolna grupa n=20	
	36,63± 2,61	37,50	39,25± 0,97***	39,00
≥37	17	56,67%	20	100,00%***
34-36	8	26,67%	0	0,00%
31-33	5	16,67%	0	0,00%

*** – p<0,001

U grupi sa lakom preeklampsijom je nešto viša prosečna gestacijska starost u vreme porođaja i spada u terminsku gestaciju (37,5 gn) kao i sam udeo terminskih porođaja (75,00%), ali bez statistički značajne razlike u odnosu na ispitanice studjske grupe sa teškom preeklampsijom (Tabela 9). U grupi sa teškom preeklampsijom polovina porođaja je završeno pre termina, a 18,18% njih i pre 34. nedelje gestacije.

Tabela 9. Gestacijska starost u vreme porođaja u studijskoj grupi u odnosu na težinu preeklampsije

Gestacijska starost (nedelje gestacije)	Teška preeklampsija n=22		Laka preeklampsija n=8	
		36,32± 2,63	36,50	37,50± 2,51
≥37	11	50,00%	6	75,00%
34-36	7	31,82%	1	12,50%
31-33	4	18,18%	1	12,50%

U podgrupi bez IUGR je statistički značajno viša gestacijska starost u vreme porođaja, 38,64 nedelje gestacije u odnosu na 35,47 gestacijskih nedelja u podgrupi preeklampsije udružene sa IUGR (p<0,001). Takođe je u podgrupi bez IUGR statistički značajno više terminske novorođenčadi (p<0,01). U podgrupi preeklampsije udružene sa IUGR čak 63,15% trudnoća moralo je da bude okončano pre termina, a 26,32% njih i pre 34. nedelje gestacije (Tabela 10).

Tabela 10. Gestacijska starost u vreme porođaja u studijskoj grupi u odnosu na prisustvo IUGR

Gestacijska starost (nedelje gestacije)	Sa IUGR n=19		Bez IUGR n=11	
	35,47± 2,41	36,00	38,64± 1,50***	39,00
≥37	7	36,84%	10	90,91% **
34-36	7	36,84%	1	9,09%
31-33	5	26,32%	0	0,00%

** – p<0,01; *** – p<0,001

4.5. Visina arterijskog krvnog pritiska i zastupljenost teške preeklampsije

Očekivano, u odnosu na kontrolu, u studijskoj grupi su statistički značajno više vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska (p<0,001). U studijskoj grupi vrednost medijane za sistolni krvni pritisak bila je 160mmHg, a za dijastolni 105mmHg (Tabela 11). Tešku preeklampsiju u okviru ispitivane grupe imalo je 73,33% ispitanica.

Tabela 11. Arterijski krvni pritisak i zastupljenost teške preeklampsije u studijskoj i kontrolnoj grupi

Arterijski pritisak (mmHG)	Studijska grupa n=30		Kontrolna grupa n=20	
SAP	166,00± 17,88	*** 160,00	106,50± 11,93	110,00
DAP	107,07± 10,28	*** 105,00	65,75± 5,91	70,00
SAP≥160mmHg	21	70,00% ***	0	0,00%
DAP≥110mmHg	14	46,67% ***	0	0,00%
Teška preeklampsija	22	73,33% ***	0	0,00%

*** – p<0,001; SAP – sistolni arterijski pritisak; DAP – dijastolni arterijski pritisak

U odnosu na studijsku grupu bez IUGR, veće su vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska u grupi sa IUGR. Veći je i broj ispitanica sa visinama ovih pritisaka koji ih svrstavaju u grupu sa teškom preeklampsijom, te i broj ispitanica sa teškom preeklampsijom (Tabela 12). Ipak, nema statistički značajnih razlika.

Tabela 12. Arterijski krvni pritisak i prisustvo teške preeklamsije u studijskoj grupi u odnosu na prisustvo IUGR

Arterijski pritisak (mmHg)	Sa IUGR n=19		Bez IUGR n=11	
	SAP	169,47± 19,21	160,00	160,00± 14,14
DAP	108,53± 10,50	110,00	104,55± 9,86	105,00
SAP≥160mmHg	15	78,95%	6	54,55%
DAP≥110mmHg	10	52,63%	4	36,36%
Teška preeklamsija	15	78,95%	7	63,64%

SAP – sistolni arterijski pritisak; DAP – dijastolni arterijski pritisak

4.6. Zastupljenost krvnih grupa ABO sistema i RhD antigena

Raspodela ispitanica po krvnim grupama, i u odnosu na prisustvo RhD antigena nisu se razlikovali između studijske i kontrolne grupe (Tabela 13).

Tabela 13. Zastupljenost krvnih grupa ABO sistema i RhD antigena u studijskoj i kontrolnoj grupi

Krvna grupa ABO sistema	Studijska grupa n=30		Kontrolna grupa n=20	
A	11	36,67%	8	40,00%
B	4	13,33%	2	10,00%
0	12	40,00%	9	45,00%
AB	3	10,00%	1	5,00%
Odsustvo RhD antigena	4	13,33%	2	10,00%

4.7. Karakteristike kardiokografskog zapisa

Normalan CTG zapis prisutan je kod svih ispitanica kontrolne grupe, te je odsustvo normalnog CTG zapisa statistički značajno zastupljenije u studijskoj grupi u kojoj je tek 46,67% ispitanica imalo normalan CTG zapis ($p < 0,001$) (Tabela 14).

Tabela 14. Kardiotokografski zapis u studijskoj i kontrolnoj grupi

CTG zapis	Studijska grupa n=30		Kontrolna grupa	n=20
Normalan	14	46,67%	20	100,00% ***
Upozoravajući	13	43,33%	0	0,00%
Patološki	3	10,00%	0	0,00%

*** – $p < 0,001$

Prisustvo normalnog CTG zapisa znatno je zastupljenije kod ispitanica sa lakom preeklampsijom u odnosu na one sa teškom formom ove bolesti, no bez statistički značajne razlike (Tabela 15). Uočava se da je upozoravajući CTG zapis znatno prisutniji kod ispitanica sa teškom preeklampsijom ($p < 0,05$) i dominantan je nalaz u ovoj grupi ispitanica.

Tabela 15. Kardiotokografski zapis u studijskoj grupi u odnosu na težinu preeklampsije

CTG zapis	Teška preeklampsija n=22		Laka preeklampsija n=8	
Normalan	8	36,36%	6	75,00%
Upozoravajući	12	54,55% *	1	12,50%
Patološki	2	9,09%	1	12,50%

* – $p < 0,05$

Prisustvo normalnog CTG zapisa statistički je zastupljenije u studijskoj grupi bez IUGR ($p < 0,01$). Samo kod 26,32% trudnoća u kojima je preeklampsija bila udružena sa IUGR prisutan je normalan CTG zapis (Tabela 16). I u ovoj podgrupi dominantan je nalaz upozoravajućeg CTG zapisa.

Tabela 16. Kardiotokografski zapis u studijskoj grupi u odnosu na prisustvo IUGR

CTG zapis	Sa IUGR n=19		Bez IUGR n=11	
Normalan	5	26,32%	9	81,82% **
Upozoravajući	11	57,89%	2	18,18%
Patološki	3	15,79%	0	0,00%

** – $p < 0,001$

4.8. Zastupljenost oligoamniona i intrauterusnog zastoja u rastu ploda

U studijskoj grupi statistički su zastupljeniji pojava IUGR ($p < 0,001$) i prisustvo oligoamniona ($p < 0,01$) nego u kontrolnoj grupi, gde zapravo takvih ispitanica nije ni bilo (Tabela 17).

Tabela 17. IUGR i prisustvo oligoamniona u studijskoj i kontrolnoj grupi

	Studijska grupa		n=30	Kontrolna grupa		n=20
Prisutan IUGR	19	63,33%	***	0	0,00%	
Prisutan oligoamnion	11	36,67%	**	0	0,00%	

** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

IUGR nešto je prisutniji u podgrupi sa teškom preeklampsijom, a oligoamnion u podgrupi sa lakom preeklampsijom, no bez statistički značajne razlike (Tabela 18).

Tabela 18. IUGR i prisustvo oligoamniona u studijskoj grupi u odnosu na težinu preeklampsije

	Teška preeklampsija n=22		Laka preeklampsija n=8	
Prisutan IUGR	15	68,18%	4	50,00%
Prisutan oligoamnion	7	31,82%	4	50,00%

Prisustvo oligoamniona znatno, ali ne i statistički značajno, veće je u studijskoj grupi sa IUGR (Tabela 19).

Tabela 19. Prisustvo oligoamniona u studijskoj grupi u odnosu na prisustvo IUGR

	Sa IUGR n=19		Bez IUGR n=11	
Prisutan oligoamnion	9	47,37%	2	18,18%

4.9. Povezanost karditokografskog zapisa i prisustva oligoamniona

Na osnovu tabele kontigencije 3×2 utvrđeno je da na zastupljenost tipova CTG zapisa u studijskoj grupi statistički značajno utiče prisustvo oligoamniona ($p < 0,001$) (Tabela 20). Evidentno je da je u odsustvu oligoamniona najviše ispitanica (57,89%) sa normalnim zapisom, a patološki CTG zapis evidentiran je jedino kod ispitanica studijske grupe sa prisutnim oligoamnionom. U

slučajevima sa oligoamnionom CTG zapis u 72,7% odstupa od normalnog (upozoravajući ili patološki).

Tabela 20. Povezanost karditokografskog zapisa i prisustva oligoamniona kod ispitanica studijske grupe

CTG zapis	Prisutan oligoamnion		Odsutan oligoamnion	
Normalan	3	27,27%	11	57,89%
Upozoravajući	5	45,45%	8	42,11%
Patološki	3	27,27%	0	0,00%

*** – $p < 0,001$

4.10. Lokalizacija placente

Nema statistički značajne razlike u zastupljenosti lokalizacija placente između ispitivanih grupa iako je lokalizacija na zadnjem zidu nešto zastupljenija u studijskoj, a na prednjem u kontrolnoj grupi (Tabela 21). U obe grupe najmanja je lokalizacija placente bočno uz nešto veću zastupljenost u studijskoj grupi.

Tabela 21. Lokalizacija placente kod ispitanica studijske i kontrolne grupe

Lokalizacija placente	Studijska grupa n=30		Kontrolna grupa n=20	
Prednji zid	11	36,67%	12	60,00%
Zadnji zid	15	50,00%	7	35,00%
Bočno	4	13,33%	1	5,00%

4.11. Protok kroz aa. uterinae, a. umbilicalis i a. cerebri media

U kontrolnoj grupi svi protoci navedeni u tabeli su uredni. Kod protoka kroz aa. uterinae i a. umbilicalis zastupljenost urednih protoka u kontrolnoj grupi je statistički značajno veća no u studijskoj grupi ($p < 0,01$) (Tabela 22).

Tabela 22. Protok kroz aa. uterinae, a. umbilicalis i a. cerebri media kod ispitanica studijske i kontrolne grupe

Protok kroz aa. Uterinae	Studijska grupa n=30		Kontrolna grupa n=20	
Uredan	21	70,00%	20	100,00% **
Patološki	9	30,00%	0	0,00%
Protok kroz a.umbilicalis				
Uredan	21	70,00%	20	100,00% **
Smanjen protok	6	20,00%	0	0,00%
Odsutan ili reverzan endijastolni protok	3	10,00%	0	0,00%
Protok kroz a. cerebri media				
Uredan	25	83,33%	20	100,00%
Prisutna vazodilatacija	5	16,67%	0	0,00%
Prisutna dekompenzacijska vazokonstrikcija	0	0,00%	0	0,00%

** – $p < 0,01$

U okviru dve podgrupe studijske grupe u odnosu na težinu preeklampsije nije bilo statistički značajnih razlika u protocima kroz aa. uterinae, a. umbilicalis, kao i kroz a. cerebri media, iako su protoci bili nešto lošiji u podgrupi sa teškom formom preeklampsije (Tabela 23). Tako da možemo zaključiti da poremećaj protoka u uteroplacentnoj, fetoplacentnoj i fetalnoj cirkulaciji nije povezan sa težinom preeklampsije.

Tabela 23. Protok kroz aa. uterinae, a. umbilicalis i a. cerebri media u studijskoj grupi u odnosu na težinu preeklampsije

Protok kroz aa. Uterinae	Teška preeklampsija n=22		Laka preeklampsija n=8	
Uredan	15	68,18%	6	75,00%
Patološki	7	31,82%	2	25,00%
Protok kroz a. umbilicalis				
Uredan	15	68,18%	6	75,00%
Smanjen protok	5	22,73%	1	12,50%
Odsutan ili reverzan enddiastolni protok	2	9,09%	1	12,50%
Protok kroz a. cerebri media				
Uredan	18	81,82%	7	87,50%
Prisutna vazodilatacija	4	18,18%	1	12,50%
Prisutna dekompenzacijska vazokonstrikcija	0	0,00%	0	0,00%

Udruženost IUGR i poremećaja protoka u uteroplacentnoj, fetoplacentnoj i fetalnoj cirkulaciji je očigledna, jer su se oni javljali gotovo isključivo u slučajevima preeklampsije udružene sa IUGR (izuzev jednog patološkog protoka kroz uterine arterije u studijskoj grupi bez IUGR, svi ostali protoci su bili uredni u odsustvu IUGR). Statistički značajna razlika između podgrupa postoji samo u zastupljenosti urednog protoka kroz a. umbilicalis ($p < 0,01$) (Tabela 24).

Tabela 24. Protok kroz aa. uterinae, a. umbilicalis i a. cerebri media u studijskoj grupi u odnosu na prisustvo intrauterusnog zastoja u rastu ploda

	Sa IUGR n=19		Bez IUGR n=11	
Protok kroz aa. Uterinae				
Uredan	11	57,89%	10	90,91%
Patološki	8	42,11%	1	9,09%
Protok kroz a.umbilicalis				
Uredan	10	52,63%	11	100,00% **
Smanjen protok	6	31,58%	0	0,00%
Odsutan ili reverzan protok	3	15,79%	0	0,00%
Protok kroz a. cerebri media				
Uredan	14	73,68%	11	100,00%
Prisutna vazodilatacija	5	26,32%	0	0,00%
Prisutna dekompenzacijska vazokonstrikcija	0	0,00%	0	0,00%

** – $p < 0,01$

Na osnovu tabele kontigencije 3×2 utvrđeno je da na zastupljenost tipova CTG zapisa u studijskoj grupi statistički značajno utiče tip protoka kroz aa. uterinae ($p < 0,05$) (Tabela 25). Ako objedinimo upozoravajući i patološki CTG zapis kao zapis koji odstupa od normalnog i svedemo tabelu kontigencije na 2×2 onda nema statistički značajne povezanosti sa tipom protoka kroz aa. uterinae. Očigledno je da se u svim slučajevima patološkog CTG zapisa radilo o prisustvu i patološkog protoka kroz uterine arterije.

Ako smanjen i odsutan protok kroz a. umbilicalis posmatramo kao patološki, i na osnovu tabele kontigencije 3×2 , kao i 2×2 , kada upozoravajući i patološki CTG zapis posmatramo kao odstupajući od normalnog postoji statistički značajna povezanost CTG zapisa i protoka kroz a. umbilicalis ($p < 0,05$), odnosno da patološki protok kroz a. umbilicalis odgovara upozoravajućem ili patološkom CTG zapisu.

I na osnovu tabele kontigencije 3×2 , ali i 2×2 , kada upozoravajući i patološki CTG zapis posmatramo kao odstupajući od normalnog postoji statistički značajna povezanost CTG zapisa i protoka kroz a. cerebri media ($p < 0,05$), odnosno patološki protok kroz a. cerebri media je povezan sa upozoravajućim ili patološkim CTG zapisom.

Tabela 25. Povezanost karditokografskog zapisa i prisustva patološkog protoka kroz aa. uterinae, a. umbilicalis i a. cerebri media u studijskoj grupi

CTG zapis	Protok kroz aa. uterinae					
	Uredan		Patološki			
Normalan	10	47,62%	4	44,44%		
Upozoravajući	11	52,38%	2	22,22%		
Patološki	0	0,00%	3	33,33%		

CTG zapis	Protok kroz a.umbilicalis					
	Uredan		Smanjen		Odsutan	
Normalan	13	61,90%	1	16,67%	0	0,00%
Upozoravajući	7	33,33%	4	66,67%	2	66,67%
Patološki	1	4,76%	1	16,67%	1	33,33%

CTG zapis	Protok kroz a. cerebri media					
	Uredan		Prisutna vazodilatacija		Prisutna dekomezacijska vazokonstrikcija	
Normalan	14	56,00%	0	0,00%	0	0,00%
Upozoravajući	10	40,00%	3	60,00%	0	0,00%
Patološki	1	4,00%	2	40,00%	0	0,00%

4.12. Proteinurija

Vrednost proteinurije u studijskoj grupi je $2,17 \pm 3,58$ g uz medijanu kao meru centralne tendencije od 0,40g i nekoliko ekstremno visokih vrednosti. Po vrednostima proteinurije grupa je izuzetno nehomogena. Nehomogena je i raspodela ispitanica po zastupljenosti lake, srednje teške i teško proteinurije ($p < 0,001$). Većina ispitanica (više od 2/3) je imala laku proteinuriju između 0,3 i 2g (Tabela 26).

Tabela 26. Proteinurija u studijskoj grupi ispitanica

	Studijska grupa n=30	
Proteinurija (g/24h)	2,17± 3,58	0,40
Laka $\geq 0,3-2g$	22	73,33%
Srednje teška $\geq 2-5g$	2	6,67%
Teška proteinurija $\geq 5g$	6	20,00%

*** – $p < 0,001$

Iako je evidentno da je u podgrupi ispitanica sa teškom preeklampsijom veća vrednost proteinurije (ali i izuzetno visoka vrednost standardne devijacije u ovoj podgrupi) u odnosu na ispitanice sa lakom preeklampsijom, nije utvrđena statistički značajna razlika između podgrupa teške i lake preeklampsije. U podgrupi sa teškom preeklampsijom 63,6% ispitanica ima laku proteinuriju (Tabela 27).

Tabela 27. Proteinurija u studijskoj grupi u odnosu na težinu preeklampsije

	Teška preeklampsija n=22		Laka preeklampsija n=8	
Proteinurija (g/24h)	2,81± 4,01	0,57	0,40± 0,10	0,39
Laka $\geq 0,3-2g$	14	63,64%	8	100,00%
Srednje teška $\geq 2-5g$	2	9,09%	0	0,00%
Teška proteinurija $\geq 5g$	6	27,27%	0	0,00%

Vrednost proteinurije u studijskoj grupi sa IUGR statistički je značajno viša no u podgrupi bez IUGR ($p < 0,05$). Laka proteinurija zastupljena je kod svih ispitanica bez IUGR i zastupljenija je u odnosu na podgrupu sa IUGR ($p < 0,05$). Podgrupa u kojoj preeklampsija nije bila udružena sa IUGR nije imala ni jedan slučaj srednje teške i teške proteinurije (Tabela 28).

Tabela 28. Proteinurija u studijskoj grupi u odnosu na prisustvo ili odsustvo intrauterusnog zastoja u rastu ploda

	Sa IUGR n=19		Bez IUGR n=11	
Proteinurija (g/24h)	3,16± 4,22*	0,50	0,45± 0,19	0,36
Laka ≥0,3-2g	11	57,89%	11	100,00%*
Srednje teška ≥2-5g	2	10,53%	0	0,00%
Teška proteinurija ≥5g	6	31,58%	0	0,00%

* – p<0,05

4.13. Koagulacioni status

Patološki koagulacioni status zastupljen je samo kod dve ispitanice, obe iz studijske grupe. Prosečne vrednosti fibrinogena nešto su više u ispitivanoj grupi, kao i učestalost vrednosti iznad referentnih, ali ne i statistički značajno (Tabela 29).

Tabela 29. Koagulacioni status kod ispitanica studijske i kontrolne grupe

Koagulacioni status	Studijska grupa n=30		Kontrolna grupa n=20	
Neizmenjen	28	93,33%	20	100,00%
Patološki	2	6,67%	0	0,00%
Fibrinogen (g/L) (3,7-6,2)	5,92± 1,28	5,80	5,70± 0,74	5,59
Normalne vrednosti	20	66,67%	15	75,00%
Snižene vrednosti	1	3,33%	0	0,00%
Povišene vrednosti	9	30,00%	5	25,00%

Vrednost D-dimera statistički je značajno veća u studijskoj no u kontrolnoj grupi (p<0,05) (Tabela 30). U okviru studijske grupe korelirane su vrednosti D-dimera i dijastolnog pritiska. Kako raspodela obe promenljive odstupa od normalne, Speramanovim koeficijentom linearne korelacije ustanovljena je beznačajna negativna korelacija ovih parametara ($\rho=-0.06$).

Tabela 30. Vrednosti D-dimera u studijskoj i kontrolnoj grupi

	Studijska grupa	n=30	Kontrolna grupa	n=20
D-dimer (ng/ml)	660,07± 658,15*	505,00	447,00± 303,31	369,50

* – p<0,05

Vrednost D-dimera dosta je veća u podgrupi sa teškom preeklampsijom, ali bez statistički značajne razlike u odnosu na grupu sa lakom preeklampsijom (Tabela 31).

Tabela 31. Vrednosti D-dimera u studijskoj grupi u odnosu na težinu preeklampsije

	Teška preeklampsija n=22	Laka preeklampsija n=8
D-dimer (ng/ml)	693,32± 768,18	425,00
		568,63± 105,67
		560,50

Iako je vrednost D-dimera značajno veća u studijskoj podgrupi sa IUGR, usled izuzetno visoke standardne devijacije nema statistički značajne razlike u odnosu na studijsku grupu bez IUGR.

Tabela 32. Vrednosti D-dimera u studijskoj grupi u odnosu na prisustvo IUGR

	Sa IUGR n=19	Bez IUGR n=11
D-dimer (ng/ml)	712,53± 820,99	430,00
		569,45± 169,23
		547,00

4.14. Hematološki parametri

U studijskoj grupi statistički značajno su više vrednosti hematokrita (p<0,05) i koncentracije hemoglobina (p<0,01), a u kontrolnoj grupi broja trombocita (p<0,01) (Tabela 33). Svi hematološki parametri viši su u studijskoj u odnosu na kontrolnu grupu, izuzev trombocita.

Tabela 33. Hematološki parametri u studijskoj i kontrolnoj grupi

Parametar	Studijska grupa n=30		Kontrolna grupa n=20	
Le ($\times 10^9/L$) (5,6-16,9)	9,85 \pm 2,68		9,29 \pm 2,49	
Normalne vrednosti	17	56,67%	20	100,00%
Snižene vrednosti	8	26,67%	0	0,00%
Povišene vrednosti	5	16,67%	0	0,00%
Er ($\times 10^{12}/L$) (2,7-4,43)	4,17 \pm 0,38		4,01 \pm 0,48	
Normalne vrednosti	21	70,00%	18	90,00%
Snižene vrednosti	0	0,00%	0	0,00%
Povišene vrednosti	9	30,00%	2	10,00%
Hb (g/L) (95-150)	121,40 \pm 12,92 ^{**}		108,75 \pm 18,10	
Normalne vrednosti	30	100,00% ^{**}	15	75,00%
Snižene vrednosti	0	0,00%	4	20,00%
Povišene vrednosti	0	0,00%	1	5,00%
HCT (%) (28-40)	36,89 \pm 3,38 [*]		34,28 \pm 5,13	
Normalne vrednosti	27	90,00%	18	90,00%
Snižene vrednosti	0	0,00%	1	5,00%
Povišene vrednosti	3	10,00%	1	5,00%
Tr ($\times 10^9/L$) (146-429)	201,03 \pm 51,52		253,10 \pm 71,87 ^{**}	
Normalne vrednosti	27	90,00%	19	95,00%
Snižene vrednosti	3	10,00%	1	5,00%
Povišene vrednosti	0	0,00%	0	0,00%

* – p<0,05; ** – p<0,01; Navedene referentne vrednosti su za trudnoću normalne vrednosti pojedinih parametara[240]

Nema statistički značajnih razlika hematoloških parametara između podgrupa studijske grupe u odnosu na težinu preklampsije. Sva tri slučaja sniženog broja trombocita bila su u podgrupi sa teškom preklampsijom.

Tabela 34. Hematološki parametri u studijskoj grupi u odnosu na težinu preeklampsije

Parametar	Teška preeklampsija n=22		Laka preeklampsija n=8		
Hb (g/L) (95-150)	120,68± 13,31		123,50	123,38± 12,40	127,00
Normalne vrednosti	22	100,00%		8	100,00%
Snižene vrednosti	0	0,00%		0	0,00%
Povišene vrednosti	0	0,00%		0	0,00%
HCT (%) (28-40)	36,68± 3,53		38,00	37,46± 3,05	37,50
Normalne vrednosti	21	95,45%		6	75,00%
Snižene vrednosti	0	0,00%		0	0,00%
Povišene vrednosti	1	4,55%		2	25,00%
Tr ($\times 10^9/L$) (146-429)	201,23± 58,67		209,50	200,50± 25,86	205,50
Normalne vrednosti	19	86,36%		8	100,00%
Snižene vrednosti	3	13,64%		0	0,00%
Povišene vrednosti	0	0,00%		0	0,00%

Navedene referentne vrednosti su za trudnoću normalne vrednosti pojedinih parametara[240]

Uvidom u podatke iz tabele 35. evidentno je da nema statistički značajnih razlika hematoloških parametara između podgrupa studijske grupe u odnosu na prisustvo IUGR.

Tabela 35. Hematološki parametri u studijskoj grupi u odnosu na prisustvo IUGR

Parametar	Sa IUGR n=19		Bez IUGR n=11		
Hb (g/L) (95-150)	121,37± 11,88	122,00	121,45± 15,15	128,00	
Normalne vrednosti	19	100,00%	11	100,00%	
Snižene vrednosti	0	0,00%	0	0,00%	
Povišene vrednosti	0	0,00%	0	0,00%	
HCT (%) (28-40)	36,78± 3,05	38,00	37,06± 4,04	38,00	
Normalne vrednosti	18	94,74%	9	81,82%	
Snižene vrednosti	0	0,00%	0	0,00%	
Povišene vrednosti	1	5,26%	2	18,18%	
Tr (x10 ⁹ /L) (146-429)	202,11± 55,54	208,00	199,18± 46,27	202,11	
Normalne vrednosti	17	89,47%	10	90,91%	17
Snižene vrednosti	2	10,53%	1	9,09%	2
Povišene vrednosti	0	0,00%	0	0,00%	0

Navedene referentne vrednosti su za trudnoću normalne vrednosti pojedinih parametara[240]

4.15. Laboratorijsko-biohemijski parametri hepatograma

U studijskoj grupi statistički značajno su više vrednosti AST, ALT, γ -GT ($p < 0,01$) i LDH ($p < 0,001$) u odnosu na kontrolnu grupu, a niže vrednosti albumina ($p < 0,01$) i ukupnog bilirubina ($p < 0,001$) (Tabela 36).

Odstupanje vrednosti ukupnih proteina od referentnih statistički je značajno češće u studijskoj no u kontrolnoj grupi za ukupne proteine u serumu ($p < 0,05$). Vrednosti više od referentnih u ispitivanoj grupi zabeležene su za AST u 6,67% slučajeva, za ALT u 3,33%, za direktni bilirubin u 10,00% i LDH u 16,67% slučajeva ispitivane grupe.

Tabela 36. Laboratorijsko-biohemijski parametri hepatograma u studijskoj i kontrolnoj grupi

Parametar	Studijska grupa	n=30	Kontrolna grupa	n=20
AST (U/L) (10-37)	23,63± 8,57**	21,00	18,26± 6,24	17,45
Normalne vrednosti	28	93,33%	20	100,00%
Snižene vrednosti	0	0,00%	0	0,00%
Povišene vrednosti	2	6,67%	0	0,00%
ALT (U/L) (10-42)	18,51± 7,75**	16,30	12,28± 5,03	9,65
Normalne vrednosti	27	90,00%	9	45,00%
Snižene vrednosti	2	6,67%	11	55,00%
Povišene vrednosti	1	3,33%	0	0,00%
LDH (U/L) (82-524)	467,97± 229,61***	416,30	308,07± 80,04	304,50
Normalne vrednosti	25	83,33%	20	100,00%
Snižene vrednosti	0	0,00%	0	0,00%
Povišene vrednosti	5	16,67%	0	0,00%
γ-GT (U/L) (7-55)	12,60± 5,24**	10,45	8,71± 3,80	7,45
Normalne vrednosti	27	90,00%	13	65,00%
Snižene vrednosti	3	10,00%	7	35,00%
Povišene vrednosti	0	0,00%	0	0,00%
Ukupni bilirubin (μmol/L) (1,7-18,8)	6,34± 2,74	5,95	9,69± 3,55***	8,75
Normalne vrednosti	30	100,00%	20	100,00%
Snižene vrednosti	0	0,00%	0	0,00%
Povišene vrednosti	0	0,00%	0	0,00%
Direktni bilirubin (μmol/L) (0-1,7)	0,94± 0,48	0,80	1,37± 0,60**	1,10
Normalne vrednosti	27	90,00%	14	70,00%
Snižene vrednosti	0	0,00%	0	0,00%
Povišene vrednosti	3	10,00%	6	30,00%
Ukupni prot. u serumu (g/L) (56-67)	59,67± 7,06	59,10	61,39± 3,76	61,40
Normalne vrednosti	16	53,33%	17	85,00%
Snižene vrednosti	10	33,33%	1	5,00%
Povišene vrednosti	4	13,33%	2	10,00%
Albumini (g/L) (23-42)	30,32± 4,37	29,75	33,34± 2,32**	33,60
Normalne vrednosti	29	96,67%	20	100,00%
Snižene vrednosti	1	3,33%	0	0,00%
Povišene vrednosti	0	0,00%	0	0,00%

* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001; Navedene referentne vrednosti su za trudnoću normalne vrednosti pojedinih parametara[240]

Iako su u studijskoj grupi sa teškom preeklampsijom znatno više vrednosti AST, ALT, LDH i γ -GT ipak nema statistički značajne razlike u odnosu na podgrupu sa lakom preeklampsijom (Tabela 37). Razlog sa ovo su relativno velike vrednosti standardnih devijacija i relativno mali uzorci. Ukupni proteini i albumini su bili samo za nijansu niži u grupi sa teškom preeklampsijom.

Tabela 37. Laboratorijsko-biohemijski parametri hepatograma u studijskoj grupi u odnosu na težinu preeklampsije

Parametar	Teška preeklampsija n=22		Laka preeklampsija n=8	
AST (U/L) (10-37)	25,13± 8,68		19,50± 7,19	
Normalne vrednosti	20	90,91%	8	100,00%
Snižene vrednosti	0	0,00%	0	0,00%
Povišene vrednosti	2	9,09%	0	0,00%
ALT (U/L) (10-42)	18,97± 7,92		17,25± 7,63	
Normalne vrednosti	20	90,91%	7	87,50%
Snižene vrednosti	1	4,55%	1	12,50%
Povišene vrednosti	1	4,55%	0	0,00%
LDH (U/L) (82-524)	507,26± 251,53		359,90± 102,04	
Normalne vrednosti	17	77,27%	8	100,00%
Snižene vrednosti	0	0,00%	0	0,00%
Povišene vrednosti	5	22,73%	0	0,00%
γ -GT (U/L) (7-55)	13,20± 5,31		10,95± 5,02	
Normalne vrednosti	21	95,45%	6	75,00%
Snižene vrednosti	1	4,55%	2	25,00%
Povišene vrednosti	0	0,00%	0	0,00%
Ukupni prot. u serumu (g/L) (56-67)	59,44± 7,68		60,30± 5,38	
Normalne vrednosti	10	45,45%	6	75,00%
Snižene vrednosti	9	40,91%	1	12,50%
Povišene vrednosti	3	13,64%	1	12,50%
Albumini (g/L) (23-42)	30,30± 4,79		30,38± 3,17	
Normalne vrednosti	21	95,45%	8	100,00%
Snižene vrednosti	1	4,55%	0	0,00%
Povišene vrednosti	0	0,00%	0	0,00%

Navedene referentne vrednosti su za trudnoću normalne vrednosti pojedinih parametara[240]

U studijskoj grupi sa IUGR statistički značajno su veće vrednosti LDH ($p<0,05$) i γ -GT ($p<0,01$) (Tabela 38). U studijskoj grupi bez IUGR vrednosti proteina u serumu statistički značajno su bile češće u referentnim granicama ($p<0,05$).

Tabela 38. Laboratorijsko-biohemijski parametri hepatograma u studijskoj grupi u odnosu na prisustvo intrauterusnog zastoja u rastu ploda

Parametar	Sa IUGR n=19		Bez IUGR n=11	
AST (U/L) (10-37)	25,52± 9,20	21,00	20,35± 6,49	20,00
Normalne vrednosti	17	89,47%	11	100,00%
Snižene vrednosti	0	0,00%	0	0,00%
Povišene vrednosti	2	10,53%	0	0,00%
ALT (U/L) (10-42)	19,18± 7,31	18,00	17,35± 8,70	14,00
Normalne vrednosti	18	94,74%	9	81,82%
Snižene vrednosti	0	0,00%	2	18,18%
Povišene vrednosti	1	5,26%	0	0,00%
LDH (U/L) (82-524)	521,97± 270,76*	479,40	374,69± 76,26	366,20
Normalne vrednosti	14	73,68%	11	100,00%
Snižene vrednosti	0	0,00%	0	0,00%
Povišene vrednosti	5	26,32%	0	0,00%
γ -GT (U/L) (7-55)	14,41± 5,31**	13,60	9,47± 3,46	8,60
Normalne vrednosti	18	94,74%	9	81,82%
Snižene vrednosti	1	5,26%	2	18,18%
Povišene vrednosti	0	0,00%	0	0,00%
Ukupni prot. u serumu (g/L) (56-67)	60,12± 8,42	60,60	58,88± 3,97	58,50
Normalne vrednosti	7	36,84%	9	81,82% *
Snižene vrednosti	8	42,11%	2	18,18%
Povišene vrednosti	4	21,05%	0	0,00%
Albumini (g/L) (23-42)	30,13± 4,96	29,00	30,65± 3,28	30,10
Normalne vrednosti	18	94,74%	11	100,00%
Snižene vrednosti	1	5,26%	0	0,00%
Povišene vrednosti	0	0,00%	0	0,00%

* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; Navedene referentne vrednosti su za trudnoću normalne vrednosti pojedinih parametara[240]

4.16. Laboratorijsko-biohemijski parametri lipidnog statusa

U studijskoj grupi statistički značajno su više vrednosti i ukupnog holesterola ($p<0,001$) i triglicerida ($p<0,01$). Odstupanje ispitivanih parametara lipidnog statusa od referentnih vrednosti veće je u studijskoj no u kontrolnoj grupi, a kao statistički značajno pokazalo se veće prisustvo ispitanica sa vrednostima holesterola iznad referentnih vrednosti u studijskoj grupi ($p<0,05$) (Tabela 39).

Tabela 39. Laboratorijsko-biohemijski parametri lipidnog statusa u studijskoj i kontrolnoj grupi

Parametar	Studijska grupa	n=30	Kontrolna grupa	n=20
Ukupni HOL (mmol/L) (5,67-9,04)	8,18± 1,75***	8,73	6,40± 1,82	6,00
Normalne vrednosti	15 50,00%		12 60,00%	
Snižene vrednosti	4 13,33%		7 35,00%	
Povišene vrednosti	11 36,67%	*	1 5,00%	
TGL (mmol/L) (1,5-5,1)	4,07± 1,17**	4,00	3,08± 0,99	2,94
Normalne vrednosti	23 76,67%		19 95,00%	
Snižene vrednosti	0 0,00%		0 0,00%	
Povišene vrednosti	7 23,33%		1 5,00%	

* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$; Navedene referentne vrednosti su za trudnoću normalne vrednosti pojedinih parametara[240]

Nema statistički značajnih razlika parametara lipidnog statusa između podgrupa studijske grupe u odnosu na težinu preeklampsije (Tabela 40).

Tabela 40. Laboratorijsko-biohemijski parametri lipidnog statusa u studijskoj grupi u odnosu na težinu preeklampsije

Parametar	Teška preeklampsija n=22		Laka preeklampsija n=8	
	Broj	Postotak	Broj	Postotak
Ukupni HOL (mmol/L) (5,67-9,04)	8,02± 1,60	8,42	8,64± 2,17	9,13
Normalne vrednosti	12	54,55%	3	37,50%
Snižene vrednosti	3	13,64%	1	12,50%
Povišene vrednosti	7	31,82%	4	50,00%
TGL (mmol/L) (1,5-5,1)	4,05± 1,15	3,94	4,12± 1,32	4,15
Normalne vrednosti	18	81,82%	5	62,50%
Snižene vrednosti	0	0,00%	0	0,00%
Povišene vrednosti	4	18,18%	3	37,50%

Navedene referentne vrednosti su za trudnoću normalne vrednosti pojedinih parametara[240]

U studijskoj grupi sa IUGR statistički značajno je veća vrednost ukupnog holesterola u odnosu na slučajeve preeklampsije koja nije bila udružena sa IUGR ($p<0,01$) (Tabela 41).

Tabela 41. Laboratorijsko-biohemijski parametri lipidnog statusa u studijskoj grupi u odnosu na prisustvo intrauterusnog zastoja u rastu ploda

Parametar	Sa IUGR n=19		Bez IUGR n=11	
	Broj	Postotak	Broj	Postotak
Ukupni HOL (mmol/L) (5,67-9,04)	8,84± 1,44**	8,92	7,05± 1,72	6,10
Normalne vrednosti	9	47,37%	6	54,55%
Snižene vrednosti	1	5,26%	3	27,27%
Povišene vrednosti	9	47,37%	2	18,18%
TGL (mmol/L) (1,5-5,1)	3,99± 1,14	3,94	4,21± 1,26	4,10
Normalne vrednosti	16	84,21%	7	63,64%
Snižene vrednosti	0	0,00%	0	0,00%
Povišene vrednosti	3	15,79%	4	36,36%

** – $p<0,01$; Navedene referentne vrednosti su za trudnoću normalne vrednosti pojedinih parametara[240]

Nije bilo statistički značajne razlike između ispitivanih grupa u vrednostima parametara elektrolitnog statusa, kao ni u zastupljenosti ispitanica sa vrednostima ovih parametara koje su izvan referentnih vrednosti.

4.17. Ostali laboratorijsko-biohemijski parametri

Vrednosti svih laboratorijsko-biohemijskih parametara prikazanih u tabeli 42. veće su u studijskoj grupi, a statistički značajno veće su vrednosti uree ($p<0,01$), kreatinina i urata ($p<0,001$). Broj ispitanica sa vrednostima višim od referentnih veći je u studijskoj grupi za urate ($p<0,05$).

Tabela 42. Ostali laboratorijsko-biohemijski parametri u studijskoj i kontrolnoj grupi

Parametar	Studijska grupa n=30		Kontrolna grupa n=20			
Gly (mmol/L) (4,0-4,3)	4,45± 0,89		4,05	4,22± 0,48	4,25	
Normalne vrednosti	4	13,33%		6	30,00%	
Snižene vrednosti	13	43,33%		6	30,00%	
Povišene vrednosti	13	43,33%		8	40,00%	
Urea (mmol/L) (2,5-7,5)	3,85± 1,68**		3,40	2,59± 0,80	2,45	
Normalne vrednosti	25	83,33%	*	10	50,00%	
Snižene vrednosti	4	13,33%		10	50,00%	
Povišene vrednosti	1	3,33%		0	0,00%	
Kreatinin (µmol/L) (53-115)	71,62± 9,81***		70,85	62,32± 6,80	61,70	
Normalne vrednosti	30	100,00%		19	95,00%	
Snižene vrednosti	0	0,00%		1	5,00%	
Povišene vrednosti	0	0,00%		0	0,00%	
Urati (µmol/L) (184-375)	329,38± 82,03***		327,35	232,02± 39,58	225,15	
Normalne vrednosti	19	63,33%		19	95,00%	*
Snižene vrednosti	2	6,67%		1	5,00%	
Povišene vrednosti	9	30,00%		0	0,00%	
CRP (mg/L) (0,4-8,1)	6,59± 3,73		6,15	5,20± 4,23	3,25	
Normalne vrednosti	20	66,67%		17	85,00%	
Snižene vrednosti	1	3,33%		0	0,00%	
Povišene vrednosti	9	30,00%		3	15,00%	

* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$; Navedene referentne vrednosti su za trudnoću normalne vrednosti pojedinih parametara[240]

Nešto veće vrednosti urata i CRP-a su u podgrupi studijske grupe sa teškom preeklampsijom, ali ne i statistički značajno veće u odnosu na podgrupu sa lakom preeklampsijom (Tabela 43).

Tabela 43. Ostali laboratorijsko-biohemijski parametri u studijskoj grupi u odnosu na težinu preeklampsije

Parametar	Teška preeklampsija n=22		Laka preeklampsija n=8	
	Urati (μmol/L) (184-375)	338,68± 83,40		335,15 303,83± 77,43 290,50
Normalne vrednosti	13	59,09%	6	75,00%
Snižene vrednosti	1	4,55%	1	12,50%
Povišene vrednosti	8	36,36%	1	12,50%
CRP (mg/L) (0,4-8,1)	6,87± 4,09		6,40 5,80± 2,55 6,00	
Normalne vrednosti	13	59,09%	7	87,50%
Snižene vrednosti	1	4,55%	0	0,00%
Povišene vrednosti	8	36,36%	1	12,50%

Navedene referentne vrednosti su za trudnoću normalne vrednosti pojedinih parametara[240]

U studijskoj grupi sa IUGR statistički je značajno veća vrednost urata ($p<0,05$) (Tabela 44). Veći je i CRP, ali ne statistički značajno u odnosu na podgrupu bez IUGR. Zastupljenost CRP u okviru referentnih vrednosti veća je u podgrupi bez IUGR ($p<0,05$).

Tabela 44. Ostali laboratorijsko-biohemijski parametri u studijskoj grupi u odnosu na prisustvo intrauterusnog zastoja u rastu ploda

Parametar	Sa IUGR n=19		Bez IUGR n=11	
	Urati (μmol/L) (184-375)	355,94± 78,37*		345,40 283,52± 69,34 283,00
Normalne vrednosti	11	57,89%	8	72,73%
Snižene vrednosti	0	0,00%	2	18,18%
Povišene vrednosti	8	42,11%	1	9,09%
CRP (mg/L) (0,4-8,1)	6,89± 4,20		6,20 6,06± 2,87 6,10	
Normalne vrednosti	10	52,63%	10	90,91% *
Snižene vrednosti	1	5,26%	0	0,00%
Povišene vrednosti	8	42,11%	1	9,09%

* – $p<0,05$; Navedene referentne vrednosti su za trudnoću normalne vrednosti pojedinih parametara[240]

4.18. Porodajna telesna masa, dužina, Apgar skor i pol novorođenčadi

Porodajna telesna masa, telesna dužina, kao i Apgar skor u 1. i 5. minutu statistički su značajno niži u studijskoj grupi, uz maksimalni nivo statističke značajnosti ($p < 0,001$) (Tabela 45). Nema statistički značajne razlike u zastupljenosti polova novorođenčadi.

Tabela 45. Porodajna telesna masa, dužina, Apgar skor i pol novorođenčadi u studijskoj i kontrolnoj grupi

Parametar novorođenčeta	Studijska grupa	n=30	Kontrolna grupa	n=20
TM (g)	2374,33± 849,02	2225,00	3425,00± 451,46 ^{***}	3475,00
TD (cm)	46,70± 5,15	46,50	52,65± 2,13 ^{***}	53,00
Apgar skor u 1. min	7,53± 1,57	8,00	8,80± 0,41 ^{***}	9,00
Apgar skor u 5. min	8,10± 0,99	8,00	8,95± 0,22 ^{***}	9,00
Pol: ženski muški	15 50,00%	15 50,00%	12 60,00%	8 40,00%

*** – $p < 0,001$

Porodajna telesna masa, telesna dužina, kao i Apgar skori u 1. i 5. minutu ne razlikuju se statistički između podgrupa definisanih na osnovu težine preeklampsije iako je porodajna telesna masa bila dosta manja u podgrupi sa teškom preeklampsijom.

Tabela 46. Porodajna telesna masa, dužina i Apgar skor novorođenčadi u studijskoj grupi u odnosu na težinu preeklampsije

Parametar novorođenčeta	Teška preeklampsija n=22	Laka preeklampsija n=8
TM (g)	2244,55± 773,20	2100,00
TD (cm)	46,36± 5,09	46,50
Apgar skor u 1. min	7,68± 1,17	8,00
Apgar skor u 5. min	8,14± 0,71	8,00

Porodajna telesna masa i telesna dužina statistički su značajno niži u studijskoj grupi sa IUGR ($p < 0,001$), kao i Apgar skor u 1. minutu ($p < 0,05$). I Apgar skor u 5. minutu je niži u navedenoj podgrupi u odnosu na slučajeve preeklampsije koji nisu bili udruženi sa IUGR, ali ne i statistički značajno.

Tabela 47. Porodajna telesna masa, dužina i Apgar skor novorođenčadi u studijskoj grupi u odnosu na prisustvo intrauterusnog zastoja u rastu ploda

Parametar novorođenčeta	Sa IUGR n=19		Bez IUGR n=11	
TM (g)	1848,95± 447,80	1800,00	3281,82± 546,93 ^{***}	3400,00
TD (cm)	43,63± 3,40	43,00	52,00± 2,68 ^{***}	53,00
Apgar skor u 1. min	7,16± 1,64	8,00	8,18± 1,25 [*]	9,00
Apgar skor u 5. min	7,89± 0,99	8,00	8,45± 0,93	9,00

* – p<0,05; *** – p<0,001

4.19. Laboratorijsko-biohemijski i hematološki parametri novorođenčadi

Kod novorođenčadi studijske grupe statistički značajno su više vrednosti HCT i Hb (p<0,001), a statistički značajno niže vrednosti neonatalne glikemije i trombocita u odnosu na kontrolnu grupu (p<0,05). Odstupanje HCT od referentnih vrednosti je statistički značajno češće u studijskoj no u kontrolnoj grupi (p<0,01). Policitemično (sa hematokritom ≥ 65), je čak 60% novorođenčadi studijske grupe, dok ih u kontrolnoj grupi nije bilo (p<0,001) (Tabela 48).

Tabela 48. Laboratorijsko-biohemijski i hematološki parametri novorođenčadi u studijskoj i kontrolnoj grupi

Lab-biohem. parametar neonatusa	Studijska grupa	n=30	Kontrolna grupa	n=20
Neonatalna Gly (mmol/L)	2,49± 1,13	2,30	3,27± 1,07*	3,40
Normalne vrednosti	19 63,33%		17 85,00%	
Hipoglikemija (≤ 2,0)	11 36,67%		3 15,00%	
CRP neonatusa (mg/L) (0-7,0)	4,69± 5,36	2,40	3,98± 3,89	2,75
Normalne vrednosti	24 80,00%		16 80,00%	
Povišene vrednosti	6 20,00%		4 20,00%	
Er (x 10 ¹² /L) (4,7-5,8)	6,58± 0,87	6,40	6,24± 0,61	6,20
Normalne vrednosti	3 10,00%		3 15,00%	
Snižene vrednosti	1 3,33%		1 5,00%	
Povišene vrednosti	26 86,67%		16 80,00%	
Le (x 10 ⁹ /L) (9,0-19,0)	15,92± 7,96	12,65	17,27± 7,30	15,30
Normalne vrednosti	21 70,00%		15 75,00%	
Snižene vrednosti	1 3,33%		0 0,00%	
Povišene vrednosti	8 26,67%		5 25,00%	
HCT (%) (51-59)	65,86± 6,70***	68,00	56,72± 3,94	57,00**
Normalne vrednosti	7 23,33%		14 70,00%	
Snižene vrednosti	0 0,00%		1 5,00%	
Povišene vrednosti	23 76,67%		5 25,00%	
Policitemija (HCT≥65)	18 60,00%	***	0 0,00%	
Hb (g/dL) (11,0-18,0)	15,24± 4,03***	13,89	11,69± 1,15	11,76
Normalne vrednosti	23 76,67%		15 75,00%	
Snižene vrednosti	1 3,33%		5 25,00%	
Povišene vrednosti	6 20,00%		0 0,00%	
Tr (x10 ⁹ /L) (150-350)	168,60± 32,25	162,50	189,50± 22,02*	187,50
Normalne vrednosti	25 83,33%		20 100,00%	
Snižene vrednosti	5 16,67%		0 0,00%	
Povišene vrednosti	0 0,00%		0 0,00%	

* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001

Utvrđena je nešto niža vrednost neonatalne glikemije, veća zastupljenost hipoglikemije, viša vrednost hematokrita i zastupljenost policitemije u podgrupi sa teškom formom preeklampsije, ali bez statistički značajne razlike u odnosu na podgrupu sa lakom

preeklampsijom. Zapaža se da je hematokrit u okviru referentnih vrednosti znatno zastupljeniji u podgrupi sa lakom preeklampsijom.

Kod novorođenčadi studijske podgrupe sa IUGR niže su prosečne vrednosti glikemije i veća zastupljenost neonatalne hipoglikemije kao i udela novorođenčadi sa povišenim vrednostima hematokrita, ali ne i statistički značajno u odnosu na novorođenčad studijske grupe bez IUGR (Tabela 49).

Tabela 49. Laboratorijsko-biohemijski parametri novorođenčadi u studijskoj grupi u odnosu na prisustvo intrauterusnog zastoja u rastu ploda

Lab-biohem. parametar neonatusa	Sa IUGR n=19		Bez IUGR n=11	
Neonatalna Gly (mmol/L)	2,24± 1,09	2,20	2,94± 1,11	3,20
Normalne vrednosti	10	52,63%	9	81,82%
Hipoglikemija ($\leq 2,0$)	9	47,37%	2	18,18%
HCT (%) (51-59)	65,71± 5,00	68,00	66,11± 9,21	68,00
Normalne vrednosti	3	15,79%	4	36,36%
Snižene vrednosti	0	0,00%	0	0,00%
Povišene vrednosti	16	84,21%	7	63,64%
Policitemija (HCT \geq 65)	11	57,89%	7	63,64%

4.20. Morbiditet novorođenčadi

Perinatalna infekcija je nešto zastupljenija u kontrolnoj grupi, ali ne i statistički značajno u odnosu na studijsku. Respiratorni distress sindrom (RDS) i intrakranijalna hemoragija (HIC) nisu bili prisutni u kontrolnoj grupi, a hipoksično-ishemična encefalopatija ni kod novorođenčadi studijske grupe. RDS je prisutan u 26,67% novorođenčadi studijske grupe što je statistički značajno više no u kontrolnoj gupi ($p < 0,05$). Neonatalna asfiksija statistički je zastupljenija u studijskoj grupi (u 30% slučajeva) u odnosu na kontrolnu grupu, kod koje je nije ni bilo ($p < 0,01$). U pogledu pojave mekonijalne plodove vode nije bilo statistički značajne razlike (Tabela 50).

Tabela 50. Morbiditet novorođenčadi i prisustvo mekonijuma u plodovoj vodi u studijskoj i kontrolnoj grupi

Morbiditet neonatusa		Studijska grupa n=30	Kontrolna grupa n=20
Perinatalna infekcija		7 23,33%	6 30,00%
Respiratorni distres sindrom (RDS)		8 26,67% *	0 0,00%
Intrakranijalna hemoragija (HIC)		2 6,67%	0 0,00%
Hipoksično-ishemična encefalopatija		0 0,00%	0 0,00%
Neonatalna asfiksija	Odsutna	21 70,00%	20 100,00% **
	Laka	4 13,33%	0 0,00%
	Srednje teška	4 13,33%	0 0,00%
	Teška	1 3,33%	0 0,00%
Mekonijum u plodovoj vodi		4 13,33%	2 10,00%

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$

Iako je neonatalna asfiksija bila nešto češća u podgrupi sa teškom formom preeklampsije (31,82% u odnosu na 25,00%), između podgrupa teške i lake preeklampsije u okviru studijske grupe nema statistički značajnih razlika u zastupljenosti i tipovima neonatalne asfiksije, kao ni u zastupljenosti prisustva mekonijuma u plodovoj vodi.

Perinatalna infekcija, respiratorni distres sindrom i prisustvo neonatalne asfiksije zastupljeniji su u podgrupi sa IUGR. Statistički značajnih razlika nema. Najveća razlika u prisustvu navedenih karakteristika je u slučaju RDS koji je prisutan u 36,84% u studijskoj grupi sa IUGR, dok je u grupi bez IUGR prisutan u 9,09%, dok je neonatalna asfiksija u grupi preeklampsije sa IUGR bila prisutna u 36,84%, a u grupi bez zastoja u rastu u 18,18% slučajeva (Tabela 51).

Tabela 51. Morbiditet novorođenčadi i prisustvo mekonijuma u plodovoj vodi u studijskoj grupi u odnosu na prisustvo intrauterusnog zastoja u rastu ploda

Morbiditet neonatusa		Sa IUGR n=19		Bez IUGR n=11	
Perinatalna infekcija		5	26,32%	2	18,18%
Respiratorni distress sindrom (RDS)		7	36,84%	1	9,09%
Intrakranijalna hemoragija (HIC)		1	5,26%	1	9,09%
Hipoksično-ishemična encefalopatija		0	0,00%	0	0,00%
Neonatalna asfiksija	Odsutna	12	63,16%	9	81,82%
	Laka	3	15,79%	1	9,09%
	Srednje teška	3	15,79%	1	9,09%
	Teška	1	5,26%	0	0,00%
Mekonijum u plodovoj void		2	10,53%	2	18,18%

4.21. Karakteristike kardiotokografskog zapisa i perinatalni ishod

Apgar skor u 1. minutu statistički značajno zavisi od tipa CTG nalaza i smanjuje se sa nepovoljnijim kardiotokografskim zapisima (Kruskal-Wallis test – $p < 0,01$). Najviši je kod normalnog, nešto niži kod upozoravajućeg, a mnogo niži kod patološkog CTG zapisa (Tabela 52).

Tabela 52. Povezanost kardiotokografskog zapisa i vrednosti Apgar skora u 1. minuti u studijskoj grupi

CTG zapis	Apgar skor u 1. minutu		
	X ± SD	Me	N
Normalan	8,14 ± 1,10	8,00	14
Upozoravajući	7,54 ± 1,05	8,00	13
Patološki	4,67 ± 2,52	5,00	3

Iz tabele kontigencije 3x4 utvrđena je statistički značajna povezanost CTG zapisa i neonatalne asfiksije ($p < 0,05$). Evidentno je da je u odsustvu neonatalne asfiksije CTG zapis najčešće normalan. Kod jedinog slučaja sa teškom neonatalnom asfiksijom, CTG zapis je bio patološki.

Tabela 53. Karditokografski zapis u odnosu na neonatalnu asfiksiju u studijskoj grupi

CTG zapis	Neonatalna asfiksija							
	Odsutna n=21		Laka n=4		Srednje teška n=4		Teška n=1	
Normalan	12	57,14%	1	25,00%	1	25,00%	0	0,00%
Upozoravajući	9	42,86%	2	50,00%	2	50,00%	0	0,00%
Patološki	0	0,00%	1	25,00%	1	25,00%	1	100,00%

Nije bilo statistički značajne povezanosti prisustva mekonijuma u plodovoj vodi i CTG zapisa. Razlog može da bude i u malom broju ispitanica uopšte, a posebno u malom broj ispitanica sa prisutnim mekonijumom u plodovoj vodi.

4.22. Karakteristike placente i pupčanika

Kod novorođenčadi studijske grupe statistički je značajno niža masa placente ($p < 0,001$), kao i vrednost prvog dijametra ($p < 0,05$), dok su vrednosti drugog dijametra i debljine placente manje, ali ne i statistički značajno u odnosu na kontrolnu grupu (Tabela 54). Ablacija placente i prisustvo retroplacentnog hematoma evidentirani su samo kod dve (6,67%) ispitanice studijske grupe. Okrugao do ovalan oblik placente i normalan nalaz, tj. 3 krvna suda pupčanika prisutni su kod svih ispitanica obe grupe, a takođe nema ispitanica sa trombozom i prisustvom čvora pupčanika. Dužina pupčanika je nešto manja, a prečnik pupčanika statistički značajno manji u ispitanjoj u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0,05$). Diskoloracija pupčanika i plodovih ovoja u žuto-zelenu bila je prisutna kod 13,33% slučajeva studijske i 5,00% slučajeva kontrolne grupe. Iako u raspodeli ispitanica po mestu insercije pupčanika nije utvrđena statistički značajna raspodela između grupa, zapaža se dosta veće odstupanje od centralne insercije u studijskoj grupi (56,67%) u odnosu na 30,00% u kontrolnoj grupi, dok su marginalna i velamentozna insercija sa zastupljenostima od 13,33% i 3,33% respektivno, prisutni samo u studijskoj grupi (Tabela 54).

Tabela 54. Karakteristike placente i pupčanika u studijskoj i kontrolnoj grupi

Parametri placente i pupčanika	Studijska grupa	n=30	Kontrolna grupa	n=20
Ablacija placente	2	6,67%	0	0,00%
Masa placente (g)	437,67± 118,34	405,00	585,50± 82,11 ^{***}	580,00
Prvi dijametar placente (cm)	16,67± 3,42	16,00	18,85± 2,76 [*]	18,50
Drugi dijametar placente (cm)	15,17± 3,15	15,00	16,60± 3,14	16,00
Debljina placente (cm)	3,03± 0,83	3,00	3,44± 0,78	3,50
Okrugao do ovalan oblik placente	30	100,00%	20	100,00%
Dužina pupčanika (cm)	54,60± 10,35	54,50	57,85± 7,90	58,00
Prečnik pupčanika (cm)	1,62± 0,38	1,75	1,87± 0,31 [*]	1,80
Tri krvna suda pupčanika	30	100,00%	20	100,00%
Tromboza pupčanika	0	0,00%	0	0,00%
Prisustvo čvora pupčanika	0	0,00%	0	0,00%
Diskoloracija pupčanika i plodovih ovoja u žuto/zeleno	4	13,33%	1	5,00%
Insercija pupčanika				
Centralna	13	43,33%	14	70,00%
Paracentalna	12	40,00%	6	30,00%
Marginalna	4	13,33%	0	0,00%
Velamentozna	1	3,33%	0	0,00%

* – p<0,05; *** – p<0,001

Hipermaturitet vilusa, kao i patološki HP nalaz biopsija placentnog ležišta statistički su daleko zastupljeniji u studijskoj u odnosu na kontrolnu grupu (p<0,001) (Tabela 55).

Tabela 55. Karakteristike histopatološkog nalaza placente i placentnog ležišta u studijskoj i kontrolnoj grupi

HP nalaz	Studijska grupa	n=30	Kontrolna grupa	n=20
Prisutan hipermaturitet vilusa	19	63,33% ^{***}	1	5,00%
Patološki HP nalaz bipsija placentnog ležišta	19	63,33% ^{***}	1	5,00%

*** – p<0,001

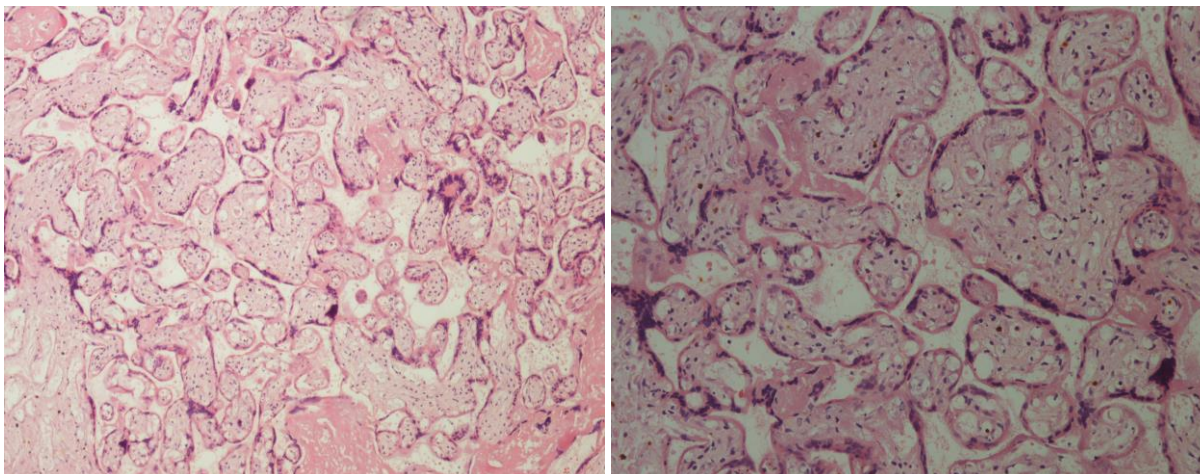
Iako je masa placente nešto niža i hiper maturitet vilusa znatno zastupljeniji u podgrupi sa teškom preeklampsijom, a patološki HP nalaz biopsija placentnog ležišta u podgrupi sa lakom preeklampsijom, nisu utvrđene statistički značajne razlike između podgrupa (Tabela 56).

Tabela 56. Karakteristike placente i histopatološki nalaz u studijskoj grupi u odnosu na težinu preeklampsije

Parametri placente i pupčanika	Teška preeklampsija n=22		Laka preeklampsija n=8	
Ablacija placente	1	4,55%	1	12,50%
Masa placente (g)	436,36± 120,81	395,00	441,25± 119,22	485,00
Hiper maturitet vilusa	16	72,73%	3	37,50%
Patološki HP nalaz biopsija placentnog ležišta	12	54,55%	7	87,50%

Kod novorođenčadi studijske grupe sa IUGR statistički je značajno manja masa placente ($p<0,001$), debljina placente ($p<0,01$), kao i prečnik pupčanika ($p<0,05$). Nema razlike u raspodeli mesta insercije pupčanika između ovih podgrupa studijske grupe (Tabela 57).

Hiper maturitet vilusa je statistički daleko zastupljeniji u studijskoj grupi sa IUGR u odnosu na grupu bez zastoja ($p<0,05$), dok u zastupljenosti patoloških HP nalaza biopsija placentnog ležišta nema razlike. HP Slike 3. i 4. prikazuju hiper maturitet vilusa posteljice. Prisutna je izmenjenost terminalnih vilusa u smislu da su oni izduženi, manjeg dijametra, slabije vaskularizovani do avaskularni (kao posledica tromboze njihovih krvnih sudova), uvećanih nukleusa sinciotrofoblasta, zadebljale bazalne lamine, sa povećanim stromalnim depozitima kolagena, povećan je broj sincicijalnih čvorića (tangencijalni preseki vilusa nepravilnog oblika, iako ih je većina artefakt, njihova evaluacija je korisna, jer oni predstavljaju karakteristiku deformacije terminalnih vilusa i ukazuju na poremećaj perfuzije).



Slike 3 i 4. Prisutan hiperaturitet placentnih vilusa, oni su izvijugani, većim delom avaskularni sa mnoštvom sincicijalnih čvorića (Slika 3. HEx100; Slika 4. HEx200)

Tabela 57. Karakteristike placente i pupčanika i histopatološki nalaz u studijskoj grupi u odnosu na prisustvo intrauterusnog zastoja u rastu ploda

Parametri placente i pupčanika	Sa IUGR n=19		Bez IUGR n=11	
Ablacija placente	1	5,26%	1	9,09%
Masa placente (g)	370,53± 69,80	370,00	553,64± 92,12 ^{***}	540,00
Debljina placente (cm)	2,70± 0,77	2,50	3,61± 0,61 ^{**}	3,50
Prečnik pupčanika (cm)	1,62± 0,38	1,75	1,87± 0,31 [*]	1,80
Mesto insercije pupčanika				
Centralna	8	42,11%	5	45,45%
Paracentralna	7	36,84%	5	45,45%
Marginalna	3	15,79%	1	9,09%
Velamentozna	1	5,26%	0	0,00%
Hipermaturitet vilusa	17	89,47%	2	18,18%
Patološki HP nalaz biopsija placentnog ležišta	12	63,16%	7	63,64%

* – p<0,05; *** – p<0,001

4.23. Odnos mase placente i mase ploda

Vrednost placentnog indeksa statistički je značajno veća u studijskoj u odnosu na kontrolnu grupu (p<0,05) (Tabela 58).

Tabela 58. Odnos mase placente i mase ploda (placentni indeks) u studijskoj i kontrolnoj grupi

	Studijska grupa n=30	Kontrolna grupa n=20
Placentni indeks (%)	19,29± 3,81*	17,30± 2,91

* – p<0,05

Vrednost placentnog indeksa statistički je značajno veća u studijskoj podgrupi sa teškom preeklampsijom u odnosu na podgrupu sa lakom formom ove bolesti (p<0,05) (Tabela 59).

Tabela 59. Odnos mase placente i mase ploda (placentni indeks) u studijskoj grupi u odnosu na težinu preeklampsije

	Teška preeklampsija n=22	Laka preeklampsije n=8
Placentni indeks (%)	20,18± 3,70*	16,85± 3,13

* – p<0,05

Vrednost placentnog indeksa statistički je značajno veća u studijskoj podgrupi sa IUGR u odnosu na podgrupu gde preeklampsija nije bila udružena sa zastojem u rastu ploda (p<0,01) (Tabela 60).

Tabela 60. Odnos mase placente i mase ploda (placentni indeks) u studijskoj grupi u odnosu na prisustvo intrauterusnog zastoja u rastu ploda

	Sa IUGR n=19	Bez IUGR n=11
Placentni indeks (%)	20,59± 3,94**	17,05± 2,32

** – p<0,01

4.24. Distribucija imunskih ćelija u decidui

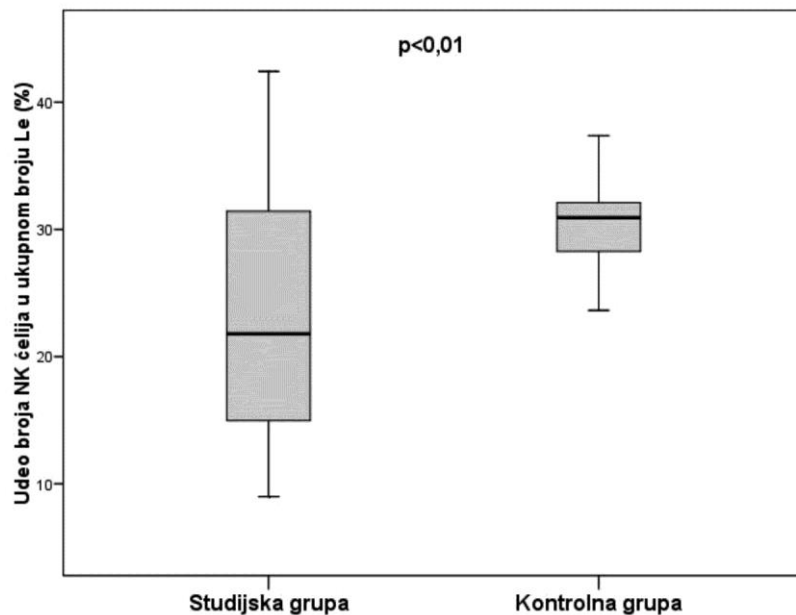
Između ispitivanih grupa nema statistički značajne razlike u broju CD45+ Le u decidui. U studijskoj grupi statistički su značajno manji broj CD56+ NK ćelija u decidui (p<0,001) i udeo broja CD56+ NK ćelija u ukupnom broju CD45+ Le (p<0,01). Svi ostali parametri statistički su značajno viši u studijskoj u odnosu na kontrolnu grupu. Broj CD3+ T limfocita i njihov udeo u ukupnom broju CD45+ Le statistički su značajno veći p<0,01, tj. p<0,001, respektivno. Broj CD8+ T limfocita i njihovo učešće u broju CD3+ T limfocita veći su na nivou p<0,05, a učešće u ukupnom broju CD45+ Le na nivou p<0,001. Broj CD68+ makrofaga i njihovo učešće u

ukupnom broju CD45+ Le veći su u studijskoj grupi na nivou statističke značajnosti od $p < 0,001$ (Tabela 61). Grafikoni prikazuju odnos udela NK ćelija (Grafikon 2), CD8 T limfocita (Grafikon 3) i makrofaga (Grafikon 4) u ukupnom broju leukocita. HP Slike 5-10. prikazuju pojedine imunske ćelije u decidui nakon imuno-histohemijskog obeležavanja odgovarajućim monoklonalnim antitelima.

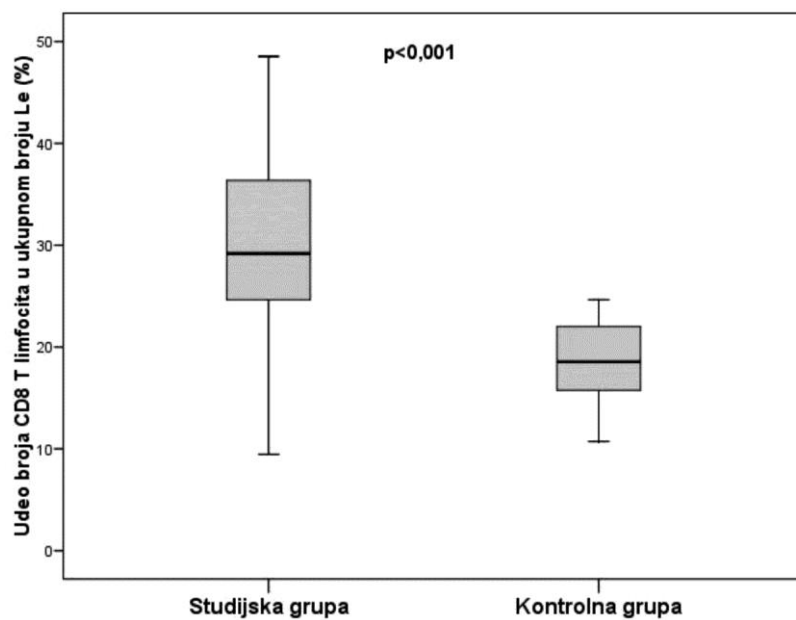
Tabela 61. Distribucija imunskih ćelija u decidui u studijskoj i kontrolnoj grupi

	Studijska grupa	n=30	Kontrolna grupa	n=20
Broj CD45+ Le u decidui	192,13± 62,42	201,50	212,80± 19,63	212,00
Broj CD56+ NK ćelija u decidui	42,30± 16,65	38,00	64,10± 10,74 ^{***}	65,00
Udeo broja CD56+ NK ćelija u ukupnom broju CD45+ Le (%)	23,38± 9,31	21,78	30,23± 4,91 ^{**}	30,92
Broj CD3+ T limfocita u decidui	77,17± 30,12 ^{**}	82,50	59,90± 12,76	59,50
Udeo broja CD3+ T limfocita u ukupnom broju CD45+ Le (%)	40,10± 9,73 ^{***}	39,62	28,18± 5,40	27,84
Broj CD8+ T limfocita u decidui	57,27± 24,70 [*]	67,00	39,25± 9,19	38,00
Udeo broja CD8+ T limfocita u ukupnom broju CD45+ Le (%)	29,39± 9,09 ^{***}	29,18	18,45± 3,80	18,55
Udeo broja CD8+ T limfocita u broju CD3+ T limfocita (%)	72,82± 14,30 [*]	77,79	66,22± 11,41	68,05
Broj CD68+ makrofaga u decidui	22,37± 8,01 ^{***}	23,00	9,40± 3,12	9,00
Udeo broja CD68+ makrofaga u ukupnom broju leukocita (%)	12,51± 6,05 ^{***}	11,20	4,43± 1,50	4,07

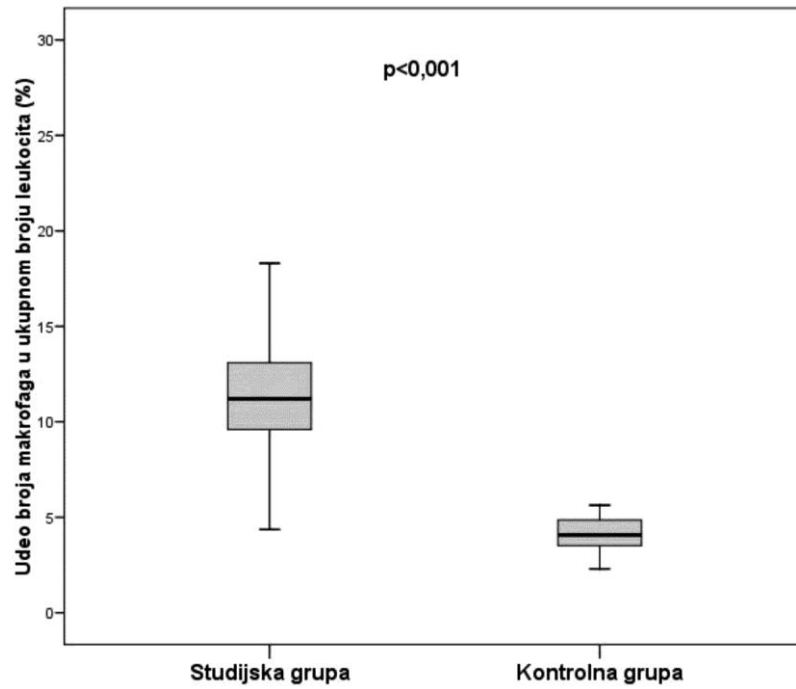
* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$



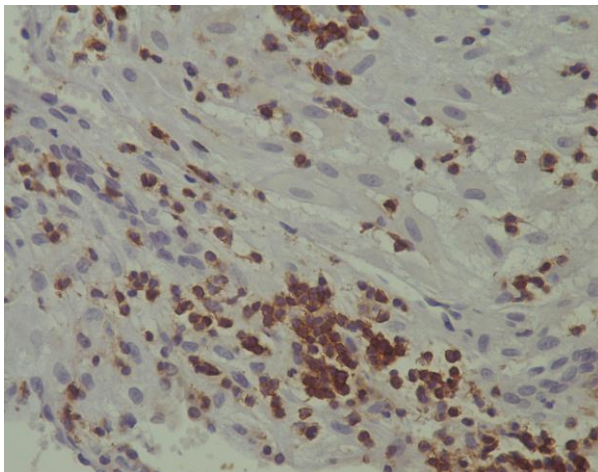
Grafikon 2. Kutijasti dijagram pruža uporedni prikaz vrednosti medijane i kvartila NK ćelija u studijskoj i kontrolnoj grupi. Procenti su dati u odnosu na ukupan broj CD45+ leukocita.



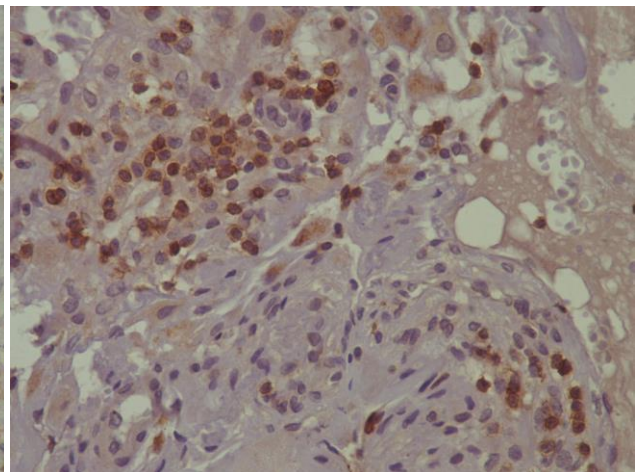
Grafikon 3. Kutijasti dijagram pruža uporedni prikaz vrednosti medijane i kvartila CD8 T-limfocita u studijskoj i kontrolnoj grupi. Procenti su dati u odnosu na ukupan broj CD45+ leukocita.



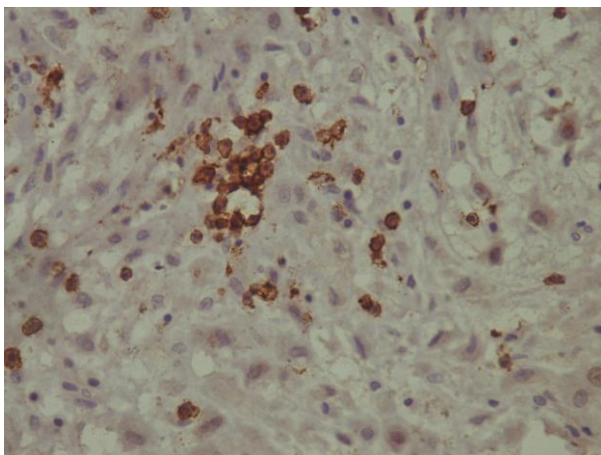
Grafikon 4. Kutijasti dijagram pruža uporedni prikaz vrednosti medijane i kvartila makrofaga u studijskoj i kontrolnoj grupi. Procenti su dati u odnosu na ukupan broj CD45+ leukocita.



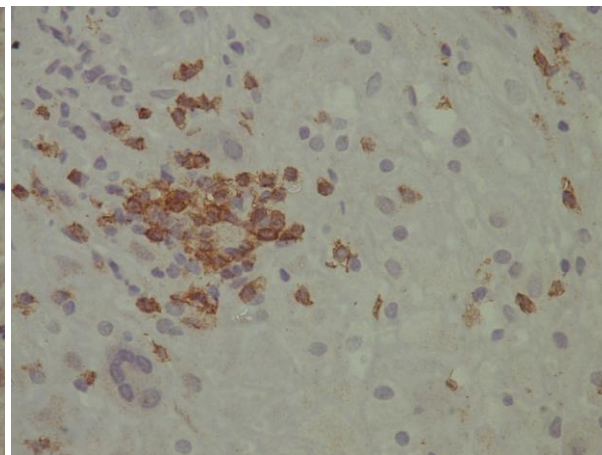
Slika 5. Leukociti u tkivu decidue (CD45x400)



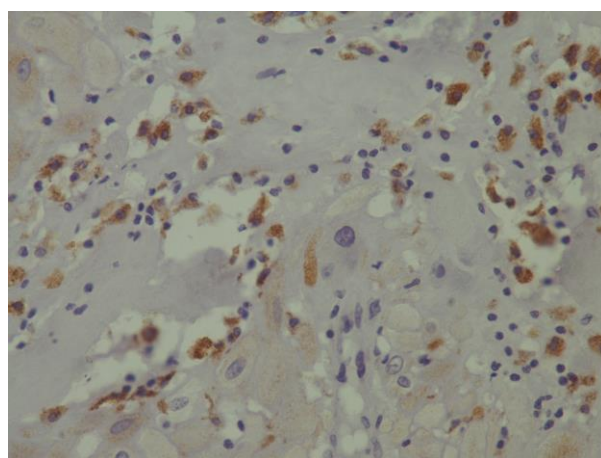
Slika 6. T limfociti u tkivu decidue (CD3x400)



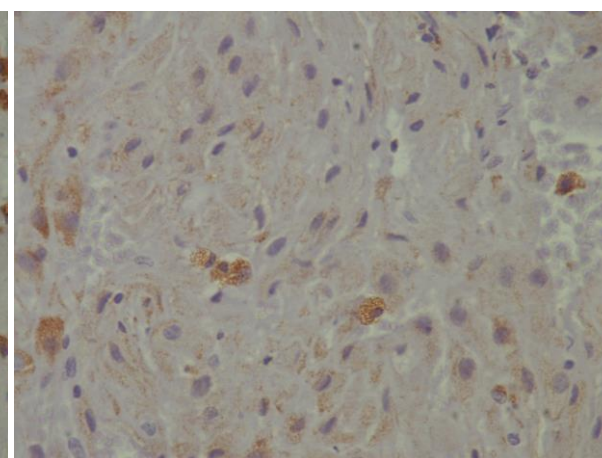
Slika 7. NK ćelije u tkivu decidue (CD56x400)



Slika 8. CD8 T limfociti u tkivu decidue (CD8x400)



Slika 9. Makrofagi u tkivu decidue (CD68x400)



Slika 10. Retki makrofagi u tkivu decidue (CD68x400)

Nema statistički značajnih razlika u distribuciji imunskih ćelija u decidui u odnosu na težinu preeklampsije (Tabela 62).

Tabela 62. Distribucija imunskih ćelija u decidui u studijskoj grupi u odnosu na težinu preeklampsije

	Teška preeklampsija n=22		Laka preeklampsija n=8	
Broj CD45+ Le u decidui	185,32± 63,06	199,50	210,88± 60,53	230,00
Broj CD56+ NK ćelija u decidui	41,91± 18,37	37,00	43,38± 11,59	46,50
Udeo broja CD56+ NK ćelija u ukupnom broju CD45+ Le (%)	23,42± 8,72	22,84	23,28± 11,46	21,31
Broj CD3+ T limfocita u decidui	72,23± 28,82	72,00	90,75± 31,29	90,50
Udeo broja CD3+ T limfocita u ukupnom broju CD45+ Le (%)	38,97± 9,77	38,80	43,19± 9,53	43,04
Broj CD8+ T limfocita u decidui	54,09± 25,53	58,50	66,00± 21,29	74,50
Udeo broja CD8+ T limfocita u ukupnom broju CD45+ Le (%)	28,56± 9,20	27,86	31,65± 8,95	30,79
Udeo broja CD8+ T limfocita u broju CD3+ T limfocita (%)	72,61± 15,31	77,79	73,39± 12,00	77,37
Broj CD68+ makrofaga u decidui	21,59± 8,70	23,00	24,50± 5,63	26,50
Udeo broja CD68+ makrofaga u ukupnom broju leukocita (%)	12,63± 6,85	10,56	12,19± 3,27	12,62

Vrednosti svih ispitivanih imunohistohemijskih parametara u decidui u studijskoj podgrupi sa IUGR veći su no u podgrupi bez IUGR. Statistički veće su vrednosti broja CD56+ NK ćelija u decidui, udela broja CD56+ NK ćelija u ukupnom broju CD45+ Le, udela broja CD3+ T limfocita u ukupnm broju CD45+ Le, udela broja CD8+ T limfocita u broju CD3+ T limfocita ($p<0,05$), kao i udela broja CD8+ T limfocita u ukupnom broju CD45+ Le ($p<0,01$) (Tabela 63).

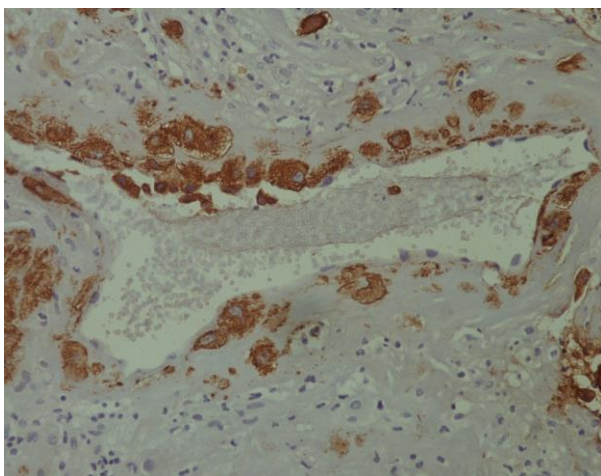
Tabela 63. Distribucija imunskih ćelija u decidui u studijskoj grupi u odnosu na prisustvo IUGR

	Sa IUGR n=19		Bez IUGR n=11	
Broj CD45+ Le u decidui	191,63± 55,34	202,00	193,00± 76,06	201,00
Broj CD56+ NK ćelija u decidui	46,63± 14,31*	46,00	34,82± 18,39	28,00
Udeo broja CD56+ NK ćelija u ukupnom broju CD45+ Le (%)	25,91± 8,46*	24,26	19,02± 9,46	14,52
Broj CD3+ T limfocita u decidui	81,32± 27,38	87,00	70,00± 34,53	66,00
Udeo broja CD3+ T limfocita u ukupnom broju CD45+ Le (%)	42,84± 9,78*	43,29	35,35± 7,94	34,91
Broj CD8+ T limfocita u decidui	62,58± 19,40	67,00	48,09± 30,76	33,00
Udeo broja CD8+ T limfocita u ukupnom broju CD45+ Le (%)	33,11± 6,99**	33,17	22,96± 8,94	21,38
Udeo broja CD8+ T limfocita u broju CD3+ T limfocita (%)	78,18± 8,91*	78,85	63,54± 17,35	58,49
Broj CD68+ makrofaga u decidui	23,79± 6,83	25,00	19,91± 9,58	23,00
Udeo broja CD68+ makrofaga u ukupnom broju leukocita (%)	13,81± 6,52	11,62	10,27± 4,57	10,42

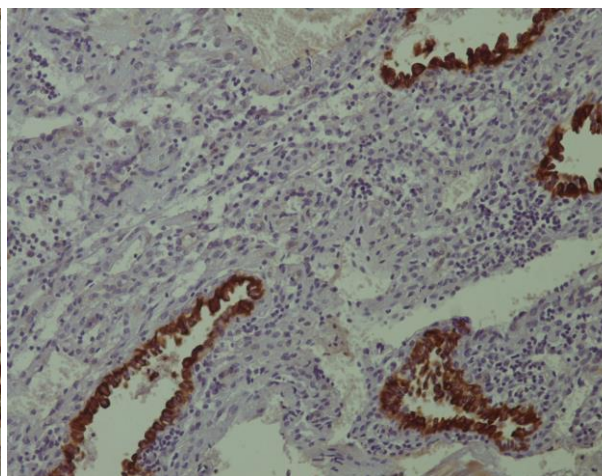
* – p<0,05; ** – p<0,01

4.25. Karakteristike arterijskih krvnih sudova decidue

Na osnovu tabele kontigencije 4×2 utvrđeno je da se distribucija trofoblastnih ćelija unutar arterijskog krvnog suda decidue statistički značajno razlikuje između ispitivanih grupa (p<0,001). Trofoblastne ćelije su statistički značajno češće prisutne u čitavoj cirkumferenciji krvnog suda u kontrolnoj u odnosu na studijsku grupu (p<0,001). U studijskoj grupi trofoblastne ćelije su bile prisutne u manje od polovine cirkumferencije krvnog suda ili odsutne (neadekvatna trofoblastna invazija) u 76,67% slučajeva, dok je u kontrolnoj grupi to bio nalaz koji se javio u 15,0% slučajeva (Tabela 64). HP Slika 11. prikazuje neadekvatnu trofoblastnu invaziju spiralne arterije decidue kod preeklampsije, a Slika 12. adekvatnu invaziju na primeru iz kontrolne grupe.

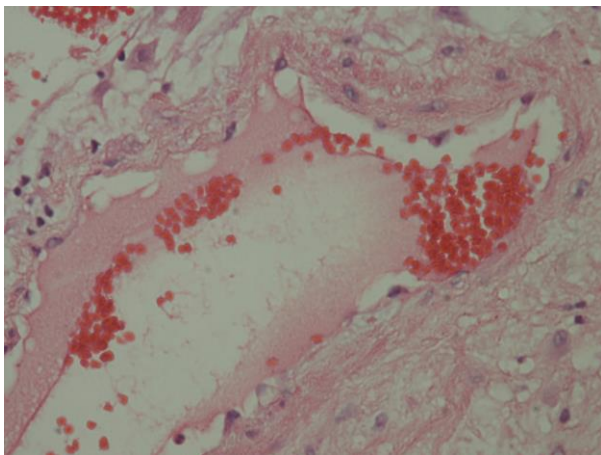


Slika 11. Neadekvatna trofoblasna invazija spiralne arterije, trofoblasne ćelije oblažu manje od $\frac{1}{2}$ cirkumferencije krvnog suda (CK-7x400)

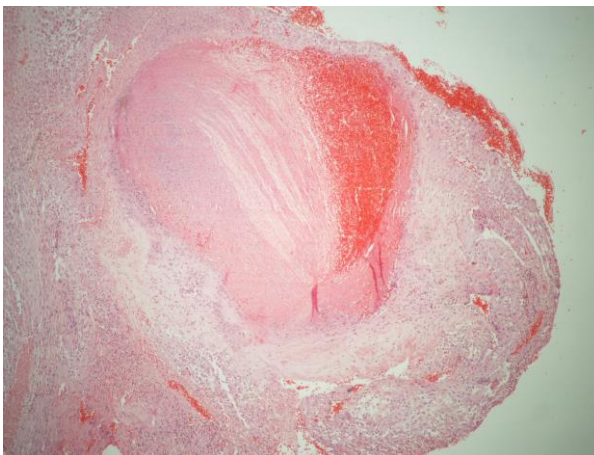


Slika 12. Adekvatna trofoblasna invazija spiralnih arterija, trofoblasne ćelije oblažu čitavu cirkumferenciju krvnih sudova (CK7x200)

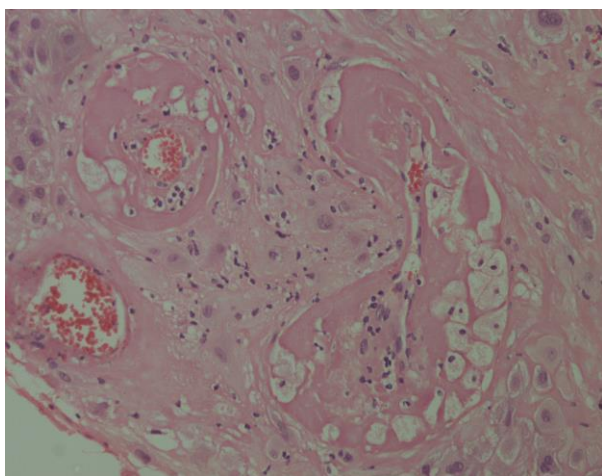
U studijskoj grupi u odnosu na kontrolu su statistički značajno češći: neadekvatna trofoblasna invazija spiralnih arterija ($p < 0,001$), akutna ateroza spiralnih arterija i tromboza lumena spiralnih arterija ($p < 0,01$), kao i fibrinoidna nekroza medije spiralnih arterija za nivo značajnosti od $p < 0,05$ (Tabela 64). U odnosu na pojedinačno javljanje ovih HP entiteta u studijskoj grupi, vidimo da su najčešće bili prisutni neadekvatna trofoblasna invazija spiralnih arterija i fibrinoidna nekroza medije koji su se javljali u oko $\frac{2}{3}$ slučajeva svaki, a dosta ređe akutna ateroza spiralnih arterija i tromboza ili obliteracija njihovog lumena koji su bili prisutni u oko $\frac{1}{3}$ slučajeva svaki. HP Slika 13. prikazuje netransformisanu spiralnu arteriju u decidui sa očuvanim mišićnim slojem, prisutnom fibrinoidnom nekrozom medije i početnom trombozom u lumenu krvnog suda. Slika 14. prikazuje trombozu spiralne arterije u decidui uz prisutnu znatnu redukciju njenog lumena. Slike 15. i 16. predstavljaju primer izražene decidualne vaskulopatije sa prisutnom akutnom aterozom spiralne arterije i mnoštvom penušavih ćelija u zidu krvnog suda.



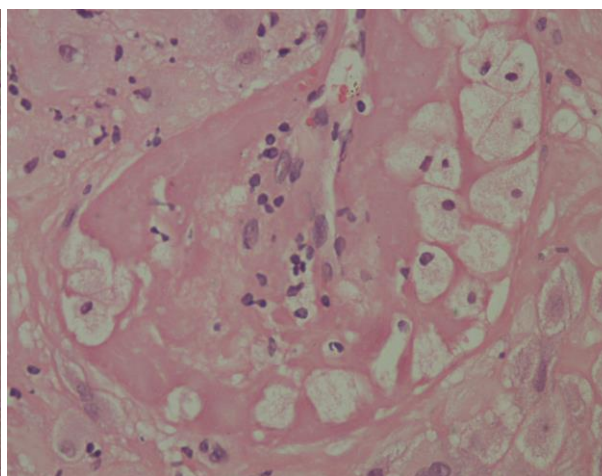
Slika 13. Netransformisana spiralna arterija u decidui sa očuvanim mišićnim slojem, prisutnom fibrinoidnom nekrozom medije i početnom trombozom u lumenu (HEx400)



Slika 14. Tromboza spiralne arterije u decidui uz prisutnu znatnu redukciju njenog lumena (HEx40)



Slika 15. Decidualna vaskulopatija sa prisutnom akutnom aterosozom spiralne arterije i mnoštvom penušavih ćelija u zidu krvnog suda (HEx200)



Slika 16. Decidualna vaskulopatija sa prisutnom akutnom aterosozom spiralne arterije i mnoštvom penušavih ćelija u zidu krvnog suda (HEx400)

Tabela 64. Karakteristike arterijskih krvnih sudova decidue u studijskoj i kontrolnoj grupi

	Studijska grupa	n=30	Kontrolna grupa	n=20	
Distribucija trofoblastnih ćelija unutar arterijskog krvnog suda decidue					
Prisutne u čitavoj cirkumferenciji krvnog suda	4	13,33%	15	75,00%	***
Prisutne u više od ½ cirkumferencije krvnog suda	3	10,00%	2	10,00%	
Prisutne u manje od ½ cirkumferencije krvnog suda	15	50,00%	3	15,00%	
Odsutne	8	26,67%	0	0,00%	
Neadekvatna trofoblastna invazija spiralnih arterija	21	70,00%	1	5,00%	***
Akutna ateroza spiralnih arterija	10	33,33%	0	0,00%	**
Tromboza ili obliteracija lumena spiralnih arterija	9	30,00%	0	0,00%	**
Fibrinoidna nekroza medije spiralnih arterija	20	66,67%	7	35,00%	*

* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001

Nema statistički značajnih razlika u histopatološkim karakteristikama arterijskih krvnih sudova decidue između podgrupa studijske grupe u odnosu na težinu preeklampsije kao ni u odnosu na prisustvo IUGR.

4.26. Odnos broja imunskih ćelija u decidui i distribucije trofoblastnih ćelija unutar arterijskog krvnog suda decidue

Izuzev broja CD56+ NK ćelija u decidui, kojih je statistički značajno manje u grupi sa slabom trofoblastnom invazijom (trofoblastne ćelije prisutne u manje od ½ cirkumferencije arterijskog krvnog suda decidue ili odsutne) (p<0,05), broj svih ostalih imunskih ćelija u decidui bio je veći u ovoj grupi ispitanica, a statistički značajno je veći broj makrofaga (p<0,05) (Tabela 65).

Tabela 65. Odnos broja imunskih ćelija u decidui i distribucije trofoblastnih ćelija unutar arterijskog krvnog suda decidue

Broj imunskih ćelija u decidui	Trofoblastne ćelije prisutne u		Trofoblastne ćelije prisutne u	
	više od ½ ili u čitavoj cirkumferenciji arterijskog krvnog suda decidue (n=24)		manje od ½ ili odsutne u cirkumferenciji arterijskog krvnog suda decidue (n=26)	
Broj CD56+ NK ćelija u decidui	57,50± 15,61*	60,00	45,04± 18,32	44,00
Broj CD3+ T limfocita u decidui	65,13± 17,05	61,50	75,00± 31,67	70,50
Broj CD8+ T limfocita u decidui	46,21± 15,99	42,00	53,62± 25,79	53,00
Broj CD68+ makrofaga u decidui	13,50± 6,99	11,00	20,58± 9,62*	22,50

* – p<0,05

4.27. Odnos broja imunskih ćelija u decidui i prisustva hiper maturiteta vilusa placente

Izuzev broja CD56+ NK ćelija u decidui kojih je manje, ali ne i statistički značajno, kod ispitanica sa prisutnim hiper maturitetom vilusa, broj svih ostalih imunskih ćelija statistički je značajno viši kod ovih ispitanica (Tabela 66). Broj CD3+ T limfocita u decidui statistički je značajno viši na nivou statističke značajnosti p<0,05, a CD8+ T limfocita i makrofaga na nivou statističke značajnosti od p<0,01.

Tabela 66. Odnos broja imunskih ćelija u decidui i prisustva hiper maturiteta vilusa placente

Broj imunskih ćelija u decidui	Prisutan hiper maturitet vilusa (n=20)		Odsutan hiper maturitet vilusa (n=30)	
	Broj CD56+ NK ćelija u decidui	47,30± 18,13	46,50	53,50± 17,84
Broj CD3+ T limfocita u decidui	77,95± 26,25*	82,50	65,13± 24,86	61,00
Broj CD8+ T limfocita u decidui	60,75± 21,52**	67,00	42,93± 19,11	37,50
Broj CD68+ makrofaga u decidui	22,00± 8,51**	22,50	13,97± 8,12	10,50

* – p<0,05; ** – p<0,01

V DISKUSIJA

Trudnice čija je trudnoća bila komplikovana preeklampsijom, u našem istraživanju, bile su prosečne starosti 31,3 godine. Iako je prosečna starost u studijskoj grupi bila nešto veća u odnosu na kontrolnu grupu, nije utvrđena statistički značajna razlika starosti između dve grupe. Trećina trudnica sa preeklampsijom imala je 35 i više godina u odnosu na samo 15,0% njih iz kontrolne grupe, iako je kontrolna grupa dominantno sačinjena od drugorotki, a u ispitivanoj grupi dominiraju prvorotke. Prosečna starost trudnica naše ispitivane grupe od 31,3 godine približna je prosečnoj starosti pacijentkinja sa preeklampsijom mnogih drugih istraživanja.[219,241-243] Iako ima studija koje objavljuju dominantnu zastupljenost mlađih trudnica među onima pogođenim preeklampsijom,[244,245] u našem istraživanju samo 6,7% ispitanica bilo je mlađih od 20 godina. Poređenje starosti pacijentkinja u okviru same studijske grupe u odnosu na težinu preeklampsije (teška i laka forma bolesti) pokazalo je da su pacijentkinje sa teškom formom preeklampsije bile u proseku nešto starije od onih sa lakom preeklampsijom, ali nije utvrđena statistički značajna razlika starosti između ispitanica ovih podgrupa studijske grupe. Upadljiv je podatak da je u podgrupi sa teškom preeklampsijom čak 40,9% pacijentkinja bilo odmakle životne dobi (35 i više godina starosti). U odnosu na prisustvo ili odsustvo intrauterusnog zastoja u rastu ploda u okviru same studijske grupe takođe nije bilo statistički značajne razlike u starosti pacijentkinja između ovih podgrupa što je saglasno sa rezultatom istraživanja Madazli i sar.[237] Starost trudnica između 21 i 29 godina najpovoljnija je za razvoj fetusa sa najnižom učestalošću pobačaja, prematuriteta, perinatalnog mortaliteta i zastoja u rastu ploda.[191]

Postoji statistički značajna razlika u paritetu ispitanica naše studijske i kontrolne grupe ($p < 0,001$). Statistički je značajno veći broj prvorotki, a manji drugorotki u studijskoj grupi ($p < 0,001$). Ovaj podatak ne čudi i dominantno je posledica načina na koji je formirana kontrolna grupa koju sa najvećom učestalošću čine trudnice sa prethodnim porođajem završenim carskim rezom kao glavnom indikacijom za ponovni carski rez, a u cilju izbegavanja patoloških stanja koja bi mogla narušiti kvalitet kontrolne grupe. Međutim, i u okviru same ispitivane grupe

dominiraju prvorođene sa udelom od 66,7%, a prosečan paritet iznosi 1,4 što je saglasno sa nalazima drugih autora.[65,94,105,149,241] Ovo se pokušalo objasniti činjenicom da maternalni imuni sistem reaguje na genetski stran fetus što se bazira na hipotezi da majčin imuni sistem „uči“ da se prilagodi fetusu i da je preeklampsija rezultat neuspeha indukcije maternalne tolerancije na paternalne aloantigene.[246] Kako je preeklampsija prevashodno bolest nulipara i samo u manjem % pacijentkinje razvijaju ovaj poremećaj kod ponavljanih trudnoća, to je pokrenulo razmatranja da je preeklampsija uzrokovana abnormalnim odgovorom na paternalne antigene, na koje je majka postala tolerantna tokom trudnoće pogođene preeklampsijom. Ovoj teoriji ide u prilog i činjenica da multipare rizik od preeklampsije vraćaju na onaj kod primigravida ukoliko promene partnera.[95] Takođe, kratak interval između prvog koitusa i koncepcije (koitusni interval) sa istim partnerom uvećava rizik od preeklampsije.[97] U okviru same studijske grupe, postoji statistički značajna razlika u paritetu ispitanica u odnosu na težinu preeklampsije ($p < 0,05$). Statistički je značajno veći broj prvorođene ($p < 0,05$), a manji drugorođene ($p < 0,01$) u podgrupi sa teškom preeklampsijom u odnosu na one sa lakom formom bolesti. Dakle, trudnice koje prvi put rađaju su pod većim rizikom da razviju tešku formu preeklampsije. U odnosu na udruženost intrauterusnog zastoja u rastu ploda i preeklampsije nije nađena statistički značajna razlika.

U odnosu na postojanje prethodnih spontanijih pobačaja nije bilo statistički značajne razlike između ispitivanih grupa iako ih je u studijskoj grupi sa preeklampsijom bilo više, posebno onih sa više nego jednim spontanijim pobačajem kakvih u kontrolnoj grupi nije bilo. Moguća uloga imunih ćelija decidue u etiopatogenezi oba ova entiteta (preeklampsije i spontanijih pobačaja) mogla bi ih dovesti u vezu.[106,107]

U ispitivanoj grupi prosečna starost trudnoće u vreme porođaja iznosila je 36,6 gestacijskih nedelja što je statistički značajno manje u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0,001$). I u istraživanju Aviram i sar. prosečna starost trudnoća komplikovanih preeklampsijom bila je približna, iznosila je 36,2 gestacijske nedelje,[242] a u istraživanju Kumari i sar. iznosila je 35,5 nedelja.[245] Udeo prevremeno rođenih neonatusa u studijskoj grupi bio je 43,3% što je takođe statistički značajno više u odnosu na kontrolnu grupu i saglasno sa nalazima drugih autora,[244,247] a kod 16,7% ispitanica studijske grupe trudnoća je morala da bude okončana pre 34. nedelje gestacije. U podgrupi sa lakom preeklampsijom je nešto viša prosečna gestacijska starost u vreme porođaja i spada u terminsku gestaciju (37,5 gn) kao i sam udeo terminskih

porođaja (75,0%), ali bez statistički značajne razlike u odnosu na ispitanice studijske podgrupe sa teškom preeklampsijom. U ovoj podgrupi sa teškom preeklampsijom prosečna gestacijska starost iznosila je 36,3 gn, polovina porođaja je završena pre termina, a 18,2% njih i pre 34. nedelje gestacije. U okviru studijske grupe, u podgrupi bez intrauterusnog zastoja u rastu ploda bila je statistički značajno viša gestacijska starost u vreme porođaja, 38,6 nedelja gestacije u odnosu na 35,4 gestacijskih nedelja u podgrupi preeklampsije udružene sa intrauterusnim zastojem u rastu ploda ($p < 0,001$). U podgrupi preeklampsije udružene sa intrauterusnim zastojem u rastu ploda čak 63,2% trudnoća moralo je da bude okončano pre termina, a 26,3% njih i pre 34. nedelje gestacije. Iz ovoga možemo zaključiti da su upravo pacijentkinje koje imaju udružene preeklampsiju i intrauterusni zastoj u rastu ploda pod najvećim rizikom da im se trudnoća mora okončati prevremeno. Smatra se da su novorođenčad rođena prevremeno, ali posle 34 nedelje gestacije (rođena „blizu termina“ ili „kasno-prevremno“ rođena), sa niskim rizikom od značajnog morbiditeta.[248] Ovo je donekle dovelo do skretanja pažnje sa neonatalnih posledica kada je porođaj nakon 34. nedelje.[249] Međutim, brojna literatura navodi podatke o prisutnom značajnom riziku za respiratorni-distres sindrom, tranzitornu tahipneju i perzistentnu plućnu hipertenziju kod kasno-prematurnih neonatusa u odnosu na terminske.[250,251]

Ukoliko analiziramo dobijene vrednosti arterijskog krvnog pritiska, u studijskoj grupi vrednost medijane za sistolni krvni pritisak bila je 160mmHg, a za dijastolni 105mmHg (u odnosu na 110 i 70 mmHg u kontrolnoj grupi, respektivno). Tešku preeklampsiju u okviru studijske grupe imalo je 73,3% ispitanica. U odnosu na studijsku grupu bez intrauterusnog zastoja u rastu ploda, veće su vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska u grupi preeklampsije sa intrauterusnim zastojem. Veći je i broj ispitanica sa visinama ovih pritisaka koji ih svrstavaju u grupu sa teškom preeklampsijom. Ipak, nema statistički značajnih razlika. Veće vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska kod pacijentkinja koje imaju preeklampsiju udruženu sa intrauterusnim zastojem u rastu ploda pokazane su i u studiji Egbor i sar.[219] Incidenca preeklampsije je globalno u blagom porastu[89-91] i to naročito na račun porasta učestalosti teške preeklampsije.[89]

Raspodela ispitanica po krvnim grupama, kao i zastupljenost odsustva RhD antigena nisu se razlikovali između studijske i kontrolne grupe. U literaturi postoje saopštenja koja ukazuju na povezanost pojedinih krvnih grupa i rizika od preeklampsije i druga koja isključuju ovu vezu. Naime od ranije je poznato da krvne grupe ABO sistema imaju uticaj na ravnotežu hemostaze,

odnosno da nosioci ne-O krvnih grupa (A, B ili AB) imaju povećan rizik od formiranja tromba.[252] Dok je u meta-analizi iz 2008. godine zaključeno da nema statistički značajne razlike u riziku od preeklampsije između pojedinih krvnih grupa[253] u više velikih studija koje su usledile utvrđena je asocijacija između AB krvne grupe i povećanog rizika od javljanja preeklampsije.[254,255] U poređenju sa krvnom grupom O, sve ne-O krvne grupe imaju umeren, ali statistički značajno viši rizik od preeklampsije. Nosioci krvne grupe AB imaju najviši rizik od pojave preeklampsije, a naročito od pojave teške preeklampsije.[256] RhD-pozitivne majke imaju diskretno uvećan rizik od preeklampsije.[256]

Normalan kardiotokografski zapis prisutan je kod svih ispitanica kontrolne grupe, a kod 53,3% ispitanica studijske grupe kardiotokografski nalaz je odstupao od normale ($p < 0,001$) odnosno bio je upozoravajući ili patološki. U okviru same studijske grupe prisustvo normalnog kardiotokografskog zapisa znatno je zastupljenije kod ispitanica sa lakom preeklampsijom u odnosu na one sa teškom formom ove bolesti gde je dominantan nalaz upozoravajućeg kardiotokografskog zapisa koji je sa 54,6% bio najzastupljeniji tip zapisa ($p < 0,05$). Samo kod 26,3% trudnoća u kojima je preeklampsija bila udružena sa intrauterusnim zastojem u rastu ploda prisutan je normalan kardiotokografski zapis što je statistički značajna razlika u odnosu na studijsku grupu preeklampsije bez intrauterusnog zastoja u rastu ploda gde je zapis bio normalan kod 81,8% slučajeva ($p < 0,01$). I u ovoj ispitivanoj podgrupi sa zastojem u rastu dominantan je nalaz upozoravajućeg kardiotokografskog zapisa. Kao glavni nedostatak kardiotokografije kao dijagnostičke metode kod hronične intrauterusne hipoksije ploda navodi se kasna pojava promena,[257] naročito kada se radi o patološkom kardiotokografskom zapisu koji je najčešća, ali kasna manifestacija insuficijencije placente. Zato se u svrhu redukcije perinatalnog morbiditeta i mortaliteta prednost daje drugim, senzitivnijim dijagnostičkim metodama kakva je Doppler ultrasonografija. Senzitivnost kardiotokografije se može povećati uvođenjem nekog od testova opterećenja u sumnjivim slučajevima, naročito kontrakcijskog stres testa. U saopštenju Kurjaka i Matijevića navodi se da trećina fetusa sa intrauterusnim zastojem u rastu pokazuje pozitivan oksitocinski test opterećenja.[179] Pojava upozoravajućeg CTG nalaza, posebno pojava varijabilnih deceleracija značajno je veća kod fetusa sa preeklampsijom i intrauterusnim zastojem u rastu ploda, kao i na našem materijalu, jer su ova stanja često udružena sa oligoamnionom, a smanjena količina plodove vode povećava rizik od kompresije pupčane vrpce. Uvođenje kompjuterizovane kardiotokografije (cCTG) u široku upotrebu samnjilo bi intra- i

inter-observer varijabilnosti u interpretaciji konvencionalnog CTG zapisa i povećalo mu dijagnostičku vrednost.[258,259]

U studijskoj grupi statistički su zastupljeniji pojava intrauterusnog zastoja u rastu ploda (IUGR) ($p < 0,001$) i prisustvo oligoamniona ($p < 0,01$) nego u kontrolnoj grupi, gde zapravo takvih ispitanica nije ni bilo. Incidenca IUGR kod preeklampsije iznosila je 63,3%, što je dosta više od učestalosti koja se navodi u literaturi i kreće se oko 1/4 do 1/3 slučajeva preeklampsije[260,261] što može biti posledica sastava naše studijske grupe u kojoj sa 73% zastupljenosti dominiraju pacijentkinje sa teškom formom preeklampsije, a one su češće udružene sa zastojem u rastu ploda. Količina plodove vode kao posledica insuficijencije placente i hipoksije ploda predstavlja hroničan parametar i progresivno se smanjuje.[262] Amniotic fluid index (AFI) je najrasprostranjeniji način merenja volumena amnionske tečnosti pomoću ultrasonografije. U većini studija oligoamnion je definisan kao $AFI \leq 50$ mm, te smo i mi koristili ovaj kriterijum. U brojnim saopštenjima utvrđena je povezanost prisustva oligoamniona i veće učestalosti maternalnih i fetalnih komplikacija.[263] U nekim saopštenja i granična vrednost AFI koja iznosi 5 do 10cm udružena je sa većom učestalošću neonatalnih komplikacija.[264] Preporuka je da trudnice sa graničnom količinom plodove vode imaju ultrazvučni pregled sa proverom količine plodove vode dva puta nedeljno u cilju izbegavanja perinatalnih komplikacija.[265]

Među našim ispitanicama intrauterusni zastoj u rastu ploda nešto je prisutniji u podgrupi sa teškom preeklampsijom, a oligoamnion u podgrupi sa lakom preeklampsijom, no bez statistički značajne razlike. Prisustvo oligoamniona znatno, ali ne i statistički značajno, veće je u studijskoj podgrupi sa intrauterusnim zastojem u rastu ploda.

Utvrđeno je da na zastupljenost tipova kardiokografskog zapisa u studijskoj grupi statistički značajno utiče prisustvo oligoamniona ($p < 0,001$). Evidentno je da je u odsustvu oligoamniona najviše ispitanica (57,89%) sa normalnim zapisom, a patološki kardiokografski zapis evidentiran je isključivo kod ispitanica studijske grupe sa prisutnim oligoamnionom. U slučajevima sa oligoamnionom CTG zapis u 72,7% odstupa od normalnog (upozoravajući ili patološki).

Nema statistički značajne razlike u zastupljenosti lokalizacija placente između ispitivanih grupa iako je lokalizacija na zadnjem zidu nešto zastupljenija u studijskoj, a na prednjem u kontrolnoj grupi. U obe grupe najmanja je lokalizacija placente bočno uz nešto veću

zastupljenost u studijskoj grupi. Nekoliko studija se bavilo ispitivanjem uticaja lokalizacije placente i većeg rizika za razvoj preeklampsije i na osnovu većine njih je zaključeno da je laterizacija placente (njena bočna lokalizacija) u odnosu na centralnu lokalizaciju, češće udružena sa preeklampsijom.[266,267] Studija Fung i sar. je pokazala veću udruženost ne samo lateralne već i fundusne lokalizacije placente sa preeklampsijom u poređenju sa njenom centralnom lokalizacijom.[268] Druga studija Devarajan i sar. isključila je bilo kakvu asocijaciju između lateralizacije placente i povećanog rizika od preeklampsije, intrauterusnog zastoja u rastu ploda i prevremenog porođaja.[269] Kada je placenta lateralno lokalizovana protok kroz njoj bližu uterinu arteriju je uvek nižeg otpora u odnosu na kontralateralnu. Uteroplacentni protok je tada dominantno od strane jedne uterine arterije, a druga doprinosi pomoću kolateralne cirkulacije. Stepent ovog kolateralnog doprinosa verovatno nije isti kod svih trudnica, te ukoliko je on nedovoljan, dolazi do razvoja preeklampsije, intrauterusnog zastoja u rastu ploda ili njihove udruženosti.

Uteroplacentna insuficijencija uključuje faktore koji remete materno-placento-fetalnu razmenu usled poremećene uterine perfuzije (kao posledice izostanka promena na spiralnim arterijama) i usled deficiente površine placentalnih vilusa za razmenu kiseonika i hranljivih materija kao posledice promena na vilusima i njihovoj mikrocirkulaciji. Razvoj i funkcija placente primarno zavise od rasta i maturacije terminalnih vilusa koji su centralne anatomske strukture za fetomaternalnu razmenu gasova i metabolita. Doppler ultrasonografija nam omogućava objektivizaciju i evaluaciju protoka uteroplacentne, fetoplacentne i fetalne cirkulacije. Merenje protoka kroz umbilikalnu arteriju predstavlja indirektno merenje otpora protoku kroz placentu. Regresija na nivou placentalnih vilusa uzrokuje povećanje vaskularnog otpora i promene u vaskularnim parametrima protoka kroz umbilikalnu arteriju.[208] Zbog prisutne redukcije u vaskularizaciji vilusa fetalno preuzimanje iz intervilusnog prostora je značajno smanjeno. Među našim ispitanicama u kontrolnoj grupi svi mereni protoci su bili uredni dok su u studijskoj grupi protoci kroz aa. uterinae i a. umbilicalis statistički značajno češće odstupali od normale u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0,01$). U oko 1/3 slučajeva sa preeklampsijom bio je prisutan patološki protok kroz uterine arterije što je saglasno sa nalazom Li i sar.[270] dok je u njihovoj studiji bila manja zastupljenost poremećenog protoka kroz umbilikalnu arteriju, a kod nas je i on bio prisutan u 30% slučajeva. U odnosu na težinu preeklampsije u okviru studijske grupe nije bilo statistički značajnih razlika u protocima, iako su

bili nešto lošiji u podgrupi sa teškom formom preeklampsije, tako da možemo zaključiti da na našem materijalu poremećaj protoka u uteroplacentnoj, fetoplacentnoj i fetalnoj cirkulaciji nije povezan sa težinom preeklampsije.

Udruženost intrauterusnog zastoja u rastu ploda u okviru naše studijske grupe i poremećaja protoka u uteroplacentnoj, fetoplacentnoj i fetalnoj cirkulaciji je očigledna, jer su se patološki protoci javljali gotovo isključivo u slučajevima preeklampsije udružene sa intrauterusnim zastojem u rastu ploda (izuzev jednog patološkog protoka kroz uterine arterije u studijskoj grupi bez intrauterusnog zastoja, svi ostali protoci su bili uredni u odsustvu intrauterusnog zastoja u rastu). Statistički značajna razlika između podgrupa postoji samo u zastupljenosti urednog protoka kroz a. umbilicalis ($p < 0,01$). Kako je u trudnoćama komplikovanim hipertenzijom i/ili IUGR-om placentalni protok često sa povišenim otporom, to može rezultirati odsutnim ili čak reverznim end-dijastolnim protokom kroz umbilikalnu arteriju[202,215] Zbog toga je opravdana evaluacija uterusne cirkulacije color Doppler ultrazvukom u cilju predikcije IUGR,[271] kao i merenje protoka kroz umbilikalnu arteriju kao značajan parametar u predikciji perinatalnog ishoda IUGR fetusa.[272] Merenje ovog parametra kod visoko rizičnih trudnoća, a posebno onih udruženih sa intrauterusnim zastojem u rastu ploda poboljšava perinatalni ishod sa gotovo trećinom redukcije perinatalnog mortaliteta.[273] Normalan protok kod fetusa manjih od očekivanog za datu gestacijsku starost (SGA – small for gestational age) najčešće ukazuje da se radi o konstitucionalno malim, a zdravim plodovima. U okviru naše studijske grupe u 10% slučajeva radilo se o odsutnom ili reverznom enddijastolnom protoku kroz umbilikalnu arteriju. Kako raste otpor u umbilikalnoj arteriji, tako se smanjuje pO_2 u umbilikalnoj veni. Ovo znači da fetus mora da se pobrine da zaštiti od hipoksije svoje najvažnije organe selektivnom vazodilatacijom u njima (mozak, srce i nadbubreg), a vazokonstrikcijom u drugim tkivima i organima (pluća, creva, koža, bubrezi ili muskulo-skeletni sistem). Ova redistribucija krvotoka se vidi doplerskim merenjem u smislu progresivnog smanjivanja end-dijastolnog protoka u umbilikalnoj arteriji i descendentnoj torakalnoj aorti i istovremenim smanjivanjem PI cerebralnih i zajedničkih karotidnih arterija kao posledice vazodilatacije u njima. Kada protok u dijastoli kroz umbilikalnu arteriju postane odsutan, to ukazuje da je 80% vilusnog arteriolarnog sistema obstruirano. Kada nakon odsutnog, dođe do pojave reverznog end-dijastolnog protoka u umbilikalnoj arteriji, to je znak srčane insuficijencije ploda. Odsutan ili reverzan enddijastolni protok, kraj spektra abnormalnosti protoka kroz

umbilikalnu arteriju, pristan je u proseku jednu nedelju pre akutne deterioracije ploda.[274] Više od 40% fetusa sa acidozom pokazuje ovakav nalaz protoka kroz umbilikalnu arteriju.[274] Doppler srednje cerebralne arterije nas informiše o prisustvu moždane vazodilatacije. U 16,7% slučajeva naše studijske grupe je bila prisutna vazodilatacija a. cerebri media. Sem kao posledica pokretanja kompenzatornih mehanizama hipoksičnog fetusa usled smanjene umbilikalne cirkulacije, ovaj parametar je važan i za identifikaciju i predikciju lošeg ishoda među fetusima sa kasnim oblikom intrauterusnog zastoja u rastu nezavisno od Dopplera umbilikalne arterije koji je obično kod ovih fetusa normalan. [275] Koristan parametar je i određivanje cerebro-umbilikalnog indeksa koji predstavlja odnos PI a. cerebri media i a. umbilicalis. On poboljšava senzitivnost ova dva pojedinačna parametra, jer uvećan umbilikalni otpor je često udružen sa smanjenim cerebralnim otporom tako da je ovaj indeks već snižen i kada su njegove komponente umereno promenjene ali su još uvek u normalnim okvirima.[276]

Takođe je utvrđeno je da na zastupljenost tipova kardiotokografskih zapisa u studijskoj grupi statistički značajno utiče tip protoka kroz aa. uterinae ($p < 0,05$). Očigledno je da se u svim slučajevima patološkog kardiotokografskog zapisa radilo o prisustvu i patološkog protoka kroz uterine arterije. Ako smanjen i odsutan protok kroz a. umbilicalis posmatramo kao patološki i kada upozoravajući i patološki kardiotokografski zapis posmatramo kao odstupajući od normalnog postoji statistički značajna povezanost kardiotokografskog zapisa i protoka kroz a. umbilicalis ($p < 0,05$). Takođe, postoji statistički značajna povezanost kardiotokografskog zapisa i protoka kroz a. cerebri media ($p < 0,05$). U inicijalnoj fazi centralizacije krvotoka, CTG zapis može još uvek biti uredan, a biofizički profil blago snižen (5-7 po Manningu). Međutim, u uznapređovaloj fazi dolazi do progresivnih promena i pojave kasnih deceleracija na CTG krivulji, značajnog smanjenja količine plodove vode, biofizički profil je obično ispod 5, a oksitocinski test je pozitivan.[226] Kako se centralizacija krvotoka dešava tek kada fetus već pati od hipoksemije i acidoze, u fetalnoj krvi je prisutan pad pO_2 i pH. Visoka je stopa perinatalnih smrti u ovoj grupi fetusa, a preživeli fetusi imaju visoku incidencu neonatalnih komplikacija kakve su neonatalna asfiksija, sindrom aspiracije mekonijuma, hipoglikemija, policitemija, nekrotizirajući enterokolitis i hemoragije koje su posledica vazokonstrikcije i hipoksije u pojedinim organima.[227] Slučajeve dekompenzacijske cerebralne vazokonstrikcije u našem istraživanju nismo imali, a to je faza koja se karakteriše ireverzibilnim hemodinamskim promenama koje slede nakon faze centralizacije krvotoka, a prethode fetalnoj smrti.[228,229]

CTG zapis odgovara tzv. sindromu intrauterusne moždane smrti ("intrauterine brain death syndrome")[230] i karakteriše se fiksnom srčanom frekvencijom uz potpuno odsustvo varijabilnosti, akceleracija ili deceleracija. Ovo je situacija koja rezultira fetalnom ili ranom neonatalnom smrću.

Proteinurija je jedan od dva esencijala kriterijuma koji definišu preeklampsiju. Do nje dolazi usled oštećenja endotela renalnih glomerula kao jedne od manifestacija generalizovanog endotelnog oštećenja koje postoji kod preeklampsije. Vrednost proteinurije u studijskoj grupi bila je $2,17 \pm 3,58$ g uz medijanu kao meru centralne tendencije od 0,40g i nekoliko ekstremno visokih vrednosti. Po vrednostima proteinurije grupa je izuzetno nehomogena. Nehomogena je i raspodela ispitanica po zastupljenosti lake, srednje teške i teško proteinurije ($p < 0,001$). Većina ispitanica (više od 2/3) je imala laku proteinuriju između 0,3 i 2g. I u podgrupi sa teškom preeklampsijom najveći broj ispitanica (nešto manje od 2/3) imao je laku proteinuriju. Vrednost proteinurije u studijskoj podgrupi sa intrauterusnim zastojem u rastu ploda statistički je značajno viša no u podgrupi bez intrauterusnog zastoja ($p < 0,05$). Laka proteinurija zastupljena je kod svih ispitanica bez intrauterusnog zastoja i zastupljenija je u odnosu na podgrupu sa zastojem u rastu ($p < 0,05$). Podgrupa u kojoj preeklampsija nije bila udružena sa zastojem u rastu ploda nije imala ni jedan slučaj srednje teške i teške proteinurije. Među postojećim istraživanjima koja su se bavila ispitivanjem postojanja povezanosti između stepena proteinurije i maternalnog i fetalnog perinatalnog ishoda prisutni su dosta divergentni rezultati. Dok jedni negiraju uticaj nivoa proteinurije na prisustvo maternalnih komplikacija i perinatali ishod,[277,278] drugi ukazuju na uticaj proteinurije na pojavu ovih komplikacija.[245,279-281]

Tokom fiziološke trudnoće dešava se porast prokoagulantnih aktivnosti i snižavanje nivoa fizioloških antikoagulanata. Ovo omogućava odgovor organizma na hemostatske izazove u toku placentacije i porođaja, ali poremećaj ravnoteže u ovoj sferi može biti odgovoran za loš ishod trudnoće.[282] Neke studije su ukazale na udruženost urođenih trombofilija sa različitim komplikacijama u trudnoći kakve su preeklampsija, IUGR, abrupcija placente i fetalna smrt,[283,284] dok druge ne potvrđuju ovu udruženost.[285,286] Interakcija između imunog i koagulacionog sistema predmet je brojnih istraživanja. Imune ćelije mogu inicirati koagulacionu kaskadu tako što inflamatorni signali indukuju sintezu tkivnog faktora u endotelnim ćelijama i monocitima što je okidač koagulacione kaskade[287] U odgovoru na ove stimulse koagulacioni sistem potom dovodi do hemoatrakcije i aktivacije leukocita preko trombina ili faktora

oslobođenih iz aktiviranih trombocita. U okviru ovog „začaranog kruga“ inflamatorno stanje se pogoršava. Lockwood i sar. su saopštili da bi trombin, aktiviran od strane tkivnog faktora, mogao da blokira angiogene efekte VEGF i PlGF preko uvećane ekspresije sFlt-1 na decidualnim ćelijama prvog trimestra što bi moglo da rezultira inkompletnim remodeliranjem spiralnih arterija.[288] U našem ispitivanju poremećaj u koagulacionom statusu zabeležen je samo kod dve ispitanice, obe iz studijske grupe. Kod preeklampsije koagulacioni status je uglavnom nepromenjen, poremećaj u koagulacionoj sferi javlja se samo kod izuzetno teških formi bolesti.[289-291] Smatra se da u prisustvu normalnog broja trombocita kod preeklampsije, koagulacioni skrining ne pruža ni jednu dodatnu informaciju o riziku za poremećaj koagulacije.[292] Prosečne vrednosti fibrinogena bile su nešto više u našoj ispitivanoj grupi, kao i učestalost vrednosti iznad referentnih, ali ne i statistički značajno. Nivoi fibrinogena mogu biti i statistički značajno češće iznad referentnih vrednosti kod preeklampsije.[293] Vrednost D-dimera među našim ispitanicama statistički je značajno veća u studijskoj no u kontrolnoj grupi ($p < 0,05$), dok, iako su vrednosti ovog parametra više u studijskoj podgrupi sa teškom preeklampsijom u odnosu na laku, i podgrupi sa intrauterusnim zastojeom u rastu ploda u odnosu na preeklampsiju bez njega, nema statistički značajne razlike. Kod preeklampsije formiranje mikrotrombova i fibrinskih depozita može oštetiti brojne maternalne organe, uključujući i uteroplacentne krvne sudove, a povišeni nivoi D-dimera ukazuju na povećanu fibrinolizu.[294] Porast nivoa D-dimera reflektuje ozbiljnost bolesti.[295] U okviru studijske grupe korelirane su vrednosti D-dimera i dijastolnog pritiska, ali nije ustanovljeno postojanje značajne korelacije za razliku od studija koje su referisale da ona postoji.[289,295]

Od hemtoloških parametara među našim ispitanicama najznačajniji je statistički značajno niži broj trombocita u studijskoj grupi u odnosu na kontrolnu ($p < 0,01$) dok je trombocitopenija bila prisutna kod 10% trudnica sa preeklampsijom. Svi slučajevi trombocitopenije bili su iz podgrupe sa teškom preeklampsijom gde je ona bila prisutna u 13,6% slučajeva. Nizak broj trombocita jedan je od najvažnijih laboratorijskih pokazatelja udruženih sa lošim maternalnim ishodom.[296,297] Kod trudnica sa brojem trombocita manjim od $50 \times 10^9/L$ rizik od poremećaja koagulacije veći je 7,78 puta, a kod onih sa brojem trombocita od 50 do $99 \times 10^9/L$ 2,69 puta u odnosu na trudnice sa brojem trombocita većim od $150 \times 10^9/L$. [297] Nije bilo statistički značajnih razlika hematoloških parametara između podgrupa studijske grupe u odnosu na prisustvo intrauterusnog zastoja u rastu ploda.

U studijskoj grupi statistički značajno su više vrednosti hematokrita ($p < 0,05$) i koncentracije hemoglobina ($p < 0,01$) u odnosu na kontrolnu grupu što je saglasno sa saopštenjima još nekih autora koji ukazuju na udruženost hemokoncentracije i preeklampsije.[298,299] Većina autora pripisuje etiologiju hemokoncentracije smanjenoj ekspanziji volumena plazme što vodi ka redukciji uterusne perfuzije.[299,300] Negativna korelacija između vrednosti hemoglobina i porođajne težine neonatusa utvrđena je i kod normotenzivnih žena[300,301] i kod žena sa preeklampsijom,[298,299] ali je ona izraženija kod normotenzivnih žena[298] što ukazuje da je mehanizam hemokoncentracije verovatno različit.

Od laboratorijsko-biohemijskih parametara hepatograma u našoj studijskoj grupi statistički značajno su više vrednosti AST, ALT, γ -GT ($p < 0,01$) i LDH ($p < 0,001$) u odnosu na kontrolnu grupu, a statistički značajno niže vrednosti albumina ($p < 0,01$). Odstupanje vrednosti ukupnih proteina u serumu od referentnih statistički je značajno češće u studijskoj no u kontrolnoj grupi ($p < 0,05$). Studija Benoit i Rey nije utvrdila da bi snižen nivo albumina u plazmi mogao biti nezavistan marker ozbiljnosti preeklampsije.[302] Vrednosti više od referentnih u ispitivanoj grupi zabeležene su za AST u 6,7% slučajeva, za ALT u 3,3%, za direktni bilirubin u 10,0% i LDH u 16,7% slučajeva ispitivane grupe. Abnormalnost bilo kojeg parametra funkcije jetre povećava rizik od lošeg maternalnog ishoda.[297] Laskin i sar. ukazuju na pozitivnu korelaciju povišenih vrednosti AST, ALT i LDH, sniženih vrednosti albumina i lošeg maternalnog ishoda,[296] dok von Dadelszen i sar. od transaminaza navode povišene vrednosti AST kao jedan od prediktora lošeg maternalnog ishoda[303] U našoj studiji sve vrednosti AST i LDH koje su bile iznad referentnih nalaze se u podgrupi sa teškom preeklampsijom. I u literaturi se porast nivoa LDH dovodi u vezu sa povećanjem ozbiljnosti bolesti.[304] U studijskoj pod grupi sa intrauterusnim zastojeom u rastu ploda statistički značajno su bile veće vrednosti LDH ($p < 0,05$) i γ -GT ($p < 0,01$), a koncentracija proteina u serumu češće je odstupala od normalnih vrednosti ($p < 0,05$).

U odnosu na lipidni status, u našoj studijskoj grupi statistički značajno su više vrednosti i ukupnog holesterola ($p < 0,001$) i triglicerida ($p < 0,01$), a kao statistički značajno pokazalo se veće prisustvo ispitanica sa vrednostima holesterola iznad referentnih vrednosti u studijskoj grupi ($p < 0,05$). Nema statistički značajnih razlika parametara lipidnog statusa između podgrupa studijske grupe u odnosu na težinu preeklampsije, a u podgrupi sa intrauterusnim zastojeom statistički značajno je veća vrednost ukupnog holesterola u odnosu na slučajeve preeklampsije

koja nije bila udružena sa intrauterusnim zastojem u rastu ploda ($p < 0,01$). Promene u lipidnom statusu koje se javljaju u normalnoj trudnoći akcentovane su kod preeklampsije.[305-308] Ima podataka i o nalazu povišenih vrednosti triglicerida kod preeklampsije uz normalne vrednosti holesterola.[293] Međutim, ima i brojnih studija koje navode da nema razlike u nivoima lipidnih parametara kod preeklampsije u odnosu na normalnu trudnoću.[309-311]

Nije bilo statistički značajne razlike između naših ispitivanih grupa u vrednostima parametara elektrolitnog statusa, kao ni u zastupljenosti ispitanica sa vrednostima ovih parametara koje su van okvira referentnih vrednosti.

Od ostalih laboratorijsko-biohemijskih parametara koje smo analizirali, u studijskoj grupi statistički značajno su veće vrednosti uree ($p < 0,01$), kreatinina i urata ($p < 0,001$). Dok je zastupljenost ispitanica sa vrednostima iznad referentnih za urate statistički značajno viša u studijskoj grupi ($p < 0,05$), vrednosti uree i kreatinina nisu izlazile iz okvira referentnih. Poremećaj renalne funkcije se ogleda, pre svega, u povišenim serumskim vrednostima mokraćne kiseline koja predstavlja najsenzitivniji laboratorijski indikator preeklampsije i njen specifičan marker.[305,312,313] Iako ima studija koje su utvrdile da nivo mokraćne kiseline može biti prediktor lošeg maternalnog ishoda kod preeklampsije,[314-316] ipak većina njih je pokazala da njena vrednost u predikciji lošeg maternalnog i fetalnog ishoda ipak nije potvrđena.[313,317,318] U našem ispitivanju, nešto veće vrednosti urata nađene su u podgrupi studijske grupe sa teškom preeklampsijom, ali ne i statistički značajno veće u odnosu na podgrupu sa lakom preeklampsijom. Smanjenje njenog klirensa je posledica smanjene glomerularne filtracije kod preeklampsije, a njene povišene vrednosti su, takođe, posledica njene povećane produkcije u sklopu oksidativnog stresa.[168,312] Mokraćna kiselina je završni produkt metabolizma purina i za njenu sintezu je važno učešće enzima ksantin-oksidade. Oksidativna oštećenja placente i citokini koji se pritom stvaraju pospešuju sintezu ovog enzima i tako povećavaju produkciju mokraćne kiseline. U toku normalne trudnoće, serumske koncentracije mokraćne kiseline padaju u ranoj trudnoći za 25-30% zahvaljujući povišenom renalnom klirensu koji je posledica povećane glomerularne filtracije i smanjene proksimalne tubularne reapsorpcije i zahvaljujući promenama u njenoj produkciji.[319] Kasnije, tokom trudnoće, vrednosti serumske mokraćne kiseline rastu, naročito zahvaljujući rastućoj fetalnoj produkciji i smanjenom vezivanju za albumin, sve do pred kraj trudnoće kada dostižu vrednosti od pre trudnoće.[312] Najšire prihvaćeno objašnjenje hiperurikemije kod preeklampsije jeste

porast proksimalne tubularne reapsorpcije, smanjenje tubularne ekskrecije i posledica povećane aktivnosti kasntin-oksidade. U istraživanju Dong i sar. utvrđeno je da su nivoi mokraćne kiseline u serumu bili približno jednaki i nepovišeni u normalnoj trudnoći i trudnoći sa izolovanom gestacijskom hipertenzijom, a statistički značajno viši u odnosu na njih kod preeklampsije.[126] dok su Williams i sar. utvrdili da su njene vrednosti povišene i kod trudnoćom indukovane hipertenzije bez proteinurije.[313] Klirens kreatinina je smanjen kod većine pacijentkinja sa ozbiljnom preeklampsijom, međutim serumske vrednosti kreatinina nisu od velike pomoći zbog širokog opsega normalnih vrednosti što je pokazano i u našoj studiji gde su u studijskoj grupi bile statistički značajno veće vrednosti uree i kreatinina, ali nisu izlazile iz okvira referentnih. Promene u klirensu ureje prate promene u klirensu kreatinina. Međutim, ukoliko vrednosti kreatinina u serumu toliko porastu da izlaze iz okvira referentnih, potvrđen su prediktor lošeg maternalnog ishoda.[297,303] U našoj studijskoj grupi sa intrauterusnim zastojem u rastu ploda bila je statistički značajno veća vrednost urata ($p < 0,05$) u odnosu na podgrupu preeklampsije bez IUGR, dok u studiji Williams i sar. nije utvrđena udruženost intrauterusnog zastoja u rastu ploda kod hipertenzivnih trudnica i povišenih vrednosti mokraćne kiseline.[313]

Kada se radi o C-reaktivnom proteinu, senzitivnom inflamatornom markeru akutne faze, njegove vrednosti bile su nešto više u ispitivanoj studijskoj grupi, kao i podgrupama sa teškom preeklampsijom i intrauterusnim zastojem u rastu ploda, ali ne i statistički značajno više. Nivoi CRP su u trudnoći viši nego van nje.[320,321] Rezultati istraživanja nivoa CRP i njegove uloge kao markera u predikciji ishoda preeklampsije su kontradiktorni. Dok jedni isključuju njegov porast kod preeklampsije i zaključuju da se shvatanje preeklampsije kao sistemske inflamatorne bolesti ne reflektuje na plazmatske nivoe CRP,[305,320] drugi navode njegove nešto više vrednosti kod preeklampsije, ali izdvajaju neopterin – celularni inflamatorni marker aktivacije makrofaga i monocita koji je značajno povišen kod žena sa preeklampsijom kao dokaz celularne imune aktivacije.[321] Takođe, ima i onih koji navode da je CRP ne samo signifikantno viši kod preeklampsije već je i značajan marker ozbiljnosti bolesti, a kako je njegovo određivanje brzo i relativno jeftino, preporučuju upotrebu ovog reaktanta akutne faze u kliničkoj praksi kod svih žena sa preeklampsijom u cilju doprinosa prognozi bolesti.[322]

Poznato je da su neonatusi iz trudnoća komplikovanih preeklampsijom, a naročito i intrauterusnim zastojem u rastu ploda izloženi većem riziku od različitih komplikacija.[237] Parametri novorođenčadi koje smo mi analizirali kao što su porođajna telesna masa, telesna

dužina, kao i Apgar skor u 1. i 5. minutu su svi statistički značajno niži u studijskoj grupi, uz maksimalni nivo statističke značajnosti od ($p < 0,001$), dok nema statistički značajnih razlika u ovim parametrima između podgrupa definisanih na osnovu težine preeklampsije iako je porođajna telesna masa bila dosta manja u podgrupi sa teškom preeklampsijom. Naši rezultati su konzistentni sa rezultatima drugih autora koji ukazuju na asocijaciju restrikcije fetalnog rasta i preeklampsije.[217,242,243,323,324] Porođajna telesna masa i telesna dužina statistički su značajno niži u studijskoj grupi sa intrauterusnim zastojem u rastu ploda ($p < 0,001$), kao i Apgar skor u 1. minutu ($p < 0,05$). I Apgar skor u 5. minutu je niži u navedenoj podgrupi u odnosu na slučajeve preeklampsije koji nisu bili udruženi sa intrauterusnim zastojem u rastu ploda, ali ne i statistički značajno. Kako u okviru preeklampsije postoje i slučajevi udruženi sa intrauterusnim zastojem u rastu ploda i slučajevi sa eutrofičnim rastom, to ukazuje na najmanje dva modaliteta u odnosu na prisustvo disfunkcije placente[199,215,219,325,326] U našoj studiji nije bilo statistički značajne razlike u zastupljenosti polova novorođenčadi između studijske i kontrolne grupe. Ni rezultati drugih istraživanja ne pokazuju konzistentne za pol vezane specifičnosti kod preeklampsije. Studija Shiozaki i sar. ukazuje na blagu predominaciju ženskog pola fetusa kod preeklampsije, dok je u opštoj populaciji prisutna blaga predominacija muškog pola.[327] Za razliku od ovih nalaza, u studiji Aliyu i sar. bila je prisutna veća zastupljenost muških fetusa (52,2% vs 47,8%) kod preeklampsije i eklampsije, ali nisu registrovane nikakve razlike u perinatalnom morbiditetu i mortalitetu vezano za pol.[328]

Od laboratorijsko-biohemijskih i hematoloških parametara kod novorođenčadi studijske grupe statistički značajno su više vrednosti HCT i Hb ($p < 0,001$), a statistički značajno niže vrednosti neonatalne glikemije i trombocita u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0,05$). Odstupanje HCT od referentnih vrednosti statistički značajno češće je u studijskoj no u kontrolnoj grupi ($p < 0,01$). Policitemično (sa hematokritom ≥ 65) je čak 60% novorođenčadi studijske grupe, dok ih u kontrolnoj grupi nije bilo ($p < 0,001$). Nešto niže prosečne vrednosti neonatalne glikemije, veća zastupljenost hipoglikemije kao i udela novorođenčadi sa povišenim vrednostima hematokrita su u podgrupi sa teškom formom preeklampsije i podgrupi sa intrauterusnim zastojem u rastu ploda u odnosu na njihove kontrole, ali ne i statistički značajno. Dobro je poznato da hronična tkivna hipoksija indukuje uvećanje nivoa eritropoetina u plazmi u toku fetalnog života što rezultira stimulacijom fetalne eritropoeze i policitemijom. Policitemija, usled hiperviskoznosti krvi dodatno opterećuje neonatalnu hemodinamiku i ima za posledicu otežanu

kardiopulmonalnu i metaboličku adaptaciju novorođenčeta sa produbljanjem hipoksije. Ona je često prisutna kod novorođenčadi iz preeklampsije, a naročito kod onih zaostalih u rastu.[329] Uzrok hipoglikemije kod ovih neonatusa treba tražiti u sniženim rezervama glikogena (glikogenoliza je glavni izvor glukoze kod neonatusa u prvim satima po rođenju), smanjenoj fetalnoj hepaticičkoj glukoneogenezi zbog samnjenog protoka kroz jetru i smanjenom transplacentnom transportu glukoze od majke. Da je hipoglikemija jedan od najčešće prisutnih biohemijskih parametara neonatusa iz preeklampsije i statistički značajno se češće javlja u odnosu na kontrolu pokazuju brojne studije.[329-331] U našem istraživanju, prosečan broj trombocita kod neonatusa ispitivane grupe bio je statistički značajno niži u odnosu na kontrolnu grupu, a trombocitopenija je bila prisutna kod 16,7% neonatusa ispitivane grupe, a nije je bilo u kontrolnoj grupi. Ona se inače javlja kod 1-2% zdravih terminskih neonatusa.[332] U svim kod nas registrovanim slučajevima neonatalne trombocitopenije, radilo se o lakoj trombocitopeniji, a to i jeste karakteristika većine hroničnom intrauterusnom hipoksijom izazvanih neonatalnih trombocitopenija.[333] Hronična intrauterusna hipoksija je najčešći razlog rano nastale trombocitopenije kod prevremenih neonatusa.[334] U trudnoći komplikovanoj preeklampsijom trombocitopenija se obično identifikuje na rođenju ili unutar prva 72h sa resolucijom unutar prvih 10 dana života u većini slučajeva.[335] Mali procenat neonatusa razvije tešku klinički signifikantnu trombocitopeniju.[250] Patogeneza trombocitopenije kod neonatusa žena sa preeklampsijom nije sasvim rasvetljena. Jedan od mogućih mehanizama je da hronična hipoksija ima direktni depresivni efekat na megakariocitnu proliferaciju što je podržano studijom koja je pokazala da IUGR fetusi imaju signifikantan megakariocitopoetični defekt bez nalaza o povećanoj destrukciji trombocita.[336]

U pogledu neonatalnog morbiditeta u našem ispitivanju respiratorni distress sindrom i intrakranijalna hemoragija nisu bili prisutni u kontrolnoj grupi, a hipoksično-ishemična encefalopatija ni kod novorođenčadi studijske grupe. RDS je prisutan u 26,67% novorođenčadi studijske grupe što je statistički značajno više no u kontrolnoj gupi ($p < 0,05$) što je razumljivo kada se ima u vidu da se u kontrolnoj grupi radilo isključivo o terminskim neonatusima. Iako je bilo stavova da su fetusi izloženi hroničnoj placentnoj insuficijenciji, samim tim i hroničnom stresu, zreliji u odnosu na gestacijsku starost i manje podložni komplikacijam kakav je RDS, ima studija koje su poredivši ih sa kontrolom iste gestacijske starosti, ovo opovrgle.[177,337] U studiji Masoura i sar. koja je obuhvatila kasno-prevremeno rođene neonatuse kod preeklampsije,

registrovana je češća pojava RDS i cerebralne eho patologije, ali ne i statistički značajno, u odnosu na kontrolu iste gestacijske starosti.[330] U našem istraživanju neonatalna asfiksija statistički je zastupljenija u studijskoj grupi (u 30% slučajeva) u odnosu na kontrolnu grupu, kod koje je nije ni bilo ($p < 0,01$). U pogledu pojave mekonijalne plodove vode nije bilo statistički značajne razlike. Iako je neonatalna asfiksija bila nešto češća u podgrupi sa teškom formom preeklampsije (31,8% u odnosu na 25,0%), između ovih podgrupa studijske grupe nema statističkih razlika u zastupljenosti i tipovima neonatalne asfiksije, kao ni u zastupljenosti prisustva mekonijuma u plodovoj vodi. Perinatalna infekcija, respiratorni distres sindrom i prisustvo neonatalne asfiksije zastupljeniji su u podgrupi sa intrauterusnim zastojem u rastu ploda. Statistički značajnih razlika nema. Najveća razlika u prisustvu navedenih karakteristika je u slučaju RDS koji je prisutan u 36,8% u studijskoj grupi sa intrauterusnim zastojem, dok je u grupi bez intrauterusnog zastoja prisutan u 9,1%, dok je neonatalna asfiksija u grupi preeklampsije sa intrauterusnim zastojem u rastu ploda bila prisutna u 36,8%, a u grupi bez zastoja u rastu u 18,2% slučajeva.

U našem ispitivanju, kardiokografija se pokazala kao dijagnostička metoda koja dobro korelira sa stanjem novorođenčeta na rođenju te Apgar skor neonatusa statistički značajno zavisi od tipa kardiokografskog nalaza i smanjuje se sa nepovoljnijim kardiokografskim zapisima. Najviši je kod normalnog, nešto niži kod upozoravajućeg, a mnogo niži kod patološkog kardiokografskog zapisa. Takođe je utvrđena statistički značajna povezanost kardiokografskog zapisa i neonatalne asfiksije ($p < 0,05$). Evidentno je da je u odsustvu neonatalne asfiksije kardiokografski zapis najčešće normalan. Kod jedinog slučaja sa teškom neonatalnom asfiksijom, kardiokografski zapis je bio patološki. Nije bilo statistički značajne povezanosti prisustva mekonijuma u plodovoj vodi i kardiokografskog zapisa. Razlog može da bude u malom broju ispitanica, a posebno u malom broju ispitanica sa prisutnim mekonijumom u plodovoj vodi.

Kada se radi o karakteristikama placente i pupčanika kod novorođenčadi studijske grupe statistički je značajno niža masa placente ($p < 0,001$), kao i vrednost prvog dijametra ($p < 0,05$), dok je debljina placente manja, ali ne i statistički značajno u odnosu na kontrolnu grupu. Iako je masa placente bila nešto niža u podgrupi sa teškom preeklampsijom u odnosu na laku, nisu utvrđene statistički značajne razlike između ovih podgrupa, dok su kod novorođenčadi studijske grupe sa intrauterusnim zastojem u rastu ploda statistički značajno manja masa placente

($p < 0,001$) i debljina placente ($p < 0,01$) u odnosu na podgrupu bez zastoja u rastu. Placenta se opisuje kao „dnevnik intrauterusnog života“ i može rasvetliti mnoge aspekte patoloških dešavanja u trudnoći.[338] Za placente kod preeklampsije je karakteristično da su manje težine, dimenzija i debljine u odnosu na nekomplikovanu trudnoću.[237,244,323,339-341] Prosečna masa placente u našoj ispitivanoj grupi sa preeklampsijom iznosila je 437g (370g u podgrupi preeklampsije sa IUGR) u odnosu na 585g u kontrolnoj grupi što je saglasno sa nalazima nekih studija,[242,244,340-342] a prosečno su vrednosti više nego u drugim studijama[237,241] što je verovatno posledica razlike između standardne procedure pripreme placenti pre merenja (skidanje plodovih ovoja i pupčanika) dok su naše placente bile merene zajedno sa plodovim ovojima i pupčanicom nakon njegovog ranog klemovanja. Međutim, ove različite procedure nisu od uticaja na poređenje između ispitivane i kontrolne grupe. Prosečna masa placente u podgrupi preeklampsije bez zastoja u rastu ploda bila je približna onoj u kontrolnoj grupi bez preeklampsije iz čega se može zaključiti da su samo posteljice iz trudnoća komplikovanih preeklampsijom udruženom sa zastojem u rastu ploda značajno niže mase, a ne i one iz izolovane preeklampsije što je saglasno sa nalazom drugih studija.[223,340,343,344] Ablacija placente i prisustvo retroplacentnog hematoma evidentirani su samo kod dve ispitanice studijske grupe (6,7%). Okrugao do ovalan oblik placente i 3 krvna suda pupčanika prisutni su kod svih ispitanica obe grupe, a takođe nema ispitanica sa trombozom i prisustvom čvora pupčanika. Dužina pupčanika je nešto manja, a prečnik pupčanika statistički značajno manji u ispitivanoj u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0,05$) i u podgrupi preeklampsije sa intrauterusnim zastojem u rastu u odnosu na preeklampsiju bez zastoja u rastu ($p < 0,05$). Pupčanik sa manjom količinom Warthonove pihtije udružen je sa IUGR i povećanim perinatalnim morbiditetom i mortalitetom.[18,345] Ovo je najverovatnije posledica generalizovanog smanjenja fetalne ekstracelularne tečnosti, često udruženog sa drugim znacima nedovoljne maternalne perfuzije.[19] Diskoloracija pupčanika i plodovih ovoja u žuto-zeleno bila je prisutna kod 13,3% slučajeva studijske i 5,0% slučajeva kontrolne grupe.

Iako u raspodeli ispitanica po mestu insercije pupčanika nije utvrđena statistički značajna raspodela između grupa, zapaža se dosta veće odstupanje od centralne insercije u studijskoj grupi (56,7%) u odnosu na 30,0% u kontrolnoj grupi, dok su marginalna i velamentozna insercija sa zastupljenostima od 13,3% i 3,3% respektivno, prisutne isključivo u studijskoj grupi. Marginalna ili velamentozna insercija pupčanika su posledica migracije

placente nakon inicijalne implantacije na suboptimalnoj uterusnoj lokaciji. I u literaturi se navodi da je abnormalna insercija pupčanika udružena sa oštećenim razvojem i funkcijom placente, a ovo utiče na fetalni rast[346-348] i povezana je sa placentom previjom i trudnoćom indukovanom hipertenzijom, preeklampsijom, zastojem u rastu ploda i abrupcijom placente.[347,349] Marginalna i velamentozna insercija pupčanika su udružene sa uvećanim rizikom od lošeg perinatalnog ishoda, a on je veći za velamentoznu nego marginalnu inserciju.[347,349]

Za analizu mase posteljica i evaluaciju odnosa masa ploda i posteljica mogu se koristiti različiti indeksi kao što su: PWR (placental weight ratio) koji se odnosi na poređenje stvarne mase placente i očekivane za datu gestacijsku starost prema utvrđenim stadardima, zatim FPWR (m (fetus) / m (placenta) weight ratio) koji se odnosi na odnos fetalne i placentne mase, kao i placentni indeks koji predstavlja odnos mase placente i fetusa ($m(\text{placenta}) \times 100 / m(\text{fetus})$).[203,242] Mi smo se odlučili da ovaj odnos prikažemo preko vrednosti placentnih indeksa i prosečna vrednost placentnog indeksa statistički je značajno veća u studijskoj u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0,05$), u podgrupi sa teškom preeklampsijom u odnosu na podgrupu sa lakom formom ove bolesti ($p < 0,05$) i u studijskoj podgrupi sa intrauterusnim zastojem u rastu ploda u odnosu na podgrupu gde preeklampsija nije bila udružena sa zastojem u rastu ploda ($p < 0,01$) što je saglasno sa nalazima studije Aviram i sar.[242]

Kada se radi o karakteristikama histopatološkog nalaza placente i placentnog ležišta, hiperaturitet vilusa kao i patološki histopatološki nalaz biopsija placentnog ležišta statistički su daleko zastupljeniji u studijskoj u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0,001$). Hiperaturitet vilusa prisutan je kod 63,3% slučajeva studijske grupe što je saglasno sa nalazima drugih autora koji navode da u 1/3 do 1/2 placenti kod preeklampsije ove promene nisu prisutne.[111,350] U studijskoj grupi u odnosu na kontrolu su statistički značajno češći: neadekvatna trofoblasna invazija spiralnih arterija ($p < 0,001$), akutna ateroza spiralnih arterija i tromboza lumena spiralnih arterija ($p < 0,01$), kao i fibrinoidna nekroza medije spiralnih arterija za nivo značajnosti od $p < 0,05$. Ukoliko analiziramo pojedinačno javljanje ovih histopatoloških entiteta u studijskoj grupi, vidimo da su najčešće bili prisutni neadekvatna trofoblasna invazija spiralnih arterija i fibrinoidna nekroza medije koji su se javljali u oko 2/3 slučajeva svaki, a dosta ređe akutna ateroza spiralnih arterija i tromboza ili obliteracija njihovog lumena koji su bili prisutni u oko 1/3 slučajeva svaki. Ove histopatološke promene na spiralnim arterijama se objedinjeno mogu

nazvati decidualna vaskulopatija.[241] U studiji Stevens i sar. navodi se da su infiltracija penušavim ćelijama karakteristična za akutnu aterosku i trombozu spiralnih arterija karakteristične za kasniji stadijum u procesu nastanka decidualne vaskulopatije[241] što može objasniti manju zastupljenost ova dva HP fenomena na našem materijalu u spektru HP promena na arterijskim krvnim sudovima bazalne decidue kod preeklampsije u odnosu na neadekvatnu trofoblastnu invaziju spiralnih arterija i fibrinoidnu nekrozu medije. Decidualna vaskulopatija je, iako karakteristična za preeklampsiju, opisana i kod trudnoća komplikovanih gestacijskom i hroničnom hipertenzijom, izolovanim zastojem u rastu ploda, dijabetes melitusom i sistemskim eritematoznim lupusom,[351] dok drugi nisu potvrdili prisustvo ovih promena u slučajevima sa dijabetes melitusom i izolovanim zastojem u rastu ploda.[325] Veća zastupljenost decidualne vaskulopatije kod preeklampsije utiče na težinu bolesti i pogoršava perinatalni ishod.[352] U našem istraživanju, u odnosu na težinu preeklampsije, iako je hiper maturitet vilusa znatno zastupljeniji u podgrupi sa teškom preeklampsijom, nisu utvrđene statistički značajne razlike između podgrupa u odnosu na prisustvo vilusnog hiper maturiteta i patološkog histološkog nalaza bazalne decidue. Hiper maturitet vilusa je bio statistički daleko zastupljeniji u studijskoj podgrupi sa intrauterusnim zastojem u rastu u odnosu na podgrupu preeklampsije bez zastoja u rastu ($p < 0,05$), dok u zastupljenosti patoloških histopatoloških nalaza biopsija placentnog ležišta nije bilo značajne razlike. Ovo može biti objašnjeno time da su promene u smislu decidualne vaskulopatije placentnog ležišta pre karakteristika same preeklampsije nego li zastoja u rastu ploda.[325] U slučajevima IUGR terminalni vilusi su duži, tanji – manjeg dijametra, slabije vaskularizovani, uvećanih nukleusa sinciciotrofoblasta, smanjenih citotrofoblastnih nukleusa, zadebljane bazalne lamine, sa povećanim stromalnim depozitima kolagena i laminina.[202-204] Takođe su unutar intervalnog prostora više zastupljeni depoziti fibrina i placentna infarkcija.[205] Izolovana rano nastala preeklampsija (pre 34. gestacijske nedelje) je udružena sa abnormalnom placentnom morfologijom, ali placentne kasno nastale preeklampsije su slične placentama iste gestacijske starosti normalne trudnoće i sa neonatusima su normalne težine.[217] U našoj studiji je hiper maturitet vilusa bio prisutan kod čak 89,5% slučajeva preeklampsije udružene sa zastojem u rastu ploda, u odnosu na 18,2% slučajeva izolovane preeklampsije. Više istraživanja je potvrdilo da je pre svega IUGR, ali ne i izolovana preeklampsija, povezan sa promenama u placentnoj morfologiji uključujući promene na vilusima i fetalnoj vaskulaturi.[215,218-220] Tako da su placentne kasno nastale preeklampsije koja nije udružena sa

zastojem u rastu ploda slične placentama iz normalnih trudnoća potvrđujući hipotezu da je kasno nastala preeklampsija maternalni, a ne placentni poremećaj i potvrđujući postojanje najmanje dve podgrupe ovog entiteta.[219] Takođe je i apoptoza u sinciotrofoblastu bila značajno zastupljenija kod preeklampsije sa IUGR nego kod preeklampsije sa adekvatnim fetalnim rastom.[221] Idiopatski IUGR i IUGR kod preeklampsije imaju verovatno odvojenu etiologiju, jer dok se idiopatski IUGR karakteriše samo redukcijom površine vilusa, IUGR kod preeklampsije se odlikuje promenama u kvantitetu sinciotrofoblasta, naročito u količini sinciotrofoblastne citoplazme.[223] Za preeklampsiju je karakteristično da je EVT invazija abnormalno slaba i remodeling spiralnih arterija je restiktivan u njihovom proksimalnom delu.[353] Pretpostavlja se da je, kao posledica neuspele remodelacije, dotok krvi u placentu značajno smanjen i ovo može dovesti do placentne hipoksije.[146] Nakon inkompletne modifikacije spiralnih arterija od strane EVT one zadržavaju sposobnost da se kontrahuju u miometrijalnom delu. Faze kontrakcije praćene relaksacijom vode ciklusima hipoksije/re oksigenacije unutar placentne.[354] Mnoge od karakteristika placentne kod preeklampsije, kao npr. povećana incidenca infarkcija, ne mogu biti objašnjene samo hipoksijom. Nedavno su Burton i saradnici doveli u pitanje ključnu hipotezu o hipoksiji placentne usled izostale modifikacije spiralnih arterija. Oni navode da bi izostanak modifikacije spiralnih arterija pre mogao dovesti do turbulentnog protoka krvi visoke brzine ka placenti nego da direktno rezultira hroničnom hipoksijom.[148] Ova hipoteza bi mogla objasniti mehanizam kojim je decidualna vaskulopatija kao skup histopatoloških promena u decidui, udružena sa većom učestalošću lezija placentnih vilusa, kao što su hemoragije i infarkti.[149] Hipoksija – reperfuzija tip inzulta stimuliše apoptotične promene u sinciotrofoblastu, dok hipoksija dominantno uzrokuje nekrozu. Tako bi kvalitet perfuzije placentne mogao biti mnogo važniji faktor u patofiziologiji preeklampsije, nego njen apsolutni kvantitet,[206] tj. aberantna intervilozna hemodinamika, a ne oksigenacija per se, inicira ekscesivno sinciotrofoblastno propadanje.[151] Oksidativni stres u posteljici smatra se ključnim intermedijarnim korakom, precipitirajući deportaciju apoptotičnih fragmenata u maternalnu cirkulaciju.[150] Dobijeni debri promoviše sistemski inflamatorni odgovor uključujući disfunkciju endotelne ćelije majke. Pretpostavlja se da se neuobičajene količine placentnog debrija i toksičnih faktora, među kojima i proinflamatornih citokina, oslobađaju u intervilozni prostor, a potom interreaguju sa maternalnim endotelom i imunim ćelijama i prouzrokuju maternalne simptome koji karakterišu bolest.[150] Nekoliko ispitivanja je

pokazalo da su količine placentnog debrija, kakva je slobodna apoptotična DNA i sincicijalne mikropartikule, povišene u perifernoj krvi žena sa preeklampsijom.[153,154]

Kada analiziramo karakteristike arterijskih krvnih sudova decidue u studijskoj i kontrolnoj grupi nakon imunohistohemijske vizualizacije trofoblasta, utvrđeno je da se distribucija trofoblastnih ćelija unutar arterijskog krvnog suda decidue statistički značajno razlikuje između studijske i kontrolne grupe ($p < 0,001$). Trofoblastne ćelije su statistički značajno češće prisutne u čitavoj cirkumferenciji krvnog suda u kontrolnoj u odnosu na studijsku grupu ($p < 0,001$). U studijskoj grupi trofoblastne ćelije su bile prisutne u manje od polovine cirkumferencije krvnog suda ili odsutne (slaba trofoblastna invazija) u 76,7% slučajeva, dok je u kontrolnoj grupi to bio nalaz koji se javio u 15,0% slučajeva. Nije bilo statistički značajnih razlika u ovim karakteristikama arterijskih krvnih sudova decidue između podgrupa studijske grupe u odnosu na težinu preeklampsije kao ni u odnosu na prisustvo intrauterusnog zastoja u rastu ploda.

Kako je kompozicija imunih ćelija u decidui veoma složena i kako je prisutan veliki varijetet imunokompetentnih ćelija decidue, izmene u njihovoj populaciji mogle bi biti važan faktor u etiopatogenezi različitih poremećaja u trudnoći, a posebno onih zavisnih od implantacije. U našem istraživanju distribucija imunih ćelija u decidui je takva da između ispitivanih grupa nema statistički značajne razlike u broju CD45+ Le u decidui. Ovo je saglasno sa rezultatima Rieger i sar. gde takođe nije bilo statistički značajnih razlika u broju CD45+ leukocita kod preeklampsije u odnosu na nekomplikovanu trudnoću.[243] Broj CD56+ NK ćelija u decidui ($p < 0,001$) i njihov udeo u ukupnom broju CD45+ Le ($p < 0,01$) statistički su značajno manji u studijskoj grupi. Svi ostali parametri statistički su značajno viši u studijskoj u odnosu na kontrolnu grupu. Broj CD3+ T limfocita i njihov udeo u ukupnom broju CD45+ Le statistički su veći $p < 0,01$, tj. $p < 0,001$, respektivno. Broj CD8+ T limfocita i njihovo učešće u broju CD3+ T limfocita veći su na nivou $p < 0,05$, a učešće u ukupnom broju CD45+ Le na nivou $p < 0,001$. Broj makrofaga i njihovo učešće u ukupnom broju CD45+ Le veći su u studijskoj grupi na nivou statističke značajnosti od $p < 0,001$. Nije bilo statistički značajnih razlika u distribuciji imunih ćelija u decidui u odnosu na težinu preeklampsije. Vrednosti svih ispitivanih imunohistohemijskih parametara u decidui u studijskoj podgrupi sa intrauterusnim zastojem u rastu veći su no u podgrupi bez intrauterusnog zastoja. Statistički veće su vrednosti broja CD56+ NK ćelija u decidui, udela broja CD56+ NK ćelija u ukupnom broju CD45+ Le, udela broja CD3+ T limfocita u ukupnom broju CD45+ Le,

udela broja CD8+ T limfocita u broju CD3+ T limfocita ($p < 0,05$), kao i udela broja CD8+ T limfocita u ukupnom broju CD45+ Le ($p < 0,01$). Takođe smo ispitali odnos broja pojedinih imunih ćelija u decidui i distribucije trofoblastnih ćelija unutar arterijskog krvnog suda decidue nakon njihove imunohistohemiojske vizualizacije pomoću anti CK7 antitela na citokeratin. Izuzev broja CD56+ NK ćelija u decidui, kojih je statistički značajno manje u grupi sa slabom trofoblastnom invazijom (trofoblastne ćelije prisutne u manje od $\frac{1}{2}$ cirkumferencije arterijskog krvnog suda decidue ili odsutne) ($p < 0,05$), broj svih ostalih imunih ćelija u decidui bio je veći u ovoj grupi ispitanica, a statistički značajno je veći broj makrofaga ($p < 0,05$). Ovi rezultati su konzistentni sa rezultatima ispitivane studijske grupe sa preeklampsijom. Kada se radi o odnosu broja imunih ćelija u decidui i prisustva hiperplasticiteta vilusa placente, izuzev broja CD56+ NK ćelija u decidui kojih je manje, ali ne i statistički značajno, kod ispitanica sa prisutnim hiperplasticitetom vilusa, broj svih ostalih imunih ćelija statistički je značajno viši kod ovih ispitanica.

Iako se distribucija imunskih ćelija u decidui opsežno istražuje poslednjih godina, njihova uloga nije u potpunosti rasvetljena, a podaci o zastupljenosti pojedinih imunokompetentnih ćelija su vrlo divergentni,[118] posebno u odnosu na NK ćelije. Broj NK ćelija u decidui kod preeklampsije može biti kako bez značajnih odstupanja u odnosu na kontrolu,[355,356] tako i statistički značajno manji, što je rezultat i našeg istraživanja,[243,340,357,358] ili statistički značajno veći.[244,359-361] Prisutne NK ćelije u decidui mogu biti i izmenjenog fenotipa i profila citokina.[362] Mnogi istraživači su referisali promene u leukocitnom fenotipu, citotoksičnosti i produkciji citokina kod žena sa preeklampsijom u perifernoj krvi.[129,360,363,364]

NK ćelije su glavni imunocelijski tip u decidui u sekretornoj fazi menstrualnog ciklusa i ranoj trudnoći (više od 70-75% leukocita).[53] Njihov porast se uočava u kasnoj lutealnoj fazi u vreme potencijalne nidacije, u tzv. „prozoru implantacije“.[52] Naglo uvećanje njihovog broja u sekretornoj fazi menstrualnog ciklusa ukazuje da bi one mogle imati ulogu u implantaciji. Broj uNK ćelija se postepeno smanjuje kako trudnoća napreduje.[37,52] Kao integralni deo decidualizacije, uNK ćelije imaju ulogu u regulaciji ključnih procesa za razvoj placente,[62] ali njih je teško eksperimentalno testirati kod ljudi. Anne Croy i sar. su pokazali da uNK ćelije mogu kontrolisati uterusni vaskularni remodeling.[36] U njihovom istraživanju korišćeni su miševi deficijenti za NK ćelije, kod kojih je izostala modifikacija spiralnih arterija, a može biti postignuta administracijom interferona γ (IFN- γ), glavnog citokina uNK ćelija.[63] Potencijalne,

verovatno brojne funkcije humanih uNK ćelija na fetomaternalnom mestu kontakta nisu još uvek jasno ustanovljene, ali nekoliko hipoteza je evaluirano, uključujući kontrolu ekstravilozne invazije i uterušni vaskularni remodeling, dva glavna događaja za proces normalne trudnoće.[48,64-66,365] A sigurno da je njihova uloga značajna i u kasnijim fazama trudnoće, kada i u pojavi klinički manifestne preeklampsije imaju važnu ulogu preko produkcije proinflammatoryh citokina i angiogenih faktora koji mogu biti okidač kliničke manifestacije ove bolesti.[126,129,366]

Pored NK ćelija, još jedan dominantan ćelijski tip matrenalnog imunog sistema koji može biti nađen kada kvantifikujemo decidualne imune ćelije su CD3+ T limfociti.[367] U ranoj normalnoj trudnoći T limfociti čine oko 10% decidualne leukocitne populacije. Tokom trudnoće njihov broj se uvećava tako da u trećem trimestru čine 50-60% ukupne leukocitne populacije decidue.[53] One su sposobne da se diferenciraju u Th1 i Th2 tip, a zahvaljujući specifičnoj hormonalnoj sredini postoji trend prevage Th2 citokine sekrecije u trudnoći koji je izgleda redukovan kod preeklampsije. Pro i anti-inflamatorni imuni odgovori su oba prisutna u toku normalne trudnoće.[127] Sada postoje snažni dokazi da je nivo Th1 citokina povišen u normalnoj trudnoći, umesto snižen, u poređenju sa negavidnim ženama. Proinflammatory Th1 imuni odgovor je odgovoran za invaziju EVT, porođaj i odbranu domaćina od infekcija.[128] Anti-inflamatorna Th2 reakcija je ključna za toleranciju na fetus, decidualizaciju i remodeling.[368] Dakle, ravnoteža između Th1 i Th2 imunog odgovora je odgovorna za normalnu trudnoću, a disregulacija, sa druge strane, vodi u komplikacije trudnoće kakve su preeklampsija i pobačaj koje karakteriše dominacija Th1 citokine produkcije.[108,369,370] Jedan od glavnih problema sa Th1/Th2 hipotezom, kod njene primene na studije sa ljudima, bio je nemogućnost razgraničavanja imunoloških dešavanja lokalno u uterusu i onih u maternalnoj cirkulaciji. Mnoge studije imunologije ljudske trudnoće ograničene su na perifernu krv iz praktičnih i etičkih razloga, a ne može se tvrditi da su događaji iz cirkulacije neizostavno povezani sa onima u decidui. NK ćelije mogu posredovati u promenama u sistemskom tip I i tip II imunom odgovoru, kako u normalnoj trudnoći, tako i kod preeklampsije.[129,130] Kao i u odnosu na registrovan broj NK ćelija u decidui, tako su i rezultati vezani za distribuciju T ćelija kod preeklampsije kontroverzni. Većina studija je došla do rezultata koji govore u prilog većem broju kako CD3+ T limfocita, tako i subpopulacije CD8+ T limfocita u decidui kod preeklampsije, kako je i u našoj studiji,[356,359,361,362,371] dok su druge došle do suprotnih nalaza.[243,355,358]

Makrofagi i dendritične ćelije su dve primarne vrste antigenprezentujućih ćelija koje igraju vrlo značajnu ulogu u sinhronizaciji elemenata imunog sistema. Makrofagi čine približno 15-20% leukocitne decidualne populacije i njihov broj je prilično konstantan tokom cele trudnoće.[69,243,372] Kroz njihovu višestranost kako u prezentovanju antigena u borbi protiv nadirućih patogena, tako i u indukciji imunotolerancije sekretujući anti-inflamatorne citokine, aktivirajući regulatorne T ćelije (Treg) ili indukujući anergiju T ćelija.[138] Tokom humane trudnoće glavni broj makrofaga decidue je u blizini invadirajućeg EVT što ukazuje na njihovu ulogu u posredovanju kako normalne, tako i patološke placentacije, kao i modulacije placentalnog odgovora na infekciju.[139] Svojim okupljanjem na mestu implantacije u ranoj trudnoći makrofagi utiču na vaskularni remodeling i angiogenezu posredstvom sekrecije VEGF, MMPs, TGF- β , FGF, fibronektina, osteopontina i kolagena. Makrofagi su takođe uključeni u degradaciju ekstracelularnog matriksa lokalnog tkiva koja doprinosi invaziji EVT.[140,373] Dalje, makrofagi vrše fagocitozu apoptotičnih ćelija u decidui tokom invazije EVT i procesa remodeliranja.[141] Ingestija ovih apoptotičnih ćelija promovira Th2 citokin sekreciju od strane makrofaga što igra važnu ulogu u inicijaciji imunotolerancije. Ovo ubrzava dalju invaziju EVT. Međutim, inkompletno uklanjanje apoptotičnih ćelija vodi u oslobađanje intracelularnog sadržaja iz apoptotičnih tela i u indukciju proinflamatornog odgovora od strane APC preko sekrecije proinflamatornih citokina kao što su TNF- α , IL-1 β , IL-12 i INF- γ [143] koji mogu prouzrokovati dalje oštećenje tkiva.[142] Dakle, ako su makrofagi disregulisani, oni doprinose patogenezi preeklampsije. Makrofagi igraju dvostruku ulogu kako u promociji normalne trudnoće (odbrana organizma od patogena, uklanjanje apoptotičnih ćelija tokom trofoblastne invazije i vaskularnog remodelinga, sekrecija angiogenih faktora i doprinos angiogenezi, pospešivanje fetomaternalne tolerancije pomoću Th2 citokine produkcije), tako i u razvoju patološke trudnoće – preeklampsije (abnormalna makrofagna infiltracija decidue, inhibicija trofoblastne invazije, indukcija trofoblastne apoptoze pod dejstvom proinflamatornih stimulansa). Izmenjen broj i distribucija antigen prezentujućih ćelija (APC) makrofaga i dendritičnih ćelija u placentalnom ležištu[76,137,374,375] i potencijal aktiviranih makrofaga da indukuju apoptozu EVT u in vitro uslovima,[77] rezultuju povećanom smrću ćelija trofoblasta za koju se veruje da je centralna za oštećenu placentalnu funkciju kod preeklampsije. Kao i za ostale tipove imunskih ćelija u decidui, tako i za zastupljenost makrofaga podaci u literaturi nisu konzistentni. Na našem materijalu utvrđen je statistički značajno veći broj makrofaga u decidui kod preeklampsije u odnosu na

nekomplikovanu trudnoću, a tako je i u više studija drugih autora,[362,374,376,377] dok su druge grupe autora saopštile da nije bilo razlika ili da je čak broj makrofaga bio manji u decidui kod preeklampsije.[137,243359,375,378]

Razlog za ovako divergentne rezultate po pitanju broja imunskih ćelija u decidui koji postoje u literaturi, mogao bi se tražiti u okviru više elemenata. Naime, postoje razlike u načinu uzorkovanja tkiva decidue (bipsija placentnog ležišta u toku carskog reza, uzorak dobijen kiretom u toku carskog reza i vaginalnog porođaja, vakuum sukucija placentnog ležišta ili decidualni prilepak na placenti), načinu kvantifikovanja imunokompetentnih ćelija (broj ćelija vizualizovanih nakon imunohistohemijskih bojenja i kvantifikacija ćelija pomoću flow-citometrije) i razlici u gestacijskoj starosti ispitivanih i kontrolnih grupa (ako znamo da zastupljenost pojedinih imunih ćelija u decidui varira u odnosu na starost trudnoće). Što se tiče različitih metoda obrade tkiva, obe metode imaju izvesne prednosti i nedostatke, dok imunohistohemija može pružiti uvid u prostornu distribuciju različitih tipova ćelija, flow citometrija ima prednost kao preciznija kvantitativna metoda, uključuje veći broj ćelija u analizu i manje je podložna interobserver varijacijama. Kada se radi o imunohistohemijskoj identifikaciji makrofaga korišćene su dve različite vrste antitela, jedni su koristili antitelo CD14 specifično za endotoksin-receptor eksprimiran od strane makrofaga, a drugi CD68, antitelo na proteine lizozoma fagocitnih ćelija.

VI ZAKLJUČAK

- Analizom kliničkih karakteristika trudnica sa preeklampsijom utvrđeno je da se predominantno radi o prvotkama, prosečne starosti 31,3 godine, prosečne gestacije u vreme porođaja od 36,6 nedelja uz naročito visok udeo prevremeno rođenih neonatusa u podgrupi sa teškom formom preeklampsije;
- Praćenje Dopplerskih parametara protoka uteroplacentne, fetoplacentne i fetalne cirkulacije je veoma značajno u predikciji perinatalnog ishoda, a posebno u slučajevima preeklampsije udružene sa intrauterusnim zastojem u rastu ploda;
- Kardiotokografski nalaz dobro korelira sa parametrima protoka kroz umbilikalnu i srednju cerebralnu arteriju. Utvrđeno je da na zastupljenost tipova kardiotokografskih zapisa kod preeklampsije statistički značajno utiče prisustvo oligoamniona, a kardiotokografija se pokazala kao dijagnostička metoda koja dobro korelira sa stanjem novorođenčeta na rođenju;
- Koagulacioni status je kod preeklampsija najčešće nepromenjen;
- Laboratorijsko-biohemijski parametri majke koji su se isključivo javljali kod teške preeklampsije bili su: trombocitopenija i povišene vrednosti AST i LDH;
- Preeklampsiju karakteriše niža telesna masa i dužina neonatusa, niži Apgar skor, a od laboratorijsko-biohemijskih parametara neonatusa dominiraju policitemija, niže prosečne vrednosti glikemije i broja trombocita, dok su u perinatalnom morbiditetu češći neonatalna asfiksija i RDS u odnosu na nekomplikovanu trudnoću;
- Utvrđeni su značajno manja masa placenti i tanji pupčanik kod preeklampsije, a slučajevi marginalne i velamentozne insercije pupčanika registrovani su isključivo u ovoj grupi pacijentkinja;
- Osnovna histopatološka karakteristika placenti kod preeklampsije je hiper maturitet vilusa, ali ovo je posebno karakteristično za preeklampsiju udruženu sa intrauterusnim zastojem u rastu ploda;
- Od histopatoloških promena bazalne decidue najčešće su bile prisutne neadekvatna trofoblasna invazija spiralnih arterija i fibrinoidna nekroza medije. Promene u smislu

decidualne vaskulopatije placentalnog ležišta su pre karakteristika same preeklampsije nego zastoja u rastu ploda;

- Preeklampsija udružena sa intrauterusnim zastojem u rastu ploda i ona bez njega mogle bi etiopatogenetski biti dva različita entiteta;
- Distribuciju imunskih ćelija u decidui kod preeklampsije karakteriše manja zastupljenost CD56+ NK ćelija i veća zastupljenost CD3+ T limfocita, CD8+ T limfocita i makrofaga, dok u pogledu zastupljenosti ukupnog broja CD45+ leukocita nema značajnih razlika u odnosu na nekomplikovanu trudnoću.

Istraživanje preeklampsije je limitirano od strane nekoliko faktora: preeklampsija se u prirodi dešava jedino kod ljudi zahvaljujući jedinstvenom procesu humane implantacije, njeni simptomi nastaju u odmakloj trudnoći dok je njena patologija inicirana najverovatnije u ranoj trudnoći, etički principi sprečavaju istraživače da koriste ljude kao učesnike studija o patogenezi ovog poremećaja u ranom stadijumu trudnoće, još uvek ne postoje relevantni markeri koji će identifikovati one žene kod kojih će se razviti preeklampsija, a kako prođe dosta vremena od implantacije do sakupljanja tkiva koje se analizira, pitanje je da li nađene promene u kompoziciji imunih ćelija u decidui reflektuju mehanizme uključene u patogenezu bolesti ili su posledica bolesti.

U daljem istraživanju još uvek nerasvetljenog sindroma preeklampsije, neophodan je multidisciplinarni pristup koji će objediniti različite moguće patofiziološke mehanizme, od nivoa ekspresije gena i receptora, decidualnog ćelijskog miljea i njihovih imunofenotipa, preko njihove funkcije te citokinske lokalne i generalizovane sredine do kliničkih karakteristika i manifestacija bolesti.

VII LITERATURA

- [1] Rossant J. Stem cells from the mammalian blastocyst. *Stem Cells* 2001;19:477-82.
- [2] Grbeša Đ. Placenta. In: Kurjak A, ed. *Ginekologija i perinatologija*. Varaždinske Toplice, Tonimir, 2003:15-25.
- [3] Diaz-Cueto L, Gerton GL. The influence of growth factors on development of preimplantation mammalian embryos. *Arh Med Res* 2001;32:619-26.
- [4] Benirschke K. Remarkable placenta. *Clin Anat* 1998;11:194-205.
- [5] Qui H, Sun Y. Study on the expression of Fas ligand on the surfaces of human cytotrophoblasts in normal pregnancy. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2001;36:402-4.
- [6] Ong K, Kratzsch J, Kiess W, Costello M, Scott C, Dunger D. Size at birth and cord blood levels of insulin, insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-II, IGF-binding protein 1 (IGFBP-1), IGFBP-3, and the soluble IGF-II/mannose-6-phosphate receptor in term human infants. The ALSPAC study team. Avon longitudinal study of pregnancy and childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4266-9.
- [7] Phillips TA, Ni J, Hunt JS. Death-inducing tumor necrosis factor (TNF) superfamily ligands and receptors are transcribed in human placentae, cytotrophoblasts, placental macrophages and placental cell lines. *Placenta* 2001;22:663-72.
- [8] Ma T, Yang ST, Kniss DA. Oxygen tension influences proliferation and differentiation in a tissue – engineered model of placental trophoblast-like cells. *Tissue Eng* 2001;7:495-506.
- [9] Shibuya M. Structure and function of VEGF/VEGF-receptor system involved in angiogenesis. *Cell Struct Funct* 2001;26:25-35.
- [10] Zhou Y, Mc Master M, Woo K, Janatpour M, Perry J, Karpanen T et al. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome. *Am J Pathol* 2002;160:1405-23.
- [11] Aplin J. Maternal influences on placental development. *Cell Develop Biology* 2000;11:115-25.
- [12] Challier JC, Vervelle C, Uzan S. Ontogenesis of villi and fetal vessels in the human placenta. *Fetal Diagn Ther* 2001;16:218-26.
- [13] Huidobro-Toro JP, Gonzalez R, Varas JA, Rahmer A, Gonzalez R. Spontaneous rhythmic contractions of human placental vessels: is it an evidence for a physiological pacemaker in blood vessels? *Rev Med Chil* 2001;129:1105-12.
- [14] Meinert M, Eriksen GV, Petersen AC, Helmig RB, Laurent C, Uldbjerg N, et al. Proteoglycans and hyaluronan in human fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:679-85.
- [15] Gillardo V, Cruz MA, Miguel P, Carrasco G, Gonzalez C. Mechanisms of endotelin-1-induced contraction in isolated placental veins from normal full-term and preterm pregnancies. *Gen Pharmacol* 2000;34:295-301.
- [16] Hargitai B, Marton T, Cox PM. Examination of the human placenta. *Best Practice N^o178. J Clin Pathol* 2004;57:785-92.
- [17] Machin GA, Ackerman J, Gilbert-Barness E. Abnormal umbilical cord coiling is associated with adverse perinatal outcomes. *Pediatr Dev Pathol* 2000;3:462-71.
- [18] Redline RW. Clinical and pathological umbilical cord abnormalities in fetal thrombotic vasculopathy. *Human Pathol* 2004;35:1494-8.

- [19] Redline RW, Boyd T, Campbell V. Maternal vascular underperfusion: Nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatr Dev Pathol* 2004;7:1.
- [20] Naeye RL. Do placental weights have clinical significance? *Hum Pathol* 1987;18:387-91.
- [21] Benirschke K, Kaufmann P. Pathology of human placenta. 4th ed. New York, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1999.
- [22] Hansen AR, Collins MH, Genest D, Heller D, Shen-Shwarz S, Banagon P, Allked E, Leviton A. Very low birth weight placenta clustering of morphologic characteristics. *Pediatr Dev Pathol* 2000;3:431-8.
- [23] Pham T, Steele J, Stayboldt C, Chan L, Benirschke K. Placental mesenchymal dysplasia is associated with high rates of intrauterine growth restriction and fetal demise. *Am J Clin Pathol* 2006;126:67-78.
- [24] Aplin D, Kimber SJ. Trophoblast – uterine interactions at implantation. *Reprod Endocrinol* 2004;2:48.
- [25] Kam EP, Gardner L, Loke YW, King A. The role of trophoblast in the physiological change in decidual spiral arteries. *Hum Reprod* 1999;14:2131-8.
- [26] Le Bouteiller P, Pizzato N, Barakonyi A, Solier C. HLA-G pre-eclampsia, immunity and vascular events. *J Reprod Immunol* 2003;59:219-34.
- [27] van Mourik MS, Macklon NS, Heijnen CJ. Embryonic implantation: cytokines, adhesion molecules, and immune cells in establishing an implantation environment. *J Leukoc Biol* 2009;85:4-19.
- [28] Dominguez F, Yanez-Mo M, Sanchez-Madrid F, Simon C. Embryonic implantation and leukocyte transendothelial migration: different processes with similar players? *FASEB J* 2005;19:1056-60.
- [29] Hunt JS, Petroff MG, McIntire RH, Ober C. HLA-G and immune tolerance in pregnancy. *FASEB J* 2005;19:681-93.
- [30] Hiby SE, Walker JJ, O'Shaughnessy KM, Redman CW, Carrington M, Trowsdale J, et al. Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success. *J Exp Med* 2004;200:957-65.
- [31] Weiss G, Goldsmith LT, Taylor RN, Bellet D, Taylor HS. Inflammation in reproductive disorders. *Reprod Sci* 2009;16:216-29.
- [32] Huang SJ, Schatz F, Masch R, Rahman M, Buchwalder L, Niven-Fairchild T, et al. Regulation of chemokine production in response to pro-inflammatory cytokines in first trimester decidual cells. *J Reprod Immunol* 2006;72:60-73.
- [33] Erlebacher A. Immunology of the maternal-fetal interface. *Annu Rev Immunol* 2013;31:387-411.
- [34] Lanier L. Natural killer cells: round up. *Immunol Rev* 2006;214:5-8.
- [35] King A. Uterine leukocytes and decidualization. *Hum Reprod Update* 2000;6:28-36.
- [36] Anne Croy B, van den Heuvel MJ, Brozychowski AM, Tayade C. Uterine natural killer cells: a specialized differentiation regulated by ovarian hormones. *Immunol Rev* 2006;214:161-85.
- [37] Moffett-King A. Natural killer cells and pregnancy. *Nat Rev Immunol* 2002;2:656-63.
- [38] Zhang J, Croy BA, Tian Z. Uterine natural killer cells: their choices, their missions. *Cell Mol Immunol* 2005;2:123-9.
- [39] Moffett A, Regan L, Braude P. Natural killer cells, miscarriage and infertility. *BMJ* 2004;329:1283-5.
- [40] Cooper MA, Fehniger TA, Turner SC, Chen KS, Ghaheri BA, Ghayur T, et al. Human natural killer cells: a unique innate immunoregulatory role for the CD56(bright) subset. *Blood* 2001;97:3146-51.
- [41] Souza SS, Castro FA, Mendonca HC, Palma PV, Morais FR, Ferriani RA, et al. Influence of menstrual cycle on NK activity. *J Reprod Immunol* 2001;50:151-9.
- [42] Yovel G, Shakhbar K, Ben-Eliyahu S. The effects of sex, menstrual cycle, and oral contraceptives on the number and activity of natural killer cells. *Gynecol Oncol* 2001;81:254-62.

- [43] Diel J, Honig A, Kammerer U, Rieger L. Natural killer cells and dendritic cells at the human fetomaternal interface: an effective cooperation. *Placenta* 2006;27:341-7.
- [44] Campbell JJ, Qin S, Unutmaz D, Soler D, Murphy KE, Hodge MR, et al. Unique subpopulations of CD56+ NK and NK-T peripheral blood lymphocytes identified by chemokine receptor expression repertoire. *J Immunol* 2001;166:6477-82.
- [45] Hill JA. Cytokines in early pregnancy success and failure. In: Wiley-Liss AJ, Hill JA, eds. *Cytokines in human reproduction*. Publication, 2000:161-9.
- [46] Saito S. Cytokine network at the fetomaternal interface. *J Reprod Immunol* 2000;47:87-103.
- [47] Dosiou C, Giudice LC. Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: endocrine and immunologic perspectives. *Endocr Rev* 2005;26:44-62.
- [48] Heuvel MJ, Xie X, Tayade C, Peralta C, Fang Y, Leonard S, et al. A review of trafficking and activation of uterine natural killer cells. *Am J Reprod Immunol* 2005;54:322-31.
- [49] Heuvel MJ, Peralta C, Bashar S, Taylor S, Horrocks J, Croy BA. Trafficking of peripheral blood CD56^{bright} cells to the decidualizing uterus – new tricks for old dogs? *J Reprod Immunol* 2005;67:21-34.
- [50] Henderson TA, Saunders PT, Moffett-King A, Groome NP, Critchley HO. Steroid receptor expression in uterine natural killer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:440-9.
- [51] Laskarin G, Tokmadzic VS, Strbo N, Bogovic T, Szekeres-Bartho J, Randic L, et al. Progesterone induced blocking factor (PIBF) mediates progesterone induced suppression of decidual lymphocyte cytotoxicity. *Am J Reprod Immunol* 2002;48:201-9.
- [52] Bulmer JN, Lash GE. Human uterine natural killer cells: a reappraisal. *Mol Immunol* 2005;42:511-21.
- [53] Bulmer JN, Morrison L, Longfellow M, Ritson A, Pace D. Granulated lymphocytes in human endometrium: histochemical and immunohistochemical studies. *Hum Reprod* 1991;6:791-8.
- [54] Moffett-King A, Entrican G, Ellis S, Hutchinson J, Bainbridge D. Natural killer cells and reproduction. *Trends Immunol* 2002;23:332-3.
- [55] Qnack KC, Vassiliadou N, Pudney J, Anderson DJ, Hill JA. Leukocyte activation in the decidua of chromosomally normal and abnormal fetuses from women with recurrent abortion. *Hum Reprod* 2001;16:949-55.
- [56] Shimada S, Nishida R, Takeda M, Iwabuchi K, Kishi R, Onoé K, et al. Natural killer, natural killer T, helper and cytotoxic T cells in the decidua from sporadic miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2006;56:193-200.
- [57] King A, Burrows T, Loke YW. Human uterine natural killer cells. *Nat Immunol* 1996;15:41-52.
- [58] Koopman LA, Kopcow HD, Rybalov B, Boyson JE, Orange JS, Schatz F, et al. Human decidual natural killer cells are a unique NK cell subset with immunomodulatory potential. *J Exp Med* 2003;198:1201-12.
- [59] Tayade C, Black GP, Feng Y, Croy BA. Differential gene expression in endometrium, endometrial lymphocytes, and trophoblasts during successful and abortive embryo implantation. *J Immunol* 2006;176:148-56.
- [60] Eastabrook G, Hu Y, van Dadelszen P. The role of decidual natural killer cells in normal placentation and in the pathogenesis of preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30:467-76.
- [61] Fournié A. Pathophysiology of preeclampsia: some recent data. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2012;41:313-7.
- [62] Hanna J, Goldman-Wohl D, Hamani Y, Avraham I, Greenfield C, Natanson-Yaron S, et al. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetomaternal interface. *Nat Med* 2006;12:1065-74.
- [63] Ashkar AA, Croy BA. Functions of uterine natural killer cells are mediated by interferon gamma production during murine pregnancy. *Semin Immunol* 2001;13:235-41.

- [64] Zhang J, Dunk CE, Lye SJ. Sphingosine signalling regulates decidual NK cell angiogenic phenotype and trophoblast migration. *Hum Reprod* 2013;28:3026-37.
- [65] Goldman-Wohl D, Yagel S. NK cells and pre-eclampsia. *Reprod Biomed Online* 2008;16:227-31.
- [66] Croy BA, Chantakru S, Esadeg S, Ashkar AA, Wei Q. Decidual natural killer cells: key regulators of placental development (a review). *J Reprod Immunol* 2002;57:151-68.
- [67] Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TH. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon? *Immunol Today* 1993;14:353-6.
- [68] Saito S, Tsukaguchi N, Hasegawa T, Michimata T, Tsuda H, Narita N, et al. Distribution of Th1, Th2 and Th0 and the Th1/Th2 cell ratios in human peripheral and endometrial T cells. *Am J Reprod Immunol* 1999;42:240-5.
- [69] Rieger L, Honig A, Sutterlin M, Kapp M, Dietl J, Ruck P, et al. Antigen-presenting cells in human endometrium during the menstrual cycle compared to early pregnancy. *J Soc Gynecol Invest* 2004;11:488-93.
- [70] Hunt JS, Robertson SA. Uterine macrophages and environmental programming for pregnancy success. *J Reprod Immunol* 1996;32:1-25.
- [71] Kitaya K, Nakayama T, Okubo T, Kuroboshi H, Fushiki S, Honjo S. Expression of macrophage inflammatory protein 1-beta in human endometrium: its role in endometrial recruitment of natural killer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1809-14.
- [72] Kammerer U, Schoppet M, McLellan AD, Kapp M, Huppertz HI, Kampgen E, Dietl J. Human decidua contains potent immunostimulatory CD83+ dendritic cells. *Am J Pathol* 2000;157:159-69.
- [73] Bulmer JN, Williams PJ, Lash GE. Immune cells in the placental bed. *Inf J Dev Biol* 2010;54:281-94.
- [74] Laskarin G, Kammerer U, Rukavina D, Thomson AW, Fernandez N, Blois SM. Antigen-presenting cells and materno-fetal tolerance: an emerging role for dendritic cells. *Am J Reprod Immunol* 2007;58:255-67.
- [75] Saito S, Shima T, Nakashima A. Regulatory T cells and regulatory NK cells play essential roles for maintenance of pregnancy. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2012;35:424-8.
- [76] Huang SJ, Chen CP, Schatz F, Rahman M, Abrahams VM, Lockwood CJ. Pre-eclampsia is associated with dendritic cell recruitment into the uterine decidua. *J Pathol* 2008;214:328-36.
- [77] Reister F, Frank HG, Kingdom JC, Heyl W, Kaufmann P, Rath W, et al. Macrophage induced apoptosis limits endovascular trophoblast invasion in the uterine wall of preeclamptic women. *Lab Invest* 2001;81:1143-52.
- [78] Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365:785-99.
- [79] James JL, Whitley GS, Cartwright JE. Pre-eclampsia: fitting together the placental, immune and cardiovascular pieces. *J Pathol* 2010;221(4):363-78.
- [80] 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee – *J Hypertens* 1999;17:151-83.
- [81] National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(Suppl 1):S1-22.
- [82] Roberts JM. Pregnancy related hypertension. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD, eds. *Maternal-fetal medicine*. 5th edition Saunders, Elsevier Inc. (USA), 2004:859-97.
- [83] ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2002;99:159-67.
- [84] Dechend R, Luft FC. Are we getting closer to a Nobel prize for unraveling preeclampsia? *Curr Cardiol Rep* 2008;10:440-7.

- [85] Why mothers die 2000-2002 – The sixth report of confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. Lewis G, ed. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2004.
- [86] Zhang J, Meikle, Trumble A. Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States. *Hypertens Pregnancy* 2003;22:203-12.
- [87] Romero-Gutierrez G, Espitia-Vera A, Ponce-Ponce de Leon AL, Huerta-Vargas LF. Risk factors of maternal death in Mexico. *Birth* 2007;34:21-5.
- [88] Huang ST, Vo KC, Lyell DJ, Faessen GH, Tulae S, Tibshirani R, et al. Developmental response to hypoxia. *FASEB J* 2004;18:1348-65.
- [89] Ananth CV, Keyes KM, Wapner RJ. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. *BMJ* 2013;347: f6564 doi:10.1136/bmj.f6564
- [90] Klungsoyr K, Morken NH, Irgens L, Vollset SE, Skjaerven R. Secular trends in the epidemiology of pre-eclampsia throughout 40 years in Norway: prevalence, risk factors and perinatal survival. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;26:190-8.
- [91] Roberts CL, Ford JB, Algert CS, Antonsen S, Chalmers J, Cnattingius S, et al. Population-based trends in pregnancy hypertension and pre-eclampsia: an international comparative study. *BMJ Open* 2011;1:e000101.
- [92] Ananth CV, Basso O. Impact of pregnancy-induced hypertension on stillbirth and neonatal mortality. *Epidemiology* 2010;21:118-23.
- [93] Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet* 2000;356:1260-5.
- [94] Hernandez-Diaz S, Toh S, Cnattingius S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ* 2009;338:b2255.
- [95] Zhang J, Patel G. Partner change and perinatal outcomes: a systematic review. *Pediatr Perinat Epidemiol* 2007;21:46-57.
- [96] Mikolajczyk RT, Yhang J, Ford J, Grewal J. Effect of interpregnancy interval on blood pressure in consecutive pregnancies. *Am J Epidemiol* 2008;168:422-6.
- [97] Kho EM, McCowan LM, North RA, Roberts CT, Chan E, Black MA, et al. On behalf of the SCOPE Consortium: duration of sexual relationship and its effect on preeclampsia and small for gestational age perinatal outcome. *J Reprod Immunol* 2009;82:66-73.
- [98] Masse J, Giguere Y, Kharfi A, Girouard J, Forest JC. Pathophysiology and maternal biologic markers of preeclampsia. *Endocrine* 2002;19:113-25.
- [99] Bombard JM, Dietz PM, Galavotti C, England LJ, Tong VT, Hayes DK, et al. Chronic diseases and related risk factors among low-income mothers. *Matern Child Health J* 2012;16:60-71.
- [100] Getahun D, Ananth CV, Oyelese Y, Chavez MR, Kirby RS, Smulian JC. Primary preeclampsia in the second pregnancy: effects of changes in pregnancy body mass index between pregnancies. *Obstet Gynecol* 2007;110:1319-25.
- [101] Linzke N, Schumacher A, Woidacki K, Croy BA, Zenclussen AC. Carbon monoxide promotes proliferation of uterine natural killer cells and remodeling of spiral arteries in pregnant hypertensive heme oxygenase-1 mutant mice. *Hypertension* 2014;63:580-8.
- [102] Redman CW, Sargent IL. Pre-eclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory responses – A review. *Placenta* 2003;24:S21-27.
- [103] Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005;308:1592-4.
- [104] Stepan H, Faber R, Froster VG, Heinritz W, Wallashofski H, Dechend R, et al. Pre-eclampsia as a "Three stage problem" – a workshop report. *Placenta* 2004;25:585-7.
- [105] Redman CWG, Sargent IL. Immunology of pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2010;63:534-43.

- [106] Norwitz ER. Defective implantation and placentation: laying the blueprint for pregnancy complications. *Reprod Biomed Online* 2006;13:591-9.
- [107] Radović Janošević D, Lilić V, Bašić H, Tubić Pavlović A, Stefanović M, Milošević J. Značaj "natural killer" ćelija decidue kod ponavljanih spontanih pobačaja. *Vojnosanit Pregl* 2011;68:41-5.
- [108] Saito S, Sakai M. Th1/Th2 balance in preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2003;59:161-73.
- [109] Berthold H, Louis LHP. Vascular biology in implantation and placentation. *Angiogenesis* 2005;8:157-67.
- [110] Zhou Y, Fisher SJ, Janatpour M, Genbacev O, Dejana E, Wheelock M, Damsky CH. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion? *J Clin Invest* 1997;99:2139-51.
- [111] Kocow HD, Karumanchi SA. Angiogenetic factors and natural killer cells in the pathogenesis of preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2007;76:23-9.
- [112] Riley JK, Yokoyama WM. NK cell tolerance and the maternal-fetal interface. *Am J Reprod Immunol* 2008;59:371-87.
- [113] Croy BA, He H, Esadeg S, Wei Q, McCartney D, Zhang J, et al. Uterine natural killer cells: insights into their cellular and molecular biology from mouse modelling. *Reproduction* 2003;126:149-60.
- [114] Parham P. NK cells and trophoblasts: partners in pregnancy. *J Exp Med* 2004;200:951-5.
- [115] [Cross JC, Hemberger M, Lu Y, Nozaki T, Whiteley K, Masutani M, Adamson SL. Trophoblast functions, angiogenesis and remodeling of the maternal vasculature in the placenta. *Mol Cell Endocrinol* 2002;187:207-12.
- [116] Lanier LL. NK cell recognition. *Annu Rev Immunol* 2005;23:225-74.
- [117] Zenclussen AC. Regulatory T cells in pregnancy. *Springer Semin Immunopathol* 2006;28:31-9.
- [118] Yeh CC, Chao K, Huang SJ. Innate immunity, decidual cells, and preeclampsia. *Reprod Sci* 2013;20:339-53.
- [119] Abrahams VM, Mor G. Toll-like receptors and their role in the trophoblast. *Placenta* 2005;26:540-7.
- [120] Murphy SP, Tayade C, Ashkar AA, Hatta K, Zhang J, Croy BA. Interferon gamma in successful pregnancies. *Biol Reprod* 2009;80:848-59.
- [121] King A, Allan DS, Bowen M, Powis SJ, Joseph S, Verma S, et al. HLA-E is expressed on trophoblast and interacts with CD/94/NK G2 receptors on decidual NK cells. *Eur J Immunol* 2000;30:1623-31.
- [122] Yie SM, Li LH, Li YM, Librach C. HLA-G protein concentrations in maternal serum and placental tissue are decreased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:525-9.
- [123] King A, Hiby SE, Gardner L, Joseph S, Bowen JM, Verma S, et al. Recognition of trophoblast HLA class I molecules by decidual NK cell receptors – a review. *Placenta* 2000;21(Suppl A): S81-85.
- [124] Darmochwal-Kolarz D, Leszczynska-Gorzela B, Rolinski J, Oleszczuk J. T helper 1 type and T helper 2 type cytokine imbalance in pregnant women with preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;86:165-70.
- [125] Saito S, Umekage H, Sakamoto Y, Sakai M, Tanebe K, Sasaki Y, Morikawa H. Increased T helper type immunity and decreased T helper 2 type immunity in patients with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1999;41:297-306.
- [126] Dong M, He J, Wang Z, Xie X, Wang H. Placental imbalance of Th1- and Th2-type cytokines in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:788-93.
- [127] Mor G, Cardens I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol* 2010;63:425-33.

- [128] Otun HA, Lash GE, Innes BA, Bulmer JN, Naruse K, Hannon T, et al. Effect of tumor necrosis factor – alpha in combination with interferon – gama on first trimester extravillous trophoblast invasion. *J Reprod Immunol* 2011;88:1-11.
- [129] Borzychowski AM, Croy BA, Chan WL, Redman CW, Sargent IL. Changes in systemic type 1 and type 2 immunity in normal pregnancy and pre-eclampsia may be mediated by natural killer cells. *Eur J Immunol* 2005;35:3054-63.
- [130] Sargent IL, Borzychowski AM, Redman CWG. NK cells and human pregnancy – an inflammatory view. *Trends Immunol* 2006;27:399-404.
- [131] Melczer Z, Banhidy F, Csomor S, Toth P, Kovacs M, Winkler G, et al. Influence of leptin and the TNF system on insulin resistance in pregnancy and their effect on anthropometric parameters of newborns. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:432-8.
- [132] Sacks GP, Redman CW, Sargent IL. Monocytes are primed to produce the Th1 type cytokine IL-12 in normal human pregnancy: an intracellular flow cytometric analysis of peripheral blood mononuclear cells. *Clin Exp Immunol* 2003;131:490-7.
- [133] Hu Y, Dutz YP, Mac Calman CD, Yong P, Tan R, von Dadelszen P. Decidual NK cells after in vitro first trimester extravillous cytotrophoblast migration: a role for IFN- γ . *J Immunol* 2006;177:8522-30.
- [134] Hahn S, Huppertz B, Holzgreve W. Fetal cells and cell free fetal nucleic acids in maternal blood: new tools to study abnormal placentation? *Placenta* 2005;26:515-26.
- [135] Gupta AK, Rusterholz C, Huppertz B, Malek A, Schneider H, Holzgrave W, et al. A comparative study of the effect of three different syncytiotrophoblast micro-particles preparations on endothelial cells. *Placenta* 2005;26:59-66.
- [136] Darmochwal-Kolarz D, Rolinski J, Leszczynska-Gorzela B, Oleszczuk J. The expressions of intracellular cytokines in the lymphocytes of preeclamptic patients. *Am J Reprod Immunol* 2002;48:381-6.
- [137] Redline RW. Macrophages in the basal plate of preeclamptic placentae. *Placenta* 2001;22:890-3.
- [138] Mor G, Abrahams VM. Potential role of macrophages as immunoregulators of pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol* 2003;1:119.
- [139] Abrahams VM, Bole-Aldo P, Kim YM, Straszevski-Chavez SL, Chaiworapongsa T, Romero R, et al. Divergent trophoblast responses to bacterial products mediated by TLRs. *J Immunol* 2004;173:4286-96.
- [140] Lockwood CJ, Huang SJ, Krikun G, Caze R, Rahman M, Buchwalder LF, et al. Decidual hemostasis inflammation, and angiogenesis in preeclampsia. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:158-64.
- [141] Abrahams VM, Kim YM, Straszevski SL, Romero R, Mor G. Macrophages and apoptotic cell clearance during pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2004;51:275-82.
- [142] Straszevski-Chavez SL, Abrahams VM, Mor G. The role of apoptosis in the regulation of trophoblast survival and differentiation during pregnancy. *Endocr Rev* 2005;26:877-97.
- [143] Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol* 2003;3:23-3.
- [144] Di Federico E, Genbacev O, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with widespread apoptosis of placental cytotrophoblast within the uterine wall. *Am J Pathol* 1999;155:293-301.
- [145] Heazell A, Harris L, Forbes K, Crocker I. Placental cell turnover in health and disease. *Rev Gynaecol Perinat Pract* 2006;6:80-6.
- [146] Burton GJ, Cannigia I. Hypoxia: implications for implantation to delivery – a workshop report. *Placenta* 2001;22(Suppl A);S63-5.
- [147] Hung TH, Skepper JN, Burton GJ. In vitro ischemia – reperfusion injury in term human placenta as a model for oxidative stress in pathological pregnancies. *Am J Pathol* 2001;159:1031-43.

- [148] Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta* 2009;30:473-82.
- [149] Fitzgerald B, Shannon P, Kingdom J, Keating S. Rounded intraplacental haematomas due to decidual vasculopathy have a distinctive morphology. *J Clin Pathol* 2011;64:729-32.
- [150] Redman CW, Sargent IL. Placental debris, oxidative stress and preeclampsia. *Placenta* 2000;24:597-602.
- [151] Crocker I. Gabor than award lecture 2006: Pre-eclampsia and villous trophoblast turnover: perspectives and possibilities. *Placenta* 2007;28(Suppl 1):S4-13.
- [152] Huppertz B, Kingdom J, Cannigia I, Desoye G, Black S, Korr H, et al. Hypoxia favours necrotic versus apoptotic shedding of placental syncytiotrophoblast into the maternal circulation. *Placenta* 2003;24:181-90.
- [153] Rusterholz C, Hahn S, Holzgreve W. Role of placentally produced inflammatory and regulatory cytokines in pregnancy and the etiology of preeclampsia. *Semin Immunopathol* 2007;29:151-62.
- [154] Goswami D, Tannetta DS, Magee LA, Fuchisawa A, Redman CW, Sargent IL, et al. Excess syncytiotrophoblast microparticle shedding is a feature of early-onset preeclampsia, but not normotensive intrauterine growth restriction. *Placenta* 2006;27:56-61.
- [155] Scalera F, Schlembach D, Beinder E. Production of vasoactive substances by human umbilical vein endothelial cells after incubation with serum from preeclamptic patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;99:172-8.
- [156] Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;11:649-58.
- [157] Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mamoto T, Kim YM, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 2006;12:642-9.
- [158] Mutter WP, Karumanchi SA. Molecular mechanisms of preeclampsia. *Microvasc Res* 2008;75:1-8.
- [159] Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, Bujold E, Mee Kim Y, Goncalves LF, et al. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia Young Investigator Award. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1541-7.
- [160] Molvarec A, Ito M, Shima T, Yoneda S, Toldi G, Stenczer B, et al. Decreased proportion of peripheral blood vascular endothelial growth factor – expressing T and natural killer cells in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:567_{e1-e8}.
- [161] Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody for metastatic renal cancer. *N Eng J Med* 2003;349:427-34.
- [162] Cudmore M, Ahmad S, Al-Ani B, Fujisawa T, Coxall H, Chudasama K. Negative regulation of soluble Flt-1 and soluble endoglin release by heme oxygenase-1. *Circulation* 2007;115:1789-97.
- [163] Williams DJ, Vallance PJ, Heild GH, Spencer JA, Imms FJ. Nitric oxide – mediated vasodilatation in human pregnancy. *Am J Physiol* 1997;272:H748-52.
- [164] Mills JL, Der Simonian R, Raymond E, Morrow JD, Roberts LJ 2nd, Clemens JD, et al. Prostacyclin and thromboxane changes predating clinical onset of preeclampsia: a multicenter prospective study. *Jama* 1999;282:356-62.
- [165] Napolitano M, Miceli F, Calce A, Vacca A, Gulino A, Apa R, Lanzone A. Expression and relationship between endothelin-1 messenger ribonucleic acid (mRNA) and inducible/endothelial nitric oxid synthase mRNA isoforms from normal and preeclamptic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2318-23.
- [166] Rowland BL, Vermillion ST, Roudebush WE. Elevated circulating concentrations of platelet activating factor in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:930-2.
- [167] Đelmiš J, et al. Hipertenzija u trudnoći; Zagreb: Josip Đelmiš, 2002:43-51.

- [168] Many A, Hubel CA, Roberts JM. Hyperuricemia and xanthine oxidase in preeclampsia revisited. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:288-91.
- [169] Martin JN, Blake PG, Pery KG, McCaul JF, Hess LW, Martin RW. The natural history of HELLP syndrome: Patterns of disease progression and regression. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1500-9.
- [170] Hubel CA, Roberts J. Lipid metabolism and oxidative stress. In: Lindheimer M, Roberts J, Cunningham F, eds. *Chesley's hypertensive disorders in pregnancy*. Stamford, Conn, Appleton and Lange, 1999: 453.
- [171] Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrom of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004;103:981-91.
- [172] Martin JN, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1373-84.
- [173] Gleeson R, Fanell J, Doyle M, Walshe JJ. HELLP syndrome: a condition of varied presentation. *Ir J Med Sci* 1996;165:265-7.
- [174] Katz VL, Farmer R, Kuller JA. Preeclampsia into eclampsia: toward a new paradigm. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1389-96.
- [175] Jarvis S, Glinianaia SV, Torrioli MG, Platt M-J, Miceli M, Jouk P-S, et al. Cerebral palsy and intrauterine growth in single birth: European collaborative study. *Lancet* 2003;362:1106-11.
- [176] Wienerroither H, Steiner H, Tomaselli J, Lobendanz M, Thun-Hohenstein L. Intrauterine blood flow and long term intellectual, neurologic and social development. *Obstet Gynecol* 2001;97:449-53.
- [177] Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:198-206.
- [178] Salvadori B. Poor intrauterine growth. In: Scarpelli EM, Cosmi EV, eds. *Reviews in perinatal medicine*, Vol. 4. New York: Raven Press, 1981:79-87.
- [179] Kurjak A, Matijević R. Fetalni rast. In: Kurjak A, ed. *Ginekologija i perinatologija*. Varaždinske Toplice: Tonimir, 2003:66-106.
- [180] Resnik R, Creasy RK. Intrauterine growth restriction. In: Creasy RK, Resnik R, eds. *Maternal-fetal medicine*. Philadelphia: Saunders, 2004:495-512.
- [181] Altman DG, Hytten FE. Intrauterine growth restriction: let's be clear about it. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:1127-32.
- [182] Figueras F, Gratacos E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther* 2014;36:86-98.
- [183] Crovetto F, Crispi F, Scazzocchio E, Mercade I, Meler E, Figueras F, et al. First-trimester screening for early and late small for gestational age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43:34-40.
- [184] Turan OM, Turan S, Gungor S, Berq C, Moyano D, Gembruch U, et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:160-7.
- [185] Figueras F, Eixarch E, Meler E, Iraola A, Figueras J, Puerto B. Small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery Doppler have suboptimal perinatal and neurodevelopmental outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;136:34-8.
- [186] Spinillo A, Gardella B, Bariselli S, Alfei A, Silini E, Dal Bello B. Placental histopathological correlates of umbilical artery Doppler velocitometry in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Prenat Diagn* 2012;32:1263-72.
- [187] Llurba E, Turan O, Kasdaglis T, Harman CR, Baschat AA. Emergence of late-onset placental dysfunction: relationship to the change in uterine artery blood flow resistance between the first and third trimesters. *Am J Perinatol* 2013;30:505-12.

- [188] Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M, Cruz-Lemini M, Triunfo S, Botet F, et al. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 2014;36:99-105.
- [189] Gagnon R. Placental insufficiency and its consequences. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;110:S99-107.
- [190] Lackman F, Capewell V, Richardson B, da Silva O, Gagnon R. The risks of spontaneous preterm delivery and perinatal mortality in relation to size at birth according to fetal versus neonatal growth standards. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:946-53.
- [191] Junis KA, Beydoun H, Tiamim H. Maternal predictors of small-for-gestational-age in uncomplicated births. *Int J Gynecol Obstet* 2002;79:33-5.
- [192] Fabre E, Gonzalez de Aguero R, Sobreviela M. Dieta materna y crecimiento fetal. *Prog Obstet Ginecol* 1993;36:S19-39.
- [193] Schieve LA, Cogsvell ME, Scanlon KS. Maternal weight gain and preterm delivery: differential effects by body mass index. *Epidemiology* 1999;10:141-7.
- [194] Bender E, Nunez RM. Energy intake, maternal nutritional status and IUGR. *Cat Saude Publica, Rio de Janeiro* 2003;19:279-85.
- [195] Durousseau S, Chavez GF. Associations of intrauterine growth restriction among term infants and maternal pregnancy intendedness, initial happiness about being pregnant and sense of control. *Pediatrics* 2003;111:1171-5.
- [196] Moore LG. Fetal growth restriction and maternal oxygen transport during high altitude pregnancy. *High Alt Med Biol* 2003;4:141-56.
- [197] Montgomery SM, Ekblom A. Smoking during pregnancy and diabetes mellitus in a British longitudinal birth cohort. *BMJ* 2002;324:26-7.
- [198] Brackley MB, Triche EW, Belanger K, Hellenbrand K, Leaderer BP. Association of maternal caffeine consumption with decrement in fetal growth. *Am J Epidemiol* 2003;157:456-66.
- [199] Rasmussen S, Irgens LM. Fetal growth and body proportion in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;101:575-83.
- [200] Xiong X, Demianczuk NN, Buekens P, Saunders LD. Association of preeclampsia with high birth weight for age. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:148-55.
- [201] Tsatsaris V, Goffin F, Munant C, Brichant JF. Overexpression of the soluble vascular endothelial growth factor receptor in preeclamptic patients: pathophysiological consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5555-6.
- [202] Battistelli M, Burattini S, Pomini F, Scavo M, Caruso A, Falcieri E. Ultrastructural study on human placenta from intrauterine growth retardation cases. *Microsc Res Tech* 2004;65:150-8.
- [203] Sagol S, Sagol O, Ozdemir S. Stereological quantification of placental villus vascularization and its relation to umbilical artery Doppler flow in intrauterine growth restriction. *Prenat Diagn* 2002;22:398-403.
- [204] Guiot C, Russo R, Sciarrone A, Biolcati M, Piccoli E, Kaufmann P, Todors T. Investigation of placental stem villi arteries in fetally growth-restricted pregnancies: a multivariate analysis. *Gynecol Obstet Invest* 2003;55:32-6.
- [205] Kuzmina IY, Hubina-Vakulik GI, Burton GJ. Placental morphometry and Doppler flow velocimetry in cases of chronic human fetal hypoxia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;120:139-45.
- [206] Hung T-H, Skepper JN, Charnock-Jones DS, Burton GJ. Hypoxia/reoxygenation. A potent inducer of apoptotic changes in the human placenta and possible etiological factor in preeclampsia. *Circ Res* 2002;90:1274-81.
- [207] Zhang EC, Burton GJ, Smith SK, Charnock-Jones DS. Placental vessel adaptation during gestation and to high altitude: changes in diameter and perivascular cell coverage. *Placenta* 2002;23:751-62.

- [208] Ertan AK, He JP, Weickert U, Reitnauer K, Mink D, Tanriverdi HA, Schmidt W. Placental morphometry in pregnancies with reversed enddiastolic flow in the umbilical artery or fetal aorta. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2003;207:173-8.
- [209] Krebs C, Macara LM, Leiser R, Bowman AW, Greer IA, Kingdom JCP. Intrauterine growth restriction with absent end-diastolic flow velocity in the umbilical artery is associated with maldevelopment of the placental terminal villous tree. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1534-42.
- [210] Regnault TR, Galan HL, Parker TA, Anthony RV. Placental development in normal and compromised pregnancies – a review. *Placenta* 2002;23:119-29.
- [211] Kingdom J, Huppertz B, Seaward G, Kaufmann P. Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92:35-43.
- [212] Crocker IP, Barratt S, Kaur M, Baker PN. The in-vitro characterization of induced apoptosis in placental cytotrophoblast and syncytiotrophoblast. *Placenta* 2001;22:822-30.
- [213] Murthi P, Kee MW, Gude NM, Brennecke SP, Kalionis B. Fetal growth restriction is associated with increased apoptosis in the chorionic trophoblast cells of human fetal membranes. *Placenta* 2005;26:329-38.
- [214] Zacutti A, Borruto F, Giannoni ML, Manzin A, Pallini M, Zacutti A Jr. Umbilical blood flow and placental pathology. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1992;14:63-9.
- [215] Egbor M, Ansari T, Morris N, Green CJ, Sibbons PD. Morphometric placental villous and vascular abnormalities in early- and late-onset preeclampsia with and without fetal growth restriction. *BJOG* 2006;113:580-9.
- [216] Papageorgiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaidis KH; The Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Multicenter screening for preeclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:441-9.
- [217] Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Preeclampsia and fetal growth. *Obstet Gynecol* 2000;96:950-5.
- [218] Mayhew TM, Ohadike C, Baker PN, Crocker IP, Mitchell C, Ong SS. Stereological investigation of placental morphology in pregnancies complicated by pre-eclampsia with and without intrauterine growth restriction. *Placenta* 2003;24:219-26.
- [219] Egbor M, Ansari T, Morris N, Green CJ, Sibbons PD. Pre-eclampsia and fetal growth restriction: how morphometrically different is the placenta? *Placenta* 2006;27:727-34.
- [220] Mayhew TM, Wijesekara J, Baker PN, Ong SS. Morphometric evidence that villous development and fetoplacental angiogenesis are compromised by intrauterine growth restriction but not by pre-eclampsia. *Placenta* 2004;25:829-33.
- [221] Austgulen R, Isaksen CV, Chedwick L, Romunstad P, Vatten L, Craven C. Pre-eclampsia: associated with increased syncytial apoptosis when the infant is small-for-gestational-age. *J Reprod Immunol* 2004;61:39-50.
- [222] Mayhew TM, Manwani R, Ohadike C, Wijesekara J, Baker PN. The placenta in pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: studies of exchange surface areas, diffusion distances and villous membrane diffusivity conductances. *Placenta* 2007;28:233-8.
- [223] Daayana S, Baker P, Crocker I. An image analysis technique for the investigation of variations in placental morphology in pregnancies complicated by preeclampsia with and without intrauterine growth restriction. *J Soc Gynecol Investig* 2004;11:545-52.
- [224] Heinonen S, Taipale P, Sarrikoski S. Weight of placentae from small-for gestational age infants revisited. *Placenta* 2001;22:399-404.
- [225] Trudinger BJ. Doppler ultrasound study and fetal abnormality. In: Drife JO, Donnan D, eds. *Antenatal diagnosis of fetal abnormalities*. London: Springer-Verlag, 1991:113.

- [226] Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:571-7.
- [227] Manning FA, Harman CR, Menticoglou S, Morrison J. Assessment of fetal well-being with ultrasound. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1991;18:891-905.
- [228] Montenegro CA. Perfil hemodinamico fetal-Diastole-Zero revisitada. *J Brasileiro Ginecol* 1992;102:375-80.
- [229] Montenegro CA, Meirelles Filho J, Fonseca AL, Netto HC, Amim Junior J, Rezende Filho J, et al. Cordocentesis and evaluation of fetal wellbeing in a very high-risk population. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1992;87:467-77.
- [230] Zimmer EZ, Jakobi P, Goldstein I, Gutterman E. Cardiotocographic and sonographic findings in two cases of antenatally diagnosed intrauterine fetal brain death. *Prenatal Diagn* 1992;12:271-6.
- [231] Ozanne SE, Fernandez-Twinn D, Hales CN. Fetal growth and adult diseases. *Semin Perinatol* 2004;28:81-7.
- [232] Jackson JA, Wailoo MP, Thompson JR, Petersen SA. Early physiological development of infants with intrauterine growth retardation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2004;89:46-50.
- [233] Hesselmar B, Dahlgren J, Wennergren G, Aberg N, Albertson-Wikland K. Born small for gestational age: relation to future allergy and asthma. *Acta Paediatr* 2002;91:992-4.
- [234] Irving RJ, Beton NR, Elton RA, Walker BR. Adult cardiovascular risk factors in premature babies. *Lancet* 2000;355:2135-6.
- [235] Pinho Franco M, Nigro D, Fortes ZB, Tostes RCA, Carvalho MHC, Rodrigues Lucas SR, et al. Intrauterine undernutrition – renal and vascular origin of hypertension. *Cardiovascular Res* 2003;60:228-34.
- [236] Hokken-Koelega AC. Timing of puberty and fetal growth. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16:65-71.
- [237] Madazli R, Somunkiran A, Calay Z, Ilvan S, Aksu MF. Histomorphology of the placenta and the placental bed of growth restricted foetuses and correlation with the Doppler velocimetries of the utrine and umbilical arteries. *Placenta* 2003;24:510-6.
- [238] Chitty LS, Altman DG. Appendix: charts of fetal measurements. In: *Fetal medicine, basic science and clinical practice* (Ed.) Rodeck CH & Whittle MJ, pp.1095-1140. London: Churchill Livingstone.
- [239] Lyall F. Mechanisms regulating cytotrophoblast invasion in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006;46:266-73.
- [240] Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol* 2009;114:1326-31.
- [241] Stevens DU, Al-Nasiry S, Bulten J, Spaanderman ME. Decidual vasculopathy and adverse perinatal outcome in preeclamptic pregnancy. *Placenta* 2012;33:630-3.
- [242] Aviram R, Shental B, Kidron D. Placental aetiologies of foetal growth restriction: Clinical and pathological differences. *Early Hum Dev* 2010;86:59-63.
- [243] Rieger L, Segerer S, Bernar T, Kapp M, Majic M, Morr AK, et al. Specific subsets of immune cells in human decidua differ between normal pregnancy and preeclampsia – prospective observational study. *Reprod Biol Endocrinol* 2009;7:132.
- [244] Akhlag M, Nagi AH, Yousaf AW. Placental morphology in pre-eclampsia and eclampsia and likely role of NK cells. *Indian J Pathol Microbiol* 2012;55:17-21.
- [245] Kumari A, Chakrawatry A, Singh A, Sigh R. Maternofoetal complications and their association with proteinuria in a tertiary care hospital of a developing country. *J Pregnancy*. 2014;2014:431837. doi: 10.1155/2014/431837. Epub 2014 Apr 14.

- [246] Saito S, Sakai M, Sasaki Y, Nakashima A, Shiozaki A. Inadequate tolerance induction may induce preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2007;76:30-9.
- [247] Lydakakis C, Beevers M, Beevers DG, Lip GY. The prevalence of pre-eclampsia and obstetric outcome in pregnancies of normotensive and hypertensive women attending a hospital specialist clinic. *Int J Clin Pract* 2001;55:361-7.
- [248] Stark AR. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Levels of neonatal care. *Pediatrics* 2004; 114:1341-7.
- [249] Jain L. Morbidity and mortality in late-preterm infants: more than just transient tachypnea! *J Pediatr* 2007;151:445-6.
- [250] Backes CH, Markham K, Moorehead P, Cordero L, Nankervis CA, Giannone PJ. Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. *J Pregnancy*. 2011:214365. doi:10.1155/2011/214365. Epub 2011 Apr 4.
- [251] Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics* 2004;114:372-6.
- [252] Wiggins KL, Smith NL, Glazer NL, Rosendaal FR, Heckbert SR, Psaty BM, et al. ABO genotype and risk of thrombotic events and hemorrhagic stroke. *J Thromb Haemost* 2009;7:263-9.
- [253] Clark P, Wu O. ABO(H) blood groups and pre-eclampsia a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008;100:469-74.
- [254] Hiltunen LM, Laivuori H, Rautanen A, Kaaja R, Kere J, Krusius T, et al. Blood group AB and factor V Leiden as risk factors for preeclampsia: a population-based nested case-control study. *Thromb Res* 2009;124:167-73.
- [255] Alpoim PN, de Barros Pinheiro M, Jungueira DR, Freitas LG, das Gracias Carvalho M, Fernandes AP, et al. Preeclampsia and ABO blood groups: a systematic review and meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2013 Mar;40(3):2253-61. doi: 10.1007/s11033-012-2288-2. Epub 2012 Nov 27.
- [256] Lee BK, Zhang Z, Wikman A, Lindqvist PG, Reilly M. ABO and RhD blood groups and gestational hypertensive disorders: a population-based cohort study. *BJOG*. 2012 Sep;119(10):1232-7. doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03421.x. Epub 2012 Jun 27.
- [257] Pattison N, Mc Cowan L. Cardiotocography for antepartum fetal assessment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD001068. doi: 10.1002/14651858.CD001068.pub2.
- [258] Garcia GS, Neto CM, Araujo Jr E, Garcia RL, Nardoza LMM, Moron AF. Fetal acidemia prediction through short-term variation assessed by antepartum computerized cardiotocography in pregnant women with hypertension syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2008;278:125-8.
- [259] Galazios G, Tripsianis G, Tsikouras P, Koutlaki N, Liberis V. Fetal distress evaluation using and analyzing the variables of antepartum computerized cardiotocography. *Arch Gynecol Obstet* 2010;281:229-33.
- [260] Villar J, Carroli G, Wojdyla D, Abalos E, Giordano D, Ba'ageel H, et al. Preeclampsia, gestational hypertension and uterine growth restriction, related or independent conditions? *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:921-31.
- [261] Srinivas SK, Edlow AG, Neff PM, Sammel MD, Andrela CM, Elovitz MA. Rethinking IUGR in preeclampsia: dependent or independent of maternal hypertension? *J Perinatol* 2009;29:680-4.
- [262] Cosmi E, Ambrosini G, D'Antona D, Saccardi C, Mari G. Doppler, cardiotocography, and biophysical profile changes in growth-restricted fetuses. *Obstet Gynecol* 2005;106:1240-5.
- [263] Voxman EG, Tran S, Wing DA. Low amniotic fluid index as a predictor of adverse perinatal outcome. *J Perinatol* 2002;22:282-5.
- [264] Gumus II, Koktener A, Turhan NO. Perinatal outcome of pregnancies with borderline amniotic fluid index. *Arch Gynecol Obstet* 2007;276:17-19.

- [265] Magann EF, Chauhan SP, Hitt WC, Dubil EA, Morrison JC. Borderline or marginal amniotic fluid index and peri-partum outcomes: a review of the literature. *J Ultrasound Med* 2011;30:523-8.
- [266] Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth J, Gilstrap LC, Wenstrom KD. Hypertensive disorders in pregnancy. Eds. *Williams Obstetrics*. 22nd ed. New York: Mc Graw-Hill; 2005:761-808.
- [267] Kalanithi LE, Illuzzi JL, Nossov VB, Frisbaek Y, Abdel-Razeg S, Capel JA, et al. Intrauterine growth restriction and placental location. *J Ultrasound Med* 2007;26:1481-9.
- [268] Fung TY, Sahota DS, Lau TK, Leung TY, Chan LW, Chung TK. Placental site in the second trimester of pregnancy and its association with subsequent obstetric outcome. *Prenat Diagn*. 2011 Jun;31(6):548-54. doi: 10.1002/pd.2740. Epub 2011 Mar 17.
- [269] Devarajan K, Kives S, Ray JG. Placental location and newborn weight. *J Obstet Gynecol Can* 2012;34:325-9.
- [270] Li H, Gudnason H, Olofsson P, Dubiel M, Gudmundsson S. Increased uterine artery vascular impedance is related to adverse outcome of pregnancy but is present in only one-third of late third trimester pre-eclamptic women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:459-63.
- [271] Papageorghiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH; The Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Multicenter screening for preeclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:441-9.
- [272] Jang DG, Jo YS, Lee SJ, Kim N, Lee GS. Perinatal outcomes and maternal clinical characteristics in IUGR with absent or reversed end-diastolic flow velocity in the umbilical artery. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:73-8.
- [273] Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane database Syst Rev*. 2013 Nov 12;11:CD007529. doi: 10.1002/14651858.CD007529. Epub 3.
- [274] Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:140-6.
- [275] Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Meler E, Munmany M, Gratacos E. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:191-5.
- [276] Cruz-Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Puerto B, Gratacos E. Longitudinal brain perfusion changes in near-term small-for-gestational age fetuses as measured by spectral Doppler indices or by fractional moving blood volume. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203:42.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2010.02.049. Epub 2010 May 1.
- [277] Thangaratnam S, Coomarasamy A, O'Mahony F, Sharp S, Zamora J, Khan KS, et al. Estimation of proteinuria as a predictor of complications of preeclampsia: a systematic review. *BMC Med*. 2009 Mar 24;7:10. doi: 10.1186/1741-7015-7-10.
- [278] Morris RK, Riley RD, Doug M, Deeks JJ, Kilby MD. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012 Jul 9;345:e4342. doi: 10.1136/bmj.e4342.
- [279] Bramham K, Poli-de-Figueiredo CE, Seed PT, Briley AL, Poston L, Shennan AH, et al. Association of proteinuria threshold in pre-eclampsia with maternal and perinatal outcomes: a nested case control cohort of high risk women. *PloS ONE*. 2013 Oct 10;8(10):e76083. doi: 10.1371/journal.pone.0076083. eCollection 2013.
- [280] Thornton CE, Makris A, Ogle RF, Tooher JM, Hennessy A. Role of proteinuria in defining pre-eclampsia: clinical outcomes for women and babies. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2010 Apr;37(4):466-70. doi: 10.1111/j.1440-1681.2009.05334.x. Epub 2009 Nov 23.
- [281] Gangaram R, Naicker M, Moodley J. Accuracy of the spot urinary microalbumin:creatinine ratio and visual dipsticks in hypertensive pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;144:146-8.

- [282] Li M, Huang SJ. Innate immunity, coagulation and placenta-related adverse pregnancy outcomes. *Thromb Res* 2009;124:656-62.
- [283] Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101:6-14.
- [284] Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003;361:901-8.
- [285] Kahn SR, Platt R, McNamara H, Rozen R, Chen MF, Genest J Jr. Inherited thrombophilia and preeclampsia within a multicenter cohort: the Montreal preeclampsia study. *Am J Obstet Gynecol* 2009 Feb;200(2):151.e1-9; discussion e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2008.09.023. Epub 2008 Dec 13.
- [286] Infante-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV, Genin E, Guignet M, Weinberg C, et al. Absence of association thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med* 2002;347:19-25.
- [287] Rauch U, Bonderman D, Bohrmann B, Badimon JJ, Himber J, Riederer MA. Transfer of tissue factor from leukocytes to platelets is mediated by CD15 and tissue factor. *Blood* 2000;96:170-5.
- [288] Lockwood CJ, Krikun G, Caze R, Rahman M, Buchwalder LF, Schatz F. Decidual cell-expressed tissue factor in human pregnancy and its involvement in hemostasis and preeclampsia-related angiogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1127:67-72.
- [289] Heilmann L, Rath W, Pollow K. Hemostasis abnormalities in patients with severe preeclampsia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2007;13:285-91.
- [290] Sultan P, Butwick A. Platelet counts and coagulation tests prior to neuraxial anesthesia in patients with preeclampsia: a retrospective analysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013;19:529-34.
- [291] Fitzgerald MP, Floro C, Siegel J, Hernandez E. Laboratory findings in hypertensive disorders in pregnancy. *J Natl Med Assoc* 1996;88:794-8.
- [292] Jido TA, Yakasai IA. Preeclampsia: a review of the evidence. *Ann Afr Med* 2013;12:75-85.
- [293] Baksu B, Baksu A, Davas I, Akyol A, Gulbaba G. Lipoprotein(a) levels in women with pre-eclampsia and in normotensive pregnant women. *J Obstet Gynaecol Res* 2005;31:277-82.
- [294] von Dadelszen P, Magee LA, Roberts J. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2003;22:143-8.
- [295] Hayashi M, Inoue T, Hoshimoto K, Negishi H, Ohkura T, Inaba N. Characterization of five marker levels of the hemostatic system and endothelial status in normotensive pregnancy and pre-eclampsia. *Eur J Haematol* 2002;69:297-302.
- [296] Laskin S, Payne B, Hutcheon JA, Qu Z, Douglas MJ, Ford J, et al. The role of platelet counts in the assessment of inpatient women with preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33:900-8.
- [297] Kozic JR, Benton SJ, Hutcheon JA, Payne BA, Magee LA, von Dadelszen P, et al. Abnormal liver function tests as predictors of adverse maternal outcomes in women with preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33:995-1004.
- [298] Amburgey OA, Ing E, Badger GJ, Bernstein IM. Maternal hemoglobin concentration and its association with birth weight in newborns of mothers with preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22:740-4.
- [299] Mello G, Parretti E, Cioni R, Lagazio C, Mealli F, Pratesi M. Individual longitudinal patterns in biochemical and hematological markers for the early prediction of the pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11:93-9.
- [300] Scanlon KS, Yip R, Schieve LA, Cogswill ME. High and low hemoglobin levels during pregnancy: differential risks for preterm birth and small for gestational age. *Obstet Gynecol* 2000;96:741-8.
- [301] von Tempelhoff GF, Heilmann L, Rudig L, Pollow K, Hommel G, Koscielny J. Mean maternal second-trimester hemoglobin concentration and outcome of pregnancy: a population based study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2008;14:19-28.

- [302] Benoit J, Rey E. Preeclampsia: should plasma albumin level be a criterion for severity? *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33:922-6.
- [303] von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, Cote AM, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: Development and validation of the full PIERS model. *Lancet* 2011;377:219-27.
- [304] Jaiswar SP, Gupta A, Sachan R, Natu SN, Shaili M. Lactic dehydrogenase: a biochemical marker for preeclampsia-eclampsia. *J Obstet Gynaecol India* 2011;61:645-8.
- [305] Stefanovic M, Vukomanovic P, Milosavljevic M, Kutlešić R, Popovic J, Tubic-Pavlovic A. Insulin resistance C-reactive protein in preeclampsia. *Bosn J Basic Med Sci* 2009;9:235-8.
- [306] Bukan N, Kandemir O, Nas T, Gulbahar O, Unal A, Cayci B. Maternal cardiac risks in pre-eclamptic patients. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:912-4.
- [307] Bayhan G, Kocyigit Y, Atamer A, Atamer Y, Akkus Z. Potential atherogenic roles of lipids, lipoprotein(a) and lipid peroxidation in preeclampsia. *Gynecol Endocrinol* 2005;21:1-6.
- [308] Mori M, Mori A, Saburi Y, Sida M, Ohta H. Levels of lipoprotein(a) in normal and compromised pregnancy. *J Perinat Med* 2003;31:23-8.
- [309] Demir B, Demir S, Atamer Y, Guven S, Atamer A, Kocyigit Y, et al. Serum levels of lipids, lipoproteins and paraoxonase activity in preeclampsia. *J Int Med Res* 2011;39:1427-31.
- [310] Belo L, Caslake M, Santos-Silva A, Pereira-Leite L, Quintanilha A, Rabelo I. Lipoprotein(a): longitudinal versus a cross-sectional study in normal pregnancy and its levels in preeclampsia. *Atherosclerosis* 2002;165:393-5.
- [311] Fanshawe AE, Ibrahim M. The current status of lipoprotein(a) in pregnancy: a literature review. *J Cardiol* 2013;61:99-106.
- [312] Powers RW, Bodnar LM, Ness RB, Cooper KM, Gallaher MJ, Frank MP, et al. Uric acid concentration in early pregnancy among preeclamptic women with gestational hyperuricemia at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:160.
- [313] Williams KP, Galerneau F. The role of serum uric acid as a prognostic indicator of the severity of maternal and fetal complications in hypertensive pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24:628-32.
- [314] Koopmans CM, van Pampus MG, Groen H, Aarnoudse JG, van den Berg PP, Mol BWJ. Accuracy of serum uric acid as a predictive test for maternal complications in pre-eclampsia: Bivariate meta-analysis and decision analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;146:8-14.
- [315] Roberts JM, Bodnar LM, Lain KY, Hubel CA, Markovic N, Ness RB, et al. *Hypertension* 2005;46:1263-9.
- [316] Martin Jr JN, May WL, Magann EF, Terrone DA, Rinehart BK, Blake PG. Early risk assessment of severe preeclampsia: admission battery of symptoms and laboratory tests to predict likelihood of subsequent significant maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1407-14.
- [317] Thangaratinam S, Ismail KM, Sharp S, Coomarasamy A, Khan KS. Tests in prediction of pre-eclampsia severity review group. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: A systematic review. *BJOG* 2006;113:369-78.
- [318] Paula LG, da Costa BE, Poli-de-Figueiredo CE, Antonello IC. Does uric acid provide information about maternal condition and fetal outcome in pregnant women with hypertension? *Hypertens Pregnancy* 2008;27:413-20.
- [319] Conrad KP, Lindheimer MD. Renal and cardiovascular alterations. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, Eds, *Chesley's hypertensive disorders in pregnancy*, 2nd ed. Appleton & Lange, Stamford, 1999:263-326.

- [320] Kristensen K, Wide-Svensson D, Lindstrom V, Schmidt C, Grubb A, Strevens H. Serum amyloid a protein and C-reactive protein in normal pregnancy and preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 2009;67:275-80.
- [321] von Versen-Hoeynck FM, Hubel CA, Gallaher MJ, Gammill HS, Pomers RW. Plasma levels of inflammatory markers neopterin, sialic acid and C-reactive protein in pregnancy and preeclampsia. *Am J Hypertens* 2009;22:687-92.
- [322] Mihiu D, Costin N, Mihiu CM, Blaga LD, Pop RB. C-reactive protein, marker for evaluation of systemic inflammatory response in preeclampsia. *Rev Med Chir Soc Med Nat Ias* 2008;112:1019-25.
- [323] Eskild A, Romundstad PR, Vatten LJ. Placental weight and birth weight: does the association differ between pregnancies with and without preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(6):595.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2009.06.003. Epub 2009 Jul 24.
- [324] Xiao R, Sorensen TK, Williams MA, Luthy DA. Influence of pre-eclampsia on fetal growth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;13:157-62.
- [325] Roberts DJ, Post MD. The placenta in pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *J Clin Pathol* 2008;61:1254-60.
- [326] Tyson RW, Staat BC. The intrauterine growth restricted fetus and placenta evaluation. *Semin Perinatol* 2008;32:166-71.
- [327] Shiozaki A, Matsuda Y, Satoh S, Saito S. Comparison of risk factors for gestational hypertension and preeclampsia in Japanese singleton pregnancies. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013 Feb;39(2):492-9. doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.01990.x. Epub 2012 Sep 25.
- [328] Aliyu MH, Salihu HM, Lynch O, Alio AP, Marty PJ. Fetal sex and differential survival in preeclampsia and eclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:361-5.
- [329] Korkmaz A, Teksam O, Yurdakok M, Yigit S, Tekinalp G. Fetal malnutrition and its impacts on neonatal outcome in preterm infants. *Turk J Pediatr* 2011;53:261-8.
- [330] Masoura S, Kalogiannidis I, Margioulas-Sjarkou C, Diamanti E, Papouli M, Drossou-Agakidou V, et al. Neonatal outcome of late preterm deliveries with pre-eclampsia. *Minerva Ginecol* 2012;64:109-15.
- [331] Schneider S, Freerksen N, Maul H, Roehrig S, Fisher B, Noeft B. Risk groups and maternal-neonatal complications of preeclampsia – current results from the national German Perinatal Quality Registry. *J Perinat Med* 2011;39:257-65.
- [332] Eslami Z, Lookzadeh MH, Noorishadkam M, Hashemi A, Ghilian R, Pir Dehghan A. Thrombocytopenia and associated factors in neonates admitted to NICU during years 2010-2011. *Iran J Red Hematol Oncol* 2013;3:205-15.
- [333] Zaccareus A, EOburu J, Pattern and prevalence of neonatal thrombocytopenia in Port Harcourt, Nigeria. *Pathol Lab Med Int* 2010;2:27-31.
- [334] Murray NA. Evaluation and treatment of thrombocytopenia in the neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr Suppl* 2002;91:74-81.
- [335] Nadkarni J, Patne SK, Kispotta R. Hypoxia as a predisposing factor for the development of early onset neonatal thrombocytopenia. *J Clin Neonatol* 2012;1:131-4.
- [336] Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Weiner CP, Harman CR. Absent umbilical artery end-diastolic velocity in growth-restricted fetuses: a risk factor for neonatal thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 2000;96:162-6.
- [337] Gilbert WM, Danielsen BD. Pregnancy outcomes associated with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1596-601.
- [338] Redline RW. Placental pathology: a systematic approach with clinical correlations. *Placenta* 2008;29:86-91.

- [339] Dahlstram B, Romundstad P, Aian P, Vatten LJ, Eskild A. Placenta weight in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:608-11.]
- [340] Eide IP, Rolfseng T, Isaksen CV, Mecsei R, Roald B, Lydersen S, et al. Serious foetal growth restriction is associated with reduced proportions of natural killer cells in decidua basalis. *Virchows Arch* 2006;448:269-76.
- [341] Saleh RA, Dkhil MA. Structural changes of placenta in preeclamptic patients: light and electron microscopic study. *Turk J Med Sci* 2008;38:219-25.
- [342] Kishwara S, Shamim A, Rayhan KA, Begum M. Morphological changes of placenta in preeclampsia. *Bangladesh J Anat* 2009;7:49-54.
- [343] Kanasaki K, Kalluri R. The biology of preeclampsia. *Kidney Int* 2009;76:831-7.
- [344] Eide IP, Isaksen C, Salvesen KA, Langaas M, Gunther CC, Iversen AC, et al. Fetal growth restriction is associated with reduced Fas L expression by decidual cells. *J Reprod Immunol* 2007;74:7-14.
- [345] Raio L, Chezzi F, Di Naro E. Prenatal diagnosis of a lean umbilical cord: A simple marker for the fetus at risk of being small for gestational age at birth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:176-80.
- [346] Misra DP, Salafia CM, Miller RK, Charles AK. Non-linear and gender-specific relationships among placental growth measures and the fetoplacental weight ratio. *Placenta* 2009;30:1052-7.
- [347] Ebbing C, Kiserud T, Johnsen SL, Albrechtsen S, Rasmussen S. Prevalence, risk factors and outcomes of velamentous and marginal cord insertions: a population-based study of 634,741 pregnancies. *PloS ONE*. 2013;8(7):e70380. doi: 10.1371/journal.pone.0070380.
- [348] Redline RW. The umbilical cord. In: Kay HH, Nelson MD, Wang Y. Eds. *The placenta from development to disease*. Oxford, UK: Wiley-Blackwell 2011:114-21.
- [349] Raisanen S, Georgiadis L, Harju M, Keski-Nisula L, Heinonen S. Risk factors and adverse pregnancy outcomes among birth affected by velamentous umbilical cord insertion: a retrospective population-based register study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;165:231-4.
- [350] Moldenhauer JS, Stanek J, Warshak C, Khoury J, Sibai B. The frequency and severity of placental findings in women with preeclampsia are gestational age dependent. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1173-7.
- [351] Ogishima D, Matsumoto T, Nakamura Y, Yoshida K, Kuwabara Y. Placental pathology in systemic lupus erythematosus with antiphospholipid antibodies. *Pathol Int* 2000;50:224-9.
- [352] Stevens DU, Al-Nasiry S, Bulten J, Spaanderman ME. Decidual vasculopathy in preeclampsia: lesion characteristics relate to disease severity and perinatal outcome. *Placenta* 2013;34:805-9.
- [353] Graham CH, Burton GJ. Oxygen and trophoblast behaviour – a workshop report. *Placenta* 2004;25(Suppl A):S90-2.
- [354] Hung TH, Skepper JN, Burton GJ. In vitro ischemia – reperfusion injury in term human placenta as a model for oxydative stress in pathological pregnancies. *Am J Pathol* 2001;159:1031-43.
- [355] Sanchez-Rodriguez EN, Nava-Salazar S, Mendoza-Rodriguez CA, Moran C, Romero-Arauz JF, Ortega E, et al. Persistence of decidual NK cells and KIR genotypes in healthy pregnant and preeclamptic women: a case control study in the third trimester of gestation. *Reprod Biol Endocrinol* 2001;9:8-17.
- [356] Zhou JJ, Hu YL, Hao S, Hou YY. Immunophenotypic characteristics of uterine natural killer cells and helper T cell 1/helper T cell 2 immunity in the third trimester decidua of preeclampsia patients. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2007;42:244-8.
- [357] Lockwood CJ, Huang SJ, Chen CP, Huang Y, Xu J, Faramarzi S. Decidual cell regulation of natural killer cell – recruiting chemokines. Implications for the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Am J Pathol* 2013;183:841-56.

- [358] Williams PJ, Bulmer JN, Searle RF, Innes BA, Robson SC. Altered decidual leukocyte populations in the placental bed in pre-eclampsia and foetal growth restriction: a comparison with late normal pregnancy. *Reproduction* 2009;138:177-84.
- [359] Stallmach T, Hebisch G, Orban P, Lu X. Aberrant positioning of trophoblast and lymphocytes in the feto-maternal interface with pre-eclampsia. *Virchows Arch* 1999;434:207-11.
- [360] Bachmayer N, Rafik HR, Liszka L, Bremme K, Sverremark-Ekstrom E. Aberrant uterine natural killer (NK)-cell expression and altered placental and serum levels of the NK-cell promoting cytokine interleukin-12 in pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2006;56:292-301.
- [361] Crocker IP, Tansindo DM, Baker PN. Altered cell kinetic in culture placental villous explants in pregnancies complicated by preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Pathol* 2004;204:11-18.
- [362] Wilczinsky JR, Tchorzewski H, Banasik M, Glowacka E, Wieczorek A, Lewkowicz P, et al. Lymphocyte subset distribution and cytokine secretion in third trimester decidua in normal pregnancy and preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;109:8-15.
- [363] Mahmoud F, Omu A, Abul H, El-Rayes S, Haines D. Lymphocyte subpopulations in pregnancy complicated by hypertension. *J Obstet Gynaecol* 2003;23:20-6.
- [364] Sakai M, Shiozaki A, Sasaki Y, Yoneda S, Saito S. The ratio of interleukin (IL)-18 to IL-12 secreted by peripheral blood mononuclear cells is increased in normal pregnant subjects and decreased in pre-eclamptic patients. *J Reprod Immunol* 2004;61:133-143.
- [365] Le Bouteiller P, Tabiasco J. Killers become builders during pregnancy. *Nat Med* 2006;12:991-2.
- [366] Sargent IL, Borzychowski AM, Redman CW. Immunoregulation in normal pregnancy and pre-eclampsia: an overview. *Reprod Biomed Online* 2006;13:680-6.
- [367] Vince GS, Johnson PM. Leukocyte populations and cytokine regulation in human uteroplacental tissues. *Biochem Soc Trans* 2000;28:191-5.
- [368] Piccinni MP. T cell tolerance towards the fetal allograft. *J Reprod Immunol* 2010;85:71-5.
- [369] Challis JR, Lockwood CJ, Myatt L, Norman JE, Strauss III JF, Petraglia F. Inflammation and pregnancy. *Reprod Sci* 2009;16:206-15.
- [370] Darmochwal-Kolarz D, Saito S, Rolinski J, Tabarkiewicz J, Kolarz B, Leszczynska-Gorzela B, et al. Activated T-lymphocytes in pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2007;58:39-45.
- [371] Quinn KH, Lacoursiere DY, Cui L, Bui J, Parast MM. The unique pathophysiology of early-onset severe preeclampsia: role of decidual T regulatory cells. *J Reprod Immunol* 2011;91:76-82.
- [372] Renaud SJ, Graham CH. The role of macrophages in utero-placental interactions during normal and pathological pregnancy. *Immunol Investig* 2008;37:535-64.
- [373] Hazan AD, Smith SD, Jones RL, Whittle W, Lye SJ, Dunk CE. Vascular-leukocyte interactions: mechanisms of human decidual spiral artery remodeling in vitro. *Am J Pathol* 2010;177:1017-30.
- [374] Reister F, Frank HG, Heyl W, Kosanke G, Huppertz B, Schroder W, et al. The distribution of macrophages in spiral arteries of the placental bed in pre-eclampsia differs from that in healthy patients. *Placenta* 1999;20:229-33.
- [375] Burk MR, Troeger C, Brinkhaus R, Holzgreve W, Hahn S. Severely reduced presence of tissue macrophages in the basal plate of pre-eclamptic placentae. *Placenta* 2001;22:309-16.
- [376] Schonkeren D, van der Hoorn ML, Khedoe P, Swings G, von Beelen E, Claas F, et al. Differential distribution and phenotype of decidual macrophages in preeclamptic versus control pregnancies. *Am J Pathol* 2011;178:709-17.
- [377] Lockwood CJ, Matta P, Krikun G, Koopman LA, Masch R, Toti P, et al. Regulation of monocyte chemoattractant protein-1 expression by tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta in first trimester human decidual cells: implications for pre-eclampsia. *Am J Pathol* 2006;168:445-52.

[378] Kim JS, Romero J, Cushenberry E, Kim YM, Erez O, Nien JK, et al. Distribution of CD14+ and CD68+ macrophages in the placental bed and basal plate of women with preeclampsia and preterm labor. *Placenta* 2007;28:571-6.

Biografija autora

Jelena D. Milošević je rođena 04.01.1975. godine u Knjaževcu. Osnovnu školu i Gimnaziju (prirodno-matematički smer) je završila u Knjaževcu sa prosekom 5,0 i kao đak generacije kako u osnovnoj, tako i u srednjoj školi. Studije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Nišu, studijska grupa medicina, upisala je 1993. i završila oktobra 1999. godine, sa prosečnom ocenom 10,0. Diplomirala je 07.10.1999. na predmetu Ginekologija sa akušerstvom temom *Malprezentacije* i ocenom 10.

U toku studija je radila četiri godine kao demonstrator na predmetu Histologija sa embriologijom. Proglašena je za najboljeg diplomiranog studenta na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Nišu, a 1999. godine i za najboljeg diplomiranog studenta Univerziteta u Nišu (nosilac Srebrnog znaka Univerziteta u Nišu). Dobitnik je Povelje Srpskog lekarskog društva za 1999. godinu. Od 1995. do 2000. godine bila je stipendista Fondacije za razvoj naučnog i umetničkog podmlatka Ministarstva prosvete Republike Srbije. 2000. godine je dobila stipendiju Ministarstva za nauku i tehnologiju Republike Srbije koju zbog zasnivanja radnog odnosa nije koristila.

Završila je obavezan lekarski staž i položila stručni ispit 2000. godine. Od 01.12.2000. godine je zapošljena na neodređeno vreme na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra u Nišu. Specijalistički ispit iz ginekologije i akušerstva je položila 17.10.2005. godine sa ocenom odličan i time stekla stručni naziv specijalista ginekologije i akušerstva. Od tada radi kao lekar specijalista u porodilištu.

Poslediplomske studije iz ginekologije sa akušerstvom na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Nišu je završila sa prosečnom ocenom 10.0 i odbranila je magistarsku tezu *Učestalost javljanja placente previje nakon carskog reza u prethodnoj trudnoći* 03.03.2003. godine. Februara 2010. godine joj je odobrena tema za izradu doktorske disertacije pod naslovom *Analiza kliničkih parametara, histopatološkog nalaza i imunofenotipa limfocita u decidui posteljice kod preeklampsije*. Urednik je i autor poglavlja udžbenika *Urgentna stanja u ginekologiji i perinatologiji* i autor poglavlja udžbenika *Ginekologija i akušerstvo* za strukovne studije medicine (u štampi). Autor je i koautor 28 naučnih i stručnih radova.

Od letnjeg semestra školske 2005/2006. godine učestvuje u izvođenju praktične nastave iz Ginekologije i akušerstva u statusu volontera, a 01.03.2008. zasniva radni odnos na Medicinskom fakultetu u Nišu kao asistent za užu naučnu oblast Ginekologija i akušerstvo.



Прилог 1.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом
Анализа клиничких параметара, историјатска болест
најавља и имунофенотипна лимфоцита у децидуи постепене
код прееклампсије.

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација, ни у целини, ни у деловима, није била предложена за добијање било 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, 19.01.2015.

Аутор дисертације:
Асист. др Јелена Милошевић-Стефановић

Потпис докторанда:



Прилог 2.

**ИЗЈАВА О ИСЛОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ ДОКТОРСКЕ
ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Име и презиме аутора:

Јелена Д. Милошевић - Стевановић

Студијски програм:

Медицина

Наслов рада: „Анализа клиничких параметара, хистопатолошког налаза и имунофенотипа лимфоцита у децидуи постепице код преклампције“

Ментор:

Доц. др Милан Крстић

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, 19.01.2015.

Аутор дисертације:

Асист. др Јелена Милошевић - Стевановић

Потпис докторанда:

Jelena



Прилог 3.

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да, у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, унесе моју докторску дисертацију, под насловом: „Анализа клиничких параметара, хистопатолошког налаза и имунофлуоресценца лимфоцита у десници постериоре код преекцијалне“ 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, 19.01.2015.

Аутор дисертације:

Асист. др Јелена Милошевић-Стевановић

Потпис докторанда:

Jelena