

ОЦЕНА МЕНТОРА О ИЗВЕШТАЈУ О ПРОВЕРИ ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ
ДИСЕРТАЦИЈЕ ОДНОСНО ДОКТОРСКОГ УМЕТНИЧКОГ ПРОЈЕКТА

НАЗИВ ДИСЕРТАЦИЈЕ	РАЗВОЈ ПРЕДИКЦИОНОГ МОДЕЛА ПРЕЕКЛАМПСИЈЕ ТОКОМ ПРВОГ ТРИМЕСТРА ТРУДНОЋЕ-УЛОГА БИОМАРКЕРА ОКСИДАЦИОНОГ СТРЕСА У ПРЕДИКЦИЈИ ПРЕЕКЛАМПСИЈЕ	
Кандидат	Вања И. Димитров	
Коментори:	Проф. др Саша Раичевић	
Датум пријема потпуног извештаја о провери оригиналности докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта	29.05.2025.	

У докторској дисертацији кандидата Вање Димитров након провере оригиналности садржи мали проценат преклапања (3%) и то у делу Идентификационих картица (на српском и енглеском језику) и основних биографских података о кандидату (име, презиме, назив факултета, имена и презимена чланова комисије итд.). Са тим у вези, имајући у виду да су у питању информације везане за општа места и информације и да немају везу са суштином и садржајем докторске дисертације, тврдим да је докторска дисертације кандидата Вање Димитров оригиналан уметнички пројекат и уникатан резултат рада докторанда. Поред тога, у овој докторској дисертацији апсолутно су испоштована правила цитирања и правилног навођења извора у академском писању. На основу свега закључујем да извештај указује на оригиналност докторске дисертације односно докторског уметничког пројекта, те се прописани поступак припреме за одбрану може наставити (позитивна оцена).

Датум

29.05.2025.

ПОТПИС МЕНТОРА

РАЗВОЈ ПРЕДИКЦИОНОГ МОДЕЛА ПРЕЕКЛАМПСИЈЕ ТОКОМ ПРВОГ ТРИМЕСТРА ТРУДНОЋЕ-УЛОГА БИОМАРКЕРА ОКСИДАЦИОНОГ СТРЕСА У ПРЕДИКЦИЈИ ПРЕЕКЛАМПСИЈЕ

By Вања Димитров



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Вања И. Димитров

**РАЗВОЈ ПРЕДИКЦИОНОГ МОДЕЛА
ПРЕЕКЛАМПСИЈЕ ТОКОМ ПРВОГ ТРИМЕСТРА
ТРУДНОЋЕ-УЛОГА БИОМАРКЕРА
ОКСИДАЦИОНОГ СТРЕСА У ПРЕДИКЦИЈИ
ПРЕЕКЛАМПСИЈЕ**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2024.



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Vanja I. Dimitrov

**RAZVOJ PREDIKCIONOG MODELA
PREEKLAMPSIJE TOKOM PRVOG TRIMESTRA
TRUDNOĆE-ULOGA BIOMARKERA
OKSIDACIONOG STRESA U PREDIKCIJI
PREEKLAMPSIJE**

Doktorska disertacija

Kragujevac, 2024.



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Vanja I. Dimitrov

**DEVELOPMENT OF PREECLAMPSIA PREDICTION
MODEL DURING THE FIRST TRIMESTER OF
PREGNANCY - THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS
BIOMARKERS IN PREECLAMPSIA PREDICTION**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2024.

Идентификациона страница докторске дисертације (ћирилицом)

Аутор
Име и презиме: Вања И. Димитров
Датум и место рођења: 09.02.1981. Димитровград, Србија
Садашње запослење: Клиника за гинекологију и акушерство, Универзитетски Клинички центар Ниш
Докторска дисертација
Наслов: РАЗВОЈ ПРЕДИКЦИОНОГ МОДЕЛА ПРЕЕКЛАМПСИЈЕ ТОКОМ ПРВОГ ТРИМЕСТРА ТРУДНОЋЕ-УЛОГА БИОМАРКЕРА ОКСИДАЦИОНОГ СТРЕСА У ПРЕДИКЦИЈИ ПРЕЕКЛАМПСИЈЕ
Број страница: 101
Број слика: 5 слика, 12 табела, 38 графика
Број библиографских података: 162
Установа и место где је рад израђен: Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу
Научна област (УДК): Медицинске науке
Ментор: Проф. др Саша Раичевић, редовни професор Медицинског факултета, Универзитета у Црној Гори, Подгорица
Број и датум одлуке Већа универзитета о прихватању теме докторске дисертације: IV-03-901/7, 13.12.2024.

Identifikaciona stanica doktorske disertacije (latinica)

Autor
Ime i prezime: Vanja I. Dimitrov
Datum i mesto rođenja: 09.02.1981. Dimitrovgrad, Srbija
Sadašnje zaposlenje: Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Univerzitetski Klinički centar Niš;
Doktorska disertacija
Naslov: RAZVOJ PREDIKCIONOG MODELA PREEKLAMPSIJE TOKOM PRVOG TRIMESTRA TRUDNOĆE-ULOGA BIOMARKERA OKSIDACIONOG STRESA U PREDIKCIJI PREEKLAMPSIJE
Broj stranica: 101
Broj slika: 5 slika, 12 tabele, 38 grafikona
Broj bibliografski podataka: 162
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu
Naučna oblast (UDK): Medicinske nauke
Mentor: Prof. dr Saša Raičević, redovni profesor Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Crnoj Gori, Podgorica
Broj i datum odluke Veća univerziteta o prihvatanju teme doktorske disertacije: IV-03-901/7, 13.12.2024.

Identifikaciona stranica doktorske disertacije na engleskom jeziku

Author	
Name and surname:	Vanja I. Dimitrov
Date and place of birth:	09.02.1981. Dimitrovgrad, Srbija
Current employment:	Clinic for Gynecology and Obstetrics, University Clinical Center Niš
Doctoral Dissertation	
Title:	DEVELOPMENT OF PREECLAMPSIA PREDICTION MODEL DURING THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY - THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS BIOMARKERS IN PREECLAMPSIA PREDICTION
No. of pages:	101
No. of images:	5 pictures, 12 tables, 38 graph
No. of bibliographic data:	162
Institution and place of work:	Faculty of medical sciences, University of Kragujevac
Scientific area (UDK):	Medical science
Mentor:	Prof. Dr. Saša Raičević, full professor at the Faculty of Medicine, University of Montenegro, Podgorica
Decision number and date of acceptance of the doctoral dissertation topic:	IV-03-901/7, 13.12.2024.

САЖЕТАК

Много различитих фактора доприноси развоју прееклампсије због чега је од изузетног значаја препознати труднице са повећаним ризиком будући да оне захтевају интензивнији надзор, а у неким случајевима и предузимање превентивних мера. Уочена је и висока корелација између појаве прееклампсије и експресије гена укључених у различите упале, оксидативни стрес, тромбофилију и пут регулације крвног притиска – ренин/ангиотензин/алдостерон.

Основни циљ овог истраживања је валидација и развијање инструмента помоћу којег би било могуће предвидети у раној трудноћи озбиљне компликације и поремећаје у трудноћи, као што је прееклампсија, али и пронаћи алгоритам матерналних, феталних, антропометријских и специфичних биохемијских параметара, а који би могао бити поуздан скрининг модел за труднице у процени ризика за развој плацентарне дисфункције и/или прееклампсије.

Овим истраживањем може се уочити значај праћења различитих антропометријских параметара, као и параметара плаценте (β -HCG и PAPP-A) мерених у првом триместру трудноће у предвиђању настанка прееклампсије код трудница.

На основу нашег истраживања спроведеног на основу упитника за субоптимални здравствени статус, заснованог на 25 питања (SHSQ-25) и пет домена, највећу просечну вредност је показао домен дигестивног тракта, што је важно са аспекта литературне информације да је микробиота црева повезана са регулацијом метаболизма домаћина и да игра важну улогу у повишењу крвног притиска генерално и током трудноће, што је и обележје прееклампсије.

Даља истраживања би требало да се фокусирају на дефинисање најбољег алгоритма који би могао да се примени приликом процене а који би имао највећу предиктивну моћ.

Кључне речи: оксидациони стрес, трудноћа, плацентарни фактори, субоптимални здравствени статус.

SAŽETAK

Mnogo različitih faktora doprinosi razvoju preeklampsije zbog čega je od izuzetnog značaja prepoznati trudnice sa povećanim rizikom budući da one zahtevaju intenzivniji nadzor, a u nekim slučajevima i preduzimanje preventivnih mera. Uočena je i visoka korelacija između pojave preeklampsije i ekspresije gena uključenih u različite upale, oksidativni stres, trombofiliju i put regulacije krvnog pritiska – renin/angiotenzin/aldosteron.

Osnovni cilj ovog istraživanja je validacija i razvijanje instrumenta pomoću kojeg bi bilo moguće predvideti u ranoj trudnoći ozbiljne komplikacije i poremećaje u trudnoći kao što je preeklampsija, ali i pronaći algoritam maternalnih, fetalnih, antropometrijskih i specifičnih biohemijskih parametara, a koji bi mogao biti pouzdan skrining model za trudnice u proceni rizika za razvoj placentalne disfunkcije i/ili preeklampsije.

Ovim istraživanjem može se uočiti značaj praćenja različitih antropometrijskih parametara, kao i parametara placente (β -HCG i PAPP-A) merenih u prvom trimestru trudnoće u predviđanju nastanka preeklampsije kod trudnica.

Na osnovu našeg istraživanja sprovedenog na osnovu upitnika za suboptimalni zdravstveni status, zasnovanog na 25 pitanja (SHSQ-25) i pet domena, najveću prosečnu vrednost je pokazao domen digestivnog trakta, što je važno sa aspekta literaturne informacije da je mikrobiota creva povezana sa regulacijom metabolizma domaćina i da igra važnu ulogu u povišenju krvnog pritiska generalno i tokom trudnoće, što je i obeležje preeklampsije.

Dalja istraživanja bi trebalo da se fokusiraju na definisanje najboljeg algoritma koji bi mogao da se primeni prilikom procene a koji bi imao najveću prediktivnu moć.

Ključne reči: oksidacioni stres, trudnoća, placentalni faktori, suboptimalni zdravstveni status.

ABSTRACT

Many different factors contribute to the development of preeclampsia, which is why it is extremely important to recognize pregnant women with an increased risk, since they require more intensive monitoring, and in some cases, taking preventive measures. A high correlation was observed between the onset of preeclampsia and the expression of genes involved in various inflammations, oxidative stress, thrombophilia and the blood pressure regulation pathway - renin/angiotensin/aldosterone.

The main goal of this research is the validation and development of an instrument with which it would be possible to predict in early pregnancy serious complications and disorders in pregnancy such as preeclampsia, but also to find an algorithm of maternal, fetal, anthropometric and specific biochemical parameters that could be a reliable screening model for pregnant women in risk assessment for the development of placental dysfunction and/or preeclampsia.

This research shows the importance of monitoring various anthropometric parameters, as well as placental parameters (β -HCG and PAPP-A) measured in the first trimester of pregnancy in predicting the occurrence of preeclampsia in pregnant women.

Based on our research conducted on the suboptimal health status questionnaire, based on 25 questions (SHSQ-25) and five domains, the highest average value was shown by the domain of the digestive tract, which is important from the point of view of the literature information that the intestinal microbiota is related to the regulation of the host's metabolism and that it plays an important role in the increase of blood pressure in general and during pregnancy, which is also a feature of preeclampsia.

Further research should focus on defining the best algorithm that could be applied in the assessment and that would have the highest predictive power.

Key words: oxidative stress, pregnancy, placental factors, suboptimal health status.

САДРЖАЈ

1. УВОД	1
1.1. ИСТОРИЈАТ	1
1.2. ДЕФИНИЦИЈА И ЕПИДЕМИОЛОШКИ ПОДАЦИ ПРЕЕКЛАМПСИЈЕ	1
1.3. ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА РАЗВОЈ ПРЕЕКЛАМПСИЈЕ	2
1.4. ПАТОФИЗИОЛОШКА ОСНОВА ПРЕЕКЛАМПСИЈЕ	4
1.5. ОКСИДАЦИОНИ СТРЕС И ЕНДОТЕЛНА ДИСФУНКЦИЈА ТОКОМ ТРУДНОЋЕ	5
1.6. ДРУГИ ПАТОФИЗИОЛОШКИ ЕНТИТЕТИ ПРЕ-ЕКЛАМПСИЈЕ	6
1.7. УЛОГА ОКСИДАЦИОНОГ СТРЕСА У СИНТЕЗИ АНГИОГЕНИХ ФАКТОРА	7
1.8. ДИЈАГНОСТИЧКИ ТЕСТОВИ ПЛАЦЕНТАРНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ	9
1.9. СКРИНИНГ МЕТОДЕ ПЛАЦЕНТАРНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ	10
1.10. ПРЕВЕНТИВНО-ТЕРАПИЈСКЕ МЕРЕ ПЛАЦЕНТАРНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ	10
1.11. ЗНАЧАЈ ПРЕЕКЛАМПСИЈЕ И ДОСАДАШЊИ ЛИТЕРАТУРНИ ДОКАЗИ	14
1.12. ЗНАЧАЈ ПРОЦЕНЕ СУБОПТИМАЛНОГ ЗДРАВСТВЕНОГ СТАТУСА ТОКОМ ТРУДНОЋЕ	14
2. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА	18
2.1. ГЕНЕРАЛНИ ЦИЉ	18
2.2. СПЕЦИФИЧНИ ЦИЉЕВИ	18
3. МЕТОДОЛОГИЈА ИСТРАЖИВАЊА	20
3.1. ВРСТА СТУДИЈЕ	20
3.2. ПОПУЛАЦИЈА КОЈА СЕ ИСТРАЖУЈЕ И ПРОТОКОЛ ИСТРАЖИВАЊА	20
3.3. ВАРИЈАБЛЕ ОД ИНТЕРЕСА	20
3.4. АНТРОПОМЕТРИЈСКЕ МЕРЕ И КЛИНИЧКИ ПОКАЗАТЕЉИ	21
3.5. МАТЕРНАЛНИ И ФАКТОРИ ТРУДНОЋЕ	21
3.6. ИСПИТИВАЊА СИСТЕМСКОГ РЕДОКС СТАТУСА	21
3.7. УПИТНИК ЗА ПРОЦЕНУ СУБОПТИМАЛНОГ ЗДРАВСТВЕНОГ СТАТУСА (SUBOPTIMAL HEALTH STATUS QUESTIONNAIRE-25 (SHSQ-25))	22
3.8. ВАЛИДАЦИЈА СРПСКЕ ВЕРЗИЈЕ УПИТНИКА ЗА ПРОЦЕНУ СУБОПТИМАЛНОГ ЗДРАВСТВЕНОГ СТАТУСА	22
3.9. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА, ВЕЛИЧИНА УЗОРКА И СНАГА СТУДИЈЕ	23
4. РЕЗУЛТАТИ	25
4.1. ОСНОВНИ ДЕМОГРАФСКИ ПОДАЦИ УКУПНЕ СТУДИЈСКЕ ПОПУЛАЦИЈЕ	25
4.2. АНАЛИЗА РЕЗУЛТАТА У ОДНОСУ НА ИНДЕКС ТЕЛЕСНЕ МАСЕ	32
4.3. ПАРАМЕТРИ ОКСИДАЦИОНОГ СТРЕСА	34
4.4. КОРЕЛАЦИОНА АНАЛИЗА ПРООКСИДАНТНИХ МАРКЕРА И МАРКЕРА ФЕТУСА И МАЈКЕ	40
4.5. ТЕСТ-РЕТЕСТ ПОУЗДАНОСТИ И ВАЛИДАЦИЈЕ ИНСТРУМЕНТА ПРОЦЕНУ СУБОПТИМАЛНОГ ЗДРАВСТВЕНОГ СТАТУСА	41
4.6. АНАЛИЗА ОДГОВОРА НА УПИТНИК ЗА ПРОЦЕНУ СУБОПТИМАЛНОГ ЗДРАВСТВЕНОГ СТАТУСА (SUBOPTIMAL HEALTH STATUS QUESTIONNAIRE-25 (SHSQ-25))	43
5. ДИСКУСИЈА	59
6. ЗАКЉУЧЦИ	67
7. ЛИТЕРАТУРА	69
ПРИЛОЗИ	79
БИОГРАФИЈА	81
ОБРАСЦИ	83

УВОД

1. УВОД

1.1. Историјат

Један од најранијих описа прееклампсије везује се за име Франсоа Марисо, који је 1637. године приметио висок ризик од напада које је приписао или абнормалном протоку крви или интраутериној смрти фетуса (1-3). Прееклампсију су даље дефинисали 1843. године Џон Левер, који је открио да урин жена са прееклампсијом садржи албумин и Роберт Џонс, који је приметио карактеристичне симптоме главобоље, промене вида и едема код оболелих пацијенткиња. 1989. године Роберт и остали научници су претоставили да је поремећена перфузија плаценте уочена код прееклампсије довела до ендотелне дисфункције мајке. Два научника, Ness и Roberts су 1996 године предложили да се прееклампсија подели у две широке категорије: Плацентну и Мајчину (1-3).

1.2. Дефиниција и епидемиолошки подаци прееклампсије

Прееклампсија је водећа мултисистемска компликација трудноће и носи велики терет морбидитета и mortalитета мајке и фетуса. Настаје након 20. недеље гестације. Дефинише се као присуство новонастале хипертензије, где систолни крвни притисак износи више од 140 mmHg, а дијастолни крвни притисак више од 90 mmHg, у комбинацији са протеинуријом (300 мг или више по 24-часовном прикупљању урина) и/или оштећењем бубрега, јетре, неуролошким и хематолошким компликацијама, и утероплацентном дисфункцијом (довољан један или више критеријума). Уколико се не интервенише, мајка је у значајном ризику од епидемије напада, односно еклампсије, затим оштећења бубрега и јетре, настанка плућног едема, можданог удара и смрти. За фетус, прееклампсија представља повећан ризик од интраутериног застоја у расту и смрти. Присуство циркулишућих фактора феталног порекла из плаценте који доводе до дисфункције ендотела мајке представљају обележје прееклампсије (4-6).

Овај мултисистемски поремећај погађа 3-8% трудноћа у Сједињеним Америчким Државама и 16,7% трудноћа широм света. Озбиљност ове болести огледа се кроз велики број смртних случајева мајки који износи чак и до 60 000 и више од 500 000 превремених порођаја широм света сваке године. Географске, друштвене, економске и расне разлике могу објаснити различите стопе прееклампсије у различитим популацијама. Прееклампсија представља други водећи узрок смрти код трудница, са проценама од најмање 16% међу земљама са ниско-средњим приходима до више од 25% у одређеним земљама Латинске Америке. Процењује се да прееклампсија изазива преко 50.000 смртних случајева мајки широм света годишње, са значајном варијацијом у учесталости по географским регионима (4-6). У индустријализованим земљама, стопе хипертензивних поремећаја у трудноћи су порасле, при чему су Афроамериканке под већим ризиком од удруженог mortalитета него Хиспаноамериканке, Американке-Индијанке, беле и азијске или пацифичке жене са острва. Насупрот томе, стопа прееклампсије је опала у окружењу раширеније пренаталне неге и употребе магнезијум сулфата. У САД, инциденца хипертензивних поремећаја у трудноћи (прееклампсија, еклампсија, гестациона хипертензија и хронична хипертензија) се процењује на 5,9%, према

анкети о отпуштању из националне болнице, која је пратила око 39 милиона порођаја током 10 година. Ова студија је такође показала да су жене са прееклампсијом или еклампсијом имале 3-25 пута повећан ризик од тешких компликација у актуелној трудноћи, укључујући абрупцију плаценте, дисеминовану интраваскуларну коагулацију, плућни едем и аспирациону пнеумонију (7-9).

Према великој ретроспективној студији спроведеној на 120 милиона жена преваленца прееклампсије у САД-у је 3,4% с тенденцијом пораста у последњих тридесет година (10). Већи пораст је забележен за тешку у односу на благу прееклампсију што се може делимично објаснити порастом стопе гојазности и падом стопе конзумирања цигарета у истом периоду. Такође је уочена и директна корелација преваленце прееклампсије са старошћу труднице, при чему се мора напоменути да је већа учесталост примећена код старијих трудница и изненађујуће код веома младих трудница. Интересантно је да је највећа преваленца код првороткиња (11).

Како мајке, тако и бебе су под повећаним ризиком од хроничних здравствених проблема због претходног излагања прееклампсији. Жене које преживе прееклампсију имају скраћен животни век, са повећаним ризиком од можданог удара, кардиоваскуларних болести и дијабетеса. Могу развити и коморбидитете као што су хепатичне промене (HELLP синдром), едем, дисеминована васкуларна коагулација и еклампсија. Бебе из овакве трудноће такође могу имати разне компликације као што су повећан ризик од перинаталне смрти, застоја у неуроразвоју, као и кардиоваскуларних и метаболичких болести које се могу развити касније током живота. Сматра се да неповољно интраутерино окружење повезано са прееклампсијом доприноси повезаности између прееклампсије мајке и хроничне болести код деце, као што су гојазност, дијабетес и хипертензија. Прееклампсија је такође повезана са појавом респираторног дистрес синдрома, бронхопулмоналном дисплазијом, ретинопатијом и некротизирајућим ентероколитисом (12-15).

1.3. Фактори ризика за развој прееклампсије

Много различитих фактора доприноси развоју прееклампсије због чега је од изузетног значаја препознати труднице са повећаним ризиком будући да оне захтевају интензивнији надзор, а у неким случајевима и предузимање превентивних мера. Један од фактора ризика су и генетски фактори, посебно полиморфизам многих гена. Уочена је и висока корелација између појаве прееклампсије и експресије гена укључених у различите упале, оксидативни стрес, тромбофилију и пут регулације крвног притиска – ренин/ангиотензин/алдостерон (16). Овај последњи систем је такође повезан са повећањем нивоа аутоантитела усмерених против рецептора ангиотензина II типа 1, AT1-AA. Показан је утицај мајчиних гена и гена који кодирају хумани фетални антиген HLA-C на појаву прееклампсије, што указује на улогу имунолошких поремећаја у патогенези ове болести.(11) Штавише, познато је да у настанак прееклампсије могу бити укључени не само мутације гена, већ и епигенетски механизми, као што је модулација експресије микроРНК и/или метилација ДНК (17). Такође могу постојати поремећаји у нивоу/активности многих других фактора/протеина. Тако се показало да трудни мишеви са недостатком ензима катехол-О-метилтрансферазе (KOMT) показују преекламптични фенотип. Недостатак овог ензима доводи до недостатка 2-

метоксиестрадиола, природног метаболита естрадиола (18). Једињење 2-метоксиестрадиол игра важну улогу у нормалном развоју плаценте и фетуса, односно инхибира хипоксију плаценте, експресију фактора индуваног хипоксијом ХИФ и експресију растворљивог облика рецептора за тип фактора раста васкуларног ендотела. 1, ФЛТ-1. Стога је јасно да недостатак катехол-О-метилтрансферазе а тиме и 2-метоксиестрадиола, доприноси развоју прееклампсије (18).

Други фактор који утиче на етиологију ове болести је хем оксигеназа 1(НО-1), ензим који игра важну улогу у развоју крвних судова у плаценти.(13) Показало се да недостатак хем оксигеназе 1 утиче на морфологију плаценте и крвни притисак мајке. Промене у азотном оксиду (NO) и реактивним врстама кисеоника, такође се виде код прееклампсије. Реактивне врсте кисеоника стимулишу адхезију и агрегацију тромбоцита, што отежава утероплацентарни проток крви и може изазвати инфаркт плаценте. Као резултат, смањује се количина кисеоника и хранљивих материја неопходних за правилан развој фетуса (19). Такође је познато да плацента има антиоксиданте који штите ово ткиво од оштећења изазваних оксидативним стресом. То укључује каталазу, супероксид дисмутазу (SOD) и глутатион пероксидазу. Ишемија плаценте уочена код прееклампсије смањује активност ових ензима што доводи до повећаног оксидативног стреса (20).

Главни фактори ризика који доводе до развоја прееклампсије укључују историју прееклампсије, хроничну хипертензију, прегестацијски дијабетес мелитус, антифосфолипидни синдром и гојазност. У остале факторе ризика спадају старост мајке, где жене старије од 35 година имају већи ризик од развоја прееклампсије, такође спадају нулипаратет и историја хроничне болести бубрега. Ретки фактори ризика укључују породичну историју прееклампсије и мајку која носи фетус са тризомијом. Од наведених фактора постоје они који су иреверзибилни, али и они на које се може утицати (21).

Индекс телесне масе је аспект који одређује исход трудноће. Познато је да екстремни индекс телесне масе мајке пре трудноће представља фактор ризика који је повезан са неповољним исходима (22). Рађене су бројне студије којима је доказано је да прекомерна телесна тежина повећава ризик од прееклампсије. Ризик од прееклампсије је повећан 2 до 4 пута код жена са дијабетесом типа 1 или 2. Гестацијски дијабетес мелитус такође повећава ризик од прееклампсије, иако је нејасно да ли ова два стања деле заједнички патофизиолошки пут. Жене без дијабетеса које су имале прееклампсију имају већу вероватноћу да ће касније у животу развити дијабетес тип 2, док жене са дијабетесом тип 1 имају већи ризик за настанак ретинопатије и нефропатије (23). Прееклампсија је повезана са повишеним нивоима укупног холестерола, поп-HDL-а и триглицерида, без обзира на гестациону старост и са нижим вредностима HDL-а у трећем триместру. Антифосфолипидни синдром је један од чешћих стечених узрока хиперкоагулабилности. Главне манифестације ове болести су тромбоза која може да буде артеријска, венска или микроваскуларна и морбидитет трудноће, где могу да се јаве побачаји, касна интраутерина смрт фетуса и прееклампсија. Жене са хроничном болешћу бубрега, чак и са благим смањењем гломеруларне филтрације имају повећан ризик од развоја прееклампсије. Хронична болест бубрега може довести до развоја прееклампсије због коморбидних стања, а такође је повезана са оштећењем интегритета гликокаликса и променама у систему ренин-ангиотензин-алдостерон. Са друге стране, прееклампсија касније може

довести до развоја албуминурије и хроничне болести бубрега (24, 25).

Иако је тренутно немогуће предвидети појаву прееклампсије, могуће је идентификовати жене са високим или средњим ризиком од развоја ове болести. Фактори високог ризика су: прееклампсија или хипертензија у претходној трудноћи, хронична болест бубрега, хипертензија, дијабетес (тип 1 или тип 2), аутоимуни поремећаји (системски еритематозни лупус или антифосфолипидни синдром). Средњи фактори ризика укључују прву трудноћу, старост 40 година или више, више од 10 година од последње трудноће, индекс телесне масе (БМИ) од 35 или више, синдром полицистичних јајника, породичну историју прееклампсије и вишеструку трудноћу. Међутим, у клиничкој пракси ови фактори предвиђају појаву прееклампсије код само 30% жена. Додатни фактори који утичу на појаву раног облика ове болести су повишен крвни притисак у 15. недељи трудноће, мала порођајна тежина мајке или породична анамнеза исхемијске болести срца (26).

Према анализи Светске здравствене организације, осим већ наведених, у слабије развијеним земљама, ризични фактори су и недостатак пренаталне заштите, срчане и бубрежне болести, тешка анемија као и уринарне инфекције (27). Неки од претходно помеунтих фактора су непроменљиви као што је прва трудноћа или анамнеза претходне прееклампсије, док су неки променљиви попут гојазности, која осим што представља ризични фактор за развој прееклампсије, уједно је и ризични фактор за развој хроничне хипертензије а која је такође ризични фактор за развој прееклампсије. Без обзира на наведене факторе ризика, важно је истаћи да здраве првороткиње без присуства фактора ризика углавном чине већину трудница са прееклампсијом (28).

Табела 1. Најважнији фактори ризика за настанак прееклампсије (29, 30)

Најважнији фактори ризика за настанак прееклампсије	
Генетски: полиморфизам	Индекс телесне масе > 35kg/m ²
Имунски: инфекције, абнормални одговор мајке	Коморбидитети: хипертензија, дијабетес, хронична болест бубрега...
Биохемијски: ↓ NO, ↓ COMT ↓ HO-1 ↓ SOD	Породична историја прееклампсије
Претходна трудноћа са прееклампсијом	Вишеструка трудноћа

1.4. Патофизиолошка основа прееклампсије

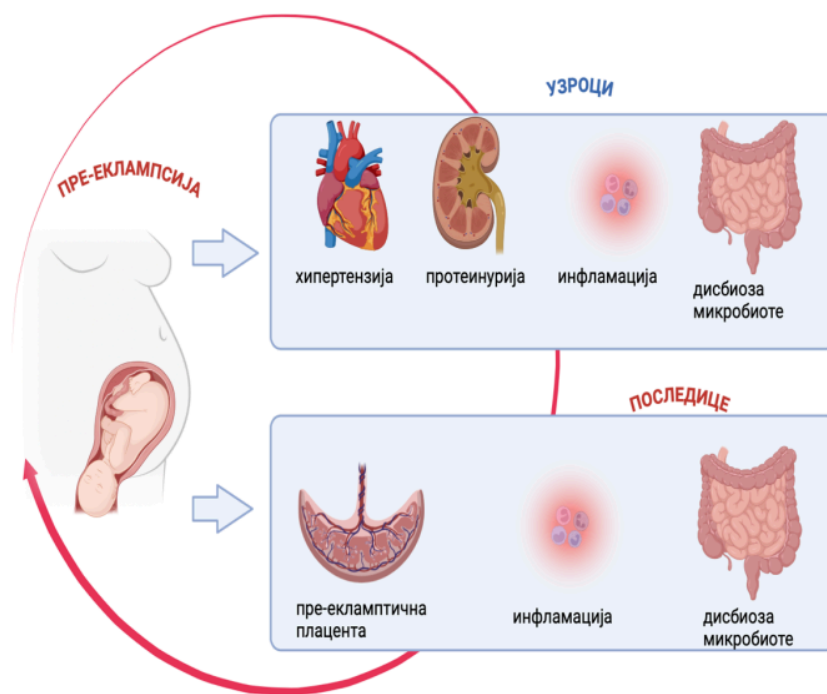
У клиничкој пракси, прееклампсија се дели на рану (која почиње пре 34 гестацијске недеље) и касну (која почиње после 34 гестацијске недеље) или на благу и тешку (на основу крвног притиска, степена протеинурије и клиничких налаза). Иако је тешка прееклампсија првенствено субјективна клиничка процена и тешко ју је јасно разликовати од мање тешких облика поремећаја, прееклампсија са раним почетком може се лако одвојити од прееклампсије са

касним почетком. Рани почетак прееклампсије је повезан са повећањем броја новорођенчади са ограниченим растом и патолошким знацима плацентне малперфузије. Ово није случај са каснијим настанком поремећаја за који је такође ризик за кардиоваскуларне болести каснијег живота. Штавише, доступни биомаркерски предиктори за прееклампсију су успешнији за прееклампсију са раним него са касним почетком. Ова два подтипа имају различите етиологије и фенотипове. Доказано је да плацентална или прееклампсија са раним почетком носи значајно већи ризик од компликација код мајке и фетуса (31-34) (Слика 1).

Плацента је привремени орган успостављен током трудноће да би се омогућио правилан развој фетуса обезбеђујући размену гасова и хранљивих материја између мајке и фетуса. Почевши од имплантације бластоцисте, ћелије које потичу из фетуса морају преживети у екстремно тешким условима у материци мајке, као што су тешка хипоксија, недостатак васкуларизације и потенцијални напад имунолошког система мајке. Због тога је потребно да се ове ћелије агресивно шире како би напале ткиво материце и преобликовале спиралне артерије мајке да би развиле васкуларну мрежу и успоставиле везу између мајке и фетуса. Истовремено, неке ћелије мајке, посебно имуне ћелије регрутују се у ткиво материце да регулишу ремоделирање крвних судова и подстичу ангиогенезу. Дакле, цео процес развоја плаценте је сложен, високо регулисан, у коме свака врста ћелије треба да динамички одговори на микро-окружење и испуни своју коначну судбину и функцију (35-37).

На микроскопском нивоу, у прееклампсији, постоји фокална некроза синцитиотрофобласта са губитком и изобличењем микровила, проширењем цистерне ендоплазматског ретикулума и отицањем митохондрија. Хиперплазија основних ћелија цитотрофобласта може бити присутна, али неке ћелије подлежу дегенерацији или апоптози (38). Није изненађујуће што су ове лезије повезане са избацивањем трофобластних остатака. Прееклампсија је такође повезана са променама у метилацији ДНК плаценте и експресији гена. Оксидативни стрес и сличне промене у експресији гена могу бити изазване, на пример, тешкоћама порођаја када је плацента подвргнута повременој перфузији (39).

Слика 1. Патофизиолошки аспекти пре-еклампсије



1.5. Оксидациони стрес и ендотелна дисфункција током трудноће

Оксидациони стрес се дефинише као неравнотежа између оксиданата и антиоксиданата, која доводи до поремећаја редокс сигнализације и контроле или молекуларног оштећења. Оксидативни стрес укључује реактивне врсте кисеоника, а најчешће су то супероксид, водоник пероксид и хидроксилни радикал. Паралелни процес је познат као нитрозативни стрес, који се дефинише као неравнотежа између нитрозаната и антиоксиданата. Нитрозативни стрес углавном укључује реактивне азотне врсте, азот оксид и пероксинитрит. Због својих високо реактивних својстава, реактивне врсте кисеоника и реактивне азотне врсте могу изазвати структурна и физиолошка оштећења ДНК, РНК, протеина и липида, укључујући липиде везане за ћелијску мембрану (40-43).

На ћелијском нивоу, прееклампија је у великој мери повезана са ослобађањем слободних радикала од стране плаценте. Оксидативни и нитрозативни стрес који се преноси плацентом се чак понекад сматра главним молекуларним детерминантама болести мајке. Оксидативно оштећење плаценте доводи до упале, апоптозе и ослобађања ћелијских остатака у циркулацију мајке, заједно са неколико анти-ангиогених фактора, као што су растворљива тирозин киназа-1 и растворљиви ендоглин, цитокини и оксиданси. Ови фактори пореклом из плаценте делују на васкуларни ендотел мајке, изазивајући оксидативни стрес и стимулишући производњу и лучење проинфламаторних цитокина, као и вазоактивних једињења. Ово резултира масивном системском ендотелном дисфункцијом коју карактерише васкуларна инфламација и констрикција. Заиста, чини се да је оксидативни

стрес централна компонента и плацентне и ендотелне дисфункције (40-43).

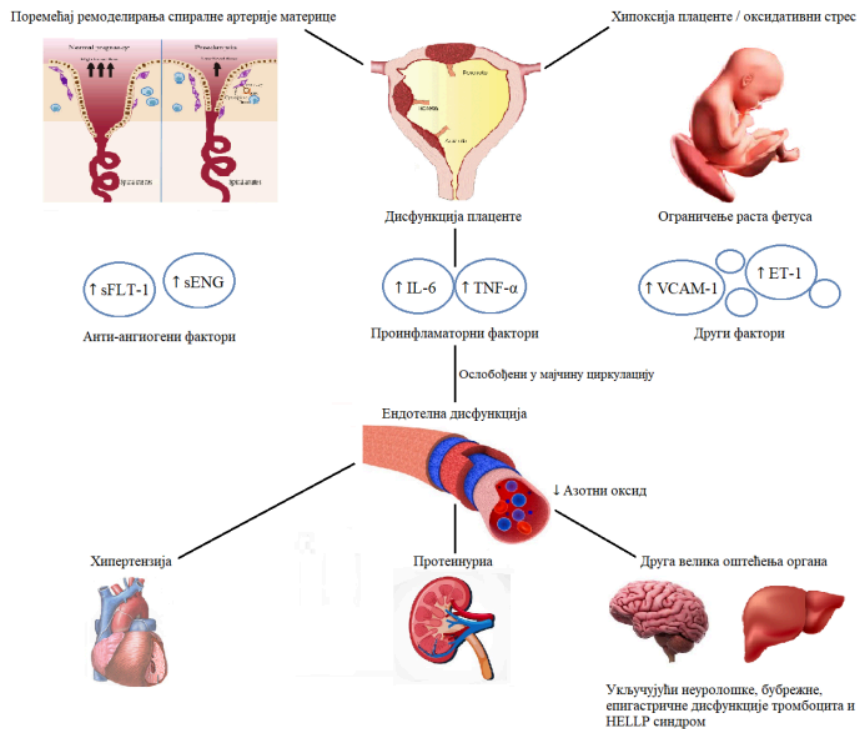
1.6. Други патофизиолошки ентитети пре-еклампије

Тачна патофизиологија прееклампије није у потпуности разјашњена, иако су значајни помаци били направљени у разумевању ове болести. Сматра се да је за развој прееклампије одговорна плацента или мајчина адаптација на инвазију. Процеси који га покрећу почињу у време абнормалне инвазије трофобласта у раној трудноћи. Као резултат, доводе до развоја трофобластне/плаценталне хипоксије и последично до развоја оксидативног стреса и ендотелне дисфункције у каснијим фазама болести, које се манифестују клиничким симптомима. Због тога ово стање почиње од зачећа, а не од почетка видљивих симптома. Такође, још два фактора су укључена у развој ове болести, а то су *абнормално ремоделирање спиралне артерије* и *антиангиогени протеини* са промењеном циркулацијом као што је растворљива тирозин киназа-1 слична fms-y (sFlt-1) (44-46).

Абнормално ремоделирање спиралних артерија подразумева поремећај функције плаценте, што је извор многих фактора који улазе у циркулацију мајке одговорних за појачан инфламаторни одговор, оксидативни стрес, апоптозу и генерализовану ендотелну дисфункцију, што је суштинска патофизиолошка промена у прееклампији, објашњавајући развој клиничких симптома. То укључује генерализовану вазоконстрикцију и ограничену перфузију органа. Фактори који негативно утичу на функцију ендотела као што су гојазност и дијабетес, интензивирају одговор мајке на сигнале хипоксичне плаценте и на тај начин подстичу развој прееклампије. (10). Прееклампија је двостепени поремећај. Асимптоматска прва фаза се јавља рано у трудноћи и одговара периоду абнормалне плацентације. Неке жене имају абнормалну плацентацију, али не развијају прееклампију, на пример оне са интраутерином рестрикцијом раста или спонтаним превременим порођајем. Међутим, други прелазе на симптоматску другу фазу прееклампије и развијају синдром мајке, који карактерише хипертензија, протеинурија и захваћеност више органа. Сматра се да је основни узрок мајчиног синдрома системска ендотелна дисфункција (44-46) (Слика 2).

Ендотел је одговоран за синтезу бројних вазодилататора као што су азот оксид, простациклин 12, хиперполаризујући фактор изведен из ендотела, брадикинин, хистамин, серотонин, супстанца П и вазоконстриктора у које спадају ендотелин-1, ангиотензин 2, тромбоксан А2, простациклин Х2 и реактивне врсте кисеоника. Неравнотежа између њих и преовладавање синтезе вазоконстриктивних фактора одговорни су за развој многих патолошких процеса, укључујући и прееклампију (47).

Слика 2. Приказ главне фазе у патогенези прееклампије (47, 48)



Стечени, генетски и имунолошки фактори ризика доприносе раној дисфункцији плаценте. Дисфункција плаценте доводи до ослобађања антиангиогених фактора, што доводи касније до мултиорганске дисфункције. Поред ендотелне дисфункције, имунолошке аберације доприносе фенотипу прееклампсије. У нормалној трудноћи, Т помоћне ћелије се померају ка антиинфламаторном Th2 фенотипу, који помаже да се неутралишу проинфламаторни цитокини, аутоантитела на рецептор ангиотенсина II типа 1 (AT1R), плацентно реактивне врсте кисеоника и ендотелин 1. Међутим, код прееклампсије, Т помоћне ћелије се померају ка Th1 фенотипу, повећавајући ослобађање проинфламаторних цитокина као што су интерлеукин IL-12 и IL-18 и смањујући IL-10, што доводи до апоптозе и смањене инвазије трофобласта. Повећани CD19*CD5* Б лимфоцити могу допринети стварању антиангиогених фактора (49-51).

1.7. Улога оксидационог стреса у синтези ангиогених фактора

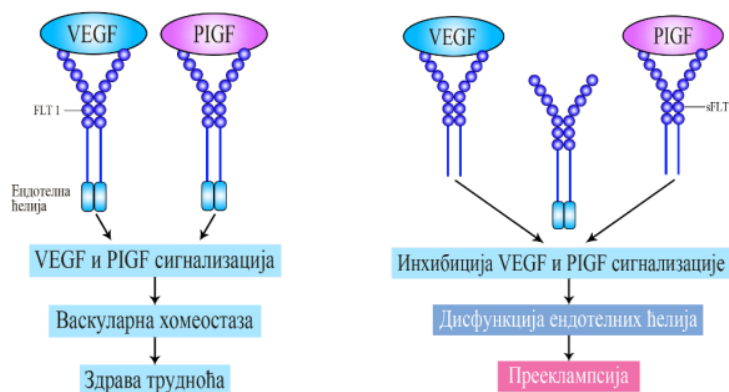
Сматра се да хипоксија и оксидативни стрес ометају плаценту у синтези проангиогених и антиангиогених фактора, који играју кључну улогу у патогенези прееклампсије. Карактерише га смањена концентрација проангиогених фактора и доминација антиангиогених фактора. Карактеристична промена у равнотежи која фаворизује антиангиогене факторе присутна је од почетка трудноће и нарушава инплантацију трофобласта (52). Неколико ангиогених фактора игра важну улогу у плаценталној дисфункцији (53):

- I. VEGF-A (васкуларни ендотелни фактор раста А), неопходан је за развој крвних судова плаценте, тако што утиче на пролиферацију и миграцију ендотелних ћелија и на васкуларну пермеабилност;
- II. PlGF (плацентални фактор раста), проангиогени члан VEGF породице, обилно је експримиран у плаценти и делује тако што појачава деловање VEGF-A;
- III. sFlt-1 (растворни fms- налик на тирозин киназу 1), антиангиогени члан породице VEGF, важан је у регулацији ангиогене хомеостазе током трудноће.

sFlt-1 блокира трансмембрански рецептор за VEGF и инхибира PlGF. Високе концентрације sFlt-1 су показане код прееклампсије, а то је повезано са смањеним концентрацијама VEGF и PlGF у крви. Штавише, *in vitro* студије су показале да се ендотелна дисфункција узрокована високим нивоима sFlt-1 може спасити давањем егзогеног VEGF и PlGF. sFlt-1 и PlGF се експримирају у плаценти, као и екстраплацентално, у васкуларним ендотелним ћелијама, фибробластима, остеобластима, ћелијама глатких мишића и моноцитима. Уколико дође до неравнотеже између про и антиангиогених фактора (повећан однос sFlt-1/ PlGF) долази до антиангиогеног стања и фаворизује се плацентална дисфункција. Када је sFlt-1 убризган пацовима помоћу аденовируса, они су развили значајну хипертензију и албуминурију и хистолошке промене у складу са прееклампсијом. Дошло је до повећања гломерула, ендотелиозе и таложења фибрина унутар гломерула. На основу оваквих података, сматра се да је sFlt-1 кључни посредник у развоју прееклампсије (54-57) (Слика 3).

Ангиогени фактори (однос sFlt-1/ PlGF или сам PlGF) са или без информација о клиничким карактеристикама могу олакшати предвиђање прееклампсије у другом или трећем триместру (58).

Слика 3. Приказ ангиогених фактора важних у патофизиологији плацентарне дисфункције (58)



1.8. Дијагностички тестови плацентарне инсуфицијенције

Преeklampsija је патофизиолошки ентитет који се карактерише новонасталом хипертензијом у трудноћи након 20 недеље гестације која има системске манифестације. Према Интернационалном друштву за изучавање преeklampsije, дефиниција преeklampsije се односи на појаву повишеног крвног притиска удруженог са једним или више критеријума као што су: протеинурија, акутно оштећење бубрега, оштећење јетре, неуролошке компликације, хематолошке манифестације, утероплацентарна дисфункција. У односу на време настајања, преeklampsija може бити рана и касна, у односу на тежину клиничке слике умерена и тешка.

Преeklampsija се може дијагностиковати након 20 недеља гестације новонасталом хипертензијом (сistolни крвни притисак ≥ 140 mmHg и/или дијастолни крвни притисак ≥ 90 mmHg; просек два мерења) код пацијенткиње која је претходно имала нормални крвни притисак плус још један симптом или знак повезан са преeklampsijом. То може укључивати: **протеинурију** (протеин/креатинин ≥ 30 мг/ммол у узорку урина на тачки или ≥ 300 mg/mmol у $>0,3$ g/дан), **акутно оштећење бубрега** (креатинин ≥ 90 μ mol/L), **повишени ензими јетре** (на пример, АЛТ или АСТ >40 ИЈ/L), **неуролошки симптоми** (еклампсија, измењен ментални статус, слепило, мождани удар, клонус, јаке главобоље, упорни визуелни скотоми), **хематолошке абнормалности** (тромбоцитопенија (број тромбоцита испод 150.000/ μ L), дисеминација интраваскуларна коагулација, хемолиза), **кардиореспираторне компликације** (едем плућа, исхемија или инфаркт миокарда) или **утероплацентална**

дисфункција. Овај нови сет дијагностичких критеријума објављен 2014. и ревидиран 2018. и 2021. године, представља значајну промену у поређењу са претходним препорукама објављеним 2001. године које су захтевале присуство протеинурије и новонастале хипертензије код пацијената са претходном нормотензијом. Употреба смерница *ISSHP* (Међународно друштво за проучавање хипертензије у трудноћи) побољшава дијагнозу прееклампсије у поређењу са смерницама објављеним пре 2014. године, побољшавајући идентификацију жена и новорођенчади са ризиком од нежељених исхода, иако већина новоидентификованих жена има само благу болест и низак ризик од нежељених исхода (59-63).

Показало се да је систолни крвни притисак подједнако важан као и дијастолни крвни притисак у дијагнози прееклампсије. Промене у протеинурији не предвиђају тежину болести или компликације код мајке или фетуса, зато величина протеинурије не би требало да диктира дијагнозу. Међутим, главобоља и промене вида, знаци захватања крајњег органа, као и абнормални лабораторијски тестови (повишен серумски креатинин, тестови функције јетре, низак број тромбоцита), доказ су прееклампсије са тешким карактеристикама. Вредност крвног притиска се креће од 140 mmHg за систолни или 90 mmHg за дијастолни или више, који се јавио нако двадесете недеље гестације код жена са претходно нормалним крвним притиском. Док вредност протеинурије износи 0,3 грама или више протеина у 24-часовном сакупљању урина. Када је у питању тешка прееклампсија вредности су нешто другачије, па се крвни притисак креће од 160 mmHg за систолни и 110 mmHg за дијастолни или више, који се јавља у два наврата у размаку од најмање шест сати код жена које нису имале никакву физичку активност, већ су мировале у кревету. Вредност протеинурије 5 грама или више протеина. Такође, постоје и остале карактеристике које служе за дијагнозу тешке прееклампсије, а то су олигурија (мање од 500 мл урина за 24 сата), церебрални или визуелни поремећаји, плућни едем или цијаноза, бол у епигастричном делу, оштећена функција јетре, тромбоцитопенија и интреутероно ограничење раста (59-64).

Поред добро познатих фактора ризика за мајке, недавне студије су идентификовале улогу генетских и имунолошких фактора у патогенези прееклампсије, тако да је уведена група биомаркера за дијагностику прееклампсије. Најважнији међу њима је однос растворљиве тирозин киназе-1 сличне *fms*-у и фактора раста плаценте, који може да се користи у клиничкој пракси. Показана је висока специфичност и осетљивост ових маркера за рану дијагнозу прееклампсије, што је кључно за превенцију како мајчиних тако и феталних компликација (65).

1.9. Скрининг методе плацентарне инсуфицијенције

Да би се развили нови, клинички релевантни тестови, потребно је тачно дефинисати циљ. Највећа клиничка вредност ће вероватно бити остварена новим тестовима скрининга за идентификацију жена са високим ризиком од развоја или од већ успостављене болести, што омогућава стратификацију ризика за сталну негу. Код прееклампсије, овакви тестови би могли да идентификују жене које би могле имати користи од повећаног клиничког надзора. Такође, они могу идентификовати пацијенткиње са ниским ризиком које би могле безбедно да смање своје пренаталне посете. Све труднице би

требало да се прегледају током ране трудноће на прееклампсију. То се ради комбинованим тестом у првом триместру са факторима ризика за мајку и биомаркерима као процедура у једном кораку. Најбољи комбиновани тест је онај који укључује факторе ризика за мајку, мерење средњег артеријског притиска, серумског плацентног фактора раста и индекса пулсације утериних артерија. Тамо где није могуће измерити серумски плацентални фактор раста или индекс пулсације утералних артерија, основни скрининг тест треба да буде комбинација фактора ризика мајке са мерењем средњег артеријског притиска, а не само фактори ризика за мајку (66, 67).

Мерење крвног притиска је скрининг тест за прееклампсију који се користи више од једног века. Међутим, хипертензија је често корисна само када је прееклампсија већ почела да се развија, при чему је само скромна у предвиђању касније прееклампсије. Још један скрининг тест који се тренутно примењује у раној трудноћи је идентификација клиничких фактора ризика за прееклампсију. Међутим, и овај тест има веома ограничену предиктивну способност. Поред комбинованог скрининга који се ради у првом триместру, у клинику је ушла још једна иновација биомаркера за прееклампсију. Овај скрининг тест који се обично ради током трећег триместра трудноће, када клиничари нису сигурни да ли је трудница на врхунцу развоја прееклампсије или не. Тачније, када је клиничка слика двосмислена. Ту спадају оне труднице са граничном хипертензијом или неспецифичним симптомима, као што је главобоља. Такође, у ову категорију спадају и жене са упорно високим крвним притиском, које нису испуниле дијагностичке критеријуме за прееклампсију, односно нема јаких доказа о захваћености других органа (68, 69).

Растворљива тирозин киназа (sFlt-1) и PIGF су анти- и про-ангиогени фактори значајно поремећени код прееклампсије. Студије су показале да однос sFlt-1 и PIGF од 38 или нижи може тачно искључити вероватноћу да жена развије прееклампсију. Супротно од тога, однос већи од 38 је само скромно тачан у предвиђању ко ће развити прееклампсију (70).

1.10. Превентивно-терапијске мере плацентарне инсуфицијенције

Превенција прееклампсије остаје један од најзначајнијих проблема у перинаталној медицини. Научници раде на проналажењу идеалног решења за профилаксу ове болести. Управо због тога што је 10% до 15% смртности мајки директно повезано са прееклампсијом, као и велики број компликација које су по живот опасне, и по мајку и по фетуса (71). Ово се посебно односи на земље са ниским или средњим приходима. Пронађена је повезаност између високог крвног притиска и уноса калцијума. Резултати бројних студија показали су да суплементи калцијума, уколико се узима више од 1 грама на дан, могу смањити ризик од прееклампсије. Светска здравствена организација препоручила је суплементацију калцијумом трудницама (72-74).

Поред калцијума, важну улогу има и витамин Д. Клиничке студије су показале да су ниски нивои витамина Д у серуму у трудноћи повезани са већим ризиком од прееклампсије и сугеришу превентивну улогу додатка витамина Д. Суплементација витамином Д започета између 10. и 18. недеље гестације није смањила учесталост прееклампсије. Међутим, жене које су имале довољан ниво витамина Д (више од 30 нг/мл) на почетку трудноће и задржале тај статус у касној трудноћи имале су значајно нижу стопу прееклампсије у односу на жене са недовољним нивоом витамина Д (75).

Аспирин је нестероидни антиинфламаторни лек који се користи у превенцији кардиоваскуларних компликација. Делује тако што иререверзибилно инхибира циклооксигеназу, што доводи до антитромбоцитних и антиинфламаторних ефеката. Своје дејство остварује спречавањем конверзије арахидонске киселине у тромбоксан и простагландине. Такође, инхибира прекомерну експресију sFlt1 изазвану хипоксијом, тако што инхибира циклооксигеназу 1, као додатни механизам за сузбијање прееклампсије. (3) У малим дозама, аспирин се широко користи за спречавање васкуларних поремећаја који су повезани са трудноћом, као што је прееклампсија и интраутерино ограничење раста и поремећаја код мајке као што је антифосфолипидни синдром. (26) Аспирин је ефикасан у секундарној превенцији прееклампсије, код пацијената са личном историјом прееклампсије. Ефекат аспирина на агрегацију тромбоцита и на равнотежу TXA2/PGI2 зависи од дозе. Потребно је одредити оптималну дозу, од 75мг/дан до 150мг/дан. Подаци о феталној безбедности при дози од 150мг/дан су и даље ограничени. Препоручује се узимање аспирина у вечерњим сатима, пре спавања. Примена аспирина у примарној превенцији прееклампсије, који се даје пацијентима са високим ризиком који су идентификовани у првом тромесечју помоћу скрининг тестова, смањује појаву ране прееклампсије (76, 77).

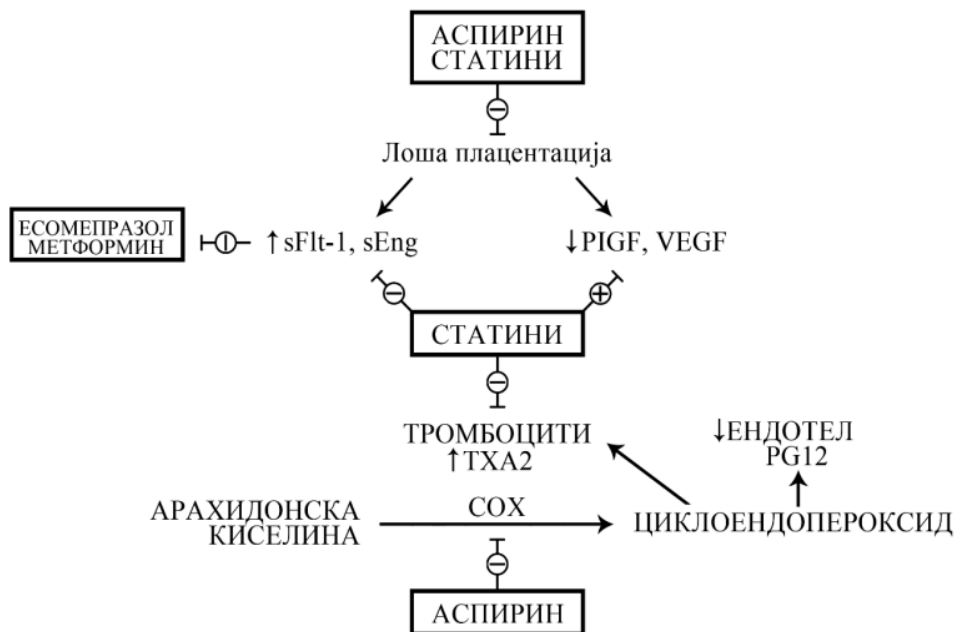
Метформин смањује секрецију sFlt-1 из плаценте као једног од маркера ендотелне дисфункције. Може да промовише ангиогенезу кроз инхибицију митохондријалног ланца транспорта електрона, што представља његов потенцијал за лечење прееклампсије. Труднице без дијабетеса и гојазне жене биле су на терапији метформином и показало се да је смањио учесталост прееклампсије. Углавном се појављују гастроинтестинални нежељени ефекти, као што су мучнина и дијареја. Поред тога, дуготрајна употреба може изазвати неке нежељене ефекте као што су благи еритем и смањена апсорпција витамина Б12. Иако метформин може да смањи инциденцу прееклампсије, дозу и трајање терапије треба правилно контролисати од случаја до случаја (78, 79).

Статини су компетитивни инхибитори ензима 5-хидрокси-3-метилглутарил-коензим А редуктазе (HMG-CoA), који претвара хидроксиметил глутарил у мевалонску киселину. У последње време расте интересовање за улогу статина у превенцији прееклампсије због све већег броја студија које показују јаку биолошку веродостојност да се преокрену или побољшају неколико патофизиолошких путева повезаних са прееклампсијом. Делују тако што повећавају производњу PIGF-а и смањују sFlt и тромбоксан А2. Додатна дејства статина укључују појачану трофобластну инвазију и побољшан проток крви у плаценти. Остварују антиинфламаторно и антиоксидативно дејство, заштиту ендометријума, инхибицију адхезије тромбоцита и антикоагулантни ефекат. Сматра се да ова својства спречавају патофизиолошке путеве прееклампсије и могу довести до заштитног ефекта против ње или побољшања њених манифестација на добробит мајке и фетуса, а касније и новорођенчета (80, 81).

Жене са претходном трудноћом компликованом прееклампсијом имају повећан ризик од рецидива у наредним трудноћама. За жене са тешком прееклампсијом у првој трудноћи, стопе рецидива било које врсте прееклампсије су веома високе и износе приближно 50%. Такође, значајне компликације код мајке и фетуса чешће су код рекурентне прееклампсије у поређењу са почетном епизодом. За жене које су имале трудноћу

компликовану прееклампсијом, процена основних фактора ризика може да идентификује специфичан пут погодан за специфичну интервенцију. Иако је постигнут одређени напредак у развоју одговарајуће превенције, за спречавање рецидива прееклампсије, постоји велика потреба за бољим подацима (82) (Слика 4).

Слика 4. Патофизиологија прееклампсије и предложени механизми деловања превентивних средстава (83)



Да би се избегао неонатални респираторни дистрес синдром код фетуса, порођај је једини лек за прееклампсију. Такође, прееклампсија оставља велике последице по жену, као што је појава високог крвног притиска у року од 2 године од порођаја. Због тога је неопходна ефикасна превенција и лечење овог стања. Пре свега, жене са прееклампсијом треба да практикују добре здравствене навике, укључујући добар и дуг сан, исхрану која је богата протеинима, престанак пушења и одржавање нормалне тежине, па се

препоручују благе до умерене вежбе. Магнезијум сулфат представља терапију прве линије. Има ефекте на снижавање крвног притиска код мајке, као и на неуропротекцију фетуса. Доза која се препоручује је 4 до 6 грама интравенски. Код пацијенткиња са тешком прееклампсијом препоручује се примена кортикостероида (84).

Метилдопа је и даље популаран избор антихипертензива у трудноћи, са добрим безбедносним профилем. Спада у $\alpha 2$ -адренергичке агонисте, који снижавају крвни притисак симпатолитичким деловањем. У неким земљама се још увек сматра леком прве линије, док у многим другим су га заменили лекови који се много боље толеришу (84).

Хидралазин је вазодилататор директног дејства. Веома је снажан, па постоји ризик од појаве хипотензије код мајке, која се може избећи пажљивом употребом 500 мл инфузије кристалоида пре примене. Сматра се да се добро толерише у трудноћи, али ипак могу да се јаве нежељени ефекти попут тахикардије код мајке и палпитације (85).

Нифедипин је блокатор калцијумских канала и снижава крвни притисак релаксацијом глатких мишића артерија. Када се примењује у ентералном, а не у сублингвалном облику, показало се да је ефикаснији од хидралазина у снижавању крвног притиска. За разлику од других лекова има спорији почетак деловања. Сублингвалне капсуле нифедипина се више не препоручују, јер се доводе у везу са инфарктом миокарда и церебралном исхемијом (85, 86).

Антиоксиданси који се користе у лечењу прееклампсије и који показују корисне ефекте у интраутериној рестрикцији раста су витамин Ц и Е, N-ацетилцистеин, L-аргинин и ресвератрол (85, 86).

Како и на који начин ће се лечити прееклампсија зависи од бројних фактора: симптоми, стање мајке или фетуса, гестациони период и стање грлића материце. Приликом избора лекова који ће се применити посебно треба обратити пажњу на тератогени потенцијал лека као и безбедност током лактације. Лечење пацијената са благом прееклампсијом пре 38 недеље гестације треба да укључи пријем у болницу и праћење хемодинамичке стабилности мајке и фетуса. Одмор у кревету и друге препоруке треба давати на индивидуалној основи, а треба узети у обзир врсту хипертензивног поремећаја и предности и ризике одмора у кревету. Потребна су дневна снимања тежине и четворочасовно мерење крвног притиска. Неуролошке процене треба да укључују присуство или одсуство главобоље, хиперрефлексије или обоје. Присуство тешке прееклампсије (сistolни крвни притисак ≥ 160 мм Хг или дијастолни крвни притисак ≥ 110 мм Хг) захтева болнички пријем, лечење са и.в. антихипертензивима, и могућност порођаја. Мора се водити рачуна да се крвни притисак приликом лечења хипертензије не спусти испод 90 до 100 мм Хг како се не би угрозио утероплацентарни проток крви који је у прееклампсији додатно снижен (87).

Лекови који се користе у третману прееклампсије (87, 88):

- **Алфа метилдопа**- α адренергички агониста, погодан код благе хипертензије у трудноћи. Као главна предност овог лека издваја се сигурност за мајку и дете а као главни недостатак дуго време за почетак дејства лека (4-6 сати), чак и након интравенске примене, што искључује употребу овог лека у хитним стањима.
- **Хидралазин**- вазодилататор, и најчешће примењиван лек за лечење акутних хипертезија у трудноћи.

- **Нифедипин** – блокатор калцијумских канала, користи се као прва линија терапије, сублингвално, када интравенска примена није могућа.
- **Нитропрусид натријум** – артеријски и венски вазодилататор. Погодан код краткотрајне употребе и препоручује се трудницама са плућним едемом који је повезан са срчаним функционалним оштећењем.
- **Магнезијум сулфат** – лек избора код тешке прееклампсије.

Терапија која се тренутно истражује за лечење прееклампсије и њених компликација укључује правастатин и ецулизумаб. Правастатин је статин који блокира синтезу холестерола и може побољшати перфузију плаценте услед акутних атеросклеротских промена које се виде у артеријама материце код жена са прееклампсијом. У једној студији показано је да код трудница које су поред аспирина и хепарина узимале и правастатин дошло до побољшања протока крви у плаценти, побољшања клиничких карактеристика прееклампсије и продужења трудноће у поређењу са пацијенткињама које су биле само на терапији аспирином и хепарином. Ецулизумаб је моноклонско антитело и коришћен је за лечење HELLP синдрома. Довео је до побољшања лабораторијских параметара и продужења трудноће (87, 88).

1.11. Значај прееклампсије и досадашњи литературни докази

Прееклампсија доводи до повећаног ризика од превременог порођаја и повећаног морбидитета и морталитета како мајке тако и фетуса у развоју. Често прееклампсија може да доведе до акутне повреде бубрега, а жене које имају прееклампсију или неки други хипертензивни поремећај у трудноћи имају повећан доживотни ризик од хроничне болести бубрега. Такође, утврђено је да жене са прееклампсијом имају повећан ризик и за развој кардиоваскуларних болести. Овај доказ се појавио на основу познате везе између ендотела и васкуларне дисфункције која се среће и код прееклампсије и код атеросклерозе. Сада постоје и истраживања која сугеришу да фетуси који су производи преекламптичне трудноће сами по себи имају повећан ризик од кардиоваскуларних болести (89-92).

У случајевима прееклампсије са тешким карактеристикама, компликације на јетри представљају значајне последице које утичу на здравље мајке. Сматра се да су повишени тестови функције јетре код прееклампсије резултат поремећаја ендотела, што доводи до смањења простациклина и повећања нивоа тромбоксана. Тиме се смањује однос простациклина и тромбоксана што доводи до вазоконстрикције крвних судова јетре. Накнадни ефекат хипоксије јетре доводи до некрозе, дегенерације хепатоцита и повишених ензима јетре (89-92).

Прееклампсија може додатно да се закомпликује и доведе до појаве HELLP синдрома. HELLP синдром се манифестује хемолизом, повишеним ензимима јетре и ниским бројем тромбоцита. Представља облик прееклампсије са тешким карактеристикама која се генерално јавља у трећем триместру и повезана је са повећаним морбидитетом и морталитетом мајке. И прееклампсија и HELLP синдром су хипертензивне болести трудноће, а њихова патогенеза се одликује прекомерним инфламаторним одговором мајке, праћеном појачаном активацијом ендотела. Код трудница са оваквим стањима, примећено је да имају значајно повећане вредности вон

Вилебрандовога фактора. Дијагностички критеријуми за HELLP синдром су лактат дехидрогеназа повећана на 60 IU/L или више, нивои аспартат аминотрансферазе и аланин аминотрансферазе повећани су више од два пута изнад горње границе нормале. Присутна је и тромбоцитопенија, где је број тромбоцита мањи од $100\,000 \times 10^9/L$. Главни симптоми који се јављају у 90% случајева представљају бол у десном горњем квадранту и генерализовани умор (89-92).

1.12. Значај процене субоптималног здравственог статуса током трудноће

Лоше здравствене тегобе код трудница могу довести до неочекиваног почетка прееклампсије. Пошто је превенција као и рано откривање заједно са одговарајућом терапијском интервенцијом јако важно када је оваква болест у питању, постоји потреба да клиничари приступе предиктивној, превентивној и персонализованој медицини (ПППМ). То би омогућило скрининг пацијената у претклиничкој или субоптималној фази пре почетка болести. ПППМ је у последњих неколико година усвојио факторе животне средине, традиционалне и бихејвиоралне факторе за решавање стања јавног здравља и овај приступ је значајно утицао на превенцију и лечење хроничних болести. Перспектива ПППМ-а ако је интегрисана у скрининг здравља мајки и новорођенчади може помоћи у раном откривању почетка прееклампсије и побољшати дијагнозу, превенцију и терапију. Постоји хитна потреба за скринингом и идентификацијом трудница које могу имати лоше здравље пре почетка прееклампсије (93, 94).

Субоптимални здравствени статус (СЗС) је укупно физичко стање између здравља и болести. СЗС објашњава субклинички реверзибилни стадијум хроничне болести и такође га карактеришу здравствене тегобе, општа слабост и ниска енергија у периоду од последња три месеца. Неколико валидираних упитника се користи за процену СЗС. Постоји упитник за субоптимални здравствени статус заснован на 25 питања (енг.: *Suboptimal Health Status Questionnaire-SHSQ-25*), који обухвата пет домена, а то су: умор, кардиоваскуларно, дигестивно здравље, имунолошко и ментално здравље, повезани са ендотелном дисфункцијом, кардиоваскуларним поремећајима и нежељене компликације трудноће као што је прееклампсија (95).

Иако је СЗС повезан са поремећајима крвног притиска, ниједна студија до данас није интегрисала концепт СЗС са диференцијалном експресијом ангиогених медијатора раста и биомаркера оксидативног стреса у плаценти и серуму нормотензивних трудница које развијају прееклампсију. Разлози за ову везу између субоптималног здравственог статуса и почетка прееклампсије тренутно још увек нису схваћени. Вероватно објашњење за повезаност прееклампсије и 5 домена специфичних за субоптимални здравствени статус може бити последица заједничких симптома, биолошког или физиолошког пута. Посебно што је субоптимални здравствени статус повезан са хипертензијом и другим кардиоваскуларним поремећајима који су повезани са прееклампсијом. Иако тачна етиологија прееклампсије још увек није позната, претходне студије су повезале почетак прееклампсије са имунолошким и кардиоваскуларним обољењима. Поред тога, клинички симптоми прееклампсије такође су повезани са дигестивним поремећајима као што су тешко повраћање, мучнина и затвор, умором и менталним здрављем. Сви ови

симптоми су значајне компоненте субоптималног здравственог статуса и на тај начин откривају скривену везу са прееклампсијом (96, 97).

Један од изазова за лечење прееклампсије и спречавање даљег погоршања је утврђивање како најбоље омогућити рано откривање. Ако су жене или њихови партнери у стању да препознају рана упозорења о потенцијалним знацима и симптомима прееклампсије у трудноћи, можда ће моћи да добију одговарајућу интервенцију како би спречиле развој тешке прееклампсије. Рани знаци упозорења тешке прееклампсије, која се може врло брзо погоршати, укључују специфичне физичке симптоме као што су јаке главобоље које се не повлаче применом једноставним лековима против болова, проблеми са видом, као што су замућење или трептање пред очима, јак бол одмах испод ребара, горушица која се не повлачи применом антацида, брзо растуће отицање лица, шака или стопала и веома лоше опште стање (98).

Тренутни NICE водичи и путеви наглашавају важност пружања информација женама о знацима и симптомима прееклампсије и подстицања да потраже стручну помоћ. Међутим, постоје ограничени докази о томе како се ове информације примењују у пракси. На пример, ако су жене упознате са знацима и симптомима прееклампсије или другим факторима који могу да утичу на њих да идентификују прееклампсију на време, шта предузимају у циљу тражења помоћи и како службе реагују на то. Такође, идентификовани су многи фактори који утичу на понашање појединца у тражењу помоћи. То укључује утицаје као што су познавање поремећаја, психолошки фактори као што је анксиозност, ставови и друштвени фактори, укључујући конкурентне приоритете, недостатак подршке породице и пријатеља. Жене и њихове породице не само да треба да буду свесне знакова и симптома прееклампсије, већ им је потребна и информација о најефикаснијим начинима за тражење хитне медицинске процене и неге. Неке жене нису искусиле продромалне знаке и симптоме, што изазива забринутост о томе како жене и породице могу открити рани почетак и то је питање које треба даље истражити. Постоји веома ограничено истраживање које истражује одговор клиничког особља на жене које изражавају забринутост за своје здравље када имају симптоме и знаке прееклампсије, а потребна су даља истраживања ако се жели побољшати безбедност и квалитет неге (98, 99).

ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА

2. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА

2.1. Генерални циљ

Основни циљ овог истраживања је валидација и развијање инструмента помоћу којег би било могуће предвидети у раној трудноћи озбиљне компликације и поремећаје у трудноћи као што је прееклампсија. Поред тога, циљ овог истраживања је и пронаћи алгоритам или прогностички модел употребом матерналних, феталних, антропометријских и специфичних биохемијских параметара а који би могао бити поуздан скрининг модел за труднице у процени ризика за развој плацентарне дисфункције и/или прееклампсије.

2.2. Специфични циљеви

1. Испитати улогу антропометријских параметара и серумских нивоа β -HCG у првом триметру у предикцији прееклампсије код трудница;
2. Проценити улогу биохемијских маркера мајке и фетуса у предикцији прееклампсије;
3. Проценити улогу клиничких маркера током првог триместра у предикцији прееклампсије;
4. Анализирати субоптимални здравствени статус трудница у првом триметру, као предиктора прееклампсије у трудноћи, коришћењем упитника заснованог на 25 питања (SHSQ-25) и пет домена;
5. Испитити повезаност наведених варијабли међусобно са циљем проналаска предикционог алгоритма;
6. Утврдити улогу прооксидационих маркера у раној трудноћи у односу на индекс телесне масе трудница;
7. Утврдити улогу ензима антиоксидативне заштите у раној трудноћи у односу на индекс телесне масе трудница.

МЕТОДОЛОГИЈА ИСТРАЖИВАЊА

3. МЕТОДОЛОГИЈА ИСТРАЖИВАЊА

3.1. Врста студије

Проспективна опсервациона клиничка студија. Истраживање је спроведено према релевантним директивама из области клиничких истраживања: Добра клиничка пракса, Хелсиншка декларација (ревизија 2013) и сагласност Етичког комитета Универзитетског клиничког центра у Крагујевцу, Србија (број 01/23-128 од 10.02.2023). Добровољни писмени и информисани пристанак добијен је од сваке учеснице пре укључивања у студију.

3.2. Популација која се истражује и протокол истраживања

Истраживањем је обухваћена популација жена трудница ($n=71$) у првом триместру трудноће које се по први пут јављају свом изабраном гинекологу на преглед у Клиничком Центру Крагујевац. Ова студија је осмишљена као проспективна опсервациона клиничка студија која је обухватила 71 трудницу (40 негојазних и 31 гојазну жену) између 11. и 13. недеље гестације. Оне су се јављале својим гинекологима на Одељењу за гинекологију и акушерство Универзитетског клиничког центра Крагујевац у Србији у периоду од 01. марта до 30. јуна 2023. Универзитетски клинички центар Крагујевац у Србији као терцијална установа у централном делу Србије, пружа специјалистичку здравствену заштиту малог броја трудница са патолошком трудноћом. Главни критеријуми укључивања били су: једноплодна трудноћа, одсуство озбиљних болести и малигнитета, а критеријуми искључења су трудноћа са великим феталним абнормалностима, крварење у трудноћи и побачај пре 24 недеље гестације. Индекс телесне масе је коришћен као маркер гојазности према следећим категоријама за жене: мање од 18,5 и од 18,5 до <25, посматрано у границама здраве тежине (група без гојазности), и од 25,0 до <30 и 30,0 или виши је примећен као опсег прекомерне тежине и гојазности (група гојазности).

Након што су испунили све критеријуме за укључивање, од свих учесника су добијени анамнестички и клинички подаци: ултразвучна потврда гестацијске старости, затим параметар гестације и дужине теме - тртица фетуса (ЦРЛ), нухална транслуценција (дебљина нухалне транслуценције фетуса (НТ)).), нивои бета хорионског гонадотропина у серуму (слободни β -хумани хорионски гонадотропин (б-хЦГ)) и маркера ПАПП-А, као део скрининга за феталне абнормалности. Од свих учесника узет је узорак крви за одређивање оксидативног стреса.

3.3. Варијабле од интереса

У моменту укључивања у студију, труднице су биле у периоду гестације од 11. до 13. гестацијске недеље, и тада се ултразвучном методом потврдила гестацијска старост, затим се мерила дужина теме-тртица параметар (fetal

crown rump length (CRL)), и ниво нухалне транслуценце (fetal nuchal translucency (NT) thickness), као и серумски нивои бета хорионског гонадотропина (free β -human chorionic gonadotrophin (b-hCG)) и PAPP-A маркер, као део скрининга за феталне абнормалности. Поред тога, свим испитаницама су се проценили и матернални фактори, медицинска и обстретичка историја, као и узорковала се венска крв за рутинске и специфичне биохемијске анализе.

3.4. Антропометријске мере и клинички показатељи

На првом прегледу и приликом укључивања у студију, од испитаница се прикупљали основни демографски и социо-епидемиолошки подаци, као и подаци о присутним коморбидитетима и претходним трудноћама/порођајима. Поред тога, године, раса, конзумирање цигарета и алкохола пре и у току трудноће, метода концепције (спонтана или асистирана), медицинска историја (присуство хипертензије, дијабетеса, антифосфолипидног синдрома, тромбофилије, медикаментозна анамнеза пре и у току трудноће (примена антихипертензива, антидепресива, антиепилептика, аспирина, кортикостероида, инсулина и тироксина), паритет (нулипаритет са или без претходних трудноћа или побачаја пре 24 недеље), претходна трудноћа са прееклампсијом, позитивна породична анамнеза за прееклампсију (мајка, сестра или обе). Подаци су прикупљени од стране доктора или здравственог радника. Додатни подаци везани за трудноћу који су се прикупљали су: гестациона недеља, временски интервал од претходне трудноће (у месецима).

3.5. Матернални и фактори трудноће

На првом прегледу и након укључивања у студију, клиничким прегледом се установили следећи параметри: телесна тежина труднице, телесна висина, индекс телесне масе, систолни и дијастолни крвни притисак, присуство протеинурије, као и серумски нивои бета хорионског гонадотропина (free β -human chorionic gonadotrophin (b-hCG)), PAPP-A (pregnancy associated plasma protein-A) и PIGF (Placental growth factor) као и фетални CRL као и крвна слика и рутинске биохемијске анализе труднице.

Проток кроз материчну артерију који се мери трансвагиналном ултразвучном методом и то при ултразвучном прегледу, под углом од 30 степени и то обострано, мерењем протока и леве и десне артерије према критеријумима Фондације за феталну медицину (Fetal Medicine Foundation) (100) није могао бити из техничких разлога процењен. Резултати овог параметра неће утицати на даљи ток и контролу трудноће.

3.6. Испитивања системског редокс статуса

На првом прегледу и након укључивања у студију, узорковала се венска крв испитаница и из узорака крви/плазме су се одређивали параметри оксидационог стреса: супероксидни анјон радикал (O_2^-), водоник пероксид (H_2O_2), индекс липидне пероксидације (TBARS) и азот моноксид (NO) и параметри антиоксидативне заштите (каталаза - CAT, редуктовани глутатион - GSH, супероксид дисмутаза - SOD) код свих испитаница. Узорци крви су прикупљени од свих трудница у ЕДТА епрувете у периоду од 13-20 недеља гестације. Црвена крвна зрнца (еритроцити) су издвојена из плазме

центрифугирањем на 2500 × G на 4°C током 5 минута, а узорци плазме и еритроцита су затим чувани на -80°C до анализе. Биомаркери оксидативног стреса одреживани су спектрофотометријском методом из узорака плазме помоћу апарата Shimadzu UV 1800, Japan.

Користећи смешу за испитивање која садржи нитроплави тетразолијум, одређена је концентрација супероксид анјон радикала и то мерењем апсорбанције на таласној дужини од 530 nm (101). Пероксидаза је коришћена да убрза оксидацију фенол црвеног H₂O₂, што је коришћено као основа за мерење H₂O₂. 800 µL свеже створеног раствора фенол црвеног коришћено је за таложење 200 µL плазме, а затим је додато 10 µL свеже направљене (1:20) пероксидазе а затим је на таласној дужини од 610 nm детектован ниво H₂O₂ (102). Количина нестабилног азот-моноксида (NO[•]) као продукта нитрит/нитратних једињења је одређена мерењем на таласној дужини од 543 nm и коришћењем Грисовог реагенса према Гриновој методи. Натријум нитрит је коришћен као референтни стандард за израчунавање нивоа нитрита (103). Одреживање количине липидне пероксидације се заснива на методи инкубације узорка плазме са 1% тиобарбитурне киселине у 0,05 натријум хидроксиду (NaOH) током 15 минута на 100 °C и мерењем на таласној дужини од 530 nm. Као контрола, за све анализе је коришћена дестилована вода (104).

За одређивање активности антиоксидативних ензима употребљена је спектрофотометријска метода и UV-1800 Shimadzu UV спектрофотометар.. Мерење активности супероксид дисмутазе се заснива на реакцији 30 µL лизата еритроцита и 255 µL карбонатног пуфера. Након тога, је додато 20 µL адреналина. Апсорбанција је мерена два пута на 470 nm. Као слепа проба коришћено је 255 µL карбонатног пуфера и 20 µL адреналина (105). Протокол за одређивање каталазе је подразумевао додавање 100 µL хемолизата, 10 mL дестиловане воде и 100 µL етанола у епрувете. Затим је у кварцну кивету додато 50 µL CAT пуфера (50 mM фосфатни пуфер, pH 7,0), 100 µL узорка и 1 mL 10 mM H₂O₂. Апсорбанција је мерена шест пута на 230 nm. Дестилована вода је коришћена уместо узорка као слепа проба (106). Процес одређивања редукованог глутатиона у хемолизату се заснивала на биохемијској реакцији 50 µL еритроцитног лизата, 200 µL 0,1% етилен-диамин-тетрасирћетне киселине и 385 µL пуфера за преципитацију. Након 15 минута инкубације на леду, узорци су центрифугирани 10 минута на 4000 обртаја/мин и формиран је екстракт. Након тога, у епрувету је додато 300 µL екстракта, 750 µL натријум-дифосфата и 100 µL 5,5'-дитиобис-(2-нитробензоеве киселине. Након 10 минута инкубације на собној температури, мерење је извршено на 412 nm. Дестилована вода је коришћена уместо екстракта као слепа проба (107).

3.7. Упитник за процену субоптималног здравственог статуса (suboptimal health status questionnaire-25 (SHSQ-25))

Кључна компонента алгорита је упитник за процену субоптимални здравствени статус-25 (SHSQ-25), који процењује опште здравље пацијента постављањем питања о нивоима умора, кардиоваскуларном здрављу, здрављу пробаве, здрављу имунитета и менталном здрављу. На почетку

трудноће, од десете до двадесете недеље гестације, укупан здравствени статус проценили смо коришћењем валидираног упитника, који се састоји од 25 питања. На основу тога колико често је свака трудница имала одређене здравствене тегобе у последња три месеца, од њих се тражи да оцене здравствену изјаву на Ликертовој скали од пет тачака: никад или ретко, повремено, често, врло често и увек. Ови резултати су кодирани као 0-4, након чега је уследио збир кодова за 25 одговора (108) (Слика 5).

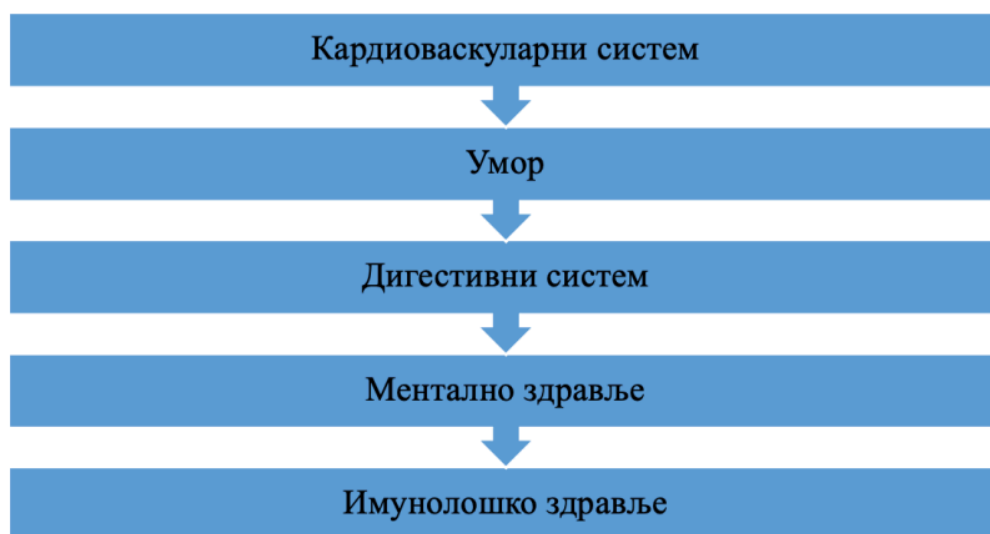
3.8. Валидација српске верзије упитника за процену субоптималног здравственог статуса

SHSQ-25 је преведен са енглеског на српски у складу са водичем C30 за преводњење и прилагођавање инструмената како би били сигурни у језичку и културну еквивалентност између енглеске и српске верзије. Процес преводњења обављен је преводњењем унапред и уназад, прегледом когнитивних интервјуа. Когнитивно интервјуисање је техника која се користи за пружање увида у перцепције ученика у којој се појединци позивају да вербализују мисли и осећања док испитују информације. На пример, питање које би се могло поставити у когнитивном интервјуу укључивало је: Да ли сте били исцрпљени без значајног повећања физичке активности? Након когнитивног интервјуа, није било додатних интервјуа јер питања нису била потребна без модификација. Последњи корак је био лекторисање и финализација српске верзије **SHSQ-25** (109).

За валидацију српске верзије **SHSQ-25**, учесници су насумично регрутовани из узорка студије током клиничке студије. Сви учесници су испунили критеријуме за укључивање дефинисане пре студије. Тест-ре-тест поузданост између првог и другог одговора на упитник израчуната је за све ставке на основу коефицијента унутар-класне корелације (ICC). ICC испод 0,50 одражава лошу поузданост, између 0,50 и 0,75 одражава умерену поузданост, а изнад 0,75 добру поузданост.

Након тога смо проценили интерну конзистентност инструмента где смо мерили поновну поузданост ставки и одвојених домена. Израчунат је Кронбах алфа коефицијент са опсегом од 0 до 1. Кронбахов алфа вредности кретале су се између одличних ($\geq 0,9$), добрих (0,8-0,9), прихватљивих (0,7-0,8), упитних (0,6-0,7), лоших (0,5-0,6) и неприхватљивих ($\leq 0,5$). На Слици 5 приказани су испитивани домени субоптималног здравствениг статуса у студијској популацији (108).

Слика 5. Процена субоптималног здравственог статуса на основу 5 домена



3.9. Статистичка обрада података, величина узорка и снага студије

Прорачун укупног узорка је заснован на резултатима претходно објављене студија Cruickshank T (109, 110) у којима је процењен предикциона вредност фактора 15 на прееклампсију.. За прорачун је коришћен Т-тест за везани узорак, двоструко, уз претпоставку алфа грешке од 0.05 и снаге студије 0.8 (бета грешка 0.2) и уз коришћење G-Power софтвера. Узимањем у обзир резултате наведене студије и укупан број испитаника је прорачунат на 90 укупно.

У погледу статистичке обраде употребљен је статистички програм SPSS верзија 26.0 за MacOS. Подаци су анализирани применом дескриптивне и аналитичке статистичке анализе, а представљени табеларно и графички у програму Excell верзија 2023 за MacOS. После провере нормалности расподеле, подаци су у случају континуираних варијабли анализирани Студентовим Т тестом или Мен Витнијевим тестом, а у случају категоријских варијабли употребљен је Хи квадрат тест и корелациона анализа. За валидирање упитника употребљена је двофакторска анализа и анализа прорачуна интерне конзистенције и валидности (IIC, ICC, Cronbach alfa). Статистичким прагом се сматрала вредност p од 0.05.

РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Основни демографски подаци укупне студијске популације

Упитник је попунила укупно 71 пацијенткиња. Просечна старост студијске популације је износила $27,59 \pm 3,85$ година, где је најмлађа пацијенткиња имала 18, а најстарија 35 година, док је просечна тежина износила $81,85 \pm 83,67$ килограма. Просечна вредност телесне висине у cm је износила $167,70 \pm 6,96$ kg/m². Основне демографске карактеристике студијске популације су приказане у Табели 2, а основни подаци о коморбидитетима студијске популације у Табели 3.

Табела 2. Основне демографске карактеристике студијске популације (n=71)

Варијабле	Ранг	Минимум	Максимум	Средња вредност	Стандардна девијација
Старост (године)	17,00	18,00	35,00	27,59	3,85
Телесна тежина (kg)	40,00	45,00	95,00	81,85	83,67
Телесна висина (cm)	38,00	150,00	188,00	167,70	6,96
Индекс телесне масе	27,57	15,20	42,77	24,07	4,64

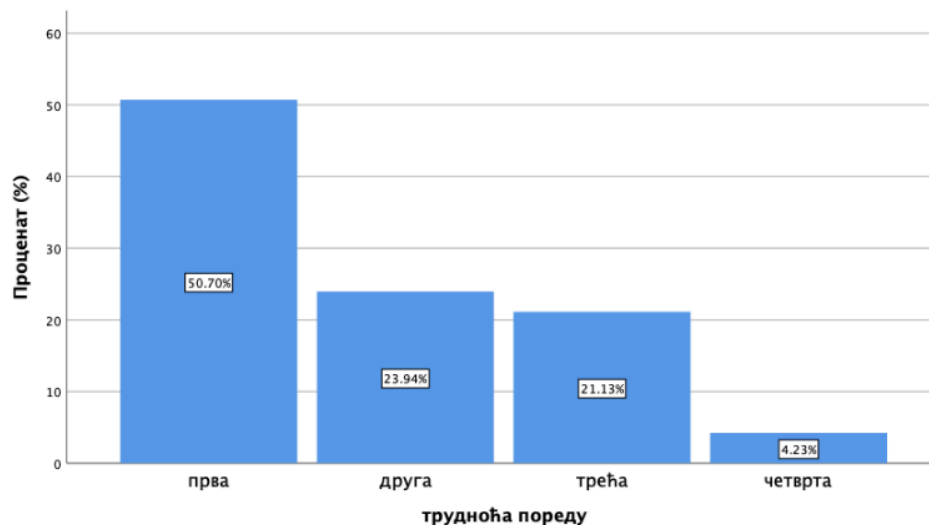
На следећим фигурама су приказане учесталости појединих матерналних фактора који су од значаја за развој прееклампсије.

Графикон 1. Дистрибуција одговора на питање да ли је прва трудноћа



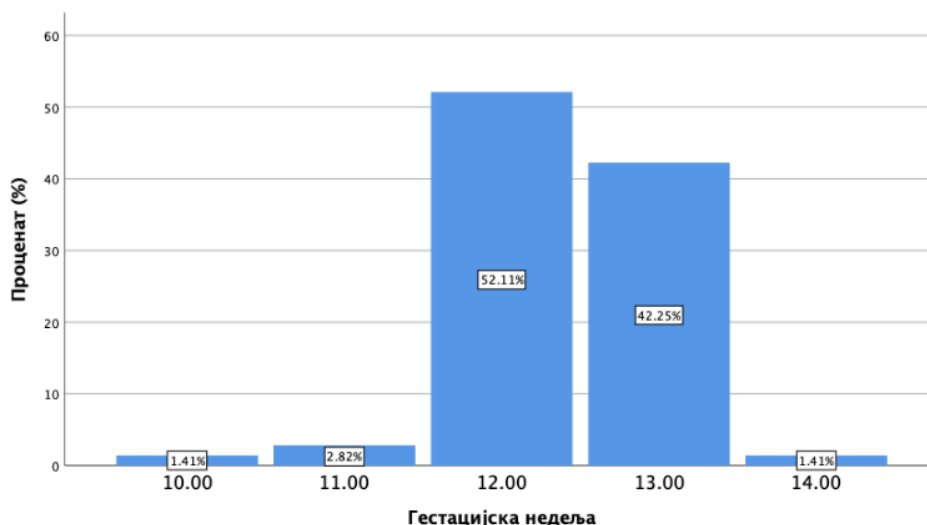
На питање да ли је ово прва трудноћа, већи проценат испитаница (50,70%) је рекло да им је ово прва трудноћа по реду, док је мањи проценат испитаница (49,30%) рекле да им ово није прва трудноћа.

Графикон 2. Дистрибуција одговора на питање која је трудноћа по реду



На питање која је трудноћа по реду, највећи проценат испитаница (50,70%) је одговорило да им је ово прва трудноћа по реду, док је најмањи проценат испитаница (4,23%) одговорило да им је ово четврта трудноћа по реду.

Графикон 3. Дистрибуција одговора на питање која је гестацијска недеља



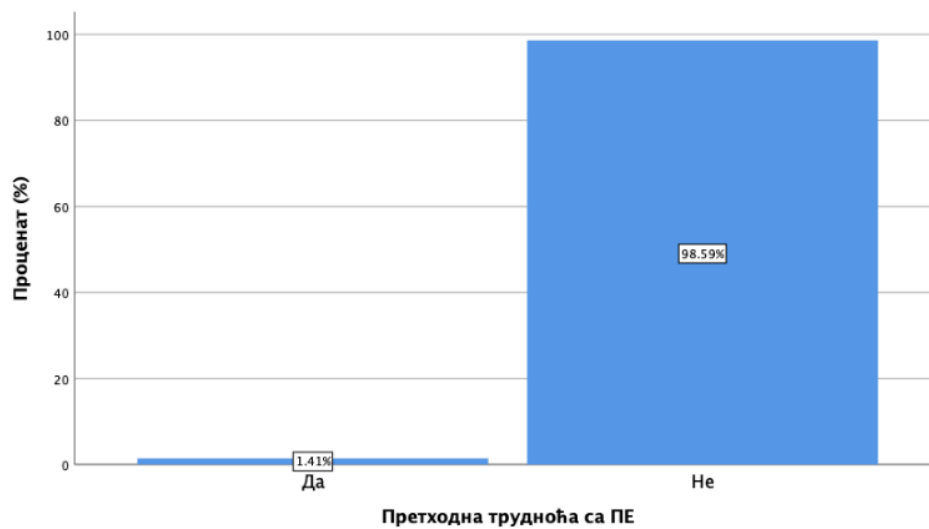
На питање о гестацијској недељи највећи број испитаница (52,11%) је било у дванаестој недељи гестације, док је подједнако најмањи проценат испитаница (1,41%) било у дестој и четрнаестој гестацијској недељи.

Графикон 4. Дистрибуција одговора на питање о времену протеклом од претходне трудноће у месецима



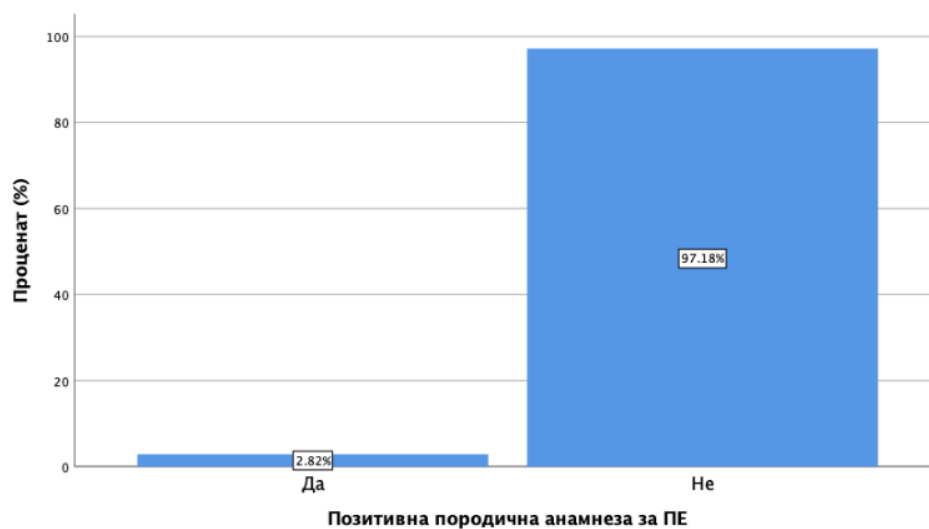
На наведено питање, код највећег процента испитаница (16,67%) је прошло 24 месеци од претходне трудноће, док је подједнако код најмањег броја испитаница (2,78%) прошло 7, 13, 16, 18, 26, 27, 28, 30, 42, 72, 75 и 96 месеци од претходне трудноће.

Графикон 5. Дистрибуција одговора на питање о постојању претходне трудноће са прееклампсијом



Када је реч о претходној трудноћи прееклампсијом, највећи проценат испитаница (98,59%) је негирало постојање прееклампсије у претходној трудноћи, док је најмањи проценат испитаница (1,41%) потврдило постојање прееклампсије у претходној трудноћи.

Графикон 6. Дистрибуција одговора на питање о позитивној породичној анамнези за прееклампсију



На наведено питање, највећи проценат испитаница (97,18%) је негирало постојање позитивне породичне анамнезе за прееклампсију, док је најмањи проценат испитаница (2,82%) потврдило присуство позитивне породичне анамнезе за прееклампсију.

У табели 2 су приказане учесталости коморбититета и социоепидемиолошких ентитета од значаја за настанак прееклампсије.

Табела 3. Присуство коморбидитета у студијској популацији (n=71). Резултати су представљени као учесталост у процентима (%)

Променљиве	Учесталост у процентима	
Пушење пре трудноће [%]	Да 0 [0%]	Не 71 [100%]
Пушење током трудноће [%]	Да 0 [0%]	Не 71 [100%]
Конзумација алкохола пре трудноће [%]	Да 0 [0%]	Не 71 [100%]
Конзумација алкохола током трудноће [%]	Да 0 [0%]	Не 71 [100%]
Хипертензија [%]	Да 0 [0%]	Не 71 [100%]
Шећерна болест [%]	Да 1 [1.4 %]	Не 70 [98,6%]
Антифосфолипидни синдром [%]	Да 0 [0%]	Не 71 [100%]
тромбофилија [%]	Да 0 [0%]	Не 71 [100%]
Антихипертензивни пре трудноће [%]	Да 0 [0%]	Не 71 [100%]
Антихипертензивни током трудноће [%]	Да 0 [0%]	Не 71 [100%]
Антидепресив пре трудноће [%]	Да 0 [0%]	Не 71 [100%]
Антидепресив током трудноће [%]	Да 0 [0%]	Не 71 [100%]
Антиепилептици пре трудноће [%]	Да 0 [0%]	Не 71 [100%]
Антиепилептици током трудноће [%]	Да 0 [0%]	Не 71 [100%]
Аспирин пре трудноће [%]	Да 0 [0%]	Не 71 [100%]
Аспирин током трудноће [%]	Да 0 [0%]	Не 71 [100%]
Кортикостероиди пре трудноће [%]	Да 0 [0%]	Не 71 [100%]
Кортикостероиди током трудноће [%]	Да 0 [0%]	Не 71 [100%]
Инсулин пре трудноће [%]	Да 1 [1.4 %]	Не 70 [98,6%]
Инсулин током трудноће [%]	Да 1 [1.4 %]	Не 70 [98,6%]
Тироксин пре трудноће [%]	Да 0 [0%]	Не 71 [100%]
Тироксин током трудноће [%]	Да 0 [0%]	Не 71 [100%]

У табели 4 се налази приказ феталних параметара у првом триместру. Просечна дужина теме-тртице параметар (CRL) је износила $61,67 \pm 10,03$, максимална дужина је износила 77,00 mm а минимална 1,60 mm. Просечна дужина нухалне транс lucенце (NT) је износила $1,45 \pm 0,26$, са максималном дужином од 2,10 mm и минималном дужином од 0,75mm. Просечан ниво серумског нивоа бета хорионског гонадотропина износио је $1,45 \pm 0,78$, са максималним нивоом од 3,86 и минималним нивоом од 0,29. Просечна вредност PAPP-A маркера била је $3,07 \pm 13,33$.

Табела 4. Фетални параметри у првом триместру

	Ранг	Минимум	Максимум	Средња вредност	Стандардна девијација
Дужина теме-тртица параметар (fetal crown rump length (CRL))	75,40	1,60	77,00	61,67	10,03
Нухална транслуценца (fetal nuchal translucency (NT))	1,35	0,75	2,10	1,45	0,26
серумски нивои бета хорионског гонадотропина (free β -human chorionic gonadotrophin (b-hCG))	3,57	0,29	3,86	1,45	0,78
PAPP-A маркер (pregnancy associated plasma protein-A)	111,73	0,27	112,00	3,07	13,33

Корелација анализираних фактора плаценте и антропометријских фактора је приказана у Табели 5. Значајна негативна корелација је показана између BMI и β -HCG, затим између CRL и PAPP-A маркера, као и између нухалне транслуценце и PAPP-A маркера. Позитивна корелација показана је између CRL и нухалне транслуценце.

Табела 5. Корелациона анализа антропометријских мера и плацентарних фактора код трудница

		Старост	ТТ	ТВ	BMI	CRL	NT	BHSG	PAPPa
Старост	Pearson Correlation	1	0,119	0,159	-0,020	-0,139	-0,017	0,232	0,123
	Sig. (2-tailed)		0,327	0,189	0,871	0,251	0,890	0,057	0,318
ТТ	Pearson Correlation	0,119	1	-0,106	0,071	0,062	-0,160	0,014	-0,005
	Sig. (2-tailed)	0,327		0,377	0,556	0,608	0,184	0,912	0,967
ТВ	Pearson Correlation	0,159	-0,106	1	-0,064	0,042	0,082	0,059	0,011
	Sig. (2-tailed)	0,189	0,377		0,599	0,726	0,497	0,628	0,930

BMI	Pearson Correlation	-0,020	0,071	-0,064	1	0,089	-0,122	<u>-.251*</u>	0,017
	Sig. (2-tailed)	0,871	0,556	0,599		0,460	0,312	<u>0,038</u>	0,892
CRL	Pearson Correlation	-0,139	0,062	0,042	0,089	1	<u>.346**</u>	-0,104	<u>-.716*</u>
	Sig. (2-tailed)	0,251	0,608	0,726	0,460		<u>0,003</u>	0,393	<u>0,000</u>
NT	Pearson Correlation	-0,017	-0,160	0,082	-0,122	<u>.346**</u>	1	0,003	<u>-.322*</u>
	Sig. (2-tailed)	0,890	0,184	0,497	0,312	<u>0,003</u>		0,981	<u>0,007</u>
β-HCG	Pearson Correlation	0,232	0,014	0,059	<u>-.251*</u>	-0,104	0,003	1	0,177
	Sig. (2-tailed)	0,057	0,912	0,628	<u>0,038</u>	0,393	0,981		0,147
PAPPa	Pearson Correlation	0,123	-0,005	0,011	0,017	<u>-.716*</u>	<u>-.322**</u>	0,177	1
	Sig. (2-tailed)	0,318	0,967	0,930	0,892	<u>0,000</u>	<u>0,007</u>	0,147	

4.2. Анализа резултата у односу на индекс телесне масе (група гојазних и негојазних трудница)

У претходном делу Резултата приказане су основне демографски подаци студијске популације посматрани у односу на укупан студијски узорак (Табела 3, 4 и 5), а у овом делу приказани су демографске, антропометријске карактеристике и фетални параметри у односу на индекс телесне масе, односно у групи гојазних и негојазних испитаница (Табеле 6 и 7). Поред индекса телесне масе, статистички зналајна разлика примећена је и у просечном времену од претходне трудноће у корист гојазних испитаница (Табела 6). Сви фетални параметри су били у референтном опсегу према недељи гестације (Табела 7).

Табела 6. Основне демографске и антропометријске карактеристике испитиване популације (n=71) и обе групе (негојазни и гојазни). Резултати су представљени као средња вредност и СД или као учесталост у процентима (%). Статистичка значајност је потврђена Студентовим Т тестом (континуиране) или Хи квадрат тестом (категоријске варијабле).

Променљиве	Сви учесници (средња вредност±СД) (n=71)	Негојазне (средња вредност±СД) (n=40)	Гојазне (средња вредност±СД) (n=31)	p
Старост [године]	27.59±3.85	29.92±4.37	27.13±3.014	p=0.679
Телесна тежина [kg]	81.85±83.67	69.02±32.21	97.09±32.11	p=0.000
Висина тела [cm]	167.70±6.96	167.33±8.19	167.58±5.07	p=0.770
Индекс телесне масе [cm/m ²]	24.07±4.64	21.08±2.27	27.91±4.04	p=0.000
Време од претходне трудноће [месеци]	48.69±21.11	36.88±24.18	60.81±21.34	p=0.000
Недеља трудноће	12.39±0.64	12.42±0.71	12.35±0.55	p=0.998
Прва трудноћа [%]	Да 36 [50.70%]	Да 16 [40%]	Да 20 [64.51%]	p=0.233
Спонтано зачеће [%]	Да 71 [100%]	Да 40 [100%]	Да 31 [100%]	p=0.999

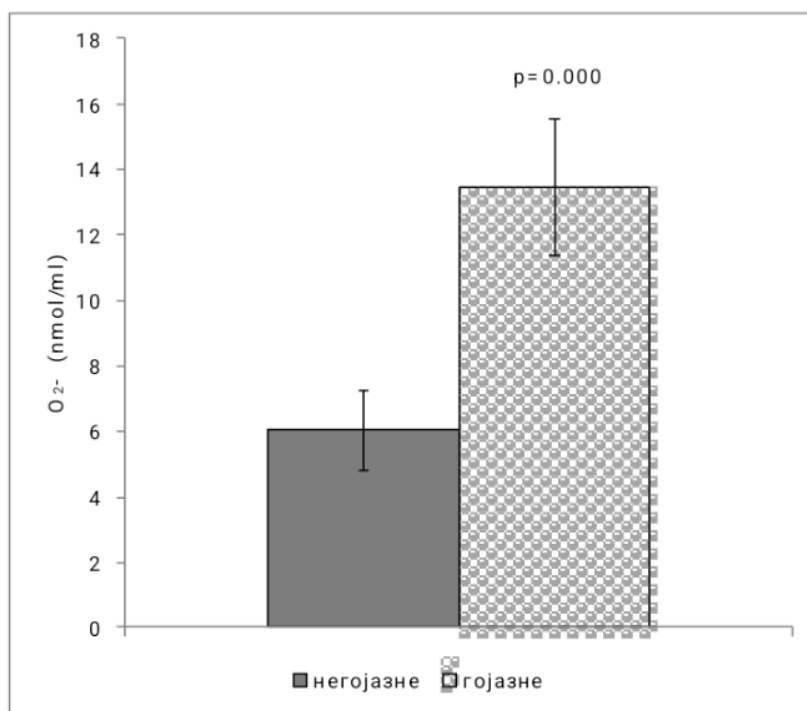
Табела 7. Фетални параметри међу испитиваном популацијом и обе групе (негојазна и гојазна група). Резултати су представљени као средња вредност и СД или као учесталост у процентима (%). Статистичка значајност је потврђена Студентовим Т тестом.

<i>Променљиве</i>	Сви учесници (средња вредност±СД) (n=71)	Негојазне (средња вредност±СД) (n=40)	Гојазне (средња вредност±СД) (n=31)	<i>p</i>
Дужина феталне круне (ЦРЛ) [cm]	61.67±10.2	61.54±5.93	61.83±13.75	p=0.886
Фетална нухална транслуценција (НТ) [mm]	1.45±0.26	1.49±0.26	1.40±0.25	p=0.651
Слободни β-хумани хорионски гонадотропин (Б-хЦГ) [mIU/mL]	1.45±0.22	1.59±0.83	1.11±0.68	p=0.000
Протеин плазме-А повезан са трудноћом (ПАПП-А) [MOM]	3.07±0.11	1.50±0.85	4.98±0.99	p=0.000

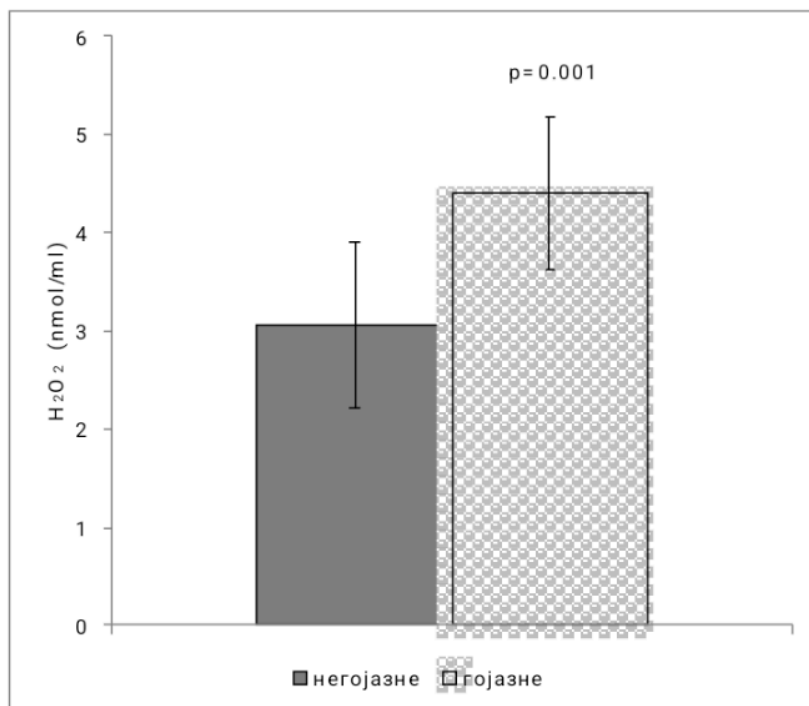
4.3. Параметри оксидационог стреса

Резултати прооксидативних маркера су приказани на Графиконима 7-10. а резултати активности антиоксидативних ензима су приказани на Графиконима 11-13. Приметили смо значајно повећане нивое супероксид ањонског радикала, водоник пероксида и индекса липидне пероксидације у гојазној групи у поређењу са групом која није била гојазна и значајно смањену биорасположивост нитрита у гојазној групи у поређењу са групом која није гојазна.

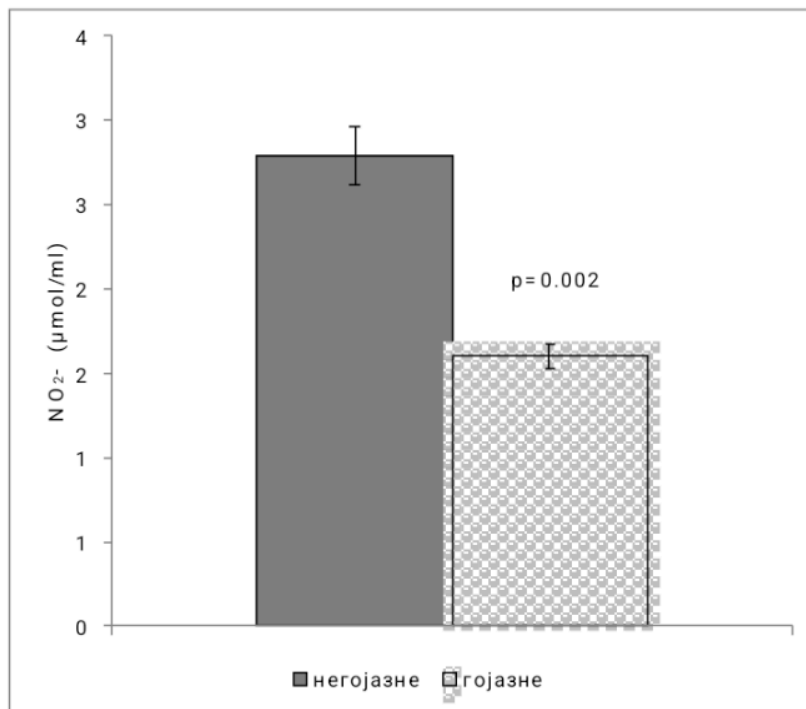
Графикон 7. Ниво супероксид ањон радикала у групи гојазних и негојазних испитаница. Резултати су приказани у виду аритметичке средине и стандардне девијације. Статистичка значајност је потврђена Студентовим Т тестом.



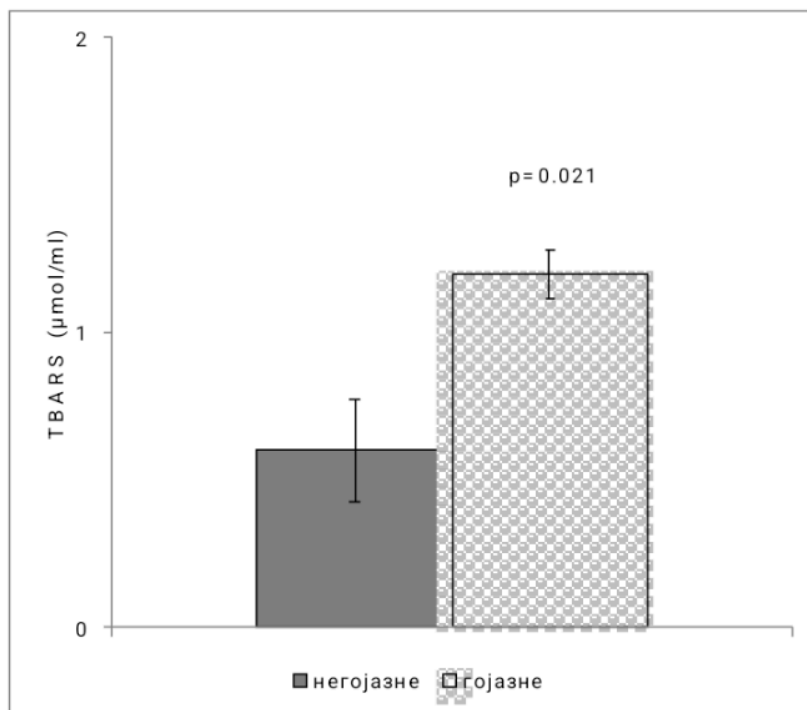
Графикон 8. Ниво водоник пероксида у групи гојазних и негојазних испитаница. Резултати су приказани у виду аритметичке средине и стандардне девијације. Статистичка значајност је потврђена Студентовим Т тестом.



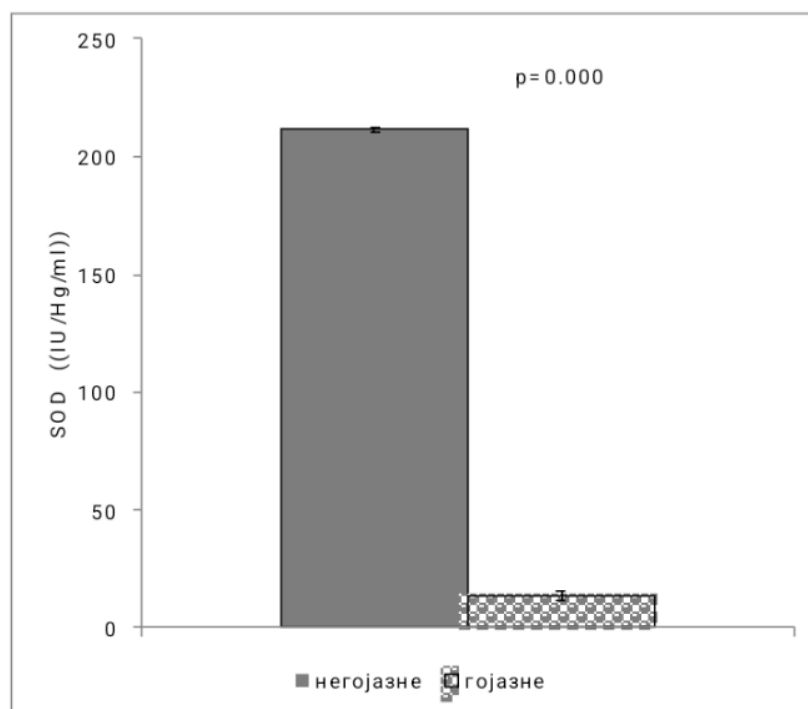
Графикон 9. Ниво нитрита у групи гојазних и негојазних испитаница. Резултати су приказани у виду аритметичке средине и стандардне девијације. Статистичка значајност је потврђена Студентовим Т тестом.



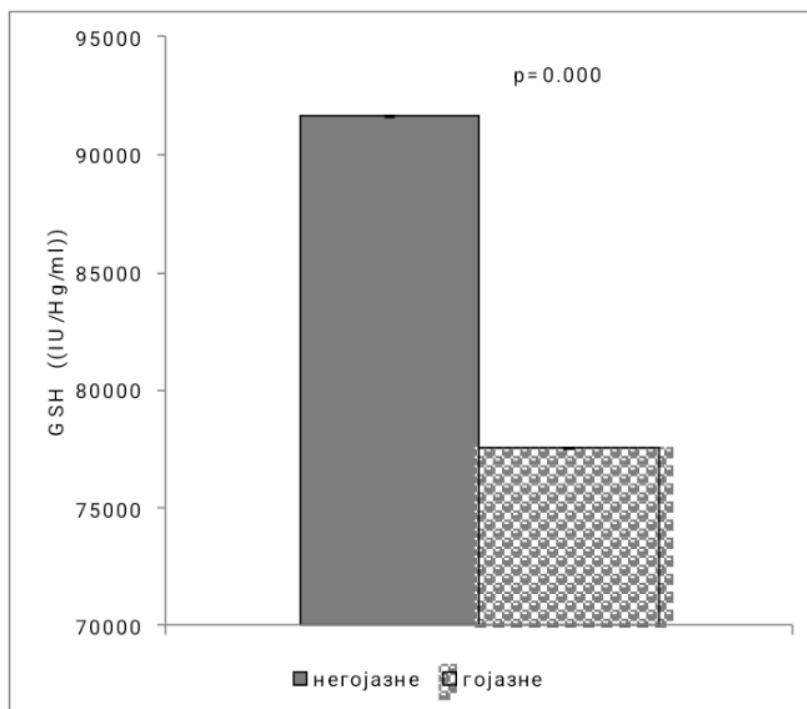
Графикон 10. Ниво индекса липидне пероксидације у групи гојазних и негојазних испитаница. Резултати су приказани у виду аритметичке средине и стандардне девијације. Статистичка значајност је потврђена Студентовим Т тестом.



Графикон 11. Ниво супероксид дисмутазе у групи гојазних и негојазних испитаница. Резултати су приказани у виду аритметичке средине и стандардне девијације. Статистичка значајност је потврђена Студентовим Т тестом.

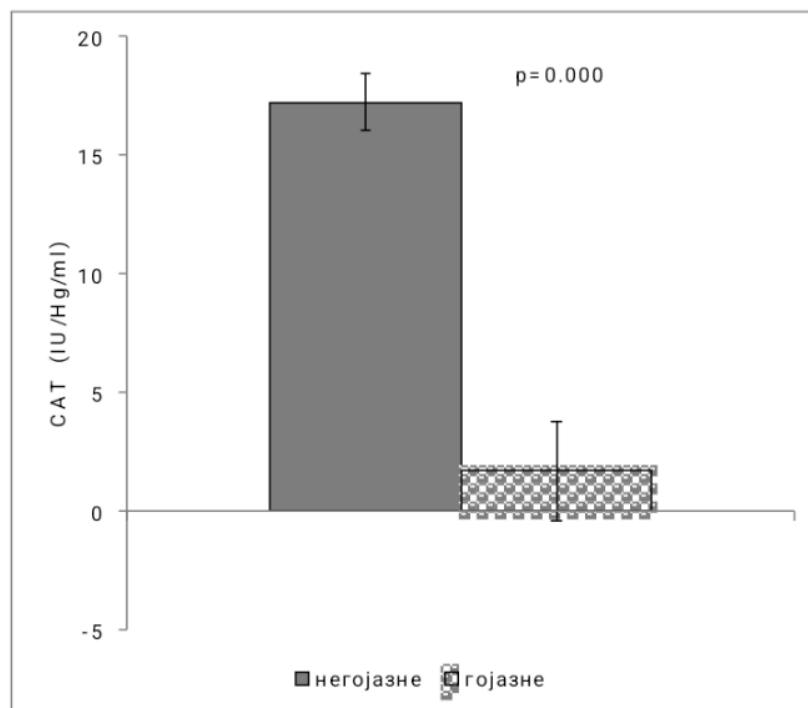


Графикон 12. Ниво редукованог глутатиона у групи гојазних и негојазних испитаница. Резултати су приказани у виду аритметичке средине и стандардне девијације. Статистичка значајност је потврђена Студентовим Т тестом.



Графикон 13. Ниво каталазе у групи гојазних и негојазних испитаница. Резултати су приказани у виду аритметичке средине и стандардне девијације.

Статистичка значајност је потврђена Студентовим Т тестом.



4.4. Корелациона анализа прооксидантних маркера и маркера фетуса и мајке

Резултати корелационе анализе приказани су у облику табеле 6. Уочена је статистички значајна позитивна корелација између супероксид анјонског радикала, водоник пероксида и индекса пероксидације липида са телесном тежином, индекса телесне масе и протеина плазме-А повезаног са трудноћом. Такође, овим тестом је потврђена инверзна корелација супероксид анјонског радикала, водоник пероксида и индекса пероксидације липида са нивоима слободног β -хуманог хорионског гонадотропина из узорака крви. Поред тога, нитрити су показали инверзну корелацију са телесном тежином и индексом телесне масе, и линеарну са слободним β -хуманим хорионским гонадотропином и протеином плазме-А повезаним са трудноћом (Табела 8). Ови резултати су потврдили значај одређивања концентрација прооксидативних маркера код трудница у раној трудноћи (Табела 8).

Табела 8. Анализа корелације између перинаталних параметара и маркера

оксидативног стреса међу испитиваном популацијом. Резултати су представљени као r (коефицијент корелације) и p (статистички значај). Статистички значај је потврђен Персоновом корелационом анализом.

Променљиве	Супероксид анјон радикал [nmol/ml]	Водоник пероксид [nmol/ml]	Нитрити [nmol/ml]	Индекс липидне пероксидациј е [micromol/ml]
Старост [године]	$r=0.667$ $p=0.089$	$r=0.998$ $p=0.243$	$r=0.994$ $p=0.331$	$r=0.979$ $p=0.353$
Телесна тежина [kg]	$r=0.554$ $p=0.000$	$r=0.452$ $p=0.000$	$r=-0.199$ $p=0.000$	$r=0.678$ $p=0.000$
Индекс телесне масе [cm/m ²]	$r=0.567$ $p=0.000$	$r=0.670$ $p=0.000$	$r=-0.223$ $p=0.000$	$r=0.450$ $p=0.000$
Време од претходне трудноће [месеци]	$r=0.442$ $p=0.118$	$r=0.409$ $p=0.134$	$r=0.471$ $p=0.156$	$r=0.229$ $p=0.191$
Дужина феталне круне (CRL) [cm]	$r=0.778$ $p=0.243$	$r=0.765$ $p=0.190$	$r=0.445$ $p=0.221$	$r=0.405$ $p=0.198$
Фетална нухална транслуценција (НТ) [mm]	$r=0.677$ $p=0.201$	$r=0.655$ $p=0.199$	$r=0.509$ $p=0.276$	$r=0.407$ $p=0.202$
Слободни β -хумани хорионски гонадотропин (В- HSG) [mIU/mL]	$r=-0.134$ $p=0.021$	$r=-0.343$ $p=0.033$	$r=0.302$ $p=0.019$	$r=-0.242$ $p=0.022$
Протеин плазме-А повезан са трудноћом (ПАПП-А) [MOM]	$r=0.498$ $p=0.002$	$r=0.245$ $p=0.003$	$r=0.433$ $p=0.006$	$r=0.331$ $p=0.003$

4.5. Тест-ретест поузданости и валидације инструмента процену субортималног здравственог статуса

Унутрашња конзистентност сваког домена и одговарајући резултати су представљени у Табели 9. Кронбах алфа и интерна конзистентност за инструмент су биле веома добре (Кронбах алфа=0,94). Такође, IIC за сваку је био висок и изнад 0,75, што указује да су све ставке испуњавале критеријуме и стандарде за интерну доследност и адекватан алат (Табела 10). Такође, анализа експлораторног фактора је изведена коришћењем методе максималне вероватноће (Табела 9). Приметили смо да је факторска анализа резултирала са пет фактора са вредностима око 1 (Табела 9 и Табела 10). Табела 9 показује да су ротирани фактори оптерећења, када су оптерећења била већа од 0,38. Према структури ставки предложеној анализом, фактори се уклапају у пет подскала (Табела 10).

Табела 9. Резултати за све домене српске верзије упитника. CI-интервал поверења; интерна доследност IIC; ICC- коефицијент корелације унутар класе

Домен	N питања	Средина $\pm$ С Д	Cronbach's α	IIC	ICC* (95% CI)
Умор	9	1,521 [0,23]	0.87	0.85- 0.88	0.92 (0.88 -0.96)
Кардиоваскуларн и статус	3	1,202 [0.56]	0.93	0.92- 0.94	0.95 (0.90 -0.96)
Дигестивни статус	3	1,57 [0,45]	0.75	0.61- 0.75	0.89 (0.87 -0.92)
Имуни статус	3	1,73 [0,66]	0.79	0.65- 0.77	0.81 (0.98 -0.99)
Ментално стање	7	1,37 [0,71]	0.78	0.74- 0.82	0.99 (0.96 -0.99)
Крајњи резултат	25	1,48 [0,10]	0.94	0.92- 0.94	0.97 (0.96 -0.98)

Табела 10. Експлораторна факторска анализа изведена коришћењем методе максималне вероватноће. Хи квадрат тестом су тестиране разлике између одабраних варијабли са нивоом значајности 0,05.

Итем (кратак назив)	Фактори					Chi-square тест/p
	1	2	3	4	5	
1 Исцрпљеност	0.657	-0.023	-0.011	0.011	0.034	0.000
2 Хронични умор	0.596	0.034	0.013	0.023	0.044	0.001
3 Летаргија при раду	0.364	0.021	-0.034	-0.071	0.056	0.004
4 Главобоља	0.478	0.043	0.045	0.032	0.023	0.007
5 Вртоглавица	0.388	0.120	-0.045	-0.045	0.023	0.004
6 Болне или уморне очи	-0.006	-0.021	0.025	-0.032	0.110	0.854
7 Бол у грлу	0.045	-0.034	0.024	0.011	-0.012	0.678
8 Укоченост мишића или зглобова	0.023	0.034	-0.009	0.023	-0.013	0.233
9 Бол у рамену/врату/струку	0.045	0.045	-0.034	0.211	0.120	0.056

10 Осећај тежине у ногама	-0.021	0.011	0.021	0.011	-0.032	0.789
11 Без даха	0.056	-0.211	0.789	-0.023	-0.022	0.032
12 Загушење грудног коша	0.055	0.056	0.323	0.011	0.013	0.023
13 Лупање срца	-0.301	0.045	0.011	0.013	0.045	0.454
14 Лош апетит	0.344	0.045	0.034	0.678	-0.023	0.012
15 Узнемирени стомак	-0.022	0.099	0.022	0.556	-0.121	0.032
16 Лоше варење	-0.006	-0.023	-0.041	0.023	0.035	0.389
17 Нетолеранција на хладноћу	0.056	-0.011	-0.045	0.034	0.067	0.450
18 Тешкоће заспати	-0.067	0.567	-0.071	-0.012	0.007	0.012
19 Буђење током ноћи	0.146	0.550	-0.004	0.034	0.005	0.009
20 Оштећење краткорочне меморије	0.015	0.870	0.002	-0.014	0.001	0.002
21 Немогућност брзог одговора	0.034	0.670	0.001	0.023	0.076	0.005
22 Потешкоће са концентрацијом	-0.098	0.564	-0.034	0.014	0.023	0.002
23 Расејан без разлога	-0.099	0.676	-0.012	0.023	0.045	0.002
24 Нервозан или нервозан	0.133	0.786	-0.043	0.034	-0.123	0.004
25 Често се прехладите	0.114	0.871	0.066	0.014	0.689	0.005

4.6. Анализа одговора на упитник за процену субоптималног здравственог статуса (suboptimal health status questionnaire-25 (SHSQ-25))

У Табели 11. се налази приказ средњих вредности и стандардног одступања одговора [СД] на постављена питања. Највећу средњу вредност је имао одговор на питање о томе да ли су имали горушицу $2,1549 \pm 0,14$, док је најмању средњу вредност имао одговор на питање о томе да су пацијенткиње

имале проблем са краткорочним памћењем $1,0986 \pm 0,014$.

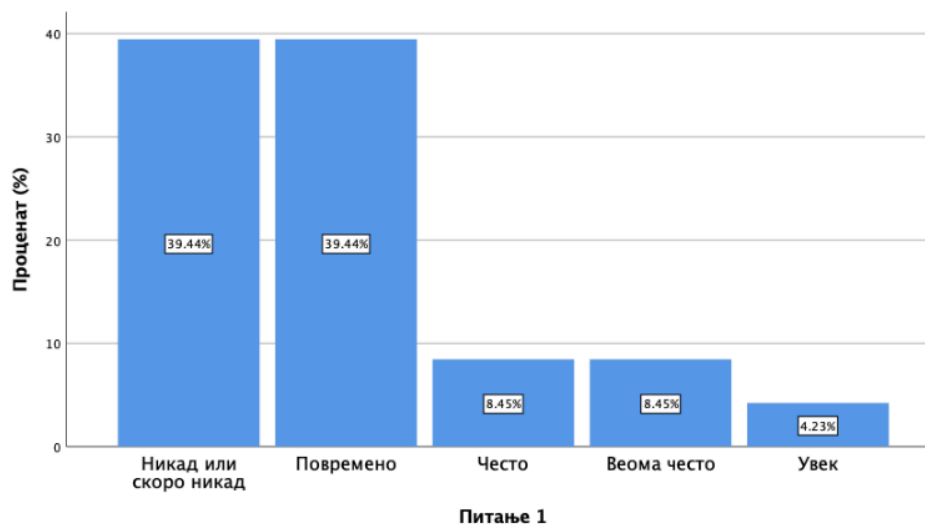
Табела 11. Приказ средњих вредности и стандардних девијација одговора у односу на питање и одговор. Средња вредност представља средњу вредност одговора скоровану према Ликертовој скали од минимум 1 (никада или скоро никада) до максимум 5 (увек).

Питање <i>Да ли сте до сада (у претходне три недеље):</i>	Средња вредност	Стандардна девијација
1.Били исцрпљени без значајног повећања Ваше физичке активности	1,9859	0,13
2.Умор се није могао битно ублажити одмором	1,7746	0,15
3.Били летаргични при раду	1,4648	0,11
4.Патили од главобоље	1,7183	0,10
5.Патили од вртоглавице	1,3521	0,08
Колико често су Вас (Ваше)	1,1972	0,06
6.Болеле или биле уморне очи	1,4366	0,07
7.Боловали од грла	1,3099	0,07
8.Мишићи или зглобови су Вам били укочени	1,4507	0,09
9.Имате бол у рамену/струку/врату	1,2817	0,06
10.Имате осећај тежине у ногама када ходате	1,1408	0,05
11.Осећате се без даха док мирно седите	1,1831	0,05
12.Патили од гушења у грудима	1,3662	0,08
13.Мучило лупање срца	1,6197	0,12
14.Вам је апетит слаб	1,7887	0,11
15.Патили од горушице	2,1549	0,14
16.Патили од мучнине	1,4225	0,11
17.Нисте могли да трпите хладноћу	1,5915	0,10
18.Тешко заспали	1,5070	0,09
19.Имали проблем са буђењем током ноћи	1,1549	0,05

20.Имали проблем са краткорочним памћењем	1,0986	0,04
21.Нисте могли брзо да одговорите	1,2676	0,05
22.Имали потешкоћа са концентрацијом	1,3944	0,07
23.Били расејани без разлога	1,7183	0,10
24.Осећали сте се нервозно	1,4366	0,09
25.Прехладили сте се у последња 3 месеца	1,9859	0,13

Питање 1. Осећај исцрпљености без значајног повећања Ваше физичке активности

На питање о исцрпљености без значајног повећања физичке активности, подједнако највећи проценат испитаница (39,44%) је рекло да се повремено или (скоро) никад није тако осећало. Најмањи проценат студијске популације (4,23%) је рекао да се увек осећао исцрпљено без значајног повећања физичке активности. (Графикон 14).

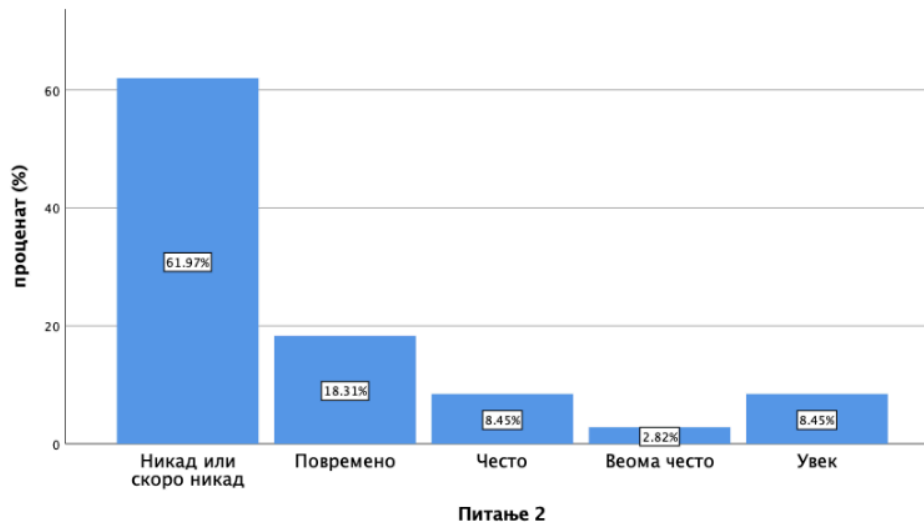


Графикон 14. Дистрибуција одговора на питање о исцрпљености без значајног повећања физичке активности

Питање 2. Умор се није могао битно ублажити одмором

Када је реч о одговору на питање о томе да ли је умор могао битно бити

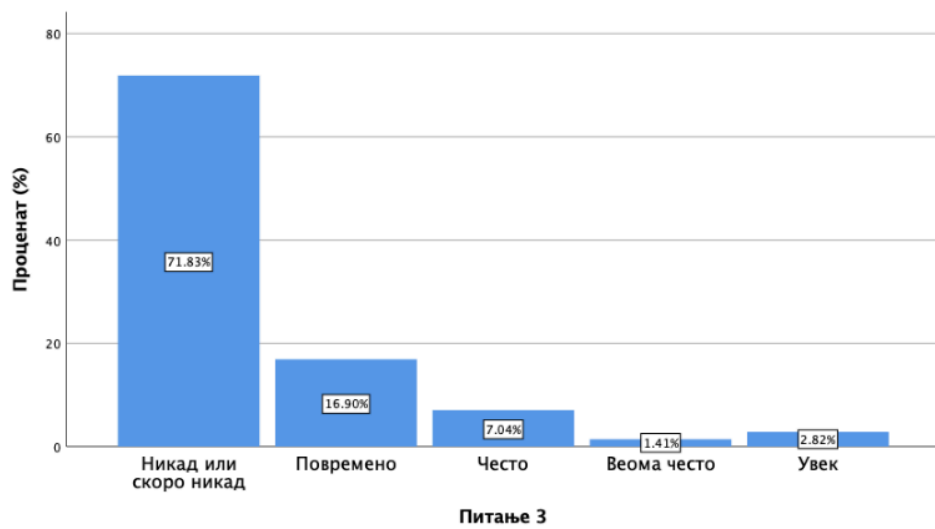
ублажен одмором, највећи проценат испитаница (61,97%) је рекло да никад или скоро никад нису дошле у ситуацију да умор није могао бити ублажен одмором, док је најмањи проценат испитаница (2,82%) рекло да веома често умор није могао бити ублажен одмором (Графикон 15).



Графикон 15. Дистрибуција одговора на питање о томе да ли се умор није могао битно ублажити одмором

Питање 3. Били летаргични при раду

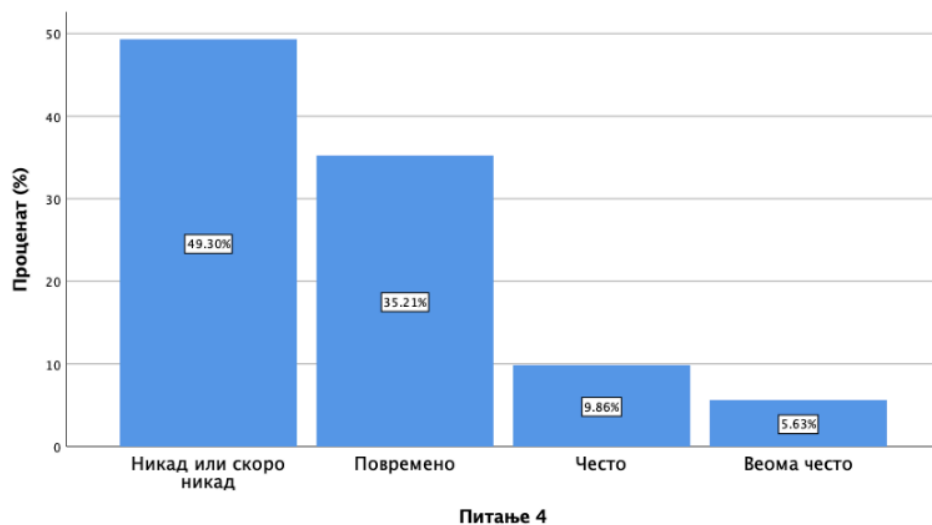
На питање о летаргичности при раду, највећи проценат испитаница (71,83%) је рекло да никад или скоро никад нису биле летаргичне при раду, док је најмањи проценат испитаница (1,41%) рекло да су веома често летаргичне при раду (Графикон 16).



Графикон 16. Дистрибуција одговора на питање о летаргичности при раду

Питање 4. Патили од главобоље

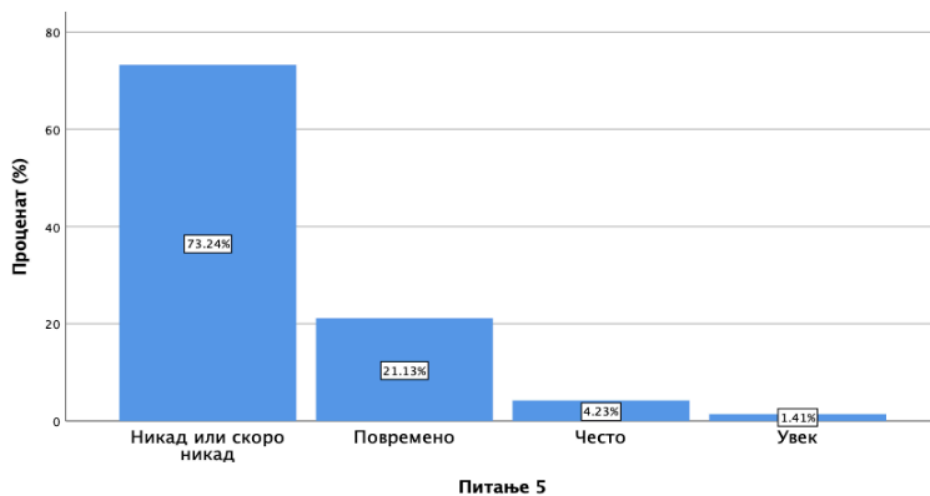
На питање о главобољи, највећи проценат испитаница (49,30%) је одговорило да никад или скоро никад нису патиле од главобоље, док је најмањи проценат испитаница (5,63%) одговорило да су веома често патиле од главобоље. (Графикон 17).



Графикон 17. Дистрибуција одговора на питање о главобољи

Питање 5. Патили од вртоглавице

Приликом одговора на питање о вртоглавици, највећи проценат испитаница (73,24%) је рекло да никад или скоро никад нису патиле од вртоглавице, док је најмањи проценат испитаница (1,41%) рекло да су увек патиле од вртоглавице. (Графикон 18).



Графикон 18. Дистрибуција одговора на питање о вртоглавици

Питање 6. Болеле или биле уморне очи

Највећи проценат испитаница (83,10%) је рекло да никад или скоро никад нису имале проблем са болом или умором у очима, док је најмањи проценат

испитаница (2,82%) рекло да су често имале проблем са болом или умором у очима. (Графикон 19).



Графикон 19. Дистрибуција одговора на питање о болу или умору у очима.

Питање 7. Болови у грлу

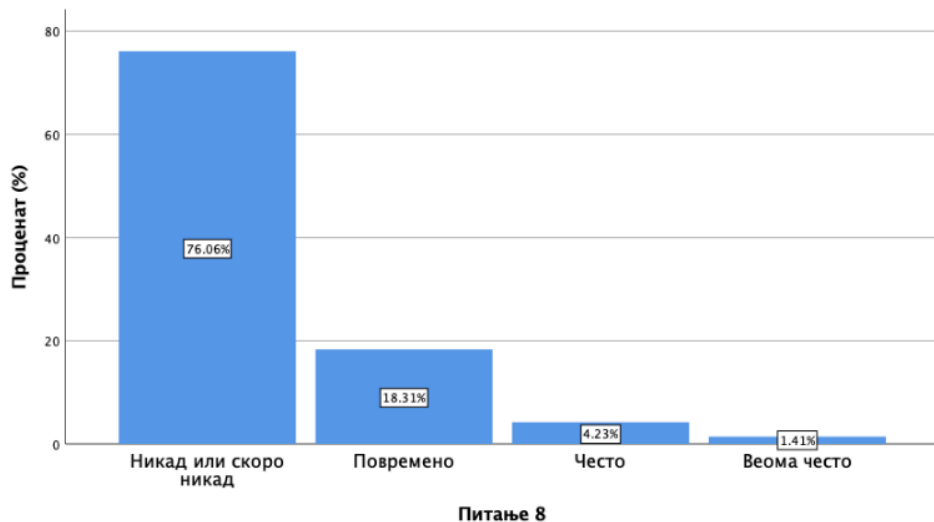
Када је реч о питању везаном за бол у грлу, највећи проценат испитаница (63,28%) је рекло да никад или скоро никад нису имале болове у грлу, док је најмањи проценат испитаница (7,04%) рекло да су често боловале од грла. (Графикон 20).



Графикон 20. Дистрибуција одговора на питање о болу у грлу.

Питање 8. Мишићи или зглобови су Вам били укочени

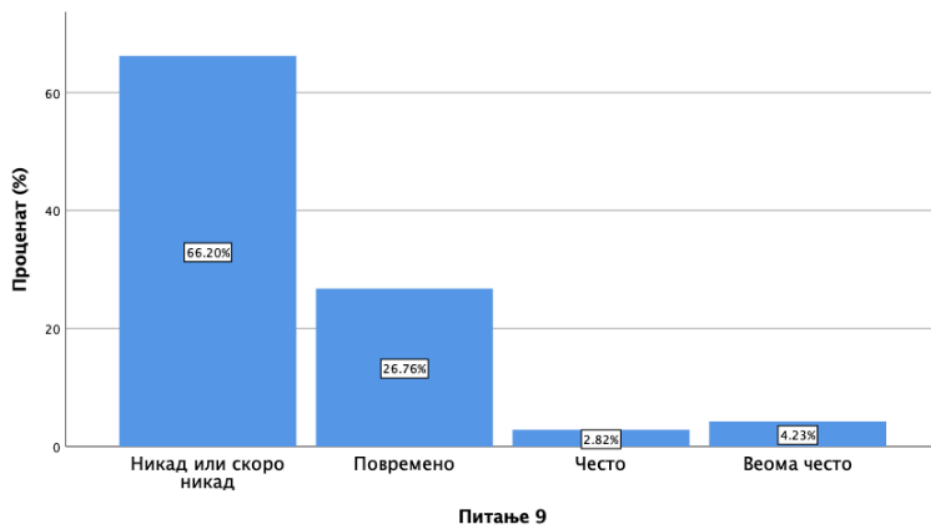
На питање о укочености мишића и зглобова, највећи проценат (76,06%) испитаница је рекло да никад, или скоро никад нису имале проблем са укочености мишића и зглобова, док је најмањи проценат (1,41%) испитаница рекло да су веома често патиле од укочености мишића и зглобова. (Графикон 21).



Графикон 21. Дистрибуција одговора на питање о укочености мишића или зглобова

Питање 9. Имате бол у рамену/струку/врату

На питање о болу у рамену, струку или врату, највећи проценат испитаница (66,20%) је рекло да никада или скоро никада није имало бол у рамену, струку или врату, док је најмањи проценат испитаница (2,82%) рекло да су болове у споменутим пределима имале често. (Графикон 22).



Графикон 22. Дистрибуција одговора на питање о болу у рамену, струку или врату

Питање 10. Имате осећај тежине у ногама када ходате

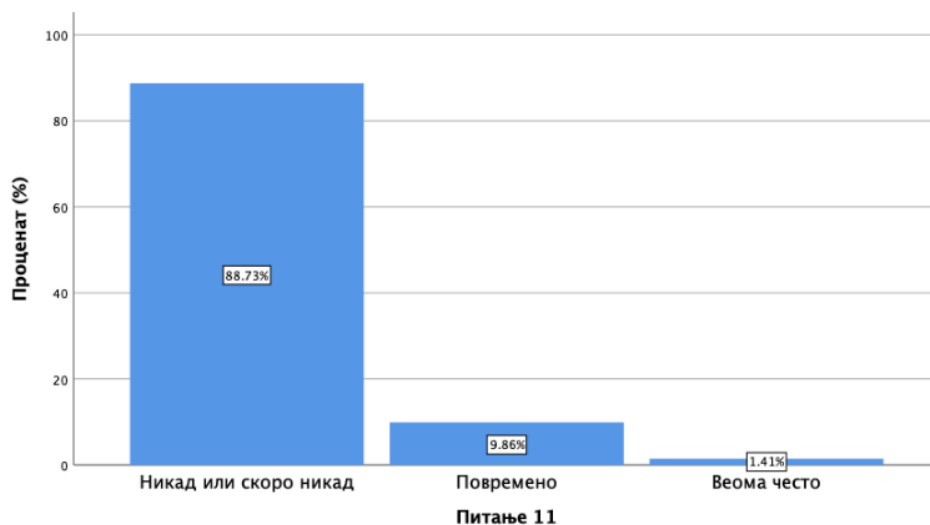
Када је реч о питању везаном за осећај тежине у ногама током ходања, највећи проценат испитаница (76,06%) је рекло да никад или скоро никад нису имале осећај тежине у ногама током ходања, док је најмањи проценат испитаница (4,23%) рекло да су тај осећај имале често. (Графикон 23).



Графикон 23. Дистрибуција одговора на питање о осећају тежине у ногама током ходања

Питање 11. Осећате се без даха док мирно седите

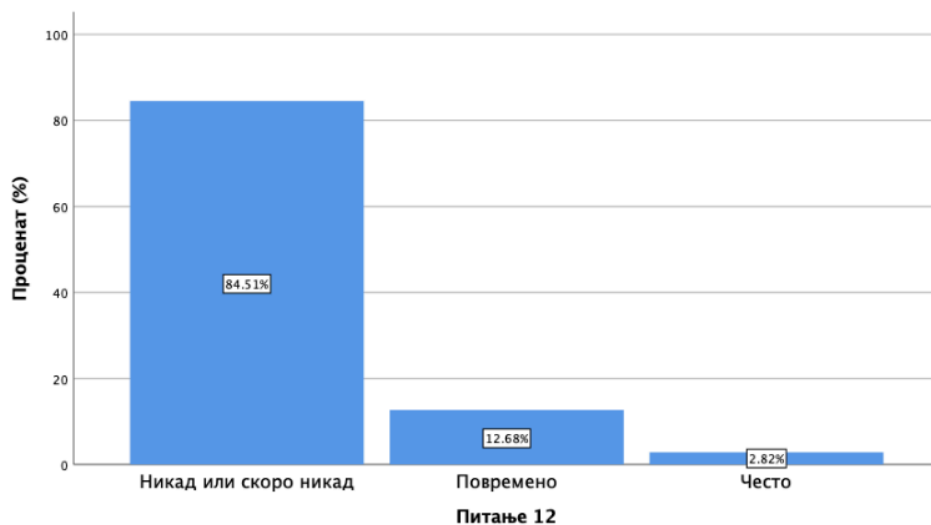
Највећи проценат испитаница (88,73%) је рекло да никад или скоро никад нису имале осећај да су без даха током мирног седења, док је са друге стране, најмањи проценат испитаница (1,41%) рекло да су се веома често осећале без даха током мирног седења. (Графикон 24).



Графикон 24. Дистрибуција одговора на питање о осећају без даха током мирног седења

Питање 12. Патили од гушења у грудима

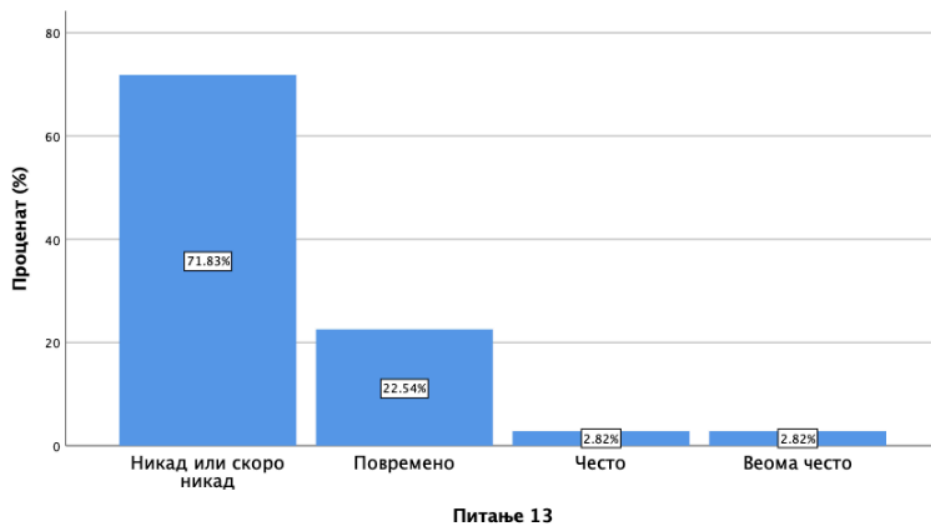
Највећи проценат испитаница (84,51%) је рекло да никад или скоро никад нису патиле од осећаја гушења у грудима, док је најмањи проценат испитаница (2,82%) рекло да су често патиле од осећаја гушења у грудима. (Графикон 25).



Графикон 25. Дистрибуција одговора на питање о гушењу у грудима

Питање 13. Осећај лупања срца

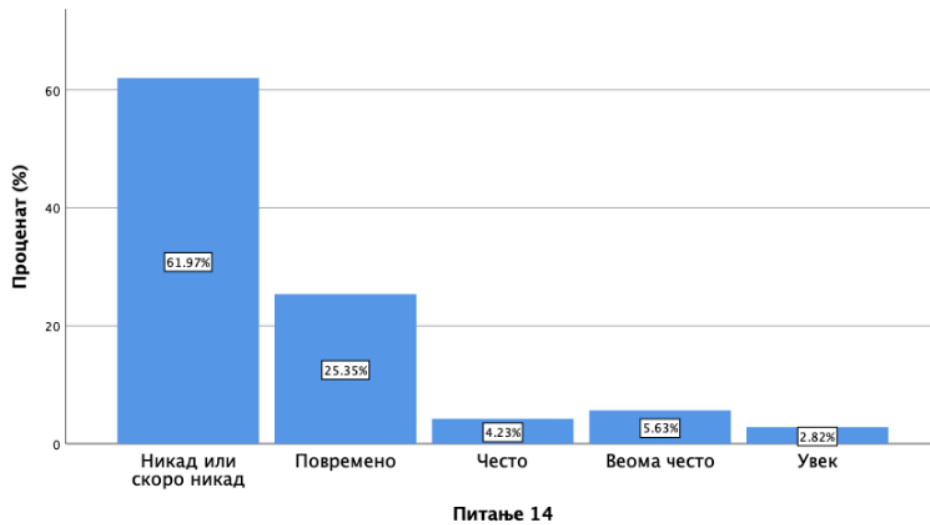
На питање о лупању срца, највећи проценат испитаница (71,83%) је рекло да никад или скоро никад нису имале проблем са лупањем срца, док је подједнако најмањи проценат испитаница (2,82%) рекло да су често или веома често имале проблем са лупањем срца. (Графикон 26).



Графикон 26. Дистрибуција одговора на питање о лупању срца

Питање 14. Слаб апетит

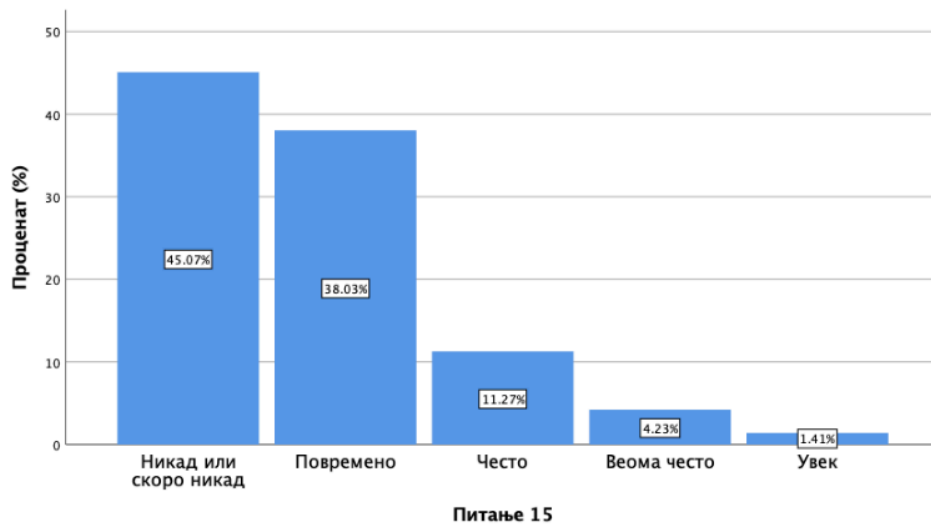
На питање да ли је апетит слаб, највећи проценат испитаница (61,97%) је рекло да никад или скоро никад нису имале слаб апетит, док је најмањи проценат испитаница (2,82%) рекло да слаб апетит имају увек. (Графикон 27).



Графикон 27. Дистрибуција одговора на питање о слабом апетиту

Питање 15. Патили од горушице

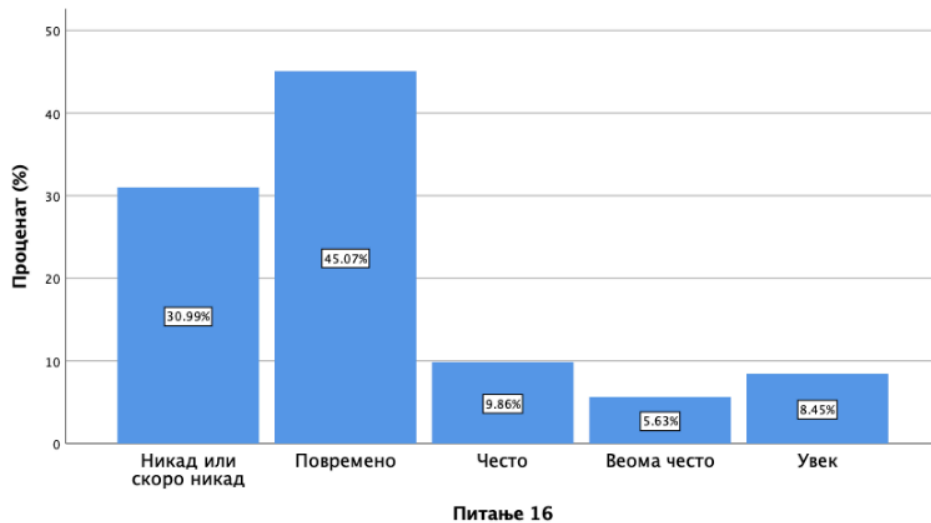
На питање о томе да ли су испитанице патиле од горушице, највећи проценат (45,07%) је рекло да су никад или скоро никад патиле од горушице, док је најмањи проценат испитаница (1,41%) рекло да су увек патиле од горушице. (Графикон 28).



Графикон 28. Дистрибуција одговора на питање о горушици

Питање 16. Патили од мучнине

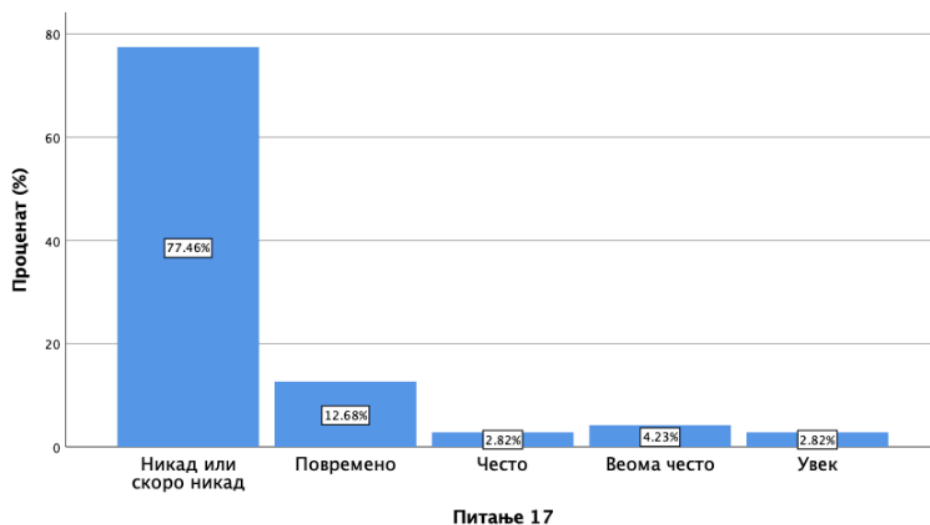
На питање о томе да ли су испитанице патиле од мучнине, највећи проценат (45,07%) је рекло да су повремено патиле од мучнине, док је најмањи проценат испитаница (5,63%) рекло да су веома често патиле од мучнине. (Графикон 29).



Графикон 29. Дистрибуција одговора на питање о мучнини

Питање 17. Нисте могли да трпите хладноћу

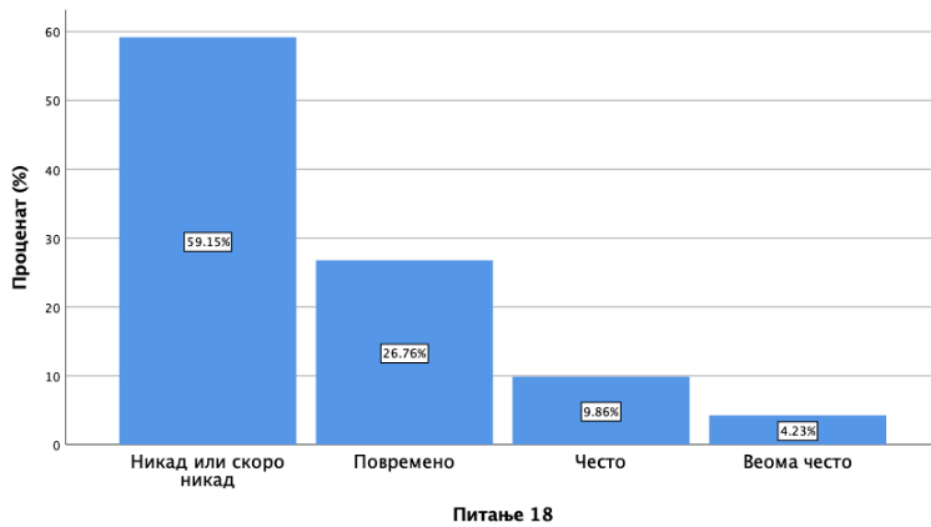
На питање о способности да трпе хладноћу, највећи проценат испитаница (77,46%) је рекло да никад или скоро никад нису имале проблем да трпе хладноћу, док је најмањи проценат испитаница (2,82%) рекло да су често и увек имале проблем да трпе хладноћу. (Графикон 30).



Графикон 30. Дистрибуција одговора на питање о способности испитаница да трпе хладноћу

Питање 18. Тешко заспали

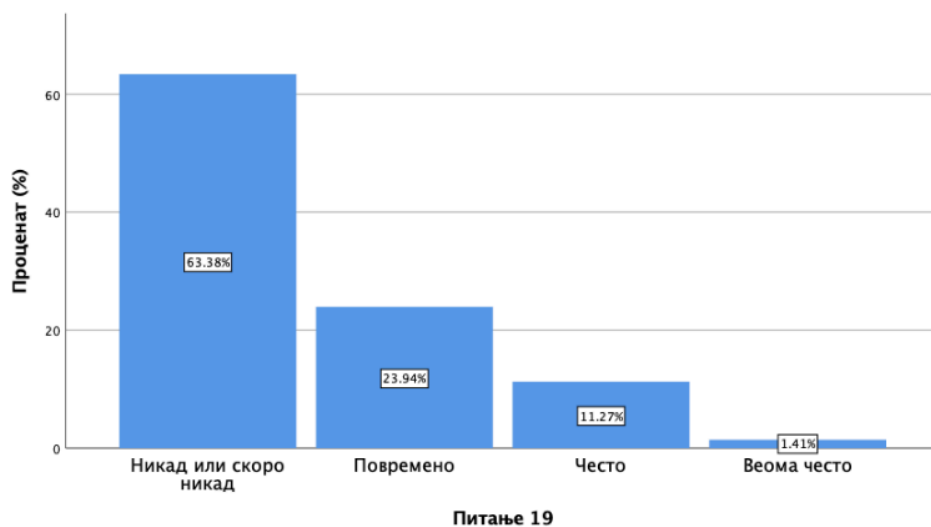
На питање о томе да ли испитанице имају проблем да тешко заспе, највећи проценат испитаница (59,15%) је рекло да никад или скоро никад немају проблем да тешко заспе, док је најмањи проценат испитаница (4,23%) су рекле да често и увек имају проблем да тешко заспе. (Графикон 31).



Графикон 31. Дистрибуција одговора на питање о томе да ли испитанице имају проблем да тешко заспе

Питање 19. Имали проблем са буђењем током ноћи

Када је реч о буђењу током ноћи, највећи проценат испитаница (63,38%) је рекло да никад или скоро никад нису имале проблем са буђењем током ноћи, док је са друге стране, најмањи проценат испитаница (1,41%) рекло да су веома често имале проблем са буђењем током ноћи. (Графикон 32).

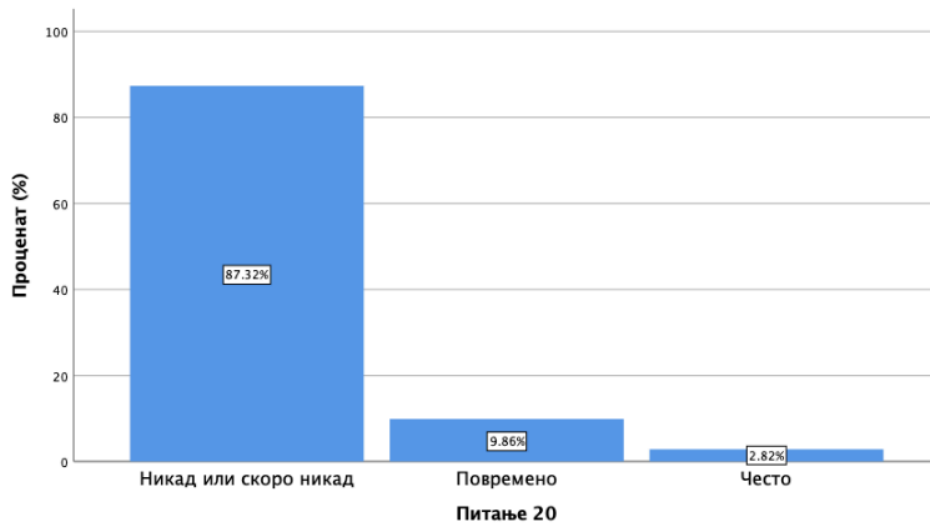


Графикон 32. Дистрибуција одговора на питање о томе да ли

испитанице имају проблем са буђењем током ноћи

Питање 20. Имали проблем са краткорочним памћењем

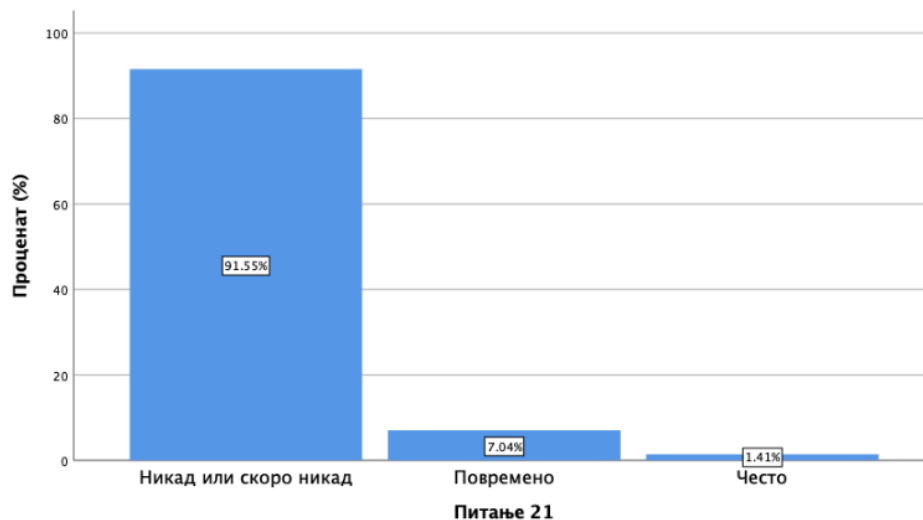
На питање о проблему са краткорочним памћењем, највећи проценат испитаница (87,32%) је рекло да никад или скоро никад нису имале проблем са краткорочним памћењем, док је најмањи проценат испитаница (2,82%) рекло да су проблем са краткорочним памћењем имале често. (Графикон 33).



Графикон 33. Дистрибуција одговора на питање о краткорочном памћењу

Питање 21. Нисте могли брзо да одговорите

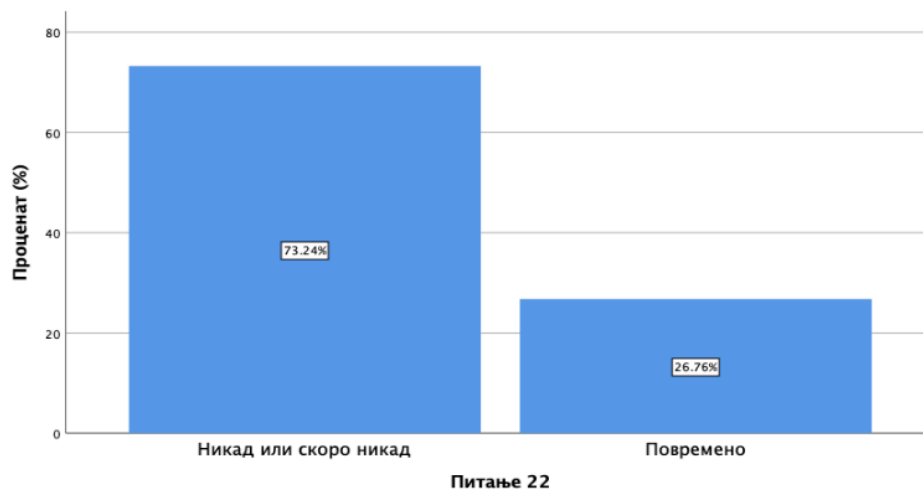
На питање о томе да ли су могле брзо да одговоре, већи проценат испитаница (73,24%) је рекло да никад или скоро никад нису имале проблем да брзо одговоре, док је мањи проценат испитаница (26,76%) рекло да су тај проблем имале повремено. (Графикон 34).



Графикон 34. Дистрибуција одговора на питање о брзом одговарању на питање

Питање 22. Имали потешкоћа са концентрацијом

На питање о потешкоћама са концентрацијом, највећи проценат испитаница (73,24%) је рекло да никад или скоро никад нису имале проблем са концентрацијом, док је мањи број испитаница (26,76%) рекло да су проблеме са концентрацијом имале повремено. (Графикон 35).



Графикон 35. Дистрибуција одговора на питање о проблемима са концентрацијом

23. Били расејани без разлога

На питање о расејаности без разлога, највећи проценат испитаница (66,20%) је

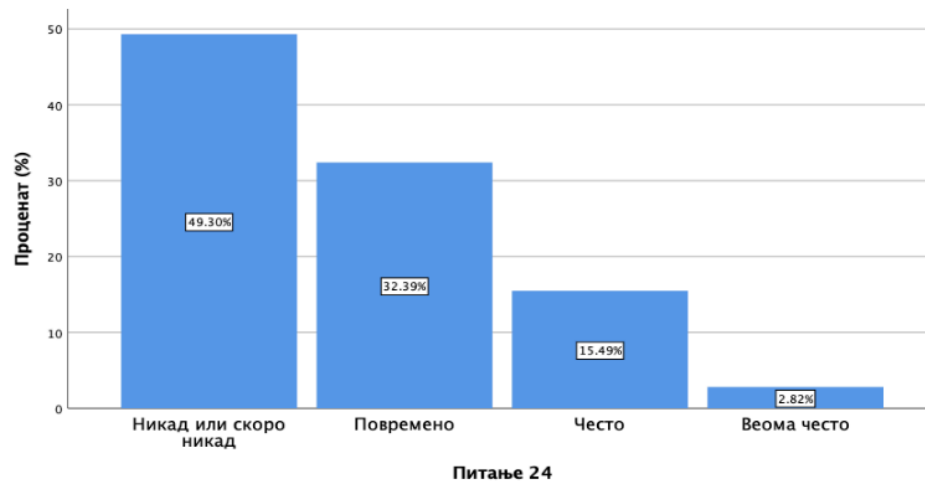
рекло да никад или скоро никад нису имале проблем са расејаношћу без разлога, док је најмањи проценат испитаница (5,63%) рекло да су проблем са расејаношћу имале често. (Графикон 36).



Графикон 36. Дистрибуција одговора на питање о расејаности без разлога

Питање 24. Осећали сте се нервозно

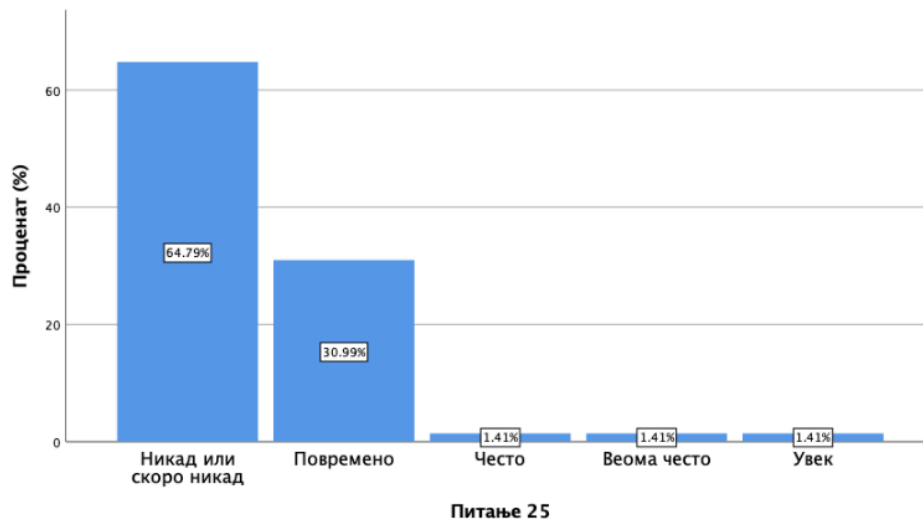
На питање о томе да ли су се осећале нервозно, највећи проценат испитаница (49,30%) је рекло да се никад или скоро никад нису осећале нервозно, док је најмањи проценат испитаница (2,82%) рекло да су се веома често осећале нервозно. (Графикон 37).



Графикон 37. Дистрибуција одговора на питање о осећају нервозе

Питање 25. Прехладили сте се у претходна три месеца

На наведено питање, највећи проценат испитаница (64,79%) је одговорило никад или скоро никад, док је најмањи подједнаки проценат испитаница (1,41%) на ово питање одговорило са често, веома често и увек. (Графикон 38).



Графикон 38. Дистрибуција одговора на питање о прехлади у претходна три месеца

Анализа резултата у односу на домен упитника је приказана у Табели 12. Највећу просечну вредност је приказао домен дигестивног тракта са вредношћу $1,57 \pm 0,45$, док је најмању просечну вредност показао домен кардиоваскуларног система и то $1,202 \pm 0,56$.

Табела 12. Анализа резултата у односу на домен упитника

Домен	Број питања	Средња вредност [СД]
Замор	9	1,521 [0,23]
Кардиоваскуларни систем	3	1,202 [0.56]
Дигестивни систем	3	1,57 [0,45]
Имунски систем	3	1,73 [0,66]

Ментални статус	7	1,37 [0,71]
Укупно	25	1,48 [0,10]

ДИСКУСИЈА

5. ДИСКУСИЈА

Основни циљ овог истраживања је валидација и развијање инструмента помоћу којег бу било могуће предвидети у раној трудноћи озбиљне компликације и поремећаје у трудноћи као што је прееклампсија. Поред тога, циљ овог истраживања је и пронаћи алгоритам помоћу матерналних, феталних, антропометријских и специфичних биохемијских параметара који би могао бити поуздан скрининг модел за труднице са и без ризика за развој прееклампсије.

Прееклампсија погађа од 5-10% свих трудница и представља један од водећих узрока смрти мајке, пријема мајке на интензивну негу, царског реза као и превремених порођаја. Различити фактори повезани су са настанком и тежином овог стања код трудница, као и са могућим последицама. Због тога, истакнут је велики значај идентификовања свих фактора који су потенцијално повезани са настанком овог стања, препознавања трудница које су под повећаним ризиком сходно овим факторима, као и адекватна превенција и праћење особа под ризиком (111-118).

Генерално посматрано, хипертензивни поремећаји су честа компликација трудноће која доводи жене, као и њихове фетусе у ризик од даљих компликација. У зависности од тежине, хипертензивни поремећаји у трудноћи укључују хроничну хипертензију, гестацијску хипертензију, прееклампсију и еклампсију, као и хроничну хипертензију са суперпонираном прееклампсијом. Као што је раније поменуто, прееклампсија се дефинише као присуство хипертензије и протеинурије које се јављају након 20 недеља гестације код претходно нормотензивне пацијенткиње. Међутим, значајан део жена развија системске манифестације прееклампсије као што су ниски тромбоцити или повишени ензими јетре пре него што се може открити обележје протеинурије, што доводи до одложених дијагноза. Због тога, значајно је уочити све познате факторе ризика код труднице како би се правовремено препознале клиничке манифестације прееклампсије и спречиле евентуалне компликације које могу настати током трудноће или након порођаја (111-118).

У литератури се истиче све већи значај фактора који као што су дијабетес мелитус и гојазност код мајке, на настанак прееклампсије. Гестацијски дијабетес мелитус се дефинише као нетолеранција на глукозу која се први пут дијагностикује током трудноће. Сматра се да гестацијски дијабетес мелитус промовише исхемију, односно, хипоксију плаценте, али његова директна улога у васкуларној дисфункцији, инфламацији и регулацији крвног притиска није довољно испитана. Такође, хипергликемија може изазвати оксидативни стрес на различите начине. Производња реактивних кисеоничних врста се повећава током оксидативног стреса, што доводи до смањења нивоа циркулишућег азотног оксида и до дисфункције вазодилатације (119-121).

У мета-анализи аутора Kalafat et al која је укључивала 15 рандомизованих контролираних студија које су извештавале о инциденци хипертензивних поремећаја у трудноћи уз употребу метформина, откривен је смањен ризик од хипертензивних поремећаја трудноће, док је незначајно смањен ризик од прееклампсија (122). Метформин може спречити прееклампсију смањењем производње ангиогених фактора, побољшањем

ендотелне дисфункције и променом ћелијске хомеостазе и алокације енергије, при чему се такође очекује се да ће постати идеалан лек за превенцију прееклампсије код жена са гестациским дијабетес мелитусом. Приликом процене значаја овог фактора ризика за настанак прееклампсије потребно је узети у обзир да је заједнички фактор који прати обе болести гојазност (123, 124). Такође једна мета анализа је показала да су повишени нивои укупног холестерола и триглицериди током трудноће значајно повезани са ризиком од прееклампсије. Холестерол је неопходан за синтезу плацентних стероида, и повећање нивоа холестерола током трудноће промовише акумулација залиха масти мајке у прве две трећине трудноће. Праћење ових параметара је клинички корисно јер се нивои липида код мајке могу лако мерити у свим клиничким лабораторијама са рутинским, добро успостављеним панелима липида. Потребна је додатно истражити ову повезаност како би се разумела улога дислипидемије и других компоненти метаболичког синдрома, као што су инсулинска резистенција и гојазност, у патогенези прееклампсије и механизмима помоћу којих би се овај однос могао ублажити (125-130).

Ризици повезани са гојазношћу у трудноћи манифестују се током саме трудноће. Тежине мајке је важна детерминанта која утиче на исход трудноће и за мајке и за бебе, као и за акушерске компликације. Прекомерна тежина, гојазност и прекомерно повећање телесне тежине током трудноће су фактори ризика за лоше исходе. Оптимално повећање телесне тежине у трудноћи зависи од статуса тежине у трудноћи. Иако жене са нормалном тежином пре трудноће могу добити и до 16 кг током трудноће, за оне које су гојазне, повећање од 9 кг би се сматрало претераним. Гојазност и прекомерно повећање телесне тежине повећавају ризик од побачаја и мртворођених беба (131, 132).

Гојазност такође повећава ризик од смрти мајки до два пута, у односу на жене са нормалном телесном тежином, у зависности од тежине гојазности. Прекомерна тежина, гојазност и прекомерно повећање телесне тежине повећавају ризик од свих акушерских компликација у распону од релативно мањих гастроинтестиналних поремећаја до тежих хипертензивних поремећаја и гестационог дијабетеса. Процењује се да гојазност повећава ризик од прееклампсије између 2- и 2,5 пута и, пошто је клинички одговор на ово стање рани порођај, гојазност постаје кључни фактор ризика за превремени порођај. Код прееклампсије, инфламаторни процеси и оксидативне повреде доводе до дисфункције артерија и нарушавања транспортног капацитета (133, 134). Вероватно је да је ово стање крајња крајња тачка штетног утицаја гојазности мајке на интегритет и функцију плаценте. Ово вероватно има негативне ефекте на развој фетуса. Хистопатолошке анализе плаценте гојазних жена показују доказе о инфламаторним процесима и недовољној перфузији, чак и у одсуству прееклампсије. Већ у првом тромесечју, гојазност мења експресију регулаторних гена ћелијског циклуса у плаценти, што може утицати на даљи раст и развој плаценте и способност одржавања функције у каснијим фазама трудноће. Међу хормонима које лучи плацента су лептин и адипонектин. Ови адипокини утичу на развој масног ткива у фетусу. Повезаност између гојазности и гестационог дијабетеса повећава ризик од макрозомије и повреда новорођенчади током порођаја. Гојазност и прекомерно повећање телесне тежине током трудноће такође повећавају ризик од компликација у порођају. Спонтано започињање порођаја код пролонгираних трудноћа је поремећено, што па је индукција порођаја чешћа код жена са индексом

телесне масе (БМИ) $> 30 \text{ кг / м}^2$. Интервенције, укључујући инструментирани порођај и царски рез, чешће су у трудноћама компликованим гојазношћу мајке (135-140).

У претходно поменутој мултицентричној студији, прекомерна тежина или гојазност су били најважнији фактор ризика и за прееклампсију и за тешку прееклампсију са процењеним повећањем ризика од око 60% (141). Већина клиничких фактора ризика за прееклампсију је непроменљива, док је гојазност један од ретких фактора на који се може утицати превентивно, односно спречавање прееклампсије треба да се фокусира на превенцију гојазности код жена у репродуктивном добу. Гестацијски губитак тежине, резултирао је смањеном инциденцом прееклампсије, неелективног царског реза, превременог порођаја и перинаталног морталитета (142). Резултати нашег истраживања показали су да је индекс телесне масе у негативној корелацији са серумским нивоима β -HCG указујући на то да се код трудница са већим вредностима индекса телесне масе смањује ниво серумског β -HCG. Остали испитивани параметри нису били значајно повезани са вредностима индекса телесне масе (142).

Као значајни фактори који се доводе у везу за појавом прееклампсије код трудница истичу се историја прееклампсије, односно појава прееклампсије у претходним трудноћама, као и породична историја прееклампсије. Преглед 92 студије показао је да жене које су имале прееклампсију у првој трудноћи имају осам пута већи ризик од прееклампсије у другој трудноћи. Такође, показано је да жене са хроничном хипертензијом и појавом прееклампсије имају значајно веће стопе нежељених феталних исхода (перинатални морбидитет и рођење пре 32 недеље гестације) него жене са хроничном хипертензијом без прееклампсије (143, 144). HELLP синдром ког одликују хемолиза, повишени ензими јетре и ниски тромбоцити, је по живот опасна компликација трудноће која се обично сматра варијантом прееклампсије. Историја овог синдрома утростручује ризик од настанка прееклампсије (145). Свега 1,41% трудница потврдило је постојање прееклампсије у претходној трудноћи у нашем истраживању.

Сматра се да породична историја прееклампсије скоро утростручује ризик од прееклампсије. Највећи број спроведених студија је фокусиран на мајку труднице у смислу процене ризика постојања породичне историје болести. Међутим, новија истраживања указују да породична историја треба узети у обзир и постојање прееклампсије у оквиру породице оца бебе (146). Највећи проценат трудница у нашем истраживању је негирало постојање позитивне породичне анамнезе за прееклампсију, док је 2,82% имало позитивну породичну анамнезу. Сем породичне историје, исто односно, троструко увећање ризика од настанка прееклампсије се јавља код трудница које до сада нису рађале, као и код жена које су трудне са близанцима (146). Укупно половина трудница у нашем истраживању је навело да им је ово прва трудноћа. Од преосталог узорка, око 20% се изјаснило да им је ово друга или трећа трудноћа, док је најмање било оних којима је ово била четврта трудноћа. У овом истраживању није било трудница са близаначком трудноћом.

Дужина теме-тртица (Crown-rump length-CRL) је параметар мерен ултразвуком већ приликом прве пренаталне посете, и он се углавном користи за процену гестацијске старости у првом триместру. Такође се изводи као део скрининга анеуплоидије, праћен мерењем дебљине нухалне транслуценције и одређених биохемијских маркера. CRL може бити користан рани индикатор

раста фетуса и других неонаталних стања. Резултати неких студија упућују на то да би се мерење овог параметра могло користити као предиктор спонтаног побачаја и новорођенчади која су мала у односу на своју гестациону доб у трудноћама у којима постоји ризик од побачаја (147).

Што се тиче повезаности овог параметра и прееклампсије, студија спроведена у Холандији није показала постојање разлике у вредностима CRL између трудница које су имале дијагнозу прееклампсије и жена без прееклампсије (148). У нашем истраживању је показана значајна корелација између CRL и нухалне транслуценце, означавајући да са порастом дужине теме -тртица расту вредности нухалне транслуценце. Насупрот томе, јака негативна корелација је показана између CRL и PAPP-A, односно са порастом CRL очекиване су ниже вредности PAPP-A. Од осталих значајних параметара који се код трудница налазе у корелацији са CRL, проспективна студија спроведена у Ирану је показала постојање корелације CRL и индекса телесне масе, индекса пулсације утериних артерија, као и са бројем откуцаја срца фетуса (149).

β -HCG тј. хумани хорионски гонадотропин је хормон трудноће. Овај хормон производи плацента одмах након што јајна ћелија буде оплођена. β -HCG врло брзо стиже до крви и урина због чега управо присуство овог хормона указује на трудноћу и управо због ове особине, као рани детектор трудноће, овај хормон је саставни део тестова за трудноћу (150). Мерењем вредности овог хормона може се утврдити како се трудноћа развија. У свакој недељи трудноће ниво хормона расте према одређеним вредностима, а свако одступање од тих вредности није добро и може значити да са трудноћом нешто није у реду. Ниво овог хормона у крви имају и жене које нису трудне у веома малој количини од 0 до 5 0 до 5 mIU/ml. Када говоримо о количини овог хормона током трудноће, важно је рећи да његов ниво није исти током свих 40 недеља. У првом триместру нагло расте и крајем 12 недеље достиже свој максимум, да би почетком другог тромесечја почео да опада све до самог порођаја. Када се ниво овог хормона редовно прати он би на почетку трудноће требало да се дуплира на сваких 72 сата. Уколико се ниво хормона дуплира то се сматра добрим знаком и нема потребе за даљим процедурама. У нормалној трудноћи почетни ниво хормона је обично мањи од 1,500 IU/L, док у десетој недељи гестације износи око 100 000 IU/L. Проблем може настати уколико се редовним мерењем примети да се бројке не дуплирају и да је очекивани ниво хормона значајно нижи. Тада ће лекари вероватно урадити додатне прегледе и анализе да би утврдили узрок оваквим бројкама. Мања количина бета-HCG хормона може бити показатељ да старост трудноће није добро израчуната, што није редак случај. У том случају је ова информација јако важна како би се прецизно утврдила старост плода и одредио термин порођаја. Низак ниво бета-HCG је нажалост показатељ и лоших ствари попут могућег спонтаног побачаја као и ванматеричне трудноће (150). Значајно виши ниво хормона указује на постојање близаначке трудноће, што је и логично, јер је за одржавање близаначких трудноћа потребно много више хормона прогестерона. Занимљиво је да уколико се детектује одређени ниво хормона, а жена притом није у другом стању, то може указати на присуство одређених канцера или је реч о менопаузи код старијих жена. Одређивање hCG игра кључну улогу у лечењу плацентне трофобластне болести. Повишени нивои бета-HC у серуму се примећују код 45-60% пацијената са карциномом жучи и панкреаса и код 10-30% већине других карцинома (151, 152).

PAPP-A (pregnancy associated plasma protein-A) је гликопротеин који

припада групи металопротеиназа. Овај параметар је првобитно откривен у серуму труднице заједно са другим сличним протеинима као што су PAPP-B, PAPP-C и PAPP-S. Значај овог параметра огледа се у томе да он представља регулатор деловања локалног фактора раста сличног инсулину кроз протеолизу протеина који везује фактор раста сличног инсулину, а који је неопходан за нормалну величину тела током развоја фетуса, максималну коштану масу и оптималну плодност током репродуктивног периода. Током здраве трудноће, нивои PAPP-A у серуму се линеарно повећавају до тренутка порођаја. Велики број година PAPP-A се користи за скрининг хромозомских аномалија у првом триместру, које се тренутно процењују заједно са нивоом слободног β -HCG и ултразвучним прегледом NT. Ниски нивои код мајке су први пут описани као карактеристични за развој фетуса са Дауновим синдромом, као и за Патау, Едвардов и Тарнеров синдром (153, 154). Додатно се могу повезати нижи нивои овог параметра са нежељеним исходима трудноће, као што су интраутерина ограничења раста, спонтани побачај, мртворођење, превремени порођај и прееклампсија (155). Међутим, ово смањење обично није тако изражено као код хромозомских аномалија. Супротно томе, виши нивои PAPP-A нису повезани са нежељеним исходом и примећени су код жена које су родиле новорођенчад већу у односу на своју гестацијску старост (156).

Као разлог смањене продукције PAPP-A наводи се поремећај инвазије трофобласта. Ниво једнаки или већи од 0,5 се сматрају нормалним, док се нивои мањи од 0,5 означавају као ниски. У нашем истраживању просечна вредност овог протеина је била 3,07, при чему је најмања забележена вредност износила 0,27 а највећа 112,0. До сада је показано да је прееклампсија била повезана са поремећајем нивоа PAPP-A, а оно што је било значајно је да су највеће вредности забележене пре него што су били евидентни знаци болести. Одређени аутори нису описали никакву разлику у нивоима PAPP-A код пацијената који су патили од благе прееклампсије (хипертензија у касној трудноћи без албуминурије), али су приметили значајну разлику у вредностима код тешке прееклампсије (са албуминуријом) у поређењу са нормалним вредностима за одговарајући стадијум гестације (157).

Сем рутинског мерења овог параметра у првом триместру ради утврђивања хромозомских абнормалности, сматра се да се PAPP-A може ефикасно користити рано у комбинацији са доплер ултразвуком и евентуално другим биохемијским маркерима и факторима мајке за скрининг прееклампсије. У проспективној кохортној студији спроведеној у Ирану, показано је да је PAPP-A био у негативној корелацији са индексом пулсације утералних артерија (157). У нашем истраживању јака корелација је уочена између PAPP-A и дужина теме-трлица (CRL), као између PAPP-A и феталне нухалне транслукенције. Значајна повезаност између β -HCG и PAPP-A у нашој студији није показана.

Сем фактора поменутих у овом истраживању, може се издвојити одређени број додатних чији утицај још увек није довољно разјашњен, или где су студије показале различите резултате, па је такве факторе потребно додатно испитати. Ипак, неке од фактора чији је утицај до сада потврђен у литератури је потребно сагледати код појединачног пацијента, и након тога предузети даље кораке у спречавању додатних компликација. За примарну превенцију, доказано је да ниске дозе аспирина могу смањити ризик од прееклампсије за 10% до 15%. Оваква терапија се препоручује женама са

историјом прееклампсије, мултифеталном гестацијом, хроничном хипертензијом, дијабетесом типа 1 или 2, бубрежном болешћу и аутоимуном болешћу (системски еритематозни лупус или антифосфолипидни синдром). Ниске дозе аспирина такође треба узети у обзир ако пацијент има више од 1 од следећих фактора ризика: нулипаритет, гојазност, породична историја прееклампсије, старост већу од 35 година и друге факторе личне историје (мала порођајна тежина, претходни нежељени исход трудноће, више од 10 године између две трудноће) (157).

Веза између субоптималног здравственог статуса и почетка прееклампсије још увек није схваћена. Вероватно објашњење за повезаност прееклампсије и субоптималног здравственог статуса може бити последица заједничких симптома, биолошког или физиолошког пута. Субоптимални здравствени статус је повезан са хипертензијом и другим кардиоваскуларним поремећајима који су повезани са прееклампсијом. Претходно спроведене студије су указале на корелацију почетка прееклампсије са имунолошким и кардиоваскуларним обољењима. Поред тога, клинички симптоми прееклампсије су такође повезани са дигестивним поремећајима као што су тешко повраћање, мучнина и затвор, умор и ментално здравље. Сви ови симптоми су значајне компоненте субоптималног здравственог статуса и на тај начин откривају скривену везу са прееклампсијом (158).

Неколико валидираних упитника се користи за процену субоптималног здравственог статуса. По том принципу је и упитник за субоптимални здравствени статус заснован на 25 питања (SHSQ-25), који обухвата пет домена, а то су: умор, кардиоваскуларно, дигестивно здравље, имунолошко и ментално здравље, повезани са ендотелном дисфункцијом, кардиоваскуларним поремећајима и нежељеним компликацијама трудноће као што је прееклампсија (107, 158).

На почетку, од десете до двадесете недеље гестације, укупан здравствени статус процењује се коришћењем валидираног упитника, који се састоји од 25 питања. На основу тога колико често је свака трудница имала одређене здравствене тегобе у последња три месеца, од њих се тражи да оцене здравствену изјаву на Ликертовој скали од пет тачака: никад или ретко, повремено, често, врло често и увек. Ови резултати су кодирани као 0-4, након чега је уследио збир кодова за 25 одговора (152-158).

Резултати нашег истраживања, који разматрају питања из гастроинтестиналног домена, показали су да је на питање о томе да ли је апетит слаб, највећи проценат испитаница је рекао да никад или скоро никад није имао слаб апетит, док је најмањи проценат испитаника рекао да слаб апетит има увек. Са друге стране, на питање о томе да ли су испитанице патиле од горушице, највећи проценат испитаница је рекао да је повремено патио од горушице, док је најмањи проценат испитаница рекао да је увек патио од горушице. Када је реч о мучнини, највећи проценат испитаница је рекао да је повремено патио од мучнине, док је најмањи проценат испитаница рекао да је веома често патио од мучнине. Наведени одговори имају везе са проблемима у дигестији трудница током трудноће и литературним сазнањима да диспепсија и променењена микробиота током трудноће итетако има значајну улогу у општем здрављу трудница као и развијању потенцијалних компликација.

Спроведена је студија аутора *Enoch Odame Anto* и сарадника (159), која је процењивала укупно здравствено стање међу кохортом од 593

нормотензивних трудница, на почетку трудноће (10–20 недеља гестације). Труднице су биле праћене у периоду од 21–31 недеље до 32–42 недеље. После просечног праћења од 20 недеља, 498 учесника се вратило и укључено у коначну анализу. Добијени су хематобиохемијски, клинички и социодемографски подаци.

Резултатима ове студије је показано да је 61,7% особа са високим вредностима скорованог субоптималног здравственог статуса развило преекламсију у поређењу са 17,6% оптимално здравих трудних жена. На почетку трудноће, 10-20 недеља, нормотензивне труднице које су имале високу вредност субоптималног здравственог статуса имале су приближно 4 пута веће шансе за развој прееклампсије након прилагођавања за старост мајке, гестацијског доба, паритета, тежине, породичне историје хипертензије, крвног притиска мајке, историје болести, спонтаног побачаја, високе триглицериде и низак HDL холестерол, што указује да је корелација скорa субоптималног здравственог статуса и прееклампсије независна од наведених збуњујућих фактора (159).

Као и у нашој студији која је разматрала скорове по 5 кључна домена спроведеног упитника, у претходно поменутој студији веза између скорa субоптималног здравственог статуса и почетка прееклампсије је подржана значајном корелацијом између појединачних домена специфичних за субоптимални здравствени статус и инциденцу прееклампсије. Такође, важно је напоменути да се инциденца прееклампсије повећавала са повећањем резултата специфичних за субоптимални здравствени статус и то за умор, кардиоваскуларне тегобе, поремећај дигестивног система, поремећај имунолошког здравља и тегобе менталног здравља. Како смо раније поменули, највећа вредност, рачуната према доменама, односила се на гастроинтестинални систем, у нашој студији, те је домен дигестивног тракта потенцијални предиктор прееклампсије код наше испитиване студијске популације. Вероватни разлози за везу између субоптималног здравственог статуса и почетка прееклампсије, иако тренутно нису у потпуности јасни, а прееклампсија представља мултисистемски и мултиоргански синдром, базирају се на чињеници да ова два ентитета деле заједнички биолошки и физиолошки пут, а сам субоптимални здравствени статус је повезан са хипертензијом и другим кардиоваскуларним поремећајима који су такође повезани са прееклампсијом. Почетак прееклампсије се повезује са имунолошким и кардиоваскуларним обољењима. Поред тога, оно што је у нашој студији од великог значаја, клинички симптоми прееклампсије су такође повезани са дигестивним поремећајима као што су тешко повраћање, мучнина и затвор. Сви наведени симптоми су значајне компоненте субоптималног здравственог статуса и на тај начин откривају скривену везу између субоптималног здравственог статуса и прееклампсије (152-160).

Обзиром на важност кардиоваскуларног домена приликом процене субоптималног здравственог статуса, важно је нагласити да је од свих анализираних домена, овај домен имао најмањи скор. Питања која су обухваћена овим доменом, а на који су труднице давале своје одговоре, у нашој студији су се, на основу скорa, показали као најмањи фактори ризика и предиктори прееклампсије, што је нарочито важно са аспекта да кардиоваскуларне компликације код трудница могу резултирати резултирати значајним дугорочним кардиоваскуларним последицама код потомства, укључујући рану хипертензију и повећан ризик од исхемијске болести срца и

можданог удара (161, 162). Значајно највећи проценат наших испитаница је одговорио да никад или скоро никад није имао осећај тежине у ногама током ходања, осећај да је без даха током мирног седења, никад није патио од осећаја гушења у грудима и да никад или скоро никад није имао проблем са лупањем срца, што су перспективни резултати нашег истраживања.

Овим истраживањем може се уочити значај праћења различитих антропометријских параметара (CRL и Нухална транслуценца), као и параметара плаценте (β -HCG и PAPP-A) мерених у првом триместру трудноће у предвиђању настанка прееклампсије код трудница. Сем тога, од значаја је и издвајање других фактора који су до сада показали утицај на прееклампсију као што су историја прееклампсије, породична историја, претходне трудноће, повишена телесна тежина и гојазност код трудница. Посматрањем повезаности ових параметара међусобно, као и издвајање трудница које носе повећани ризик од прееклампсије може имати утицај на рано откривање ове болести, ублажавање клиничких манифестација као и спречавање даљих компликација. Даља истраживања би требало да се фокусирају на дефинисање најбољег алгорита који би могао да се примени приликом процене а који би имао највећу предиктивну моћ.

На основу нашег истраживања спроведеног на основу упитника за субоптимални здравствени статус, заснованог на 25 питања (SHSQ-25) и пет домена, највећу просечну вредност је показао домен дигестивног тракта. Перспективни резултати овог истраживања се базирају на закључку да је најмању просечну вредност показао домен кардиоваскуларног система, што је нарочито важно са аспекта да кардиоваскуларне компликације код трудница могу резултирати резултатима значајним дугорочним кардиоваскуларним последицама код потомства, укључујући рану хипертензију и повећан ризик од исхемијске болести срца и можданог удара. Обзиром да историја менталних симптома, поготово пре трудноће, може бити фактор ризика за преурањену прееклампсију, треба нагласити да је скор домена менталног статуса био је следећи најмањи након скоро кардиоваскуларног домена, што су такође перспективни резултати нашег истраживања. Интеграција SHSQ-25 упитника, као алата за скрининг у раној пренаталној нези и праћењу трудница, омогућиће рано откривање нежељених компликација у трудноћи са истовременим спровођењем програма скрининга, едукације, процене ризика и циљане превенције. Такође, неопходно је пратити нивое калцијума и магнезијума код трудница, обзиром да су многе публиковане студије указале на значајну повезаност између дефицита ових минерала и настанка прееклампсије.

ЗАКЉУЧЦИ

6. ЗАКЉУЧЦИ

На основу све претходно наведеног и на основу резултата, можемо закључити следеће:

1. Овим истраживањем може се уочити значај праћења различитих антропометријских параметара (CRL и Нухална транслуценца), као и параметара плаценте (β -HCG и PAPP-A) мерених у првом триместру трудноће у предвиђању настанка прееклампсије код трудница. Сем тога, од значаја је и издвајање других фактора који су до сада показали утицај на прееклампсију као што су историја прееклампсије, породична историја, претходне трудноће, повишена телесна тежина и гојазност код трудница. Посматрањем повезаности ових параметара међусобно, као и издвајање трудница које носе повећани ризик од прееклампсије може имати утицај на рано откривање ове болести, ублажавање клиничких манифестација као и спречавање даљих компликација.
2. Одређивање концентрација системских параметара оксидативног стреса у раној трудноћи може бити предиктор гојазности и њених компликација током трудноће, као што су хипертензија, дијабетес, прееклампсија и ХЕЛЛП синдром. Овај приступ би требало да буде алгоритам за биохемијски скрининг ендотелне дисфункције који предвиђа значајан редокс дисбаланс који захтева даље праћење и/или лечење током трудноће односно у перинаталном периоду.
3. Интеграција валидиране српске верзије *SHSQ-25* упитника, као алата за скрининг у раној пренаталној нези и праћењу трудница, омогућиће рано откривање нежељених компликација у трудноћи са истовременим спровођењем програма скрининга, едукације, процене ризика и циљане превенције.
4. На основу нашег истраживања спроведеног на основу упитника за субоптимални здравствени статус, заснованог на 25 питања (*SHSQ-25*) и пет домена, највећу просечну вредност је показао домен дигестивног тракта, што говори у прилог честих дигестивних сметњи током трудноће што се може посматрати као један од фактора ризика за настанак других поремећаја током трудноће.

ЛИТЕРАТУРА

7. ЛИТЕРАТУРА

1. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol.* 2019;May; 15(5):275-289.
2. Spracklen CN, Smith CJ, Saftlas AF, Robinson JG, Ryckman KK. Maternal hyperlipidemia and the risk of preeclampsia: a meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2014;Aug 15;180(4):346-58.
3. Ma'ayeh M, Costantine MM. Prevention of preeclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020;Oct; 25(5): 101123.
4. Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, Estrada-Gutierrez G, Koga K, Francisco RPV et al. Pre-eclampsia. *Nat rev Dis Primers.* 2023;Feb 16; 9(1):8.
5. Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;Jun 6;11(6):1102-13.
6. Zhao H, Wong RJ, Stevenson DK. The Impact of Hypoxia in Early Pregnancy on Placental Cells. *Int J Mol Sci.* 2021;Sep 7;22(18):9675.
7. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ.* 2019;Jul;15;366:l2381.
8. Aouache R, Biquard L, Vaiman D, Miralles F. Oxidative Stress in Preeclampsia and Placental Diseases. *Int J Mol Sci.* 2018;May 17;19(5):1496.
9. Townsend NS, Drummond SB. Preeclampsia: pathophysiology and implications for care. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2011;Jul-Sep;25(3):245-52.
10. Poniedzialek-Czajkowska E, Mierzynski R. Could Vitamin D Be Effective in Prevention of Preeclampsia? *Nutrients.* 2021; Oct 28;13(11): 3854.
11. Stocks G. Preeclampsia: pathophysiology, old and new strategies for management. *Eur J Anaesthesiol.* 2014;Apr;31(4):183-9.
12. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;Oct 6;76(14):1690-1702.
13. Stepan H, Hund M, Andraczek T. Combining Biomarkers to Predict Pregnancy Complications and Redefine Preeclampsia: The Angiogenic- Placental Syndrome. *Hypertension.* 2020;Apr;75(4):918-926.
14. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res.* 2019; Mar 29;124(7):1094-1112.
15. Lee WL, Lee FK, Wang PH. Pre-pregnancy body mass index and outcome of preeclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2022;Sep;61(5):737-738.

16. Weissgerber TL, Mudd LM. Preeclampsia and diabetes. *Curr Diab Rep*. 2015;Mar;15(3):9
17. Petri M. Antiphospholipid syndrome. *Transl Res*. 2020; Nov;225-81.
18. Kattah A. Preeclampsia and Kidney Disease: Deciphering Cause and Effect. *Curr Hypertens Rep*. 2020;Sep 14;22(11):91.
19. Snyder S. Major changes in diagnosis and management of preeclampsia. *J Midwifery Womens Health*. 2014;Nov-Dec;59(6):596-605.
20. Wagner LK. Diagnosis and management of preeclampsia. *Am Fam Physician*. 2004;Dec 15;70(12):2317-24.
21. Savaj S, Nosratollah V. An overview of recent advances in pathogenesis and diagnosis of preeclampsia. *Iran J Kidney Dis*. 2012;Sep;6(5):334-8.
22. MacDonald TM, Walker SP, Hannan NJ, Tong S, Kaitu'u-Lino TJ. Clinical tools and biomarkers to predict preeclampsia. *EBioMedicine*. 2022;Jan;75:103780.
23. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;May;145:1-33.
24. Khaing W, Vallibhakara SAO, Tantrakul V, Vallibhakara O, Rattanasiri S, McEvoy M et al. Calcium and Vitamin D Supplementation for Prevention of Preeclampsia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients*;2017;Oct 18;9(10):1141.
25. Mirzakhani H, Litonjua AA, McElrath TF, O'Connor G, Lee-Parritz A, Iverson R et al. Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia. *J Clin Invest*. 2016;Dec 1;126(12):4702-4715.
26. Atallah A, Lecarpentier E, Goffinet F, Doret-Dion M, Gaucherand P, Tsatsaris V. Aspirin for Prevention of Preeclampsia. *Drugs*.2017;Nov;77(17):1819-1831.
27. Atallah A, Lecarpentier E, Goffinet F, Gaucherand P, Doret-Dion M, Tsatsaris V. Aspirin and preeclampsia. *Presse Med*.2019;Jan;48:34-45.
28. Qi J, Wu B, Chen X, Wei W, Yao X. Diagnostic biomolecules and combination therapy for pre-eclampsia. *Reprod Biol Endocrinol*.2022;Sep 6;20(1):136.
29. Dildy GA, Belfort MA, Smulian JC. Preeclampsia recurrence and prevention. *Semin Perinatol*. 2007;Jun; 31(3):135-41.
30. Tenorio MB, Ferreira RC, Moura FA, Bueno NB, Goulart MOF, Oliveira ACM. Oral antioxidant therapy for prevention and treatment of preeclampsia: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*.2018;Sep;28(9):865-876.
31. Collier ARY, Smith LA, Karumanchi SA. Review of the immune mechanisms of preeclampsia and the potential of immune modulating therapy. *Hum Immunol*.2021;May;82(5):362-370.

32. Dines V, Suvakov S, Kattah A, Vermunt J, Narang K, Jayachandran M. Preeclampsia and the Kidney: Pathophysiology and Clinical Implications. *Compr Physiol*. 2023; Jan 30; 13(1):4231-4267.
33. Chandrasekaran S, Simon R. Hepatic Complications in Preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol*. 2020; Mar; 63(1):165-174.
34. Gardikioti A, Venou TM, Gavrilaki E, Vetsiou E, Mavrikou I, Dinas K. Molecular Advances in Preeclampsia and HELLP Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2022; Mar 31; 23(7):3851.
35. Khedagi AM, Bello NA. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Cardiol Clin*. 2021; Feb; 39(1):77-90.
36. Anto EO, Roberts P, Coall D, Turpin CA, Adua E, Wang Y. Integration of suboptimal health status evaluation as a criterion for prediction of preeclampsia is strongly recommended for healthcare management in pregnancy: a prospective cohort study in a Ghanaian population. *EPMA J*. 2019; Aug 5; 10(3):211-226
37. Anto EO, Coall DA, Asiamah EA, Afriyie OO, Addai-Mensah O, Wiafe YA. Placental lesions and differential expression of pro- and anti-angiogenic growth mediators and oxidative DNA damage marker in placentae of Ghanaian suboptimal and optimal health status pregnant women who later developed preeclampsia. *PLoS One*. 2022; Mar 21; 17(3).
38. Carter W, Bick D, Mackintosh N, Sandall J. A narrative synthesis of factors that affect women speaking up about early warning signs and symptoms of pre-eclampsia and responses of healthcare staff. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017; Feb 13; 17(1):63.
39. Carter W, Bick D, Mackintosh N, Sandall J. Maternal help seeking about early warning signs and symptoms of pre-eclampsia: A qualitative study of experiences of women and their families. *Midwifery*. 2021; Jul; 98:102992.
40. Fox R, Kitt J, Leeson P, Aye CYL, Lewandowski AJ. Preeclampsia: Risk Factors, Diagnosis, Management, and the Cardiovascular Impact on the Offspring. *J Clin Med*. 2019 Oct 4; 8(10):1625
41. National Guideline Alliance (UK) Hypertension in Pregnancy: Diagnosis and Management (NG133); последњи пут посећено 13-08-2024.
42. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet Agents for Prevention of Pre-Eclampsia: A Meta-Analysis of Individual Patient Data. *Lancet*. 2007; 369:1791–1798.
43. North RA, McCowan LME, Dekker GA, Poston L, Chan EHY, Stewart AW. Clinical Risk Prediction for Pre-Eclampsia in Nulliparous Women: Development of Model in International Prospective Cohort. *BMJ*; 2011; 342:d1875.
44. Bahri Khomami M, Joham AE, Boyle JA, Piltonen T, Silagy M, Arora C. Increased Maternal Pregnancy Complications in Polycystic Ovary Syndrome

Appear to Be Independent of Obesity-A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Obes Rev*;2019;20:659–674

45. Pamidi S, Pinto LM, Marc I, Benedetti A, Schwartzman K, Kimoff RJ. Maternal Sleep-Disordered Breathing and Adverse Pregnancy Outcomes: A Systematic Review and Metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*; 2014;210:52.
46. Rustveld LO, Kelsey SF, Sharma R. Association between Maternal Infections and Preeclampsia: A Systematic Review of Epidemiologic Studies. *Matern Child Health J*; 2008;12:223–242
47. Bellos I, Daskalakis G, Pergialiotis V. Helicobacter Pylori Infection Increases the Risk of Developing Preeclampsia: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Int J Clin. Pract.*2018;72:349–353.
48. Blazquez A, Garcia D, Rodriguez A, Vassena R, Figueras F, Vernaev V. Is Oocyte Donation a Risk Factor for Preeclampsia? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Assist Reprod Genet.*2016;33:855–863.
49. McGinnis R, Steinhorsdottir V, Williams NO, Thorleifsson G, Shooter S, Hjartardottir S. Variants in the Fetal Genome near FLT1 Are Associated with Risk of Preeclampsia. *Nat Genet*; 2017;49:1255–1260
4. 50. Martin A., Krishna I., Martina B., Samuel A. Can the Quantity of Cell-Free Fetal DNA Predict Preeclampsia: A Systematic Review. *Prenat Diagn*; 2014;34:685–691.
51. Black KD, Horowitz JA. Inflammatory Markers and Preeclampsia: A Systematic Review. *Nurs Res*; 2018;67:242–251.
4. 52. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, Zamora J, Thilaganathan B, Illanes SE. First-Trimester Uterine Artery Doppler and Adverse Pregnancy Outcome: A Meta-Analysis Involving 55,974 Women. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 2014;43:500–507.
53. Al-Rubaie Z, Askie LM, Ray JG, Hudson HM, Lord SJ. The Performance of Risk Prediction Models for Pre-Eclampsia Using Routinely Collected Maternal Characteristics and Comparison with Models That Include Specialised Tests and with Clinical Guideline Decision Rules: A Systematic Review. *BJOG*; 2016;123:1441–1452.
54. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratnam S, Magee LA, de Groot CM, Hofmeyr GJ. Pre-Eclampsia. *Lancet*; 2016;387:999–1011.
4. 55. National Guideline Alliance (UK) Hypertension in Pregnancy: Diagnosis and Management (NG133) последњи пут посећено 13-08-2024.
56. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet Agents for Prevention of Pre-Eclampsia: A Meta-Analysis of Individual Patient Data. *Lancet*; 2007;369:1791–1798.
57. Arain N, Mirza WA, Aslam M. Review-Vitamin D and the Prevention of Preeclampsia: A Systematic Review. *Pak J Pharm; Sci.*2015;28:1015–1021.

58. Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, Mathai M, Ali MM, Zavaleta N. World Health Organization Randomized Trial of Calcium Supplementation among Low Calcium Intake Pregnant Women. *Am J Obstet Gynecol*; 2006;194:639–649.
59. ⁵ Dodd JM, Mcleod A, Windrim RC, Kingdom J. Antithrombotic Therapy for Improving Maternal or Infant Health Outcomes in Women Considered at Risk of Placental Dysfunction. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013.45-66.
60. Tenorio MB, Ferreira RC, Moura FA, Bueno NB, Goulart MF, Oliveira AM. Oral Antioxidant Therapy for Prevention and Treatment of Preeclampsia: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutr Metab Cardiovasc.Dis.*2018;28:865–876.
61. Wen SW, White RR, Rybak N, Gaudet LM, Robson S, Hague W. Effect of High Dose Folic Acid Supplementation in Pregnancy on Pre-Eclampsia (FACT): Double Blind, Phase III, Randomised Controlled, International, Multicentre Trial. *BMJ*; 2018;362:k3478.
62. Dodd JM, Mcleod A, Windrim RC, Kingdom J. Antithrombotic Therapy for Improving Maternal or Infant Health Outcomes in Women Considered at Risk of Placental Dysfunction. *Cochrane Database Syst. Rev*; 2013: 34-56.
63. Camarena Pulido EE, Garcia Benavides L, Panduro Baron JG, Pascoe Gonzalez S, Madrigal Saray AJ, Garcia Padilla FE. Efficacy of L-Arginine for Preventing Preeclampsia in High-Risk Pregnancies: A Double-Blind, Randomized, Clinical Trial. *Hypertens Pregnancy*; 2016;35:217–225.
64. North RA, McCowan LME, Dekker GA, Poston L, Chan EHY, Stewart W. Clinical Risk Prediction for Pre-Eclampsia in Nulliparous Women: Development of Model in International Prospective Cohort. *BMJ*; 2011;342:d1875.
65. Dodd JM, Turnbull D, McPhee AJ, Deussen AR, Grivell RM, Yelland LN, Crowther CA, Wittert G, Owens JA, Robinson JS. Antenatal Lifestyle Advice for Women Who Are Overweight or Obese: LIMIT Randomised Trial. *BMJ*.2014;348:g1285.
66. Conde-Agudelo A, Althabe F, Belizan JM, Kafury-Goeta AC. Cigarette Smoking during Pregnancy and Risk of Preeclampsia: A Systematic Review. *Am. J. Obstet. Gynecol*; 1999;181:1026–1035.
67. Gomez-Arango L. F., Barrett H. L., McIntyre H. D., Callaway L. K., Morrison M., Dekker Nitert M., et al.(2016a). Increased systolic and diastolic blood pressure is associated with altered gut microbiota composition and butyrate production in early pregnancy. *Hypertension* 68, 974–981.
68. Holmes E, Loo RL, Stamler J, Bictash M, Yap IK, Chan Q. Human metabolic phenotype diversity and its association with diet and blood pressure. *Nature* 2008; 453, 396–400.
69. Schiering C, Wincent E, Metidji A, Iseppon A, Li Y, Potocnik AJ. Feedback control of AHR signalling regulates intestinal immunity. *Nature* 2017; 542,

242–245.

70. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, Spor A, Laitinen K, Backhed HK. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell* 2012; 150, 470–480.
71. Laresgoiti-Servitje E. A leading role for the immune system in the pathophysiology of preeclampsia. *J. Leukoc. Biol* 2013; 94, 247–257.
72. Anto EO, Roberts P, Coall D, Turpin CA, Adua E, Wang Y. Integration of suboptimal health status evaluation as a criterion for prediction of preeclampsia is strongly recommended for healthcare management in pregnancy: a prospective cohort study in a Ghanaian population. *EPMA J.* 2019 Aug 5;10(3):211-226.
73. Ephraim RK, Osakunor DN, Denkyira SW, Eshun H, Amoah S, Anto EO. Serum calcium and magnesium levels in women presenting with pre-eclampsia and pregnancy-induced hypertension: a case-control study in the Cape Coast metropolis, Ghana. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:390.
74. Djagbletey R, Darkwa EO, de Graft-Johnson PK, DAY S, Essuman R, Aryee G. Serum calcium and magnesium levels in normal Ghanaian pregnant women: a comparative cross-sectional study. *Open Access Macedonian J Med Sci.* 2018;6(11):2006–11.
75. Ephraim RK, Osakunor DN, Denkyira SW, Eshun H, Amoah S, Anto EO. Serum calcium and magnesium levels in women presenting with pre-eclampsia and pregnancy-induced hypertension: a case-control study in the Cape Coast metropolis, Ghana. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:390.
76. Guo X, Xu L, Huang J, Zhao M. Case-control study on serum calcium and magnesium levels in women presenting with preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;20(14):390.
77. Valdiviezo C, Garovic VD, Ouyang P. Preeclampsia and hypertensive disease in pregnancy: Their contributions to cardiovascular risk. *Clin Cardiol.* 2012;35:160–165.
78. Elias-Smale SE, Günal A, Maas AHEM. Gynecardiology: Distinct patterns of ischemic heart disease in middle-aged women. *Maturitas.* 2015;81:348–352.
79. Thombre MK, Talge NM, Holzman C. Association between pre-pregnancy depression/anxiety symptoms and hypertensive disorders of pregnancy. *J Womens Health (Larchmt).* 2015 Mar;24(3):228-36.
80. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013 Nov;122(5):1122-1131.
81. Alese MO, Moodley J, Naicker T. Preeclampsia and HELLP syndrome, the role of the liver. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021 Jan;34(1):117-123.

82. Bell MJ. A historical overview of preeclampsia-eclampsia. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2010 Sep-Oct;39(5):510-8
83. Xiong X, Fraser WD. Impact of pregnancy-induced hypertension on birthweight by gestational age. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2004 May;18(3):186-91.
84. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol*. 2012 Feb;36(1):56-9.
85. Shahul S, Tung A, Minhaj M, Nizamuddin J, Wenger J, Mahmood E et al. Racial Disparities in Comorbidities, Complications, and Maternal and Fetal Outcomes in Women With Preeclampsia/eclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2015 Nov;34(4):506-515.
86. Zhang J, Meikle S, Trumble A. Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States. *Hypertens Pregnancy*. 2003;22(2):203-12.
87. Ananth CV, Keyes KM, Wapner RJ. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. *BMJ*. 2013; 56-61.
88. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Dec;209(6):544
89. Harmon AC, Cornelius DC, Amaral LM, Faulkner JL, Cunningham MW Jr, Wallace K, et al. The role of inflammation in the pathology of preeclampsia. *Clin Sci (Lond)*. 2016 Mar;130(6):409-19.
90. Long W, Shi Z, Fan S, Liu L, Lu Y, Guo X et al. Association of maternal KIR and fetal HLA-C genes with the risk of preeclampsia in the Chinese Han population. *Placenta*. 2015 Apr;36(4):433-7.
91. Januar V, Desoye G, Novakovic B, Cvitic S, Saffery R. Epigenetic regulation of human placental function and pregnancy outcome: considerations for causal inference. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Oct;213(4 Suppl):S182-96.
92. Kanasaki K, Palmsten K, Sugimoto H, Ahmad S, Hamano Y, Xie L. Deficiency in catechol-O-methyltransferase and 2-methoxyoestradiol is associated with pre-eclampsia. *Nature*. 2008 Jun 19;453(7198):1117-21
93. Zhao H, Wong RJ, Kalish FS, Nayak NR, Stevenson DK. Effect of heme oxygenase-1 deficiency on placental development. *Placenta*. 2009 Oct;30(10):861-8.
94. Schoots MH, Gordijn SJ, Scherjon SA, van Goor H, Hillebrands JL. Oxidative stress in placental pathology. *Placenta*. 2018 Sep;69:153-161.

95. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014; 34-45.
96. Roos N, Kieler H, Sahlin L, Ekman-Ordeberg G, Falconer H, Stephansson O. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: population based cohort study. *BMJ*. 2011; 55-67.
97. Leslie K, Thilaganathan B, Papageorgiou A. Early prediction and prevention of pre-eclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011 Jun;25(3):343-54.
98. Bilano VL, Ota E, Ganchimeg T, Mori R, Souza JP. Risk factors of pre-eclampsia/eclampsia and its adverse outcomes in low- and middle-income countries: a WHO secondary analysis. *PLoS One*. 2014 Mar 21;9(3):34.
99. Saftlas AF, Levine RJ, Klebanoff MA, et al. Abortion, changed paternity, and risk of preeclampsia in nulliparous women. *Am J Epidemiol*. 2003;157(12):1108–14.
100. <https://www.fetalmedicine.org> последњи пут посећено 13-08-2024-године
101. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by the thiobarbituric acid reaction. *Anal. Biochem*. 1979; 95, 351–358.
102. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper, PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite and [15 N] nitrate in biological fluids. *Anal. Biochem*. 1982; 126, 131–138.
103. Auclair C, Voisin E. Nitroblue Tetrazolium Reductionin: Handbook of Methods for Oxygen Radical Research; Greenvald, R.A., Ed.; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 1985; pp. 123–132.
104. Pick E, Keisari Y. A simple colorimetric method for the measurement of hydrogen peroxide produced by cells in culture. *J. Immunol. Methods* 1980; 38, 161–170.
105. Beutler E. Superoxide dismutase. In: Beutler E (ed) *Red cell metabolism: a manual of biochemical methods*, 3rd edn. Grune & Stratton, New York, 1984; pp 83-85
106. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol* 1984; 105:121-126.
107. Beutler E. Reduced glutathione (GSH). In: Beutler E (ed) *Red cell metabolism: a manual of biochemical methods*, 2nd edn. Grune & Stratton, New York, 1975; pp 112-114
108. Yan YX, Liu YQ, Li M, Hu PF, Guo AM, Yang XH, Qiu JJ, Yang SS, Shen J,

- Zhang LP, Wang W. Development and evaluation of a questionnaire for measuring suboptimal health status in urban Chinese. *J Epidemiol.* 2009;19(6):333-41.
109. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133> последњи пут посећено 14-08-2024- године
 110. Cruickshank T, MacDonald TM, Walker SP, Keenan E, Dane K, Middleton A, Kyritsis V, Myers J, Cluver C, Hastie R, Bergman L. Circulating growth differentiation factor 15 is increased preceding preeclampsia diagnosis: implications as a disease biomarker. *Journal of the American Heart Association.* 2021 Aug 17;10(16):e020302.
 111. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res.* 2019 Mar 29;124(7):1094-1112.
 112. Mütze S, Rudnik-Schöneborn S, Zerres K, Rath W. Genes and the preeclampsia syndrome. *J Perinat Med.* 2008;36(1):38-58.
 113. Correa PJ, Palmeiro Y, Soto MJ, Ugarte C, Illanes SE. Etiopathogenesis, prediction, and prevention of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2016 Aug;35(3):280-94.
 114. Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, Estrada-Gutierrez G, Koga K, Francisco RPV et al. Pre-eclampsia. *Nat Rev Dis Primers.* 2023 Feb 16;9(1):8.
 115. Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2020 Aug;226(2).
 116. Ma'ayeh M, Costantine MM. Prevention of preeclampsia. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* [Internet]. 2020 Oct 1;25(529).
 117. Omotayo MO, Dickin KL, O'Brien KO, Neufeld LM, De Regil LM, Stoltzfus RJ. Calcium Supplementation to Prevent Preeclampsia: Translating Guidelines into Practice in Low-Income Countries. *Adv Nutr.* 2016 Mar 15;7(2):275-8.
 118. Costantine MM, Cleary K; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Obstetric–Fetal Pharmacology Research Units Network*. Pravastatin for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women. *Obstet Gynecol.* 2013 Feb;121(2 Pt 1):349-353.
 119. Moghaddas Sani H, Zununi Vahed S, Ardalan M. Preeclampsia: A close look at renal dysfunction. *Biomed Pharmacother.* 2019 Jan;109:408-416

120. Sciscione AC, Ivester T, Largoza M, Manley J, Shlossman P, Colmorgen GH. Acute pulmonary edema in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003 Mar;101(3):511-5.
121. Adekomi AD, Moodley J, Naicker T. Neuropathological complications associated with hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertens Pregnancy.* 2019 Aug;38(3):171-175.
122. Kalafat E, Sukur YE, Abdi A, Thilaganathan B, Khalil A. Metformin for prevention of hypertensive disorders of pregnancy in women with gestational diabetes or obesity: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(6):706-714.
123. Vaught AJ, Kovell LC, Szymanski LM, Mayer SA, Seifert SM, Vaidya D. Acute Cardiac Effects of Severe Pre-Eclampsia. *Journal of the American College of Cardiology [Internet].* 2018 Jul 72(1):1–11.
124. Adorno M, Maher-Griffiths C, Grush Abadie HR. HELLP Syndrome. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2022 Sep;34(3):277-288.
125. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2010 Aug 21;376(9741):631-44
126. Peraçoli JC, Borges VTM, Ramos JGL, Cavalli RC, Costa SHAM, Oliveira LG et al. Pre-eclampsia/Eclampsia. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2019 May;41(5):318-332. English.
127. Langley-Evans SC. Early life programming of health and disease: The long-term consequences of obesity in pregnancy. *J Hum Nutr Diet.* 2022 Oct;35(5):816-832.
128. Jakab Z. Smoking and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(4):416-417.
129. Dejong K, Olyaei A, Lo JO. Alcohol Use in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2019 Mar;62(1):142-155.
130. Food and Drug Administration Agency. Pregnancy and Lactation Labeling (Drugs) Final Rule. Доступно на: <https://www.fda.gov/drugs/labeling-information-drug-products/pregnancy-and-lactation-labeling-drugs-final-rule>. Последњи пут посећено: 27.04.2023
131. Podymow T, August P. Antihypertensive drugs in pregnancy. *Semin Nephrol.* 2011 Jan;31(1):70-85.
132. Ornoy A, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Antidepressants, Antipsychotics, and Mood Stabilizers in Pregnancy: What Do We Know and How Should We Treat Pregnant Women with Depression. *Birth Defects Res.* 2017 Jul

17;109(12):933-956.

133. Arfman IJ, Wammes-van der Heijden EA, Ter Horst PGJ, Lambrechts DA, Wegner I, Touw DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Women with Epilepsy Before, During, and After Pregnancy. *Clin Pharmacokinet*. 2020 Apr;59(4):427-445.
134. Kalra S, Jawad F. Insulin therapy in pregnancy. *J Pak Med Assoc*. 2016 Sep;66(9 Suppl 1):S48-51.
135. Schneuer FJ, Bower C, Holland AJ, Tasevski V, Jamieson SE, Barker A et al. Maternal first trimester serum levels of free-beta human chorionic gonadotrophin and male genital anomalies. *Hum Reprod*. 2016 Aug;31(8):1895-903.
136. Stenman UH, Alfthan H, Hotakainen K. Human chorionic gonadotropin in cancer. *Clin Biochem*. 2004 Jul;37(7):549-61.
137. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res*. 2019;124(7):1094-1112.
138. Paré E, Parry S, McElrath TF, Pucci D, Newton A, Lim KH. Clinical risk factors for preeclampsia in the 21st century. *Obstet Gynecol*. 2014;124(4):763-770.
139. ¹ Lamminpää R, Vehviläinen-Julkunen K, Gissler M, Heinonen S. Preeclampsia complicated by advanced maternal age: a registry-based study on primiparous women in Finland 1997-2008. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012;12:47.
140. Spradley FT. Metabolic abnormalities and obesity's impact on the risk for developing preeclampsia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2017;312(1):R5-R12.
141. Yang Y, Wu N. Gestational Diabetes Mellitus and Preeclampsia: Correlation and Influencing Factors. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:831297.
142. Spracklen CN, Smith CJ, Saftlas AF, Robinson JG, Ryckman KK. Maternal hyperlipidemia and the risk of preeclampsia: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2014 Aug 15;180(4):346-58.
143. Alston MC, Redman LM, Sones JL. An Overview of Obesity, Cholesterol, and Systemic Inflammation in Preeclampsia. *Nutrients*. 2022;14(10):2087.
144. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG; High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies.

BMJ. 2016;353:i1753

145. Chames MC, Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Sibai BM. Subsequent pregnancy outcome in women with a history of HELLP syndrome at < or = 28 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(6):1504-7; discussion 1507-8
146. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005;330(7491):565
147. Zwertbroek EF, Groen H, Fontanella F, Maggio L, Marchi L, Bilardo CM. Performance of the FMF First-Trimester Preeclampsia-Screening Algorithm in a High-Risk Population in The Netherlands. *Fetal Diagn Ther*. 2021;48(2):103-111
148. ¹ Hantoushzadeh S, Ahangari R, Balaneji SS, Ghamari A, Hashemnejad M, Piri S. Correlation of Fetal Heart Rate, Uterine Artery Pulsatility Index, Pregnancy Associated Plasma Protein-A and Crown-Rump Length in Preeclampsia - a Prospective Cohort Study. *Maedica (Bucur)*. 2023;18(1):50-54.
149. Souka AP, Von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(4):1005-21
150. Tiyyath S, Sirilert S, Sekararathi R, Tongsong T. Association between unexplained thickened nuchal translucency and adverse pregnancy outcomes. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(1):97-101
151. Tsai MS, Lee FK, Cheng CC, Hwa KY, Cheong ML, She BQ. Association between fetal nuchal translucency thickness in first trimester and subsequent gestational hypertension and preeclampsia. *Prenat Diagn*. 2002;22(9):747-51
152. Kalousová M, Muravská A, Zima T. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and preeclampsia. *Adv Clin Chem*. 2014;63:169-209
153. Antsaklis P, Fasoulakis Z, Theodora M, Diakosavvas M, Kontomanolis EN. Association of Low Maternal Pregnancy-associated Plasma Protein A with Adverse Perinatal Outcome. *Cureus*. 2019;11(6):e4912
154. Chau K, Hennessy A, Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia. *J Hum Hypertens*. 2017;31(12):782-786
155. Verlohren S, Brennecke SP, Galindo A, Karumanchi SA, Mirkovic LB, Schlembach D, Stepan H, Vatish M, Zeisler H, Rana S. Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PlGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2022;27:42-50
156. Nwabuobi C, Arlier S, Schatz F, Guzeloglu-Kayisli O, Lockwood CJ,

- Kayisli UA. hCG: Biological Functions and Clinical Applications. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10):20-37.
157. Zhang X, Huangfu Z, Shi F, Xiao Z. Predictive Performance of Serum β -hCG MoM Levels for Preeclampsia Screening: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:619-530.
158. Oancea MD, Costin N, Pop DM, Ciortea R, Mihu D. Evaluation of serum β -hCG and PAPP-A levels in pregnant women at risk of developing preeclampsia. *Clujul Med*. 2013;86(4):347-51.
159. ³ Anto EO, Coall DA, Asiamah EA, Afriyie OO, Addai-Mensah O, Wiafe YA, Owiredu W, Obirikorang C, Annani-Akollor ME, Titiloye NA, Adua E, Acheampong E, Adu EA, Opoku S, Anto AO, Tawiah A, Wang Y, Wang W. Placental lesions and differential expression of pro-and anti-angiogenic growth mediators and oxidative DNA damage marker in placentae of Ghanaian suboptimal and optimal health status pregnant women who later developed preeclampsia. *PLoS One*. 2022 Mar 21;17(3):e0265717.
160. Fishel Bartal M, Sibai BM. Eclampsia in the 21st century. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2S):S1237-S1253.
161. Traore SS, Bo Y, Amoah AN, Khatun P, Kou G, Hu Y, Lyu Q. A meta-analysis of maternal dietary patterns and preeclampsia. *Clinical Nutrition Open Science*. 2021; 40: 15–294
162. Hayes L, McParlin C, Azevedo LB, Jones D, Newham J, Olajide J, McClellan L, Heslehurst N. The Effectiveness of Smoking Cessation, Alcohol Reduction, Diet and Physical Activity Interventions in Improving Maternal and Infant Health Outcomes: A Systematic Review of Meta-Analyses. *Nutrients*. 2021;13(3):1036.

ПРИЛОЗИ

ПРИЛОГ 1.

УПИТНИК ПРОЦЕНЕ СУБОТИМАЛНОГ ЗДРАВСТВЕНОГ СТАТУСА

Анкета је анонимна, на добровољној бази и по принципу самоевалуације. Молим Вас да на свако питање одговорите искрено и потпуно. Хвала Вам на учешћу у истраживању.

Могући одговори (У празно поље допишите број Вашег одговора):

1- Никад или скоро никад

2- Повремено

3- Често

4-Веома често

5- Увек

Колико често сте Ви (Ваш):	1	2	3	4	5
1.Били исцрпљени без значајног повећања Ваше физичке активности					
2.Умор се није могао битно ублажити одмором					
3.Били летаргични при раду					
4.Патили од главобоље					
5.Патили од вртоглавице					
Колико често су Вас (Ваше)					
6.Болеле или биле уморне очи					
7.Боловали од грла					
8.Мишићи или зглобови су Вам били укочени					
9.Имате бол у рамену/струку/врату					
10.Имате осећај тежине у ногама када ходате					
11.Осећате се без даха док мирно седите					
12.Патили од гушења у грудима					
13.Мучило лупање срца					
14.Вам је апетит слаб					
15.Патили од горушице					
16.Патили од мучнине					
17.Нисте могли да трпите хладноћу					
18.Тешко заспали					

19.Имали проблем са буђењем током ноћи					
20.Имали проблем са краткорочним памћењем					
21.Нисте могли брзо да одговорите					
22.Имали потешкоћа са концентрацијом					
23.Били расејани без разлога					
24.Осећали сте се нервозно					
25.Прехладили сте се у последња 3 месеца					

БИОГРАФИЈА

ВАЊА ДИМИТРОВ

Вања Димитров рођена је 09.02.1981. године у Димитровграду. Након основне школе и гимназије које је завршила као одличан ученик и била награђена дипломом „Вук Караџић“, уписала је Медицински факултет Универзитета у Нишу 1999. године и завршила 2006. године, са просечном оценом 9,81 током студирања. Специјалистичке студије из Гинекологије са акушерством на Медицинском факултету у Нишу уписала је 2010. године и завршила 2014. године, одличним успехом и оценом 5 на специјалистичком испиту.

Професионалну каријеру почела је 2007. године као лекар у Дому здравља Димитровград. Обављала је послове изабраног лекара, радила у Дечјем диспанзеру и као лекар консултант у старачком дому. На Одељењу гинекологије и акушерства опште болнице Пирот радила је од 2013. до 2018. године. На Клиници за гинекологију и акушерство Универзитетског клиничког центра у Нишу ради од јула 2018. године, прво на Одељењу гинекологије, а тренутно на Одељењу патологије трудноће. У звање асистента на Катедри за гинекологију и акушерство Медицинског факултета у Нишу изабрана је 2023. године.

На Факултету медицинских наука у Крагујевцу, студијски програм Докторске студије-докторска школа-медицинске науке положила је све планом предвиђене испите просечном оценом 10 и усмени докторски испит. Аутор је већег броја научних радова и стручних саопштења. Била је учесник у више пројеката и члан тимова за акредитацију, протоколе и проверу квалитета рада. Добитник је више стручних признања. Говори енглески, руски и бугарски језик. Удата је и мајка је двоје деце.

Библиографија

1. **Dimitrov V**, Cupic K, Ignjatovic V, Simic I, Vuckovic J, Nikolic Turnic T, Iric-Cupic V. A syndrome of Takotsubo cardiomyopathy induced by acute stress: A case study of broken heart report. *Serb J Exp Clin Research* 2023; doi: 10.2478/sjecd-2023-0035 **M51**
2. **Dimitrov V**, Mikerova M, Reshetnikov V, Mikhailovsky V, Raicevic S, Bolevich S, Jakovljevic V, Nikolic Turnic T. Pregnancy-Associated Plasma Protein-A and Free β -Human Chorionic Gonadotrophin in Relation with Oxidative Stress in Obese Pregnant Women: A Clinical Cross-Sectional Study. *Pathophysiology*. 2024; 31(3):502-513. <https://doi.org/10.3390/pathophysiology31030037> **M23**
3. Nedin Rankovic G, **Dimitrov V**, Cvetanovic M, Krtinic D, Stokanovic D, Jovanovic T, Veljkovic M, Cvetkovic J, Rankovic G. Chloroquine and cinchonine affect rat vascular smooth muscle tonus through calcium channels - in silico and in vitro approaches. *Bratisl Lek Listy*. 2024;125(6):354-359. doi: 10.4149/BLL_2024_53. PMID: 38757591. **M23**
4. Stefanović M, Vukomanović P, Kutlešić R, Trenkić M, **Dimitrov V**, Stefanović A. Asymptomatic Cervical Amputation Caused by Uterine Torsion in a Non-Gravid Woman. *J Clin Med*. 2024 Dec 3;13(23):7356. doi: 10.3390/jcm13237356. PMID: 39685814; PMCID: PMC11642678. **M22**
5. Stefanović M, Vukomanović P, Trenkić M, **Dimitrov V**, Stefanović A,

Milić I. The Quality of Information on TikTok Concerning Intrauterine Devices. *Acta Scientific Women's Health* 6.8 (2024): 37-42. **M54**

6. **Dimitrov V**, Stefanovic M, Cvetanovic V, Nedin Rankovic G, Pop-Trajkovic S, Trenkic M. Cesarean scar ectopic pregnancy-surgical treatment. *Acta Med. Medianae* 2024; doi: 10.5633/amm.2024.0415 **M54**

ОБРАСЦИ

Образац 1

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

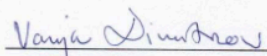
Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

“Развој предикционог модела преeklampсије током првог триместра трудноће-улога биомаркера оксидационог стреса у предикцији преeklampсије” представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

У Крагујевцу, 20-12-2024. године,


потпис аутора

Образац 1 а

(за докторе наука који су одбранили докторску дисертацију
пре успостављања дигиталног репозиторијума)

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Вања Димитров, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

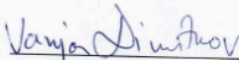
“Развој предикционог модела прееклампсије током првог триместра трудноће-улога биомаркера оксидационог стреса у предикцији прееклампсије”

која је одбрањена на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У Крагујевцу, 20-12-2024. године,


потпис аутора

Образац 2

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ
ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:

“Развој предикционог модела прееклампсије током првог триместра трудноће-улога биомаркера оксидационог стреса у предикцији прееклампсије” истоветне.

У Крагујевцу, 20-12-2024. године,



потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Вања Димитров,

☒ дозвољавам

☐ не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

“Развој предикционог модела прееклампсије током првог триместра трудноће-улога биомаркера оксидационог стреса у предикцији прееклампсије”

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем преузимања.

Овом Изјавом такође

☒ дозвољавам

☐ не дозвољавам¹

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Крагујевцу, 20-12-2024. године,

Vanja Dimitrov
потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>

РАЗВОЈ ПРЕДИКЦИОНОГ МОДЕЛА ПРЕЕКЛАМПСИЈЕ ТОКОМ ПРВОГ ТРИМЕСТРА ТРУДНОЋЕ-УЛОГА БИОМАРКЕРА ОКСИДАЦИОНОГ СТРЕСА У ПРЕДИКЦИЈИ ПРЕЕКЛАМПСИЈЕ

ORIGINALITY REPORT

3%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	www.mdpi.com Internet	188 words — 1%
2	acikbilim.yok.gov.tr Internet	172 words — 1%
3	www.wjgnet.com Internet	159 words — 1%
4	pmc.ncbi.nlm.nih.gov Internet	154 words — 1%
5	www.thelancet.com Internet	146 words — 1%

EXCLUDE QUOTES OFF
EXCLUDE BIBLIOGRAPHY OFF

EXCLUDE SOURCES < 1%
EXCLUDE MATCHES < 9 WORDS