

**УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ – ШТИП
ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ**

**ЗНАЧЕЊЕТО НА ПЕРИНАТАЛНИОТ СКРИНИНГ НА
СЕРУМСКИТЕ БИОМАРКЕРИ ОД *QUADRUPLE TEST*-ОТ И
ФЕТО-ПЛАЦЕНТАРНАТА ЕДИНИЦА ВО ПРЕДВИДУВАЊЕ
НА ПЕРИНАТАЛНИОТ РИЗИК И ИСХОДОТ ОД
БРЕМЕНОСТА**

- докторска дисертација -

**Ментор:
Проф. д-р Невенка Величкова**

**Кандидат:
д-р Пранвера Изаири
број на индекс: 31120**

**Штип
Декември, 2021**

Комисија за оценка и одбрана

Претседател: Проф. д-р Глигор Димитров
УГД - Штип

Член: Проф. д-р Невенка Величкова
УГД - Штип

Член: Проф. д-р Марјан Стојовски
УКИМ – Скопје

Член: Проф. д-р Ѓорѓи Бабушку
УГД - Штип

Член: Проф. д-р Милка Здравковска
УГД - Штип

За докторска дисертација:

Интерен ментор: Проф. д-р Невенка Величкова
УГД - Штип

Екстерен ментор: Проф. д-р Марјан Стојовски
УКИМ - Скопје

Научно поле: Гинекологија и акушерство

Научна област: Медицински науки

Датум на одбрана: 27.12.2021

***На моите прекрасни родители, кои преку пример ме научија да
го сочувам тоа што не се купува
- семејството***

Благодарност

Посебна благодарност и почит до мојата менторка, Проф. д-р Невенка Величкова за нејзината целосна посветеност, поддршка, помош и достапност во секое време, за нејзините конструктивни забелешки и сугестии во насока на развивање на мојот научно-истражувачки пристап.

Посебна благодарност до моите професори и членови на Комисија за одбрана на овој докторат, кои со години стојат зад моето професионално усовршување и кои ми дадоа поддршка во мојата секојдневна професионална работа.

Посебна благодарност до Директорот на СБГА “Мајка Тереза” Чаир, Dr sci. Башким Исмаили, кој создаде услови и ги направи достапни за користење сите можни болнички капацитети за реализација на студијата.

Посебна благодарност до Раководителот на Биохемиската лабораторија при СБГА “Мајка Тереза” Чаир, Прим. д-р Снежана Кипровска и целокупниот персонал, кои безусловно одвојуваа време за собирање на примероците крв, испитување и собирање на резултатите кај испитаниците од студијата.

И на крај, посебна благодарност до моите прекрасни деца Веса, Рон и Рина, кои ја разбудија силата во мене која не знаев дека ја имам и без кои оваа работа немаше да има значење и до мојот сопруг Асим, кој направи јас да се чувствувам повеќе јас низ цело ова патешествие и беше моја поддршка кога товарот и улогата во животот стануваа претешки.

Рецензирани и објавени трудови

Izairi, Pranvera and Skeparovska, Kristina and Velickova, Nevenka (2020) The corelation between feto-placental unit, fetal biometry and amniotic fluid in pregnant women with preeclampsia in second trimester. International Journal Knowledge, 38 (4). pp. 685-689. ISSN 1857-923X<https://eprints.ugd.edu.mk/24376/>

Izairi, Pranvera and Velickova, Nevenka (2019) Пренатален скрининг на инхибин А и фето-плацентарна циркулација како предиктори за прееклампсија кај бремени жени во втор триместар. International Journal Knowledge, 35 (4). pp. 1269-1275. ISSN 1857-923X<https://eprints.ugd.edu.mk/23771/>

Izairi, Pranvera and Antovska, Vesna and Skeparovska, Kristina and Velickova, Nevenka (2020) The corelation between feto-placental unit, fetal biometry and amniotic fluid in pregnant women with preeclampsia in second trimester. In: International Medical Congress in Albania, 02-04 Apr 2020, Tirana, Albania<https://eprints.ugd.edu.mk/24375/>

Pranvera Izairi, Nevenka Velickova, Marjan Stojovski, Asim Izairi (2021) The importance of prenatal screening of serum biomarkers of Quadriple test and feto-placental unit in prediction of perinatal risk and pregnancy outcome, Acta Medica Balkanica-International Journal of Medical Sciences-AMBIJMS-accepted, publication in progress.

Pranvera Izairi, Nevenka Velickova (2021) Association of adverse pregnancy outcome with the values of serum biomarkers of Quadriple test, Albanian J Med Health Sci Vol. 57- accepted, publication in progress.

ЗНАЧЕЊЕТО НА ПЕРИНАТАЛНИОТ СКРИНИНГ НА СЕРУМСКИТЕ БИОМАРКЕРИ ОД *QUADRUPLE TEST*-ОТ И ФЕТО-ПЛАЦЕНТАРНАТА ЕДИНИЦА ВО ПРЕДВИДУВАЊЕ НА ПЕРИНАТАЛНИОТ РИЗИК И ИСХОДОТ ОД БРЕМЕНОСТА

Краток извадок

Плацентата и фетоплацентарната циркулација имаат круцијална улога во перинаталниот развој на плодот и исходот од бременоста. Феталната компромитација и промените во утероплацентарниот крвен проток резултираат со утероплацентарна инсуфициенција, односно неповолен исход на бременоста која се манифестира со хипертензија индуцирана со бременост, прееклампсија, интраутерин застој во растот на плодот (*IUGR*) и /или плод, мал за гестациската старост. Сите овие промени може да доведуваат до предвремено породување. **Цел** на оваа студија или истражување е да се направи пренатален скрининг и корелација на серумските биомаркери од *Quadruple test*-от и фето-плацентарната единица во вториот триместар од бременоста, како можни предиктори за рано дијагностицирање на евентуален неповолен перинатален исход или ризична бременост. **Материјал и метод:** Студијата е реализирана во Специјална болница за гинекологија и акушерство „Мајка Тереза“ - Скопје, во период од ноември 2019 до јуни 2021 г. Истата има кохортен проспективен карактер и во неа се вклучени 673 бремени жени, помеѓу 18 и 23.6 гестациска недела, следени и мониторирано до породување. Следени се вредностите на серумските биомаркери од *Quadruple test*-от, феталната биометрија, количество на околуплодова вода, зрелост и волумен на постелка, како и *PI* и *RI* aa. *uterinae* и *a. umbilicalis*, како и мокрачна киселина, креатинин и уреа во мајчиниот серум, гестациската недела и телесните мерки на плодот при породување. **Статистичка обработка:** Спроведена е компаративна анализа на мајчините карактеристики кај испитуваната и контролната група, варијаблите кои сигнификантно асоцираат со неповолен исход на бременоста, валидноста на дијагностичките тестови за

неповолен исход на бременоста и на крај се следеа перформансите на тестовите.

Резултати: Од сите 673 испитанички, 523 односно 77.7% имаа поволен исход на бременоста и ја сочинуваа контролната група (КГ), додека кај 150 односно 22.3% бремени жени, исходот на бременоста беше неповолен и тие ја сочинуваа испитуваната група (ИГ). Од ИГ, 48 (7.13%) имаа прееклампсија (PE), 32 (4.75%) имаа PIH (хипертензија индуцирана со бременост), 20 (2.97%) имаа SGA (плод мал за гестациската возраст), и 50 (7.43%) имаа IUGR (интраутерин застој во раст на плодот). **Дискусија:** Почестиот наод на зголемени вредности на *Inhibin A* кај бремените жени со неповолен исход наспроти оние со поволен исход на бременоста и статистички се потврди како сигнификантен, додека вредностите на *HCG* беа сигнификантно повисоки во групата со прееклампсија. Потоа, бремените жени со прееклампсија значајно почесто од бремените жени од контролата имаа зголемени серумски вредности на *AFP* и не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во медијалните вредности на *unconjugated Estriol* во 4-те испитувани групи споредено со КГ. Во нашата студија се потврди хипотезата дека волуменот на постелката при скрининг во вториот триместар е значаен за исходот на бременоста, како и протоците низ утерините и умбиликалната артерија. **Заклучок:** Вредноста на *Inhibin A* како поединечен маркер за неповолен исход на бременоста се покажа како најдобар предиктор, додека комбинацијата на биомаркерите од *Quadruple test*-от и протоците низ утерините артерии во вториот триместар од бременоста, како комбиниран модел претставува тест со најдобра диференцирачка способност на бремени жени со неповолен и поволен исход на бременоста.

Клучни зборови: скрининг во втор триместар, перинатален развој, биомаркери, утероплацентарна инсуфициенција.

The importance of prenatal screening of serum biomarkers of *Quadriple* test and feto-placental unit in prediction of perinatal risk and pregnancy outcome

Abstract

Placenta and feto-placental circulation have a crucial role in perinatal development of fetus and the perinatal outcome. Fetal compromise and the changes of uteroplacental blood flow lead to utero-placental insufficiency, respectively to poor pregnancy outcome which will be manifested by pregnancy induced hypertension, preeclampsia, intrauterine growth retardation or/and small for gestation age fetus. All this conditions can result with preterm birth. **Aim** of this study or research is to do a prenatal screening and a correlation of serum biomarkers from Quadriple test and feto-placental unit, in the second trimester of pregnancy, as possible predictors for early diagnosis of eventual unfavorable perinatal outcome or risky pregnancy. **Material and method** This study is realized in a Special Hospital for Gynecology and Obstetrics "Mother Theresa", Skopje, during the period from November 2019 to June 2021. It has a cohort study and includes 673 pregnant women, between 18-23.6 gestational weeks, followed up and monitored till delivery. There are followed up the values of serum biomarkers from Quadriple test, fetal biometry, quantity of amniotic fluid, placental maturity and volume, and Pi and RI of aa uterinae and a. umbilicalis, as well as acidum uricum, creatinine and urea in maternal serum, gestational week and bodily measures of the fetus in delivery. **Statistical processing** It was conducted a statistical analysis of maternal characteristics in examined and control group, there were determined the variables which significantly associate with poor pregnancy outcome, validity of diagnostic tests for poor pregnancy outcome and in the end were followed performances of the test. **Results** From 673 respondents, 523 that is 77.7% had favorable pregnancy outcome and made up the control group, while in 150 that is 22.3% of pregnant women the pregnancy outcome was unfavorable and they made up the examined group. From examined group, 48 (7.13%) had preeclampsia, 32 (4.75%) had pregnancy induced hypertension, 20 (2.97%) had fetus small for gestational age, and 50 (7.43%) had intrauterine growth retardation. **Discussion** More common findings of high values of Inhibin A in pregnant women with poor outcome, versus those with

favorable outcome, statistically was confirmed as significant, while HCG values were significantly higher in group with preeclampsia. Pregnant women with preeclampsia significantly more often than pregnant women from control group had higher values of serum AFP, and it wasn't found significantly statistical difference in medial values of unconjugated Estriol in four examined groups compared to control group. In our study was confirmed the hypothesis that the placental volume by screening in second trimester is important for pregnancy outcome, as well as the flows in uterine and umbilical arteries. **Conclusion** Inhibin A value as a single marker for poor pregnancy outcome was found as the best predictor, while the combination of biomarkers from Quadriple test and the uterine arteries flow in the second trimester of pregnancy, as a combined model, represented the best differentiation ability test for pregnant women with poor and favorable pregnancy outcome.

Key words: screening in the second trimester, perinatal development, biomarkers, utero-placental insufficiency.

Содржина

1. Вовед.....	1
1.1 Биомаркери.....	1
1.2 Quadriple test.....	2
1.2.1 Inhibin A.....	3
1.2.2 HCG.....	4
1.2.3 AFP.....	5
1.2.4 uEstriol.....	7
1.2.5 Биомаркери од Quadriple test-от и предикција на неповолен исход на бременоста.....	7
1.3 Постелка.....	8
1.3.1 Создавање на постелка.....	9
1.3.2 Градба на постелка.....	10
1.3.3 Функција на постелка.....	13
1.3.4 Ултразвучна проценка на матурација на постелка.....	15
1.3.5 Волумен на постелка.....	16
1.3.6 Промени на постелка и исход на бременост.....	17
1.4 Папочна врвца.....	18
1.5 Околуплодова вода	19
1.6 Ултразвучен преглед на плодот во втор триместар од бременоста.....	20
1.6.1 Фетална биометрија.....	21
1.6.2 Ултразвучна проценка на околуплодова вода.....	21
1.6.3 Ултразвучно одредување на доплери во фетоплацентарната циркулација.....	23
1.6.4 Фето-плацентарната единица и предикција на перинаталниот исход.....	26
1.7 Перинатален ризик.....	27
1.7.1 Прееклампсија.....	28
1.7.2 Хипертензија индуцирана со бременост.....	29
1.7.3 Интраутерин застој во раст на плодот.....	30
1.7.4 Плод мал за гестациската старост (SGA).....	31
1.7.5 Предвремено раѓање.....	32
2. Мотив на студијата.....	33
3. Цел на студијата.....	34
4. Материјал и метод.....	35
4.1 Дизајн на студија.....	35
4.2 Протокол за работа.....	35
4.3 Обработка на резултати.....	38
4.4 Статистичка анализа на резултати.....	39
5. Резултати.....	40
5.1 Компаративна анализа на неповолен и поволен исход од бременоста.....	41
5.2 Компаративна анализа на испитувана и контролна група.....	57
5.3 Корелации во испитувана група.....	86

5.4	Предикција за неповолен исход на бременоста.....	89
5.5	Валидност на дијагностичките тестови.....	90
6.	Дискусија.....	118
6.1	Поврзаноста на <i>Inhibin A</i> со неповолниот исход на бременоста.....	118
6.2	Поврзаноста на <i>HCG</i> со неповолен исход на бременоста.....	120
6.3	Поврзаноста на <i>AFP</i> и неповолниот исход на бременоста.....	121
6.4	Поврзаноста на <i>uEstriol</i> и неповолниот исход на бременоста.....	122
6.5	Комбинација на биомаркери.....	123
6.6	Фетална биометрија во втор триместар и предикција на исходот на бременоста.....	123
6.7	Поврзаноста на волуменот на постелката и исходот на бременоста.....	124
6.8	<i>A. umbilicalis</i> и исходот на бременоста.....	124
6.9	<i>A. uterine</i> и исходот на бременоста.....	125
6.10	Корелација на серумските биомаркери и фето-плацентарната единица.....	126
6.11	Комбинација на одредени параметри во предикција на неповолен исход на бременоста.....	127
7.	Заклучоци.....	128
8.	Литература.....	136

Препораки кои произлегуваат од студијата

Предности и недостатоци на студијата и импликации за идните истражувања

1. Вовед

Пренаталниот скрининг и пренаталната дијагностика се составни делови на пренаталното тестирање кои имаат за цел откривање на промени кај плодот и мајката, во текот на бременоста. Пренаталниот скрининг е фокусиран во детектирање на промени или патологии со помош на прифатливи и неинвазивни методи. Најчести скрининг процедури се рутинските ултразвучни прегледи, крвни анализи, редовно мерење на крвен притисок кај бремени жени со цел редуцирање односно целосно елиминирање на овие компликации и/или болести во текот на бременоста како и непотребно подlegнување на инвазивни процедури. Постојат неколку скрининг тестови кои се базираат на следење на ултразвучни параметри и концентрации на одредени биомаркери во организмот, D'Alton (2005).

Протеоматските студии кои во основа се базираат на следење или идентификација на одредени протеински биомаркери (протеини кои се ослободуваат од страна на фетусот во мајчиниот крвоток), се особено важни во делот на неинвазивната пренатална дијагностика. Kolialexi (2011).

1.1 Биомаркери

Во последно време со развојот на геномиката и молекуларната биологија како наука, во истражувањата се повеќе се вклучуваат различни видови на биомаркери, кои како предиктори би можеле да укажат на одредена патологија или болест во организмот. Карактеристично за еден биомаркер е објективно да може да се измери или евалуира и истиот да претставува индикатор за нормален или патолошки процес или фармалошки одговор на одреден терапевтски третман. Врз основа на нивната употреба во различни стадиуми на болестите, биомаркерите може да се поделат во пет категории: 1) претходнички биомаркери за препознавање на ризик за развој на одредена болест, 2) скрининг биомаркери за скрининг на супклинички болести, 3) дијагностички биомаркери кои ќе можат да ја препознаат постоечка болест, 4) стадиумски биомаркери кои можат да ја одредат тежината на болеста и 5) прогностички биомаркери кои можат да го предвидат исходот на болеста, вклучувајќи рекурентност, одговор на терапија и

следење на ефикасноста на терапијата, Chen X. (2011). Биомаркерите, всушност се специфични супстанции или индикатори кои можат да бидат детектирани и квантитативно измерени во хуман биолошки материјал или медиум (крв, серум, урина, фецес, плунка и др), FDA-NIH (2017).

Биохемиските маркери како индикатори започнале да се применуваат во истражувања и испитувања на генетски малформации во 80-те и 90-те години од минатиот век. На почетокот, овие тестови се употребувале само во истражувања кај бремени жени со ризик за појава на дефекти на неуралната туба и анатомски малформации на плодот, при појава на анеуплоидии и компликации кои може да се јават во третиот триместар од бременоста Öztürk (2014).

Биомаркерите кои ќе бидат вклучени во истражувањата треба да ги исполнуваат следниве критериуми:

- да имаат релативно висока концентрација во ткивото кое се анализира, но, да отсутствуваат или да се во мала концентрација во останатите ткива;
- да имаат добра субцелуларна распределба, (при појава на одредени патофизиолошки состојби во организмот брзо да навлегуваат и да се задржуваат во циркулацијата на организмот со цел истите да бидат мониторирани);
- да можат квалитативно и квантитативно да се мерат со помош на сензитивни лабораториско-аналитички методи;
- да имаат докажани *cut-off* вредности, со што би се корелирала и следела нивната концентрација и промена.

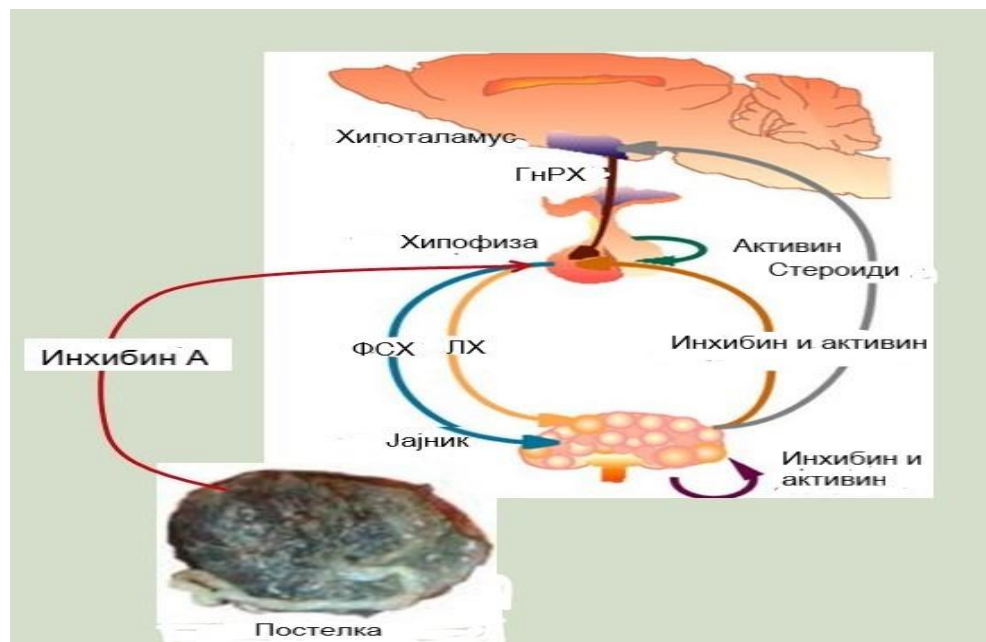
1.2 Quadriple test

Quadriple test-от е серумски скрининг тест кој за првпат е употребен во 1996 г. како пренатален скрининг тест за *Down syndrome*. Во основа, тестот се базира на следење или евалуација на четири серумски биомаркери *Inhibin A*, *Alpha-fetoprotein (AFP)*, *Human chorionic gonadotropin (hCG)*, *unconjugated Estriol (uE3)*. Благодарейќи на нив се врши интраутерина проценка на бремености со висок ризик. Во оваа студија, биомаркерите од *Quadriple test*-от, пред сè *Inhibin A*, се користат за проценка на перинаталниот исход, како и за предвидување на

Preeclampsia, *PIH*, *IUGR*, *SGA*, односно предвидување на перинатални ризични состојби во тек на бременоста.

1.2.1 *Inhibin A*

Inhibin A е гликоротеински димеричен хормон, кој се состои од алфа и бета субединици, поврзани со дисулфидна врска. За време на бременоста, тој главно се синтетизира и се излучува од страна на синциотиотрофобластот на постелката и истиот е вклучен во регулирање на неколку хормони од локалната плацентарна регулаторна оска, поврзани со ендометријална децидуализација, ембрионална имплантација, пролиферација и диференцијација на трофобластот. Истиот влијае на појава, развивање и одржување на бременоста, т.е влијае на феталниот раст и исходот на бременоста. Нивото на *Inhibin A* го постигнува својот пик во 8-10 гестациска недела. Од 14-30 гестациска недела има релативно стабилно ниво, се покачува во третиот триместар од бременоста а го достигнува своето највисоко ниво за време на породувањето.



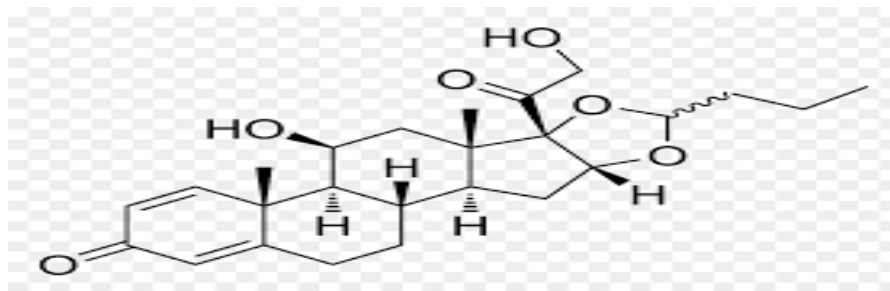
Слика 1. Приказ на оската: хипофиза - инхибин А – постелка
Figure 1. Display of the axle hypophysis – inhibin A - placenta

Претходните студии покажуваат дека најчесто високото ниво на *Inhibin A*, корелира со појава на прееклампија, фетални малформации и рестрикции во растот, Yue (2020).

1.2.2 Хуман хорионгонадотропин

Human chorion gonadotropin (HCG) е хормон кој го создаваат синциотиотрофобластните клетки на постелката за време на бременоста. Овој хормон го стимулира жолтото тело да лачи прогестерон кој е од исклучителна важност за правилен тек на бременоста. Мали количини на HCG се лачат и во хипофизата, хепарот и дебелото црево.

Нивото на HCG може да варира кај жени при нормална бременост. Серумските и уринарните концентрации на HCG растат експоненцијално во првиот триместар од бременоста, додека двојно повеќе се зголемуваат на секои 24 часа во првите 8 недели од бременоста. Пикот е обично околу 10-та гестациска недела, потоа неговото ниво опаѓа до 16-та гестациска недела и се задржува на исто ниво до самиот чин на породување, Betz (2019). HCG освен што го регулира лачењето на прогестеронот, процесот на имплантација и го стимулира клеточниот имунитет, тој истовремено го регулира развивањето на постелката, ангиогенезата и васкулогенезата на истата. Неколку студии сугерираат дека високи и/или ниски вредности на HCG можат да бидат маркер за последователно манифестирање на прееклампија, Barjaktarovic (2019).



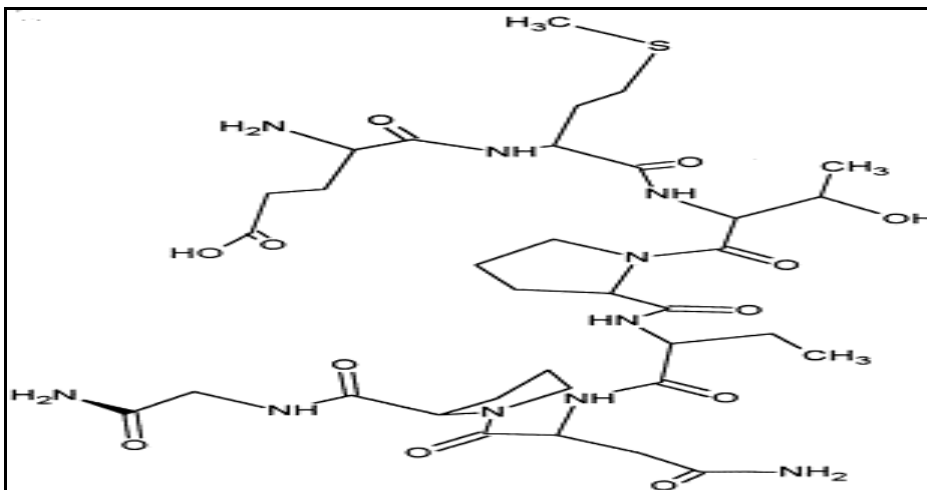
Слика 2. Фигуративен приказ на хемиска формула на хуман хорионгонадотропин

Figure 2. Figurative depiction of chemical formula of human choriongonadotropin

1.2.3 Алфа фето протеин

Alpha fetoprotein (AFP) е онкофетален гликопротеин со специфична тежина од 69kDa. Тој се лачи од ембрионалното жолто кесе (*yolk sacculus*), во вториот месец од бременоста, додека од хепарот и гастроинтестиналниот систем се лачи после третиот месец од бременоста, Kirlangic (2020).

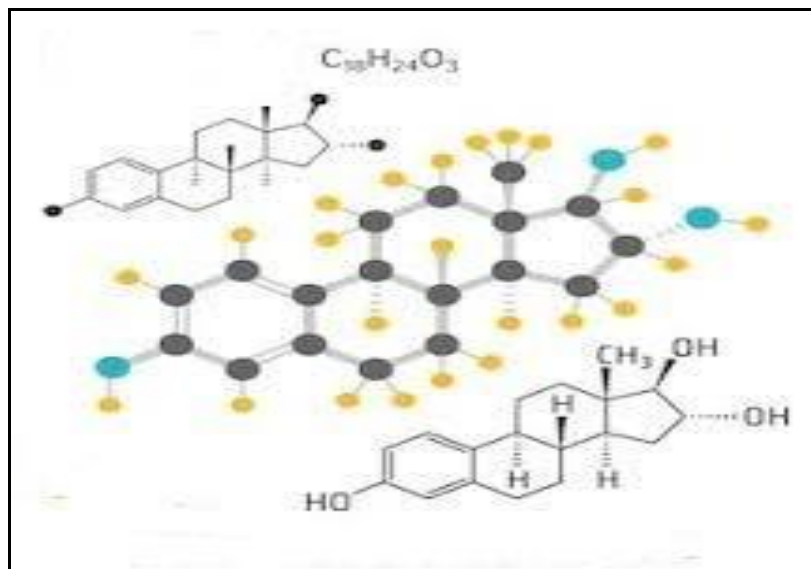
За време на интраутериниот развој на плодот, *AFP* се екскретира во феталната урина и се транспортира до мајчиниот серум по пат на дифузија низ феталните мембрани. Кај бремени жени, нивото на *AFP*, како дел од *Quadruple test*-от, се мери во текот на вториот триместар од бременоста. Пренаталните вредности на *AFP* се зголемуваат од крајот на првиот триместар до 32-та гестациска недела, кога почнуваат да опаѓаат до раѓање на новороденото. Истите достигнуваат многу ниски вредности во првата година од животот. Вредностите на *AFP* кај здрави возрасни лица треба да биде на исклучително ниско ниво. Литературниот преглед на публикации укажува дека во претходните децении, *AFP* исклучиво бил користен како биомаркер за предвидување на фетални вродени аномалии. Најновите публикации и публикациите од последната деценија укажуваат на поврзаност на високи нивоа на *AFP* и/или *HCG* и неповолен антенатален исход, Benn (1996).



Слика 3. Фигуративен приказ на хемиска формула на Алфа фетопротеин
Figure 3. Figurative depiction of chemical formula of Alpha fetoprotei

1.2.4 Неконјугиран естриол

Естрогените хормони се вклучени во создавање и одржување на герминативните клетки и правилен тек на бременоста.. Естриолот, во најголема мера се создава со конверзија на естрадиол, а еден мал дел и од 16 α -метаболитот на естрон. Естронот и естрадиолот може да конвертираат еден во друг и да се инактивираат со хидроксилација и конјугација. Во период на бременоста, естриолот станува доминантен естроген, кој потекнува од адреналните жлезди и тоа, преку конвертирање на дехидроепиандростерон-сулфатот. Процесот се одвива во постелката, а естрогенот како неконјугиран поминува преку дифузија во мајчиниот крвоток од каде може да се мери. Полуживотот на неконјугираниот естриол (*uEstriol*) во мајчиниот крвоток изнесува 20-30 минути. Нивото на естриол се зголемува за време на бременоста, а достигнува пик за време на породување. Токму концентрациите на овие биомаркери (*AFP*, *HCG* и *uEstriol*) можат да бидат валидни предиктори за неповолниот исход на бременоста, Yaron (1999).



Слика 4. Фигуративен приказ на хемиска формула на естриол
Figure 4. Figurative depiction of chemical formula of Estriol

1.2.5 Биомаркери од *Quadruple test*-от и предикција на неповолен исход на бременоста

Неколку студии досега укажуваат дека биохемиските маркери како што се *Inhibin A*, *Alfa feto protein*, *Human choriongonadotropin*, *unconjugated Estriol* можат да корелираат со неповолниот перинатален исход кај фетуси без анеуплоидија или конгенитална аномалија. Употребата на серумските биомаркери од *Quadruple test*-от за скрининг на фетални аномалии укажува на можната предиктивност и на други перинатални неповолни исходи, односно бремености со висок ризик, како што се прееклампсија, *SGA*, *IUGR* и предвременно раѓање. Неколку студии покажуваат на асоцијација на нивото на одделни биомаркери со стапката на *SGA*, но, повеќето од нив имаат лимитиран број на испитаници, така што сеуште е тешко истите да се имплементираат и во секојдневната рутинска пракса, Boonpiam (2020).

1.3 Постелка

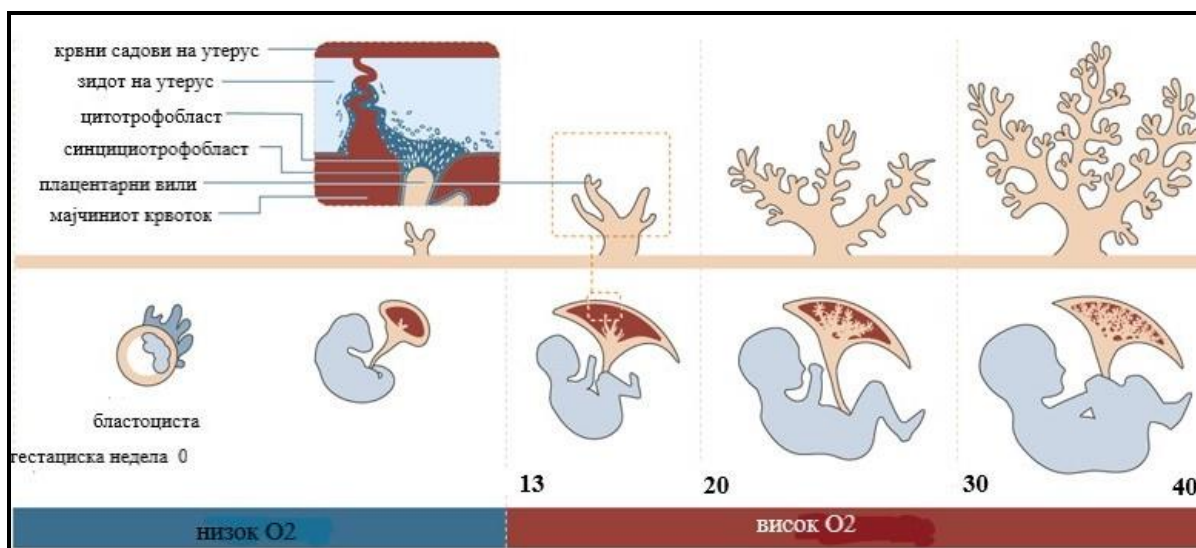
Постелката за време на нејзиното транзиторно постоење, врши физиолошки активности кои подоцна ќе бидат превземени од различни органи, како што се: белите дробови, хепарот, цревата, бубрезите и ендокрините жлезди. Нејзината главна функција е да го снабдува фетусот со кислород и хранливи материи, Burton (2014). Плацентата и фетоплацентарната циркулација имаат круцијална улога во перинаталниот развој на плодот и исходот на бременоста. Феталната компромитација и промените во утероплацентарниот крвен проток резултираат со утероплацентарна инсуфициенција. Плацентата има способност да продуцира голем број на специфични протеини, кои се присутни во мајчиниот серум во различна концентрација во текот на бременоста. Таквите специфични плацентарни супстанции се посебно важни за нормалниот тек на бременоста. Имајќи ги во предвид литературните податоци кои укажуваат на асоцијацијата помеѓу вредностите на серумските протеини во мајчиниот серум и перинатален исход од бременоста, раната предикција на потенцијалната плацентарна инсуфициенција е од посебна важност.

1.3.1 Создавање на постелка

Постелката како најголем фетален орган, се развива рапидно за време на бременоста, истата подлежи на циклични промени во текот на бременоста. Правилниот тек на бременоста најмногу зависи од фетоплацентарната циркулација во целост. Многу често, неадекватности во плацентарното создавање се најчеста причина за неуспешни имплантации и рани абортуси, додека полесните промени во имплантацијата придонесуваат за развој на прееклампсија и интраутерин застој во раст на плодот, Boss (2018).

После првата недела од оплодувањето, бластоцистата делумно е нидирана во стромата на ендометриумот. Трофобластните клетки пролиферираат и се диференцираат во два слоја, синциотиотрофобласт – надворешен повеќејадрен синцицијален слој, и цитотрофобласт – внатрешен еднојадрен клеточен слој. Клетките на цитотрофобластот се делат митотски, мигрираат и се спојуваат со синциотиотрофобластот. Синциотиотрофобластот во текот на бременоста е одговорен за функционалната активност на постелката. Цитотрофобластот ја задржува изразената пролиферативна активност и зема учество во формирање на цитотрофобластната обвивка, која ја прицврстува бластоцистата за ендометриумот.

Во раните стадиуми на бременоста, пролиферацијата е дел од растот на трофобластот, додека покасно е дел од неговото обновување. Мајчината крвна циркулација во постелката се развива на крајот на првиот триместар од бременоста, кога чепот на ендоваскуларниот цитотрофобласт кој го затвара луменот на утероплацентарните артерии се губи, а мајчината крв влегува во интервилозниот простор. Околу 20-тата гестациска недела од бременоста завршува претворањето на спиралните артерии во утероплацентарни крвни садови кои го снабдуваат фетусот со хранливи материи и кислород. Евентуалните промени во развојот на крвните садови на плацентарните ресички резултира со застој во растот на плодот и појава на прееклампсија, Delmis (2014).



www.nichd.nih.gov › research › supported › HPP

Слика 5. Стадиуми на создавање на постелка
Figure 5. The stages of placental creation

Папочната врвца, која учествува во размената на хранливи материи, кислород и крајни продукти на метаболизмот, го поврзува плодот со постелката, додека плодот плива во амнионската течност или гестацискиот сакус. Околу четвртиот или петтиот месец од бременоста, постелката ја препокрива речиси половината од зидот на матката, а потоа почнува да се намалува како што расте фетусот. После раѓањето на плодот, постелката се исфрла од матката (Според US, National Institutes of Health, 2018).

1.3.2 Градба на постелка

Постелката е изградена од два дела: мајчин дел (*pars materna*) и фетален дел (*pars fetalis*). Мајчиниот дел е изграден од базалната плоча, септи на постелката и интервилозен простор. Базалната плоча е изградена од базална децидуа и специфичен *Nitabuch*-ов фибриноид кој го спречува сраснувањето на хорионските ресички длабоко во миометриумот (инвазивна плацентација). Септите (16-20) се граници помеѓу плацентарните делови (котиледони), истите се изградени од лобулуси (околу 80), и во функционална смисла уште се нарекуваат плацентоми. Котиледоните примаат крв од 80-100 мали спирални артерии кои

продираат под висок притисок и во млазови низ базалната плоча во интервилозниот простор. Истите во правилни временски интервали ги снабдуваат бројните ресички со оксигенирана крв. Кога притисокот опаѓа, крвта повторно се враќа од хорионските ресички во базалната плоча, влегува во ендометријалните вени и мајчината циркулација и со тоа завршува еден циклус од утероплацентарната циркулација како битна функција на постелката.



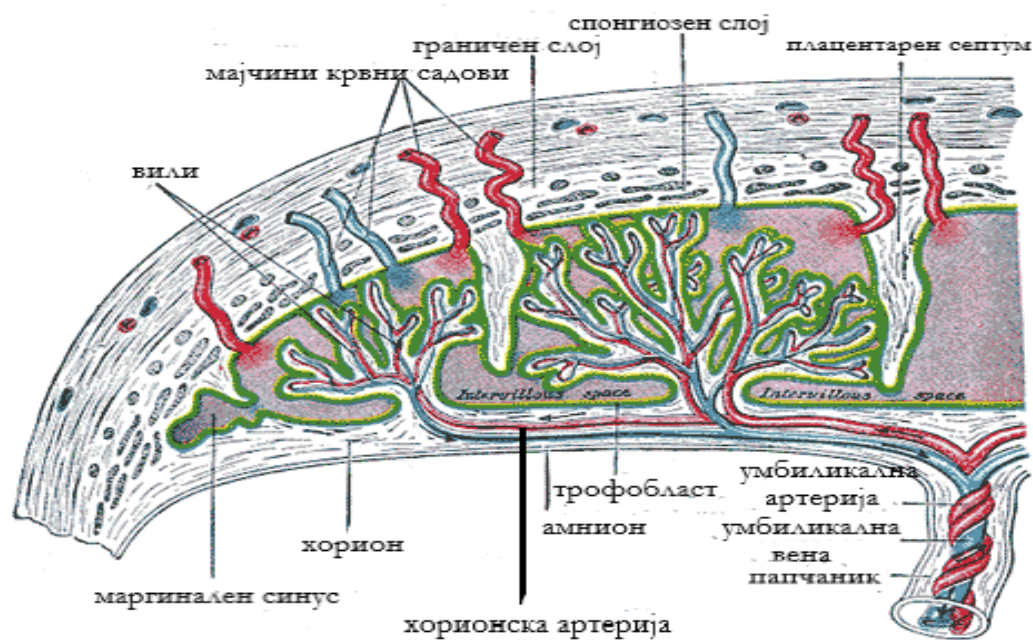
Слика 6. Фигуративен приказ на мајчина страна на постелка
Figure 6. Figurative depiction of maternal side of placenta

Феталната страна на постелката е изградена од хорионската плоча, односно трофобластот кој се состои од надворешната страна (синциотиотрофобласт) и внатрешната страна (цитотрофобласт) или *Langhans*-ов слој на клетки. Од 24 до 25 ден после оплодувањето, овие клетки создаваат хорионски ресички (*villi choriales*), во кои расте мезенхимот и настануваат секундарните ресички, капиларите и терцијарните функционални хорионски ресички. Најголемиот дел од феталната страна на постелката го сочинуваат хорионската плоча (*membrana chorii*) која го препокрива амнионскиот и хорионскиот епител.



Слика 7. Фигуративен приказ на фетална страна на постелка
Figure 7. Figurative depiction of fetal side of placenta

Зрелата постелка има дијаметар од 15-20 цм, дебелина 3-5 цм и тежина од 500-600гр. Рабовите на постелката преминуваат во **воденик**.



dnascience.plos.org

Слика 8. Шематски приказ на градба на постелка
Figure 8. Schematic display of placental construction

Функција на постелката

Основната функција на постелката е респираторна, нутритивна, хормонско-метаболна, имунолошка и екскрециона.

- Респираторната функција на постелката е дефинирана со утероплацентарната циркулација, каде што во интервилозните простори се носи свежа и оксигенирана крв преку т.н хемохорионска мембрана, изградена од: синциотиотрофобласт, цитотрофобласт, базални хорионски ресички, сврзно ткиво и капилари. Оксигенацијата зависи од дебелината на хемохорионската мембрана, волуменот на постелката и количеството крв. Кај состојбите со хронично пушење, хипертензија и тромбофилија, количеството на крв е намалено, а со тоа и оксигенацијата на феталното ткиво што може да резултира со интраутерин застој во раст на плодот;

- Нутритивната функција се однесува на пренос на хранливи материи, битни за интермедијарниот метаболизам на плодот. Различни хранливи материи се пренесуваат на различен начин. Глукозата се пренесува со олеснета дифузија, липосолубилни витамини, кислород, CO, електролити и липиди по пат на дифузија, аминокиселините со активен транспорт, додека имуноглобулините со пиноцитоза. Низ постелката не поминуваат мајчиниот холестерол, триглицеридите, фосфолипидите, инсулинот, повеќе бактерии, имуноглобулини (IgA, IgD, IgE, IgM), и некои лекови (пр. хепарин, деполаризирани и недеполаризирани миорелаксатори, метилдопамин, итн);

- Хормонската и метаболна функција на постелката се базира на „малата фабрика“ на хормони, метаболити и други супстанции како продукти на метаболизмот. Постелката произведува три најважни хормони: Гестациски или сопствени хормони: HCG (хорионгонадотропин) и HPL (хуман плацентарен лактоген).

HCG е гликопротеин кој го произведуваат клетките на цитотрофобластот веднаш по имплантацијата. Истиот претставува специфичен индикатор за рана бременост и тоа кај бластула со дијаметар од 1 мм. Неговото ниво расте и се удвојува на секои 1.5 до 2.5 дена, може да се следи преку крв и урина со цел докажување или следење на бременост.

HPL го создаваат клетките на синциотиотрофобластот, додека концентрацијата на истиот е во пропорционален однос со плацентарната маса, односно нејзиниот волумен, така што се употребува и за следење на функцијата на постелката. Дејството на овој хормон е анаболично, инсулиногено, липолитично, еритропоетично и претставува активатор на цревната перисталтика.

Полови стероиди, естроген и прогестерон.

Во текот на бременоста, естрогените хормони дејствуваат анаболично во растот и зголемувањето на мускулниот тонус на матката, додека прогестеронот го намалуваат истиот.

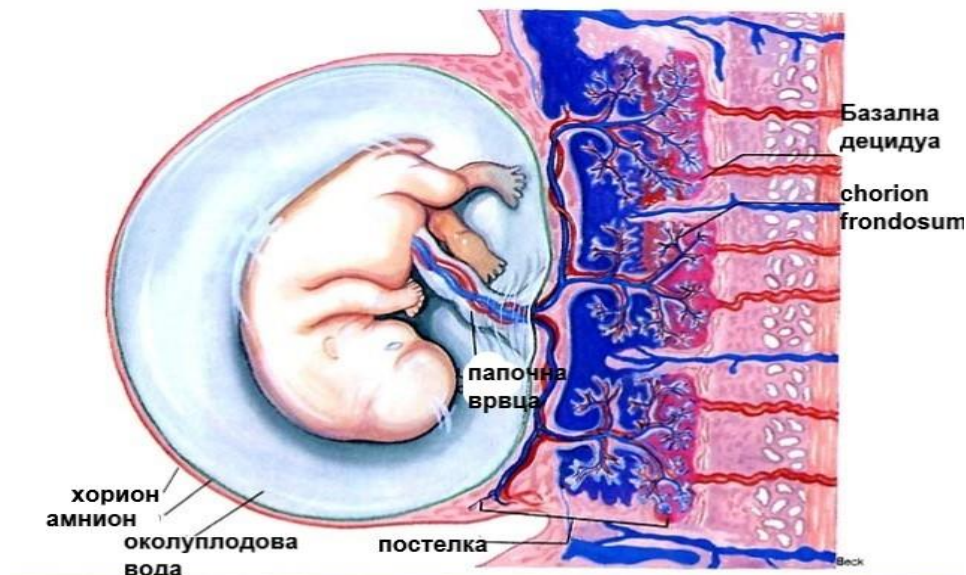
Минералкортикоиди: плацентарен ренин, ангиотензин, кортикотропин, релаксин, инхибин, соматостатин, гонадолиберин, хуман хорион тиреотропин (HCT).

Релаксинот предизвикува размекнување на цервиксот на матката, спуштање на карличните лигаменти, дејствува миорелаксаторно на утерусните мускули и го инхибира создавањето на окситоцин, додека HCT дејствува на развојот на штитната жлезда на фетусот и достигнува најголема концентрација во рана бременост. Инхибинот влијае на создавање на hHCG.

- Имунолошката функција на постелката се базира на трофобластот, кој ја спречува реакцијата на отфрлање на феталното ткиво како алотрансплантат и врши имунолошка протекција како локален механизам помеѓу мајчиното и феталното ткиво. Трофобластот дејствува имуносупресивно во рана бременост, со што ја спречува имунолошката реакција на отфрлање;

- Екскреционата функција е претставена со кумулација, метаболизам и излучување на продуктите на метаболизмот, креатинин и јаглороден диоксид.

Последните недели од бременоста (од 36 г.н.), поради намален транспорт на глукоза и засилена глуконеогенеза, се намалува метаболизмот на аминокиселините во феталните клетки, се создава интервилозниот фибрин и доаѓа до т.н физиолошка регресија на плацентарната функција, односно до нејзина физиолошка инсуфициенција, која постепено иницира каскадни биохуморални промени и почеток на породување, Habek (2017).

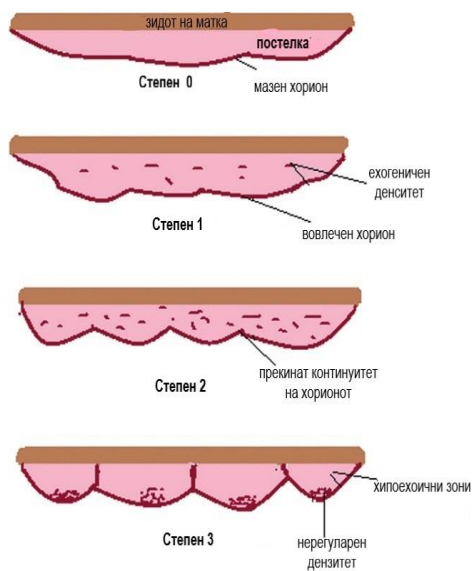


Merckmanuals.com

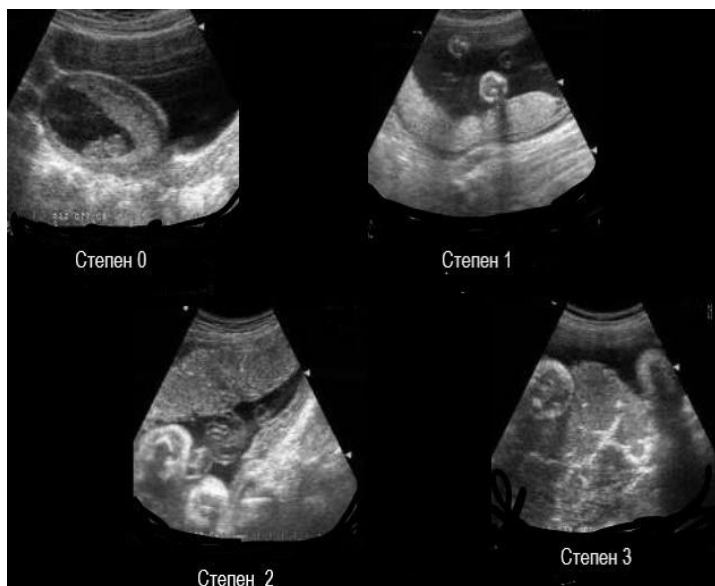
Слика 9. Шематски приказ на функција на постелка и поврзаност со плодот
Figure 9. Schematic display of placental function and connectivity with the fetus

1.3.4 Ултразвучна проценка на матурација на постелка

Од круцијална важност за текот на бременоста е добрата ултрасонографска проценка на состојбата на постелката. Постелката се визуелизира со абдоминална ултразвучна сонда во 10-тата гестациска недела, како густо ехогено ткиво во вид на раб кој го опкружува гестацискиот сакус. Во 15-тата гестациска недела, постелката е веќе формирана, така што се гледа и ретроплацентарната (субплацентарната) хипоехоичната зона. За проценка на плацентарната матурација се користи ултразвучниот опис со градуирање по *Grannum*, каде што прематурните калцификати одразуваат плацентарна васкуларна инсуфициенција и можат да бидат поврзани со зголемен ризик за неповолен исход или тек на бременоста. *Grannum* градуира ултразвучни промени во постелката во Градус-0, Градус-I, Градус-II, Градус-III.



Radiologykey.com



Dr Ahmed Esawy

Слика 10. Шематски и ултразвучен приказ на стадиумите на зрелост на постелката по Grannum

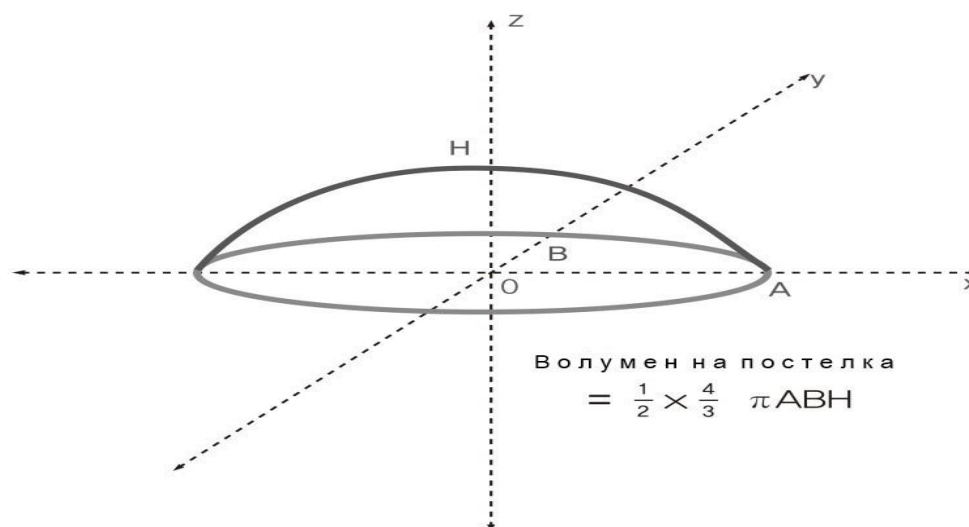
Figure 10. Schematic and ultrasound display of placental stages of maturity according to Grannum

1.3.5 Волумен на постелка

Постелката е дел од истиот интраутерин простор како и фетусот, така што физиолошката состојба на мајката и неадекватната исхранетост на плодот го лимитираат растот на истиот. Следствено на тоа, растот и функционирањето на постелката е од суштинско значење за разјаснување на различните влијанија на кои е изложен плодот. Волуменот на постелката претставува важен индикатор за нејзиниот раст и физиолошка состојба. Епидемиолошките студии укажуваат на поврзаноста на волуменот на плацентата и нејзините плацентарни мерки со перинаталниот и исходот од бременоста, Fadl (2017).

Merwin's Calculator

Денес се познати неколку методи за мерење и пресметување на волуменот на постелката. Еден од нив е *Merwins*-овиот калкулатор кој користи ултразвучно измерени параметри на плацентата (должина, висина и дебелина) и врз база на нив по однапред дефинирана формула се пресметува волуменот на истата.



Researchgate.net

Слика 11. Шематски приказ на начин на мерење на трите параметри (вредности) за одредување на волумен на постелка

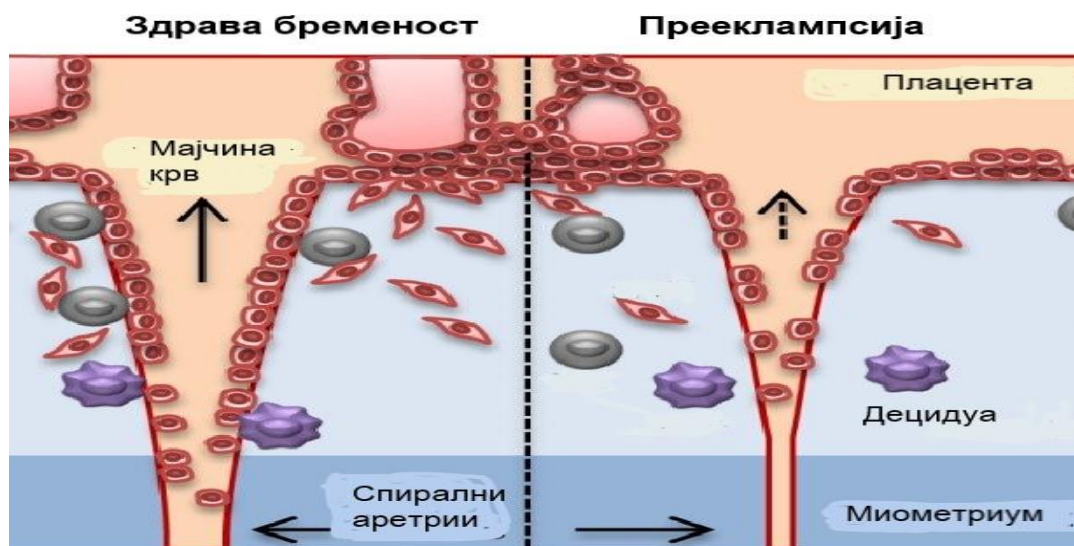
Figure 11. Schematic display of the measurement manner of three values for processing the placental volume

1.3.6 Промени на постелка и исход на бременоста

Развојот на постелката и разгранувањето на вилозната мрежа придонесува за зголемување на нејзината површина која од своја страна учествува во транспортот на супстратите преку фетоплацентарната васкуларна мрежа.

Кога фетусот е недоволно снабден со хранливи материи и кислород, поради намалена мајчина васкуларна перфузија и/или неефикасна екстракција на супстратите од страна на постелката, доаѓа до фетална рестрикција на растот на плодот. Прееклампсијата настанува поради одговор на постелката при стрес, кој предизвикува ослободување на фактори кои индуцираат системска васкуларна патологија или супресија на факторите кои ја стабилизираат васкуларната и

имунолошката компонента. Ангиомодулаторна небалансираност е присутна кај голем број бремености со една или повеќе одлики на прееклампсија или фетална рестрикција на растот, Arplin (2020).



Researchgate.net

Слика 12. Шематски изглед на спиралните артерии кај нормална и преекламптична бременост
Figure 12. Schematic outlook of the spiral arteries in normal and preeclamptic pregnancy

1.4 Папочна врвца

Папочната врвца (*funiculus umbilicalis*) е привремен орган која ги поврзува постелката и плодот. Таа е изградена од три крвни садови (две папочни артерии и една папочна вена), *Warthon*-ова слуз и амнионска мембрана која ја обложува истата. Двете папочни артерии произлегуваат од а. *iliaca interna*, качувајќи се лево и десно кранијално од мочниот меур и навлегуваат во феталниот папок. После породувањето тие се облитерираат и остануваат како *chordae umbilicales*. Папочната вена влегува низ папокот екстрахепатично, се спојува со *ductus venosus Arantii* и после породувањето облитерира како *lig. falciforme hepatis*. *Ductus omphalomesentericus* е облитерираниот спој помеѓу жолчната вреќа и цревото, а *urachus*-от е рудиментиран интраембрионален дел од алантоичната

рачка од што после облитерацијата станува *lig. umbilicale medianum*. Двата дуктуса се наоѓаат во *Warthon*-овата слуз како рудименти од споменатиот ембриолошки канал. *Warthon*-овата слуз е потпорно ткиво, изградено од мукополисахарид и колаген со мезенхимски клетки.

Папочната врвца пред терминското породување е долга 50-80цм (најчесто 50цм, колку што е долг и плодот), но може да биде и пократка (<30цм, *funiculus umbilicalis braevis*) или подолга (>80цм, *funiculus umbilicalis longus*).

Папочната врвца има хеикоидна структура со околу 11 намотки. Ако има повеќе намотки станува збор за торзија на папочна врвца, што претставува ризик фактор за хронична фетална хипоксија и настанување на интраутерин застој во растот на фетусот. Помалку намотки на папчаникот е поврзана со конгенитални аномалии, хромозомопатии или присутност на една папочна артерија (*arteria umbilicalis una*), Habek (2017).



Слика 13. Папочна врвца кај здрава бременост
Figure 13 Umbilical cord in healthy pregnancy

1.5 Околуплодова вода

Околуплодова вода (ОПВ) или амнионска течност (*lat. liquor amnii*) е течност која е обвиткана со плодовите **овојци**, внатре во утерусната празнина, која овозможува оптимално движење на плодот. Основна задача на ОПВ е да обезбедува механичка заштита на плодот, правилен мускуло-скелетен раст и развој на фетусот, заштита од компресија на папокот помеѓу фетусот и матката,

одржување на топлината и непроменлива температура, заштита од инфекции, и служи како резервоар на хранливи материи и течности потребни за самиот фетус. Во вториот триместар, кога веќе е воспоставен хомеостатскиот органски состав на плодот, создавањето и регулацијата на плодовата вода е преземена од бубрезите и мочниот меур, како и кожата на фетусот. Составот на ОПВ е 98% вода и 2% растворени органски и неоргански соли.

Волуменот и состојките во ОПВ се менуваат со тек на бременоста. Утврдено е дека волуменот на ОПВ е изнесува 30мл во 10-тата гестациска недела, 350мл во 20-тата гестациска недела и 750мл во 30-тата гестациска недела. Најголем волумен на ОПВ се наоѓа помеѓу 36 и 38 г.н. кога изнесува околу 1000мл. Во терминот за раѓање, волуменот на околуплодовата вода изнесува околу 800мл. Доволно количество ОПВ се вика *euhydramnion*, намалена ОПВ е *oligohydramnion*, зголемена ОПВ е *polyhydramnion*, додека отсуство на ОПВ е *anhydramnion*. Промените на околуплодовата вода иницираат промени во интраутериниот раст и развој на плодот и со тоа влијаат на неповолен перинатален исход на бременоста и потреба од интензивен надзор, Nabek (2017) и Delmis (2014).

1.6 Ултразвучен преглед на плодот во втор триместар

Ултразвукот, посебно во вториот триместар од бременоста има големо значење поради деталната анализа на анатомската градба на фетусот, односно исклучување на постоење на вродени малформации или аномалии кај плодот. Во текот на прегледот треба да се измери феталната биометрија и врз основа на тоа се потврдува текот на бременоста и нормалниот раст и развој на плодот. Освен феталната биометрија, ултразвукот во вториот триместар дава одговор и за количеството на ОПВ и локализацијата и зрелоста на постелката. Во вториот триместар од бременоста се прават и биохемиски анализи и тестови како што е *Quadriple test*-от. Истиот се базира на следење на веќе споменатите четири биомаркери од серумот на мајката и во комбинација и следење на ултразвучните параметри на плацентата се потврдува можниот ризик за различни вродени

аномалии, евентуални промени кај мајката и плодот и предвидување на исходот од бременоста.

1.6.1 Фетална биометрија

Феталната биометрија се изведува со помош на абдоминална сонда. Во американската и англиската стручна литература, прегледот за анатомската градба на фетусот се вика *anomaly-scan*, што значи дека тоа е прегледот кој треба да препознава анатомски аномалии, почнувајќи од најтешките и некомпатибилни со живот аномалии до најмали иликозметички дефекти. Основните фетални мерки вклучуваат: бипаријетален дијаметар (*BPD*) - оддалеченост помеѓу надворешниот раб на паријеталната коска до внатрешниот раб на спротивната паријетална коска. Пресекот за ова мерење е на ниво низ *falks*, *tallamus* и *cavum septi pellucidi*. Абдоминална циркумференција (*AC*) - се користи за потврдување на гестациска старост, следење на растот на плодот и откривање на пореметувања во растот на плодот, од тие причини истата е најчеста метода за проценка на телесната маса на плодот. За мерење на абдоминалната циркумференца попречниот пресек мора да биде вертикален на надолжната оска на 'рбетот на фетусот, на ниво на хепар со видлив желудник, хепатални делови на умбиликалната вена и жолчното кесе. Должина на фемур (*FL*) - е должина од осифицираниот дел од дијафизата на фемурот во надолжен пресек. После биометријата следува преглед на мозокот и мозочните структури со 'рбетот, потоа внатрешните органи во абдоменот и екстремитетите со сите коски на шаката и стопалата. На крај се гледа полот, папочната врвца и крвните садови на папочната врвца, постелката и се прави проценка на ОПВ.

Исто така, врз основа на овие мерки, ултразвучниот апарат дава податок за телесната тежина на плодот, Delmis (2014).

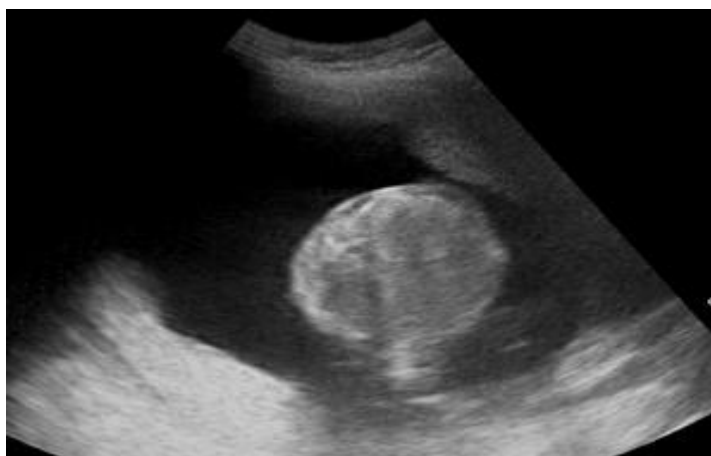
1.6.2 Ултразвучна проценка на околуплодова вода

Докажано е дека зголемена или намалена ОПВ иницира неповолен перинатален исход. Ултразвучната проценка на ОПВ е важен дел од ултразвучниот преглед, бидејќи многу патолошки состојби на фетусот, мајката и

постелката се поврзани со промена на количеството на ОПВ, како и динамиката на нејзино создавање. Во клиничката пракса, најприфатена метода е одредување на индекс на ОПВ (*angl. AFI – amniotic fluid index*). Според оваа техника, одредување на вкупниот индекс на ОПВ се пресметува со збир на количество на ОПВ во четири вертикални џебови. Вертикалните џебови на ОПВ се мерат во точно одредени квадранти на матката, и тоа два горни, десно и лево над папокот и два долни, десно и лево под папокот., *Delmis J. (2014)*. Физиолошките вредности на AFI се од 5цм-25цм, сè што е под 5цм е *oligohydramnion*, додека над 25цм е *polyhydramnion*.



Слика 14. Ултразвучен приказ на намалена околуплодова вода
Figure 14. Ultrasound display of reduced amniotic fluid



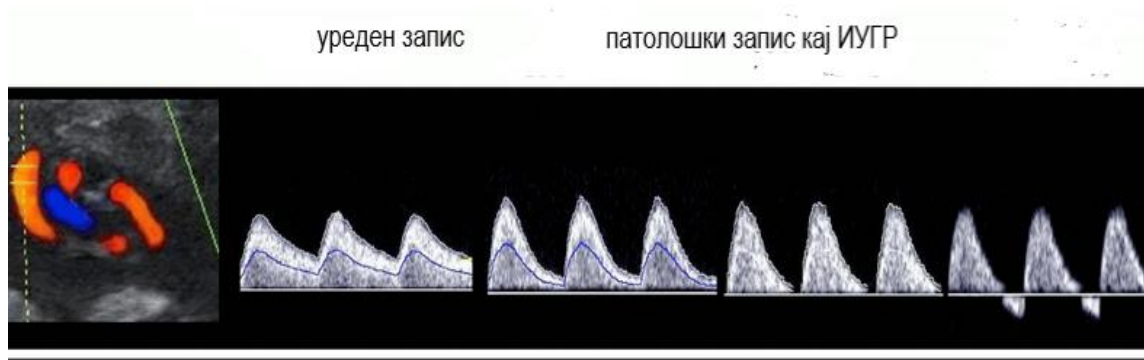
Слика 15. Ултразвучен приказ на зголемено количество на околуплодова вода

Figure 15. Ultrasound display of increased amniotic fluid

Квантитативното количество на ОПВ се наведува како доволно, намалено или зголемено количество на ОПВ и најчесто се употребува кај бремености со помала гестациска недела.

1.6.3 Ултразвучно одредување на доплери во фетоплацентарна циркулација

За прецизно мерење на протокот на крвта во некој крвен сад, потребно е точна проценка на аголот меѓу доплерскиот сигнал и крвниот сад, односно неговиот дијаметар. Обликот на доплерската крива зависи од неколку фактори: контрактилноста на мајчиното и феталното срце, еластичноста на ѕидовите на крвните садови и отпорот на протокот на крв во крвниот сад, периферно од местото на мерење. Зголемувањето на проточниот отпор на крвта предизвикува намалување на дијастолниот проток и зголемување на пулсатилниот индекс, резистентниот индекс или систолен-дијастолен однос. Тоа може да се примени користејќи различни ултразвучни модалитети, како што се доплер на континуиран бран, пулсатилен бран, *color* и *power* доплер бран. Додека *color* и *power* доплер бранот обезбедуваат визуелизација на крвниот проток и негова насока, пулсатилниот доплер овозможува повторувачки мерења на брзините на крвниот проток, Stampalija (2021).



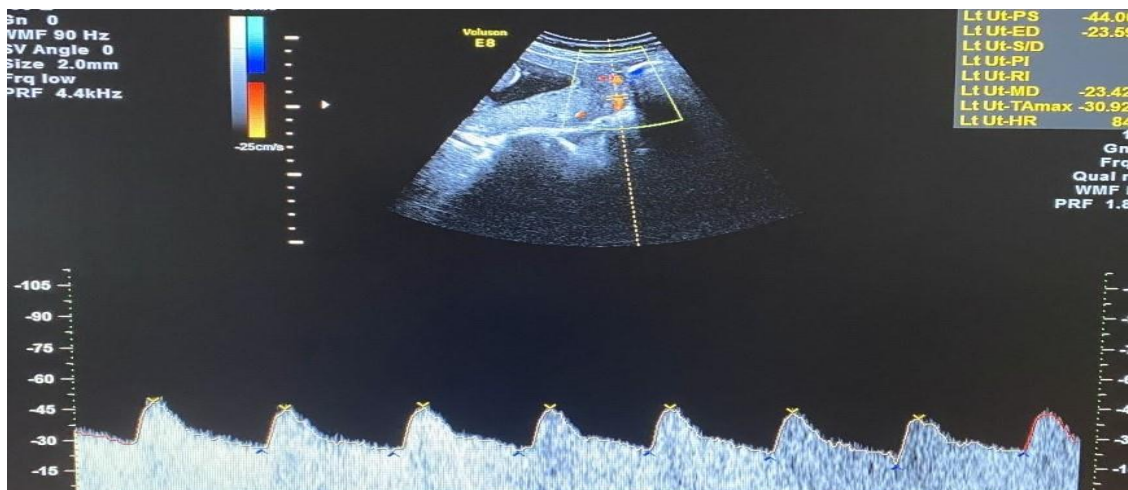
Слика 16. Приказ на различни ултразвучни промени на протоците низ a. umbilicalis

Fig. 16. Depiction of different ultrasound changes of umbilical artery flow velocity

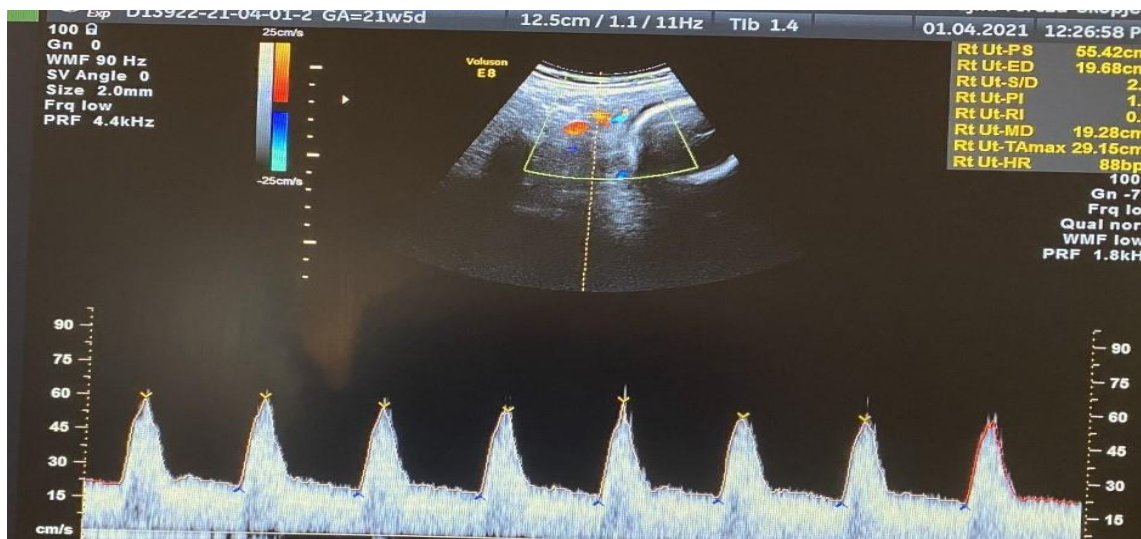
- Доплер низ утерините артерии

Доплерските испитувања за прв пат во обстетриција се пријавени од страна на Fitzgerald, (1977); Eik-Nes (1980) и Campbell (1983). Долго време се претпоставувало дека инсуфициенцијата на утерината, плацентарната и феталната циркулација резултира со неповолен исход на бременоста и дека тие отстапувања може да се дефинираат со употреба на доплер ултрасонографија, Gomez (2006). Физиолошкиот процес на трофобластна инвазија на спиралните артерии се случува од 6-тата до 24-тата гестациска недела, при нормална бременост. Крвниот проток од *a. uterina* до постелката, прогресивно се зголемува за тоа време. Следејќи го крвниот проток низ утерините артерии со пулсатилен ултразвучен доплер, може да се процени прогресивното снижување на резистентниот крвен проток. Проточното мерење на утерините артерии се прави со цел проценување на неуспешната плацентација и истото е поврзано е со фактот дека недостатокот на физиолошката трансформација на спиралните артерии може да предизвикува висок отпор на крвен проток низ утерусот, а со тоа и низ утерините артерии, Chamberlain (2001).

Најупотребени индекси се пулсатилниот и резистентниот индекс, кои покажуваат највисока предиктивна вредност за исходот на бременоста. Квалитативниот опис се фокусира на присуство или отсуство на ран дијастолен *notch* кој може да биде унилатерален или билатерален, Stampalija (2010).



Слика 17. Ултразвучен приказ на уреден проток низ а. uterine lat. sin.
Fig. 17. Ultrasound display of neat flow velocity of a. uterine lat. sin.

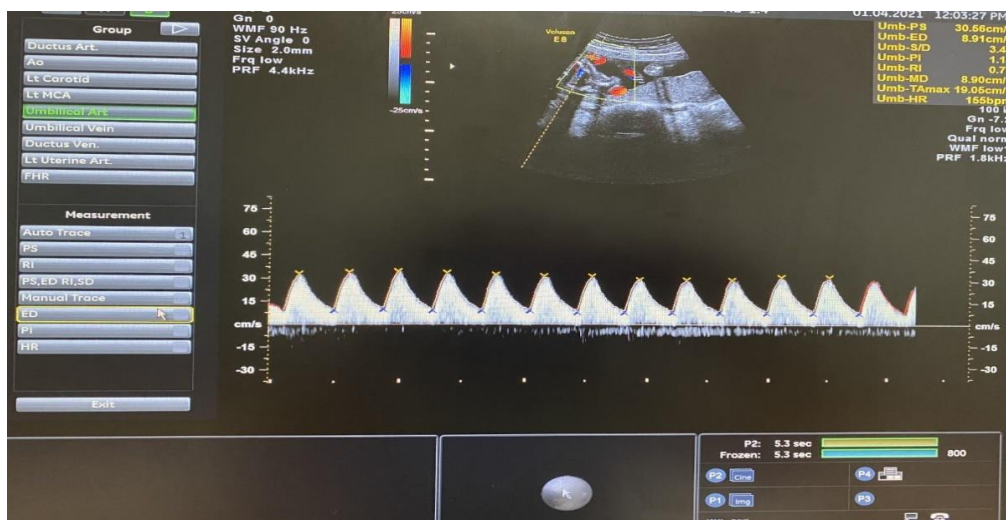


Слика 18. Ултразвучен приказ на високи вредности на проток низ а. uterine lat. dex.
Figure 18. Ultrasound display of high values of flow velocity of a. uterine lat. dex.

- Доплер низ умбиликална артерија

Умбиликалната артерија е првата фетална артерија евалуирана со ултразвучен колор доплер. Нејзините протоци се најлесни за евалуирање и имаат карактеристичен изглед во вид на запци. Досегашните студии за протокот низ умбиликалната артерија, како неинвазивно мерење на феталната хемодинамска состојба, се покажаа како корисни за следење на рестрикција на фетален раст со

цел предикција на перинаталниот исход и понатамошно третирање на истите. Значењето на абнормален проток низ умбиликалната артерија кај нормален раст на фетусот е сè уште неразјаснето.



Слика 19. Уреден ултразвучен приказ на проток низ а. umbilicalis
Figure 19. Neat ultrasound display of flow velocity of a. umbilicalis

1.6.4 Фето-плацентарната единица и предикција на перинаталниот исход

Промени во периваскуларната и ендоваскуларната трофобластна инвазија на спиралните артерии се промени кои се потврдени кај бремености со неповолен исход, така што мајчините спирални артерии стануваат крвни садови со ниска доплерска резистенција. Утероплацентарните протоци можат да се анализираат со неинвазивна метода на ултразвучен доплер. Проточната резистенција на утерините артерии прогресивно опаѓа во периодот на првиот и вториот триместар кај нормални бремености. Кај бремености со PE и IUGR, проточната резистенција кај утерините артерии не се намалува пред да се манифестираат клиничките знаци на болеста, *García* (2016).

Како добар скрининг тест се покажал и високиот пулсатилен индекс или присутен *notch* на а. *uterine* при доплерска евалуација, во текот на првиот и вториот триместар од бременоста, односно помеѓу 22 и 26 г.н. Кај тие бремености кои нема да развиват прееклампија, доаѓа до снижување на пулсатилниот индекс на а. *uterine* и тоа до 23.6г.н., додека кај бремености кои ќе развиват

пreekлампсија, ова снижување го нема. Кај бремености кои ќе развиваат пreekлампсија, потврдено е зголемено ниво на *Inhibin A* и *Activin A* во серумот на мајката, но и покрај тоа, сè уште нема добра скрининг метода, ниту превентивна стратегија за вториот триместар од бременоста. Затоа, Националниот институт за здравје во Велика Британија (*NICE – The UK National Institute for Health and Clinical Excellence*) препорачува редовно мерење на крвниот притисок и следење на протеинуријата, во антенаталниот надзор кај бремената жена и тоа во 16, 28, 34, 36, 38 г.н., кај мултипарите, додека кај нулипарите додатно и во 25 и 31 г.н. Покрај тоа, се прават и доплерска евалуација на а. *uterine* и детекција на билатерален артеријален *notch* за време кога се прави и скрининг на аномалии од 18 до 23.6 г.н. *Adeyemi (2020)*.

1. 7 Перинатален ризик и исход на бременоста

Високоризична бременост е бременост во која мајката, фетусот или новороденото се наоѓаат во зголемен ризик за морбидитет или морталитет, пред или после породувањето. Перинаталниот исход може значајно да се промени со рано откривање на истата и со специјална интензивна нега на веќе откриени високо ризични бремености. Оттука, препознавање на бремени жени со ризик за компликации и неповолен исход се базични во антенаталните прегледи. Неповолен перинатален исход претставуваат пreekлампсијата, хипертензијата индуцирана со бременост, предвременото раѓање, интраутериниот застој во растот и развојот на плодот, плод мал за гестациската недела, и др. Досега се направени доста напори за откривање на одредени тестови за предвидување на неповолен исход на бременоста, но сè уште не е најден некој поединечен биомаркер кој би бил доволен за предвидување на споменатите промени или тест кој би проценил промени во плацентарната перфузија, бубрежна дисфункција, васкуларна резистенција, ендотелијална промена и др. Досега се познати неколку параметри кои помагаат во предвидување на исходот на бременоста, како што се серумските биомаркери кај бремената жена, вредноста на протоците низ одредени крвни садови, феталната биометрија на плодот, количеството на ОПВ, волуменот,

морфологијата и позицијата на постелката, како и низа други мајчини и фетални карактеристики.

1.7.1 Прееклампсија

Прееклампсијата е мултисистемско заболување кое се карактеризира со покачен крвен притисок и појава на протеини во урината. Во светот прееклампсијата е причина за мајчин и фетален морбидитет и морталитет кај 2-8% од бремените жени, според статистиката од 2020 година. Исто така, околу 76000-500000 бебиња умираат поради оваа компликација во бременоста. Во земјите со низок развој, оваа бројка е уште поголема, поради повисокиот ризик за појава на прееклампсија, во споредба со развиените земји.

- Ризици за мајката

Постојат неколку фактори кај мајката кои влијаат на појава на прееклампсија, и истите може да бидат мајорни (постоење на преегзистенцијална хипертензија, бубрежни болести, автоимуни болести и претходна прееклампсија кај бремената жена) и минорни (постари бремени жени над 40 год., жени од црната раса, обезни жени, жени со мултипна бременост, жени кои имаат поголема временска дистанца помеѓу двете бремености, родилки оплодени во *in vitro* услови, инсуфициенција на плацента кај жени со промени во липидниот метаболизам, дијабет и други ендокрини заболувања, како и при зголемен внес на алкохол и користење на наркотични средства.

Иако патогенезата на прееклампсија сè уште не е разјаснета до крај, процесот на настанување е поделен во два стадиума и тоа: неадекватна трофобластна инвазија и пореметена имплантација која продолжува со одговор од страна на мајчината циркулација и клиничка манифестација. Поточно, патофизиологијата на прееклампсија се должи на имунолошки и генетски фактори, плацентарна исхемија, оксидативен стрес и други фактори што резултира со патофизиолошки промени на *aa. spirales uteri*, дисфункција односно неадекватна трофобластна инвазија и пореметена имплантација. Како резултат

од сето тоа продолжува втората фаза, односно мајчиниот одговор на ендотелијалната дисфункција и небалансираност на ангиогенските и антиангиогенските фактори во крвотокот и создавање на одредени супстанции или биомаркери кои преку матерналната циркулација можат да бидат квалитативно и квантитативно потврдени. Крајно, се јавува клиничка манифестација на прееклампсијата која се карактеризира со покачен крвен притисок, што претставува прва промена кај прееклампсија, проследена и со зголемено присуство на протеини во урината (протеинурија) над 0,3г. во 24-часовна урина, отоци на зглобовите на рацете, нозете и лицето. Друг важен клинички симптом е главоболката, која обично се јавува при средна до тешка прееклампсија. Ваквата болка може да е фронтална или окципитална, пулсатилна или тапа и може да се јави симултано со визуелна симптомтологија, која може да биде интензивна како предзнак на конвулзии. Визуелната симптоматологија е проследена со скотоми како и преодна перцепција на црни или светли точки. Епигастричната болка или болка во горниот десен квадрант на абдоменот е честа кај пациентки со тешки форми на прееклампсија, но истата може да се јави и пред појавата на типични клинички знаци на прееклампсија. Од тие причини, од исклучителна важност е истата навреме да биде дијагностицирана и третирана. Познато е дека прееклампсијата остава долготрајни последици кои може да се манифестираат после 15 години па и повеќе, после породувањето, Hannah et al., (2020).

- Ризици за плодот

Перинаталниот исход при постоење на прееклампсија зависи од гестациската недела и висината на хипертензијата. Степенот на прееклампсија корелира со степенот на неповолноста односно ризик за фетусот. Влијанието кај фетусот се должи на малнутриција како резултат од утеро-плацентарна васкуларна инсуфициенција, која доведува до интраутерин застој на растот на плодот, како и сериозни здравствени компликации како кај мајката така и кај плодот.

Доколку прееклампсијата не се дијагностицира навреме, истата може да премине во еклампсија, абрупција на постелката или *Hellp* синдром, како

исклучително ризични состојби како за мајката така и за плодот, со можен смртен исход.

1.7.2 Хипертензија индуцирана со бременост

Гестациската хипертензија или *pregnancy induced hypertension* (PIH), претставува појава на висок крвен притисок (140/90 mmHg или повисок), измерен најмалку двапати во растојание од четири часа или 160/110mmHg еднаш измерен) кај бремени жени без присуство на протеини во урината или други симптоми или знаци на прееклампсија. Оваа хипертензија се јавува *de novo*, најчесто после 20-тата гестациска недела и исчезнува после бременоста. Инциденцата е 10-15% од сите бремености во светот. Имајќи предвид дека хипертензијата во бременоста е мултисистемски, динамичен процес, од исклучителна важност е истата рано да се дијагностицира и лекува. Ризикот на гестациската хипертензија се должи на исхемија на плацентата, променети вредности на фето-плацентарната единици и/или промени во протоците на поединечни крвни садови што резултираат со рестриктивни промени во интраутериниот раст на плодот, како и индикација за предвремено раѓање.

1.7.3. Интраутерин застој во раст на плодот

Интраутериниот застој во раст на плодот или *intrauterine growth retardation* (*IUGR*) е комплексна компликација која се јавува кај плодот и се сретнува кај 10-15% од сите бремености во светот. Интраутерината рестрикција на раст на плодот е неуспешност во постигнување на очекуваниот развој на плодот со девијација од физиолошките рамки на нормалниот раст и развој. Поради неадекватна плацентација, плодот заостанува во раст под 10 перцентила паралелно со дополнителни патолошки рестрикции и перинатален ризик. Етиологијата на оваа компликација може да биде: плацентарна, мајчина или фетална, при што доаѓа до пореметен метаболизам или снижување на кислородното снабдување во крвотокот на фетусот. *IUGR* клинички може да се подели во две групи, основајќи се на ултрасонографско мерење на односот на циркумференцијата на главата и абдоменот (*HC/AC*). Плодовите кои се пропорционално мали (мала глава и мал

абдомен), се сметат за симетричен *IUGR*, додека тие со заостанување на абдоминалниот раст и релативно уредна биометрија на глава се сметат дека имаат асиметричен *IUGR*. Овие два вида заостанување на интраутериниот раст на плодот настануваат според два различни механизми. Кај симетричниот *IUGR* патогенезата се смета дека почнува во раниот развој, резултирајќи во глобална редукција во големината и бројот на соматските клетки. Овие промени настануваат како последица на експозиција на хемикалии, инфекции или некој внатрешен дефект во клеточниот развој поради генетска абнормалност. Асиметричниот *IUGR* се верува дека настанува поради хронична нутрициентна и кислородна компромитација на плацентарната функција. Зачувувањето на главичната големина се објаснува со настанување на шант на мозочниот системски крвен проток. Поради нутрициентна рестрикција, хепаталниот крвоток опаѓа што донесува до редукција на хепаталната тежина и намалена абдоминална циркумференца. Според неколку студии, развојните рамки се многу покомплексни од гореспоменатиот крвно-проточен мозочен концепт. Фетусите со анеуплоидија може да имаат асиметричен *IUGR*, од друга страна предвремено родените плодови со *IUGR* како последица на прееклампсија може да имаат симетрични рестрикции на растот.

Освен биометриски мал плод, постои и прогресивно намалувањена дијастолниот проток во *a. umbilicalis*, а со тоа покачување на резистентниот индекс на плацентарната единица, а во многу напредната компликација и појава на *reverse flow*.

Покачените вредности на биомаркерите *AFP* и *HCG* во вториот триместар може да бидат показатели за развој на *IUGR*.

Многу често, кај *IUGR* постои индукција за предвремено породување. Колку е помала гестациската недела и телесните мерки на плодот, толку е помала веројатноста тоа дете да го постигне физиолошкиот раст и развој во текот на животот.

1.7.4 Плод мал за гестациската старост

Плод мал за гестациската старост или *small for gestational age (SGA)* се однесува на плод со мала конституционална телесна тежина, под 10-та перцентила или телесна тежина помала од 2500 гр., без патолошка рестрикција во растот, односно со референтни вредности на протоците во фето-плацентарната единица. Конституционално нормалните плодови имаат нормална родилна тежина помала од 10-та перцентила поради различни фактори како што е мајчината висина и тежина, паритетот, генетската конституција итн. Кај овие случаи нема последици во развојот на детето во текот на животот.

Во САД и Австралија, инциденцата на SGA е околу 11% од сите бремености, додека во земјите со ниски приходи постигнува дури 34% од вкупниот број раѓања. Патофизиологијата на SGA е компримирање на постелката во снабдување на фетусот со хранливи материи. Во обид за зголемување на можноста за преживување, фетусот одговара на нутрициентната редукција на постелката со редукција на севкупната големина, но со зачувување на извесни функции како развојот на мозокот, белодробната матурација и зголемување на продукција на еритроцити, (фетусот му дава приоритет на снабдување со крв на виталните органи како мозокот, срцето, надбубрежните жлезди и постелката). Во ваква ситуација настанува намалување на севкупното телесно масно ткиво и минералната содржина кај плодот и како последица на тоа плодот има мала тежина за гестациската старост и истрошен изглед. Новородените со SGA обично се тенки, имаат излупена кожа, слаба мускулна маса и отсуство на поткожно масно ткиво. Лицето изгледа намалено со брчки, а папочната врвца е тенка.

Според досегашните студии, SGA претставува ризик фактор за морталитет кај термински бебиња и стапката на морталитетот се зголемува со намалување на родилната тежина. SGA, исто така е причина за предвремено раѓање и кај тие предвремено родени бебиња постои ризик за некротизирачки ентероколитис, респираторен дистрес синдром, прематурна ретинопатија и бронхопулмонарна дисплазија, Osuchukwu (2021).

1.7.5 Предвременно раѓање

Според *WHO*, предвременото раѓање претставува завршување на бременоста после 20 г.н. а пред полни 37 г.н. Причините за настанување на предвременно раѓање се различни, некои настануваат поради рана медицинска или немедицинска индукција на раѓање или *Sectio cesarea*, но повеќето од нив се случуваат спонтано. Најчесто, причина за предвременно раѓање е мултипна бременост, инфекции и хронични болести кај мајката (дијабет, висок крвен притисок), генетска предиспозиција, итн., Chawanpaiboon et al. (2019).

Честотата на предвремени породувања е различна во различни земји, но на светско ниво изнесува од 9 до 12% во рамките на сите породувања. Истата е одговорна за околу 75% на неонатален морталитет и 50% на трајни невролошки последици (церебрална парализа, глувост, слепило), како и други оштетувања (хронична белодробна болест и прематурна ретинопатија). Причини за појава на предвременно раѓање се утеро-плацентарна исхемија, прееклампсија, преекзистенцијален висок крвен притисок на бремената жена, гестациски дијабет, обезитет или потхранетост, инсуфициенција на грлото на матката, инфекции итн. Од нив 50% од случаите со предвременно раѓање се со идиопатски причинител, но постојат неколку ризик-фактори кои придонесуваат за појава на истата, како претходно предвременно раѓање, близначка или повеќеплодова бременост, скратено грло на утерусот, аномалии на утерусот, промени на постелката, краток (помалку од 12 месеци) или многу долг интервал помеѓу две бремености, полихидрамнион, присуство на аномалии кај плодот, возраста на мајката, пушењето како ризик фактор и др. Првите симптоми кај спонтано предвременно породување се појава на контракции, промена во вагиналниот исцедок, болки во крстот и чувство за пелвичен притисок, додека постојат и индикации за елективно предвременно породување. Компликација од предвременно породување е раѓање на предтерминско новороденче, проследено со низа ризици како мала телесна тежина, потешкотии со дишење, неразвиеност на органите и проблеми со видот. Раната детекција на предвременото раѓање е од суштинско значење за исходот на бременоста, нејзина превенција и терминско или блиску до термин завршување на истата.

2. Мотив на студијата

Иако во светот, последните 30 години интензивно се работи за изнаоѓање стратегија за превенција на неповолниот исход на бременоста, односно рано откривање на прееклампсија и останати компликации и ризични состојби кај бремени жени, кај нас сè уште не постои протокол за испитување на бремени жени во вториот триместар, со цел рано откривање и превенирање на овие компликации и ризици во бременоста.

3. Цел на студијата

Целта на оваа студија или истражување е да се направи пренатален скрининг и корелација на серумските биомаркери од *Quadriple test*–от и фето-плацентарната единица во вториот триместар од бременоста, како можни индикатори и предиктори за рано дијагностицирање на евентуален неповолен перинатален исход кој вклучува: хипертензија индуцирана со бременост, прееклампсија, интраутерин застој во растот на плодот, предвремено породување, плод мал за гестациската старост итн.

На тој начин директно сакаме да укажеме на значењето на пренаталниот скрининг на серумските биомаркери, посебно од *Quadriple test*-от и ултразвучни параметри на фетоплацентарната единица во предвидување на перинаталниот ризик и исходот од бременоста и со тоа индиректно да влијаеме на намалување на перинаталниот морбидитет и морталитет.

Имајќи предвид дека прееклампсијата, хипертензијата индуцирана со бременост, интраутериниот застој во растот на плодот и предвременото породување, како состојби и компликации во текот на бременоста се причина за високиот морбидитет и морталитет на мајката, фетусот и новороденото и истите претставуваат финансиско оптоварување на Фондот за здравство, целта е да успееме да ги потврдиме првичните индикатори како предиктори за овие состојби, а тоа се позитивна корелација на концентрацијата на *Inhibin A* со доплерските вредности на најмалку едната *a. uterina*, во вториот триместар од бременоста, потоа зголемени вредности на креатинин, уреа, *acidum uricum* во мајчиниот серум

особено кај жени кои имаат покачени вредности на *Inhibin A* и корелација на покачените вредности на *Inhibin A* со вредностите на останатите биомаркери од *Quadriple test*-от, *Estriol*, *HCG* и *AFP*. Исто така се очекуваше кај пациентки со висока доплерска вредност и/или присуство на *notch (zero flow)* на *aa. uterinae* да имаат високи вредности и во *a. umbilicalis*, потоа да постои покачување на вредностите на *Inhibin A* во мајчиниот серум кај повозрасни пациентки. Кај пациентки со покачени вредности на *Inhibin A* и промени во доплерските вредности на *aa. uterinae* се очекуваше интраутерин застој во растот на плодот, намалена околуплодова вода и предвремено созревање на постелката, со тоа и предвремено породување. Покачените вредности на серумските биомаркери од *Quadriple test* - от се очекуваше да биде поврзани со појава на хипертензија индуцирана со бременост, прееклампија, интраутерин застој во растот на плодот, предвремено породување кај бремени жени со зголемен BMI и лоши животни навики (почесто користење на храна од животинско потекло).

Крајна цел е оваа метода на испитување, комбинирање на ултразвучно и биохемиско испитување во вториот триместар од бременоста да стане дел од антенаталниот скрининг во вториот триместар кај сите бремени жени.

4. Материјал и метод

4.1. Дизајн на студија

Студијата има кохортен проспективен карактер и во неа се вклучени 673 бремени жени, помеѓу 18-тата и 24-тата гестациска недела, кои се јавија за скрининг на аномалии во вториот триместар од бременоста во Специјалната болница за гинекологија и акушерство „Мајка Тереза“ – Скопје, во период од 20 месеци (октомври 2019 до јуни 2021 г.). На сите испитаници вклучени во студијата, однапред им беше објаснета постапката, целите на студијата како и нивниот придонес во истата. Сите испитаници потпишаа изјава во која доброволно се согласија да учествуваат во студијата. Во студијата е почитуван Законот за заштита на личните податоци како и Правилникот на Етичкиот комитет на Факултетот за медицински науки при УГД - Штип.

4.2. Протокол за работа

Сите испитаници, најнапред пополнуваа анонимен анкетен прашалник со прашања поврзани со нивната акушерска историја, која имаше влијание и на актуелниот перинатален исход. Од страна на медицинска сестра се внесуваше нивната телесна тежина, висина (односно пресметаниот БМИ) и крвен притисок. После тоа, пациентките беа упатувани кон болничката биохемиска лабораторија за земање на 2мл венска крв и со помош на *Quadripel test*-от беа следени наведените серумски биомаркери како предиктори за можниот перинатален ризик односно следење на перинаталниот исход. Со помош на ултрасонографски прегледи до 24 г.н., после исклучување на евентулни аномалии, се мониторираше феталната биометрија, количеството на околуплодова вода, зрелоста и волуменот на постелката, *PI* и *RI* на *aa. uterinae* и *a. umbilicalis*. Сите испитаници беа мониторирани до крајот на нивната бременост, преку редовно мерење на нивниот крвен притисок во домашни услови и еднаш неделно во болнички услови. Истите пациентки беа следени со лабораториски биохемиски анализи (важни за истражувањето беа мокрачната киселина, креатининот и уреата) и според индикацијата и испитувањето на протеинуријата (во 24-часовна урина).

Инклузиони критериуми:

- Бремени жени со еден плод;
- Возраст најмалку 18 години;
- Единечен плод;
- Гестациска недела 18-24;
- Ултразвучно исклучени аномалии.

Ексклузиони критериуми:

- Близначка или повеќеплодова бременост;
- Мртов плод во матката;
- Ултразвучно, констатирани различни аномалии кај плодот;
- Преегзистенцијална хипертензија кај мајката;
- Присутни други болести кај мајката (дијабет, автоимуни заболувања и др.);
- Бремени жени кои употребуваа Аспирин.

Крвниот притисок се мереше со автоматски апарат *Omron M2*, со средна 22-32цм манжетна, *Intellisense* технологија.

Вредностите на серумските биомаркери се одредуваа со помош на *ELISA* метод во Апарат *Access 2 – Beckman Coulter*, серија *A99558 A*. Со претходно земање на 2мл венска крв која се центрифугира се одделуваше серумот и се пристапуваше кон анализа.. Добиените резултати се прикажуваа на мониторот (поврзан директно со апаратот за анализа), и се печатеа.



Слика 20. Апаратот *Access Beckman Coulter*

Figure 20. *Access Beckman Coulter* machine

Гестациската недела се одредуваше според датумот на последната менструација и содејствување со ултразвучната биометрија, доколку немаше отстапување повеќе од една гестациска недела.

Ултразвучниот преглед се реализираше со ултразвучен апарат *Voluson E8 Expert* со 4D конвексна сонда *RM6C*, производител *GE Healthcare*, САД. Најпрво се одредуваше феталната биометрија која вклучува:

-Бипаријетален дијаметар (*BPD*) - оддалеченост помеѓу надворешниот раб на паријеталната коска до внатрешниот раб на спротивната паријетална коска. Пресекот за ова мерење е на ниво низ *falks*, *tallamus* и *cavum septi pellucidi*;

-Абдоминална циркумференција (AC) - попречниот пресек беше вертикален на надолжната оска на 'рбетот на фетусот, на ниво на хепар со видлив желудник, хепатални делови на умбиликалната вена и жолчно кесе;

- Должина на фемур (FL) – се мереше од осифицираниот дел од дијафизата на фемурот во надолжен пресек.

Следуваше исклучување на каква било аномалија кај плодот и понатаму се продолжуваше со одредување на следните параметри:

-Зрелост на постелката според градација по *Grannum*.

-Волумен на постелката – се пристапуваше кон ултразвучно мерење на должината, висината и дебелината на постелката. Во *Merwin's*-овиот калкулатор, како стандардна *Apple* алатка, се внесуваа добиените ултразвучни мерки и истиот, користејќи комплексна полиномиална обработка, прикажуваше вредност на волуменот на постелката во cm^3 и местоположба на кривата која се наоѓаше во зеленото поле (физиолошка вредност) или во црвеното поле (патолошка вредност), односно се прикажуваше и во која перцентилен се наоѓа најдениот волумен на постелката;

-Одредување на пулсатилен индекс (PI) и резистентен индекс (RI) на левата и десната утерина артерија и умбиликалната артерија;

- ОПВ се мереше квалитативно, како доволно или променето количество, но, доколку беше намалено или зголемено се мереше и квантитативно (како збир на ОПВ во четири квадранти, од внатрешноста на утерусот, со што се одредуваше AFI).

4.3. Обработка на резултати



Студијата ја започнаа 685 бремени жени кои ги исполнуваа критериумите за учество, но 12 од нив не ја завршија истата (кај едната од нив се случи интраутерина смрт на плодот во 26 г.н., пет не се јавија на преглед после извршениот скрининг во вториот триместар, додека шест испитанички се породиле во друга болничка установа и за нив не добивме податоци).

Студијата ја завршија 673 испитанички, бремени жени помеѓу 18-тата и 23.6-тата гестациска недела, следени и мониторирали во Специјалната болница за гинекологија и акушерство „Мајка Тереза“ – Скопје. Од овие бремени жени, 523 односно 77.7% имаа поволен исход на бременоста и ја сочинуваа контролната група (КГ), додека кај 150 односно 22.3% бремени жени исходот на бременоста беше неповолен и тие ја сочинуваа испитуваната група (ИГ). Од нив, 48 (7.13%) имаа прееклампија (PE), 32 (4.75%) имаа PIH (хипертензија индуцирана со бременост), 20 (2.97%) имаа SGA (плод мал за гестациската возраст), и 50 (7.43%) имаа IUGR (интраутерин застој во растот на плодот).

4.4 Статистичка анализа на резултати

Статистичката анализа на добиените податоци од истражувањето беше направена со помош на статистичката програма SPSS 23,0., додека за тестирање на нормалноста на дистрибуцијата на податоците беше користен Kolmogorov-Smirnov тест. Статистичките карактеристики на категоријските варијабли се

прикажани со апсолутни и релативни броеви, додека квантитативни варијабли се прикажани со просек, стандардна девијација, минимални и максимални вредности, медијална вредност и интерквартилен ранк.

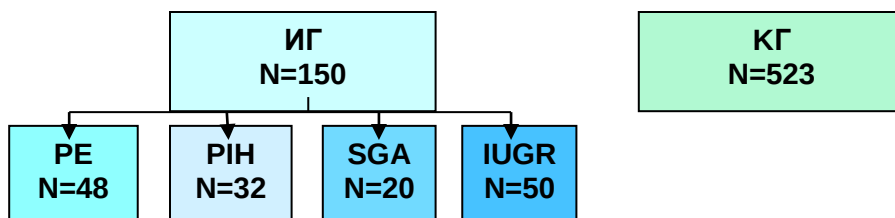
Статистичката сигнификантност на интергрупните разлики беше тестирана со *Chi-square test*, *Student t-test* и *Mann-Whitney test*. Корелацијата меѓу *Inhibin A* со останати варијабли беше анализирана со *Pearson*-ов коефициент на линеарна корелација, додека логистичка регресиона анализа беше користена за да се утврдат независните предиктори за неповолен исход на бременоста.

ROC анализата беше употребена за да се одреди дискриминаторската способност на серумските маркери и нивни комбинации како тестови за предвидување на неповолен исход на бременоста. За сите овие тестови беше конструирана ROC крива, како графички приказ за сензитивноста и специфичноста за секој можен резултат на тестот. Исто така беа пресметани и останатите дијагностички перформанси на серумските маркери: позитивен и негативен коефициент на веројатност, предиктивни вредности и глобална точност на тестот. Статистичката сигнификантност беше дефинирана на ниво на $p < 0.05$.

5. Резултати

Во студијата беа вклучени 673 испитанички, бремени жени помеѓу 15-та и 23.6-та гестациска недела, следени и мониторирани во Специјалната болница за гинекологија и акушерство „Мајка Тереза“ - Скопје. 523 (77.7%) од овие бремени жени имаа поволен исход на бременоста и ја сочинуваа контролната група (КГ), додека кај 150 (22.3%) бремени жени, исходот на бременоста беше неповолен и тие ја сочинуваа испитуваната група (ИГ), од кои 48 (7.13%) со прееклампсија (PE), 32 (4.75%) со PIH (хипертензија индуцирана со бременост), 20 (2.97%) со SGA (плод мал за гестациската возраст) и 50 (7.43%) со IUGR (интраутерин застој во растот на плодот). (слика 21).





Слика 21. Неповолен и поволен исход на бременоста
Figure 21. Adverse and favorable pregnancy outcome

5.1 Компаративна анализа - неповолен и поволен исход на бременост

Бремените жени со неповолен и поволен исход на бременоста имаа слична возраст. Просечната возраст беше 27.3 ± 3.8 и 27.8 ± 4.5 години, соодветно во испитуваната и контролната група и без статистичка сигнификантна разлика ($p=0.22$).

Индексот на телесна маса имаше сигнификантно повисока вредност кај испитаничките со неповолен исход на бременост, компарирано со испитаничките со поволен исход (различна вредност во испитуваната и контролната група (28.10 ± 2.8 vs 27.02 ± 3.8 , $p=0.0014$).

Во ИГ беа измерени сигнификантно повисоки вредности за систолниот и дијастолниот притисок во споредба со КГ ($p<0.0001$); 132.50 ± 10.8 и 124.72 ± 9.4 беа просечните вредности за систолниот притисок, соодветно во испитуваната и контролна група, 85.67 ± 7.5 и 78.77 ± 6.2 беа просечните вредности за дијастолниот притисок, соодветно во испитуваната и контролната група.

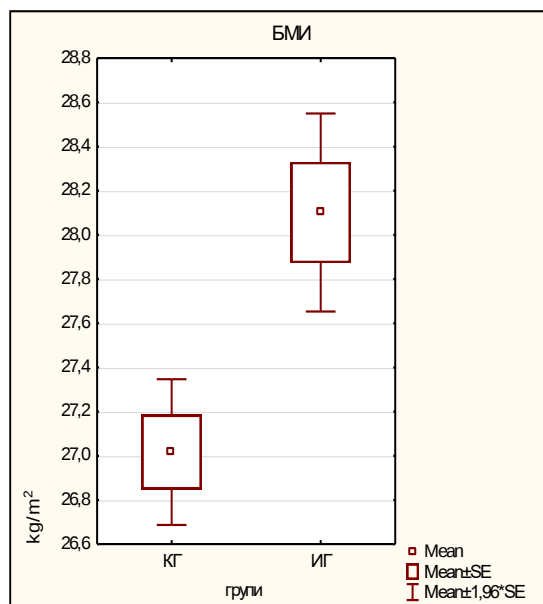
Гестациската недела на прием и при породување беше сигнификантно различна кај испитаничките со неповолен и поволен исход на бременоста (21.1 ± 1.0 vs 20.9 ± 1.3 , $p=0.041$, и 37.5 ± 1.1 vs 39.7 ± 1.05 , $p<0.0001$, следствено) (табела 1, слика 22, 22а, 22б, 22в, 22г).

Табела 1. Мајчини карактеристики во испитуваната и контролната група
Table 1. Mother's characteristics in research and control group

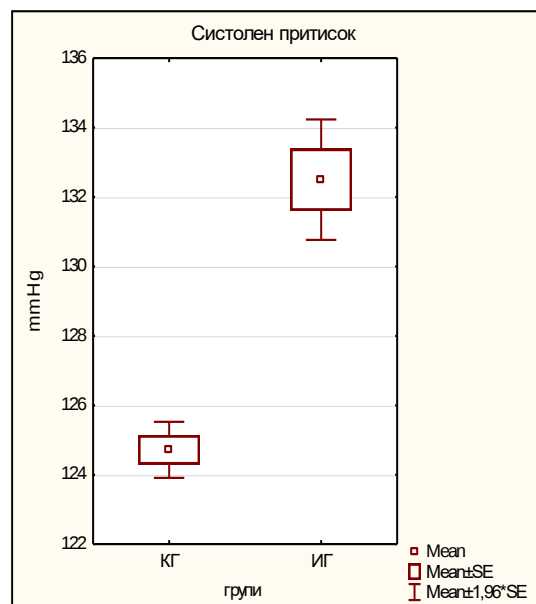
Мајчини карактеристики Mother's characteristics	статистички параметар Statistical parameters	ИГ RG	КГ CG	p-level
Возраст / Age Години / Years	mean $\pm$ SD	27.3 $\pm$ 3.8	27.8 $\pm$ 4.5	t=1.22
	min - max	22 – 37	18 – 48	p=0.22 ns
БМИ / BMI kg/m ²	mean $\pm$ SD	28.10 $\pm$ 2.8	27.02 $\pm$ 3.8	t=3.22
	min - max	23 – 34.5	18 – 45.1	**p=0.0014 sig
КП систолен/ ТAsystolic (mmHg)	mean $\pm$ SD	132.50 $\pm$ 10.8	124.72 $\pm$ 9.4	t=8.61
	min - max	105 – 155	102 – 145	***p=0.000000 sig
КП дијатолан TA diastolic (mmHg)	mean $\pm$ SD	85.67 $\pm$ 7.5	78.77 $\pm$ 6.2	t=11.47
	min - max	70 – 105	64 – 95	***p=0.000000 sig
Гестациска недела/прием Gestational week/admission	mean $\pm$ SD	21.1 $\pm$ 1.0	20.9 $\pm$ 1.3	t=2.05
	min - max	18.6 – 24	17.1 – 24.6	*p=0.041 sig
Гестациска недела/породување Gestational week/delivey	mean $\pm$ SD	37.5 $\pm$ 1.1	39.7 $\pm$ 1.05	t=21.9 ***p=0.000000 sig

t(Student t-test)

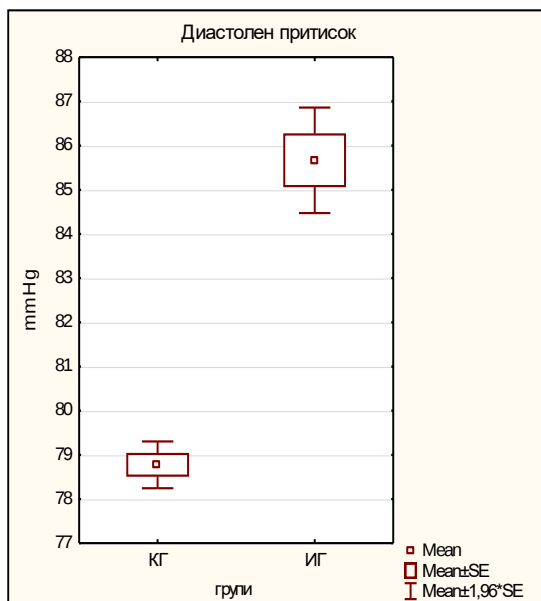
*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.0001



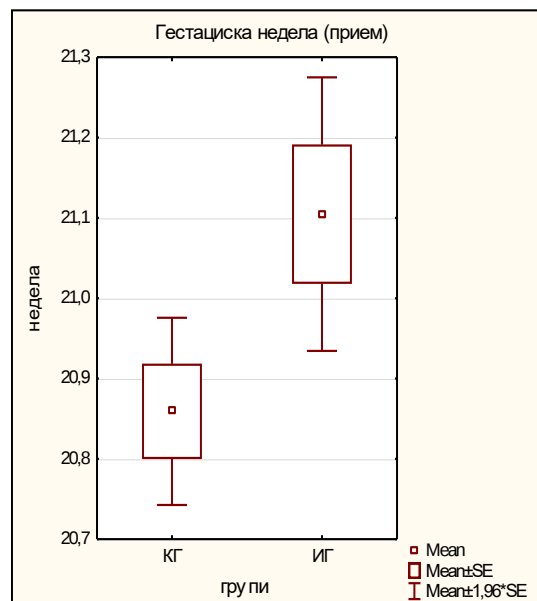
Слика 22. Графички приказ на БМИ
кај КГ и ИГ
Figure 22. Graphic depiction of BMI
In CG and RG



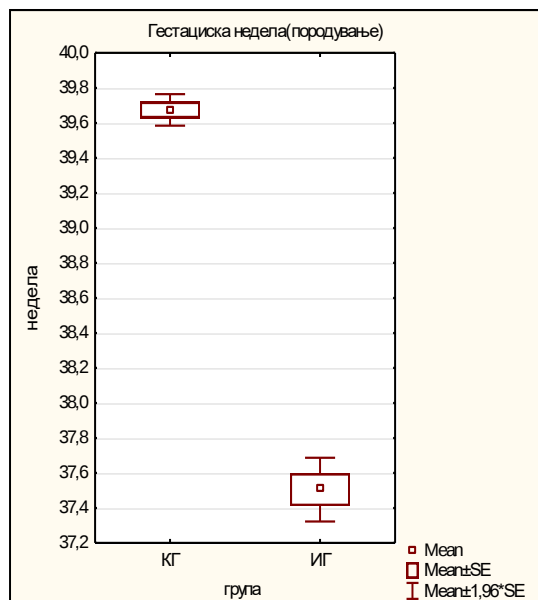
Слика 22а. Графички приказ на систолен
притисок кај КГ и ИГ
Figure 22a. Graphic depiction of systolic pressure
in CG and RG



Слика 22б. Графички приказ на дијастолен притисок кај КГ и ИГ
Figure 22b. Graphic depiction of diastolic pressure in CG and RG while screening



Слика 22в. Приказ на гестациска недела кај КГ и ИГ при скрининг
Figure 22v. Graphic depiction of gestational age in CG and RG while sceening



Слика 22г. Графички приказ на гестациска недела кај КГ и ИГ при породување
Figure 22g. Graphic depiction of gestational week in CG and RG in delivery

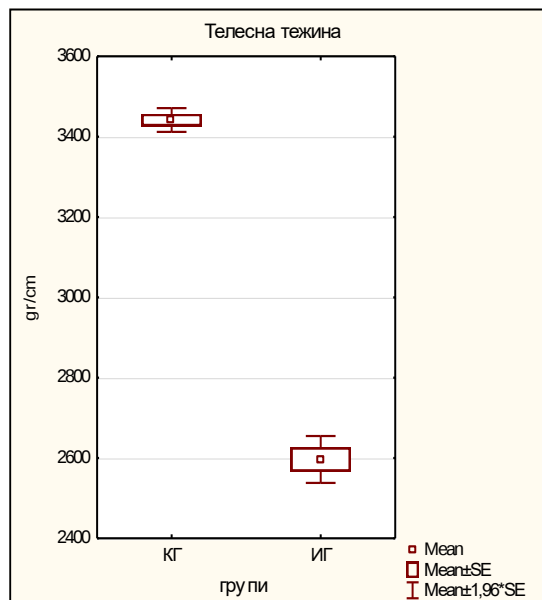
Новородените од мајки со неповолен исход на бременоста имаа сигнификантно пониска родилна телесна тежина и телесна висина од новородените од мајки со поволен исход на бременоста (2596.5 ± 364.4 vs 3441.5 ± 344.6 gr/cm, и, 47.0 ± 1.5 vs 50.7 ± 1.7 cm; $p < 0.0001$, соодветно).

Табела 2. Приказ на телесни мерки на плодот при породување кај двете групи
Table 2. Depiction of fetal bodily measures in delivery in both groups

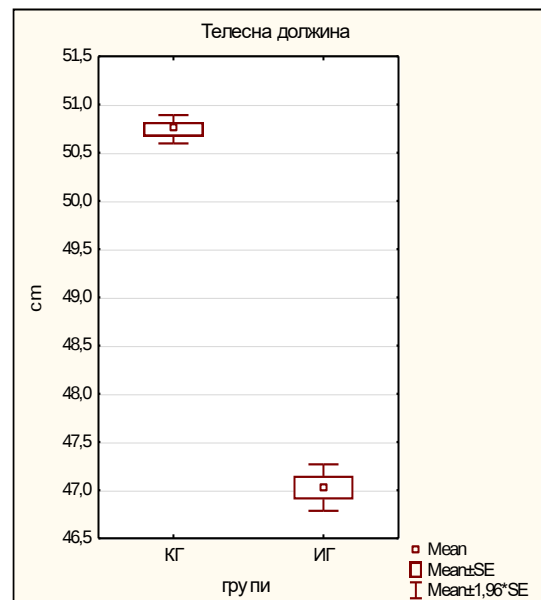
Обстетрични карактеристики Obsterical characteristics	статистички параметар	ИГ RG	КГ CG	p-level
Телесна тежина Body weight (gr)	mean $\pm$ SD	2596.5 ± 364.4	3441.5 ± 344.6	$t=26.13$
	min - max	1460 – 3450	2340 – 4520	*** $p=0.000000$ sig
Телесна должина Body length (cm)	mean $\pm$ SD	47.0 ± 1.5	50.7 ± 1.7	$t=24.01$
	min - max	45 – 52	46 – 55	*** $p=0.000000$ sig

t(Student t-test)

*** $p < 0.0001$



Слика 23. Приказ на телесна тежина кај ИГ и КГ
Figure 23. Graphic depiction of body weight in CG and RG



Слика 23а. Приказ на телесна должина кај ИГ и КГ
Figure 23a. Graphic depiction of body height in CG and RG

Испитаничките со неповолен и поволен исход на бременоста не се разликуваа сигнификантно во однос на паритетот ($p=0.62$). Бремените жени со едно раѓање доминираа во двете групи – 56% и 55.4%, соодветно во групата со неповолен и поволен исход на бременоста (табела 3).

Табела 3. Приказ на паритет кај бремените жени од двете групи
Table 3. Parity in pregnant women in both groups

Паритет Parity	Групи / Groups	
	ИГ/RG n(%)	КГ/CG n(%)
1	84 (56)	289 (55.36)
2	43 (28.67)	160 (30.65)
3	14 (9.33)	55 (10.54)
4	7 (4.67)	15 (2.87)
5	2 (1.33)	2 (0.38)
6	0	1 (0.19)
p-level	$X^2=3.52$ $p=0.62$ ns	

X^2 (Pearson Chi-square)

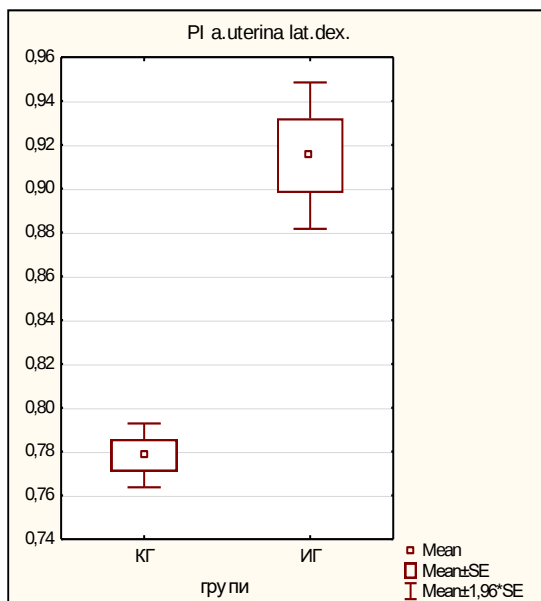
Пулсатилниот индекс на двете *aa.uterinae* беше различен меѓу испитуваната и контролната група. Просечниот *PI* на десната артерија изнесуваше 0.92 ± 0.2 кај бремените жени со невоволен исход на бременоста, а 0.78 ± 0.2 кај бремените жени со поволен исход и разликата од 0.14 се потврди како статистички пулсатилен индекс од 0.79 ± 0.2 кај бремените жени со неповолен исход на бременоста, а 0.73 ± 0.1 кај бремените жени со поволен исход и разликата од 0.06 се потврди како статистички сигнификантна за $p=0.000002$ (табела 4, слика 24, 24а).

Табела 4. Пулсатилен индекс на двете утерини артерии
Table 4. Pulsatile index of both uterine arteries

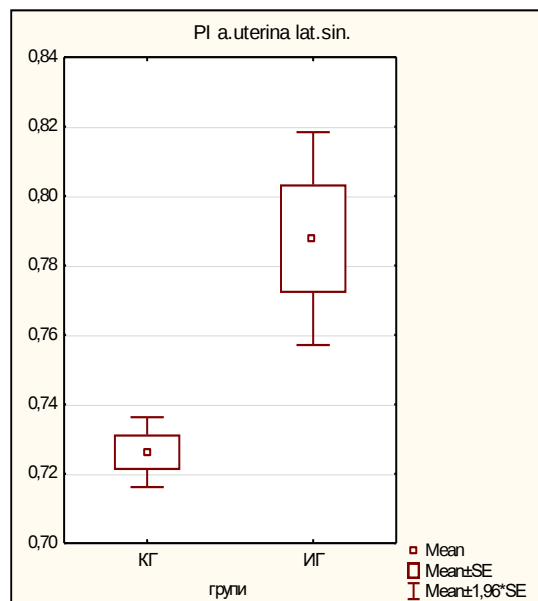
Варијабла	калкулиран параметар	Групи		p-level
		ИГ	КГ	
PI a.uterina lat.dex.	mean $\pm$ SD	0.92 ± 0.2	0.78 ± 0.2	$t=8.25$ *** $p=0.000000$ sig
	min - max	0.57 – 1.58	0.04 – 1.58	
PI a.uterina lat.sin	mean $\pm$ SD	0.79 ± 0.2	0.73 ± 0.1	$t=4.84$ *** $p=0.000002$ sig
	min - max	0.52 – 1.3	0.49 – 1.2	

t(Student t-test)

*** $p<0.0001$ sig



Слика 24. Графички приказ на а. uterine lat. dex. кај КГ и ИГ
Figure 24. Graphic depiction of PI a. uterine lat. sin. in CG and RG



Слика 24а. Графички приказ на PI на а. uterine lat. sin. кај КГ и ИГ
Figure 24a. Graphic depiction of PI a. uterine lat. sin. in CG and RG

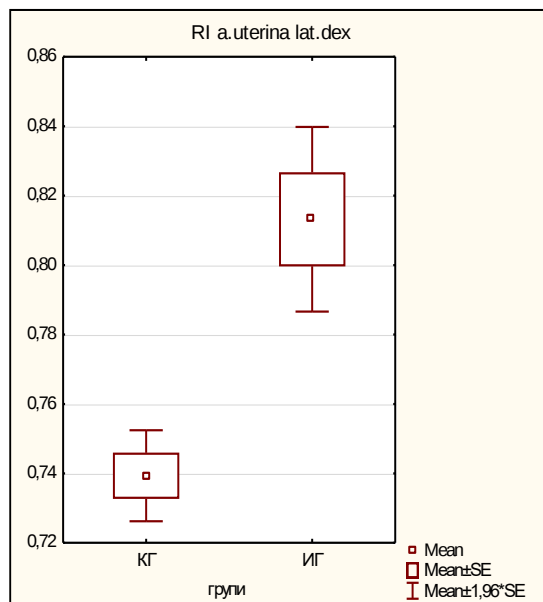
Бремените жени со неповолен и поволен исход на бременоста имаа различен резистентен индекс на двете утерини артерии. *RI* на десната *a.uterina* имаше просечна вредност од 0.81 ± 1.2 во ИГ, 0.74 ± 0.15 во КГ и разликата од 0.07 се потврди како статистички сигнификантна за $p < 0.0001$. *RI* на левата *a.uterina* имаше просечна вредност од 0.79 ± 0.2 во ИГ, 0.75 ± 0.15 во КГ и разликата од 0.04 се потврди како статистички сигнификантна за $p = 0.0059$. (табела 5, слика 25, 25а).

Табела 5. Приказ на резистентен индекс на двете утерини артерии
Table 5. Depiction of resistant index in both uterine arteries

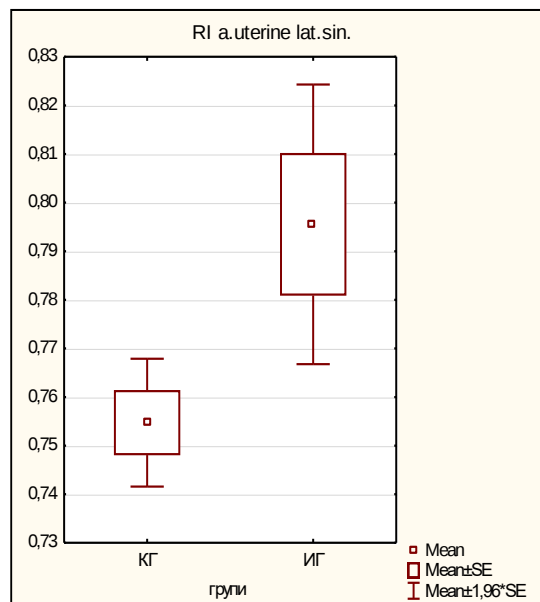
Варијабла Variable	калкулиран параметар /calculated parameter	Групи / Groups		p-level
		ИГ RG	КГ CG	
RI a.uterina lat.dex	mean $\pm$ SD	0.81 ± 1.2	0.74 ± 0.15	t=5.12 ***p=0.000000 sig
	min - max	0.57 – 1.21	0.37 – 1.19	
RI a.uterine lat.sin.	mean $\pm$ SD	0.79 ± 0.2	0.75 ± 0.15	t=2.76 **p=0.0059 sig
	min - max	0.49 – 1.16	0.47 – 1.96	

t(Student t-test)

p<0.01; *p<0.0001



Слика 25. Графички приказ на RI a. uterine lat. dex. кај КГ и ИГ
Figure 25 .Graphic depiction of RI a. uterine lat. dex. in CG and RG



Слика 25а. Графички приказ на RI uterine lat. sin. кај КГ и ИГ
Figure 25a. Graphic depiction of RI a. uterine lat. sin. in CG and RG

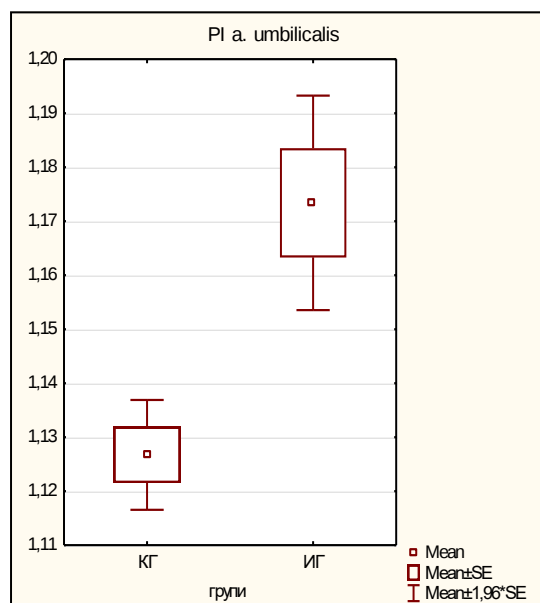
Пулсатилниот индекс на десната умбиликална артерија беше сигнификантно повисок во ИГ споредено со КГ ($p=0.000029$). Просечните вредности на овој параметар беа 1.17 ± 0.12 и 1.13 ± 0.1 , соодветно во групите со неповолен и поволен исход на бременоста (табела 6, слика 26).

Табела 6. Пулсатилен индекс на умбиликалната артерија
Table 6. Pulsatile index in umbilical artery

Варијабла/ Variable	калкулиран параметар / calculated parameter	групи		p-level
		ИГ RG	КГ CG	
PI a. umbilicalis	mean $\pm$ SD	1.17 ± 0.12	1.13 ± 0.1	$t=4.21$
	min - max	0.88 – 1.42	0.13 – 1.45	*** $p=0.000029$ sig
RI a. umbilicalis	mean $\pm$ SD	0.77 ± 0.12	0.77 ± 0.14	$t=0.09$
	min - max	0.56 – 1.21	0.52 – 1.71	$p=0.93$ ns

t(Student t-test)

** $p<0.01$; *** $p<0.0001$



Слика 26. Графички приказ на PI на a. umbilicalis кај КГ и ИГ
Figure 26. Graphic depiction of PI a. umbilicalis in CG and RG

Кај 155 (23%) бремени жени беше детектирано совпаѓање на гестациската недела на прием и пресметаната со фетална биометрија, од кои 33 (22%) имаа неповолен исход на бременоста, 122 (23.55%) бремени жени успешно ја завршија бременоста (табела 7).

Табела 7. Споредба на гестациската недела на плодот при скрининг и раѓање
Table 7. Comparison of fetal gestational week during screening and at birth

Гестациска недела при скрининг / фетална биометрија при раѓање (совпаѓање) Gestational week during screening / fetal biometry at birth (matching)	Групи / Groups		
	б/n	ИГ / RG n(%)	КГ / CG n(%)
Да / Yes	155 (76.23)	33 (22)	122 (23.55)
Не / No	513 (23.03)	117 (78)	396 (76.45)

χ^2 (Pearson Chi-square)

Во ИГ беше измерен просечен волумен на постелката од 202.3 ± 49.1 , во КГ просечниот волумен беше 211.0 ± 18.2 . Разликата во просечните волумени меѓу

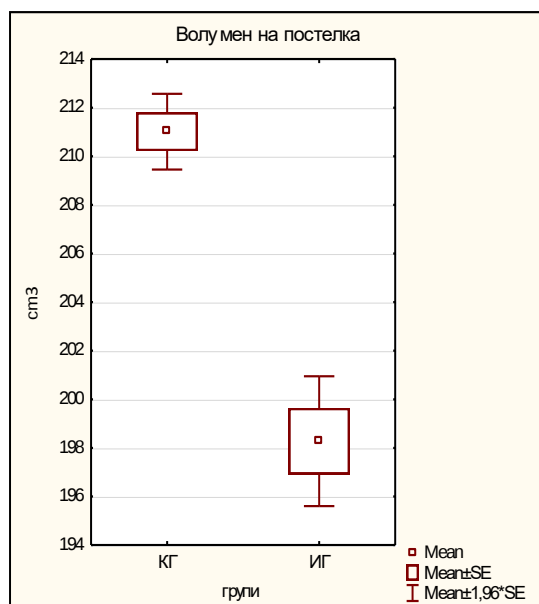
двете групи од 8.7 статистички се потврди како сигнификантна за $p=0.00085$. Значајно помал волумен на постелката беше измерен кај бремените жени со неповолен исход на бременоста (табела 8, слика 27).

Табела 8. Волумен на постелка кај двете групи
Table 8. Placental volume in both groups

Варијабла/ Variable	калкулиран параметар / calculated parameter	Групи / Groups		p-level
		ИГ / RG	КГ / CG	
Волумен на постелка/ Placental volume (cm ³)	mean $\pm$ SD	202.3 $\pm$ 49.1	211.0 $\pm$ 18.2	t=3.35 ***p=0.00085 sig
	min - max	163 – 765	120 – 290	

t(Student t-test)

***p<0.0001



Слика 27. Графички приказ на волумен на постелка кај КГ и ИГ
Figure 27. Graphic depiction of placental volume in CG and RG

Позитивен тест за зрелост на постелката сигнификантно почесто имаа бремените жени со неповолен исход на бременоста, односно 10% бремени жени од ИГ и 0.57% од КГ ($p < 0.0001$) (табела 9).

Табела 9. Приказ на степенот на зрелост на постелката по Grannum
Table 9. Depiction of placental maturity stage according to Grannum

Зрелост на постелка (степен)/ Placental maturity (stage)	Групи / Groups	
	ИГ / RG б/н(%)	КГ / CG б/н(%)
0	132 (88)	517 (98.85)
0/I	3 (2)	0
I	0	3 (0.57)
I/II	9 (6)	3 (0.57)
II	6 (4)	0
p-level	$\chi^2=40.1$ *** $p=0.0000000$ sig	

χ^2 (Pearson Chi-square)

*** $p < 0.0001$

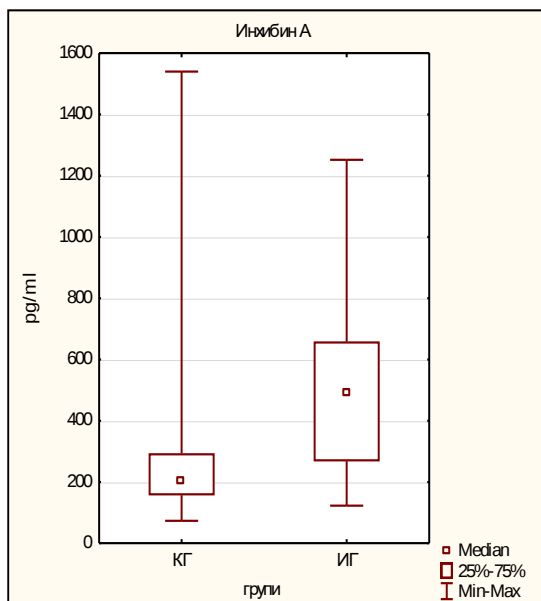
Испитаничките со неповолен и поволен исход на бременоста имаа сигнификантно различни вредности за серумскиот биомаркер Inhibin A, изразен во pg/mL и ng/mL MoM ($p < 0.0001$). Медијалните серумски концентрации на овој серумски биомаркер беа значајно повисоки во ИГ споредено со КГ – 489 vs 203.7 pg/mL и 1.12 vs 0.45 ng/mL MoM. (табела 10, слика 28, 28a).

Табела 10. Вредности на Inhibin A во двете групи
Table 10. The value of Inhibin A in both groups

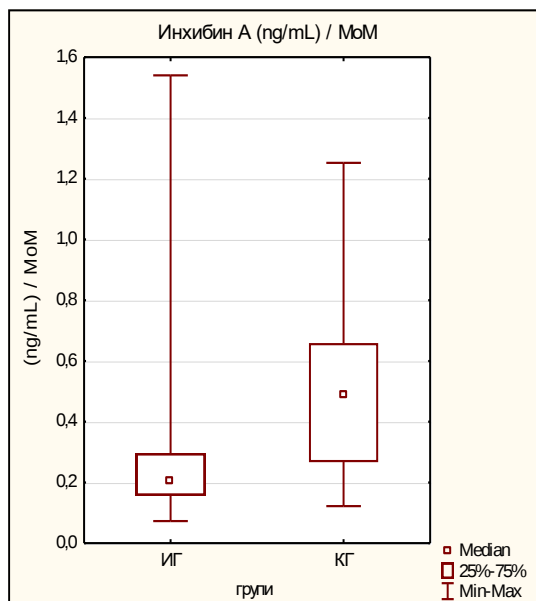
Варијабла/ Variable	калкулиран параметар / calculated parameter	Групи / groups		p-level
		ИГ/RG	КГ/CG	
Inhibin A (pg/mL)	mean $\pm$ SD	520.22 $\pm$ 269.3	241.96 $\pm$ 138.4	Z=12.07 *** $p=0.00000$ sig
	median (IQR)	489 (267 – 659)	203.7 (156 – 294)	
Inhibin A (ng/mL)	mean $\pm$ SD	1.19 $\pm$ 0.6	0.54 $\pm$ 0.3	Z=12.56 *** $p=0.000000$ sig
	median (IQR)	1.12 (0.62 – 1.46)	0.45 (0.34 – 0.64)	

Z(Mann-Whitney U Test)

*** $p < 0.0001$



Слика 28. Графички приказ на Inhibin A (pg/ml) кај КГ и ИГ
Figure 28. Graphic depiction of Inhibin A (pg/ml) in CG and RG



Слика 28а. Графички приказ на Inhibin A (MoM) кај ИГ и КГ
Fig. 28a. Graphic depiction of Inhibin A (MoM) in RG and CG

Во ИГ беа измерени повисоки серумски вредности за неконјугираниот естриол (uE3) споредено со КГ, но без статистичка сигнификантна разлика (*median 3.03 vs 2.85; p=0.68*) (табела 11).

Табела 11. Вредности на uEstriol во двете групи
Table 11. The value of uEstriol in both groups

Варијабла/ Variable	калкулиран параметар / calculated parameter	Групи / Groups		p-level
		ИГ / RG	КГ / CG	
uEstriol (ng/mL))	mean $\pm$ SD	6.49 $\pm$ 26.3	11.18 $\pm$ 48.2	Z=0.41 p=0.68 ns
	median (IQR)	3.03 (2.34 – 3.73)	2.85 (2.18 – 3.68)	

Z (Mann-Whitney U Test)

Медијалните вредности на HCG изнесуваа 45684.5 и 24113 IU/mL, соодветно во испитуваната и контролната група. Тестираната разлика меѓу двете групи се потврди како статистички сигнификантна, за $p < 0.0001$. Значајно повисоки

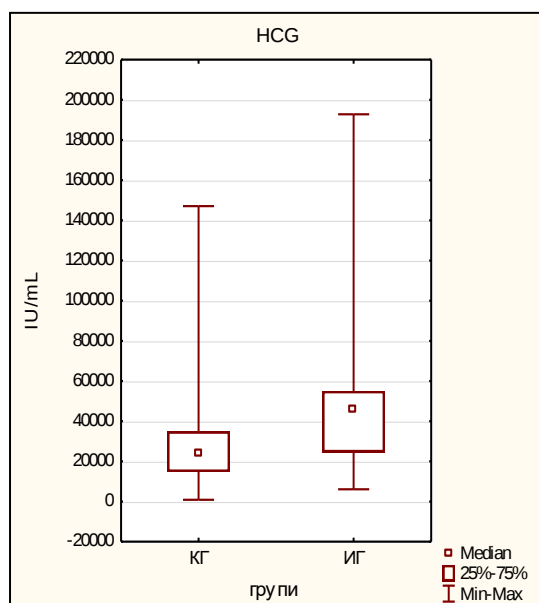
вредности на *HCG* беа измерени кај бремените жени со поволен исход на бременоста (табела 12, слика 29).

Табела 12. Вредности на *HCG* во двете групи
Table 12. The values of *HCG* in both groups

Варијабла/ Variable	калкулиран параметар / calculated parameter	Групи / groups		p-level
		ИГ / RG	КГ / CG	
HCG (IU/mL)	mean $\pm$ SD	49052.37 $\pm$ 34117.8	27.621.38 $\pm$ 18585.9	Z=8.91 ***p=0.000000 sig
	median (IQR)	45684.5 (24657 – 55000)	24113 (14856 – 34839)	

Z (Mann-Whitney U Test)

***p<0.0001



Слика 29. Графички приказ на *HCG* (IU/ml) кај КГ и ИГ
Figure 29. Graphic depiction of *HCG* (IU/mL) in CG and RG

Серумските вредности на *alpha-fetoprotein* (AFP) беа несигнификантно повисоки во групата со неповолен исход на бременоста (*mean* 83.38 vs 78.09, *p*=0.13) (табела 13).

Табела 13. Вредности на *AFP* во двете групи
Table 13. The values of *AFP* in both groups

Варијабла/ Variable	калкулиран параметар / calculated parameter	Групи / Groups		p-level
		ИГ/RG	КГ/CG	
AFP (ng/mL)	mean $\pm$ SD	83.38 $\pm$ 36.6	78.09 $\pm$ 38.1	t=1.5 p=0.13 ns
	min - max	10.08 – 201.7	10.44 – 344.6	

t (Student t-test)

Жените со поволен и неповолен исход на бременоста имаа слични просечни серумски концентрации на уреа (5.32 $\pm$ 1.6 vs 5.20 $\pm$ 1.5, p=0.4) (табела 14).

Табела 14. Вредности на уреа во двете групи

Table 14. The values of Urea in both groups

Варијабла/ Variable	калкулиран параметар / calculated parameter	Групи / Groups		p-level
		ИГ/RG	КГ/CG	
уреа/ Urea(mmol/L)	mean $\pm$ SD	5.32 $\pm$ 1.6	5.20 $\pm$ 1.5	t=0.82 p=0.4 ns
	min - max	2.8 – 9.1	2.1 – 9.4	

t (Student t-test)

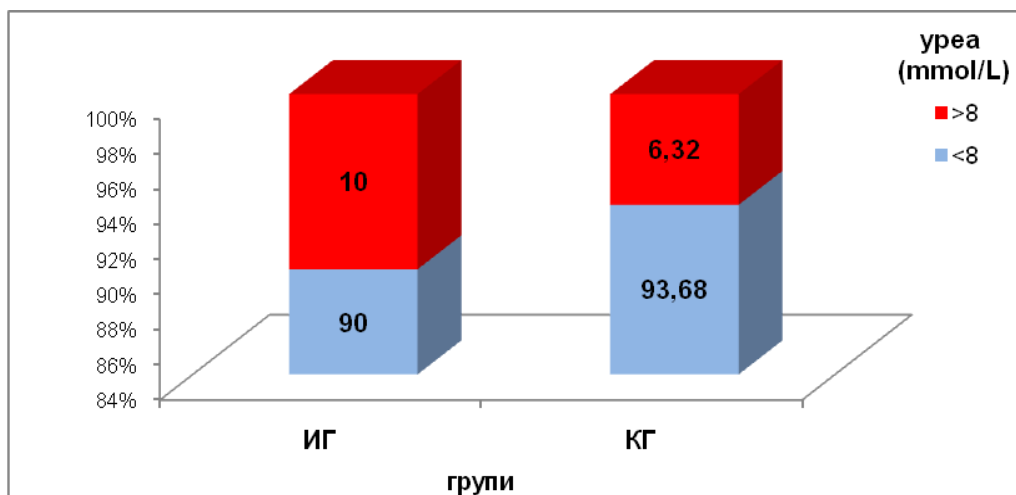
Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика меѓу ИГ и КГ во однос на фревенцијата на зачестеност на зголемени серумски вредности на уреа - 10% vs 6.3%, p=0.12 (табела 15, слика 30).

Табела 15. Зачестеност на зголемени вредности на уреа кај двете групи

Table 15. Frequency of increased values of urea in both groups

Варијабла/ Variable	Големини/ Sizes	Групи / Groups			p-level
		Б/N	ИГ/RG n(%)	КГ/CG n(%)	
Уреа/ urea (mmol/L)	<8	624	135 (90)	489 (93.68)	X ² =2.38 p=0.12 ns
	>8	48	15 (10)	33 (6.32)	

X² (Pearson Chi-square)



Слика 30. Приказ на серумските вредности на *Urea* (mmol/L) кај ИГ и КГ
Figure 30. Depiction of serum values of *Urea* (mmol/L) in RG and CG

За $p=0.00041$ се потврди статистичка сигнификантна разлика меѓу испитуваната и контролна група во однос на серумските вредности на креатинин. Просечните вредности на креатинин беа значајно повисоки во ИГ, односно во групата со неповолен исход на бременоста (84.12 ± 13.2 vs 79.82 ± 13.1).

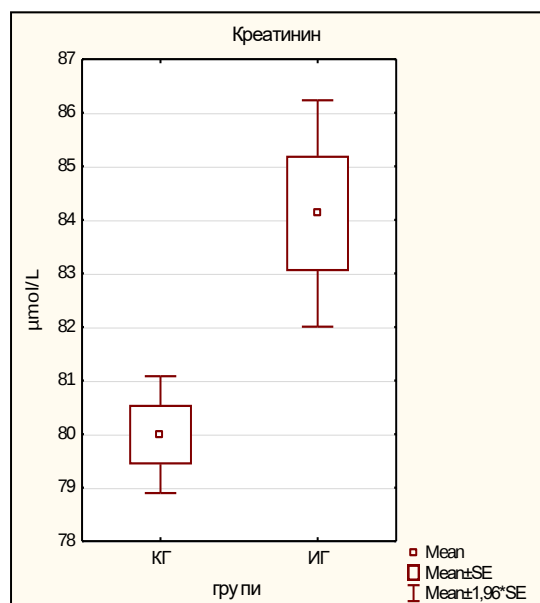
Сите испитанички од двете групи имаа нормален креатинин во серумот, односно вредности пониски од 125 micromol/L (табела 16, слика 31).

Табела 16. Приказ на серумските вредности на креатинин кај ИГ и КГ
Table 16. Depiction of serum values of Creatinin in RG and CG

Варијабла/ Variable	калкулиран параметар / calculated parameter	Групи / Groups		p-level
		ИГ/RG	КГ/CG	
Креатинин/ Creatinin($\mu\text{mol/L}$)	mean $\pm$ SD	84.12 ± 13.2	79.82 ± 13.1	t=3.55 ***p=0.00041 sig
	min – max	57 – 119	10 – 121	

t(Student t-test)

***p<0.0001



Слика 31. Графички приказ на серумски креатинин ($\mu\text{mol/L}$) кај КГ и ИГ
Figure 31. Graphic depiction of serum Creatinin ($\mu\text{mol/L}$) in CG and RG

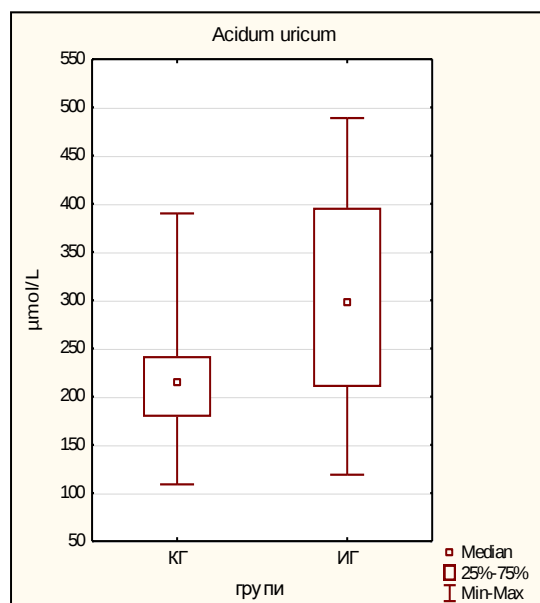
Компарирањето на испитуваната и контролната група во однос на вредностите на мокрачна киселина покажа дека двете групи сигнификантно се разликуваат во однос на овој параметар ($p < 0.0001$). Значајно повисоки вредности на *acidum uricum* беа регистрирани кај бремените жени со неповолен исход на бременоста – *median* 298 vs 215 (табела 17, слика 32).

Табела 17. Приказ на серумските вредности на Acidum uricum ($\mu\text{mol/L}$) кај ИГ и КГ
Table 17. Depiction of serum values of Acidum uricum in RG and CG

варијабла	калкулиран параметар	Групи		p-level
		ИГ	КГ	
Acidum uricum ($\mu\text{mol/L}$)	mean $\pm$ SD	296.07 $\pm$ 104.1	211.81 $\pm$ 48.5	Z=8.3 ***p=0.00000 sig
	median(IQR)	298 (210-396)	215 (179-242)	

Z(Mann-Whitney U test)

***p<0.0001



Слика 32. Графички приказ на серумските вредности на Acidum uricum кај КГ и ИГ
Figure 32. Graphic depiction of serum values of acidum uricum in CG and RG

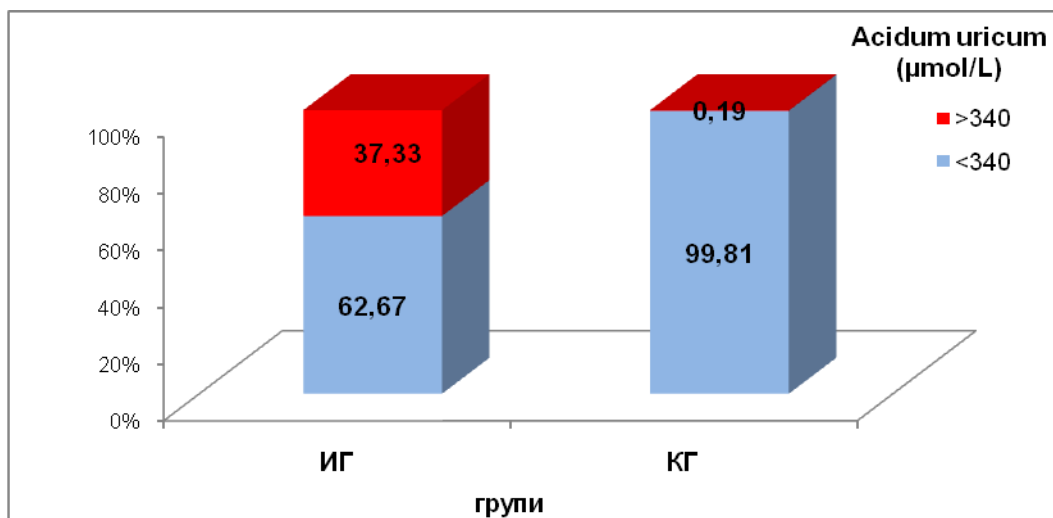
Зголемени вредности на мокрачна киселина ($>340 \mu\text{mol/L}$) беа детектирани кај 37.3% бремени жени од ИГ и кај само 1 (0.2%) од КГ. Статистичка сигнификантност меѓу двете групи во однос на почестиот наод на покачен *acidum uricum* во ИГ беше потврдена за $p < 0.0001$ (табела 18, слика 33).

Табела 18. Приказ на вредности на Acidum uricum
Table 18. The values of Acidum uricum

Варијабла/ Variable	Големини/ Sizes	Групи			p-level
		б/n	ИГ/RG n(%)	КГ/CG n(%)	
Acidum uricum ($\mu\text{mol/L}$)	<340	616	94 (62.67)	522 (99.81)	$\chi^2=207.4$ *** $p=0.000000$ sig
	>340	57	56 (37.33)	1 (0.19)	

χ^2 (Pearson Chi-square)

*** $p < 0.000$



Слика 33. Графички приказ на серумските вредности на Acidum uricum кај ИГ и КГ
Figure 33. Graphic depiction of serum values of Acidum uricum in RG and CG

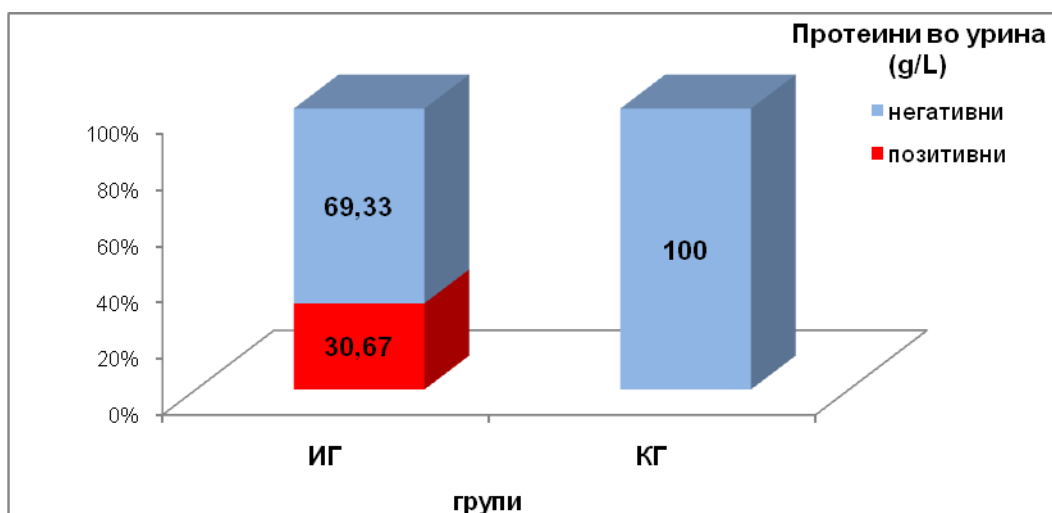
Протеинурија имаа 104 (69.3%) бремени жени со неповолен исход на бременоста, а ниту една од групата со поволен исход (табела 19, слика 34).

Табела 19. Приказ на протеини во урина кај двете групи
Table 19. Depiction of proteins in urine in both groups

Варијабла/ Variable	Големини/ Sizes	Групи / Groups			p-level
		б/n	ИГ / RG б/n(%)	КГ / CG б/n(%)	
Протеини во урина Proteins in urine (g/L)	Позитивни/ Positive	46	46 (30.67)	0	X ² =172.1 ***p=0.000000 sig
	Негативни/ Negative	627	104 (69.33)	523 (100)	

X² (Pearson Chi-square)

***p<0.0001



Слика 34. Графички приказ на протеинурија кај ИГ и КГ
Figure 34. Graphic depiction of proteinuria in RG and CG

5.2 Компаративна анализа – испитувана и контролна група



Слика 35. Приказ на анализираните групи
Figure 35. Depiction of analyzed groups

Во табела 20 прикажани се компаративно одредени социо-демографски и клинички мајчини карактеристики во 4-те анализирани испитувани групи (групата со прееклампсија, со гестациска хипертензија, со плодови мали за гестациската возраст и со интраутерин застој во растот на плодот, како и контролната група.

Бремените жени со прееклампсија имаа најголема просечна возраст (29.1 ± 4.0), следено од бремените жени од контролната група (27.8 ± 4.5), бремените жени со гестациска хипертензија (27.3 ± 3.8), бремените жени со плод мал за гестациската возраст (26.5 ± 4.0) и бремените жени со интраутерин застој во

растот на плодот (26.1 ± 2.8). Статистичка сигнификантна разлика во возраста се потврди меѓу групата *IUGR* и КГ ($p=0.006$), а гранична сигнификантност меѓу групата *PE* и КГ ($p=0.059$).

Бремените жени од *IUGR* групата имаа сигнификантно поголем индекс на телесна маса од бремените жени од контролата (28.83 ± 3.0 vs 27.02 ± 3.8 ; $p=0.013$). Бремените жени од *PE*, *PIH* и *SGA* групите имаа слични просечни вредности за индексот на телесната маса споредено со КГ ($p>0.05$).

Просечниот систолен притисок изнесуваше 129.83 ± 6.8 , 141.41 ± 10.2 , 123.0 ± 13.4 , 133.16 ± 8.9 и 124.72 ± 9.4 mmHg, соодветно во групите *PE*, *PIH*, *SGA*, *IUGR* и КГ. Споредено со КГ, просечниот систолен притисок беше значајно повисок во групата со прееклампија ($p=0.0003$), во групата со гестациска хипертензија ($p<0.0001$) и во групата со интраутерин застој во растот на плодот ($p<0.0001$).

Дијастолниот притисок имаше сигнификантно повисоки просечни вредности во групата со прееклампија наспроти контролата (83.50 ± 6.1 vs 78.77 ± 6.2 , $p<0.0001$), во групата со гестациска хипертензија наспроти контролата (92.12 ± 7.2 vs 78.77 ± 6.2 , $p<0.0001$) и во групата со интраутерин застој во раст на плодот наспроти контролата (85.80 ± 6.1 vs 78.77 ± 6.2 , $p<0.0001$), додека разликата меѓу групата со плодови мали за гестациската старост и контролата не беше статистички сигнификантна (80.20 ± 7.2 vs 78.77 ± 6.2 , $p=0.31$).

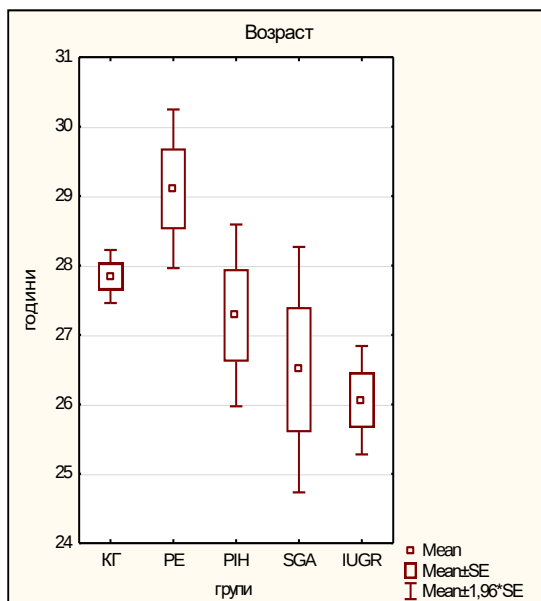
Гестациската недела при скрининг сигнификантно се разликуваше меѓу *SGA* и КГ ($p=0.04$), и меѓу *IUGR* и КГ ($p=0.0013$). Гестациската недела на породување беше сигнификантно помала во 4-те испитувани групи споредено со КГ ($p<0.0001$), и имаше просечна вредност од 37.09 ± 0.9 , 37.66 ± 1.1 , 37.13 ± 1.3 , 37.95 ± 1.1 и 39.67 ± 1.1 , соодветно во *PE*, *PIH*, *SGA*, *IUGR* и КГ (табела 20, слика 36, 36а, 36б, 36в, 36г, 36д).

Табела 20. Клинички мајчини карактеристики во 4-те анализирани испитувани групи и гестациската недела на плодот при скрининг и раѓање
Table 20. Clinical maternal characteristics in four analysed researched groups and gestational week of the fetus during screening and at birth

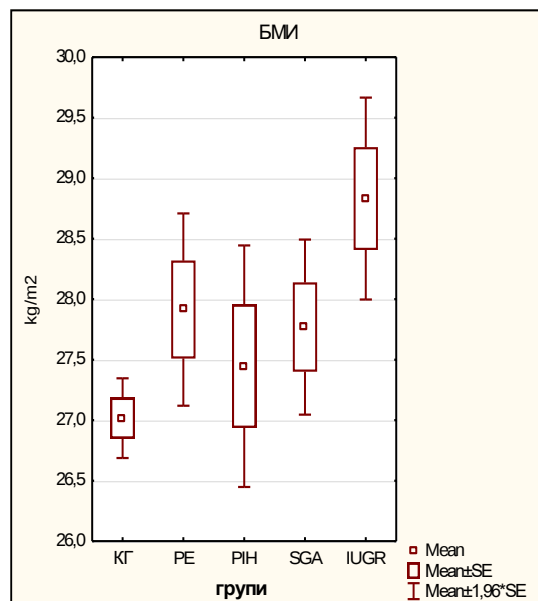
Варијабла/ Variable	калкулиран параметар / calculated parameter	Групи / Groups				
		PE	PIH	SGA	IUGR	КГ / CG
Возраст Години/ Age Years	mean $\pm$ SD	29.1 $\pm$ 4.0	27.3 $\pm$ 3.8	26.5 $\pm$ 4.0	26.1 $\pm$ 2.8	27.8 $\pm$ 4.5
	min – max	22 – 35	22 – 37	22 – 32	22 – 30	18 – 48
	p-level	t=1.89 p=0.059 ns	t=0.69 p=0.49 ns	t=1.32 p=0.19 ns	t=2.77 **p=0.006 sig	
БМИ / BMI kg/m ²	mean $\pm$ SD	27.91 $\pm$ 2.8	27.45 $\pm$ 2.9	27.77 $\pm$ 1.6	28.83 $\pm$ 3.0	27.02 $\pm$ 3.8
	min – max	23 – 34.2	23.1 – 33.5	24.9 – 30.1	24.1 – 34.5	18 – 45.1
	p-level	t=1.58 p=0.115 ns	t=0.62 p=0.53 ns	t=0.87 p=0.38 ns	t=3.24 *p=0.013 sig	
КП систолен ТА systolic (mmHg)	mean $\pm$ SD	129.83 $\pm$ 6.8	141.41 $\pm$ 10.2	123.0 $\pm$ 13.4	133.16 $\pm$ 8.9	124.72 $\pm$ 9.4
	min – max	115 – 140	118 – 155	105 – 140	115 – 146	102 – 145
	p-level	t=3.67 ***p=0.0003 sig	t=9.67 ***p=0.0000 sig	t=0.78 p=0.43 ns	t=6.07 ***p=0.0000 sig	
КП дијастолен/ ТА diastolic (mmHg)	mean $\pm$ SD	83.50 $\pm$ 6.1	92.12 $\pm$ 7.2	80.20 $\pm$ 7.2	85.80 $\pm$ 6.1	78.77 $\pm$ 6.2
	min - max	71 – 95	80 – 105	70 – 91	78 – 91	64 – 95
	p-level	t=5.08 ***p=0.0000 Sig	t=11.74 ***p=0.0000 sig	t=1.01 p=0.31 ns	t=7.69 ***p=0.0000 sig	
Гестациска недела/ скрининг Gestational week / screening	mean $\pm$ SD	20.63 $\pm$ 1.3	20.99 $\pm$ 1.3	21.47 $\pm$ 0.4	21.48 $\pm$ 0.6	20.86 $\pm$ 1.3
	min - max	19.2 – 24	18.6 – 23	21.1 – 22.4	20.5 – 22.3	17.1 – 24.6
	p-level	t=1.12 p=0.26 ns	t=0.55 p=0.58 ns	t=2.01 *p=0.04 sig	t=3.24 **p=0.0013 sig	
Гестациска недела / породување Gestational week / delivery	mean $\pm$ SD	37.09 $\pm$ 0.9	37.66 $\pm$ 1.1	37.13 $\pm$ 1.3	37.95 $\pm$ 1.1	39.67 $\pm$ 1.1
	min - max	35.3 – 38.3	35.4 – 40.4	35.4 – 39.4	36 – 39.5	35.2 – 48.4
	p-level	t=21.39 ***p=0.0000 sig	t=10.49 ***p=0.0000 sig	t=10.52 ***p=0.0000 sig	t=11.09 ***p=0.0000 sig	

t(Student t-test)

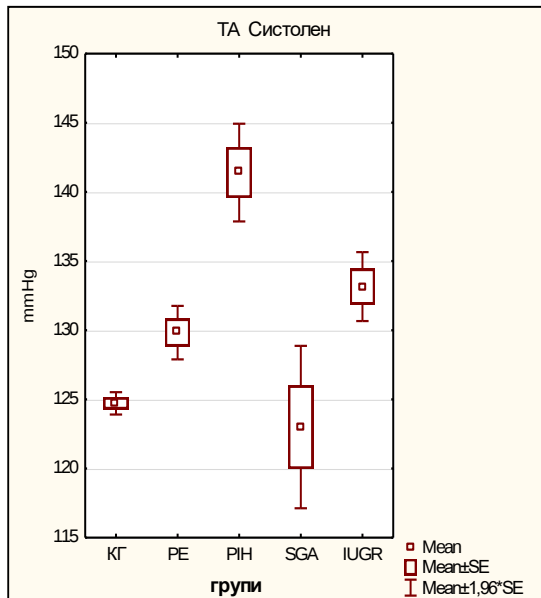
*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.0001



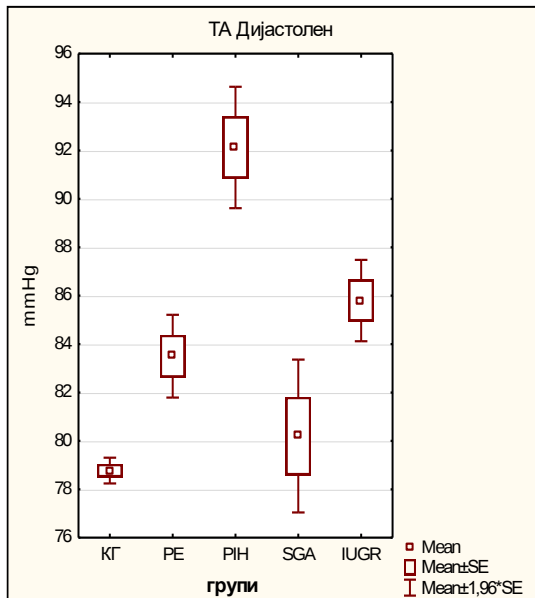
Слика 36. Графички приказ за возраста на испитаниците за различни групи
Fig. 36. Graphic depiction of age in different groups



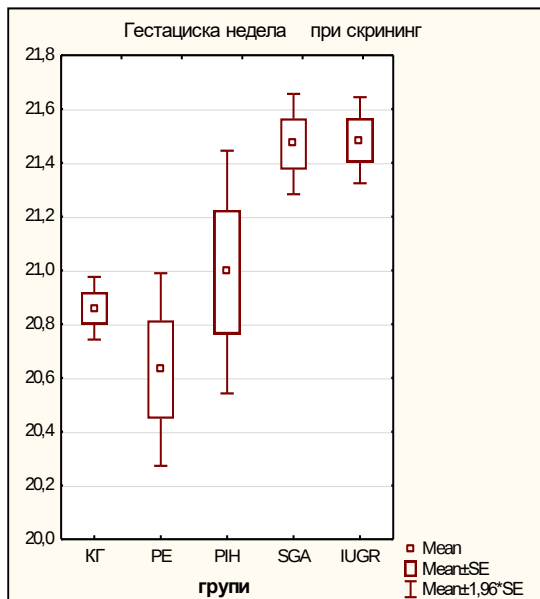
Слика 36а. Графички приказ за БМИ на испитаниците за различни групи
Fig. 36a. Graphic depiction of BMI in different groups



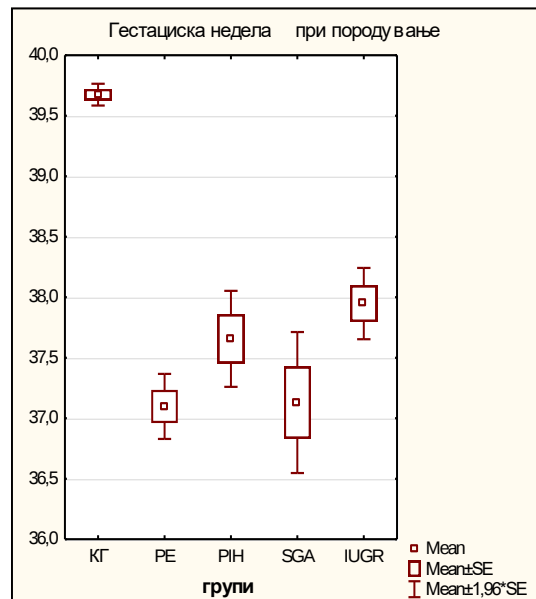
Слика 36б. Систолен притисок кај бремените жени
Fig. 36b. Graphic depiction of systolic pressure in different groups



Слика 36в. Дијастолен притисок кај бремените жени
Fig. 36v. Graphic depiction of diastolic pressure in different groups



Слика 36г. Графички приказ на гестациска недела при скрининг кај различни групи
Figure 36g. Graphic depiction of gestational age during screening



Слика 36д. Графички приказ на гестациска недела при породување кај различни групи
Figure 36d. Graphic depiction of gestational age during delivery

Споредено со КГ, бремените жени кои развија прееклампсија, гестациска хипертензија, кои имаа мал плод за гестациската возраст и кај кои настапи интраутерин застој во растот, имаа новороденчиња со сигнификантно пониска телесна тежина и висина ($p < 0.0001$).

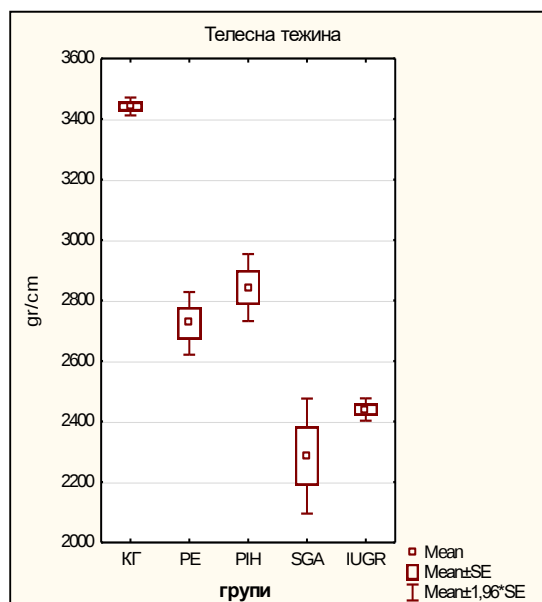
Просечната телесна тежина изнесуваше 2724.6 ± 365.6 , 2843.1 ± 319.7 , 2286.0 ± 433.9 , 2439.8 ± 133.1 и 3441.5 ± 344.6 , соодветно во PE, PIH, SGA, IUGR и КГ. Просечната телесна висина изнесуваше 47.23 ± 1.7 , 47.97 ± 1.6 , 46.60 ± 0.7 , 46.40 ± 1.1 и 50.74 ± 1.7 , соодветно во PE, PIH, SGA, IUGR и КГ (табела 21, слика 37, 37a).

Табела 21. Телесни мерки на плодот при раѓање
Table 21. Fetal bodily measures at birth

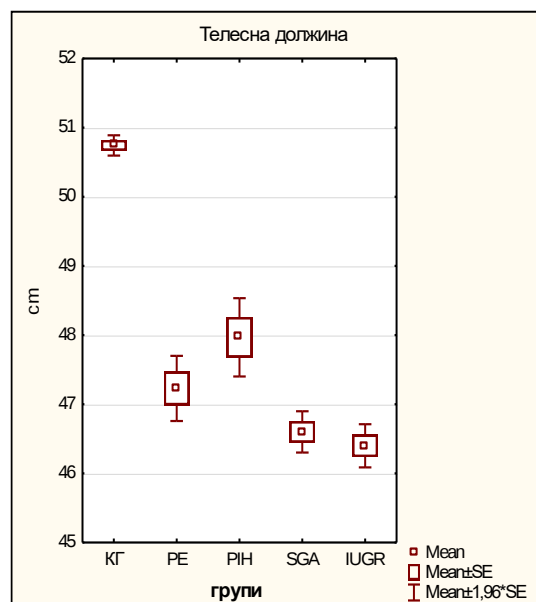
Варијабла/ Variables	калкулиран параметар/ calculated parameter	Групи / Groups				
		PE	PIH	SGA	IUGR	KG / CG
Тежина на плодот при раѓање/ Fetal weight at birth(gr)	mean $\pm$ SD	2724.6 $\pm$ 365.6	2843.1 $\pm$ 319.7	2286.0 $\pm$ 433.9	2439.8 $\pm$ 133.1	3441.5 $\pm$ 344.6
	min - max	2120 – 3450	2340 – 3450	1460 – 2700	2230 – 2690	2340 - 4520
	p-level	t=13.72 ***p=0.0000 sig	t=9.57 ***p=0.0000 sig	t=14.56 ***p=0.0000 sig	t=20.39 ***p=0.0000 sig	
Должина на плодот при раѓање/ Fetal length at birth (cm)	mean $\pm$ SD	47.23 $\pm$ 1.7	47.97 $\pm$ 1.6	46.60 $\pm$ 0.7	46.40 $\pm$ 1.1	50.74 $\pm$ 1.7
	min - max	45 – 52	46 – 51	46 – 48	45 – 48	46 – 55
	p-level	t=13.61 ***p=0.0000 sig	t=8.9 ***p=0.0000 sig	t=10.76 ***p=0.0000 sig	t=17.5 ***p=0.0000 sig	

t(Student t-test)

*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.0001



Слика 37. Графички приказ на телесна тежина на плодот
Figure 37. Graphic depiction of body weight of neonates



Слика 37а. Графички приказ на телесна должина на плодот
Figure 37a. Graphic depiction of body height of neonates

Дистрибуцијата на испитаничките во однос на паритетот беше статистички сигнификантна меѓу групата со гестациска хипертензија и контролата ($p=0.0018$) и меѓу групата со плод мал за гестациската возраст и контролата ($p=0.0009$) (табела 22).

Табела 22. Приказ на паритет кај сите групи
Table 22. Depiction of parity in all groups

Паритет/ Parity	Групи / Groups				
	PE n(%)	PIH n(%)	SGA n(%)	IUGR n(%)	КГ / CG n(%)
1	28 (58.33)	16 (50)	10 (50)	30 (60)	290(55.45)
2	18 (37.5)	9 (28.13)	2 (10)	14 (28)	160(30.59)
3	2 (4.17)	2 (6.25)	4 (20)	6 (12)	55(10.52)
4	0	3 (9.38)	4 (20)	0	15(2.87)
5	0	2 (6.25)	0	0	2(0.38)
6	0	0	0	0	1(0.19)
p-level	$\chi^2=4.17$ $p=0.53$ ns	$\chi^2=19.2$ ** $p=0.0018$ sig	$\chi^2=20.7$ *** $p=0.0009$ sig	$\chi^2=2.1$ $p=0.84$ ns	

χ^2 (Pearson Chi-square)

** $p<0.01$; *** $p<0.0001$

Споредбата на пулсатилниот индекс на десната утерина артерија во 4-те испитувани групи во однос на контролната група, покажа дека бремените жени со прееклампсија, со гестациска хипертензија, со плод мал за гестациската старост и со интраутерин застој во растот на плодот, имаат сигнификантно повисоки просечни вредности за *PI* на десната утерина артерија во однос на бремените жени од контролата ($p<0.0001$ за тестираната разлика меѓу групите *PE* и *IUGR* наспроти КГ, $p=0.0008$ за тестираната разлика меѓу *PIH* и КГ и $p=0.047$ за тестираната разлика меѓу *IUGR* и КГ). Просечниот пулсатилен индекс изнесуваше 0.98 ± 0.2 , 0.88 ± 0.2 , 0.86 ± 0.2 , 0.90 ± 0.15 и 0.78 ± 0.2 , во групите *PE*, *PIH*, *SGA*, *IUGR* и КГ, соодветно.

На левата утерина артерија, сигнификантно повисоки просечни вредности за пулсатилниот индекс беа измерени во групата со прееклампсија споредено со контролата (0.86 ± 0.25 vs 0.73 ± 0.1) и во групата со гестациска хипертензија споредено со контролата (0.84 ± 0.16 vs 0.73 ± 0.1), $p<0.0001$. Просечниот пулсатилен индекс на левата утерина артерија беше несигнификантно повисок во

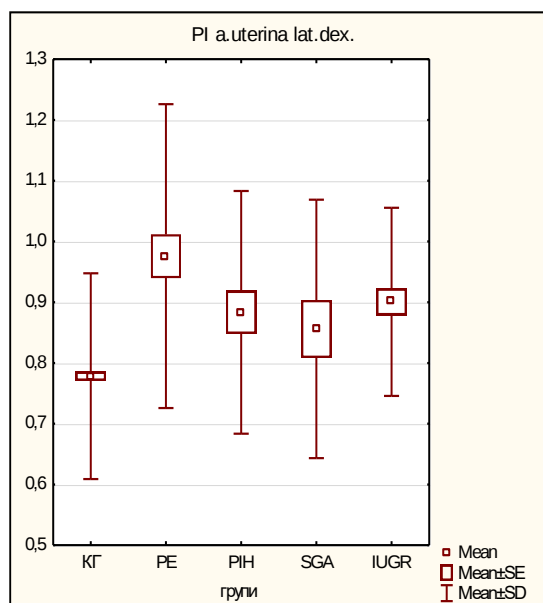
групите со мал плод за гестациската возраст и со интраутерин застој во растот на плодот споредено со контролата ($p > 0.05$) (табела 23, слика 38, 38a).

Табела 23. Споредба на пулсатилен индекс на двете утерини артерии кај сите испитувани групи во однос со контролната група
Table 23. Comparison of pulsatility index in both uterine arteries, in all research groups in relation to control group

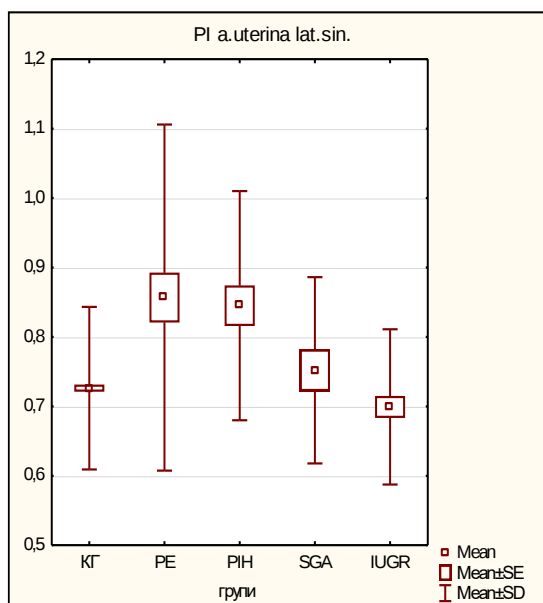
Варијабла/ Variable	калкулиран параметар/ calculated parameter	Групи / Groups				
		PE	PIH	SGA	IUGR	KG/CG
PI a.uterina lat.dex.	mean $\pm$ SD	0.98 $\pm$ 0.2	0.88 $\pm$ 0.2	0.86 $\pm$ 0.2	0.90 $\pm$ 0.15	0.78 $\pm$ 0.2
	min – max	0.57 – 1.58	0.65 – 1.24	0.65 – 1.2	0.6 – 1.09	0.04 – 1.58
	p-level	t=7.4 ***p=0.0000 sig	t=3.37 ***p=0.0008sig	t=1.99 *p=0.047 sig	t=4.9 ***p=0.0000sig	
PI a.uterina lat.sin	mean $\pm$ SD	0.86 $\pm$ 0.25	0.84 $\pm$ 0.16	0.75 $\pm$ 0.13	0.69 $\pm$ 0.11	0.73 $\pm$ 0.1
	min - max	0.56 – 1.3	0.63 – 1.19	0.56 – 0.95	0.52 – 0.94	0.49 – 1.2
	p-level	t=6.5 ***p=0.0000 sig	t=5.42 ***p=0.0000sig	t=0.96 p=0.34 ns	t=1.57 p=0.12 ns	

t(Student t-test)

*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.0001



Слика 38. Графички приказ на PI a. uterine lat. dex. кај сите групи
Figure 38. Graphic depiction of PI a. uterine lat. dex.



Слика 38a. Графички приказ на PI a. uterine lat. sin. кај сите групи
Figure 38a. Graphic depiction of PI a. uterine lat. sin.

Зголемени вредности на пулсатилниот индекс на десната утерина артерија беа регистрирани кај 25% бремени жени со прееклампсија, 25% со гестациска хипертензија, 20% од групата со плод мал за гестациската возраст и кај 3.85% бремени жени од КГ. Споредено со КГ, покачен пулсатилен индекс на десната утерина артерија сигнификантно почесто беше измерен кај бремените жени со прееклампсија ($p<0.0001$), бремените жени со гестациска хипертензија ($p<0.0001$) и бремените жени со плодови мали за гестациската возраст ($p=0.0006$). На левата утерина артерија бремените жени со прееклампсија и гестациска хипертензија, значајно почесто од бремените жени со поволен исход на бременоста имаа покачен пулсатилен индекс ($p<0.0001$) (табела 24, слика 39, 39a).

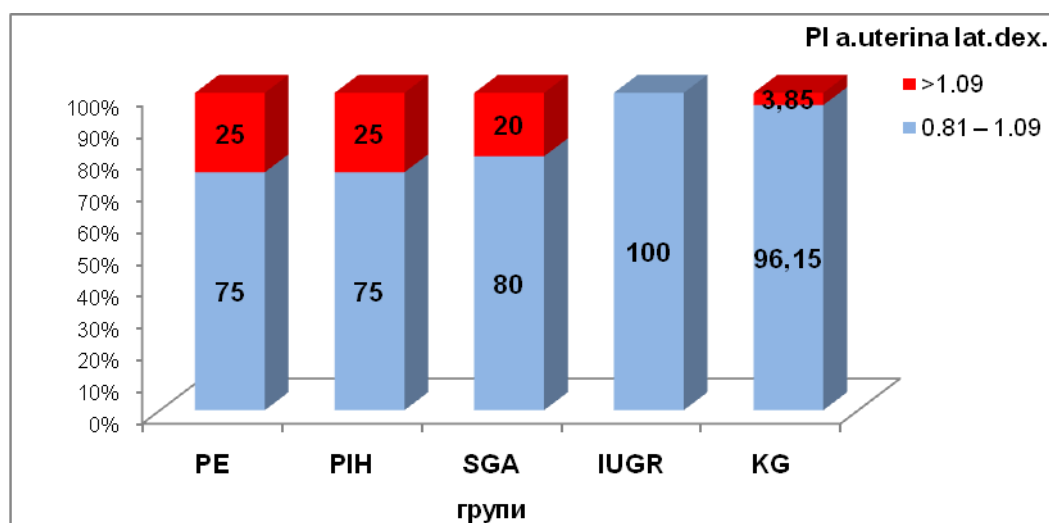
Табела 24. Споредба на вредности на двете утерини артерии кај сите испитувани групи во однос на контролната група

Table 24. Comparison of the values of both uterine arteries in all research groups in relation to control group

Варијабла	големини	Групи				
		PE n(%)	PIH n(%)	SGA n(%)	IUGR n(%)	KG n(%)
PI uterina lat.dex.	0.81 – 1.09	36(75)	24(75)	16(80)	50(100)	500(96.15)
	>1.09	12(25)	8(25)	4(20)	0	20(3.85)
	p-level	$\chi^2=36.9$ *** $p<0.0001$	$\chi^2=28.01$ *** $p<0.0001$	$\chi^2=11.83$ *** $p=0.0006$	$\chi^2=1.99$ $p=0.16$ ns	
PI uterina lat.sin	0.81 – 1.09	33(68.75)	27(84.38)	20(100)	50(100)	516(99.23)
	>1.09	15(31.25)	5(15.63)	0	0	4(0.77)
	p-level	$\chi^2=126.3$ *** $p<0.0001$	$\chi^2=41.5$ *** $p<0.0001$	$\chi^2=0.15$ $p=0.69$ ns	$\chi^2=0.39$ $p=0.53$ ns	

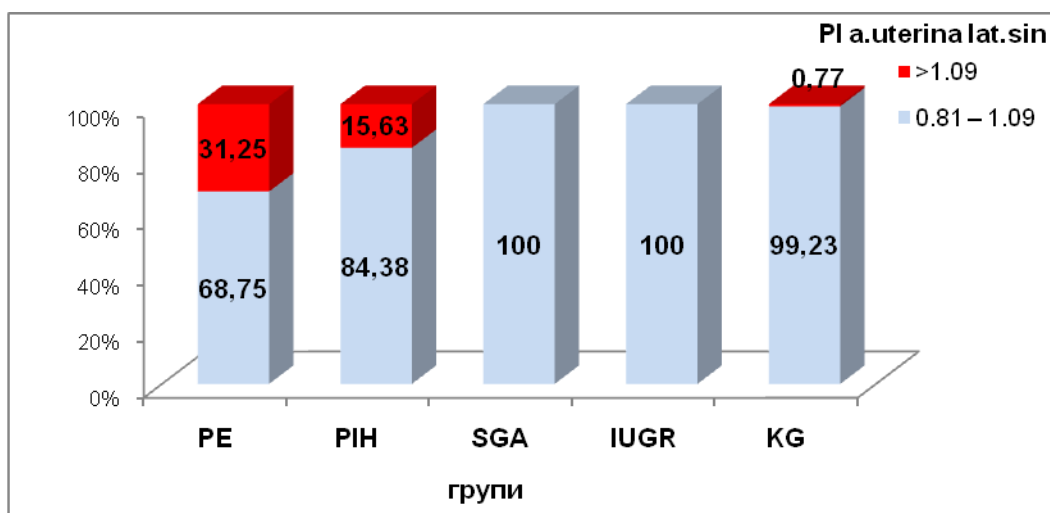
χ^2 (Pearson Chi-square)

*** $p<0.0001$



Слика 39. Графички приказ на пулсатилен индекс а. uterine lat. dex. кај сите групи

Figure 39. Graphic depiction of pulsatile index of a. uterine lat. dex in all groups



Слика 39а. Графички приказ на пулсатилен индекс а. uterine lat. sin. кај сите групи
Figure 39a. Graphic depiction of pulsatile index of a. uterine lat. sin. in all groups

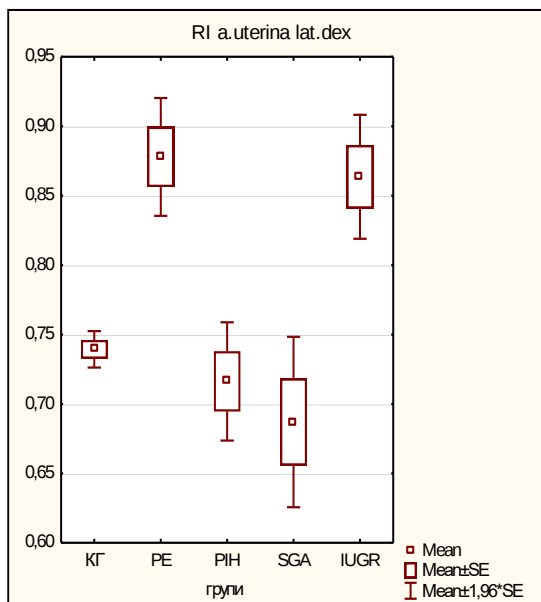
Во групите со *PE* и *IUGR* беа измерени сигнификантно повисоки просечни вредности за резистентниот индекс на двете утерини артерии споредено со *КГ* (0.88 ± 0.15 vs 0.74 ± 0.15 , $p < 0.0001$) и (0.86 ± 0.16 vs 0.74 ± 0.15 , $p < 0.0001$), соодветно на десната утерина артерија, односно (0.83 ± 0.2 vs 0.75 ± 0.15 , $p = 0.0009$) и (0.83 ± 0.2 vs 0.75 ± 0.15 , $p = 0.0006$), соодветно на левата утерина артерија. Групите *PIH* и *IUGR* имаа сличен резистентен индекс како и контролата на двете утерини артерии (табела 25, слика 40, 40а).

Табела 25. Резистентен индекс на двете утерини артерии
Table 25. Resistent index in both uterine arteries

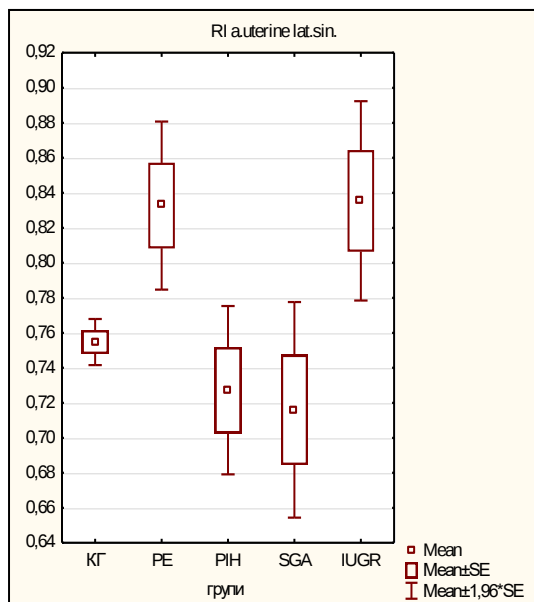
Варијабла	калкулиран параметар	Групи				
		PE	PIH	SGA	IUGR	KG
RI a.uterina lat.dex	mean $\pm$ SD	0.88 ± 0.15	0.72 ± 0.12	0.69 ± 0.14	0.86 ± 0.16	0.74 ± 0.15
	min - max	0.58 – 1.12	0.57–0.92	0.59–1.05	0.61–1.21	0.37–1.19
	p-level	t=6.03 ***p=0.0000 sig	t=0.84 p=0.4 ns	t=1.51 p=0.13 ns	t=5.48 ***p=0.0000sig	
RI a.uterina lat.sin.	mean $\pm$ SD	0.83 ± 0.2	0.73 ± 0.1	0.72 ± 0.1	0.83 ± 0.2	0.75 ± 0.15
	min - max	0.6 – 1.12	0.49– .93	0.56– 1.02	0.55– 1.16	0.47–1.96
	p-level	t=3.3 ***p=0.0009 sig	t=0.99 p=0.32 ns	t=1.11 p=0.27 ns	t=3.44 ***p=0.0006sig	

t(Student t-test)

***p<0.0001



Слика 40. Графички приказ на RI a. uterine lat. dex.
Figure 40. Graphic depiction of RI a. uterine lat. dex. in all groups



Слика 40а. Графички приказ на RI a. uterine lat. sin.
Figure 40a. Graphic depiction of RI a. uterine lat. sin. in all groups

Согласно прикажаните резултати, 85.4% бремени жени кои развија прееклампсија, 59.4% бремени жени кои развија хипертензија, 30% бремени жени имаа плод мал за гестациската возраст, 90% бремени жени со интраутерин застој во растот и 59.2% бремени жени од КГ имаа покачен резистентен индекс на десната утерина артерија. На левата артерија резистентниот индекс беше покачен кај 83.3% бремени жени кои развија прееклампсија, 65.6% кои развија гестациска хипертензија, 60% бремени жени со плод мал за гестациската возраст, 78% со интраутерин застој во растот и 67.7% од КГ.

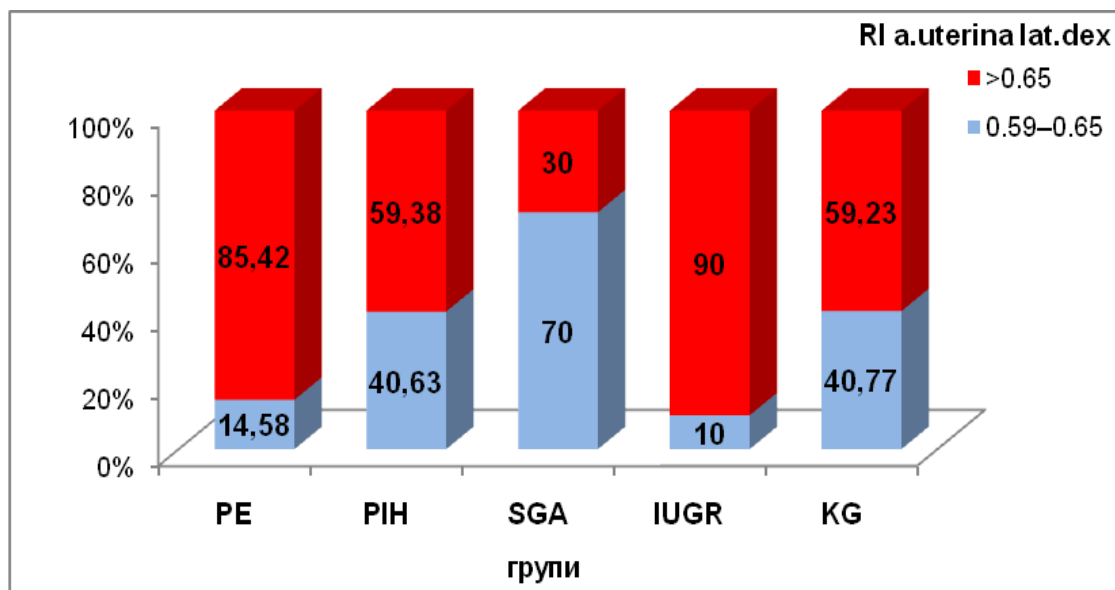
Испитаничките од групата со *PE* значајно почесто од оние од КГ имаа вредности за резистентен индекс повисоки од референтните на десната и лева утерина артерија ($p=0.0004$, $p=0.025$, соодветно). Испитаничките од групата со *SGA* и од групата со *IUGR*, значајно почесто од контролата имаа зголемени вредности за резистентен индекс на десната артерија ($p=0.009$, $p<0.0001$, соодветно) (табела 26, слика 41, 41a).

Табела 26. Резистентен индекс на двете утерини артерии
Table 26. Resistent index of both uterine arteries

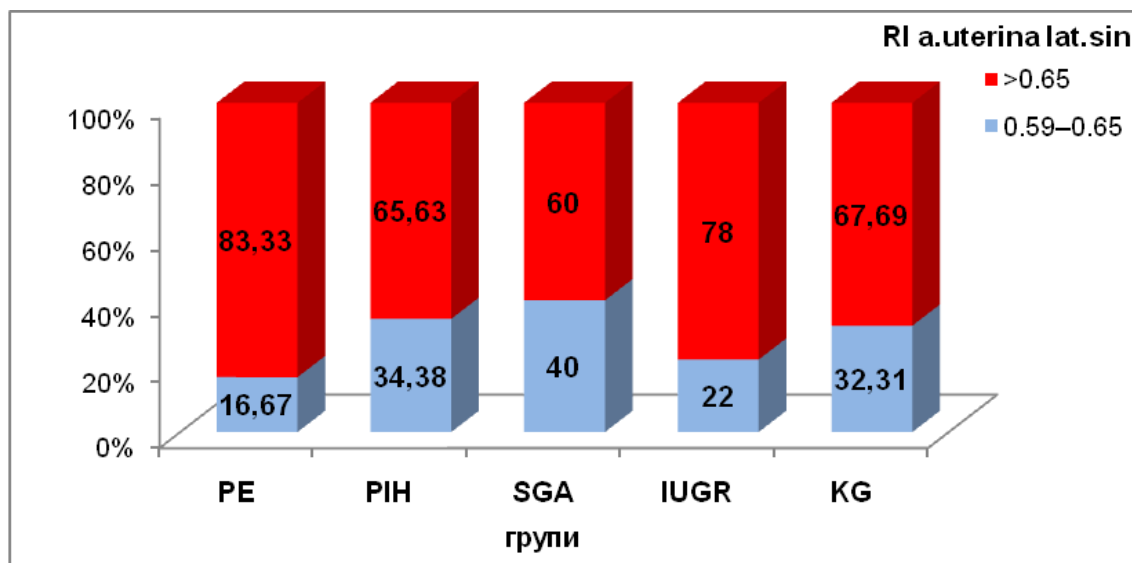
Варијабла / Variable	големини	Групи / Groups				
		PE n(%)	PIH n(%)	SGA n(%)	IUGR n(%)	KG n(%)
RI a.uterina lat.dex	0.59–0.65	7(14.58)	13(40.63)	14(70)	5(10)	212(40.77)
	>0.65	41(85.42)	19(59.38)	6(30)	45(90)	308(59.23)
	p-level	$\chi^2=12.7$ ***p=0.0004sig	$\chi^2=0.0$ p=0.98 ns	$\chi^2=6.76$ **p=0.009sig	$\chi^2=18.32$ ***p<0.0001	
RI a.uterina lat.sin	0.59–0.65	8(16.67)	11(34.38)	8(40)	11(22)	168(32.31)
	>0.65	40(83.33)	21(65.63)	12(60)	39(78)	352(67.69)
	p-level	$\chi^2=5.03$ *p=0.025 sig	$\chi^2=0.06$ p=0.81 ns	$\chi^2=0.52$ p=0.47 ns	$\chi^2=2.25$ p=0.13 ns	

χ^2 (Pearson Chi-square)

*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.0001



Слика 41. Приказ на резистентен индекс на a.uterina lat. dex.
Figure 41. Depiction of resistant index in a. uterine lat. dex.



Слика 41а. Приказ на резистентен индекс на a. uterina lat. sin.
Figure 41a. Depiction of resistant index of a. uterine lat. sin.

Просечниот пулсатилен индекс на умбиликалната артерија беше сигнификантно повисок во *PE* групата во споредба со КГ (1.21 ± 0.1 vs 1.13 ± 0.1 , $p < 0.0001$) и во *IUGR* групата во споредба со КГ (1.19 ± 0.11 vs 1.13 ± 0.1 , $p = 0.0004$), додека разликите во групите *PIH* и *SGA* споредено со КГ статистички беа несигнификантни ($p = 0.33$ и $p = 0.31$, соодветно). Просечниот резистентен индекс на умбиликалната артерија беше сигнификантно понизок во *SGA* групата споредено со КГ (0.66 ± 0.06 vs 0.77 ± 0.14 , $p = 0.0004$). Во *PE*, *PIH* и *IUGR* групите беа измерени несигнификантно повисоки просечни вредности за резистентен индекс споредено со КГ ($p = 0.62$, $p = 0.98$ и $p = 0.11$, соодветно) (табела 27, слика 42, 42а).

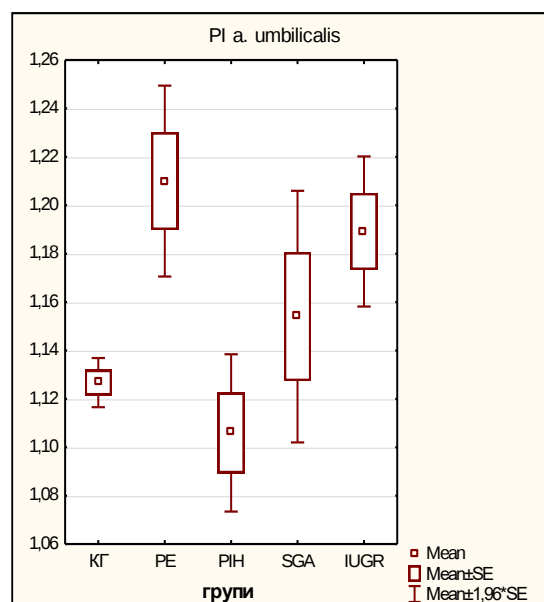
Табела 27. Приказ на пулсатилен и резистентен индекс на умбиликалната артерија

Table 27. Depiction of pulsatility and resistant index of umbilical artery

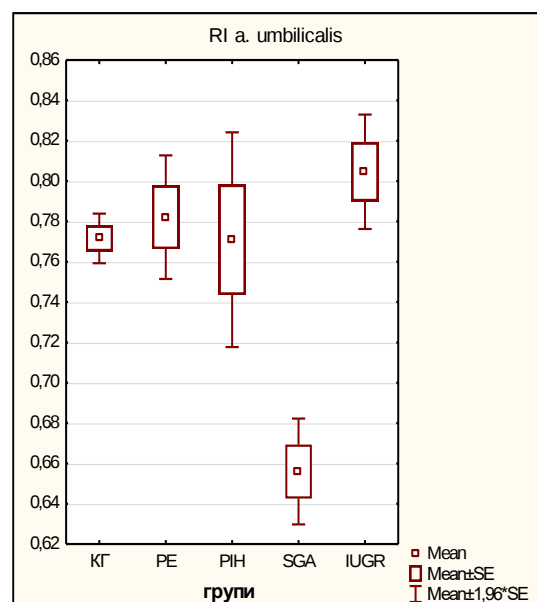
Варијабла/ Variable	калкулиран параметар/ calculated parameter	Групи / Groups				
		PE	PIH	SGA	IUGR	КГ/CG
PI a. umbilicalis	mean $\pm$ SD	1.21 $\pm$ 0.1	1.11 $\pm$ 0.09	1.15 $\pm$ 0.12	1.19 $\pm$ 0.11	1.13 $\pm$ 0.1
	min – max	0.88–1.42	0.93–1.25	0.98–1.31	0.98–1.34	0.13–1.45
	p-level	t=4.6 ***p=0.0000 sig	t=0.98 p=0.33 ns	t=1.01 p=0.31 ns	t=3.58 ***p=0.0004sig	
RI a. umbilicalis	mean $\pm$ SD	0.78 $\pm$ 0.11	0.77 $\pm$ 0.15	0.66 $\pm$ 0.06	0.81 $\pm$ 0.1	0.77 $\pm$ 0.14
	min – max	0.59 – 0.96	0.56–1.21	0.57–0.78	0.61– 0.93	0.52–1.71
	p-level	t=0.49 p=0.62 ns	t=0.03 p=0.98 ns	t=3.58 ***p=0.0004sig	t=1.59 p=0.11 ns	

t(Student t-test)

*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.0001



Слика 42. Графички приказ на PI a. umbilicalis
Figure 42. Graphic depiction of PI a. umbilicalis



Слика 42а. Графички приказ на RI a. umbilicalis
Figure 42a. Graphic depiction of RI a. umbilicalis

За $p<0.0001$ се потврди статистичка сигнификантна разлика во фреквенцијата на покачен пулсатилен индекс на *a.umbilicalis* меѓу PE и КГ и меѓу

IUGR и КГ ($p<0.0001$). Вредности на пулсатилниот индекс на умбиликалната артерија повисоки од 1.27 беа измерени кај 29.2% испитанички со прееклампија, 20% со плод мал за гестациската возраст, 26% со интраутерин застој на плодот и кај 7.9% испитанички од КГ.

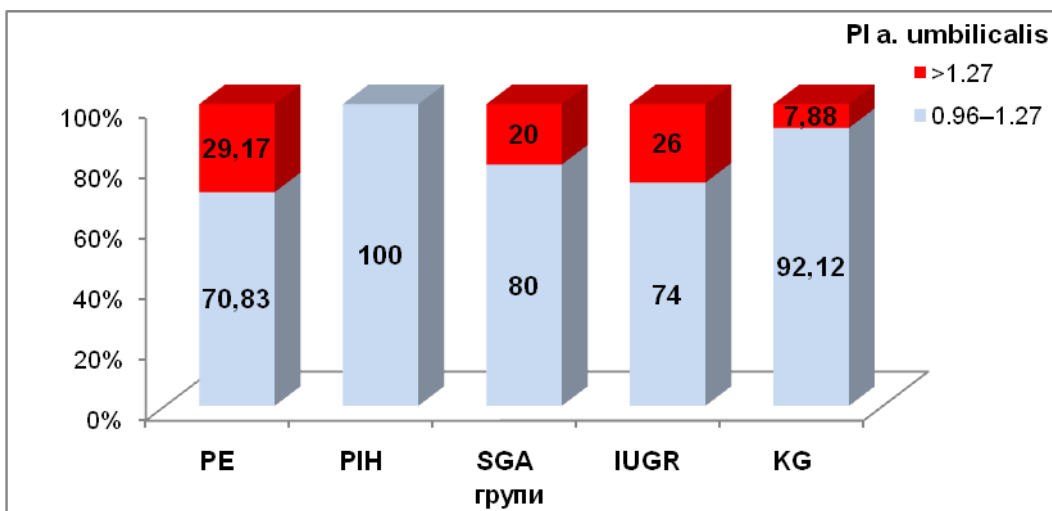
Статистичка сигнификантна разлика во фреквенцијата на покачен резистентен индекс на *a.umbilicalis* се потврди меѓу *SGA* и КГ ($p<0.0001$), и меѓу *IUGR* и КГ ($p=0.0001$). Вредности на резистентниот индекс на умбиликалната артерија повисоки од 0.75 беа измерени кај 54.2% испитанички со прееклампија, 37.5% со гестациска хипертензија, 10% со плод мал за гестациската возраст, 66% со интраутерин застој на плодот и кај 48% испитанички од КГ (табела 28, слика 43, 43а).

Табела 28. Приказ на PI и Ri на *a. umbilicalis*
Table 28. Depiction of PI and RI of umbilical artery

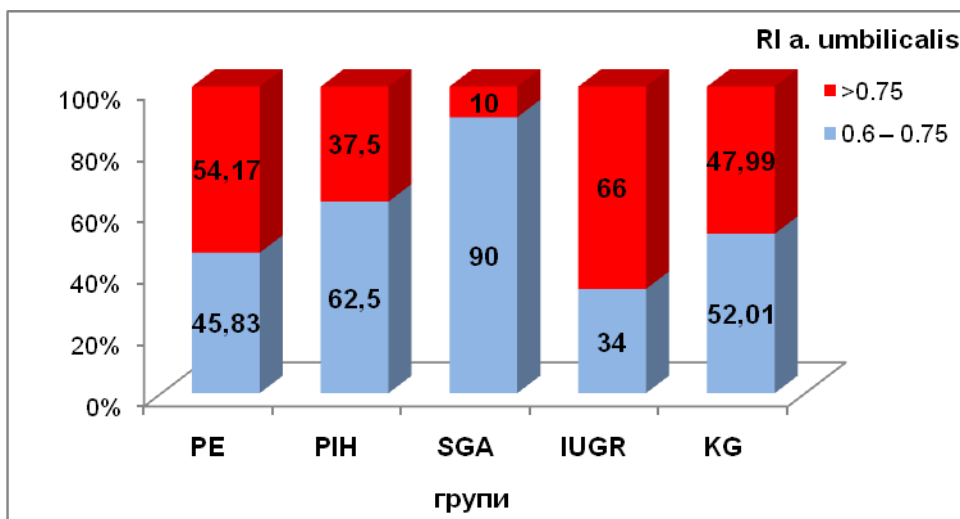
Варијабла/ Variable	Големини/ Sizes	Групи/Groups				
		PE n(%)	PIH n(%)	SGA n(%)	IUGR n(%)	КГ n(%)
PI <i>a.umbilicalis</i>	0.96–1.27	34(70.83)	32(100)	16(80)	37(74)	479(92.12)
	>1.27	14(29.17)	0	4(20)	13(26)	41(7.88)
	p-level	$\chi^2=22.8$ *** $p<0.0001$	$\chi^2=2.7$ $p=0.098$ ns	$\chi^2=3.7$ $p=0.054$ ns	$\chi^2=17.4$ *** $p<0.0001$	
RI <i>a.umbilicalis</i>	0.6 – 0.75	22(45.83)	20(62.5)	18(90)	17(34)	272(52.01)
	>0.75	26(54.17)	12(37.5)	2(10)	33(66)	251(47.99)
	p-level	$\chi^2=0.67$ $p=0.$ ns	$\chi^2=1.33$ $p=0.25$ ns	$\chi^2=11.2$ *** $p<0.0001$	$\chi^2=5.92$ * $p=0.015$ sig	

χ^2 (Pearson Chi-square)

* $p<0.05$; *** $p<0.0001$



Слика 43. Приказ на пулсатилен индекс на умбиликална артерија кај сите групи
Figure 43. Depiction of pulsatile index of a. umbilicalis in all groups



Слика 43а. Графички приказ на RI a. umbilicalis кај сите групи
Figure 43a. Graphic depiction of RI a. umbilicalis in all groups

Кај бремените жени од КГ беше измерен најголем просечен волумен на постелката (211.01 ± 18.2), следено од бремените жени со гестациска хипертензија (209.69 ± 16.5), бремените жени со прееклампсија (206.0 ± 84.2), бремените жени со плод мал за гестациската возраст (200.10 ± 11.1) и најнизок просечен волумен на постелка имаа бремените жени со интраутерин застој во растот (194.83 ± 14.1). Согласно резултатите од статистичката анализа, тестираните разлики меѓу

испитуваните групи и контролата беа сигнификантни за споредбата меѓу SGA и КГ ($p=0.008$) и за споредбата меѓу IUGR и КГ ($p<0.0001$) (табела 29).

Табела 29. Приказ на волумен на постелка кај сите испитувани групи во однос на контролната група

Table 29. Depiction of placental volume in all researched groups in relation to control group

Варијабла/ Variable	калкулиран параметар/ calculated parameter	Групи / Groups				
		PE	PIH	SGA	IUGR	КГ / CG
Волумен на постелка Placental volume /(cm ³)	mean $\pm$ SD	206.0 $\pm$ 84.2	209.69 $\pm$ 16.5	200.10 $\pm$ 11.1	194.83 $\pm$ 14.1	211.01 $\pm$ 18.2
	min - max	163 – 765	177 – 235	182 – 219	172 – 212	120 – 290
	p-level	t=1.1 p=0.26 ns	t=0.4 p=0.69 ns	t=2.66 **p=0.008 sig	t=6.12 ***p=0.0000sig	

t(Student t-test)

p<0.01 **p<0.0001

Споредено со КГ, волумен на постелка помал од 220 cm³ сигнификантно почесто имаа бремените жени со прееклампсија (95.8% vs 73.6%, $p=0.0006$), со плод мал за гестациската возраст (100% vs 73.6%, $p=0.008$) и со интраутерин застој во растот (100% vs 73.6%, $p<0.0001$) (табела 30, слика 44).

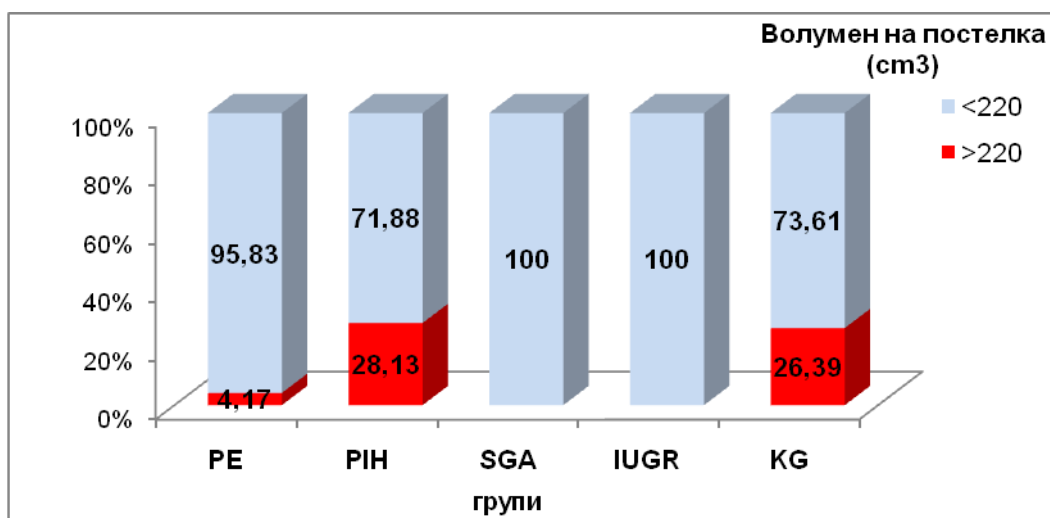
Табела 30. Приказ на волумен на постелка кај испитуваните групи и контролната група

Table 30. Depiction of placental volume in research groups and control group

Варијабла/ Variable	Големини/ Sizes	Групи / Groups				
		PE n(%)	PIH n(%)	SGA n(%)	IUGR n(%)	КГ/CG n(%)
Волумен на постелка Placental Volume / (cm ³)	>220	2(4.17)	9(28.13)	0	0	138(26.39)
	<220	46(95.83)	23(71.88)	20(100)	50(100)	385(73.61)
	p-level	X ² =11.7 ***p=0.0006 sig	X ² =0.05 p=0. Ns	X ² =7.1 **p=0.008 sig	X ² =17.4 ***p=0.0000sig	

X²(Pearson Chi-square)

p<0.01; *p<0.0001



Слика 44. Графички приказ на волумен на постелка кај сите групи
Figure 44. Graphic depiction of placental volume in all groups

Серумскиот хормон *Inhibin A* имаше највисоки медијални вредности во групата со прееклампсија (659.2 pg/mL, 1.37 ng/mL), следено од групата со интраутерин застој во растот (524.65 pg/mL, 1.16 ng/mL), групата со гестациска хипертензија (376.2 pg/mL, 0.81 ng/mL), групата со мал плод за гестациската возраст (237.55 pg/mL, 0.55 ng/mL) и најниски вредности беа измерени во КГ (203.7 pg/mL, 0.45 ng/mL). За $p<0.0001$ се потврдија статистички сигнификантно повисоки *Inhibin A* вредности во групата *PE* во однос на КГ, во групата *PIH* во однос на КГ и во групата *IUGR* во однос на КГ (табела 31, слика 45, 45a).

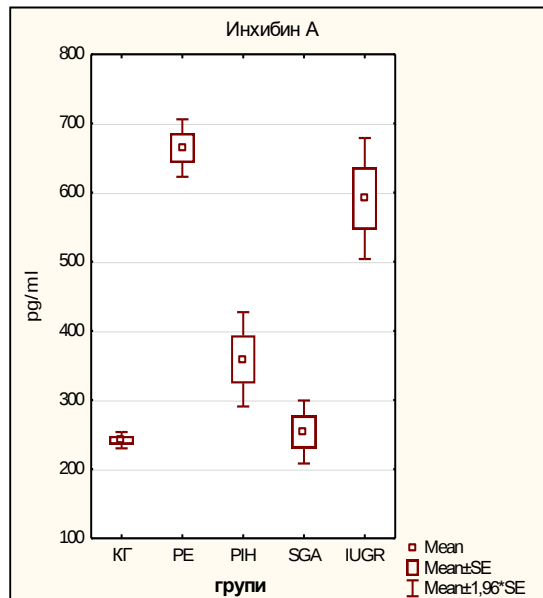
Табела 31. Вредности на *Inhibin A* кај сите испитувани групи во однос со контролната група

Table 31. The values of Inhibin A in all research groups in relation to control group

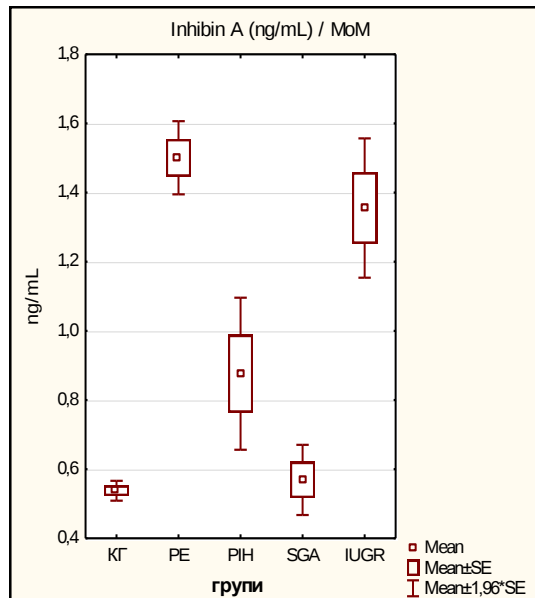
варијабла	калкулиран параметар/ calculated parameter	Групи / Groups				
		PE	PIH	SGA	IUGR	КГ/CG
Inhibin A (pg/mL)	mean $\pm$ SD	664.5 $\pm$ 146.9	358.9 $\pm$ 196.9	253.85 $\pm$ 103.9	591.5 $\pm$ 315.6	241.9 $\pm$ 138 .4.4
	median (IQR)	659.2 (548.5-780.5)	376.2 (177.2-450)	237.55 (181.9-267)	524.65 (489-657.5)	203.7 (156-294)
	p-level	Z=10.95 ***p=0.0000 sig	Z=3.45 ***p=0.0006 sig	Z=0.89 p=0.37 ns	Z=8.69 ***p=0.0000 sig	
Inhibin A (ng/mL)	mean $\pm$ SD	1.5 $\pm$ 0.4	0.88 $\pm$ 0.6	0.57 $\pm$ 0.2	1.35 $\pm$ 0.7	0.54 $\pm$ 0.3
	median (IQR)	1.37 (1.17-1.82)	0.81 (0.44-1.03)	0.55 (0.36-0.66)	1.16 (1.08-1.46)	0.45 (0.34-0.64)
	p-level	Z=10.81 ***p=0.0000 sig	Z=3.98 ***p=0.0000 sig	Z=1.17 p=0.24 ns	Z=9.13 ***p=0.0000 sig	

Z (Mann-Whitney U Test)

***p<0.0001



Слика 45. Графички приказ на Inhibin A (pg/ml)
Fig. 45. Graphic depiction of Inhibin A (pg/ml)



Слика 45а. Графички приказ на Inhibin A (MoM)
Fig. 45a. Graphic depiction of Inhibin A (MoM)

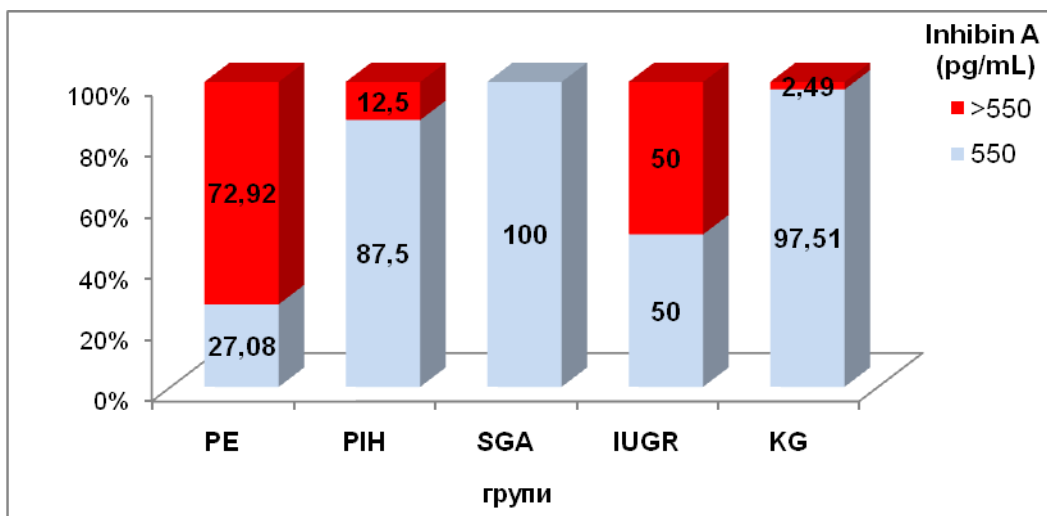
Вредности на *Inhibin A* повисоки од 550 pg/mL, односно од 1.3MoM беа детектирани кај соодветно 72.9% и 68.75% испитанички од групата *PE*, кај соодветно 12.5 и 6.25% испитанички од групата *PIH*, кај соодветно 50% и 34% испитанички од групата *IUGR* и кај соодветно 2.5% и 3.6% испитанички од КГ. Сите испитанички од групата *SGA* имаа вредности во рамките на референтните. Споредено со КГ, зголемени вредности за *Inhibin A* беа регистрирани значајно почесто кај бремените жени со прееклампсија ($p<0.0001$), кај бремените жени со гестациска хипертензија ($p<0.0001$) и кај бремените жени со интраутерин застој во растот ($p<0.0001$) (табела 32, слика 46, 46а).

Табела 32. Приказ на *Inhibin A* кај сите групи
Table 32. Depiction of *Inhibin A* in all groups

Варијабла Variable	Големини Sizes	Групи				
		PE n(%)	PIH n(%)	SGA n(%)	IUGR n(%)	КГ/CG n(%)
Inhibin (pg/mL)	A					
	550	13(27.08)	28(87.5)	20(100)	25(50)	510(97.51)
	>550	35(72.92)	4(12.5)	0	25(50)	13(2.49)
	p-level	$\chi^2=283.2$ *** $p<0.0001$	$\chi^2=10.2$ ** $p=0.0014$	$\chi^2=0.51$ $p=0.47$ ns	$\chi^2=166.4$ *** $p<0.0001$	
Inhibin (MoM)	A					
	<1.3	15(31.25)	30(93.75)	20(100)	33(66)	504(96.37)
	>1.3	33(68.75)	2(6.25)	0	17(34)	19(3.63)
	p-level	$\chi^2=225.2$ *** $p<0.0001$	$\chi^2=165.2$ *** $p<0.0001$	$\chi^2=0.75$ $p=0.38$ ns	$\chi^2=225.2$ *** $p<0.0001$	

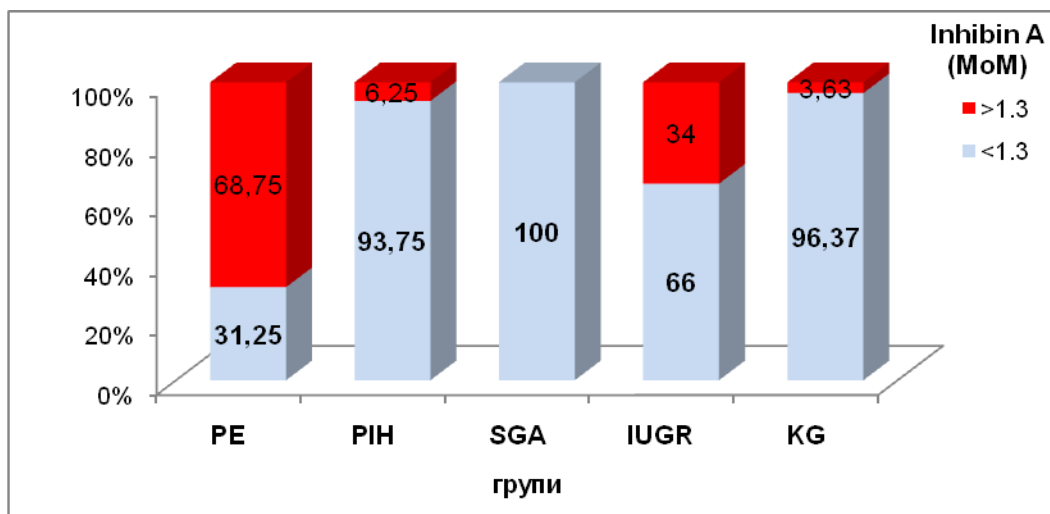
χ^2 (Pearson Chi-square)

** $p<0.01$ *** $p<0.0001$



Слика 46. Вредности на Inhibin A кај сите испитувани групи во однос на контролната група

Fig. 46. The values of Inhibin A in all research groups in relation to control group



Слика 46а. Графички приказ на Inhibin A кај сите групи

Fig. 46a. Graphic depiction of Inhibin A in all groups

Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во медијалните вредности на *unconjugated Estriol* во 4-те испитувани групи споредено со КГ (3.64, 2.92, 2.71, 3.04 vs 2.85; $p>0.05$) (табела 33).

Табела 33. Приказ на вредности на uEstriol кај сите групи

Table 33. Depiction of values of uEstriol in all groups

Варијабла Variable	калкулиран параметар Calculated parameter	Групи / Groups				
		PE	PIH	SGA	IUGR	КГ/CG
uEstriol (ng/mL)	mean $\pm$ SD	4.85 $\pm$ 8.4	16.62 $\pm$ 55.4	2.37 $\pm$ 1.1	3.25 $\pm$ 1.05	11.18 $\pm$ 48.2
	median (IQR)	3.64 (2.07-4.28)	2.92 (1.85-3.18)	2.71 (2.4 - 3.09)	3.04 (2.34-4.15)	2.85 (2.18-3.68)
	p-level	Z=1.17 p=0.24 ns	Z=1.01 p=0.314 ns	Z=1.57 p=0.12 ns	Z=1.38 p=0.17 ns	

Z (Mann-Whitney U Test)

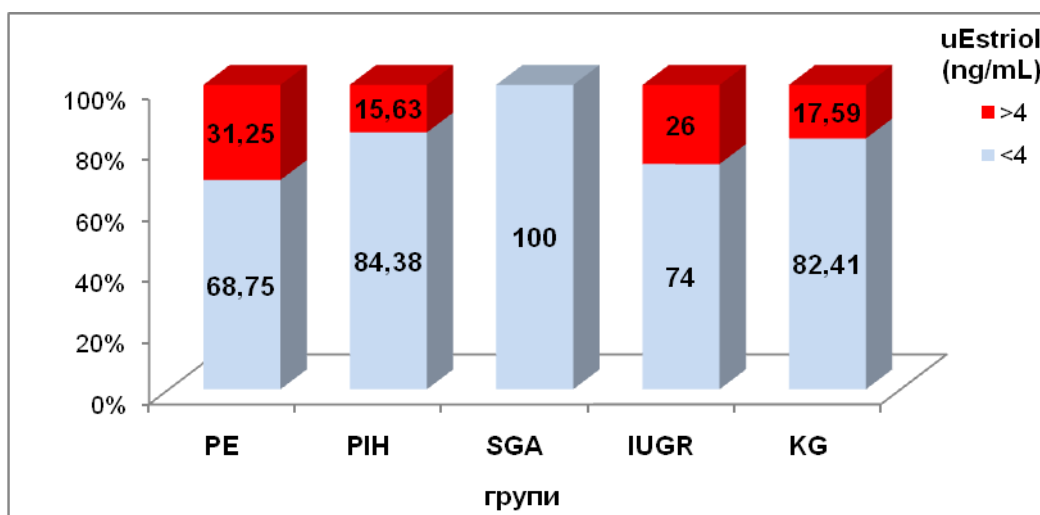
Тестираните разлики во дистрибуцијата на испитанички со *uEstriol* вредности пониски и повисоки од 4ng/mL меѓу испитуваните групи и контролата беа статистички сигнификантни за споредбата меѓу PE и КГ (p=0.02) и за споредбата меѓу SGA и КГ (p=0.039). Бремените жени со прееклампсија значајно поретко од бремените жени од контролата имаа намалени *uE3* вредности (68.75% vs 82.41%), додека бремените жени со плод мал за гестацисата возраст значајно почесто од бремените жени од контролата имаа намалени *uE3* вредности (100% vs 82.41%) (табела 34, слика 47).

Табела 34. Приказ на вредностите на *uEstriol*
Table 34. Depiction of *uEstriol* values

варијабла	големини	Групи				
		PE n(%)	PIH n(%)	SGA n(%)	IUGR n(%)	KG n(%)
uEstriol (ng/mL)	<4	33(68.75)	27(84.38)	20(100)	37(74)	431(82.41)
	>4	15(31.25)	5(15.63)	0	13(26)	92(17.59)
	p-level	X ² =5.4 *p=0.02 sig	X ² =0.08 p=0.78 ns	X ² =4.24 *p=0.039 sig	X ² =2.16 p=0.14 ns	

X² (Pearson Chi-square)

*p<0.05



Слика 47 Вредности на uEstriol кај сите испитувани групи во однос на контролната група

Fig. 47 The values of uEstriol in all research groups in relation to control group

Медијалните вредности на серумскиот хорионски гонадотропин изнесуваа 50780, 20 844, 33 172, 50 780 и 24 113 IU/mL, соодветно во групите *PE*, *PIH*, *SGA*, *IUGR* и *КГ*. Во однос на *КГ*, истите беа сигнификантно повисоки во групата со прееклампсија ($p<0.0001$), во групата со мал плод за гестациската возраст ($p=0.0019$) и во групата со интраутерин застој во растот ($p<0.0001$) (табела 35, слика 48).

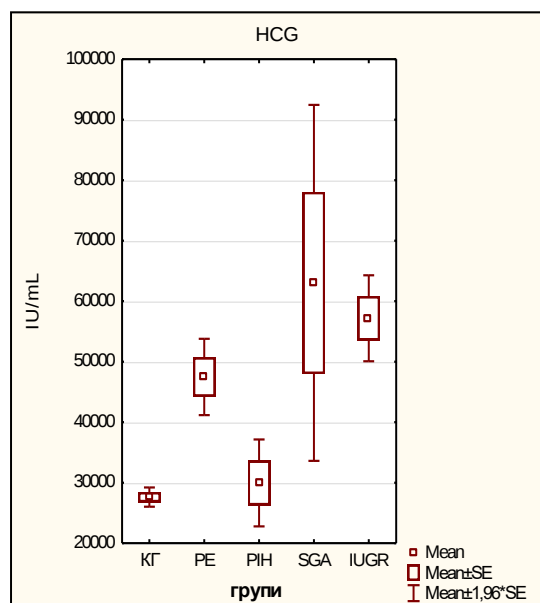
Табела 35. Приказ на вредностите на HCG

Table 35. Depiction of HCG values

Варијабла	калкулиран параметар	Групи / Groups				
		PE	PIH	SGA	IUGR	КГ/CG
HCG (IU/mL)	mean $\pm$ SD	47483 $\pm$ 22294	29976 $\pm$ 20720	63028 $\pm$ 67114	57176 $\pm$ 25641	27621 $\pm$ 18585
	median (IQR)	50780 30410-55650	20844 15530-45206	33172 24657-43429	50780 40973-94950	24113 14856-34839
	p-level	Z=6.49 ***p=0.0000 sig	Z=0.24 p=0.81 ns	Z=3.1 **p=0.0019 sig	Z=8.26 ***p=0.0000 sig	

Z (Mann-Whitney U Test)

p<0.01, *p<0.0001



Слика 48. Графички приказ на HCG кај сите групи
Figure 48. Graphic depiction of HCG in all groups

Повеќе од половина испитанички со прееклампија и со интраутерин застој во растот (52.1% и 60%, соодветно) имаа покачен HCG во серумот, додека во останатите групи тој процент е многу понизок и изнесува 15.6% во групата со гестациска хипертензија, 15% во групата со мал плод за гестациската возраст и 9.2% во КГ.

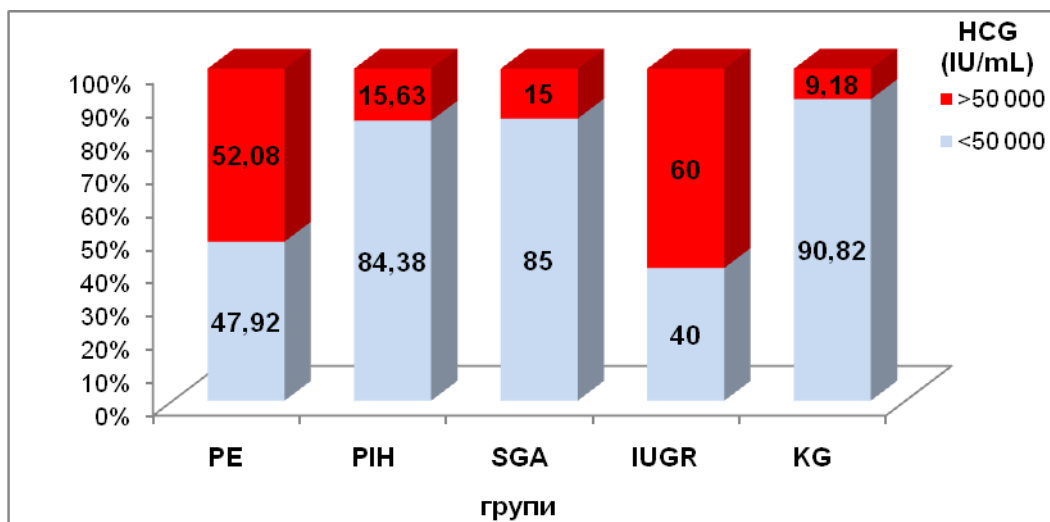
Почестиот наод на покачен HCG во испитуваните групи споредено со КГ, како статистички сигнификантен се потврди за меѓугрупните разлики PE vs КГ ($p < 0.0001$) и IUGR vs КГ ($p < 0.0001$) (табела 36, слика 49).

Табела 36. Приказ на вредностите на HCG кај сите групи
Table 36. The values of HCG in all groups

варијабла	големини	Групи				
		PE n(%)	PIH n(%)	SGA n(%)	IUGR n(%)	KG n(%)
HCG (IU/mL)	<50 000	23(47.92)	27(84.38)	17(85)	20(40)	475(90.82)
	>50 000	25(52.08)	5(15.63)	3(15)	30(60)	48(9.18)
	p-level	$\chi^2=72.6$ *** $p < 0.0001$	$\chi^2=1.45$ $p=0.23$ ns	$\chi^2=0.77$ $p=0.38$ ns	$\chi^2=100.2$ *** $p < 0.0001$	

χ^2 (Pearson Chi-square)

*** $p < 0.0001$



Слика 49. Вредностите на HCG кај сите испитувани групи во однос на контролната група

Figure 49. The values of HCG in all research groups in relation to control group

Alpha-fetoprotein имаше сигнификантно повисоки просечни серумски концентрации во групата со преклампсија споредено со КГ (94.32 ± 47.5 vs 78.09 ± 38.1 , $p=0.0059$), несигнификантно повисоки во групата со интраутерин застој во раст споредено со КГ (81.68 ± 23.1 vs 78.09 ± 38.1 , $p=0.51$), несигнификантно пониски во групата со гестациска хипертензија споредено со КГ (74.83 ± 41.2 vs 78.09 ± 38.1 , $p=0.64$) и несигнификантно пониски во групата со плод мал за гестациската возраст споредено со КГ (75.04 ± 16.7 vs 78.09 ± 38.1 , $p=0.51$) (табела 37, слика 50).

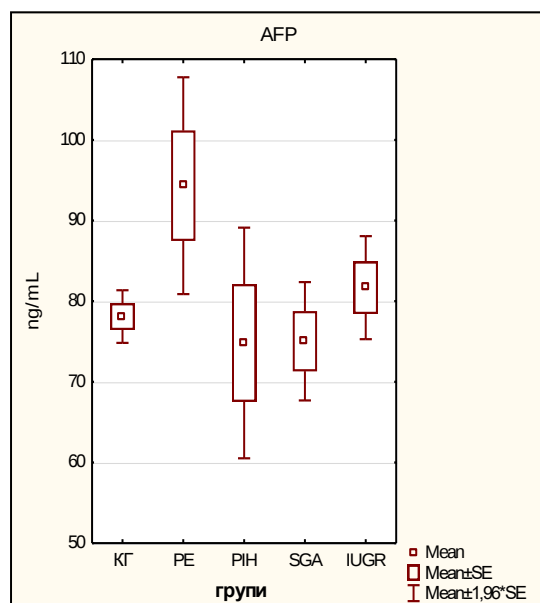
Табела 37. Приказ на ниво на *AFP* кај сите групи

Table 37. The values of AFP in all groups

варијабла	калкулиран параметар	Групи				
		PE	PIH	SGA	IUGR	KG
AFP (ng/mL)	mean $\pm$ SD	94.32 ± 47.5	74.83 ± 41.2	75.04 ± 16.7	81.68 ± 23.1	78.09 ± 38.1
	min – max	27.91– 179.4	10.08–201.7	46 – 93.36	54.48–134.63	10.44–344.6
	p-level	t=2.76 **p=0.0059 sig	t=0.47 p=0.64 ns	t=0.36 p=0.72 ns	t=0.65 p=0.51 ns	

t(Student t-test)

**p<0.01



Слика 50. Графички приказ на *AFP* кај сите групи
Figure 50. Graphic depiction of *AFP* in all groups

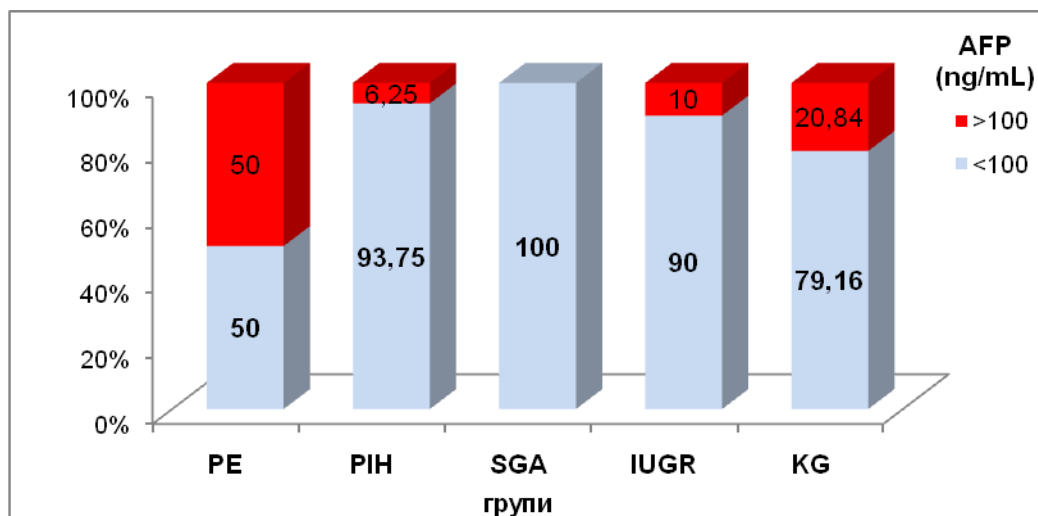
Бремените жени со прееклампија значајно почесто од бремените жени од контролната група имаа зголемени серумски вредности на *AFP* (50% vs КГ, $p<0.0001$). Бремените жени со гестациска хипертензија и со мал плод за гестациската возраст значајно поретко од бремените жени од контролата имаа зголемени серумски вредности на *AFP* (6.25% vs 20.8, $p=0.045$ и 0 vs 20.8%, $p=0.02$, соодветно). Бремените жени со интраутерин застој во растот и оние од контролата, не се разликуваа сигнификантно во однос на зачестеноста на покачен *AFP* (10% vs 20.8%, $p=0.07$) (табела 38, слика 51).

Табела 38. Вредностите на *AFP* кај сите испитувани групи vs контролната група
Table 38. The values of *AFP* in all research groups in relation to control group

варијабла	Големини	Групи				
		PE n(%)	PIH n(%)	SGA n(%)	IUGR n(%)	KG n(%)
AFP (ng/mL)	<100	24(50)	30(93.75)	20(100)	45(90)	414(79.16)
	>100	24(50)	2(6.25)	0	5(10)	109(20.84)
	p-level	$\chi^2=20.92$ *** $p<0.0001$	$\chi^2=4.01$ * $p=0.045$ sig	$\chi^2=5.22$ * $p=0.02$ sig	$\chi^2=3.37$ $p=0.07$ ns	

χ^2 (Pearson Chi-square)

* $p<0.05$, *** $p<0.0001$



Слика 51. Вредностите на AFP кај сите групи
Figure 51. The values of AFP in all groups

Просечните вредности на уреа во серумот не се разликуваа сигнификантно во меѓугрупните споредби на испитуваните групи *PE*, *PIH*, *SGA* и *IUGR* (5.40 ± 1.5 , 5.41 ± 1.8 , 5.41 ± 1.7 и 5.15 ± 1.4 споредено со *КГ* (5.20 ± 1.5), $p > 0.05$ (табела 39).

Табела 39. Вредности на Urea (mmol/L)
Table 39. The values of Urea (mmol/L)

Варијабла Variable	калкулиран параметар calculated parameter	Групи / Groups				
		PE	PIH	SGA	IUGR	KG
Уреа Urea (mmol/L)	mean $\pm$ SD	5.40 ± 1.5	5.41 ± 1.8	5.41 ± 1.7	5.15 ± 1.4	5.20 ± 1.5
	min - max	2.8 – 8.2	3.5 – 9.1	2.9 – 8.1	3.2 – 7.4	2.1 – 9.4
	p-level	t=0.85 p=0.39 ns	t=0.74 p=0.46 ns	t=0.59 p=0.56 ns	t=0.24 p=0.81 ns	

t(Student t-test)

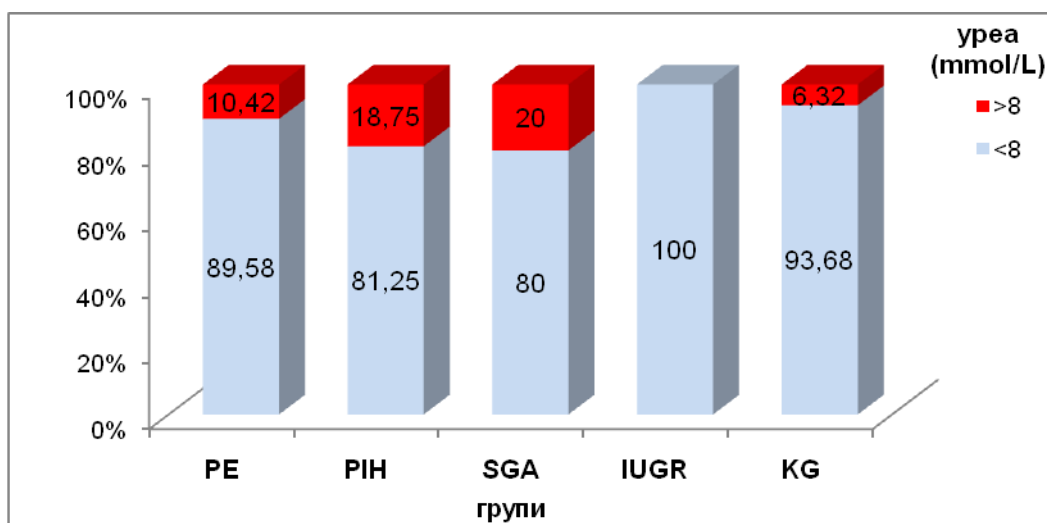
Кај испитаничките со гестациска хипертензија значајно почесто од испитаничките од *КГ* беа регистрирани зголемени серумски концентрации на уреа (18.75% vs 6.3% , $p=0.0076$). И кај испитаничките со плод мал за гестациската возраст значајно почесто од испитаничките од *КГ* беа регистрирани зголемени серумски концентрации на уреа (20% vs 6.3% , $p=0.017$). Почестиот наод на зголемени серумски концентрации на уреа кај испитаничките со преeklampсија споредено со испитаничките од *КГ* статистички не беше сигнификантен (10.4% vs 6.3% , $p=0.28$). Сите испитанички од групата со интраутерин застој во растот имаа нормални вредности на уреа (табела 40, слика 52).

Табела 40. Приказ на вредностите на *Urea*
Table 40. The values of *Urea*

Варијабла	големини	Групи				
		PE n(%)	PIH n(%)	SGA n(%)	IUGR n(%)	KG n(%)
уреа (mmol/L)	<8	43(89.58)	26(81.25)	16(80)	50(100)	489(93.68)
	>8	5(10.42)	6(18.75)	4(20)	0	33(6.32)
	p-level	$\chi^2=1.18$ p=0.28 ns	$\chi^2=7.12$ **p=0.0076	$\chi^2=5.67$ *p=0.017sig	$\chi^2=3.35$ p=0.067 ns	

χ^2 (Pearson Chi-square)

*p<0.05, **p<0.01



Слика 52. Вредности на уреа кај сите испитувани групи во однос на контролната група

Figure 52. The values of urea in all research groups in relation to control group

Споредбата на серумскиот креатинин во 4-те испитувани групи во однос на контролната група, покажа дека бремените жени со прееклампија, со плод мал за гестациската старост и со интраутерин застој во растот на плодот, имаат сигнификантно повисоки просечни вредности во однос на бремените жени од контролата ($p<0.0001$ за тестираната разлика меѓу групата PE наспроти КГ, $p=0.022$ за тестираната разлика меѓу SGA и КГ и $p=0.001$ за тестираната разлика меѓу IUGR и КГ). Просечните серумски вредности на креатинин изнесуваа $88.64 \pm$

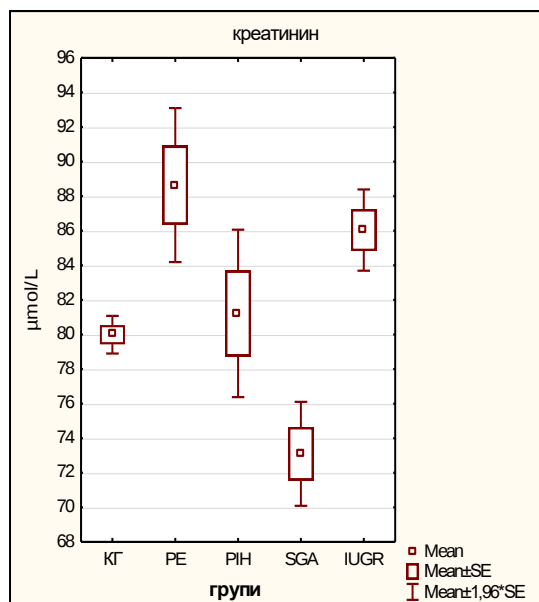
15.7, 81.22 ± 13.9 , 73.10 ± 6.9 , 86.04 ± 8.5 и 79.82 ± 13.1 , соодветно во групите PE, PIH, SGA, IUGR и КГ (табела 41, слика 53).

Табела 41. Приказ на вредностите на Kreatinin
Table 41. The values of Creatinin

Варијабла	калкулиран параметар	Групи				
		PE	PIH	SGA	IUGR	KG
креатинин ($\mu\text{mol/L}$)	mean $\pm$ SD	88.64 ± 15.7	81.22 ± 13.9	73.10 ± 6.9	86.04 ± 8.5	79.82 ± 13.1
	min - max	57 – 119	65 – 115	67 – 88	76 – 104	10 – 121
	p-level	t=4.4 ***p=0.0000 sig	t=0.59 p=0.56 ns	t=2.29 *p=0.022 sig	t=3.3 **p=0.001 sig	

t(Student t-test)

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.0001



Слика 53. Графички приказ на creatinin кај сите групи
Figure 53. Graphic depiction of creatinine in all groups

Acidum uricum имаше сигнификантно повисоки просечни серумски концентрации во групата со преклампсија споредено со КГ (422.25 ± 34.6 vs 211.81 ± 48.5 , $p < 0.0001$), сигнификантно повисоки во групата со гестациска хипертензија споредено со КГ (231.21 ± 71.5 vs 211.81 ± 48.5 , $p = 0.034$) и сигнификантно повисоки во групата со интраутерин застој во растот споредено со КГ (256.63 ± 57.8 vs 211.81 ± 48.5 , $p < 0.0001$), додека разликата меѓу групата со плод

мал за гестациската возраст споредено со КГ статистички беше несигнификантна (195.60 ± 54.7 vs 211.81 ± 48.5 , $p=0.145$) (табела 42, слика 54).

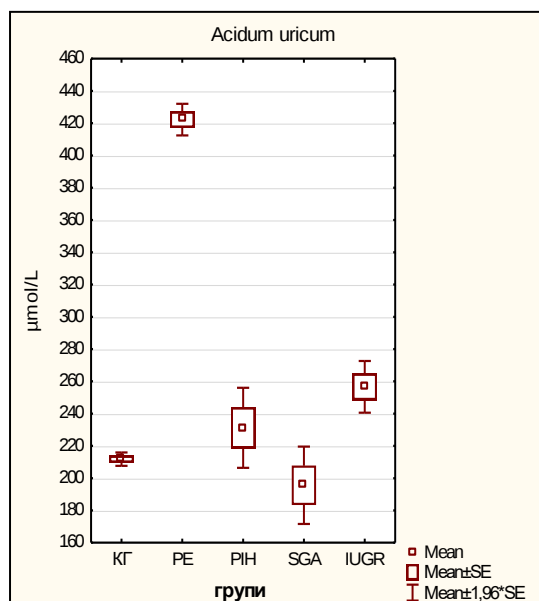
Табела 42. Вредности на Acidum uricum кај сите испитувани групи во однос на контролната група

Table 42. The values of Acidum uricum in all research groups in relation to control group

Варијабла Variable	калкулиран параметар calculated parameter	Групи / Groups				
		PE	PIH	SGA	IUGR	КГ/CG
Acidum uricum ($\mu\text{mol/L}$)	mean $\pm$ SD	422.25 ± 34.6	231.21 ± 71.5	195.60 ± 54.7	256.63 ± 57.8	211.81 ± 48.5
	min – max	360 – 489	119 – 387	127 – 308	183 – 350	109 – 390
	p-level	$t=29.4$ ***= 0.0000 sig	$t=2.13$ * $p=0.034$ sig	$t=1.46$ $p=0.145$ ns	$t=6.12$ *** $p=0.0000$ sig	

t(Student t-test)

* $p<0.05$, *** $p<0.0001$



Слика 54. Графички приказ на Acidum uricum кај сите групи
Figure 54. Graphic depiction of Acidum uricum in all groups

Сите испитанички од групата со прееклампсија имаа покачени вредности на мокрачна киселина, а ниту една испитаничка од групата со мал плод за гестациската возраст. Во групата со гестациска хипертензија 6.25% испитанички, во групата со интраутерин застој во растот 12% и една испитаничка во КГ имаа вредности на мокрачна киселина повисоки од $340 \mu\text{mol/L}$.

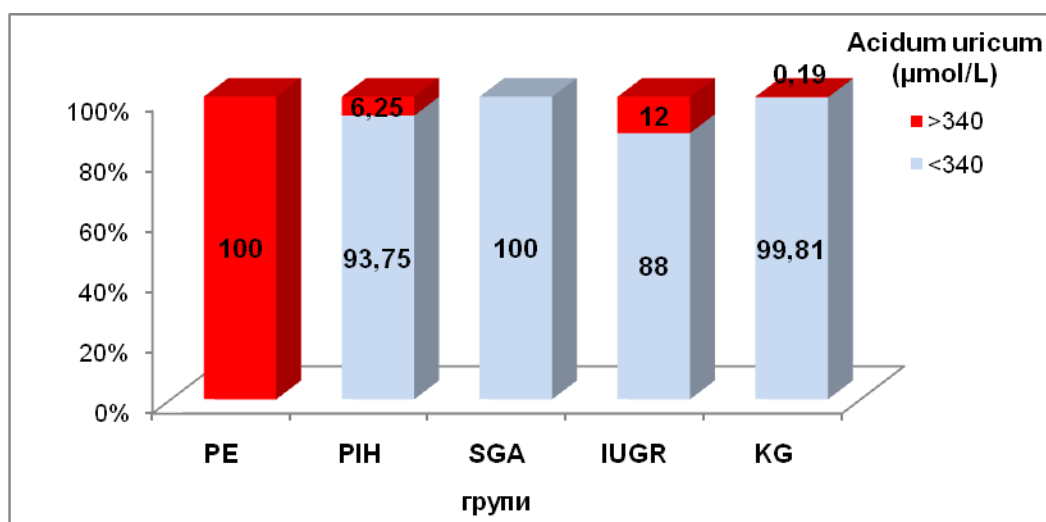
За $p < 0.0001$ се потврди статистичка сигнификантна разлика во покачени вредности на мокрачна киселина меѓу групите *PE* и КГ, *PIH* и КГ и меѓу *IUGR* и КГ (табела 43, слика 55).

Табела 43. Вредности на Acidum uricum кај сите групи во однос на контролната група
Table 43. The values of Acidum uricum in all research groups in relation to control group

Варијабла Variable	Големини Sizes	Групи / Groups				
		PE n(%)	PIH n(%)	SGA n(%)	IUGR n(%)	КГ/CG n(%)
Acidum uricum ($\mu\text{mol/L}$)	<340	0	30(93.75)	20(100)	44(88)	522(99.81)
	>340	48(100)	2(6.25)	0	6(12)	1(0.19)
	p-level	$\chi^2=558.3$ *** $p < 0.0001$	$\chi^2=20.6$ *** $p < 0.0001$	$\chi^2=0.04$ $p=0.84$ ns	$\chi^2=52.7$ *** $p < 0.0001$	

χ^2 (Pearson Chi-square)

*** $p < 0.0001$



Слика 55. Графички приказ на Acidum uricum кај сите групи
Figure 55. Graphic depiction of Acidum uricum in all groups

Сите 46 бремени жени со позитивни протеини во урина беа дијагностицирани со прееклампсија.

Табела 44. Приказ на протеини во урина кај сите групи во однос со контролната група

Table 44. Depiction of proteins in urine in all research groups in relation to control group

Варијабла Variable	калкулиран параметар calculated parameter	Групи / Groups				
		PE n(%)	PIH n(%)	SGA n(%)	IUGR n(%)	КГ/CG n(%)
Протеини во урина Proteins in urine (g/L)	Позитивни	46 (95.83)	0	0	0	0
	негативни	2 (4.17)	32 (100)	20 (100)	50 (100)	523 (100)
	p-level	$\chi^2=545.1$ $***p=0.0000$ sig				

χ^2 (Pearson Chi-square)

$***p<0.0001$

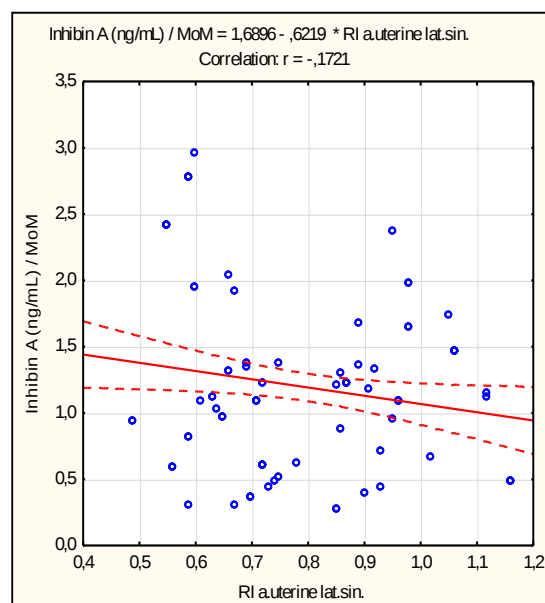
11.2 Корелации во испитуваната група

Inhibin-от A сигнификантно корелираше со резистентниот индекс на левата утерина артерија ($p=0.035$), со резистентниот индекс на умбиликалната артерија ($p<0.0001$), со серумските вредности на HCG ($p=0.008$), AFP ($p<0.0001$), и со acidum uricum ($p<0.0001$).

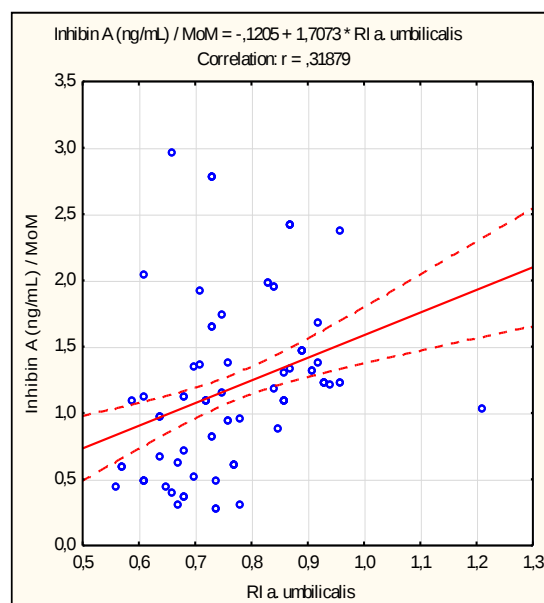
Согласно вредноста на *Pearson*-овиот коефициент на линеарна корелација, поврзаноста меѓу *InhibinA* и *RI a. uterine lat. sin.* беше негативна, односно индиректна ($r = - 0.172$), што сугерира на заклучок дека *Inhibin A* во серумот се намалуваше со зголемување на резистентниот индекс на левата утерина артерија и обратно. Корелацијата меѓу *Inhibin A* и *RI a. umbilicalis* беше позитивна, односно директна ($r = 0.319$) и покажува дека со зголемување на резистентниот индекс на умбиликалната артерија се регистрира зголемување на серумскиот *Inhibin A* и обратно. Помеѓу *InhibinA* и *HCG* постои позитивна, директна корелација ($r = 0.217$), што иницира на заклучок дека со зголемување на *HCG* во серум, се зголемува *Inhibin A* и обратно. *Inhibin A* позитивно или директно корелира со *AFP* ($r=0.333$), односно серумските концентрации на *Inhibin A* се зголемуваат, со зголемување на *AFP* и обратно. Корелацијата меѓу *Inhibin A* и *acidum uricum* беше позитивна, односно директна ($r = 0.2965$) и покажува дека со зголемување на мокрачната киселина се регистрира зголемување на серумскиот *Inhibin A* и обратно (табела 45, слика 56, 56а, 56б, 56в, 56г).

Табела 45. Приказ на корелација на Inhibin A со горенаведените параметри
Table 45. Depiction of correlation of Inhibin A and the above mentioned parameters

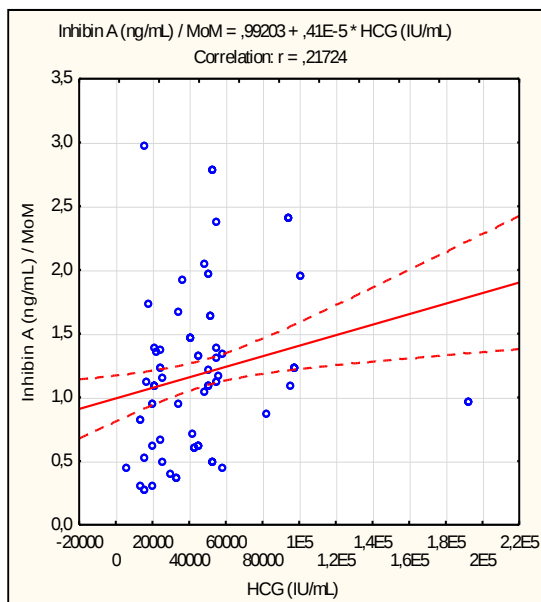
КОРЕЛАЦИИ		
Inhibin A (ng/mL) / MoM &	r	p-level
Возраст	0.0206	0.802
БМИ	-0.0812	0.323
PI a.uterina lat.dex.	0.1486	0.069
RI a.uterina lat.dex	0.1029	0.210
PI a.uterina lat.sin.	0.0141	0.864
RI a.uterine lat.sin.	-0.1721	*0.035
PI a. Umbilicalis	-0.0204	0.804
RI a. Umbilicalis	0.3188	***0.0000
uEstriol (ng/mL)	-0.0796	0.333
HCG (IU/mL)	0.2172	**0.008
AFP (ng/mL)	0.3331	***0.0000
Urea (mmol/L)	0.0721	0.381
Creatinin (μmol/L)	0.1003	0.222
Acidum uricum	0.2965	***0.0000



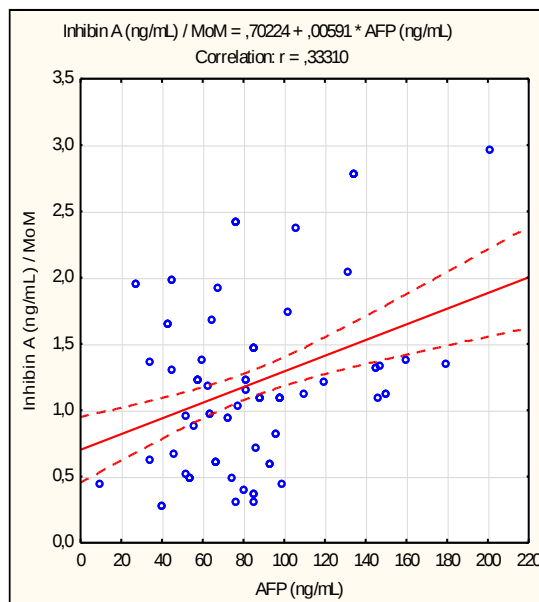
Слика 56. Графички приказ на корелација на Inhibin A со RI a. uterine lat. sin.
Fig. 56. Graphic depiction of correlation Inhibin A and RI a. uterine lat. sin.



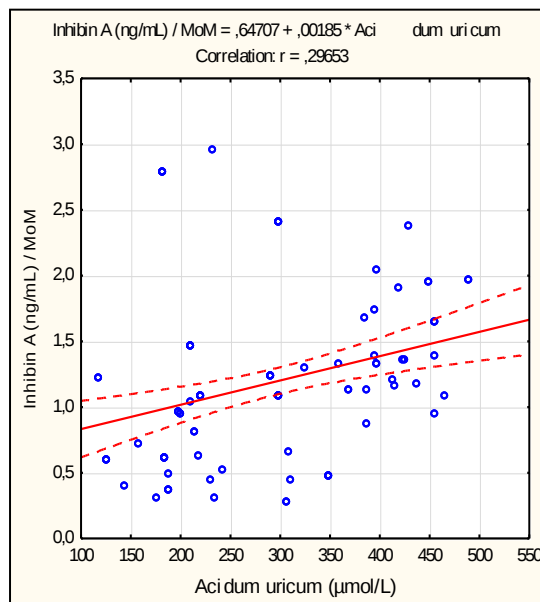
Слика 56а. Графички приказ на корелација на Inhibin A со RI a. umbilicalis
Fig. 56a. Graphic depiction of correlation of Inhibin A and RI a. umbilicalis



Слика 56б. Графички приказ на корелација на Inhibin A со HCG
Fig. 56b. Graphic depiction of correlation between Inhibin A and HCG



Слика 56в. Графички приказ на корелација на Inhibin A со AFP
Fig. 56v. Graphic depiction of correlation between Inhibin A and AFP



Слика 56г. Графички приказ на корелација на Inhibin A со Acidum uricum
Fig. 56g. Graphic depiction of correlation between Inhibin A and Acidum uricum

5.4 Предикција на неповолен исход на бременост

Во табела 46 прикажани се резултатите од униваријантната и мултиваријантната логистичка регресиона анализа, со цел да се утврдат варијаблите сигнификантно асоцирани со лош исход на бременоста. Варијаблите кои во униваријантната анализа се покажаа како сигнификантни (индекс на телесна маса, систолен и дијастолен притисок, гестациска недела на прием, пулсатилен и резистентен индекс на двете утерини артерии, пулсатилен индекс на умбиликалната артерија, волумен на постелка, *Inhibin A*, *HCG*, креатинин, *acidum uricum*), беа ставени во модел на мултиваријантна анализа, која како независни предиктори ги детерминираше: индексот на телесна маса ($p < 0.0001$), дијастолниот притисок ($p < 0.0001$), *PI a.uterina lat.dex.* ($p = 0.044$), *PI a.uterina lat.sin.* ($p = 0.04$), *PI a.umbilicalis* ($p = 0.001$), волуменот на постелката ($p = 0.007$), *Inhibin A MoM* ($p < 0.0001$), *HCG* ($p = 0.021$) и *acidum uricum* ($p < 0.0001$).

Зголемувањето на *BMI* за 1kg/m^2 го зголемува ризикот за неповолен исход на бременоста за 15.7% ($RR = 1.157$ 95% CI 1.075 – 1.245).

Зголемувањето на дијастолниот притисок за 1mmHg го зголемува ризикот за неповолен исход на бременоста за 21.6% ($RR = 1.216$ 95% CI 1.121 – 1.319).

Зголемувањето на пулсатилниот индекс на двете утерини артерии за 1, го зголемува ризикот за неповолен исход на бременоста за околу 4 и 8 пати, соодветно на десна и лева утерина артерија ($RR = 4.675$ 5% CI 1.040 – 21.014, $RR = 8.978$ 95% CI 1.106 – 72.879). Зголемувањето на пулсатилниот индекс на умбиликалната артерија го зголемува ризикот за неповолен исход на бременоста за околу 8 пати ($RR = 9.340$ 95% CI 6.271 – 15.38).

Зголемувањето на волуменот на постелката за 1cm^3 го намалува ризикот за 2.1% ($RR = 0.979$ 95% CI 0.963 – 0.994).

Зголемувањето на *InhibinA* за 1MoM го зголемува ризикот за неповолен исход на бременоста за околу 5 пати ($RR = 5.911$ 95% CI 2.977 – 11.735).

Зголемувањето на *HCG* за 1IU/mL го зголемува ризикот за неповолен исход на бременоста за 7% ($RR = 1.07$ 95% CI 1.01 – 1.99).

Зголемувањето на *acidum uricum* за 1 го зголемува ризикот за неповолен исход на бременоста за 1% ($RR = 1.01$ 95% CI 1.005 – 1.014) (табела 46).

Табела 46. Бинарна логистичка регресиона анализа
Table 46. Binar logistic regression analysis

	Униваријантна Univariate				Мултиваријантна Multivariate			
	p	RR	95% CI for Exp (B)		P	RR	95% CI for Exp (B)	
			Долна Lower	Горна Upper			Долна Lower	Горна Upper
Возраст Age	0.223	0.974	0.933	1.016				
БМИ BMI	0.002	1.082	1.030	1.137	0.000	1.157	1.075	1.245
Систолен притисок Systolic pressure	0.000	1.087	1.064	1.110	0.085	0.956	0.908	1.006
Дијастолен притисок Diastolic pressure	0.000	1.175	1.136	1.215	0.000	1.216	1.121	1.319
Гестациска недела/ Gestational week/ Screening	0.042	1.158	1.006	1.335	0.493	0.927	0.745	1.152
PI a.uterina lat.dex	0.000	44.231	15.954	122.626	0.044	4.675	1.040	21.014
RI a.uterina lat.dex	0.000	17.246	5.540	53.682	0.823	0.771	0.079	7.513
PI a.uterina lat.sin	0.000	18.618	5.382	64.407	0.040	8.978	1.106	72.879
RI a.uterina lat.sin	0.007	4.566	1.518	13.731	0.324	2.765	0.366	20.913
PI a.umbilicalis	0.000	37.675	6.835	207.674	0.001	9.340	6.271	15.38
RI a.umbilicalis	0.926	0.940	0.253	3.492				
волумен постелка	0.000	0.963	0.952	0.973	0.007	0.979	0.963	0.994
Inhibin A pg	0.000	1.007	1.006	1.008				
Inhibin A ngMoM	0.000	18.043	10.598	30.719	0.000	5.911	2.977	11.735
Estriol	0.269	0.997	0.991	1.002				
HCG	0.000	1.000	1.000	1.000	0.021	1.07	1.01	1.99
AFP	0.133	1.004	0.999	1.008				
Уреа	0.413	1.050	0.935	1.179				
Креатинин	0.001	1.024	1.010	1.039	0.805	0.997	0.976	1.019
Acidum uricum	0.000	1.016	1.013	1.019	0.000	1.010	1.005	1.014

Зависна варијабла: неповолен исход на бременост
Dependent variable: adverse pregnancy outcome

5.5 Валидност на дијагностички тестови за неповолен исход на бременост

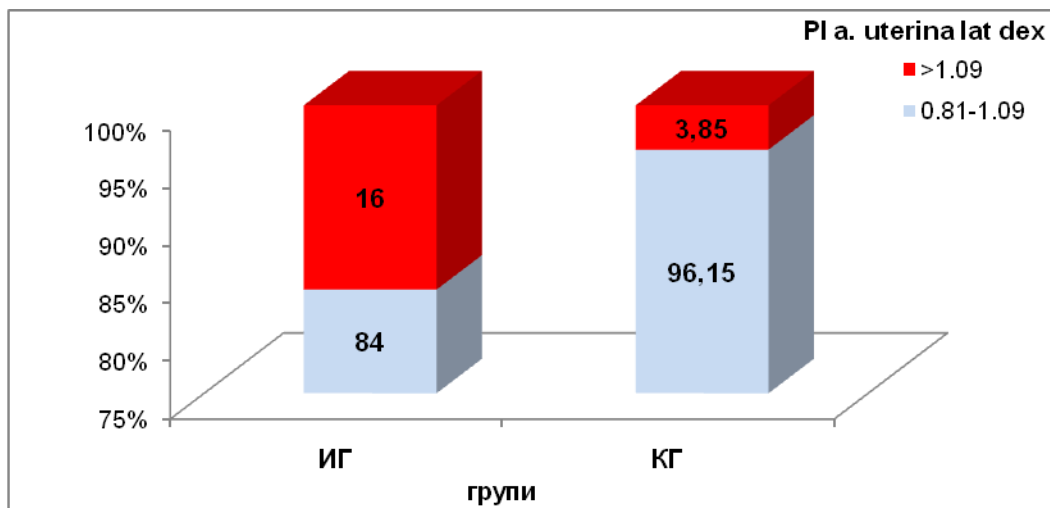
Испитаничките со неповолен исход на бременоста значајно почесто од оние со поволен исход имаа зголемени вредности на пулсатилниот индекс на десната утерина артерија ($p < 0.0001$). На десната утерина артерија вредности на *PI* повисоки од 1.09 беа измерени кај 16% испитанички од ИГ и кај 3.85% од КГ (табела 47, слика 57).

Табела 47. Вредности на а. uterine lat. dex. кај испитуваната и контролната група
Table 47. The values of a. uterine lat. dex. in research and control group

PI a.uterina lat dex	Групи / Groups		Вкупно Total	p-level
	ИГ / RG	КГ / CG		
0.81-1.09	126(84%)	500(96.15%)	626	$\chi^2=28.03$ ***p=0.00000 sig
>1.09	24(16%)	20(3.85%)	44	
Вкупно Total	150	520	670	

χ^2 (Pearson Chi-square)

***p<0.0001 sig



Слика 57. Графички приказ на А. uterine lat. dex кај испитуваната и контролната група

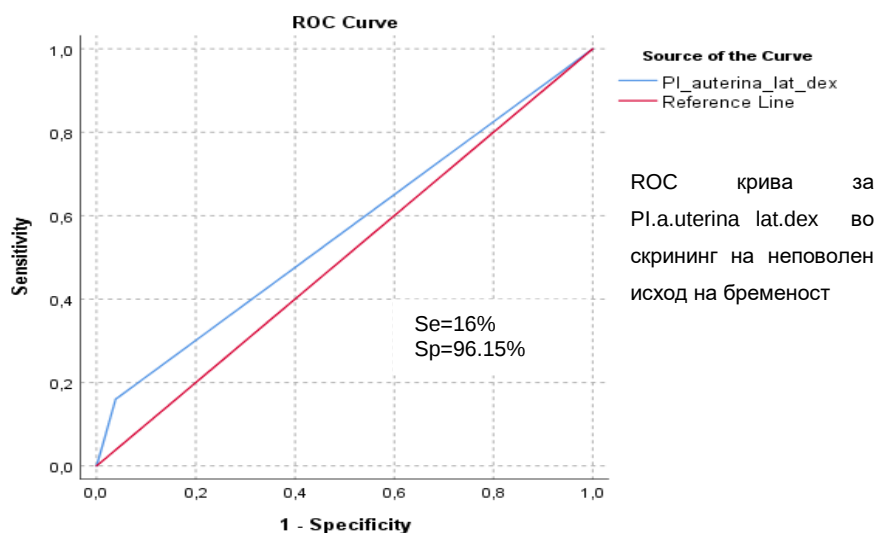
Figure 57. Graphic depiction of A. uterine lat. dex. in research and control group

Перформансите на пулсатилниот индекс на десната утерина артерија како дијагностички тест за неповолен исход на бременоста се прикажани во табела 48.

Табела 48. Перформансите на пулсатилниот индекс на десната утерина артерија
Table 48. Performance of pulsatile index of right uterine artery

Обележје на тестот Test mark	Вредност Value	95%CI
Сензитивност Sensitivity	16.0%	(10.53% - 22.86%)
Специфичност Specificity	96.15%	(94.12% - 97.64%)
Позитивен коефициент на веројатност Positive probability coefficient (LR+)	4.16	(2.36 – 7.32)
Негативен коефициент на веројатност Negative probability coefficient (LR-)	0.87	(0.81 – 0.94)
Преваленца на болеста Disease prevalence	22.39%	(19.28% - 25.74%)
Позитивна предиктивна вредност Positive predictive value	54.55%	(40.55% - 67.86%)
Негативна предиктивна вредност Negative predictive value	79.87%	(78.69% - 81.0%)
Точност Accuracy	78.21%	(74.89% - 81.28%)
Cut off на тестот Test cut off	>1.09	

Плоштината под *ROC* кривата има вредност од 0.56 ($AUC=0.561$ 95% *CI* 0.506-0.616), што укажува дека пулсатилниот индекс на десната утерина артерија е тест со слаба дискриминаторска способност (табела 49, слика 58).



Слика 58. Графички приказ на ROC крива за *PI a. uterine lat. dex*.
Fig. 58. Graphic depiction of ROC curve for *PI a. uterine lat. dex*.

Табела 49. Плоштина под ROC крива
Table 49. Area Under the ROC Curve

	Плоштина Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
PI a. uterina lat dex	0.561	0.028	0.030	0.506	0.616

74% испитанички со неповолен исход на бременоста и 59.2% со поволен исход имаа на десната *a.uterina* вредности на резистентниот индекс повисоки од 0.65.

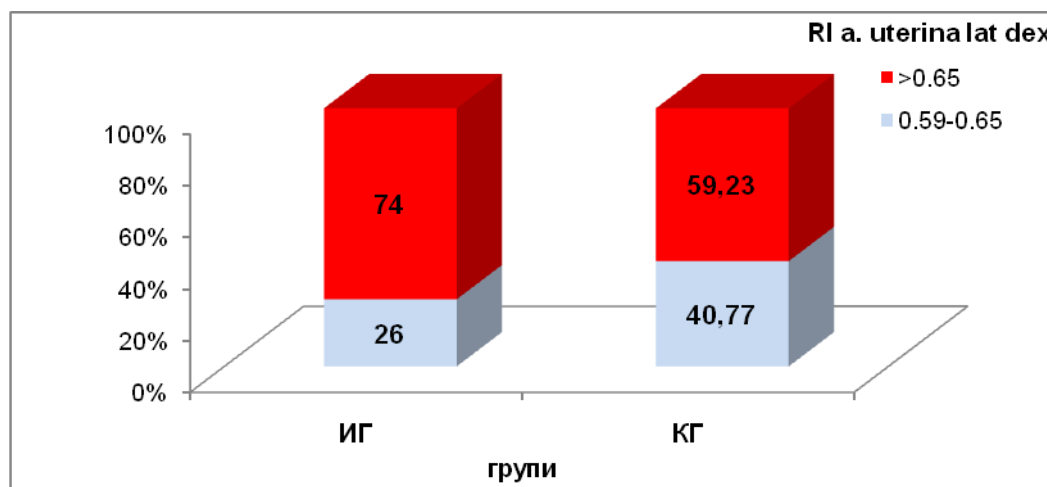
Статистичката анализа како сигнификантна ја потврди почестата фреквенција на покачен *RI* во ИГ наспроти КГ само за десната утерина артерија ($p=0.00099$) (табела 50, слика 59).

Табела 50. RI а. uterine lat. dex. кај двете групи
Table 50. RI а. uterine lat. dex. in both groups

RI а.uterina lat dex	Групи / groups		Вкупно Total	p-level
	ИГ/IG	КГ/CG		
0.59-0.65	39(26%)	212(40.77%)	251	X ² =10.84 ***p=0.00099 sig
>0.65	111(74%)	308(59.23%)	419	
Вкупно Total	150	520	670	

X² (Pearson Chi-square)

***p<0.0001



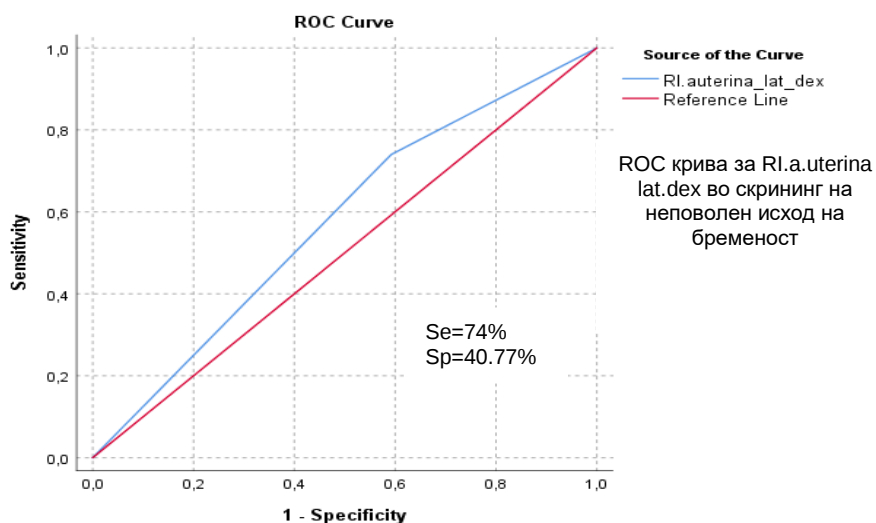
Слика 59. Графички приказ на вредности на RI а. uterine lat. dex. кај двете групи
Fig. 59. Graphic depiction of the values of RI а. uterine lat. dex. in both groups

Перформансите на резистентниот индекс на десната утерина артерија како дијагностички тест за неповолен исход на бременоста се прикажани во табела 51.

Табела 51. Перформансите на резистентниот индекс на а. uterine lat. dex.
Table 51. Performance of resistant index of a. uterine lat. dex.

Обележје на тестот Test mark	Вредност Value	95%CI
Сензитивност Sensitivity	74%	(66.21% - 80.81%)
Специфичност Specificity	40.77%	(36.51% - 45.13%)
Позитивен коефициент на веројатност Positive probability coefficient (LR+)	1.25	(1.11 – 1.41)
Негативен коефициент на веројатност Negative probability coefficient	0.64	0.48 – 0.85)
Преваленца на болеста Disease prevalence	22.39%	(19.28% - 25.74%)
Позитивна предиктивна вредност Positive predictive value	26.49%	(24.25% - 28.87%)
Негативна предиктивна вредност Negative predictive value	84.46%	(80.28% - 87.89%)
Точност Accuracy	48.21%	(44.37% - 52.07%)
Cut off на тестот Test cut off	>0.65	

Плоштината под ROC кривата има вредност од 0.574 ($AUC=0.574$ 95% CI 0.523-0.624), што укажува дека резистентниот индекс на десната утерина артерија е тест со слаба дискриминаторска способност (слика 60).



Слика 60. Графички приказ на ROC крива за RI a. uterine lat. dex.
Figure 60. Graphic depiction of ROC curve for RI a. uterine lat. dex.

Табела 52. Плоштина под ROC крива
Table 52. Area under the ROC curve

	Плоштина Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
RI a. uterina lat dex	0.574	0.026	0.004	0.523	0.624

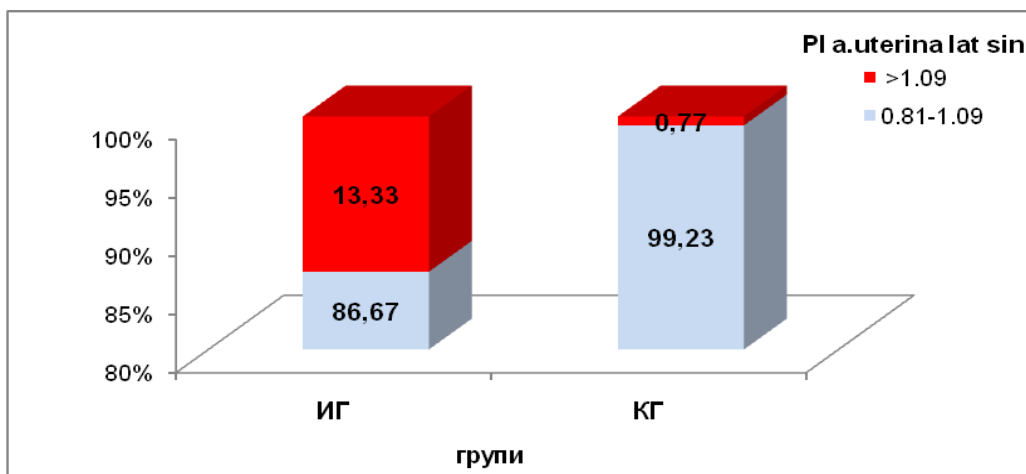
Испитаничките со неповолен исход на бременоста значајно почесто од оние со поволен исход имаа зголемени вредности на пулсатилниот индекс на левата утерина артерија ($p < 0.0001$); на левата утерина артерија зголемени вредности на *PI* беа измерени кај 13.3% испитанички од ИГ и кај 0.8% од КГ (табела 53, слика 61).

Табела 53. Пулсатилен индекс на левата утерина артерија
Table 53. Pulsatile index of a. uterine lat. sin.

Pi a. uterina lat sin	Групи		вкупно	p-level
	ИГ	КГ		
0.81-1.09	130(86.67%)	516(99.23%)	646	$X^2=53.21$ *** $p=0.00000$ sig
>1.09	20(13.33%)	4(0.77%)	24	
Вкупно	150	520	670	

X^2 (Pearson Chi-square)

*** $p < 0.0001$ sig



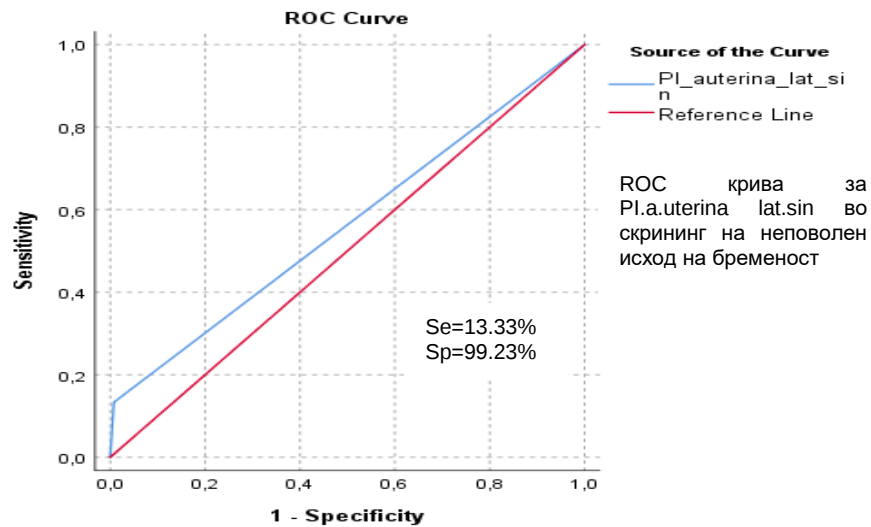
Слика 61. Графички приказ на вредности на PI a. uterine lat. sin. кај двете групи
Figure 61. Graphic depiction of the values of PI a. uterine lat. sin. in both groups

Перформансите на пулсатилниот индекс на левата утерина артерија како дијагностички тест за неповолен исход на бременоста се прикажани во табела 54.

Табела 54. Перформансите на пулсатилниот индекс на левата утерина артерија
Table 54. Performance of pulsatility index of left uterine artery

Обележје на тестот Test mark	Вредност Value	95%CI
Сензитивност Sensitivity	13.33%	(8.34% - 19.84%)
Специфичност Specificity	99.23%	(98.04% - 99.79%)
Позитивен коефициент на веројатност Positive probability coefficient (LR+)	17.33	(6.02 – 49.93)
Негативен коефициент на веројатност Negative probability coefficientверојатност (LR-)	0.87	(0.82 – 0.93)
Преваленца на болеста Disease prevalence	22.39%	(19.28% - 25.74%)
Позитивна предиктивна вредност Positive predictive value	83.33%	(63.45% - 93.51%)
Негативна предиктивна вредност Negative predictive value	79.88%	(78.84% - 80.87%)
Точност Accuracy	80%	(76.77% - 82.97%)
Cut off на тестот Test cut off	>1.09	

Плоштината под ROC кривата има вредност од 0.563 ($AUC=0.561$ 95% CI 0.508-0.618), што укажува дека пулсатилниот индекс на левата утерина артерија е тест со слаба дискриминаторска способност (слика 62).



Слика 62. Графички приказ на ROC крива за PI a. uterina lat. sin
Figure 62. Graphic depiction of ROC curve for PI a. uterine lat. sin.

Табела 55. Плоштина под ROC крива
Table 55. Area under the ROC curve

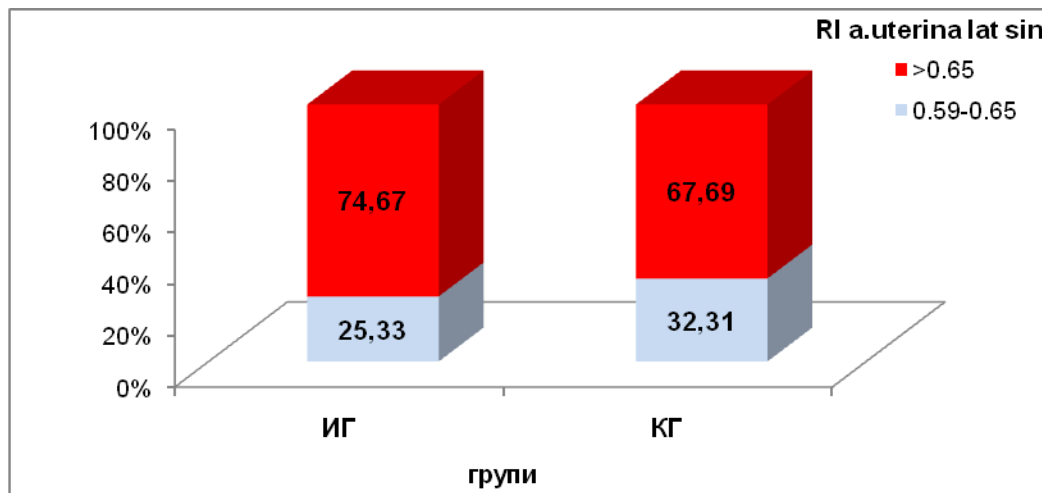
	Плоштина Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Pi a.uterina lat sin	0.563	0.028	0.025	0.508	0.618

На левата *a. uterina* вредности повисоки од 0.65 беа измерени кај 74.7% испитанички со неповолен исход на бременоста и 67.7% со поволен исход ($p>0.05$) (табела 56, слика 63).

Табела 56. Вредности на резистентен индекс на a.uterina lat. sin.
Table 56. The values of resistant index of a. uterine lat. sin.

Ri a.uterina lat sin	Групи		Вкупно	p-level
	ИГ	КГ		
0.59-0.65	38(25.33%)	168(32.31%)	206	$\chi^2=2.7$ p=0.1 ns
>0.65	112(74.67%)	352(67.69%)	464	
Вкупно	150	520	670	

χ^2 (Pearson Chi-square)



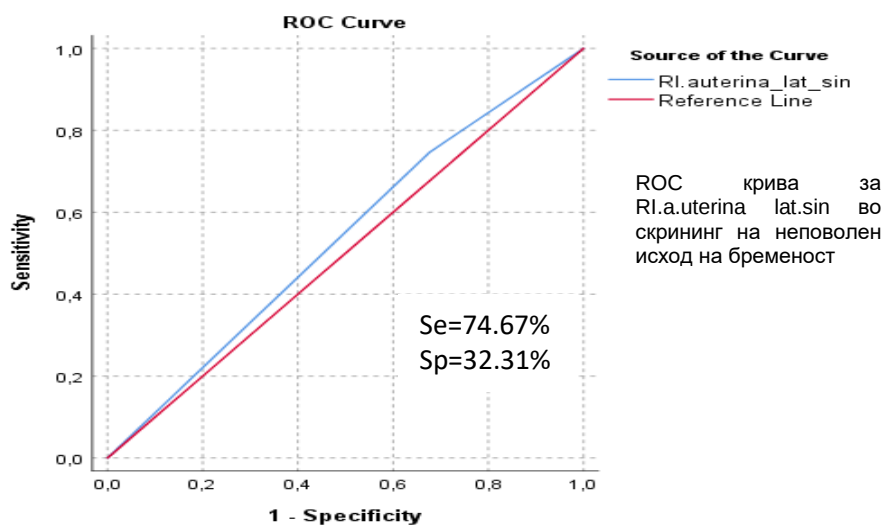
Слика 63. Графички приказ на вредности на RI a. uterine lat. sin. кај двете групи
Figure 63. Graphic depiction of the values of RI a. uterine lat. sin. in both groups

Перформансите на резистентниот индекс на левата утерина артерија како дијагностички тест за неповолен исход на бременоста се прикажани во табела 57.

Табела 57. Перформансите на резистентниот индекс на левата утерина артерија
Table 57. Performance of resistant index of a. uterine lat. sin.

Обележје на тестот Test mark	Вредност Value	95%CI
Сензитивност Sensitivity	74.67%	(66.93% - 81.41%)
Специфичност Specificity	32.31%	(28.30% - 36.52%)
Позитивен коефициент на веројатност Positive probability coefficient (LR+)	1.10	(0.99 – 1.23)
Негативен коефициент на веројатност Negative probability coefficient (LR-)	0.78	(0.58 – 1.06)
Преваленца на болеста Disease prevalence	22.39%	(19.28% - 25.74%)
Позитивна предиктивна вредност Positive predictive value	24.14%	(22.17% - 26.22%)
Негативна предиктивна вредност Negative predictive value	81.55%	(76.58% - 85.67%)
Точност Accuracy	41.79%	(38.03% - %)
Cut off на тестот Test cut off	>0.65	

Плоштината под *ROC* кривата има вредност од 0.535 ($AUC=0.535$ 95% *CI* 0.483-0.586), што укажува дека резистентниот индекс на левата утерина артерија е тест со слаба дискриминаторска способност (слика 64).



Слика 64. Графички приказ на ROC крива за RI a. uterina lat.sin.
Fig. 64. Graphic depiction of ROC curve for RI a. uterine lat. sin.

Табела 58. Плоштина под ROC крива
Table 58. Area under the ROC curve

	Плоштина Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Ri a.uterina lat sin	0.535	0.026	0.184	0.483	0.586

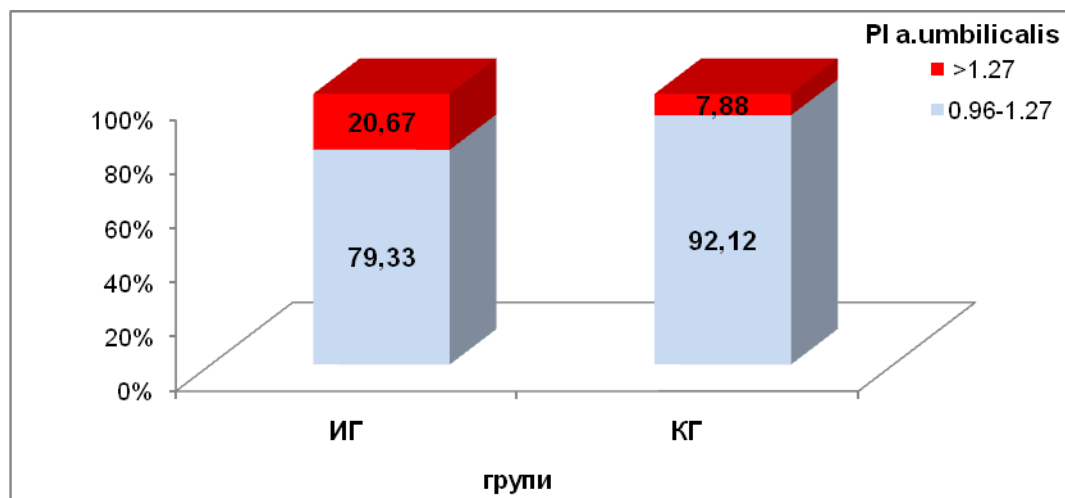
Пулсатилниот индекс на умбиликалната артерија презентираше сигнификантно почесто зголемени вредности кај бремените жени со неповолен исход на бременоста – 20.7% vs 7.9%, $p=0.000008$ (табела 59, слика 65).

Табела 59. Вредности на PI a.umbilicalis кај сите групи
Table 59. The values of PI a. umbilicalis in all groups

PI a.umbilicalis	Групи / Groups		Вкупно Total	p-level
	ИГ / RG	КГ / CG		
0.96-1.27	119(79.33%)	479(92.12%)	598	X ² =19.83 ***p=0.000008 sig
>1.27	31(20.67%)	41(7.88%)	72	
Вкупно Total	150	520	670	

X² (Pearson Chi-square)

***p<0.0001



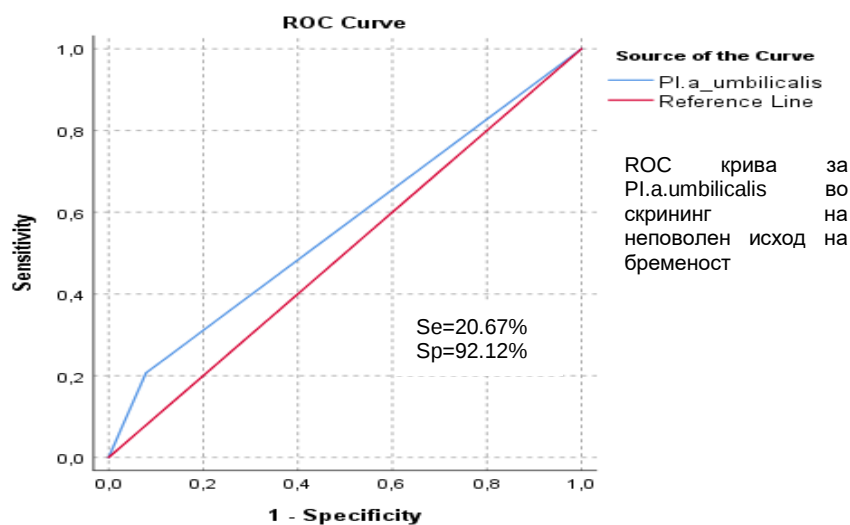
Слика 65. Графички приказ на вредности на PI a. umbilicalis кај двете групи
Figure 65. Graphic depiction of the values of PI a. umbilicalis in both groups

Перформансите на пулсатилниот индекс на умбиликалната артерија како дијагностички тест за неповолен исход на бременоста се прикажани во табела 60.

Табела 60. Перформансите на пулсатилниот индекс на умбиликалната артерија
Table 60. Performance of pulsatility index of umbilical artery

Обележје на тестот Test mark	Вредност Value	95%CI
Сензитивност Sensitivity	20.67%	(14.49% - 28.03%)
Специфичност Specificity	92.12%	(89.46% - 94.28%)
Позитивен коефициент на веројатност Positive probability coefficient (LR+)	2.62	(1.71 - 4.03)
Негативен коефициент на веројатност Negative probability coefficient (LR-)	0.86	(0.79 - 0.94)
Преваленца на болеста Disease prevalence	22.39%	(19.28% - 25.74%)
Позитивна предиктивна вредност Positive predictive value	43.06%	(32.98% - 53.75%)
Негативна предиктивна вредност Negative predictive value	80.10%	(78.70% - 81.43%)
Точност Accuracy	76.12%	(72.71% - 79.30%)
Cut off на тестот Test cut off	>1.27	

Плоштината под *ROC* кривата има вредност од 0.564 ($AUC=0.564$ 95% CI 0.509-0.619), што укажува дека пулсатилниот индекс на умбиликалната артерија е тест со слаба дискриминаторска способност (слика 66).



Слика 66. Графички приказ на ROC крива за PI a.umbilicalis
Fig. 66. Graphic depiction of ROC curve for PI a. umbilicalis

Табела 61. Плоштина под ROC крива
Table 61. Area under ROC curve

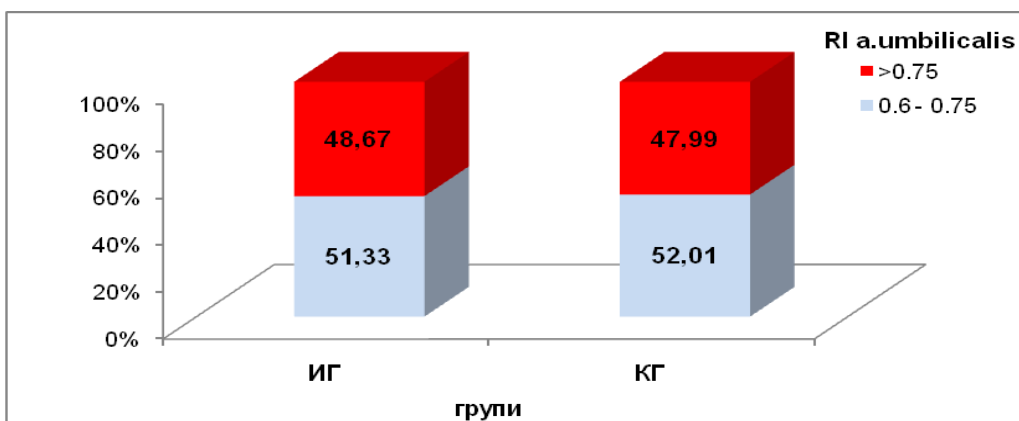
	Плоштина Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
PI a.umbilical	0.564	0.028	0.022	0.509	0.619

Покачени вредности за резистентниот индекс (>0.75), почесто беа измерени кај бремените жени со неповолен исход на бременоста наспроти оние со поволен исход, но без статистичка сигнификантност – 48.7% vs 48%, $p=0.88$ (табела 62, слика 67).

Табела 62. Вредности на RI a. umbilicalis
Table 62. The value of RI a. umbilicalis

RI a. umbilicalis	Групи / Groups		Вкупно Total	p-level
	ИГ / RG	КГ / CG		
0.6 - 0.75	77(51.33%)	272(52.01%)	349	$X^2=0.02$ $p=0.88$ ns
>0.75	73(48.67%)	251(47.99%)	324	
Вкупно Total	150	523	673	

X^2 (Pearson Chi-square)



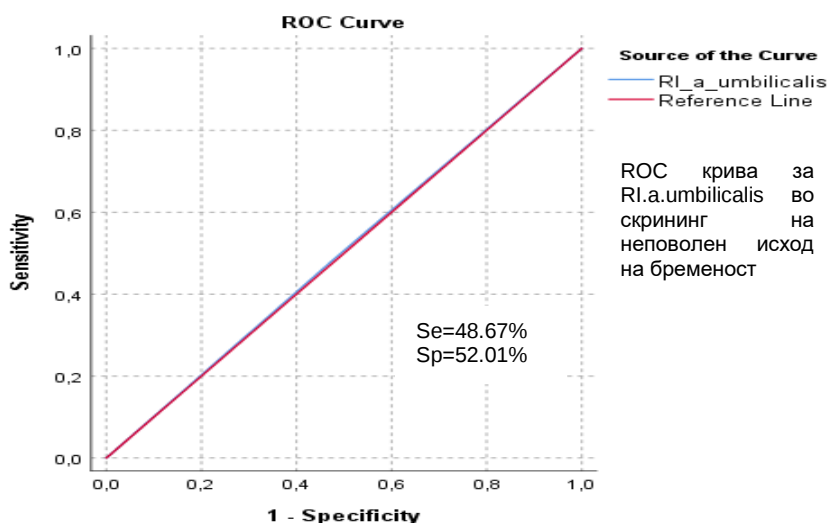
Слика 67. Графички приказ на вредности на RI a. umbilicalis кај двете групи
Fig. 67. Graphic depiction of the values of RI a. umbilicalis in both group

Перформансите на резистентниот индекс на умбиликалната артерија како дијагностички тест за неповолен исход на бременоста се прикажани во табела 63.

Табела 63. Перформанси на резистентниот индекс на умбиликалната артерија
Table 63 Performance of resistant index of umbilical artery

Обележје на тестот Test mark	Вредност Value	95%CI
Сензитивност Sensitivity	48.67%	(40.43% - 56.95%)
Специфичност Specificity	52.01%	(47.63% - 56.36%)
Позитивен коефициент на веројатност Positive probability coefficient (LR+)	1.01	(0.84 - 1.22)
Негативен коефициент на веројатност Negative probability coefficient (LR-)	0.99	(0.83 - 1.18)
Преваленца на болеста Disease prevalence	22.29%	(19.20% - 25.62%)
Позитивна предиктивна вредност Positive predictive value	22.53%	(19.43% - 25.96%)
Негативна предиктивна вредност Negative predictive value	77.94%	(74.76% - 80.82%)
Точност Accuracy	51.26%	(47.41% - 55.10%)
Cut off на тестот Test cut off	>0.75	

Плоштината под ROC кривата има вредност од 0.503 ($AUC=0.503$ 95% CI 0.451-0.556), што укажува дека резистентниот индекс на умбиликалната артерија не е корисен тест во одделување на бремените жени со неповолен и поволен исход на бременоста (слика 68).



Слика 68. Графички приказ на ROC крива за RI a.umbilicalis
Fig. 68. Graphic depiction of ROC curve for RI a. umbilicalis

Табела 64. Плоштина под ROC крива
Table 64. Area under ROC curve

	Плоштина Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
RI a umbilicalis	0.503	0.027	0.900	0.451	0.556

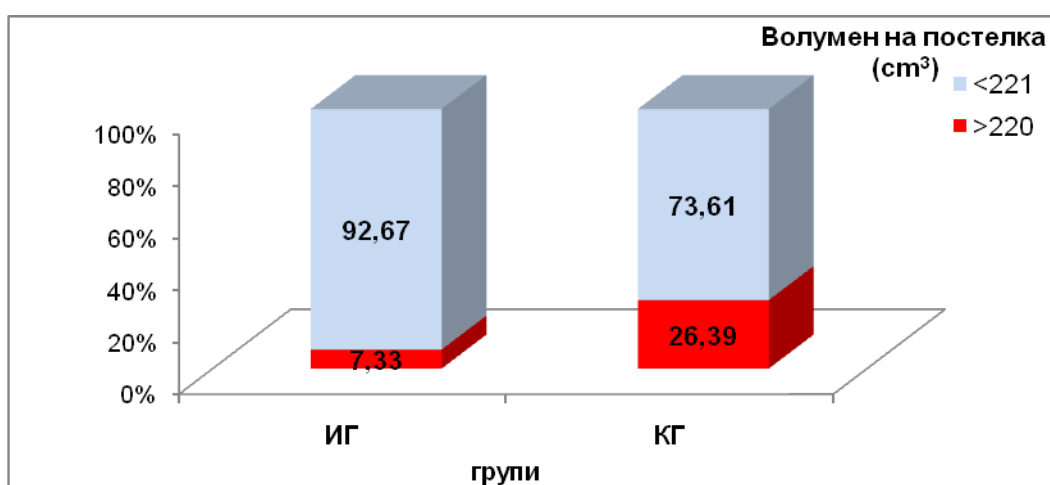
Волумен на постелката под 220cm³ беше детектиран кај 92.7% бремени жени од ИГ и 73.6% од КГ. Тестираната разлика во дистрибуција на бремени жени со волумен на постелката помал и поголем од 220cm³ статистички се потврди како сигнификантна, за $p=0.000001$. Помал волумен на постелката беше значајно почест наод кај бремените жени со неповолен исход на бременоста (табела 65, слика 69).

Табела 65. Приказ на волумен на постелка
Table 65. Depiction of placental volume

Волумен на постелка Placental volume (cm ³)	Групи / Groups		вкупно	p-level
	ИГ / RG	КГ / CG		
>220	11(7.33%)	138(26.39%)	149	X ² =24.55 ***p=0.000001 sig
<221	139(92.67%)	385(73.61%)	524	
Вкупно / Total	150	523	673	

X² (Pearson Chi-square)

***p<0.0001



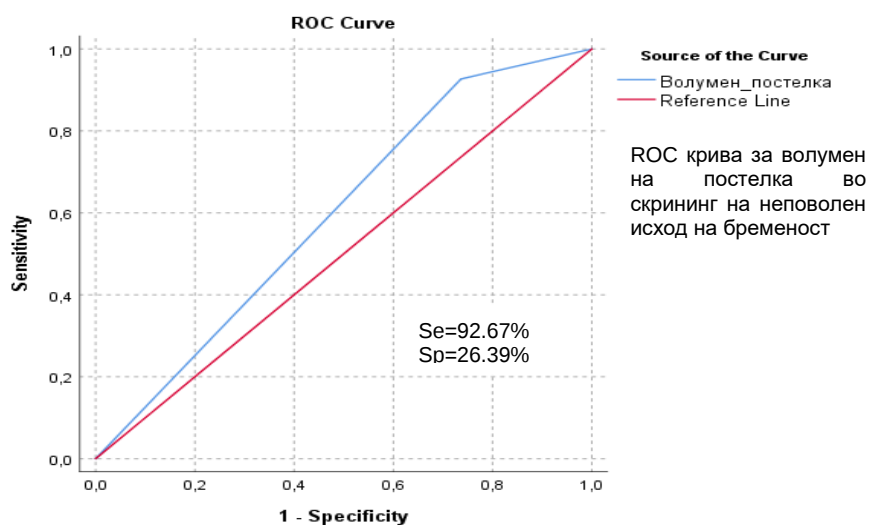
Слика 69. Графички приказ на волумен на постелка кај двете групи
Fig. 69. Graphic depiction of placental volume in both groups

Перформансите на волуменот на постелката како дијагностички тест за неповолен исход на бременоста се прикажани во табела 66.

Табела 66. Перформансите на волуменот на постелката
Table 66. Performance of placental volume

Обележје на тестот Test mark	Вредност Value	95%CI
Сензитивност Sensitivity	92.67%	(87.26% - 96.28%)
Специфичност Specificity	26.39%	(22.66% - 30.39%)
Позитивен коефициент на веројатност Positive probability coefficient (LR+)	1.26	(1.18 - 1.35)
Негативен коефициент на веројатност Negative probability coefficient (LR-)	0.28	(0.15 - 0.50)
Преваленца на болеста Disease prevalence	22.29%	(19.20% - 25.62%)
Позитивна предиктивна вредност Positive predictive value	26.53%	(25.22% - 27.88%)
Негативна предиктивна вредност Negative predictive value	92.62%	(87.47% - 95.75%)
Точност Accuracy	41.16%	(41.16% - 44.98%)
Cut off на тестот Test cut off	<221cm ³	

Плоштината под *ROC* кривата има вредност од 0.595 (*AUC*=0.595 95% *CI* 0.548-0.643), што укажува дека волуменот на постелката е тест со слаба дискриминаторска способност (слика 70).



Слика 70. Графички приказ на ROC крива за волумен на постелка
Fig. 70. Graphic depiction of ROC curve for placental volume

Табела 67. Плоштина под ROC крива
Table 67. Area under ROC curve

	Плоштина Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Волумен на постелка Placental volume	0.595	0.024	0.000	0.548	0.643

Во ИГ 34.7% бремени жени, а во КГ 3.6% бремени жени имаа зголемени вредности на *Inhibin A* ($>1.3\text{ng/mL MoM}$).

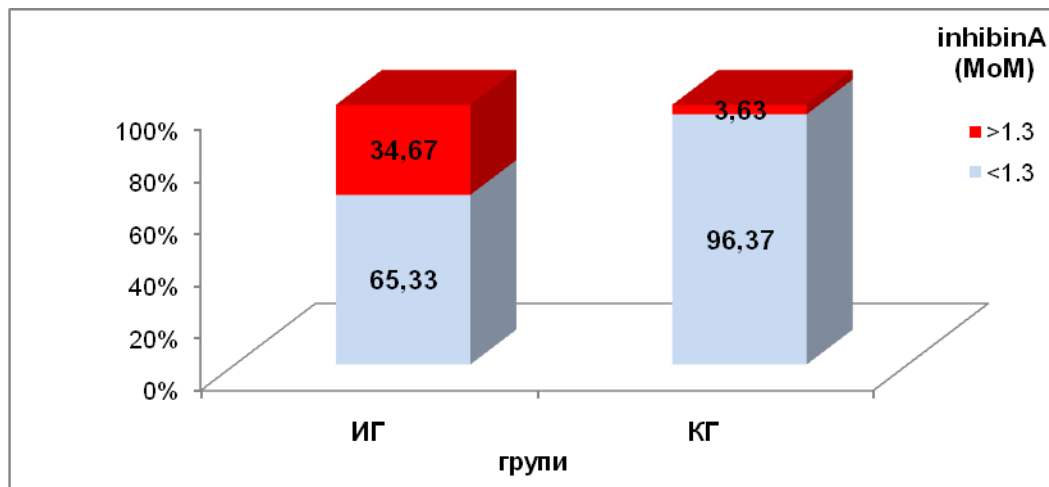
Почестиот наод на зголемени вредности на *Inhibin A* кај бремените жени со неповолен исход наспроти оние со поволен исход на бременост и статистички се потврди како сигнификантен, за $p<0.0001$ (табела 68, слика 71).

Табела 68. Вредности на Inhibin A кај испитуваната и контролната група
Table 68. The values of Inhibin A in research and control group

inhibinA MoM	Групи / Groups		Вкупно Total	p-level
	ИГ / RG	КГ / CG		
<1.3	98(65.33%)	504(96.37%)	602	X ² =118.9 ***p=0.000000 sig
>1.3	52(34.67%)	19(3.63%)	71	
Вкупно Total	150	523	673	

X² (Pearson Chi-square)

***p<0.0001



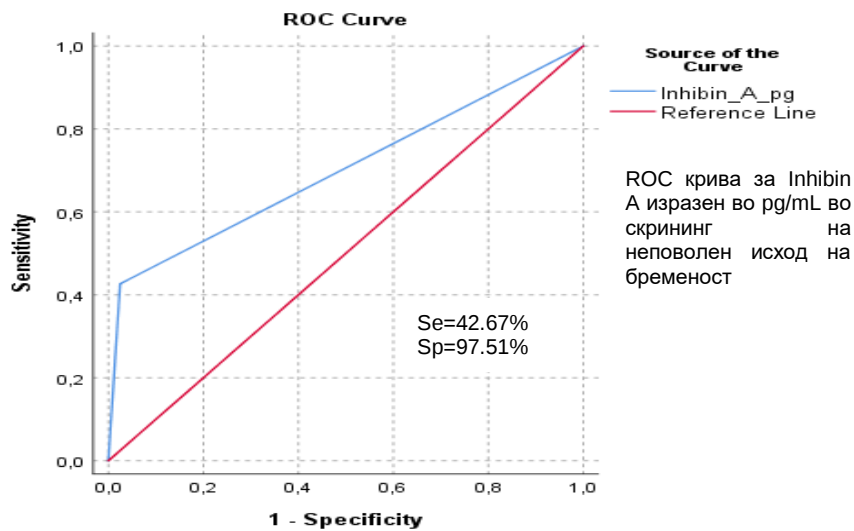
Слика 71. Графички приказ на Inhibin A кај испитувана и контролна група
Fig. 71. Graphic depiction of Inhibin A in research and control group

Перформансите на *Inhibin A* како дијагностички тест за неповолен исход на бременоста се прикажани во табела 69.

Табела 69. Перформансите на Inhibin A
Table 69. Performance of Inhibin A

Обележје на тестот Test mark	Вредност Value	95%CI
Сензитивност Sensitivity	42.67%	(34.64% - 50.99%)
Специфичност Specificity	97.51%	(95.79% - 98.67%)
Позитивен коефициент на веројатност Positive probability coefficient (LR+)	17.17	(9.73 - 30.29)
Негативен коефициент на веројатност Negative probability coefficient (LR-)	0.59	(0.51 - 0.68)
Преваленца на болеста Disease prevalence	22.29%	(19.20% - 25.62%)
Позитивна предиктивна вредност Positive predictive value	83.12%	(73.61% - 89.68%)
Негативна предиктивна вредност Negative predicitive value	85.57%	(83.77% - 87.20%)
Точност Accuracy	85.29%	(82.39% - 87.88%)
Cut off на тестот Test cut off	>1.3 MoM	

Плоштината под *ROC* кривата има вредност од 0.701 ($AUC=0.701$ 95% *CI* 0.646-0.755), што укажува дека *Inhibin A* изразен во *pg/mL* е тест со добра дискриминаторска способност (слика 72).



Слика 72. Графички приказ на ROC крива за Inhibin A
Fig. 72. Graphic depiction of ROC curve for Inhibin A

Табела 70. Плоштина под ROC крива
Table 70. Area under ROC curve

	Плоштина Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Inhibin A pg/mL	0.701	0.028	0.000	0.646	0.755

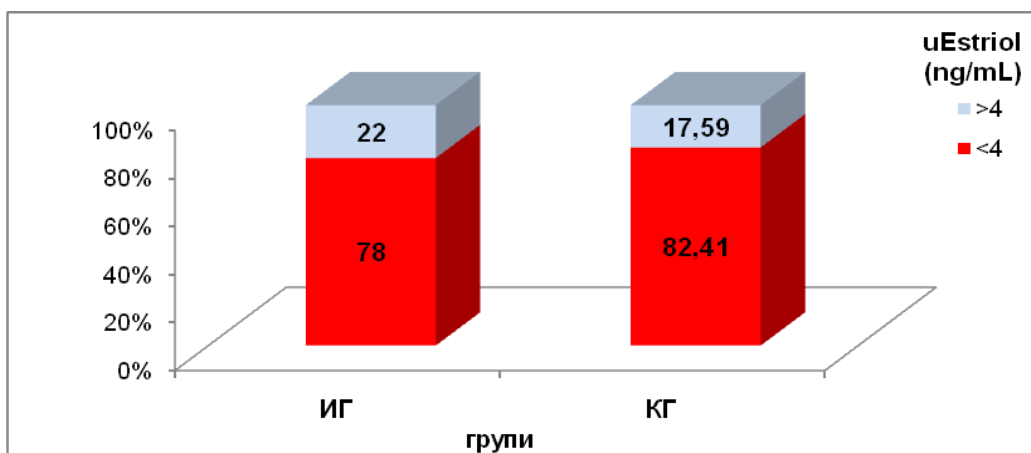
***p<0.0001

Бремените жени со неповолен исход на бременоста, незначајно почесто од оние со поволен исход имаа покачен серумски *uEstriol* (<4 ng/mL) – 22% vs 17.6%, p=0.22 (табела 71, слика 73).

Табела 71. Вредности на серумски *uEstriol*
Table 71. The values of serum *uEstriol*

uEstriol ng/mL	Групи / Groups		Вкупно Total	p-level
	ИГ / RG	КГ / CG		
<4	117(78%)	431(82.41%)	548	X ² =1.49 p=0.22 ns
>4	33(22%)	92(17.59%)	125	
Вкупно Total	150	523	673	

X² (Pearson Chi-square)



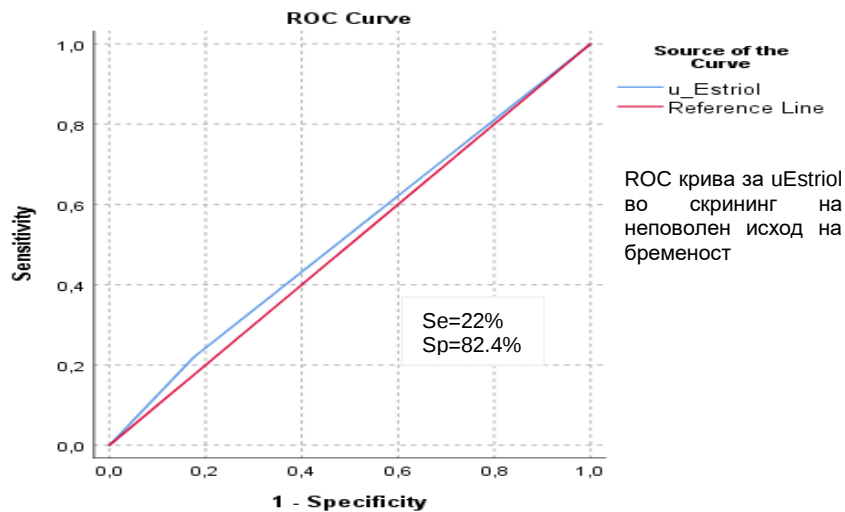
Слика 73. Графички приказ на вредности на uEstriol кај двете групи
Figure 73. Graphic depiction of the value of uEstriol in both groups

Перформансите на неконјугиран естриол како дијагностички тест за неповолен исход на бременоста се прикажани во табела 72.

Табела 72. Перформансите на uEstriol
Table 72. Performance of uEstriol

Обележје на тестот Test mark	Вредност Value	95%CI
Сензитивност Sensitivity	22.0%	(15.65% - 29.49%)
Специфичност Specificity	82.41%	(78.87% - 85.58%)
Позитивен коефициент на веројатност Positive probability coefficient (LR+)	1.25	(0.88 - 1.78)
Негативен коефициент на веројатност Negative probability coefficient (LR-)	0.95	(0.86 - 1.04)
Преваленца на болеста Disease prevalence	22.29%	(19.20% - 25.62%)
Позитивна предиктивна вредност Positive predictive value	26.40%	(20.11% - 33.82%)
Негативна предиктивна вредност Negative predictive value	78.65%	(77.03% - 80.18%)
Точност Accuracy	68.95%	(68.95% - 72.43%)
Cut off на тестот Test cut off	>4 ng/mL	

Плоштината под ROC кривата има вредност од 0.522 ($AUC=0.522$ 95% CI 0.469-0.575), што укажува дека серумски uEstriol е тест со слаба дискриминаторска способност, (слика 74).



Слика 74 Графички приказ на ROC крива за uEstriol
Figure 74 Graphic depiction of ROC curve for uEstriol

Табела 73 Плоштина под ROC крива
Table 73 Area under ROC curve

	Плоштина Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
uEstriol	0.522	0.027	0.416	0.469	0.575

Серумски концентрации на HCG повисоки од референтните (>50000 IU/mL) сигнификантно почесто беа измерени кај испитаничките со неповолен исход на бременоста – 42% и 9.2%, соодветно во испитувана и контролна група ($p<0.0001$), (табела 74, слика 75).

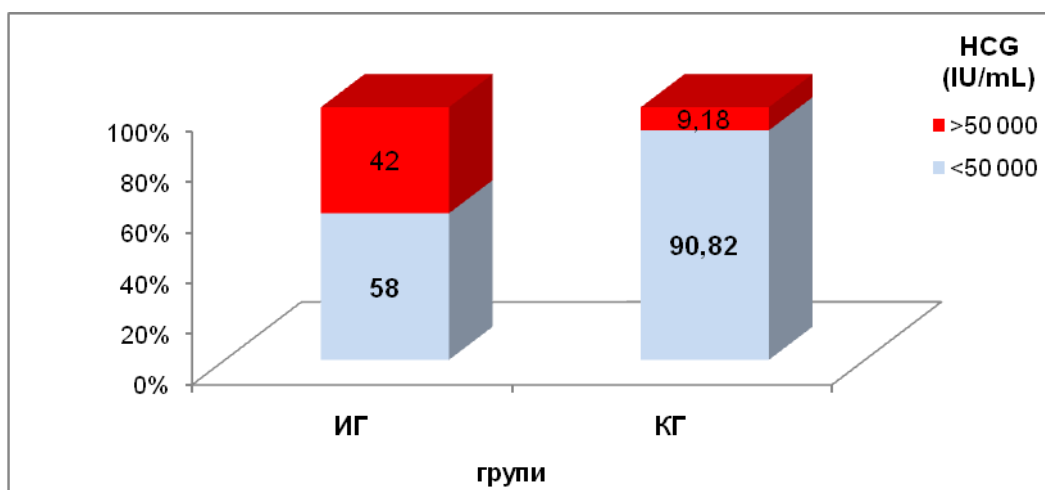
Табела 74. Вредности на HCG кај испитуваната група во однос на контролната група

Table 74. The values of HCG in research group in relation to control group

HCG IU/mL	Групи / Groups		Вкупно Total	p-level
	ИГ/IG	КГ/CG		
<50 000	87(58%)	475(90.82%)	562	$\chi^2=91.2$ ***p=0.000000 sig
>50 000	63(42%)	48(9.18%)	111	
Вкупно Total	150	523	673	

χ^2 (Pearson Chi-square)

***p<0.0001



Слика 75. Графички приказ на вредности на HCG кај двете групи

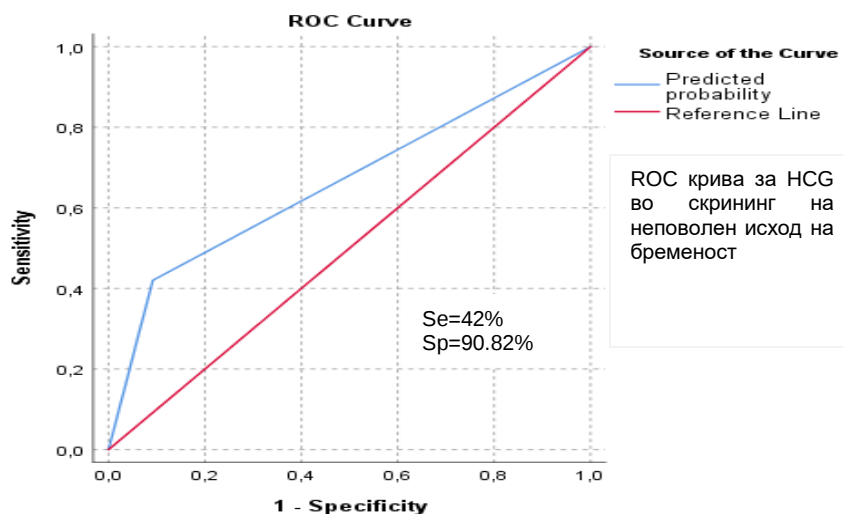
Figure 75. Graphic depiction of the values of HCG in both groups

Перформансите на HCG како дијагностички тест за неповолен исход на бременоста се прикажани во табела 75.

Табела 75. Перформансите на HCG
Table 75. Performance of HCG

Обележје на тестот Test mark	Вредност value	95%CI
Сензитивност Sensitivity	42%	(34.0% - 50.32%)
Специфичност Specificity	90.82%	(88.02% - 93.16%)
Позитивен коефициент на веројатност Positive probability coefficient (LR+)	4.58	(3.29 - 6.36)
Негативен коефициент на веројатност Negative probability coefficient (LR-)	0.64	(0.56 - 0.73)
Преваленца на болеста Disease prevalence	22.29%	(19.20% - 25.62%)
Позитивна предиктивна вредност Positive predictive value	56.76%	(48.58% - 64.58%)
Негативна предиктивна вредност Negative predictive value	84.52%	(82.61% - 86.25%)
Точност Accuracy	79.94%	(76.71% - 82.90%)
Cut off на тестот Test cut off	>50 000 IU/mL	

Плоштината под ROC кривата има вредност од 0.664 ($AUC=0.664$ 95% CI 0.610-0.718), што укажува дека серумски HCG е тест со доволна дискриминаторска способност (слика 76).



Слика 76. Графички приказ на ROC крива за HCG
Figure 76. Graphic depiction of ROC curve for HCG

Табела 76. Плоштина под ROC крива
Table 76. Area under ROC curve

	Плоштина Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Долна граница Lower Bound	Горна граница Upper Bound
HCG	0.664	0.028	0.000	0.610	0.718

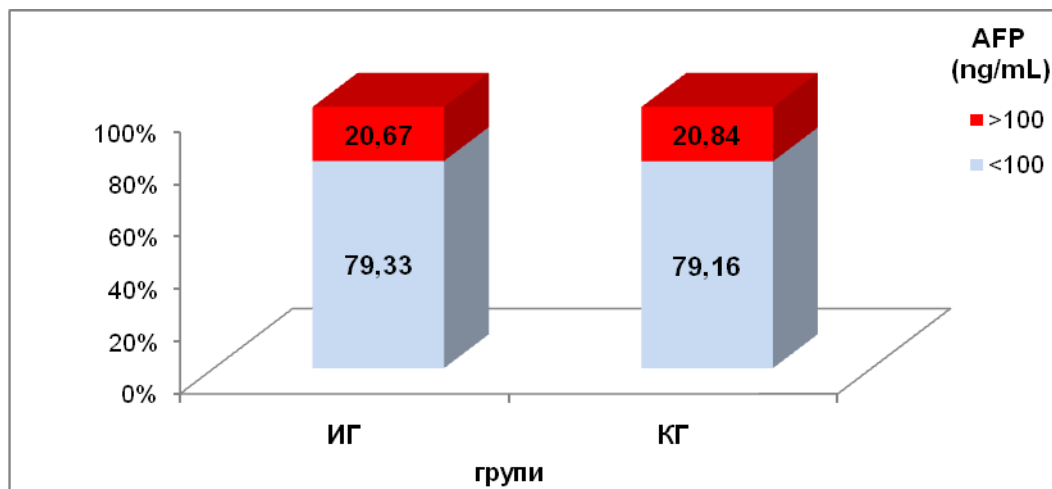
Статистички несигнификантна беше разликата во дистрибуција на испитанички со нормални и зголемени серумски вредности на AFP, а во зависност од исходот на бременоста ($p=0.96$). Бремените жени со неповолен и поволен исход на бременоста имаа слична застапеност на покачен AFP – 20.7% и 20.8%, соодветно (табела 77, слика 77).

Табела 77. Вредности на AFP кај испитуваната група во однос на контролната група

Table 77. The values of AFP in research group in relation to control group

AFP ng/mL	Групи / Groups		Вкупно Total	p-level
	ИГ / RG	КГ / CG		
<100	119 (79.33)	414 (79.16)	533	$\chi^2=0.002$ $p=0.96$ ns
>100	31 (20.67)	109 (20.84)	140	
Вкупно / Total	150	523	673	

χ^2 (Pearson Chi-square)



Слика 77. Графички приказ на вредности на AFP кај двете групи

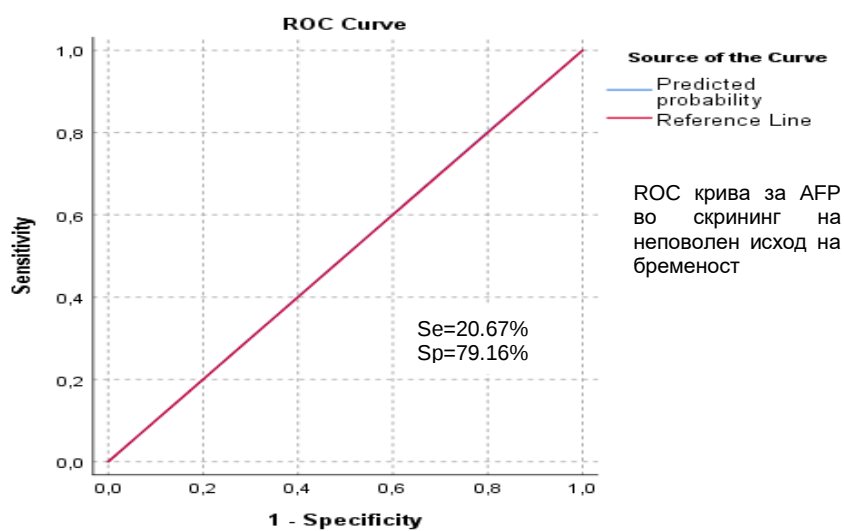
Fig. 77. Graphic depiction of the values of AFP in both groups

Перформансите на AFP како дијагностички тест за неповолен исход на бременоста се прикажани во табела 78.

Табела 78. Перформансите на AFP
Table 78. Performance of AFP

Обележје на тестот Test mark	Вредност Value	95%CI
Сензитивност Sensitivity	20.67%	(14.49% - 28.03%)
Специфичност Specificity	79.16%	(75.42% - 82.56%)
Позитивен коефициент на веројатност Positive probability coefficient (LR+)	0.99	(0.7 - 1.41)
Негативен коефициент на веројатност Negative probability coefficient (LR-)	1.0	(0.91 - 1.1)
Преваленца на болеста Disease prevalence	22.29%	(19.20% - 25.62%)
Позитивна предиктивна вредност Positive predictive value	22.14%	(16.62% - 28.86%)
Негативна предиктивна вредност Negative predictive value	77.67%	(76.02% - 79.24%)
Точност Accuracy	66.12%	(62.41% - 69.69%)
cut off	>100ng/mL	

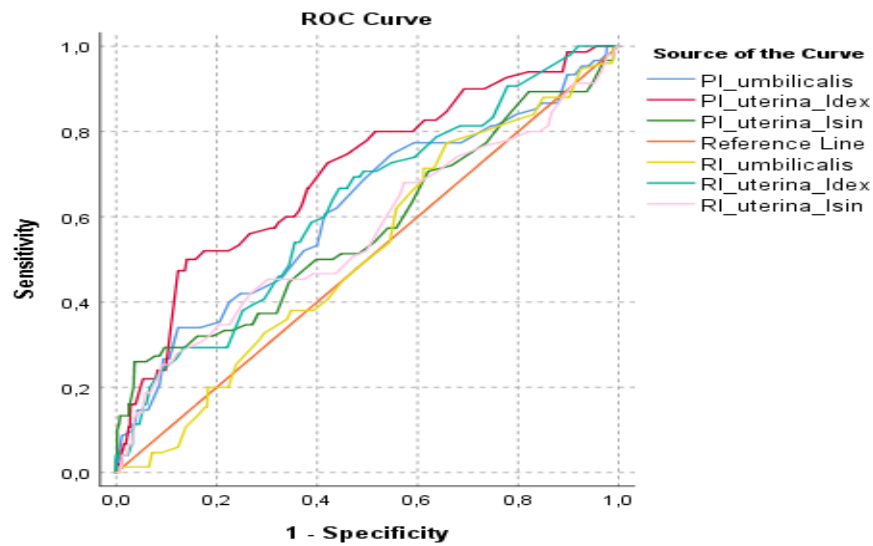
Плоштината под *ROC* кривата има вредност од 0.501 ($AUC=0.501$ 95% *CI* 0.448-0.553), што укажува дека серумски *AFP* не е корисен тест во предикцијана бремени жени со неповолен и поволен исход на бременоста (слика 78).



Слика 78. Графички приказ на ROC крива за AFP
Figure 78. Graphic depiction of ROC curve for AFP

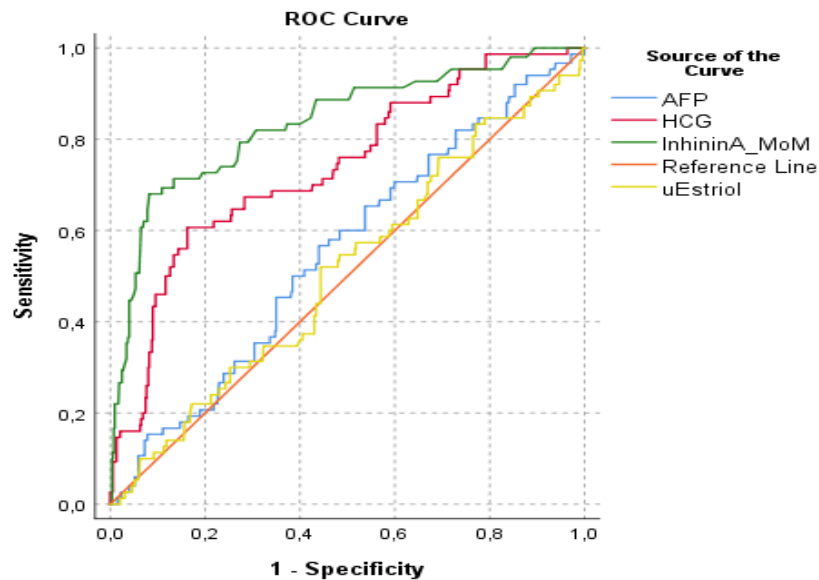
Табела 79. Плоштина под ROC крива
Table 79. Area under ROC curve

	Плоштина Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
AFP	0.501	0.027	0.974	0.448	0.553



Слика 79. Графички приказ на ROC крива на перформансите на доплерските вредности

Figure 79. Graphic depiction of ROC curve of the Doppler value performances



Слика 80. Графички приказ на ROC крива на перформансите на користените серумски биомаркери

Figure 80. Graphic depiction of ROC curve for performances of used serum biomarkers

Перформансите на користените дијагностички тестови за неповолен исход на бременост се прикажани во збирна табела 80.

Добиените резултати покажуваат дека врз основа на големината на површината под ROC кривата, *Inhibin A* како поединечен маркер има најдобра диференцирачка способност во дијагностицирање на бремени жени со неповолен исход на бременост, со $AUC=0.701$.

Комбинацијата на *Inhibin A*, *uEestriol*, *HCG* и *AFP* се карактеризира со најголема површина под ROC кривата ($AUC=0.792$), односно овој комбиниран модел претставува тест со најдобра диференцирачка способност на бремени жени со неповолен и поволен исход на бременоста.

Табела 80. Плоштината под ROC крива за сите користени параметри
Table 80. Area under ROC curve for all used parameters

Варијабла Variable	Перформански / Performances		
	AUC 95% Confidence Interval	Сензитивност 95% Confidence Interval	Специфичност 95% Confidence Interval
PI uterine lat dex	0.561	0.506	0.616
RI uterine lat dex	0.574	0.523	0.624
PI uterine lat sin	0.563	0.508	0.618
RI uterine lat sin	0.535	0.483	0.586
PI umbilicalis	0.564	0.509	0.619
RI umbilicalis	0.503	0.451	0.556
Волумен на постелка	0.595	0.548	0.643
inhibinA ng/mL MoM	0.701	0.646	0.755
uEestriol	0.522	0.469	0.575
HCG	0.664	0.610	0.718
AFP	0.501	0.448	0.553
Комбинации / combinations			
inhibinA + PI uterine lat dex	0.723	0.670	0.777
inhibinA + RI uterine lat dex	0.722	0.670	0.774
inhibinA + PI uterine lat sin	0.716	0.662	0.770
inhibinA + RI uterine lat sin	0.720	0.668	0.772
inhibinA + PI umbilicalis	0.719	0.666	0.773
inhibinA + RI umbilicalis	0.740	0.690	0.790
inhibinA + Волумен на постелка	0.746	0.698	0.795
inhibinA + uEestriol	0.726	0.675	0.777
inhibinA + HCG	0.759	0.708	0.811
inhibinA + AFP	0.729	0.678	0.779
inhibinA + uEestriol + HCG	0.771	0.722	0.820
inhibinA + uEestriol + AFP	0.739	0.690	0.788
inhibinA + HCG + AFP	0.789	0.743	0.834
uEestriol + HCG + HCG	0.685	0.632	0.737
inhibinA + uEestriol+ HCG+ AFP	0.792	0.747	0.836

6. Дискусија

Оваа студија е насочена кон следење и евалуација на неколку серумски биомаркери (*Inhibin A*, *HCG*, *AFP* и *uEstriol*) и ултразвучни параметри (фетална биометрија, постелка, ОПВ, протоци низ фето-плацентарната единица) во вториот триместар од бременоста, со единствена цел да се потврди поврзаност на истите со исходот на бременоста.

6.1 Поврзаноста на *Inhibin A* со неповолниот исход на бременоста

Иако, повеќето досегашни студии укажуваат на корелација на серумското ниво на *InhibinA* кај бремени жени и појава на прееклампсија и хипертензија индуцирана со бременост, сепак *D'Anna* (2002) and *Tul* (2003), укажуваат дека *Inhibin*-от *A* нема поврзаност со прееклампсијата, додека *Singnoi* (2013) тврди дека нивото на *Inhibin A* е во тесна поврзаност со појава на прееклампсија и дека неговата концентрација е во тесна врска со тежината на болеста. Според студијата на *Chowdhary* (2017) *Inhibin*-от *A* претставува исклучителен предиктор за интраутерин застој во растот на плодот. Исто така, *Singnoi* (2013) во својата студија потврдува дека зголемените вредности на мајчиниот серумски *Inhibin A* во вториот триместар од бременоста се во корелација со абнормалната плацентација, и врз база на тоа заклучува дека високи вредности на *Inhibin A* укажуваат на ризик за појава на прееклампсија и интраутерин застој во растот на фетусот, со последица или индикација за предвремено породување, но не и предвремено спонтано породување. Спротивно на ова, истата студија потврдува дека ниските вредности на *Inhibin A* не се здружени со некој неповолен исход во бременоста.

Нашата студија потврди дека *Inhibin*-от *A* има највисоки медијални вредности во групата на испитанички со прееклампсија, следена во групата со *IUGR*, *PIH* и *SGA*. Почестиот наод на зголемени вредности на *Inhibin A* кај бремените жени со неповолен исход наспроти оние со поволен исход на бременоста, статистички се потврди како сигнификантен, за $p < 0.0001$, перформансите на тестот покажаа добра дискриминаторна способност.

Според *Florio* (2001), постојат низа докази за потенцијалната улога и клиничка оправданост на одредување на *Inhibin* слични протеини во дијагноза, превенција, прогноза и следење на различни гестациски патологии, како што се вијабилност на бременоста, Даун синдром, губиток на фетус, прееклампсија, хипертензија индуцирана со бременост, предвремено раѓање и интраутерин застој во растот. Одредувањето на *Inhibin A* и *Activin A* во биолошките течности во бременоста, во иднина, даваат можности за рана дијагноза, предикција и следење на болести кои се јавуваат во текот на бременоста.

Според *Muttukrishna et al.* (2000), серумските концентрации на *Activin A* и *Inhibin A* биле покачени пред појава на прееклампсија и може да имаат клиничка импликација за идентификација на жени во ризик за рано откривање на прееклампсија, иако се потребни многу пообемни студии за потврдување на тоа.

Исто така, нашите резултати од *Quadriple test*-от презентираа сигнификантно повисоки вредности на *Inhibin A* во групата бремени жени кои подоцна имаа неповолен исход на бременоста (*median* 1.12 vs 0.45 ng/mL).

Во нашата студија, *Inhibin A* како поединечен маркер имаше најдобра диференцирачка способност во дијагностицирање на бремени жени со неповолен исход на бременоста, додека комбинацијата на *Inhibin A*, *uEstriol*, *HCG* и *AFP* како комбиниран модел претставува тест со најдобра диференцирачка способност на бремени жени со неповолен и поволен исход на бременоста.

Според *Daskalakis et al.* (2015), нивото на *Inhibin A*, во серумот и амнионската течност, во вториот триместар од бременоста, бил покачен кај жени кои подоцна развивале прееклампсија како и кај жени со абнормални протоци низ *a. uterina*. Биохемиските маркери не се ефективни во предикција на прееклампсија, кога се употребуваат самостојно. Комбинацијата со други предиктори како што се мајчината историја, клиничките одлики, ризик факторите, демографските карактеристики, доплерските вредности, може да развиваат многу поефикасен модел на предикција, *D'Alton et al.* (2005).

Inhibin A во нашата студија сигнификантно негативно корелираше со резистентниот индекс на левата *a. uterina*, сигнификантно позитивно корелираше со резистентниот индекс на *a. umbilicalis*, сигнификантно позитивно корелираше со

серумските вредности на *HCG*, *AFP* и со *acidum uricum*, така што комбинацијата на овие параметри се покажа како подобра предикција за неповолен исход на бременоста во однос на покачениот *Inhibin A* самостојно.

6.2 Поврзаноста на *HCG* со неповолен исход на бременоста

Со години наназад во голем број на истражувања се прават напори за потврдување и изнаоѓање на ефикасни рани предиктори за појава на гестациската хипертензија, со тоа и изнаоѓање специфична антенатална грижа за тие бременени жени. За жал, ниедно досегашно испитување не претставува златен стандард за истата. Според *Chowdhary et al.* (2017), повисоките апсолутни вредности на *HCG* во мајчиниот серум цврсто корелираат со појава на гестациска хипертензија. Одредувањето на нивото на *HCG* во мајчиниот серум во вториот триместар може да претставува добар предиктор за појава на хипертензија индуцирана со бременост, потврдуваат и *Mazhari* (2018) и *Sanayukta et al.* (2019).

Во нашата студија, медијалните вредности на *HCG* беа сигнификантно повисоки во групата со прееклампија, помали во групата со мал плод за гестациската возраст, а најмали во групата со интраутерин застој во растот на плодот, сите евидентно различни во однос на КГ. Повеќе од половина испитанички со прееклампија и со интраутерин застој во растот на плодот (52.1% и 60%, соодветно) имаа покачено ниво на *HCG* во серумот, додека во останатите групи тој процент е многу понизок и изнесува 15.6% во групата бременени жени со гестациска хипертензија, 15% во групата со мал плод за гестациската возраст и 9.2% во КГ.

Според *Нуу* (2006), покачените вредности на *HCG* во серумот на бремените жени во вториот триместар, два до трипати повеќе се здружени со висок ризик за интраутерин застој во раст на плодот. Сличен податок дава и *Sharma et al.* (2016), дека жените со лошо акушерско минато и необјасниво покачување на серумскиот *HCG* во вториот триместар од бременоста се наоѓаат во зголемен ризик за *PIH* и *IUGR*, така што тие бременени жени бараат многу внимателно акушерско водење на бременоста заради оптимизирање на исходот. Исто така, *Kaur et al.* (2012) дошле до заклучок дека одредувањето на нивото на *HCG* во вториот триместар е корисно во клиничката пракса за идентификација на жени кои ќе развиваат *PIH*

подоцна во истата бременост. *Chowdhary et al.* (2017) во својата студија потврдиле дека сензитивноста, специфичноста, позитивната предиктивна вредност и негативната предиктивна вредност за вредностите на *bHCG >2MoM* биле 83.3, 96.9 и 97.6, соодветно. Резултатите од нашата студија од *Quadruple test* от презентираа сигнификантно повисоки вредности на *HCG* во испитуваната група на бремени жени кои имаа неповолен исход на бременоста. Според истите, произлегува дека серумскиот *HCG* тест е со доволна дискриминаторска способност. *Kaur et al.* (2012), исто така забележуваат за високата сензитивност, специфичност и позитивна предиктивна вредност на високи вредности на *HCG* добиени во рана бременост кои укажуваат на хипертензија индуцирана со бременост. Слични резултати презентирал и *Lan et al.* (2012). Како заклучок, бремените жени со висок *HCG* во раната бременост имаат значително поголем ризик за развивање на хипертензија индуцирана со бременост, со што се сложува и *Yazdani et al.* (2015). Во нашата студија почестиот наод на покачен *HCG* во испитуваните групи споредено со КГ, како статистички сигнификантен се потврди за меѓугрупните разлики *PE* vs КГ и *IUGR* vs КГ. Повеќе од половина испитанички со прееклампсија и со интраутерин застој во растот (52.1% и 60% соодветно) имаа покачен *HCG* во серумот, додека во останатите групи тој процент е многу понизок.

6.3 Поврзаноста на *AFP* и неповолниот исход на бременоста

Според *Nasser* (2019), комбинацијата на вредноста на *AFP* во мајчиниот серум и протокот низ *a. uterine* не ја подобрува ефикасноста на скрининг за предикција на прееклампсија, така што протокот низ *a. uterina* се покажал како значајно подобар тест доколку се следи самостојно. Според *Hu et al.* (2020), покачените вредности на *AFP* во мајчиниот серум се здружени со зголемен ризик за неповолен исход на бременоста. Само мал број на бремености со покачени вредности на *AFP* во мајчиниот серум се комплицирани со дефекти на отворена неурална туба, додека останатите имаа висок ризик за обстетрички компликации. *AFP* во мајчиниот серум може да помогне во идентификација на овие жени со висок ризик од неповолен исход на бременоста, во раниот втор триместар. Со истото се сложува и *Bartkute et al.* (2016) според кои, нивото на *AFP* во мајчиниот

серум, во вториот триместар, е сè уште индикатор за фетални малформации, но ултрасонографијата ја надминува оваа вредност, како скрининг метода. Сепак, бремена жена со покачени вредности на *AFP*, но без ултрасонографски откриени малформации кај плодот, во 20-24 г.н. треба да направи дополнителна ултрасонографско испитување во третиот триместар од бременоста, со цел исклучување *IUGR* и други можни неповолни исходи одистата.

Во нашата студија се очекуваше да се добие корелација помеѓу нивото на *AFP* и неповолниот исход на бременоста, односно се очекуваше појава на *IUGR*, прееклампсија или хипертензија индуцирана со бременост кај пациентки со покачени вредности на *AFP*. Истите вредности се очекуваше да бидат уште поубедливи во комбинација со вредностите на протоците низ утерините артерии, но истото не се потврди. Од добиените резултати произлегува дека само бремените жени со прееклампсија значајно почесто од бремените жени од контролната група имаат зголемени серумски вредности на *AFP*. Бремените жени со гестациска хипертензија и со мал плод за гестациската возраст значајно поретко од бремените жени од контролата имаат зголемени серумски вредности на *AFP*. Бремените жени со интраутерин застој во растот и оние од контролната група, не се разликуваат сигнификантно во однос на зачестеноста на покачен *AFP*, така што гореспомената хипотеза делумно се потврди.

6.4 Поврзаноста на *uEstril* и неповолниот исход на бременоста

Ниските вредности на *uEstril* (<0.5 MoM) обично се поврзани со хипертензија индуцирана со бременост, абортуси, интраутерин застој во растот како и интраутерина смрт на плодот, *Kowalczyk et al* (1998).

Од добиените резултати во нашата студија, не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во медијалните вредности на *uEstril* како поединечен биомаркер, во 4-те испитувани групи споредено со КГ (3.64, 2.92, 2.71, 3.04 vs 2.85, соодветно за *PE*, *PIH*, *SGA*, *IUGR* и КГ). И плоштината под *ROC* кривата укажува дека серумскиот *uEstril* тест има слаба дискриминаторска способност, така што овој биомаркер, самостојно не овозможува предикција на исходот на бременоста.

6.5 Комбинација на биомаркери

Ризикот за појава на тешка прееклампсија се зголемува кај бремени жени со високи вредности на *AFP*, *HCG*, *Inhibin A* и/или ниски вредности на *uEstriol*, во вториот триместар и ова е посебно евидентно во ран стадиум на тешка прееклампсија.. Во нашата студија се покажа дека иако вредностите на поединечните биомаркери во вториот триместар можат да бидат ниски или нормални, кога се евалуираат или споредуваат паралелно, укажуваат на плацентарна дисфункција која е поврзана со развој на тешка прееклампсија. Серумските биомаркери од вториот триместар како што се *HCG* и *AFP* евалуирани самостојно не можат да укажат на зголемен ризик за равој на компликации во бременоста. Мултипараметарскиот тест за функција на постелката во вториот триместар, *HCG* и *AFP* скринингот, доплер на *a. uterina* и плацентарна морфологија можат да помогнат во раното препознавање на жени со зголемен ризик за развој на тешка плацентарна инсуфициенција и компликации во бременоста, *Androutsopoulos et al.* (2013).

Нашите резултати укажуваат дека комбинацијата на *InhibinA*, *uEstriol*, *HCG* и *AFP* се карактеризира со најголема површина под *ROC* кривата, односно овој комбиниран модел претставува тест со најдобра диференцирачка способност на бремени жени со неповолен и поволен исход на бременоста.

6.6 Фетална биометрија во втор триместар и предикција на исходот на бременоста

Мала абдоминална циркумференција во вториот триместар, кога е здружена со билатерален notch на *aa. uterinae*, претставува специфичен маркер за плод мал за гестациската старост. Клиничкото испитување и ултрасонографската ексаминација во 20-тата г.н., се покажа прифатливо за предикција на потенцијал за феталниот раст, според *Londero et al.* (2020).

Гестациската недела при скрининг, кај бремените жени од нашата студија, сигнификантно се разликуваше, односно не соодејствуваше со гестациската

недела според аменореја, меѓу SGA и КГ ($p=0.04$) и меѓу IUGR и КГ ($p=0.0013$). Гестациската недела на породување беше сигнификантно помала во 4-те испитувани групи споредено со КГ, што укажува на тоа дека феталната биометрија во втор триместар е добар предиктор за исходот на феталниот раст и исходот на бременоста.

6.7 Поврзаноста на волуменот на постелката и исходот на бременоста

Волуменот на постелката во втор триместар има позитивна корелација со неонаталната родилна тежина и истата може да биде предиктор за плод со мал за гестациска старост, *Fang et al.* (2015). Волуменот на постелката може да предвиди ненормален исход на бременоста со специфичност и сензитивност од над 90% и ова произлегува од фактот дека на интраутериниот застој во растот на плодот му претходи абнормален развој на постелката во првата половина од бременоста, *Wolf et al.* (1989). Исто така, *Chen et al.* (2013) потврдуваат дека прееклампитчната постелка има помал волумен во споредба со волуменот на постелката од контролната група ($p = 0.002$), како и променети васкуларни индекси.

И во нашата студија се потврди хипотезата дека волуменот на постелката при скрининг во вториот триместар е значаен за исходот на бременоста, односно помал волумен на постелката беше детектиран кај 92.7% бремени жени од ИГ. Тестираната разлика во дистрибуција на бремени жени со волумен на постелката помал и поголем од референтните вредности, статистички се потврди како сигнификантна, за $p=0.000001$.

6.8 *A. umbilicalis* и исходот на бременоста

Според *Adeyemi et al.* (2020)., протокот низ *a. umbilicalis* во доцен втор триместар има гранична улога во популација со низок ризик, за предикција на неповолен исход на бременоста, додека улогата на истиот кај популација со висок ризик може да биде од корист. Просечниот пулсатилен индекс на умбиликалната артерија кај нашите испитанички беше сигнификантно повисок во групата со прееклампсија во споредба со КГ и во групата со интраутерин застој во растот на плодот, во споредба со КГ, додека разликите во групите со хипертензија

индуцирана со бременост и групата на плод мал за гестациската старост, споредено со КГ статистички беа несигнификантни. Просечниот резистентен индекс на умбиликалната артерија беше сигнификантно понизок во SGA групата споредено со КГ, додека кај PE, PIH и IUGR групите беа измерени несигнификантно повисоки просечни вредности за резистентен индекс на умбиликалната артерија споредено со КГ. Пулсатилниот индекс на умбиликална артерија беше сигнификантно повисок во испитуваната група споредено со контролната група, додека резистентниот индекс беше повисок, но несигнификантно кај испитуваната група во споредба со контролната група.

6.9 A. uterine и исходот на бременоста

Според Papageorghiou et al. (2007), протокот низ a. uterina идентификува жени со висок ризик за развивање неповолен исход на бременоста. Стапката на детекција може да се зголемува и истовремено стапката на лажно позитивен да се намалува во комбинација со мајчините карактеристики или серумските маркери. Испитаничките од групата со прееклампсија, во нашата студија, значајно почесто од оние од контролната група имаа вредности за резистентен индекс повисоки од референтните на десната и левата утерина артерија, додека испитаничките од групата со SGA и од групата со IUGR, значајно почесто од контролната група имаа зголемени вредности за резистентен индекс на десната артерија. Споредбата на пулсатилниот индекс на десната утерина артерија во сите четири испитувани групи во однос на контролната група, покажа дека бремените жени со прееклампсија, со гестациска хипертензија, со плод мал за гестациска старост и со интраутерин застој во растот на плодот, имаат сигнификантно повисоки просечни вредности за PI на десната a. uterina во однос на бремените жени од контролната група. На левата утерина артерија, сигнификантно повисоки просечни вредности за пулсатилниот индекс беа измерени во групата со прееклампсија споредено со контролната група и во групата со гестациска хипертензија споредено со контролната група. Просечниот пулсатилен индекс на левата утерина артерија беше несигнификантно повисок во групите со мал плод за гестациска возраст и со интраутерин застој во раст на плодот споредено со

контролата. Разликите во вредностите на левата и десната утерина артерија би биле предизвик и покренуваат прашање за нова студија заради анализа на разликите помеѓу нив и нивната значајност.

6.10 Корелација на серумските биомаркери и фето-плацентарната единица

Бременостите со необјасливо покачување на мајчините серумски *HCG* и/или *AFP*, се наоѓаат во висок ризик за компликации кои потекнуваат од плацентарна инсуфициенција, а сепак покачени *HCG* или *AFP*, во мајчиниот серум, во вториот триместар од бременоста, самостојно не би можеле да ги откријат сите бремени жени со зголемен ризик за развивање на компликации во бременоста, тврди *Androutsopoulos* (2013). Тој додава дека, мултипараметарското тестирање на плацентарната функција во вториот триместар (мајчиниот серумски *HCG* и *AFP* скрининг, проток низ *a. uterina* и плацентарна морфологија) може да овозможи препознавање на жени со зголемен ризик за развивање тешка плацентарна инсуфициенција и компликации во бременоста. Сепак, потребно е идните проспективни студии да ја потврдат прогностичката значајност на мултипараметарското тестирање на плацентарната функција во вториот триместар. Според добиените резултати од нашата студија, *Inhibin A* сигнификантно корелираше со резистентниот индекс на левата утерина артерија ($p=0.035$), со резистентниот индекс на умбиликалната артерија ($p<0.0001$), со серумските вредности на *HCG* ($p=0.008$), *AFP* ($p<0.0001$) и со *acidum uricum* ($p<0.0001$). Согласно вредноста на *Pearson*-овиот коефициент на линеарна корелација, поврзаноста меѓу *Inhibin A* и *RI a.uterine lat. sin.* беше негативна, односно индиректна, што сугерира на заклучок дека *Inhibin A* во серумот се намалува со зголемување на резистентниот индекс на левата утерина артерија и обратно. Корелацијата меѓу *Inhibin A* и *RI a. umbilicalis* беше позитивна, односно директна и покажува дека со зголемување на резистентниот индекс на умбиликалната артерија се регистрира зголемување на серумскиот *Inhibin A* и обратно. Помеѓу *Inhibin A* и *HCG* постои позитивна, директна корелација, што иницира на заклучок дека со зголемување на *HCG* во серумот, се зголемува

Inhibin A и обратно. *Inhibin A* позитивно или директно корелира со *AFP*, односно, серумските концентрации на *Inhibin A* се зголемуваат со зголемување на *AFP*, и обратно. Корелацијата меѓу *Inhibin A* и *acidum uricum* беше позитивна, односно директна и покажува дека покачени вредности на мокрачната киселина се регистрираат кај бремени жени кои имаа високи вредности на серумскиот *Inhibin A*, и обратното.

6.11 Комбинација на одредени параметри во предикција на неповолен исход на бременоста

Според *Pedroso et al.* (2018), употребата на протокот низ *a. uterina*, како посебен предиктивен тест за прееклампија и *IUGR* има слаба вредност, но комбинацијата со предиктивни модели дава голема надеж во детекција на прееклампија пред сè, а потоа и за *IUGR*. Според *Cnossen et al.* (2008), абнормалните бранови на *a. uterina* се подобар предиктор за прееклампија во однос на предикција на *IUGR*. Пулсатилниот индекс, сам или во комбинација со *notch*, е најпредиктивен проточен индекс. Овие индикации треба да се употребуваат во клиничката пракса и идните истражувања треба да бидат насочени во комбинирање на ултрасонографскиот проток на *a. uterina* со други испитувања. Анализите на серумот за Даунов синдром имаат ниска предиктивна вредност за прееклампија и *SGA*. Тие може да бидат значајни за проценка или предикција во комбинација со други тестови, *Morris et al.* (2008). Од нашите резултати произлезе дека комбинацијата на вредностите на четирите биомаркери од *Quadruple test*-от (*InhibinA*, *uEstriol*, *HCG* и *AFP*), заедно со абдоминалната циркумференција од феталната биометрија, волуменот на постелката и вредноста на протоците низ фетоплацентарната циркулација, како комбиниран модел претставува тест со најдобра предиктивна вредност кај бремени жени во втор триместар, за неповолен исход на бременоста.

7.Заклучоци

1. Бремените жени со неповолен и поволен исход на бременоста имаа сигнификантно повисоки вредности на пулсатилниот индекс на двете *aa.uterinae* (*mean* 0.92 ± 0.2 и 0.78 ± 0.2 , соодветно за испитуваната и контролната група за *PI a.uterina lat. dex.*) и (*mean* 0.79 ± 0.2 и 0.73 ± 0.1 , соодветно за испитуваната и контролната група за *PI a.uterina lat.sin.*), на резистентниот индекс на двете утерини артерии (*mean* 0.81 ± 1.2 и 0.74 ± 0.15 , соодветно за испитуваната и контролната група, за *RI a.uterina lat. dex.*) и (*mean* 0.79 ± 0.2 и 0.75 ± 0.15 , соодветно за испитуваната и контролната група за *RI a.uterine lat.sin*) и сигнификантно повисоки вредности на пулсатилниот индекс на умбиликалната артерија (*mean* 1.17 ± 0.12 и 1.13 ± 0.1 , соодветно за испитуваната и контролната група). Во групата бремени жени со неповолен исход на бременоста беше измерен сигнификантно понизок волумен на постелката (*mean* 202.3 ± 49.1 vs $211.0 \pm 18.2 \text{ cm}^3$).
2. Резултатите од *Quadruple test*-от презентираа сигнификантно повисоки вредности на *Inhibin A* во групата бремени жени со неповолен исход на бременоста (*median* 1.12 vs 0.45 MoM) и сигнификантно повисоки вредности на *HCG* во оваа група (*median* 45684.5 vs 24113), додека вредностите за *uEstriol* и *AFP* беа несигнификантно повисоки во групата со неповолен исход на бременоста.
3. Зголемени вредности на пулсатилниот индекс на десната утерина артерија беа регистрирани кај 25% бремени жени со прееклампсија, 25% со гестациска хипертензија, 20% од групата со плод мал за гестациската возраст и кај 3.85% бремени жени од КГ, додека на левата утерина артерија кај 31.25% бремени жени со прееклампсија и 15.63% со гестациска хипертензија.
4. Бремените жени со прееклампсија, со гестациска хипертензија, со плод мал за гестациската старост и со интраутерин застој во растот на плодот, имаат сигнификантно повисоки просечни вредности за *PI* на десната утерина артерија во однос на бремените жени од контролата (*mean* 0.98 ± 0.2 , 0.88 ± 0.2 , 0.86 ± 0.2 ,

0.90 $\pm$ 0.15 и 0.78 $\pm$ 0.2, во групите *PE*, *PIH*, *SGA*, *IUGR* и КГ, соодветно). На левата утерина артерија, сигнификантно повисоки просечни вредности за пулсатилниот индекс беа измерени во групата со прееклампија споредено со контролата (0.86 $\pm$ 0.25 vs 0.73 $\pm$ 0.1) и во групата со гестациска хипертензија споредено со контролата (0.84 $\pm$ 0.16 vs 0.73 $\pm$ 0.1).

5. Добиените резултати покажуваат дека 85.4% бремени жени кои развија прееклампија, 59.4% бремени жени кои развија хипертензија, 30% бремени жени имаа плод мал за гестациската возраст, 90% бремени жени со интраутерин застој во растот и 59.2% бремени жени од КГ имаа покачен резистентен индекс на десната утерина артерија. На левата артерија, резистентниот индекс беше покачен кај 83.3% бремени жени кои развија прееклампија, 65.6% кои развија гестациска хипертензија, 60% бремени жени со плод мал за гестациската возраст, 78% со интраутерин застој во растот, и 67.7% од КГ.

6. Во групите *PE* и *IUGR* беа измерени сигнификантно повисоки просечни вредности за резистентниот индекс на двете утерини артерии споредено со КГ (0.88 $\pm$ 0.15 vs 0.74 $\pm$ 0.15, и 0.86 $\pm$ 0.16 vs 0.74 $\pm$ 0.15, соодветно на десната утерина артерија), односно (0.83 $\pm$ 0.2 vs 0.75 $\pm$ 0.15 и 0.83 $\pm$ 0.2 vs 0.75 $\pm$ 0.15) соодветно на левата утерина артерија. Групите *PIH* и *IUGR* имаа сличен просечен резистентен индекс како и контролата на двете утерини артерии.

7. Вредности на пулсатилниот индекс на умбиликалната артерија повисоки од 1.27 беа измерени кај 29.2% испитанички со прееклампија, 20% со плод мал за гестациската возраст, 26% со интраутерин застој на плодот и кај 7.9% испитанички од КГ. Просечниот пулсатилен индекс на умбиликалната артерија беше сигнификантно повисок во *PE* групата во споредба со КГ (1.21 $\pm$ 0.1 vs 1.13 $\pm$ 0.1) и во *IUGR* групата во споредба со КГ (1.19 $\pm$ 0.11 vs 1.13 $\pm$ 0.1), додека разликите во групите *PIH* и *SGA* споредено со КГ статистички беа несигнификантни.

8. Вредности на резистентниот индекс на умбиликалната артерија повисоки од 0.75 беа измерени кај 54.2% испитанички со прееклампија, 37.5% со гестациска хипертензија, 10% со плод мал за гестациската возраст, 66% со интраутерин застој на плодот и кај 48% испитанички од КГ. Просечниот резистентен индекс на умбиликалната артерија беше сигнификантно понизок во *SGA* групата споредено

со КГ (0.66 ± 0.06 vs 0.77 ± 0.14). Во *PE*, *PIH* и *IUGR* групите беа измерени несигнификантно повисоки просечни вредности за резистентен индекс споредено со КГ.

9. Споредено со КГ, волумен на постелка помал од референтната вредност сигнификантно почесто имаа бремените жени со прееклампија (95.8% vs 73.6%), со плод мал за гестациската возраст (100% vs 73.6%) и со интраутерин застој во растот (100% vs 73.6%). Кај бремените жени од КГ беше измерен најголем просечен волумен на постелката (211.01 ± 18.2), следено од бремените жени со гестациска хипертензија (209.69 ± 16.5), бремените жени со прееклампија (206.0 ± 84.2), бремените жени со плод мал за гестациската возраст (200.10 ± 11.1) и најнизок просечен волумен на постелка имаа бремените жени со интраутерин застој во растот (194.83 ± 14.1).

10. Вредности на *Inhibin A* повисоки од 1.3MoM беа детектирани кај соодветно 72.9% и 68.75% испитанички од групата *PE*, кај соодветно 12.5% и 6.25% испитанички од групата *PIH*, кај соодветно 50% и 34% испитанички од групата *IUGR* и кај соодветно 2.5% и 3.6% испитанички од КГ. Сите испитанички од групата *SGA* имаа вредности во рамките на референтните. Серумскиот хормон *Inhibin A* имаше највисоки медијални вредности во групата со прееклампија ($659.2 \text{ pg/mL}, 1.37 \text{ ng/mL}$), следено од групата со интраутерин застој во растот ($524.65 \text{ pg/mL}, 1.16 \text{ ng/mL}$), групата со гестациска хипертензија ($376.2 \text{ pg/mL}, 0.81 \text{ ng/mL}$), групата со мал плод за гестациската возраст ($237.55 \text{ pg/mL}, 0.55 \text{ ng/mL}$) и најниски вредности беа измерени во КГ ($203.7 \text{ pg/mL}, 0.45 \text{ ng/mL}$), со статистичка сигнификантност помеѓу групата *PE* во однос на КГ, групата *PIH* во однос на КГ и групата *IUGR* во однос на КГ.

11. Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во медијалните вредности на *unconjugated Estriol* во 4-те испитувани групи споредено со КГ ($3.64, 2.92, 2.71, 3.04$ vs 2.85 , соодветно за *PE*, *PIH*, *SGA*, *IUGR* и КГ).

12. Повеќе од половина испитанички со прееклампија и со интраутерин застој во растот (52.1% и 60% , соодветно) имаа покачен *HCG* во серумот, додека во останатите групи тој процент е многу понизок и изнесува 15.6% во групата со гестациска хипертензија, 15% во групата со мал плод за гестациската возраст и

9.2% во КГ. Медијалните вредности на серумскиот хорионски гонадотропин изнесуваа 50780, 20 844, 33 172, 50 780 и 24 113 *IU/mL*, соодветно во групите *PE*, *PIH*, *SGA*, *IUGR* и КГ. Во однос на КГ, истите беа сигнификантно повисоки во групата со прееклампија, во групата со мал плод за гестациската возраст и во групата со интраутерин застој во растот.

13. Зголемени вредности на *AFP* беа измерени кај 50% бремени жени со прееклампија, 6.25% со гестациска хипертензија, 10% со интраутерин застој во растот и кај 20.84% бремени жени од контролата. *Alpha-fetoprotein* имаше сигнификантно повисоки просечни серумски концентрации во групата со прееклампија споредено со КГ (94.32 ± 47.5 vs 78.09 ± 38.1), несигнификантно повисоки во групата со интраутерин застој во растот споредено со КГ (81.68 ± 23.1 vs 78.09 ± 38.1), несигнификантно пониски во групата со гестациска хипертензија споредено со КГ (74.83 ± 41.2 vs 78.09 ± 38.1) и несигнификантно пониски во групата со плод мал за гестациската возраст споредено со КГ (75.04 ± 16.7 vs 78.09 ± 38.1).

14. *Inhibin A* сигнификантно негативно корелираше со резистентниот индекс на левата утерина артерија ($r = -0.1721$), сигнификантно позитивно корелираше со резистентниот индекс на умбиликалната артерија ($r = 0.319$), сигнификантно позитивно корелираше со серумските вредности на *HCG* ($r = 0.217$), *AFP* ($r = 0.333$) и со *acidum uricum* ($r = 0.2965$).

15. Мултиваријантната логистичка регресиона анализа, како независни предиктори за неповолен исход на бременоста ги детерминираше: индексот на телесна маса ($RR = 1.157$ 95% CI 1.075 – 1.245), дијастолниот притисок ($RR = 1.216$ 95% CI 1.121 – 1.319), *PI a.uterina lat.dex.* ($RR = 4.675$ 5% CI 1.040 – 21.014), *PI a.uterina lat.sin.* ($RR = 8.978$ 95% CI 1.106 – 72.879), *PI a.umbilicalis* ($RR = 9.340$ 95% CI 6.271 – 15.38), волуменот на постелката ($RR = 0.979$ 95% CI 0.963 – 0.994), *Inhibin A MoM* ($RR = 5.911$ 95% CI 2.977 – 11.735), *HCG* ($RR = 1.07$ 95% CI 1.01 – 1.99) и *acidum uricum* ($RR = 1.01$ 95% CI 1.005 – 1.014).

16. Добиените резултати за валидноста на користените серумски маркери во дијагноза на неповолен исход на бременоста, покажуваат дека *InhibinA* како поединечен маркер има најдобри дијагностички перформанси, со $AUC = 0.701$, сензитивност од 65% и специфичност од 76%. Комбинацијата на *inhibinA*, *estriol3*,

HCG и *AFP* се карактеризира со најголема површина под *ROC* кривата ($AUC=0.792$), односно, овој комбиниран модел претставува тест со најдобра диференцирачка способност на бремени жени со неповолен и поволен исход на бременоста. Сензитивноста на овој комбиниран модел е 75%, специфичноста е 84%.

.....

Препораки кои произлегуваат од студијата

Од добиените резултати во оваа студија произлегуваат следните препораки

1. Да се воведат задолжителен унифициран скрининг на серумските биомаркери од *Quadruple test*-от и одредување вредности на протоците на *a. uterin lat. dex et sin* и *a. umbilicalis*, покрај ултразвучниот преглед за исклучување на аномалии, во вториот триместар од бременоста, како протокол за следење на секоја бремена жена.
2. Бремените жени со високи нивоа на *Inhibin A* да бидат насочени кон редовно мерење крвен притисок во домашни услови, следење на феталната биометрија, следење на протоците низ фетоплацентарната единица, следење на *acidum uricum*, со тоа превенција на неповолен исход на бременоста.
3. Бремените жени со позитивен наод на најмалку еден биомаркер во вториот триместар од бременоста да се третираат како бремени жени со ризик за неповолен исход на бременоста, односно да бидат будно и интензивно мониторираны, со цел позитивно да се влијае на лошиот исход на бременоста со навремено ординирање антихипертензивна терапија и по потреба и дополнителна тромболитична профилакса со ниско молекуларни хепарини.

Предности и ограничувања на студијата и импликации за идни истражувања

Имајќи предвид дека прееклампсијата, хипертензијата индуцирана со бременост, интраутериниот застој во растот на плодот и предвременото породување, како состојби и компликации во текот на бременоста се причина за високиот морбидитет и морталитет на мајката, фетусот и новороденото и истите претставуваат финансиско оптоварување на Фондот за здравство, предноста на истражувањето е успехот на потврдување на првичните индикатори како предиктори за овие состојби. Од клинички аспект со пренаталниот скрининг на серумските биомаркери и следење на феталната биометрија и фетоплацентарната единица во вториот триместар од бременоста, се овозможува рана дијагностика на хипертензијата индуцирана со бременост, прееклампсијата, интраутериниот застој во растот на плодот, предвременото породување како состојби и се дефинираат ризичните групи на пациенти. Од практичен аспект, се надеваме дека со ова истражување ќе помогне во раната превенција и третман на овие состојби или компликации во вториот триместар од бременоста како и во предвидување на перинаталниот исход со единствена цел да се намали перинаталниот морбидитет и морталитет.

Предност на студијата беше големиот број испитаници вклучени во студијата и со тоа добра споредба со контролната група, додека за ограничување може да се смета ниската инциденца и во литература на поединечните патологии кои се сметаат за неповолен исход на бременоста.

Во идните студии би било од корист следењето на бремените жени во вториот триместар да се фокусира на поединечните состојби и компликации посебно, со цел попрецизна анализа на поединечните биомаркери за специфичниот и сензитивност, за одредена патологија. Исто така, се поттикнува прашање од испитување и анализа на протоците низ двете утерини артерии и нивно меѓусебно споредување.

Листа на кратенки:

Prisca – Perinatal risk calculation

SGA – small for gestational age

LGA – large for gestational age

IUGR – intrauterine growth retardation

ОПВ – околуплодова вода

PIH – pregnancy induced hypertention

PI – pulsatility index

RI – resistant index

InhA – Inhibin A

HCG – human choriongonadotropin

AFP – alfa fetoprotein

uE – unconjugated estriol

КГ – контролна група

ИГ - испитувана група

HPL – human placental lactogen

CO₂ – carbon dioxid

O₂ - oxygen

BPD - biparietal diameter

HC - head circumference

AC - abdominal circumference

FL – femur length

AFI – amniotic fluid index

Г.Н. – гестациска недела

HCT – human chorion tireotropin

PE – preeclampsia

RG – research group

CG – control group

б – број

n – number

VEGF – Vascular endothelial growth factor

14. Литература

1. Adeyemi Sunday Adefisan, Akinyemi Akinsoji Akintayo, Jacob Olumuyiwa Awoleke, Anthony Awolowo Thomas, Olusola Peter Aduloju, Babatunde Ajayi Olofinbiyi and Oluwatoyin Olawumi Adefisan. "Second trimester umbilical artery Doppler in the prediction of adverse pregnancy outcomes in a low risk population: A prospective observational study". *Int J Clin Obstet Gynaecol* 2020;4(6): 167-173.
2. Androutsopoulos G, Gkogkos P, Decavalas G. "Mid-Trimester Maternal Serum hCG and Alpha Fetal Protein Levels: Clinical Significance and Prediction of Adverse Pregnancy Outcome". *Int J Endocrinol Metabol.* 2013; 11(2):102-6. DOI: 10.5812/ijem.5014.
3. Aplin, J.D., Myers, J.E., Timms, K. *et al.* "Tracking placental development in health and disease". *Nat Rev Endocrinol* **16**, 479–494 (2020) <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0372-6>.
4. Barjaktarovic M, Korevaar TIM, Jaddoe VWV, de Rijke YB, Peeters RP, Steegers EAP. "Human chorionic gonadotropin and risk of pre-eclampsia: prospective population-based cohort study". *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Oct;54(4):477-483. doi: 10.1002/uog.20256. PMID: 30834627; PMCID: PMC6856821.
5. Benn PA, Horne D, Briganti S, Rodis JF, Clive JM. "Elevated second-trimester maternal serum hCG alone or in combination with elevated alpha-fetoprotein". *Obstet Gynecol.* 1996 Feb;87(2):217-22. doi: 10.1016/0029-7844(95)00390-8. PMID: 8559527.
6. Burton GJ, Sebire NJ, Myatt L, Tannetta D, Wang YL, Sadovsky Y, Staff AC, Redman CW. "Optimising sample collection for placental research". *Placenta.* 2014 Jan; 35(1):9-22. doi: 10.1016/j.placenta.2013.11.005. Epub 2013 Nov 19. Erratum in: *Placenta.* 2014 Apr;35(4):289. PMID: 24290528.
7. Boonpiam, R., Wanapirak, C., Sirichotiyakul, S. *et al.* "Quad test for fetal aneuploidy screening as a predictor of small-for-gestational age fetuses: a

- population-based study". *BMC Pregnancy Childbirth* **20**, 621 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03298-9> Gestational Age, Obiyo O. Osuchukwu; Danielle J. Reed., Last Update: November 21, 2020.
8. Boss L. Anna, Lawrence W Chamley, Joanna L James, "Placental formation in early pregnancy: how is the centre of the placenta made?", *Human Reproduction Update*, Volume 24, Issue 6, November-December 2018, Pages 750–760, <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy030>.
 9. Betz D, Fane K. "Human Chorionic Gonadotropin". 2020 Aug 30. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 304225.
 10. Chawdahary H., Rabia K., Shameema P., Shagufta Y., Showkat H.T., Zafar A. Sh. "Utility of second trimester beta HCG levels in prediction of gestational hypertension: a prospective cohort study". *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, [S.I.], v. 6, n. 3, p. 1040-1044, feb. 2017. ISSN 2320-1789. doi:<http://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20170581>.
 11. Chawanpaiboon, S et al. (2019), "Global, regional and national estimates levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis", *The Lancet Global Health*, Vol.7/1, pp. 37-46, [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30451-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30451-0).
 12. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, Zwinderman AH, Robson SC, Bindels PJ, Kleijnen J, Khan KS. "Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis". *CMAJ*. 2008 Mar 11;178(6):701-11. doi: 10.1503/cmaj.070430. PMID: 18332385; PMCID: PMC2263112.
 13. Chao-Yan Yue, Chun-Yi Zhang,, Ying-Hua Ni,, Chun-Mei Ying. "Are serum levels of inhibin A in second trimester predictors of adverse pregnancy outcome?" Published: May 29, 2020, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232634>.
 14. Chen, Chen-Yu & Wang, Kuo-Gon & Chie, Chen. (2013). "Alteration of Vascularization in Preeclamptic Placentas Measured by Three-dimensional Power Doppler Ultrasound". *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official*

journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and 10.33545/gynae.2020.v4.i6c.750.

15. Bartkute Karolina, Dalia Balsyte, Josef Wisser and Juozas Kurmanavicius "Pregnancy outcomes regarding maternal serum AFP value in second trimester screening DOI" 10.1515/jpm-2016-0101 Received March 17, 2016. Accepted September 29, 2016.
16. "Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians". 26. 10.3109/14767058.2013.793661.
17. Chen Xiao-He, Shuwen Huang, and David Ken. "Integration of biomarkers into epidemiology study design", Biomarkers in clinical medicine, chapter17; 2011.
18. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Leonardi I, Buemi M, Jasonni VM. "Is mid-trimester maternal serum inhibin-A a marker of preeclampsia or intrauterine growth restriction?" Acta Obstet Gyn Scan, 2002;81(6):540–3.
19. D'Alton M, Cleary-Goldman J, Semin Perinatol. 2005 Aug; 29(4):240-6., "and second trimester evaluation of risk for fetal aneuploidy: the secondary outcomes of the FASTER Trial".
20. Daskalakis, J Neurol Neurophysiol 2015, 6:1, "Serum Markers for the Prediction of Preeclampsia George Daskalakis¹ and Angeliki Papapanagiotou^{2*1}" DOI: 10.4172/2155-9562.1000264 Review Article Open Access J Neurol Neurophysiol ISSN:2155-9562 JNN, an open access journal Volume 6 • Issue 1 • 1000264 nr uoJ Journal of Neurology & Neurophysiology.
21. Dizdarević-Stojkanović Jadranka, Goran Stojkanović. "Savremena terapija hipertenzivnih bolesti u trudnoci". 2014; DOI 10.5644/PI2014-156-04.
22. Delmis Josip, Slavko Oreskovic, et al., "Fetalna medicina I opstetricija", Medicinska naklada, Zagreb, 2014.
23. Fang, Shih-Wen, et al. "Second-Trimester Placental Volume and Vascular Indices in the Prediction of Small-for-Gestational-Age Neonates." Fetal Diagnosis and Therapy, vol. 37, no. 2, 2015, p. 123+. Gale OneFile: Health and Medicine, link. gale. com/ apps/ doc/ A637147519/ HRCA? U = anon ~ 193 cb134&sid=HRCA&xid=7054c594. Accessed 27 May 2021.

24. Fadl S, Moshiri M, Fligner CL, Katz DS, Dighe M. "Placental Imaging: Normal Appearance with Review of Pathologic Findings". *Radiographics*. 2017 May-Jun;37(3):979-998. doi: 10.1148/rg.2017160155. PMID: 28493802.
25. Florio P, Cobellis L, Luisi S, Ciarmela P, Severi FM, Bocchi C, Petraglia F. "Changes in inhibins and activin secretion in healthy and pathological pregnancies". *Mol Cell Endocrinol*. 2001 Jun 30;180(1-2):123-30. doi: 10.1016/s0303-7207(01)00503-2. PMID: 11451581.
26. García B, Llurba E, Valle L, Gómez-Roig MD, Juan M, Pérez-Matos C, Fernández M, García-Hernández JA, Alijotas-Reig J, Higuera MT, Calero I, Goya M, Pérez-Hoyos S, Carreras E, Cabero L. "Do knowledge of uterine artery resistance in the second trimester and targeted surveillance improve maternal and perinatal outcome?" UTOPIA study: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Jun;47(6):680-9. doi: 10.1002/uog.15873. PMID: 26823208.
27. Gómez O, Figueras F, Martínez JM, del Río M, Palacio M, Eixarch E, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA "Ultrasound Obstet Gynecol". 2006 Nov; 28(6):802-8. [PubMed] [Ref list].
28. Habek Dubravko - "Ginekologija I porodništvo".
29. Hannah R. Turbeville, Jennifer M. Sasser, "Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child". 11 MAY 2020, <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00071.2020>.
30. Hu JL, Zhang YJ, Zhang JM, Zhu S, Li DM, Yin YF, Su J, Chan Y, He J, Cao YJ, Zhu BS. "Pregnancy outcomes of women with elevated second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein". *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020 Jan;59(1):73-78. doi: 10.1016/j.tjog.2019.11.011. PMID: 32039804.
31. Huy A. Tran, *Aust Prescr* 2006;29:48-52, 1 April 2006 DOI: 10.18773/austprescr.2006.028 "Biochemical tests for abnormalities in pregnancy".
32. Kolialexi, A., Anagnostopoulos, A. K., Tounta, G., Antsaklis, A., Mavrou, A., & Tsangaris, G. T. (2011). "Biomarker development for non-invasive prenatal diagnosis of fetal aneuploidies: predictive reliability and potential clinical application". *The EPMA journal*, 2(2), 157–161. <https://doi.org/10.1007/s13167-011-0084-z>

33. Kaur G, Jain V, Mehta S, Himani S. "Prediction of PIH by Maternal Serum Beta HCG Levels in the Second Trimester (13-20 Weeks) of Pregnancy". J Obstet Gynaecol India. 2012 Feb;62(1):32-4. doi: 10.1007/s13224-012-0151-y. Epub 2012 Apr 20. PMID: 23372286; PMCID: PMC3366563.
34. Kowalczyk TD, Cabaniss ML, Cusmano L. "Association of low unconjugated estriol in the second trimester and adverse pregnancy outcome". Obstet Gynecol. 1998 Mar;91(3):396-400. doi: 10.1016/s0029-7844(97)00677-7. PMID: 9491867.
35. Londero A. P., S. Visentin, L. Marin, M. C. Bongiorno, D. Visentin,
36. S. Bertozzi, E. Cosmi, A Cagnacci, L. Driul. "Second trimester prediction of small for gestational age and intrauterine growth restriction". Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology, 2020, 47(1): 70-74.
37. Lan XQ, Wang SH, Deng YZ. " [Establishment of median values for second trimester maternal serum biomarkers in Weihai region]". Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. 2012 Dec;29 (6):693-6. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2012.06.015. PMID: 23225052.
38. Muttukrishna S., R.A. North, J. Morris, J.-C. Schellenberg, R.S. Taylor, J. Asselin, W. Ledger, N. Groome, C.W.G. Redman, "Serum inhibin A and activin A are elevated prior to the onset of pre-eclampsia", *Human Reproduction*, Volume 15, Issue 7, July 2000, Pages 1640–1645, <https://doi.org/10.1093/humrep/15.7.1640>.
39. Morris, R.K., Cnossen, J.S., Langejans, M. et al. "Serum screening with Down's syndrome markers to predict pre-eclampsia and small for gestational age: Systematic review and meta-analysis". *BMC Pregnancy Childbirth* 8, 33 (2008). <https://doi.org/10.1186/1471-2393-8-33>.
40. Mehmet Mete Kirlangiç, Gökhan Açmaz, Erdem fiahin, Yusuf Madenda, Fatma Özdemir , İptisam İpek Müderris. "The assessment of the perinatal outcomes of the patients who underwent quad screening test". Original Article Perinatal Journal 2020; 28(1):28–35.
41. Mazhari F, Code QR. "Prediction of hypertensive disorders in pregnancy by estimation of maternal serum beta HCG levels in the mid-trimester (13-20 weeks) of pregnancy". International Journal of Biomedical Research. 2018;9(10):354-7.

42. Nasser K Abd El-Aal¹, El-Halaby AE, Taie AH. "Combined second trimester maternal serum α -fetoprotein and uterine artery Doppler in the prediction of pre-eclampsia". *Menoufia Med J* 2019;32:430-5.
43. Osuchukwu OO, Reed DJ. "Small for Gestational Age". [Updated 2021 Jul 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563247/>.
44. Pedroso MA, Palmer KR, Hodges RJ, Costa FDS, Rolnik DL. "Uterine Artery Doppler in Screening for Preeclampsia and Fetal Growth Restriction". *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2018 May;40(5):287-293. English. doi: 10.1055/s-0038-1660777. Epub 2018 Jun 18. PMID: 29913544.
45. Papageorgiou, Aris T^a; Leslie, Karin^bCurrent "Uterine artery Doppler in the prediction of adverse pregnancy outcome, Opinion in Obstetrics and Gynecology": April 2007 - Volume 19 - Issue 2 - p 103-109 doi: 10.1097/GCO.0b013e32809bd964.
46. Singnoi W, Wanapirak C, Sekararithi R, Tongsong T. "A cohort study of the association between maternal serum Inhibin-A and adverse pregnancy outcomes: a population-based study". *BMC Pregnancy Childb*, 2019; 19(1):124.
47. Sanyukta S Dawle, 2 Anuja V Bhalerao, "Prediction of Pregnancy-induced Hypertension by Maternal Serum Beta Human Chorionic Gonadotropin Levels in Early Second Trimester of Pregnancy July", 2018, 1. 10.5005/jp-journals-10006-1570.
48. Stampalija T, Gyte GM, Alfirevic Z. "Utero-placental Doppler ultrasound for improving pregnancy outcome". *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Sep 8;2010(9):CD008363. doi: 10.1002/14651858.CD008363.pub2. PMID: 20824875; PMCID: PMC4164824.
49. Tul N, Pusenjak S, Osredkar J, Spencer K, Novak-Antolic Z. "Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-betaHCG, PAPP-A and inhibin-A". *Prenatal Diag*, 2003; 23(12):990–6.View Article Google Scholar.

50. Wolf H, Oosting H, Treffers PE. "Second-trimester placental volume measurement by ultrasound: prediction of fetal outcome". *Am J Obstet Gynecol.* 1989 Jan;160(1):121-6. doi: 10.1016/0002-9378(89)90102-6. PMID: 2643317.
51. Yazdani S, Rouholahnejad R, Asnafi N, Sharbatdaran M, Zakershob M, Bouzari Z. "Correlation of pregnancy outcome with quadruple screening test at second trimester". *Med J Islam Repub Iran.* 2015 Oct 19;29:281. PMID: 26913244; PMCID: PMC4764288.
52. Yaron Y, Cherry M, Kramer RL, O'Brien JE, Hallak M, Johnson MP, Evans MI. "Second-trimester maternal serum marker screening: maternal serum alpha-fetoprotein, beta-human chorionic gonadotropin, estriol, and their various combinations as predictors of pregnancy outcome". *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Oct;181(4):968-74. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70334-0. PMID: 10521763.
53. Yue C-Y, Zhang C-Y, Ni Y-H, Ying C-M (2020) "Are serum levels of inhibin A in second trimester predictors of adverse pregnancy outcome?" *PLoS ONE* 15(5): e0232634. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232634>.

