

HEMODINAMSKA DOPPLER MERENJA U FETOPLACENTNOJ JEDINICI KOD PLODA SA INTRAUTERUSNIM ZASTOJEM U RASTU KOD TRUDNOĆOM INDUKOVANIH HIPERTENZIJA

Snežana Stamenović i Miodrag Radović

Na osnovu spektralne analize Doppler talasa brzine protoka krvi u uteroplacentnoj i fetoplacentnoj cirkulaciji ispitivali smo dijagnostičku efikasnost Doppler parametara u prenatalnoj detekciji plodova sa intrauterusnim zastojem u rastu ploda (IUGR) u sklopu trudnoćom indukovane hipertenzije (PIH) i njihovoj respiratornoj ugroženosti.

U prospektivnu studiju bila je uključena 141 trudnica u trećem trimestru trudnoće. Kontrolnu grupu činilo je 65 normalnih trudnoća bez komplikacija, a 76 trudnica činilo je rizičnu grupu i to 31 sa IUGR-om u sklopu PIH-a, 24 sa PIH-om i 21 sa IUGR-om. U uteroplacentnom krvotoku ispitivana je arterija uterina, a u fetoplacentnom arterija umbilikalis. Zabeleženi su ishod trudnoće i težina novorođenčeta.

Analiza uteroplacentne cirkulacije pokazala je statistički značajno povišene vrednosti Pourcelot-ovog Ri indeksa rezistencije u grupi trudnica sa IUGR-om u sklopu PIH-a. Pulzatilni indeks rezistencije u arteriji umbilikalis bio je povećan u grupi trudnica sa IUGR-om u odnosu na kontrolnu grupu i grupu trudnica sa PIH-om i statistički značajno povišeniji ukoliko je to bio IUGR udružen sa PIH-om. Doppler parametri u uteroplacentnoj i fetoplacentnoj cirkulaciji pokazuju značajnu negativnu korelaciju sa Apgar scor-om novorođenčeta na rođenju. Dijagnostička efikasnost Doppler parametara u proceni respiratorne ugroženosti ploda sa IUGR-om u sklopu PIH-a povećava se u kombinaciji sa biofizičkim profilom i kardiokografijom. *Acta Medica Medianae* 2005;44(2): 37–45.

Ključne reči: Doppler parametri, uteroplacentna cirkulacija, fetoplacentna cirkulacija, zastoj rasta, hipertenzija u trudnoći

Ginekološko-akušerska klinika Kliničkog centra u Nišu

Kontakt: Snežana Stamenović
Ginekološko-akušerska klinika Kliničkog centra
Bulevar Dr Zorana Đinđića 48
18000 Niš, Srbija i Crna Gora
Tel.: 018/333-482
E-mail: zana66@EUnet.yu

Uvod

Trudnoća može izazvati pojavu hipertenzije kod inače normotenzivne žene (trudnoćom izazvana hipertenzija – PIH), ili pogoršati već postojeću hroničnu hipertenziju (trudnoćom pogoršana hipertenzija – PAH). Hipertenzivni sindrom spada u najčešće komplikacije trudnoće–incidenca 5–10%(1). Perinatalni mortalitet je 4 puta veći ukoliko uz hipertenziju postoji i izražena proteinurija(2).

Perinatalni mortalitet povišen je zbog učestalijih abrupcija placente kao i placentne insuficijencije, koja uzrokuje nedovoljno snabdevanje fetusa kiseonikom i hranljivim materijama, pa je hipertenzija u trudnoći i najčešći uzrok intrauterusnog zastoja rasta (intrauterine

growth restriction – IUGR). U razvijenim zemljama, 4%–7% ukupno rođene dece, je s IUGR-om. Jednu trećinu od tog broja čine IUGR-ovi uzrokovani hipertenzijom u trudnoći (3). Ukupan broj rođene dece, intrauterino zaostale u rastu zbog hipertenzivne bolesti majke u trudnoći, iznosi 1,5–2% sve živorođene dece (4). Značenje IUGR-a uzrokovano hipertenzijom u trudnoći ne leži samo u njegovoj učestalosti, već i u činjenici da deca s navedenim stanjem imaju višestruko veći perinatalni mortalitet i morbiditet. Učestalost perinatalnog mortaliteta 5–30 puta je veći nego kod dece rođene sa normalnom telesnom masom, a 10–30% povećana je učestalost manjih i većih kongenitalnih anomalija (5,6).

PIH i IUGR, iako po ozbiljnosti komplikacija izrazito značajni, ostaju patološka stanja koja nisu u potpunosti razjašnjena. Ovim radom, iz nekoliko aspekta, želi se rasvetliti vrednost Doppler parametara merenih u uteroplacentnim i fetoplacentnim krvnim sudovima ploda u detekciji hemodinamskih promena koje ukazuju na prisustvo i stepen respiratorne ugroženosti plodova sa IUGR-om i hipertenzijom (7,8,9).

Cilj

Koristeći veći broj Doppler-parametara za ispitivanje hemodinamskih karakteristika plodova sa PIH-om i IUGR-om, kako u dijagnostičkom tako i u patofiziološkom smislu, i oslanjajući se na napred izloženo, postavili smo sledeće ciljeve:

1. Dijagnostika poremećaja uteroplacentne i fetoplacentne cirkulacije Doppler parametrima kod trudnica sa PIH-om.
2. Dijagnostika poremećaja rasta ploda i dijagnostika poremećaja uteroplacentne i fetoplacentne cirkulacije biometrijskim i Doppler parametrima kod trudnica sa IUGR kod PIH.
3. Dijagnostika poremećaja uteroplacentne i fetoplacentne cirkulacije kod trudnica sa IUGR.
4. Dijagnostička efikasnost Doppler parametara uteroplacentne i fetoplacentne cirkulacije u proceni i predviđanju respiratorne ugroženosti ploda sa IUGR.
5. Komparacija dobijenih rezultata sa standardnim metodama (CTG i biofizički profil).
6. Utvrđivanje dijagnostičkog značaja primene neinvazivnih hemodinamskih Doppler ispitivanja u predikciji ishoda porođaja i stanja ploda u rizičnoj trudnoći sa izmenjenom vaskularnom rezistencijom.

Materijal i metode

Ispitivanje je sprovedeno u Ginekološko – akušerskoj klinici Kliničkog centra u Nišu. Prospektivna studija obuhvatila je 141 trudnicu koje su ispunjavale sledeće kriterijume:

1. Jednoplodna trudnoća.
2. Pouzdana gestacijska dob.
3. Ultrasonografska biometrijska merenja.
4. Poslednji Doppler pregled, manje od 10 dana pred porođaj.
5. Stanje ploda kontrolisano standardnim biofizičkim testovima.
6. Poznat perinatalni ishod.

Selekcija trudnica

Da bi postavljeni ciljevi bili ostvareni ispitivane trudnice podeljene su na dve osnovne grupe po kriterijumu prisustva ili odsustva komplikacija u trudnoći: povišenog krvnog pritiska i intrauterusnog zastoja u rastu ploda.

Tok trudnoće bez komplikacija sa normalnim vrednostima krvnog pritiska i eutrofičnim rastom ploda svrstalo je 65 trudnica u kontrolnu grupu. Ultrasonografska biometrijska i hemodinamska Doppler merenja rađena su u trećem trimestru. Stanje ploda je redovno kontrolisano standardnim biofizičkim testovima. Merenje novorođenčadi je vršeno neposredno posle rođenja.

Rizičnu grupu sačinjavalo je 76 trudnica. U studiju su uključene trudnice sa PIH, IUGR+PIH i samo IUGR. Uzimajući u obzir čime je trudnoća komplikovana ova grupa je podeljena na tri podgrupe:

- *Podgrupa A – trudnoće komplikovane PIH-om i IUGR-om*
- *Osnovna podgrupa je obuhvatila 31 trudnicu i formirana je na osnovu sledećih kriterijuma:*
 1. Povećanje krvnog pritiska posle 24. gestacijske nedelje trudnoće.
 2. Prisustvo intrauterusnog zastoja u rastu ploda.
 3. Određene vrednosti Doppler-parametara u svim ispitivanim arterijama: arteriji uterini dex. i sin., arteriji umbilikalis.
 4. Stanje ploda kontrolisano standardnim biofizičkim testovima.
 5. Poznat perinatalni ishod.

Kao polazni parametar za određivanje gestacijske dobi korišćen je prvi dan poslednje menstruacije i/ili ultrasonografski pregled iz prvog trimestra trudnoće. Ultrasonografska biometrija je vršena na aparatu marke Acuson 128XP/10, konveksnom sondom frekvencije 3,5 MHz. Korišćeni su sledeći biometrijski parametri: 1. parametri veličine – biparietalni diameter (BPD), obim glave (HC), obim abdomena (AC) i dužina femura (FL) i 2. parametri proporcionalnosti – odnos obima glave i obima abdomena (HC/AC) i odnos dužine femura i obima abdomena (FL/AC).

Intrauterusni zastoj u rastu ploda dijagnostikovao je primenom sledećih ultrazvučnih biometrijskih kriterijuma: 1. Procena telesne mase ploda ispod 10. percentila prema standardu po Nikoliću i sar. i/ili 2. Patološke vrednosti jednog ili oba parametra proporcionalnosti – $HC/AC > +2SD$ po Campbell-u i $FL/AC > 0.24$ po Hadlock-u.

Merenje novorođenčadi je vršeno neposredno posle porođaja. Telesna masa je merena u gramima. Ponderalni index je izračunavan prema standardnoj formuli $Po = TM(g) / [TD (cm)] \times 100$. Za procenu rasta ploda korišćena su dva egzaktna kriterijuma: telesna masa novorođenčeta u odnosu na gestacijsku dob i ponderalni indeks. Observirane vrednosti su poređene sa standardima. Za intrauterusni zastoj u rastu smatrana su sva novorođenčad sa TM i/ili Po ispod 10. percentila za gestacijsku dob ili sva novorođenčad u terminu sa $TM \leq 2500$ g.

Ni kod jednog od ispitivanih plodova postnatalno nisu pronađene kongenitalne malformacije, niti hromozomske aberacije.

Hemodinamska zbivanja praćena su serijskim ultrasonografskim pregledima u trećem trimestru. Pored spektralne Doppler analize trudnoće su kontrolisane i primenom testova za procenu aktuelne fetalne kondicije – biofizičkim profilom, kardiokografijom, oxy testom. Trudnoća je prekidana kada su testovi aktuelnog fetalnog stanja ukazivali na pojavu intrauterusnog fetalnog distresa. Ishod trudnoće, odnosno porođaja, prikazan je procenom vitalnosti neonatusa na rođenju uz prisustvo pedijatra ocenom po Apgar scor-u.

Podgrupa B – trudnoće sa PIH-om

Podgrupa je formirana na osnovu sledećih kriterijuma:

1. Povećanje krvnog pritiska posle 24. nedelje gestacije.
2. Eutrofičan rast ploda.
3. Određene vrednosti Doppler-parametara u svim ispitivanim arterijama.
4. Stanje ploda kontrolisano standardnim biofizičkim testovima.
5. Poznat perinatalni ishod.

Povećanje pritiska posle 24. gestacione nedelje trudnoće iznad 140/90 mmHg ili porast sistolnog pritiska za 30 mmHg ili više i porast dijastolnog pritiska za 15 mmHg ili više u odnosu na pritisak pre trudnoće ili u prvom trimestru trudnoće. Ultrasonografski rast ploda je eutrofičan. Hemodinamska Doppler merenja sprovedena su u trećem trimestru.

Podgrupa C – Trudnoće sa IUGR-om

Podgrupa je formirana na osnovu sledećih kriterijuma:

1. Prisustvo intrauterusnog zastoja u rastu ploda.
2. Normalan krvni pritisak tokom cele trudnoće.
3. Određene vrednosti Doppler-parametara u svim ispitivanim arterijama.
4. Stanje ploda kontrolisano standardnim biofizičkim testovima.
5. Poznat perinatalni ishod.

Parametri praćeni ultrasonografski i hemodinamski identični su kao u podgrupi A. Za razliku od podgrupe A ovde je uslov bio da je trudnica normotenzivna sve vreme trudnoće. Merenje novorođenčeta vršeno je odmah nakon rođenja, a kriterijumi koji ga svrstavaju u ovu grupu po TM i Po indeksu identični su kao u podgrupi A.

Posmatrani krvni sudovi

Uteroplacentni krvotok

U uteroplacentnom krvotoku ispitivana je a. uterina nakon njenog odvajanja od a. iliace internae. Analiziran je oblik talasa, postojanja ili odsustvo dijastolnog notch-a, i meren Ri – Pourcelot-ov indeks rezistencije.

Fetoplacentni krvotok

U fetoplacentnom krvotoku sprovedena je spektralna analiza u a. umbilicalis. Za ispitivanje je korišćena slobodna petlja pupčanika. Analiziran je oblik talasa, postojanja ili odsustvo dijastolnog protoka i pojava reverznog protoka. Meren je Pi-pulsatilni indeks rezistencije.

Ultrasonografska oprema

Ultrasonografska i Doppler ispitivanja vršena su na color Doppler ultrasonografskom aparatu marke Acuson 128XP/10, sa transabdominalnom sondom od 3.5 MHz. Spektralna Doppler analiza u posmatranim

krvnim sudovima sprovedena je nakon njihovog mapiranja u color Doppler ili Power Doppler tehnici. Frekvencija pulsnog Doppler-a iznosila je 2 i 4 KHz, a kod spektralne analize u a. uterini, zbog velike brzine protoka krvi, iznosila do 16 KHz.

Statistička analiza

Nakon prikupljenih podataka sa vrednostima indeksa rezistencije za normalne i rizične trudnoće formirana je baza podataka u kojoj su podaci klasifikovani po grupama normalne i rizične trudnoće. Podaci su klasifikovani za grafički prikaz i statističku analizu.

Dobijeni podaci obrađeni su:

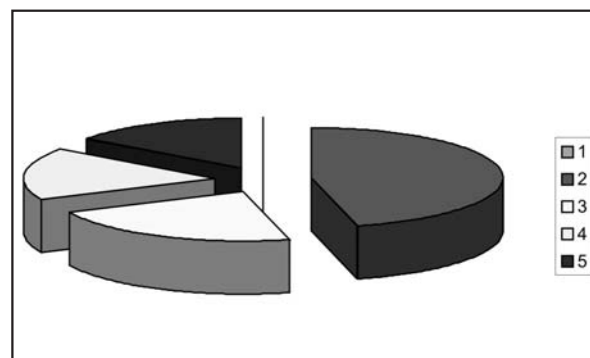
1. Deskriptivnim statističkim parametrima (srednja vrednost, statistička devijacija, standardna greška, interval poverenja 95%).
2. Statističkom obradom po Kruskal-Wallis rank sum testom, test je neparametarska verzija ANOVE – jednosmerna analiza varijanse.
3. Korelacijom, multiplom i linearnom regresijom sa verovatnoćom $p < 0.05$

Rezultati istraživanja

Naše istraživanje obuhvatilo je 141 trudnicu sa normalnim i rizičnim trudnoćama. Ispitivanje je sprovedeno u periodu 2002–2004. godine na Odeljenju patologije trudnoće Ginekološko-akušerske klinike u Nišu.

Sa normalnim, nekomplikovanim trudnoćama uključeno je 65 trudnica u studiju preseka na osnovu kojih su određene normalne vrednosti hemodinamskih parametara uteroplacentnog i fetoplacentnog krvotoka. U studiji je to bila kontrolna grupa.

Rizičnu grupu sačinjavalo je 76 trudnica, hospitalizovanih na Odeljenju patologije trudnoće Ginekološko-akušerske klinike u Nišu. Etiološki razlozi hospitalizacije bili su: povišen krvni pritisak u trudnoći posle 24. gestacijske nedelje (TA= 140/90), intrauterusni zastoj rasta ploda u trudnoći sa povišenim krvnim pritiskom i samo intrauterusni zastoj rasta ploda. Trudnice su na osnovu toga i podeljene u tri podgrupe (Grafikon 1).



- 1) 46 % kontrolna grupa (1)
- 2) 17 % PIH (2b)
- 3) 22 % IUGR + PIH (2a)
- 4) 15 % IUGR (2c)

Grafikon 1. Podela po grupama

Trudnice su intenzivno kontrolisane na Ode-ljenju, a color Doppler analize rađene su u regularnim intervalima do momenta prekida trudnoće zbog fetalnog distresa. Gestacijska starost kod ispitivanih trudnica kretala se u intervalu od 24 do 44 nedelje, a dovoljan broj opservacija za analizu bio je od 35 do 39 gestacijske nedelje, znači u završnim nedeljama trudnoće, srednja gestacijska starost 37 nedelja (Tabela1).

Otpori u krvnim sudovima (sva merenja nakon 26 nedelje gestacije) poređani po grupama

Kruskal-Wallis rank sum test (globalni test)

Kruskal-Wallis chi-squared = 32.195, df = 3, p-value = 4.761e-07

Kruskal-Wallis-ov test pokazao je da postoji statistički značajna razlika između kontrolne i riziko grupe u vrednosti Ri indeksa rezistencije u a. uterinae dex. Pošto su njegove vrednosti značajno više u riziko grupi post-hoc testovima pristupilo se analizi među podgrupama. Analiza je pokazala da je podgrupa trudnica 2A sa IUGR-om i PIH-om imala značajan porast Ri indeksa rezistencije u odnosu na podgrupe 2B i 2C koje nisu imale statistički značajne razlike u vrednosti datog indeksa između sebe. Podgrupa 2A

imala je u odnosu na kontrolnu grupu statistički visoko značajan porast RI indeksa rezistencije sa statističkom značajnošću $p < 0.001$ (Tabela 2).

Kruskal-Wallis chi-squared = 47.9171, df = 3, p-value = 2.218e-10

Što se tiče analize srednjih vrednosti Ri indeksa rezistencije u levoj uterinoj arteriji pokazalo se da je statistički znatan porast njegovih vrednosti u rizičnoj grupi u odnosu na kontrolnu grupu. Pri post-hoc testovima statistički znatno viši otpor, odnosno Ri indeks rezistencije bio je u podgrupi 2A trudnica sa IUGR-om i PIH-om u odnosu na podgrupe 2B i 2C. Statistički visoka značajnost $p < 0.001$ bila je između kontrolne grupe i podgrupe trudnica 2A (Tabela 3).

Kruskal-Wallis rank sum test (globalni test)

Kruskal-Wallis chi-squared = 50.8776, df = 3, p-value = 5.195e-11

Visoku statističku značajnost dale su vrednosti pulzatilnog indeksa rezistencije u umbilikalnoj arteriji kod trudnica sa IUGR-om u odnosu na trudnice iz kontrolne grupe i trudnice sa PIH-om. Pri post-hoc testovima između podgrupa, podgrupa 2A (IUGR+PIH) imala je statistički visoku značajnost $p < 0,001$ u porastu vrednosti pulzatilnog indeksa rezistencije u odnosu na trudnice sa PIH-om-2B.

Tabela 1. Prikaz parametra srednjih vrednosti Ri indeksa rezistencije a. uterinae dex. u odnosu na grupu

	N valid	Mean	SD	Median	Min	Max	NA	N total
Grupa 1	78	0.5	0.09	0.5	0.3	0.76	4	82
Grupa 2C	33	0.52	0.11	0.54	0.31	0.77	1	34
Grupa 2A	68	0.6	0.11	0.6	0.3	0.85	1	69
Grupa 2B	42	0.55	0.11	0.545	0.35	0.8	0	42

Tabela 2. Prikaz parametra srednjih vrednosti RI indeksa rezistencije a. uterinae sin. u odnosu na grupu

	N valid	Mean	SD	Median	Min	Max	NA	N total
Grupa 1	78	0.51	0.1	0.495	0.28	0.77	4	82
Grupa 2C	33	0.59	0.13	0.61	0.33	0.82	1	34
Grupa 2A	68	0.65	0.13	0.65	0.38	0.89	1	69
Grupa 2B	42	0.54	0.09	0.53	0.4	0.74	0	42

Tabela 3. Prikaz parametra srednjih vrednosti PI indeksa vaskularne rezistencije u a.umbilicalis u odnosu na grupu

	N valid	Mean	SD	Median	Min	Max	NA	N total
Grupa 1	78	0.86	0.23	0.845	0.49	1.67	4	82
Grupa 2C	31	1.07	0.3	1.01	0.6	1.81	3	34
Grupa 2A	65	1.14	0.22	1.12	0.68	1.81	4	69
Grupa 2B	42	0.9	0.19	0.905	0.5	1.4	0	42

Međusobni odnosi Apgar scor-a i hemodinamskih parametara

Analiza je rađena Spirmanovim rank testom korelacije koji je pokazao da postoji statistički značajna negativna korelacija između indeksa vaskularne rezistencije u uteroplacentnoj i fetoplacentnoj cirkulaciji u odnosu na ocenu Apgar score novorođenčeta u prvom minutu po rođenju. To znači da što su indeksi vaskularne rezistencije viši to je niža ocena Apgar scor-a na rođenju, tj. beba je manje vitalna i ugroženija je. Statistički visoku značajnost $p < 0,001$ imala je podgrupa 2A u odnosu na kontrolnu grupu i grupu trudnica sa PIH-om-2B (Tabela 4, 5 i 6).

Pristupilo se i Fisher-ovom egzaktnom testu kako bi se videlo u kojoj grupi, odnosno podgrupi, su bile najlošije vrednosti Apgar scor-a. Statistički veću

značajnost imale su podgrupe 2A i 2C, znači trudnice sa IUGR-om gde je statistički značajno bila niža vrednost Apgar scor-a u odnosu na kontrolnu grupu i grupu trudnica sa PIH-om-2B. Statistički najniži Apgar scor bio je kod trudnica sa IUGR-om i PIH-om, koje su imale povećane indekse vaskularne rezistencije u uteroplacentnom i fetoplacentnom krvotoku i predstavljale osnovnu podgrupu sa najvećim rizikom (Tabela 7).

Statistički već obrađeni podaci o korelaciji indeksa vaskularne rezistencije i Ap scor-a prikazani su grafički.

Kriva korelacije na Grafikonu 2 pokazuje da što su više vrednosti indeksa rezistencije to je niži Apgar score na rođenju.

Kriva korelacije na Grafikonu 3 pokazuje te iste tendencije samo se odnose na međusobni odnos RI indeksa rezistencije u levoj uterinoj arteriji i Apgar scor-a.

Tabela 4. Prikaz parametra, indeksa rezistencije a. uterinae sin. RI u odnosu na Apgar score

	N valid	Mean	SD	Median	Min	Max	NA	N total
apgar.1=4	2	0.63	0.27	0.63	0.44	0.82	0	2
apgar.1=5	3	0.67	0.25	0.8	0.38	0.82	0	3
apgar.1=6	2	0.71	0.13	0.71	0.62	0.8	0	2
apgar.1=7	3	0.56	0.08	0.55	0.49	0.65	1	4
apgar.1=8	21	0.6	0.1	0.58	0.44	0.8	0	21
apgar.1=9	108	0.52	0.11	0.51	0.28	0.85	1	109

Tabela 5. Prikaz parametra, indeksa rezistencije a. uterinae dex. Ri u odnosu na Apgar score

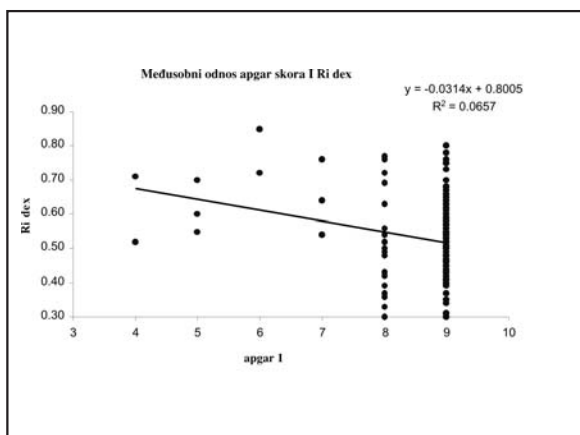
	N valid	Mean	SD	Median	Min	Max	NA	N total
apgar.1=4	2	0.61	0.13	0.615	0.52	0.71	0	2
apgar.1=5	3	0.62	0.08	0.6	0.55	0.7	0	3
apgar.1=6	2	0.79	0.09	0.785	0.72	0.85	0	2
apgar.1=7	3	0.65	0.11	0.64	0.54	0.76	1	4
apgar.1=8	21	0.53	0.15	0.5	0.3	0.77	0	21
apgar.1=9	108	0.52	0.11	0.51	0.3	0.8	1	109

Tabela 6. Prikaz parametra, pulzatilnog indeksa rezistencije a. umbilicalis Pi u odnosu na Apgar score

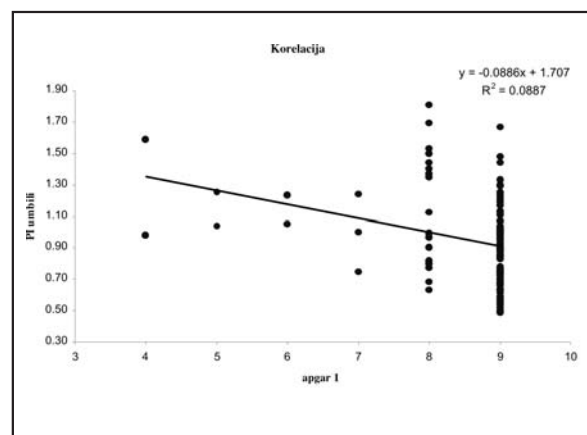
	N valid	Mean	SD	Median	Min	Max	NA	N total
apgar.1=4	2	1.28	0.43	1.285	0.98	1.59	0	2
apgar.1=5	2	1.15	0.15	1.145	1.04	1.25	1	3
apgar.1=6	2	1.14	0.13	1.14	1.05	1.23	0	2
apgar.1=7	3	1	0.25	1	0.75	1.24	1	4
apgar.1=8	19	1.12	0.37	0.99	0.63	1.81	2	21
apgar.1=9	107	0.89	0.24	0.89	0.49	1.67	2	109

Tabela 7. Prikaz parametra Apgar scor-a na rođenju između grupa

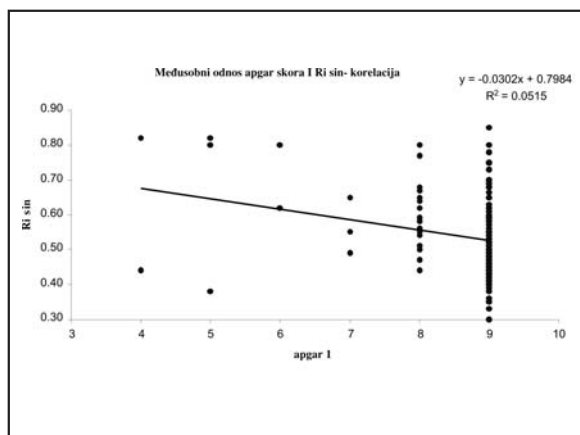
	grupa 1	grupa 2C	grupa 2A	grupa 2B	Total
apgar.1=4	0(0%)	1(4.76%)	0(0%)	1(4.17%)	2(1.42%)
apgar.1=5	0(0%)	1(4.76%)	2(6.45%)	0(0%)	3(2.13%)
apgar.1=6	0(0%)	0(0%)	2(6.45%)	0(0%)	2(1.42%)
apgar.1=7	1(1.54%)	1(4.76%)	2(6.45%)	0(0%)	4(2.84%)
apgar.1=8	6(9.23%)	5(23.81%)	8(25.81%)	2(8.33%)	21(14.89%)
apgar.1=9	58(89.23%)	13(61.9%)	17(54.84%)	21(87.5%)	109(77.3%)
total	65(100%)	21(100%)	31(100%)	24(100%)	141(100%)



Grafikon 2. Prikaz odnosa Ri a. uterinae dex. i Apgar scor-a



Grafikon 4. Korelacija PI a. umbilicalis i Apgar scor-a



Grafikon 3. Korelacija RI a. uterinae sin. i Apgar scor-a

Kriva korelacije na Grafikonu 4 pokazuje da što je viša vrednost Pi indeksa rezistencije u umbilikalnoj arteriji to je bio niži Apgar scor novorođenčeta

Diskusija

Uteroplacentna cirkulacija

Tokom prvog trimestra uteroplacentna cirkulacija nije razvijena pa i pored dejstva brojnih humo-

ralnih faktora vaskularni tonus u uterusnoj arteriji ne pokazuje značajnije promene (10). U ranoj trudnoći, do 9 gestacijske nedelje, Pourcelot-ov indeks rezistencije Ri po vrednostima je sličan kao u drugoj fazi ciklusa i iznosi Ri-0,87. Nakon 9. gestacijske nedelje, primećuje se smanjenje vaskularne rezistencije što se odražava i na Ri indeks rezistencije čija je srednja vrednost između 9 i 12 GN i iznosi 0,76 (11,12). U normalnoj trudnoći se do 26 GN razvija uteroplacentna cirkulacija, rani dijastolni Notch se usled značajnog smanjenja vaskularnog tonusa u uterusnim arterijama gubi, a Ri indeks iznosi $\leq 0,56$ (13,14,15). Položaj posteljice ima uticaj na izgled registrovanog talasa brzine protoka u uterusnoj arteriji, lateralizacija posteljice dovodi do smanjenja indeksa rezistencije uterusne arterije na strani insercije, dok se na suprotnoj strani povećava vaskularna rezistencija. Vrednosti Pourcelot-ovog indeksa rezistencije u našoj kontrolnoj grupi uklapaju se sa literaturnim podacima o vrednosti indeksa u normalnim trudnoćama (16).

U ispitivanoj rizičnoj grupi trudnica nije zabeležen pad vaskularne rezistencije u uterusnoj arteriji. Signifikantno povećanje Pourcelot-ovog indeksa rezistencije u celom ispitivanom periodu trudnoće bio je u grupi trudnica sa intrauterusnim zastojem u rastu u sklopu PIH-a (17,18). Ova grupa trudnica imala je povišenje vaskularnog indeksa kako u odnosu na grupu trudnica sa PIH-om tako i u odnosu na trudnice sa

IUGR-om, što ukazuje da patofiziološki proces započinje od uteroplacentne cirkulacije (19,20). Pojava ranog dijastolnog Notch-a kao pokazatelja visokog otpora u krvnom sudu u podgrupi 2A registrovana je u 77% izmerenih uzorka osnovne rizične podgrupe, dok je bilateralni Notch zabeležen u 29% trudnica sa IUGR-om u sklopu PIH-a (21). Sve ovo ukazuje da je u podgrupi 2A došlo do najvećeg smanjenja uteroplacentne cirkulacije i da je to podgrupa sa najvećim rizikom (22). Dosadašnja ispitivanja pokazala su da spektralna analiza Doppler talasa uterusnih arterija ima dobar prognostički značaj za pojavu IUGR-a u sklopu PIH-a, a da Pourcelot-ov indeks vaskularne rezistencije ima senzitivnost od 80% za predviđanje lošeg perinatalnog ishoda rizične trudnoće (23,24). Kada se pojavi rani dijastolni Notch senzitivnost raste na 90%. Bilateralni Notch u studiji Harrington-a i sar. pokazuje dobru senzitivnost 54% i visoku specifičnost 97,9% za predviđanje IUGR-a u sklopu PIH-a (25,26).

Fetoplacentna cirkulacija

Tokom prvog trimestra, dok još ne postoji formirana uteroplacentna cirkulacija kao ni završen razvoj posteljice, spektralna analiza Doppler talasa u umbilikalnoj arteriji pokazuje odsutan dijastolni protok i visoke vrednosti indeksa vaskularne rezistencije (27). Početkom drugog trimestra u umbilikalnoj arteriji počinje da se pojavljuje dijastolni protok (28). Kroz gestaciju dolazi do značajnog smanjenja vaskularne rezistencije i pada vrednosti pulzatilnog indeksa pa umbilikalna cirkulacija pokazuje cirkulatorni sistem sa niskom vaskularnom rezistencijom. S obzirom da fetoplacentna cirkulacija nema neurogenu kontrolu, regulacija vaskularnog tonusa i protoka krvi u njenim krvnim sudovima odvija se pod kontrolom humoralnih faktora i hidrodinamskih stimulusa (29). Analizom vrednosti izmerenog pulzatilnog indeksa rezistencije u umbilikalnoj arteriji u kontrolnoj grupi dobili smo vrednosti koje su se uklapale sa literaturnim vrednostima za normalne trudnoće.

Pod normalnim uslovima fetus prima oko 34% kiseonika koji se preuzima iz placente (30). Sa smanjenjem umbilikalnog protoka krvi za 75%, u fetusu se ekstrahuje do 80% ukupno dopremljene količine iz umbilikalne cirkulacije. Ireverzibilno smanjenje uteroplacentne cirkulacije nakon opstrukcije interviloznih prostora dovodi do hronične hipoksije koja se manifestuje povećanjem vaskularne rezistencije krvnih sudova u placenti, što se onda retrogradno odražava i na umbilikalnu cirkulaciju (31,32). Analizom vrednosti izmerenih pulzatilnih indeksa rezistencije u umbilikalnoj arteriji statistički značajno povišene vrednosti bile su u rizičnoj grupi u odnosu na kontrolnu grupu. Post-hoc testovima unutar rizične grupe statistički visoku značajnost u porastu Pi indeksa vaskularne rezistencije u umbilikalnoj arteriji imale su trudnoće sa intrauterusnim zastojem rasta bez obzira da li on bio udružen sa PIH-om ili ne. Kada su upoređene trudnoće sa IUGR-om-2C i trudnoće sa IUGR-om u sklopu PIH-a-2A, trudnice iz podgrupe 2A i ovde su pokazale statistički značajno više vrednosti Pi indeksa vaskularne rezistencije. Histopatološka ispitivanja drugih

autora u korelaciji sa indeksima vaskularne rezistencije u umbilikalnoj arteriji potvrdila su postojanje negativne korelacije između broja malih arterija sa mišićnim zidom (odnosno razgranatosti vaskularne mreže u posteljici) i pulzatilnog indeksa rezistencije (33,34). To potvrđuje da kod trudnica sa IUGR-om i PIH-om postoji najizraženiji poremećaj angiogeneze koji za posledicu ima stvaranje krvnih sudova visokog otpora kako u uteroplacentnoj tako i u fetoplacentnoj cirkulaciji što vodi daljim poremećajima- porastu pritiska i umanjenju rasta ploda (35,36).

Analiza korelacije Doppler parametara u uteroplacentnoj i fetoplacentnoj cirkulaciji sa parametrima ishoda porođaja pokazuje da indeksi vaskularne rezistencije imaju signifikantnu negativnu linearnu zavisnost sa vrednostima Apgar scora u 1. minutu što odgovara težini fetalne depresije na rođenju u poređenju sa povećanjem vaskularne rezistencije i smanjenjem priliva kiseonika u fetoplacentnoj cirkulaciji (37,38). Korelaciju povišenih vrednosti indeksa rezistencije i neonatalnog morbiditeta i mortaliteta prikazao je Ferrazzi (39) ističući pojavu zastoja rasta. Pojava odsutnog ili reverznog dijastolnog protoka krvi prethodi nastanku spontanih deceleracija na kardiografskom zapisu i ukazuje na potrebu intenzivnog fetalnog nadzora u cilju odabiranja momenta završetka trudnoće (40,41). Zbog svega toga je statistički značajno niže vrednosti Apgar scora na rođenju bilo u podgrupi 2A- IUGR u sklopu PIH-a (42).

Zaključak

1. Kod trudnica sa IUGR-om i PIH-om ne dolazi do transformacije uteroplacentnog krvotoka u sistem sa niskom vaskularnom rezistencijom pa su vrednosti Pourcelot-ovog indeksa rezistencije značajno povećane u uterusnim arterijama u poređenju sa normalnim trudnoćama. Dijastolni Notch se kod većine trudnica sa IUGR-om i PIH-om ne gubi i on predstavlja odraz povećane vaskularne rezistencije uteroplacentarnih krvnih sudova i izmenjene compliance uterusnih arterija.

2. Kod trudnica sa IUGR-om i PIH-om Pourcelot-ov indeks vaskularne rezistencije u uterinim krvnim sudovima znatno je veći u odnosu na njegove vrednosti u uterusnim arterijama trudnica sa izolovanim PIH-om ili IUGR-om, što govori u prilog da je ova grupa trudnica najvišeg rizika i da Doppler parametri imaju dijagnostičku efikasnost u poremećaju rasta ploda kod trudnica sa PIH-om.

3. Pulzatilni indeks vaskularne rezistencije u umbilikalnoj arteriji kod trudnica sa IUGR-om i PIH-om je signifikantno veći nego u trudnica koje su razvile samo PIH, što pokazuje visoku dijagnostičku efikasnost Doppler parametara u poremećaju rasta ploda u sklopu PIH-a.

4. Doppler indeksi u umbilikalnoj arteriji uspešno diferenciraju plodove sa IUGR-om na one kod kojih postoji patološki proces koji usporava rast i na one koji su konstitucionalno mali i neugroženi, smanjujući tako grupu trudnoća koje zahtevaju intenzivan nadzor.

5. POURCELOT-ov indeks vaskularne rezistencije u uterinim arterijama i pulzatilni indeks rezistencije umbilikalne arterije pokazuju signifikantno negativnu linearnu zavisnost sa vrednostima Apgar scor-a na rođenju i pokazuje određeni stepen dijagnostičke efikasnosti Doppler parametara u proceni respiratorne ugroženosti ploda sa IUGR-om i PIH-om.

6. Dijagnostička efikasnost Doppler parametara u proceni respiratorne ugroženosti ploda sa IUGR-om i PIH-om povećava se u kombinaciji sa biofizičkim profilom i CTG-om.

7. Rezultati analize vaskularne rezistencije uteroplacentne, fetoplacentne i fetalne cirkulacije, primenom neinvazivne tehnike Doppler i color Doppler ultrasonografije, u normalnoj i rizičnoj trudnoći sa

IUGR-om i PIH-om u našoj studiji ukazuju na opravdanos primene prikazanih dijagnostičkih metoda u opstetriciji za kontrolu funkcije fetoplacentne jedinice. Promene vaskularne rezistencije u krvnim sudovima trudnice kao i fetoplacentne jedinice i redistribucija krvi u fetalnom krvotoku prethodi pojavi drugih patoloških stanja i može se primenom hemodinamskih ispitivanja na vreme uočiti. S obzirom da brojni hemodinamski indeksi pokazuju korelaciju sa parametrima ishoda porođaja, može se, uz primenu drugih biofizičkih testova za procenu aktuelnog stanja ploda, izabrati najpovoljniji momenat za završavanje trudnoće da bi se neonatalne komplikacije redukovale na najmanju moguću meru.

Literatura

- Ivanišević M. Fiziologija kardiovaskularnog sustava. U: Đelmiš J, ur. Hipertenzija u trudnoći. Zagreb, Grafoplast d.o.o., 2002: 17–21.
- Spaanderman ME, Meertens M, van Bussel M, Ekhart TH, Peeters LL. Cardiac output increases independently of basal metabolic rate in early human pregnancy. *Am J Physiol* 2000; 278: H1585–H1588.
- Knotek M. Patofiziologija preeklampsije. U: Đelmiš J, ur. Hipertenzija u trudnoći. Zagreb, Grafoplast d.o.o., 2002: 43–51.
- Knotek M, Rogachev B, Ohara M, Schrier RW. Mehanizmi zadržavanja natrijuma i vode u zatajenju srca, cirozi i trudnoći. *Liječ Vjesn* 2000; 122: 20–6.
- Cines DB, Pollak ES, Buck CA. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998; 91: 3527–9.
- Nelson SH, Steinsland OS, Wang Y, Yallampalli C, Dong YL, Sanchez JM. Increased nitric oxide synthase activity and expression in the human uterine artery during pregnancy. *Circ Res* 2000; 87: 406–11.
- Hustin J, Shaaps JP. Echografic and anatomic studies of the maternotrophoblastic border during the first trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1987; 157: 162–8.
- Ramsay B, Sooranna SR, Johnson MR. Nitric oxide synthase activities in human myometrium and villous trophoblast throughout pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1996; 87: 249–53.
- Wieczorek KM, Brewer AS, Myatt L. Shear stress may stimulate release and action of nitric oxide in the human fetal-placental vasculature. *Am J Obstet Gynecol*, 1995; 173: 708–13.
- Learmont JG, Poston L. Nitric oxide is involved in flow-induced dilation of isolated human small fetoplacental arteries. *Am J Obstet Gynecol*, 1996; 174: 583–8.
- Radunović N, Lockwood CJ, Alvarez M. Fetal and maternal plasma endothelin levels during the second half of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1995; 172: 28–32.
- Heleva ME, Burrows RF, Smith J, Williams K, Brain Ph, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definition, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *Can Med Assoc J* 1997; 157: 715–25.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 83 (1 suppl): S1–S22.
- World Health organization – International Society of Hypertension Guidelines for Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999; 17: 151–83.
- Cifkova R. Hypertension in pregnancy, recommendation for diagnosis and treatment. *J Hypertens* 2000; 18: 1346–8.
- Khong TY, Wolf FD, Robertson WB. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small for gestational age infants. *Hypertens* 2000; 18:1346–8.
- Kaufmann P, Castelluci M. Extravillous trophoblast in the human placenta. *Trophoblast Res.* 1997; 10: 21–65.
- CervarM, Barth S, Hahn T, Huppertz B, Kaufmann P, Desoye G. Endothelin-1/endothelin receptor system in the first trimester human trophoblast. *Placenta* 2001; A 174.
- Cannigal I, Tazlor CV, Knox Ritchie IW, Lye SJ Letarte M. Endoglin regulates trophoblast differentiation along the invasive pathway in human placental villous explants. *Endocrinology* 1997; 138: 4977–88.
- Eis ALW, Brockman DE, Pollock JS. Immunohistochemical localisation of endothelin nitric oxide synthase in human villous and extravillous trophoblast population and expression during syncytiotrophoblast formation. *Placenta*, 1995; 16: 113–6.
- Orpana AK, Avela K, Ranta V. The calcium-dependant nitric oxide production of human vascular endothelial cells in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1996; 174: 1056–60.
- Hayman R, Warren A, Johnson I, Baker P. The preliminary characterization of a vasoactive circulating factor(s) in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1196–203.
- Edwards DL, Arora CP, Bui DT, Castro LC. Long-term nitric oxide blockade in the pregnant rat: effects on blood pressure and plasma levels of endothelin-1. *Am J Obstet Gynecol*, 1996; 175: 484–8.
- Bosio PM, Wheeler T, Anthony F, Connoy R. Maternal plasma vascular endothelial growth factor concentration in normal and hypertensive pregnancies and their relationship to peripheral vascular resistance. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 147–52.
- Livingston JC, Chin R, Haddad B, McKinney ET, Ahocas R, Sibai BM. Reductions of vascular endothelial growth

- factor and placental growth factor concentration in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1554–7.
26. Dekker GA, van Geijn HP. Endothelial dysfunction in preeclampsia. Part I: Primary prevention. Therapeutic perspectives. *J Perinat Med* 1996; 24: 99–117.
 27. Olson GL, Saade GR, Buhimschi I, Chwalisz K, Garfield RE. The effects of an endothelin antagonist on blood pressure in a rat model of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 638–41.
 28. Gallery EDM, Rowe J, Campbell S. Secretion of prostaglandins and endothelin-1 by decidual endothelial cells from normal and preeclamptic pregnancies: Comparison with human umbilical vein endothelial cells. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1557–62.
 29. Langer B, Grima M, Conquard C, Bader AM, Schaefer G, Imbs JL. Plasma active renin, angiotensin I, and angiotensin II during pregnancy and in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 196–202.
 30. Anumba DO, Robson SC, Boys RJ, Ford CA. Nitric oxide activity in the peripheral vasculature during normotensive and preeclamptic pregnancy. *Am J Physiol* 1999; 277: H 848–H 54.
 31. Rowland BL, Vermillion ST, Roudebush WE. Elevated circulating concentrations of platelet activating factor in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 930–2.
 32. Alexander BT, Rinewald AN, Cockrell KL, Massey MB, Bennett WA, Granger JP. Endothelin type A receptor blockade attenuates the hypertension in response to chronic reductions in uterine perfusion pressure. *Hypertension* 2001; 37: 485–9.
 33. Pijnenborg R, Luyten C, Vercuysse L, VanAssche FA. Attachment and differentiation in vitro of trophoblast from normal and preeclamptic human pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 30–6.
 34. DeWolf F, Robertson WB, Brosens I. The ultrastructure of acute adhesions in hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 123: 164–74.
 35. Ivanišević M, Bljajić D. Intrauterini zastoj rasta. U: Đelmiš J, ur. Hipertenzija u trudnoći. Zagreb, Grafoplast d.o.o.: 2002: 157–163.
 36. Chatelain P. Children born with intra-uterine growth retardation (IUGR) or small for gestational age (SGA): Long-term growth and metabolic consequences. *Endo Reg* 2000; 33: 33–6.
 37. Parra MC, Lees C, Mann C, Pearson JD, Nicolaides KH. Vasoactive mediator release by fetal endothelial cells in intrauterine growth restriction and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(3): 497–502.
 38. Redman CW, Sargent IL. Placental debris, oxidative stress and preeclampsia. *Placenta* 2000; 24: 24–8.
 39. Ivanišević M, Đelmiš J, Pfeifer D, Mrzljak A, Mayer D, Bljajić D. The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in preterm intrauterine growth restriction. *Perinatology* 2001; Bolonja: Monduzzi; 2001. 671–5.
 40. Jurišić A. Doppler i color Doppler ultrasonografija u obstetriciji. U: *Ultrazvuk u medicini*. Marković A. (editor). Beograd; Elit Medica: 1996.
 41. Zatik J, Aranyosi J, Mihalka L, Pall D, Major T, Fulesdi B. Comparison of cerebral blood flow as measured in preeclamptic, healthy pregnant, and nonpregnant women by transcranial Doppler sonography. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 51 (4): 223–7.
 42. Aquilina J, Thompson O, Thilaganathan B, Harrington K. Improved early predictor of preeclampsia by combining second-trimester maternal zserum inhibin-A and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17(6): 77–84.

HEMODYNAMIC DOPPLER PARAMETERS IN THE FETUS FETOPLACENTAL UNIT WITH INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION WITHIN PREGNANCY INDUCED HYPERTENSION

Snezana Stamenovic and Miodrag Radovic

Based on the spectral analysis of Doppler velocity waveform in uteroplacental and fetoplacental circulation, a Doppler parameters diagnostic efficiency was examined in fetus prenatal detection with intrauterine growth restriction (IUGR) within Pregnancy Induced Hypertension (PIH) and their respiratory menace.

A prospective analysis was performed in 141 third-trimester pregnancies. The control group included 65 normal pregnancies and the experimental group included 76 high-risk pregnancies, which was divided into three sub-groups, namely, 31 with IUGR within PIH, 24 with PIH only and 21 with IUGR only. The uterine artery was examined in uteroplacental circulation and umbilical artery was examined in fetoplacental circulation. Perinatal outcome and birth weight were recorded in each case.

Uteroplacental circulation analysis showed statistically higher values of Pourcelot resistance index Ri in uterine artery in IUGR within PIH pregnancies. Statistically higher pulsatility index in umbilical artery was recorded in IUGR pregnancies compared to the control group and PIH subgroup. Higher values of pulsatility index were particularly noticed in IUGR within PIH subgroup. Doppler parameters in uteroplacental and fetoplacental circulation showed a significant negative correlation in relation to Apgar score of the newborn.

In combination with biophysical profile and CTG, Doppler parameters diagnostic efficiency is increased on the evaluation of the fetus respiratory menace with IUGR and PIH. *Acta Medica Medianae* 2005;44(2): 37–45.

Key words: *Doppler parameters, uteroplacental circulation, fetoplacental circulation, intrauterine growth restriction, pregnancy induced hypertension*