

# DETEKCIJA PREEKLAMPSIJE U RANOJ TRUDNOĆI

---

**Vesna Sokol**

*Klinika za ženske bolesti i porođaje  
KBC Zagreb*



**Rising High Blood Pressure Above Normal**



**Sudden Weight Gain**



**Protein In Urine**



**Blurred Vision, Headache & Irritability**



**Abdominal Pain**



**Swollen Face, Hands & Feet**

**Pitting Edema**



**Muscle Twitching**



**Seizures & Coma**

# PREEKLAMPSIJA

---

- vodeći uzrok perinatalnog i maternalnog morbiditeta i mortaliteta!
- **sindrom kojeg karakterizira pojava hipertenzije uz proteinuriju ili disfunkciju organa nakon 20-tog tjedna trudnoće u prethodno normotenzivnih žena**
- 2-7% trudnica

# PREEKLAMPSIJA- faktori rizika

<b>MAJKA</b>	Obiteljska anamneza PE u prethodnim trudnoćama Dob: <20 ili >35 Pretilost Hipertenzija Prva trudnoća
<b>FETUS</b>	Višeplodna trudnoća Mola hidatidoza Hidrops posteljice

# PREEKLAMPSIJA klasifikacija

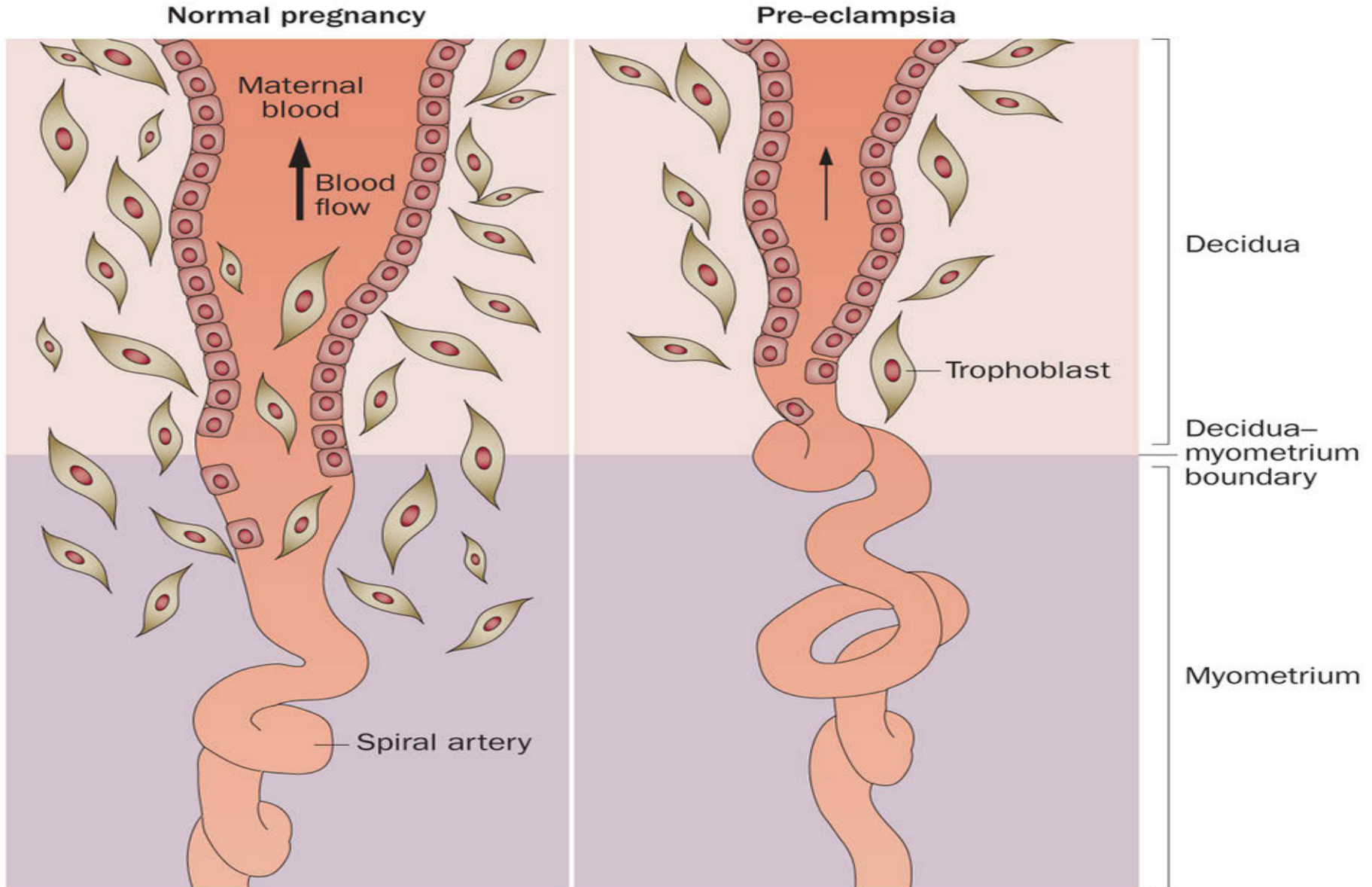
## blaga vs teška

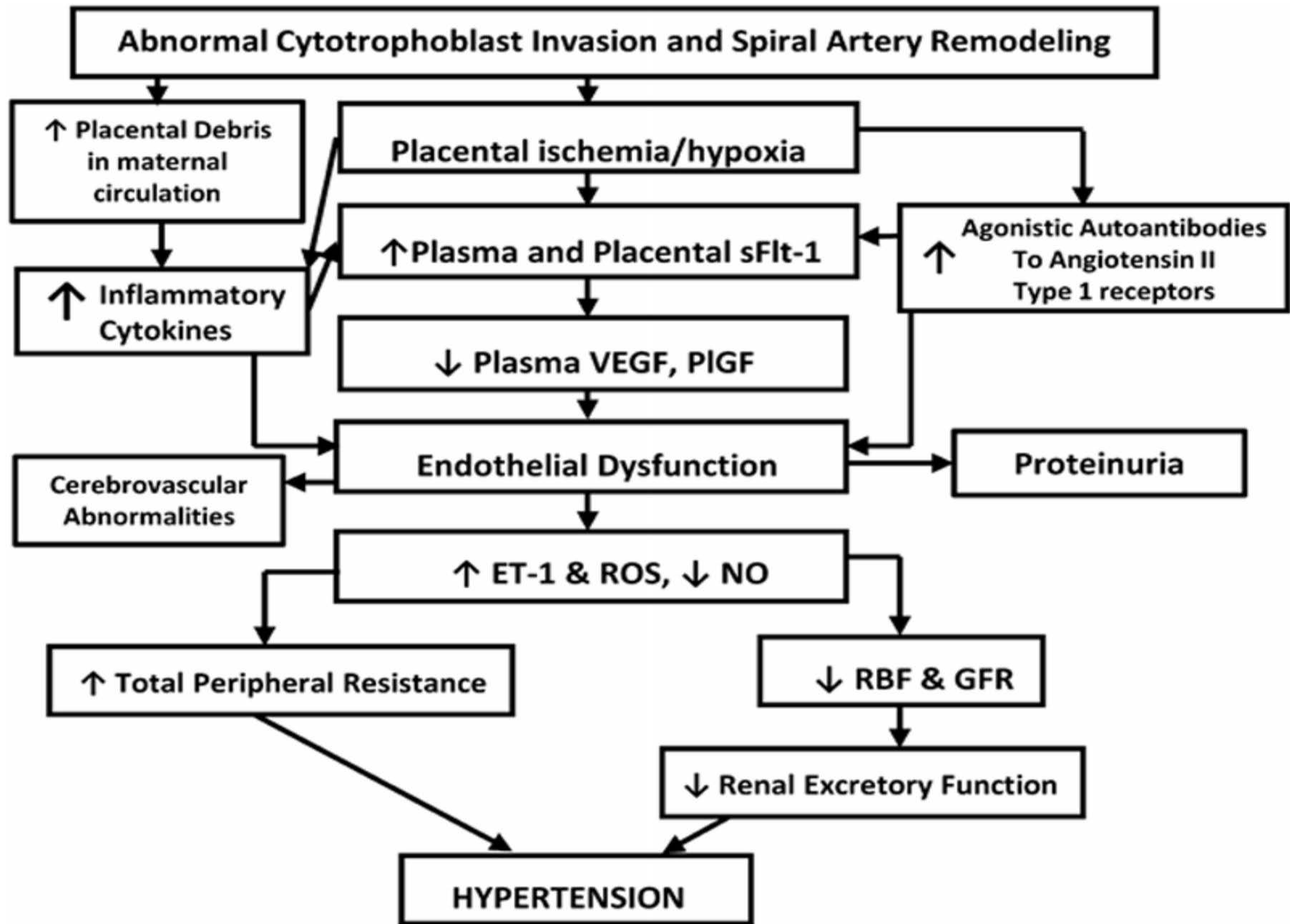
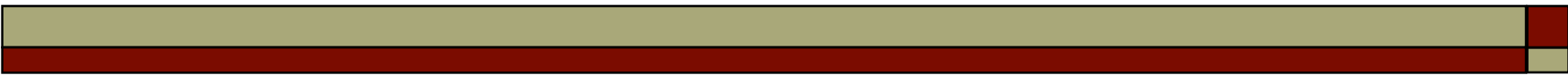
### Classification

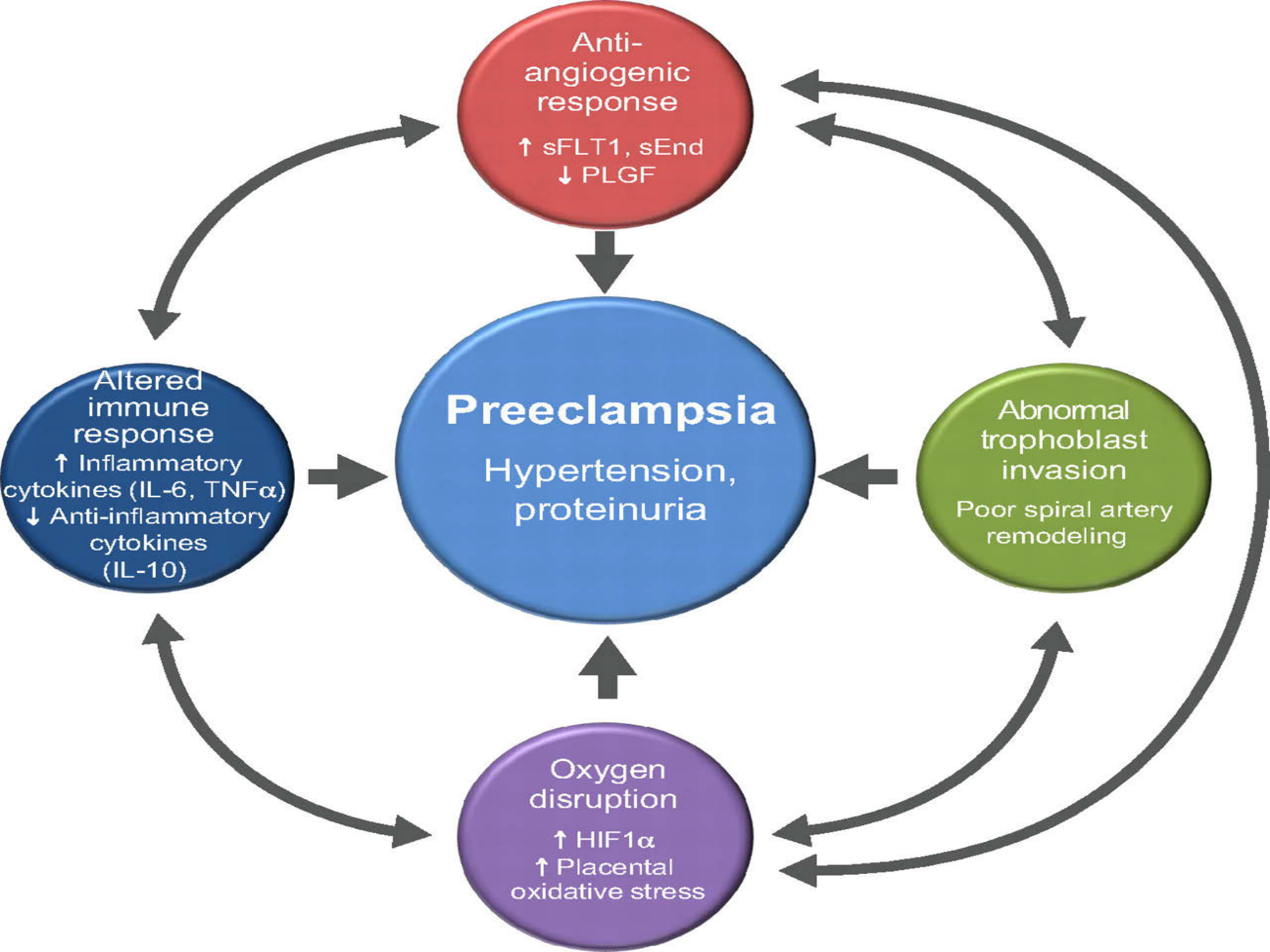
Criteria	Mild preeclampsia	Severe preeclampsia
Blood pressure	< 160/110	≥ 160/110
Symptoms	Absent	Present
Proteinuria	< 5 g/dl 24 hours collection	> 5 g/dl; ≥ 2+ on dipstick
Liver and Renal function	Normal	Abnormal
Platelet count	Normal	Thrombocytopenia
Pulmonary edema	Absent	Present
Convulsions	Absent	Present
HELLP syndrome	Absent	Present
Fetal growth restriction	Absent	Present

The presence of **any one of the above findings** is sufficient to lead to a classification of the preeclampsia into the severe category

# Patofiziologija PREEKLAMPSIJE









# **RANA DETEKCIJA PREEKLAMPSIJE**

---

**JESMO LI SPOSOBNI  
PREDUHITRITI KLINIČKU  
SLIKU?!**



# RANA DETEKCIJA PREEKLAMPSIJE

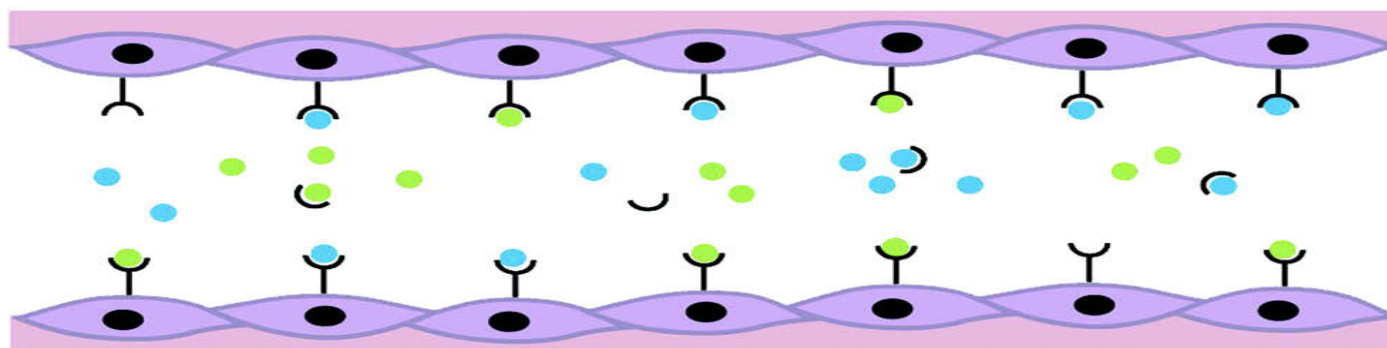
---

□ BIOMARKERI

□ ULTRAZVUK

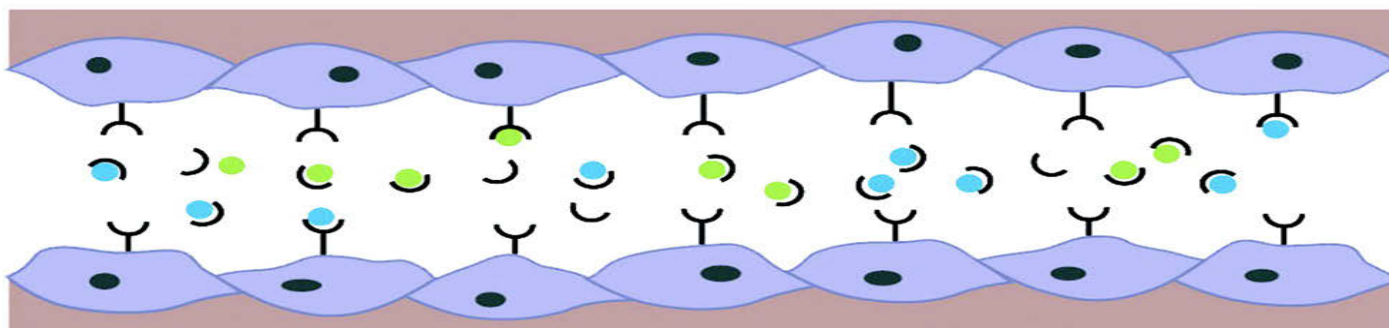
# BIOMARKERI U PREEKLAMPSIJI

## Normal Pregnancy

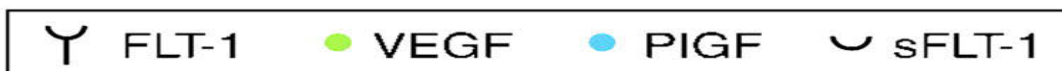


Vasodilation

## Preeclampsia



Vasoconstriction



# PUB MED

---

- *Mikat B., Gellhaus A. et al. “Early Detection of Maternal Risk for Preeclampsia” International Scholarly Research Network, ISRN Obstetrics and Gynecology, 2012.*
- *Masoura S., Kalogiannidis I.A. et al.: “Biomarkers in pre-eclampsia: a novel approach to early detection of the disease.” Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2012.*

# BIOMARKERI U PREEKLAMPSIJI

---

1. **PAPP-A (pregnancy associated plasma protein-A)**-  
produkt posteljice i decidue
  - **Uloge:** IGFBP-4 proteaza, rast i razvoj posteljice
  - Preeklampsija I tromjesečje- ↓ PAPP-A-  
neadekvatna trofoblastna invazija
  - Preeklampsija II tromjesečje- ↑PAPP-A-  
kompenzatorna reakcija posteljice na hipoperfuziju
  - **SNIŽENE RAZINE PAPP-A u 1  
TROMJESEČJU- SIGNIFIKANTNA  
PREDIKTIVNA VRIJEDNOST ZA RAZVOJ  
PREEKLAMPSIJE**

# BIOMARKERI U PREEKLAMPSIJI

---

2. **PP13 (placental protein 13)**- produkt sinciciotrofoblasta
  - **Uloge:** implantacija blastociste, remodeliranje arterije spiralis (↑ prostaciklin)
  - **SNIŽENE VRIJEDNOSTI PP13 U 1 TROMJESEČJU- SLABA PREDIKTIVNA VRIJEDNOST ZA RAZVOJ PREEKLAMPSIJE**

# BIOMARKERI U PREEKLAMPSIJI

---

## 3. **VEGF, PlGF**- angiogeni faktori

- **Uloga:** proliferacija stanica endotela i propusnost krvnih žila

## 4. **sFlt1 (soluble Fms- like tyrosine kinase-1)**

- **Uloga:** inhibicija VEGF i PlGF!

**↑ sFlt1/PlGF- DOBAR PREDIKTOR ZA RAZVOJ PREEKLAMPSIJE**

# BIOMARKERI U PREEKLAMPSIJI

---

5. **ENDOGLIN**- sastavni dio vaskularnog endotela i glatkih mišićnih stanica
- **Uloge:** angiogeni faktor
  
  - **sEng (soluble endoglin)**  
**Uloge:** antiangiogeni faktor, prevenira aktivaciju eNOS-a
  
  - **POVIŠENE VRIJEDNOSTI sEng U 1 TROMJESEČJU DOBAR PREDIKTOR ZA RAZVOJ PREEKLAMPSIJE**

# BIOMARKERI U PREEKLAMPSIJI

---

6. **HOMOCISTEIN-** esencijalna aminokiselina
- **Uloge:** potreban za normalan rast stanica i tkiva
  - Hiperhomocisteinemija- deficijencija vitamina B12, B6 i folne kiseline, mutacija MTHFR- rizik za vaskularne bolesti!
  - **POVIŠENE VRIJEDNOSTI HOMOCISTEINA MOGU BITI POSLJEDICA ENDOTELNE DISFUNKCIJE KRVNIH ŽILA POSTELJICE STO MOŽE PREDISPONIRATI RAZVOJ PREEKLAMPSIJE- OBEĆAVAJUĆI BIOMARKER**

# BIOMARKERI U PREEKLAMPSIJI

---

7. **ADMA** (asimetrični dimetilarginin)-  
endogeni inhibitor NOS
- **POVIŠENE VRIJEDNOSTI ADMA U 1  
TROMJESEČJU MOGLE BI IMATI  
PREDIKTIVNU VRIJEDNOST ZA  
RAZVOJ PREEKLAMPSIJE.**

# BIOMARKERI U PREEKLAMPSIJI

---

8. **LEPTIN**- adipocitokin, u trudnoći ga producira trofoblast

- Hipoksija posteljice- ↑ leptin

□ **POVIŠENE VRIJEDNOSTI LEPTINA MOGLE BI IMATI PREDIKTIVNU VRIJEDNOST ZA RAZVOJ PREEKLAMPSIJE ali uloga leptina kao prediktora i dalje kontroverzna!**

<b>BIOMARKERS</b>	<b>1st trimester (prediction of PE)</b>	<b>2nd and 3rd trimester (after the onset of PE)</b>
<b>PAPP-A</b> - pregnancy associated plasma protein A	↓ serum level <i>Yaron et al. 2002.</i>	↑serum level <i>Bersinger et al.2003.</i>
<b>PP13</b> - placental protein 13	↓serum level <i>Romero et al. 2008</i>	weak predictive value Spencer et al. 2007.
<b>HOMOCYSTEINE</b>	↑serum level <i>Piccano 2000.</i>	↑serum level <i>Acilmis et al. 2011.</i>
<b>sEng</b> - soluble endoglin	↑serum level <i>Venkatesha et al. 2006.</i>	
<b>ADMA</b> - asymmetric dimethylarginine	↑serum level <i>Rizos et al. 2011.</i>	↑serum level <i>Sandrim et al. 2010.</i>
<b>LEPTIN</b>	↑serum level <i>Chan et al. 2003.</i>	↑serum level <i>Teppa et al. 2000.</i>
<b>sFlt-1</b> - soluble Fms- like tyrosine kinase-1	↑serum level <i>Maynard et al. 2005.</i>	↑serum level <i>Salahuddin et al. 2007.</i>



# RANA DETEKCIJA PREEKLAMPSIJE

---

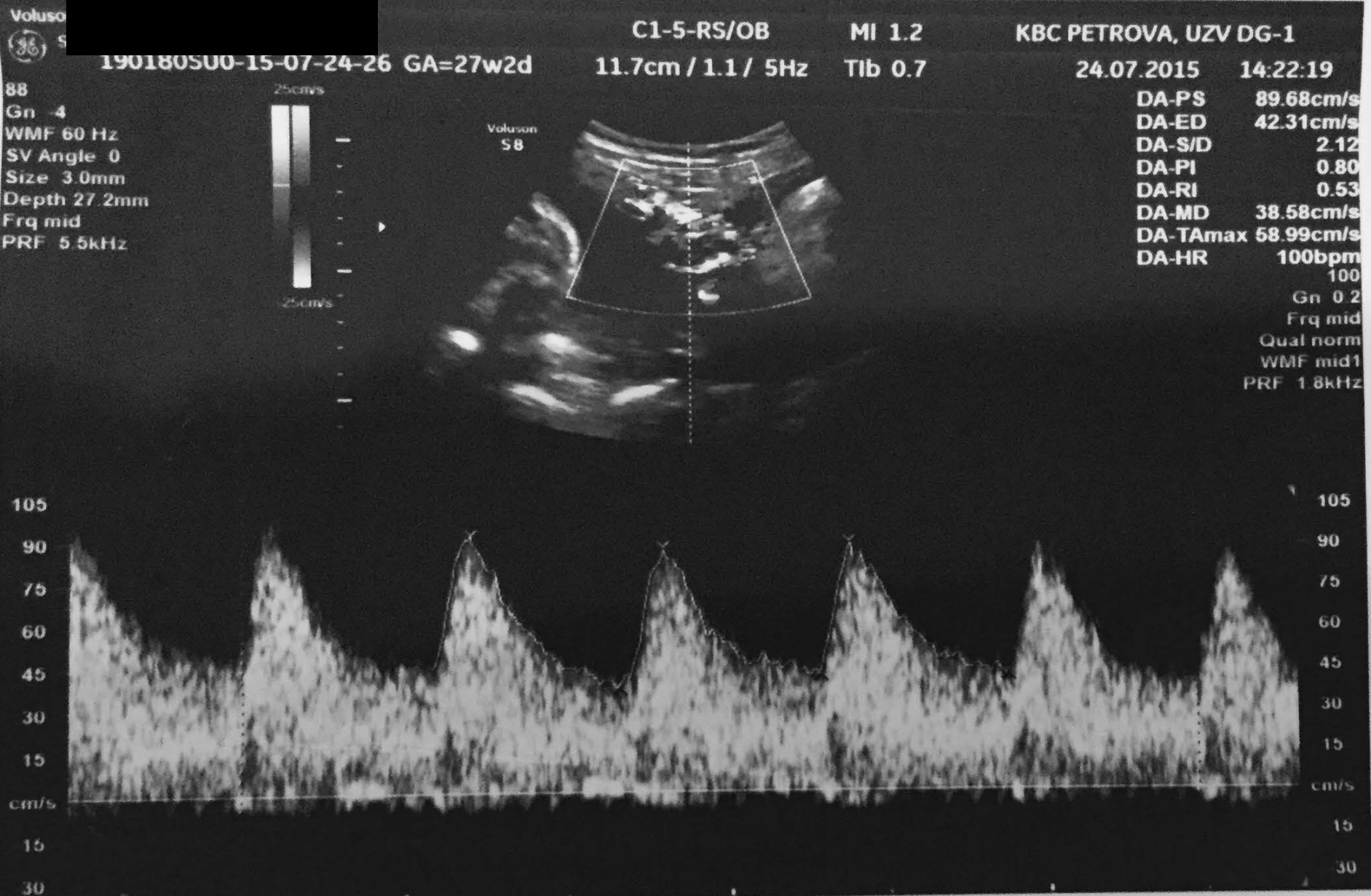
□ BIOMARKERI

□ ULTRAZVUK

# ULTRAZVUK

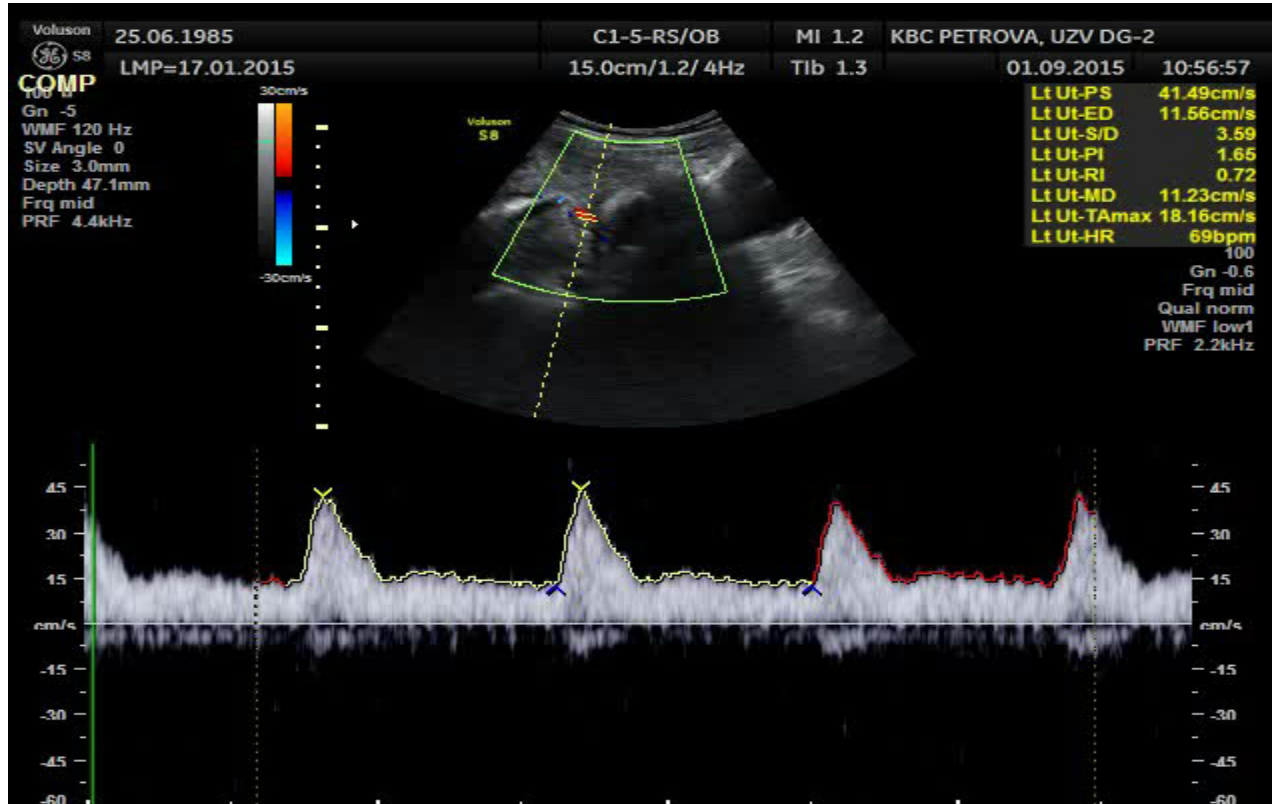
---

- Protok krvi u uterinim arterijama uvjetovan je fiziološkim promjenama u spiralnim arterijama!
- **Uredna trudnoća-** ↓ otpora protoku krvi u spiralnim i uterinim arterijama
- **PREEKLAMPSIJA-** ↑ otpor protoku krvi u spiralnim i uterinim arterijama



**Uredan dopler a.uterina, grav hbd 27**

# ULTRAZVUK



Uredan dopler a. uterine

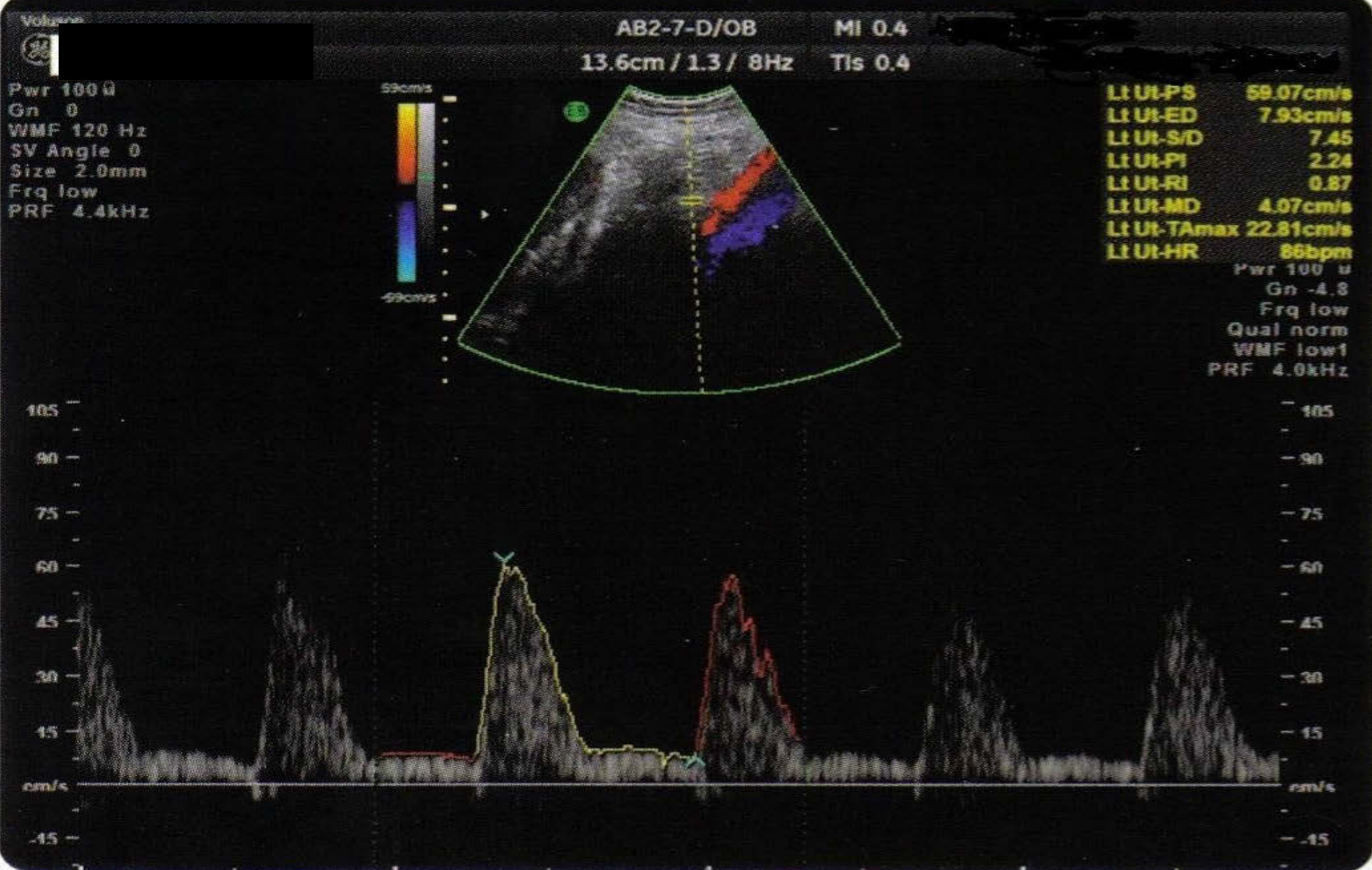
# ULTRAZVUK

---

- 2 metode analize protoka krvi u uterinim arterijama za ranu detekciju PE:

## 1. ↑otpor protoku krvi u uterinim arterijama

- *Steel SA, Pierce JM et al. Early Doppler ultrasound screening in prediction of hypertensive disorders of pregnancy. Lancet 1990; 335:1548-1551.*
- *North RA, Ferrier C et al. Uterine artery Doppler flow velocimetry waveforms in the second trimester for the prediction of preeclampsia and fetal growth retardation. Obstet Gynaecol 1994;83:378-386.*
- *Carbillon L, Challier JC et al. Uteroplacental circulation development: Doppler assessment and clinical importance. Placenta 2001; 22:759-9.*



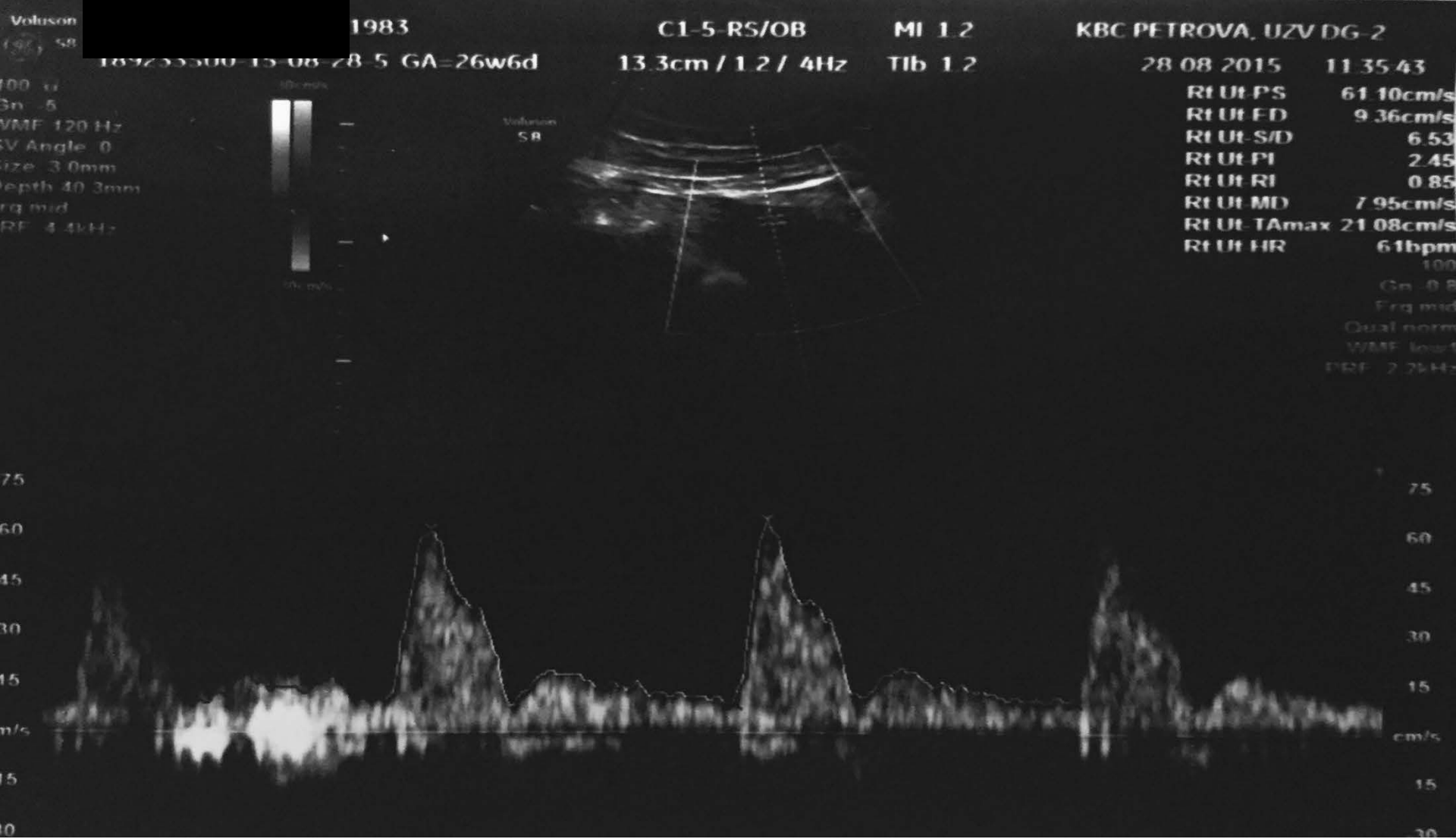
↑RI u a. uterini kod preeklampsije

# ULTRAZVUK

---

## 2. prisutnost ureza (notch) u doplerskoj analizi protoka uterinih arterija

- *Chan FY, Pun TC et al. Pregnancy screening by uterine artery Doppler velocimetry- Which criterion performs best? Obstet Gynecol 1995;85:596-602.*
- *Kleinrouweler CE, Bossuyt PM. Et al. Value of adding second- trimester uterine artery Doppler to patient characteristics in identification of nulliparous women at increased risk for preeclampsia: an individual patient data meta- analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2013; 42-257.*



**Notching a. uterina**

# ULTRAZVUK

---

- *Cnossen JS, Morris RK et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict preeclampsia and IUGR: a systematic review and bivariable meta-analysis. CMAJ 2008; 178:701*
- Dopler arterije uterine točnije predviđa PE kada se izvodi u II tromjesečju u odnosu na prvo

# ZAKLJUČAK

---

- *Giguere Y, Charland M et al. Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review. Clin Chem 2010; 56:361.*
- U **niskorizičnoj populaciji** žena, biomarkeri PP13, PAPP-A mjereni u prvom ili ranom drugom tromjesečju uz dopler arterije uterine u drugom tromjesečju imaju 80%-tnu osjetljivost i 80%-tnu specifičnost za detekciju preeklampsije.
- U **visokorizičnoj populaciji** žena, biomarker PP13 uz  $\uparrow$ RI aretrije uterine u prvom tromjesečju ima 90%-tnu osjetljivost i 90%-tnu specifičnost za detekciju preeklampsije.

# ZAKLJUČAK

---

- **Unatoč brojnim istraživanjima, danas ne postoji idealan skrining koji ujedinjuje osjetljivost, specifičnost i visoku prediktivnu vrijednost za ranu detekciju preeklampsije**

# ZAKLJUČAK

---

- **Biomarkeri predstavljaju novi pristup u detekciji bolesti i u kombinaciji sa doplerom arterije uterine povećavaju sposobnost rane detekcije**