

Klinički centar, Novi Sad
Klinika za ginekologiju i akušerstvo

Stručni članak
Professional article
UDK 618.39-021.3-07:612.015

VREDNOSTI BIOHEMIJSKIH I SONOGRAFSKIH PARAMETARA U RANOJ TRUDNOĆI KOD ŽENA SA SPONTANIM POBAČAJIMA U RANIJOJ ANAMNEZI

VALUES OF BIOCHEMICAL AND SONOGRAPHIC PARAMETERS IN EARLY PREGNANCY IN WOMEN WITH A HISTORY OF RECURRENT ABORTIONS

Anita MITRESKI i Gordana RADEKA

Sažetak - U cilju otkrivanja međusobno zavisnih promena u serumskim koncentracijama biohemijskih parametara trudnoće i sonografskih parametara bitnih za praćenje rane trudnoće, ELISA metodom analizirane su serumske vrednosti humanog horionskog gonadotropina, estradiola, progesterona i prolaktina u slučajevima trudnoća komplikovanih simptomima spontanog pobačaja i trudnoćama sa urednim tokom. Praćen je njihov uticaj na: srednji promer gestacijskog meška, veličinu ploda (rastojanje teme-trtica), promer žumančane kese, debljinu trofoblata i srčanu akciju ploda. Dobijeni podaci korelirani su Pearsonovim testom i regresionom analizom. Biohemijski parametri trudnoće utiču na promenu vrednosti praćenih sonografskih parametara. U normalnoj trudnoći nivo horionskog gonadotropina, progesterona i estradiola utiču na promer gestacijskog meška, veličinu embriona, dubinu trofoblastne invazije i formiranje i funkciju žumančane kese, a preko ovog uticaja direktno deluju i na srčanu akciju ploda.

Ključne reči: Fetalni razvoj; Prenatalna ultrasonografija; Biološki markeri; Spontani pobačaj

Uvod

Sonografski period ranog embrionalnog razvoja može se podeliti na preembrionalni (od 2. do 5. nedelje amenoreje) i embrionalni stadijum (od 5. do 10. nedelje amenoreje). Preembrionalni stadijum uključuje period do momenta razvoja troslojnog embrionalnog diska. Embrionalni period podrazumeva razvoj praktično svih organa i organskih sistema ploda iz ektoderma, mezoderma i endoderma. Nekoliko dana po izostanku menstrualnog krvarenja u uterusu su već vaginalnom sonografijom može zapaziti mali gestacijski mešak, svega 1-2 mm u promeru. Vizuelizacija ovog malom meška naziva se "intradecidualnim znakom". Otprilike treće nedelje po koncepciji unutar gestacijske kese može se registrovati i srčana akcija ploda (5. nedelja amenoreje). Unutrašnji promer gestacijskog meška, kao i veličina embriona od ovog trenutka počinju progresivno da rastu. Oko samog gestacijskog meška prisutan je sonografski "znak dvostrukog decidulnog meška", koji odgovara trofoblastu. Na mestu sonografskog spoljnog hiperehoičnog prstena trofoblast se spaja sa endometrijumom [1]. Najvažnija vizuelno prisutna struktura, čak i pre pojave srčanih otkucaja embriona je prisustvo žumančane kese i njeno pojavljivanje povezano je u 94% slučajeva sa pojavom embrionalne srčane akcije, pokazala su ispitivanja u okviru IVF-a. Odsustvo žumančane kese bilo je povezano sa lošim ishodom postupka [2].

Signalizacija novog života u organizmu majke, manifestuje se već nekoliko dana po koncepciji, stvaranjem horionskog gonadotropina (hCG), hormona sa jedinstvenim karakteristikama [3]. Na taj način embrion informiše majku o svom postojanju.

Impulsi, koje šalje embrion treba da omoguće njegov opstanak. U tu svrhu, pod dejstvom hCG-a dolazi do luteinizacije žutog tela i sinteze steroidnih hormona u njemu. Oni regulišući produkciju brojnih lokalnih medijatora, omogućuju decidualizaciju endometrijuma, nidaciju koncepta, razvoj embriona i napredovanje trudnoće.

Decidualizacija endometrijalnih ćelija, tj. njihova priprema za percepciju koncepta uslovljena je odgovarajućim hormonskim miljeom. Prisustvo niskih doza estrogena, porast sinteze progesterona u corpusu luteumu i prisustvo visokih koncentracija prostaglandina u tečnosti blastocela i lokalno ispod mesta buduće insercije trofoblata, neophodni su za prihvatanje oplodnog oovuma. Endometrijum sintetisuje sofisticirani sklop proteina, čija sferična konfiguracija postaje adaptabilna za koncept, što se naziva "prozorom implantacije" [4].

Sam embrion luči različite enzime odgovorne za digestiju intercelularnog decidulnog matriksa, koji koherentno drži epitelne ćelije endometrijuma. Ovi enzimi omogućuju migraciju decidulnih ćelija od trofoblata, što se naziva kontaktnom inhibicijom [5]. Invazija trofoblata ograničena je produkcijom sastojaka decidue, koji se počinju sintetisati kada trofoblast dosegne spiralne arterije uterusa. Površinski i interni embrionalni signali bitni su za institucionalizaciju trudnoće, ali će biti prepoznati samo u odgovarajućem hormonskom miljeu.

Formiranjem placente, plod je sebi obezbedio adekvatne uslove za opstanak i razvoj. Modelirajući endokrinologiju trudnoće, putem produkcije tkivnih autakoida, citokina, neurotrofina i hormona, posteljica reguliše funkciju fetomaternalne jedinice [3]. Komunikacija između gestacijskih i intrauterinih tkiva je preduslov opstanaka trudnoće, od najranijih

Skraćenice

| | |
|------|---------------------------------|
| PG | - prostaglandin |
| PGI2 | - prostaciklin |
| PGE2 | - prostaglandin E2 |
| TXA2 | - tromboksan A2 |
| hCG | - humani horionski gonadotropin |
| E2 | - estradiol |

stadijuma implantacije do porođaja. Implantacija koncepta, placentacija i tok trudnoće uslovljeni su finom sinhronizacijom veoma kompleksnih regulacionih sistema u trofoblastu i decidui, i svaki disbalans može rezultirati poremećajima gestacije.

Radi otkrivanja uticaja hormonskog miljea analizirane su serumske vrednosti horionskog gonadotropina, estradiola, progesterona i prolaktina i njihov međusobni odnos sa sonografskim parametrima: srednjim promerom gestacijskog meška (MSD), veličinom embriona (rastojanje teme-trtica-CRL), debljinom trofoblasta, unutrašnjim promerom žumančane kese i brojem srčanih otkucaja ploda, kod pacijentkinja sa simptomima spontanog pobačaja i kod pacijentkinja sa urednim tokom trudnoće.

Materijal i metode

Materijal za rad prikupljen je prospektivnom studijom tipa kliničkog istraživanja, u periodu od 1. maja 1997. godine do 30. novembra 1999. godine kod pacijentkinja u prvom trimestru graviditeta, hospitalizovanih na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra u Novom Sadu. Ispitivanje je obuhvatilo 210 pacijentkinja primljenih na Kliniku za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra u Novom Sadu sa dijagnozom spontanog prekida trudnoće u prvom trimestru, kao i 70 pacijentkinja koje su primljene na Kliniku sa drugim pratećim dijagnozama i trudnoćom koja je imala uredan tok. Da bi se pratile razlike u kretanju vrednosti analiziranih biohemijskih i sonografskih parametara unutar ispitivane grupe formirane su 3 podgrupe:

a. podgrupa pacijentkinja kod kojih je aktuelna trudnoća istovremeno i prva, odnosno koje nisu imale spontanog pobačaja u ranijoj anamnezi;

b. podgrupa pacijentkinja koja je imala 1 spontani prekid trudnoće u akušerskoj anamnezi;

c. podgrupa sa 2 ili više prekida trudnoće u anamnezi (rekurentni, habitualni abortusi).

Hormoni: estradiol, progesteron, prolaktin i humani horionski gonadotropin određivani su u serumu pacijentkinja metodom ELISA (enzimski imuno-esej). Korišćeni su reagensi firme "SERONO": Estradiol, Progesterone, Prolactin i hCG SEROZYME.

Sonografski nalaz praćen je vaginalnom sonografijom. Praćeni su promer gestacijskog meška, rastojanje teme-trtica, promer gestacijske kese, debljina trofoblasta i srčana akcija ploda.

Statističko ispitivanje značajnosti razlika vršeno je T-testom (na osnovu srednjih vrednosti i

standardne greške - SE), F-testom (razlike varijansi između i unutar grupa) i Z-testom (razlike u standardnoj devijaciji - SD). Ispitivanje povezanosti analiziranih biohemijskih i sonografskih parametara vršeno je Pearsonovim testom korelacije i regresionom analizom.

Rezultati

Ispitivanje je obuhvatilo 280 pacijentkinja, od čega 210 sa simptomima spontanog pobačaja, a 70 sa urednim tokom trudnoće. U Tabeli 1 prikazana je prosečna starost pacijentkinja. Ona je u ispitivanoj grupi iznosila 27,6 godina, a u kontrolnoj 32,8 godina. Ukupna prosečna starost u obe grupe iznosila je 30,2 godine.

Tabela 1. Opšte karakteristike ispitanica**Table 1.** General characteristics of patients

| Obeležje/Characteristic | Apsolutne vrednosti/Absolute values | Relativne vrednosti/Relative values (%) | Total |
|---|-------------------------------------|---|-------|
| a. Prosečna starost u ispitivanoj grupi/a. Average age in examined group | (17-39) 27,6g. | | 30,2g |
| b. Prosečna starost u kontrolnoj grupi/b. Average age in control group | (16-41) 32,8g. | | |
| c. Ukupna prosečna starost pacijentkinja/c. Average age total | | | |
| Broj pacijentkinja u ispitivanoj grupi/Number of patients in examined group | 210 | 75% | |
| Broj pacijentkinja u kontrolnoj grupi/Number of patients in control group | 70 | 25% | 280 |
| Ukupan broj pacijentkinja obuhvaćenih istraživanjem | 280 | 100% | |
| Total number of patients | | | |

Vrednosti svih biohemijskih i sonografskih parametara, izuzev promera žumančane kese bile su niže u ispitivanoj nego u kontrolnoj grupi. Opseg srednjih vrednosti HCG-a kretao se u domenu $X \pm SD = 35,35 \pm 12,59$ mIU/ml u ispitivanoj grupi a prosečne vrednosti ovog hormona bile su za 27,17% niže u ovoj grupi u odnosu na kontrolnu gde se opseg srednjih vrednosti kretao između $X \pm SD = 48,54 \pm 7,76$ mIU/ml (Tabela 2).

Vrednosti estradiola (E2) bile su u intervalu od $X \pm SD = 347,09 \pm 168,67$ pg/ml i za 39,17% bile su niže u odnosu na kontrolnu grupu gde su se prosečne vrednosti E2 kretale u opsegu od $X \pm SD = 570,61 \pm 178,83$ pg/ml (Tabela 2). Niske vrednosti estrogena u ispitivanoj grupi bile su praćene i nižim vrednostima PRG. Srednje vrednosti ovog steroida kretale su se između $X \pm SD = 105,81 \pm 42,35$ ng/ml, dok su se u kontrolnoj grupi kretale u intervalu od $X \pm SD = 160,38 \pm 48,15$ ng/ml, što je za 34,15% niže. Vrednosti PRL bile su takođe nešto niže u

Tabela 2. Kretanje deskriptivnih statističkih parametara

Table 2. Descriptive statistical parameters

| Podgrupe | HCG mIU/l | E2 pg/ml | PRG ng/ml | PRL mIU/ml | MSD mm | CRL mm | SV mm | Tr mmf | STP (otk/min) |
|---|-----------|----------|-----------|------------|--------|--------|-------|--------|---------------|
| Prva trudnoća/First pregn. | | | | | | | | | |
| X | 39,76 | 378,02 | 104,80 | 34,90 | 40,72 | 30,47 | 3,06 | 10,12 | 145 |
| SD | 12,32 | 170,57 | 24,84 | 6,83 | 1,27 | 1,02 | 0,26 | 0,68 | 8,57 |
| Ranije 1 ab/Previous 1 ab. | | | | | | | | | |
| X | 32,46 | 325,09 | 109,52 | 30,02 | 51,16 | 31,52 | 3,33 | 12,12 | 155 |
| SD | 12,61 | 176,99 | 53,21 | 7,45 | 1,42 | 0,60 | 0,20 | 0,80 | 5,39 |
| Ranije 2/>2 ab/previous 2/more ab. | | | | | | | | | |
| X | 33,84 | 338,17 | 103,11 | 32,27 | 27,42 | 29,43 | 3,47 | 10,27 | 138 |
| SD | 12,86 | 158,47 | 49,06 | 8,61 | 0,44 | 1,85 | 0,33 | 1,45 | 13,12 |
| Total (ispitivana grupa/ examined group) | 35,35 | 347,09 | 105,81 | 32,13 | 34,96 | 30,09 | 3,24 | 11,21 | 147 |
| SD | 12,59 | 168,67 | 42,35 | 7,63 | 19,56 | 19,32 | 0,86 | 4,04 | 37,48 |
| Kontrola/control gr. | | | | | | | | | |
| X | 48,54 | 570,61 | 160,38 | 33,98 | 40,85 | 31,14 | 3,06 | 10,15 | 148 |
| SD | 7,76 | 178,83 | 48,15 | 7,62 | 18,65 | 20,31 | 0,63 | 2,77 | 19,55 |

ispitivanoj grupi ($X \pm SD = 32,13 \pm 7,63$ mIU/ml) nego u kontrolnoj ($X \pm SD = 33,98 \pm 7,62$ mIU/ml), što je tek neznatno manje (5,5%).

Analiza sonografskih parametara pokazuje da su srednje vrednosti promera gestacijskog meška (MSD) niže u ispitivanoj grupi ($X \pm SD = 34,96 \pm 19,56$ mm) za oko 14,41% u odnosu na kontrolnu grupu ($X \pm SD = 40,85 \pm 18,65$ mm), a slično je i sa srednjim vrednostima CRL-a, koje su u ispitivanoj grupi u intervalu između $X \pm SD = 30,09 \pm 19,32$ mm, što je za 3,34% manje u odnosu na kontrolnu grupu ($X \pm SD = 31,14 \pm 20,31$ mm). Srednji promer žumančane kese bio je nešto veći ($X \pm SD = 3,24 \pm 0,86$ mm) u ispitivanoj u odnosu na kontrolnu grupu ($X \pm SD = 3,06 \pm 0,63$ mm), što je za 5,55% više. Razlike u srednjim vrednostima debljine trofoblata, kao i broju srčanih otkucaja ploda u minuti bile su minimalne (Tabela 2).

Kada su analizirane razlike unutar podgrupa, pokazalo se da su vrednosti HCG-a i E2 veće kod pacijentkinja koje ranije nisu imale spontanih prekida trudnoće, kao i da su vrednosti PRL kod ovih pacijentkinja nešto više. Vrednosti PRG bile su praktično bez razlika, sa manjim varijacijama, u podgrupama ispitivane grupe, odnosno u sve 3 podgrupe bile su snižene u odnosu na kontrolu. Analiza sonografskih parametara unutar podgrupa ne pokazuje identičnu tendenciju kretanja, ali ovo odstupanje delom je uslovljeno i razlikama u starosti gestacije. Ipak, najniže vrednosti srednjeg promera gestacijske kese (MSD), veličine embriona (CRL) i srčane aktivnosti ploda zabeležene su u podgrupi pacijentkinja sa ponavljanim spontanom pobačaji-

ma. Kod ovih pacijentkinja i promer žumančane kese bio je neznatno viši (Tabela 2).

Analiza statističke značajnosti Studentovim T-testom (na osnovu srednjih vrednosti i standardne greške) između ispitivane i kontrolne grupe pokazala je da su jedino razlike u nivou estradiola i srednje vrednosti debljine trofoblata statistički značajne (u oba slučaja $p < 0,05$). Kada je testirana varijansa između podgrupa, F testom, pokazalo se da su statistički značajne razlike u nivou horionskog gonadotropina ($p < 0,005$), srednjeg promera gestacijske kese (MSD) i veličine embriona (CRL). U oba poslednja slučaja statistička značajnost je nivoa $p < 0,05$. Testiranje razlika u odnosu na standardnu devijaciju pokazalo je statistički značajnim razlike u nivou: horionskog gonadotropina, estradiola, progesterona (u sva 3 slučaja $p < 0,005$), srednjeg promera gestacijskog meška i veličine embriona ($p < 0,05$), kao što se vidi iz Tabele 3.

Kao što se vidi iz Tabela 4 i 5 između analiziranih hormona i sonografskih parametara postoji međusobna zavisnost. Horionski gonadotropni hormon stimuliše sintezu progesterona u corpusu luteum i sinciotrofoblastu i preko njega, ali i direktno utiče na promer gestacijskog meška ($p < 0,01$), veličinu embriona ($p < 0,05$), formiranje *saccusa vitelinuma* ($p < 0,001$) i stimuliše trofoblastnu invaziju ($p < 0,001$). On je stoga glavni promotor i regulator embrionalnog rasta.

Nivo estradiola regulisan je nivoom prolaktina, koji stimuliše njegovu produkciju ($p < 0,05$). Nivo prolaktina stoji u pozitivnoj korelaciji sa veličinom embriona ($p < 0,05$), kao što se vidi iz Tabele 5.

Tabela 3. Ispitivanje statističke značajnosti razlika između ispitivane i kontrolne grupe

Table 3. Evaluation of statistical significance between examined and control group

| Vrsta testa/Test type | HCG | E2 | PRG | PRL | MSD | CRL | SV | Trf | STP |
|-----------------------|--------|--------|--------|------|-------|-------|-------|-------|--------|
| T test | 1,49 | 2,652 | -2,78 | 1,78 | -2,49 | 3,36 | 2,27 | 2,807 | 0,2 |
| (p vredn/p values) | | <0,05 | | | | | | <0,05 | |
| F test | 4,118 | 0,18 | 0,11 | 0,32 | 3,669 | 2,95 | 0,05 | 0,85 | 1,8 |
| (p vredn/p values) | <0,005 | | | | <0,05 | | | | |
| Z test | 3,970 | 2,912 | 3,075 | 2,06 | 2,126 | 1,610 | -0,49 | -0,22 | -0,608 |
| (p vredn/p values) | <0,005 | <0,005 | <0,005 | | <0,05 | <0,05 | | | |

Tabela 4. Regresiona i korelaciona analiza u ispitivanoj grupi
Table 4. Regression and correlation analysis in examined group

| Regres./Regression Pearson (Pearson test) | HCG | E2 | PRG | PRL | MSD | CRL | SV | Trf | STP |
|--|-------|---------------|---------------|-------------|---------------|---------------|---------------|--------------|------|
| HCG | | 3,23 | 3,02 | 5,68 (0,05) | 3,34 | 13,68 (0,005) | 6,65 (0,05) | 0,77 | 2,45 |
| E2 | -0,32 | 15,56 (0,005) | 6,24 (0,05) | 3,58 | 6,434 (0,05) | 15,58 (0,005) | 17,98 (0,001) | 5,478 (0,05) | |
| PRG | 0,37 | 0,74 | 11,08 (0,005) | 2,44 | 3,07 | 5,062 (0,05) | 14,71 (0,005) | 5,229 (0,05) | |
| PRL | 0,4 | 0,43 | 0,53 | | 14,07 (0,005) | 0,27 | 0,2 | 1,64 | 1,19 |
| MSD | 0,32 | 0,74 | 0,68 | -0,4 | 18,47 (0,005) | 14,47 (0,005) | 13,95 (0,005) | 2,92 | |
| CRL | 0,67 | 0,83 | 0,31 | 0,32 | 0,62 | 19,76 (0,001) | 18,47 (0,001) | 3,15 | |
| SV | -0,14 | -0,37 | 0,38 | -0,26 | 0,55 | 0,57 | 2,22 | 5,947 (0,05) | |
| Trf | 0,16 | 0,62 | 0,58 | -0,26 | 0,57 | 0,53 | 0,54 | | 2,07 |
| STP | 0,28 | 0,4 | -0,39 | 0,43 | 0,71 | 0,31 | 0,43 | 0,26 | |

Tabela 5. Regresiona i korelaciona analiza u kontrolnoj grupi
Table 5. Regression and correlation analysis in control group

| Regres./Regression Pearson/Pearson test | HCG | E2 | PRG | PRL | MSD | CRL | SV | Trf | STP |
|--|-------|-------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| HCG | | 0,017 | 5,136 (0,05) | 1,25 | 3,7 | 2,77 | 17,26 (0,001) | 17,74 (0,001) | 1,79 |
| E2 | -0,03 | | 0,07 | 5,409 (0,05) | 3,36 | 2,64 | 0,48 | 0,02 | 2,28 |
| PRG | 0,45 | 0,06 | | 2,72 | 7,792 (0,01) | 5,82 (0,05) | 19,87 (0,001) | 5,401 (0,05) | 1,25 |
| PRL | 0,24 | 0,46 | -0,35 | | 2,56 | 4,480 (0,05) | 2,55 | 3,1 | 0,03 |
| MSD | 0,75 | -0,16 | 0,47 | -0,35 | | 4,166 (0,05) | 3,55 | 4,381 (0,05) | 2,11 |
| CRL | 0,79 | -0,13 | 0,35 | -0,26 | 0,98 | | 2,35 | 1,33 | 4,973 (0,05) |
| SV | 0,26 | 0,46 | 0,18 | 0 | 0,57 | 0,54 | | 3,5 | 0,63 |
| Trf | 0,84 | -0,09 | 0,55 | -0,16 | 0,84 | 0,81 | 0,353 | | 8,939 (0,005) |
| STP | 0,203 | -0,03 | 0,54 | -0,25 | 0,52 | 0,36 | 0,39 | 0,585 | |

U patološkoj trudnoći, kada je signalizacija između ploda i majke narušena horionski gonadotropin umesto da stimuliše produkciju progesterona, stimuliše produkciju prolaktina ($p < 0,05$). Ovo je verovatno mehanizam putem kojeg ugroženi embrion pokušava da reguliše disbalans u signalizaciji i koriguje narušenu homeostazu. Kod ugroženih trudnoća direktni upliv horionskog gonadotropina na veličinu embriona (CRL) jače je izražen ($p < 0,005$), kao i njegov uticaj na razvoj i funkciju žumančane kese ($p < 0,05$), kao što se vidi u Tabeli 4.

Produkcija steroidnih hormona, estradiola ($p < 0,001$) i progesterona ($p < 0,001$) u patološkoj trudnoći u direktnoj je korelaciji sa prolaktinom. Estradiol tada pokazuje direktni uticaj na veličinu embriona ($p < 0,05$), dubinu trofoblastne invazije ($p < 0,001$), a utiče i na embrionalnu srčanu frekvenciju ($p < 0,05$). Karakteristično je da je jakom, ali negativnom korelacijom nivo estradiola vezan za promer žumančane kese ($p < 0,001$), te on može biti faktor koji reguliše njen prekomerni rast, koji je udružen sa nepovoljnim ishodom trudnoće. Produkcija progesterona uslovljena je nivoom prolaktina i estradiola ($p < 0,001$). On utiče pozitivno na promer žumančane kese ($p < 0,05$), dubinu invazije trofoblasta ($p < 0,05$) i srčanu akciju ploda ($p < 0,05$).

Veličina embriona, promer žumančane kese i debljina trofoblasta zavise pre svega od starosti trudnoće, odnosno promera gestacijskog meška. Ova korelacija je pozitivna ($p < 0,005$). Dubina infiltracije trofoblasta u maternalna tkiva, odnosno njegova debljina, kao i promer žumančane kese vezani

su pozitivnom korelacijom za srčanu akciju embriona ($p < 0,05$), kao što vidimo iz Tabele 5.

Diskusija

Humani horionski gonadotropin je produkt sinciotrofoblasta i predstavlja prvi embrionalni signal, koji uključuje ostale mehanizme lokalne signalizacije bitne za adheriranje i implantaciju embriona, kao i za placentaciju. Ovaj hormon na samom početku trudnoće, utiče da se ćelije citotrofoblasta diferenciraju u pravcu hormonski aktivnog sinciotrofoblasta, inhibišući u njima sposobnost za sintezu proteaza, odnosno direktno diriguje diferencijaciju trofoblasta [3]. U *corpusu luteumu*, a kasnije i u trofoblastu, on zajedno sa luteinizirajućim hormonom i prolaktinom stimuliše produkciju steroidnih hormona trudnoće, bitnih za njeno napredovanje. Direktni uticaj na produkciju progesterona prikazan je statistički značajnom korelacijom ($p < 0,05$). Horionski gonadotropni hormon stimuliše sintezu progesterona u corpusu luteumu i sinciotrofoblastu i preko njega, ali i direktno utiče na promer gestacijskog meška ($p < 0,01$), veličinu embriona ($p < 0,05$), formiranje *saccusa vitellina* ($p < 0,001$) i stimuliše trofoblastnu invaziju ($p < 0,001$). On je stoga glavni promoter i regulator embrionalnog rasta. Horionski gonadotropni hormon je značajan za prihvatanje i razvoj oplođenog koncepta, te se njegove vrednosti, prema Sunderu [5] mogu smatrati najvažnijim markerom implantacione sposobnosti blastociste.

Nivo estradiola u našem ispitivanju korelira sa nivoom prolaktina ($p < 0,05$). Vrednosti E2 u serumu

majke direktno reflektuju vrednosti IL-1, neurotrofina koji ima sistemske efekte na brojna tkiva. Ovaj neurotrofin direktno stimuliše produkciju vazodilatatornog PGE2 i PGI2 u decidui, ali ne utiče na nivo ovarijalnih prostaglandina. Smatra se da on stimuliše PG produkciju u uslovima niskih koncentracija PRG početkom trudnoće [6]. Stimulišući sintezu PG, koji deluju preko glasničkog sistema c-AMP-a i aktiviranja c-AMP zavisne PK, enzima koji je od ključnog značaja za procese celularne fuzije i formiranje mikrovila značajnih za sekretorne i transferne funkcije sinciciotrofoblasta, estradiol direktno utiče na integralne procese invazije. Estradiol pokazuje direktni uticaj na veličinu embriona ($p < 0,05$), dubinu trofoblastne invazije ($p < 0,001$), a utiče i na embrionalnu srčanu frekvenciju ($p < 0,05$). Karakteristično je da je jakom, ali negativnom korelacijom nivo estradiola vezan za promer žumančane kese ($p < 0,001$), te on može biti faktor koji reguliše njen prekomerni rast, koji je udružen sa nepovoljnim ishodom trudnoće. Osim toga estrogeni hormoni deluju preko alfa i beta receptora na jedra ćelija, putem kojih utiču na transkripciju faktora koji alterišu gene [7].

Porast koncentracije estrogena, bitan je za tonus u ćelijama glatkih mišića krvnih sudova a normalan nivo estradiola bitan je i za otvaranja kalcijum zavisnih kalijumovih kanala, što rezultira relaksacijom glatkih mišića [8] i pospešuje normalan tonus uterusa u trudnoći, vazodilataciju i adekvatno snabdevanje fetusa krvlju.

Produkcija progesterona uslovljena je nivoom horionskog gonadotropina ($p < 0,005$), prolaktina i estradiola ($p < 0,001$). On utiče pozitivno na promer žumančane kese ($p < 0,05$), dubinu invazije trofoblasta ($p < 0,05$) i srčanu akciju ploda ($p < 0,05$). Progesteron, zajedno sa estradiolom, u početnim stadijumima trudnoće učestvuje u regulaciji sinteze vazoaktivnih PG-a i utiče na sintezu gena za produkciju azotnog oksida, koji deluje kao vazomodulatorni faktor i dilatira uterusne krvne sudove [9].

Estrogensko/progesteronski odnos reguliše odnos PGE2/PGF2-alfa i odnos PGI2/TXA2. Modelirajući odnos ovih materija estrogeni i progesteron uplivišu na indukciju brojnih procesa fetomaterne membrane. Progesteron ima veliki značaj u održavanju trudnoće, jer omogućuje hipertrofiju i relaksaciju miometrija koja je neophodna za rast i napredovanje trudnoće. Istovremeno PRG deluje na tonus krvnih sudova u placentarnom koritu preko stimulacije produkcije proteina vezanog za kalcitonin gen. Primena ovog proteina u slučajevima hipertenzije rezultira regulacijom tenzije [9]. Povećavajući koncentraciju kalcitonina PRG istovremeno blokira sintezu prostaglandina. Iz ovoga se može zaključiti da je PRG bitan za normalan protok krvi u placentarnom koritu, odnosno za prehranu ploda i napredovanje trudnoće.

Delujući preko kalcijumovih kanala progesteron utiče na sva zbivanja u trudnoći, počevši od nidacije pa do porođaja [7,8,10]. Ovo je veoma važno, s

obzirom da u trudnoći postoji potpuni gubitak simpatičke, holinergičke i peptidgergičke inervacije uterusa, što dovodi do prelaska na potpuno humoralne moduse regulacije.

Mirovanje uterusa tokom trudnoće omogućuju brojni enzimski sistemi koji blokiraju kontraktilne agense. To su enkefalinaza (koja inaktivira endotelin-1), oksitokinaza i prostaglandin dehidrogenaza [11,12,13]. Nivo ovih enzima u trudnoći stalno je povišen do pred porođaj. Endogeni inhibitor uterušnih kontrakcija je upravo PRG, koji podiže nivo ovih enzima. Njegov prirodni antagonist je kortizol. Snižene vrednosti progesterona u trudnoći ukazuju na mogućnost spontanog pobačaja, mada ne postoji tačno iskazana "kritična granica", niti korelacija sa gestacijskom starošću.

Produkcija steroidnih hormona, estradiola ($p < 0,001$) i progesterona ($p < 0,001$) u patološkoj trudnoći u direktnoj je korelaciji sa prolaktinom. Sniženi nivo PRL kod pacijentkinja sa simptomima spontanog pobačaja verovatno je posledica blokade PRL receptora od strane PRG, a rezultat je deficit sinteze hCG-a i placentarnih steroida. Postavlja se pitanje zbog čega se u ponavljanim spontanim pobačajima odmah uključuje ovaj drugi mehanizam. Moguće objašnjenje je verovatno imunološke prirode, pri čemu verovatno faktori celularnog imuniteta u samom početku trudnoće blokiraju receptorske mehanizme.

Prolaktin je jedan od najvažnijih imunoregulatornih hormona trudnoće. Receptori za prolaktin su u stvari heterogeni citokinski receptori i oni direktno stimulišu produkciju faktora rasta u embrionalnim i materalnim tkivima [14,15,16]. Osim toga, prolaktinu se pridaje uloga u regulaciji saliniteta tečnosti ekstraembrionalnog celoma, a preko interleukina-1 (IL-1) ovaj hormon stimuliše produkciju prostaglandina, čija je uloga u procesu razvoja fetomateralnih veza velika [13]. Aktivacija gena za sintezu prolaktina u stromalnim ćelijama *decidue* posledica je početka sinteze progesterona u ćelijama *corpusa lueuma* pod dejstvom horionskog gonadotropina [1]. Broj receptora za prolaktin raste u trudnoći sa razvojem imunokompetencije. Snižene serumske vrednosti prolaktina kod pacijentkinja sa simptomima pobačaja dovode do izostanka imunoregulatornih mehanizama u patološkoj trudnoći, što rezultira odbacivanjem koncepta.

Odstupanje sonografskih parametara, promera gestacijskog meška i veličine embriona u prvom trimestru, u odnosu na aktuelne vrednosti za datu gestacijsku starost trudnoće, kao i fetalna bradikardija (ispod 90/min.), znak su embrionalnog zaostajanja u rastu i njegove ugroženosti. Najčešće se trudnoće završavaju spontanom prekidom ako je embrion manji od 5 mm u promeru, ili kada zaostaje više od 7 dana (prema sonografskim merama, a pri urednom menstrualnom ciklusu žene) u odnosu na vrednost koju bi trebalo da ima prema trajanju amenoreje. Analiziranje biohemijskih i sonografskih parametara u ranoj trudnoći nam stoga može

ukazati na poremećaje koji su prisutni u fetomater-
nalnoj homeostazi.

Zaključak

Nivo hormona značajno utiče na promene sono-
grafskih parametara trudnoće, kao što pokazuje ovo
ispitivanje. U normalnoj trudnoći nivo horionskog
gonadotropina, progesterona i estradiola utiču na

promer gestacijskog meška, veličinu embriona, du-
binu trofoblastne invazije i formiranje i funkciju žu-
mančane kese, te direktno deluju i na srčanu akciju
ploda. U patološkoj trudnoći nivo steroidnih hor-
mona uslovljen je nivoom prolaktina, koji je odgo-
voran za imunokompetenciju u trudnoći, pa su
njegove snižene vrednosti kod ponavljanih spon-
tanih pobačaja razlog sniženih vrednosti steroidnih
hormona.

Literatura

1. Sauerbrei EE, Nguyen KT, Nolan RL. A practical guide
to ultrasound in obstetrics and gynecology. 2nd ed. Philadel-
phia: Lippincott; 1998. p. 146-238.

2. Deaton JL, Honore GM, Huffman CS, Bauguess P. Early
transvaginal ultrasound following an accurately dated preg-
nancy: the importance of finding a yolk sac or fetal heart mo-
tion. Hum Reprod 1997;12:2820-3.

3. Kliman HJ. Trophoblast to human placenta. In: Knobil E,
Neill JD eds: Encyclopedia of reproduction. Vol 4. San Diego:
Academic Press; 1999. p 834-46.

4. Harper MJ. The implantation window. Baillieres Clin
Obstet Gynaecol 1992;6:351-71.

5. Sunder S, Lenton EA. Endocrinology of the peri-implan-
tation period. In: Tindall B, ed. Best practice and research in
obstetrics and gynecology. Philadelphia: Lippincott; 2001;14
(6):789-800.

6. Nothnick WB, Pate JL. Interleukin-1 beta is a potent
stimulator of prostaglandin synthesis in bovine luteal cells. Biol
Reprod 1997;43:898-903.

7. Fuch F, Klopper A. Endocrinology of pregnancy. Phila-
delphia: Harper Row Publishers; 1983.

8. Riemer RK, MA Heyman. Regulation of uterine smooth
muscle function during gestation [review]. Pediatr Res 1998;
44(5).

9. Gangula PRR, Wimalawansa SJ, Yallampalli C. Proge-
sterone up-regulates vasodilator effects of calcitonin gene

related peptide in Ng-nitro-L-arginine methyl ester induced hy-
pertension. Am J Obstet Gynecol 1997;176(4):1032-4.

10. Cowchock S, Reece EA. Do low-risk pregnant women
with antiphospholipid antibodies need to be treated? Am J Ob-
stet Gynecol 1997;176(5):1099-100.

11. Kliman HJ. Behind every baby is a healthy placenta.
Obgyn.net.publications

12. Faxen M, Nisell H, Kublickiene KR. Altered gene ex-
pression of endothelin A and endothelin B receptors, but not en-
dotelin I, in myometrium and placenta, from pregnancies
complicated by preeclampsia. Arch Gynecol Obstet 2000;
264(3):143-9.

13. Pate FA, Clifton VL, Chwalisz K, Challis JR. Steroid
regulation of prostaglandin dehydrogenase activity and expres-
sion in human placenta and chorio-decidua in relation to labour.
J Clin Endocrinol Metab 1999;84(1):291-9.

14. Production of prolactin by human decidual tissue (edito-
rial). Res Reprod 1981;13 (2):1-2.

15. Kase NG, Weingold AB, ed. Principles and practise of
clinical gynecology. NY: Churchill Livingstone; 1994. p. 355-
69 i 385-404.

16. Schuler LA, Lu JC, Brockman JL. Prolactin receptor
heterogeneity: Processing and signaling of the long and short
isoforms during development. Biochem Soc Trans 2001;29:
52-6.

Summary

Introduction

The aim of this study was to examine interconnections between
changes in serum levels of biochemical parameters during preg-
nancy and sonographic parameters relevant for evaluation of
early pregnancy.

Material and methods

We analyzed serum levels of human chorionic gonadotropin
(hCG), estradiol (E2), progesterone (PRG) and prolactin (PRL)
using ELISA method, in cases of complicated pregnancies with
symptoms of imminent miscarriage, and in patients with uncom-
plicated pregnancies. We evaluated their impact on mean gesta-
tional sac diameter (MSD), crown-rump length (CRL), inner
diameter of the vitelline sac (SV), trophoblast (Trf) thickness
and embryonic heart rate (STP). All results were correlated us-
ing Pearson's test and regression.

Key words: Fetal Development; Ultrasonography, Prenatal; Biological Markers; Abortion, Spontaneous

Results

Changes in biochemical parameters of pregnancy correlate sig-
nificantly with dimensions of analyzed sonographic parameters.

Discussion

Levels of chorionic gonadotropin affect production of ovarian
and placental steroidogenesis. Interrelations were also discus-
sed.

Conclusion

Changes in biochemical values of pregnancy hormones affect
dimensions of analyzed sonographic parameters. During un-
complicated pregnancy, levels of chorionic gonadotropin, pro-
gesterone and estradiol affect mean gestation-sac diameter,
embryo length, depth of trophoblast invasion and formation and
function of vitelline sac, and thus they alter the embryonic heart
rate.

Rad je primljen 1. III 2002.

Prihvaćen za štampu 29. III 2002.

BIBLID.0025-8105:(2003):LVI:1-2:63-68.