

# Usporedba stupnja ultrazvukom procijenjene zrelosti posteljice s oksigenacijom posteljice mjerenom NIRS metodom u terminskim trudnoćama

---

**Bakotin Jakovac, Marinela**

**Scientific master's theses / Magistarski rad**

**2012**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:697673>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-05**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



Sveučilište u Splitu  
Medicinski fakultet

**Marinela Bakotin Jakovac, dr. med.**

**USPOREDBA STUPNJA ULTRAZVUKOM PROCIJENJENE  
ZRELOSTI POSTELJICE S OKSIGENACIJOM POSTELJICE  
MJERENOM NIRS METODOM U TERMINSKIM TRUDNOĆAMA**

**MAGISTARSKI RAD**

Split, 2012.

Sveučilište u Splitu

Medicinski fakultet

**Marinela Bakotin Jakovac, dr. med.**

**USPOREDBA STUPNJA ULTRAZVUKOM PROCIJENJENE ZRELOSTI  
POSTELJICE S OKSIGENACIJOM POSTELJICE MJERENOM  
NIRS METODOM U TERMINSKIM TRUDNOĆAMA**

MAGISTARSKI RAD

Split, 2012.

Rad je izrađen u Klinici za ženske bolesti i porode u KBC Split.

Mentor: doc. dr. sc. Damir Roje

#### ZAHVALE:

Zahvaljujem svima koji su mi pomogli, bez njihove pomoći i velikodušnosti ne bi bilo ovog istraživanja.

Zahvaljujem svom mentoru doc. dr. sc. Damiru Roji za pomoć, vođenje i potporu u vrijeme izrade i pisanja ovog rada.

Također zahvaljujem svom kolegi i prijatelju doc. dr. sc. Ivanu Paladi na ideji, podršci i savjetima te prof. dr. sc. Željku Dujiću na ukazanom povjerenju.

Hvala svim ispitanicama na sudjelovanju, kolegama i medicinskim sestrama sa Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Split na pomoći pri izradi ovog istraživanja.

Posebno zahvaljujem svojoj obitelji na strpljenju i razumijevanju, a ovaj rad posvećujem kćerkama Tei i Karmen i suprugu Marinu koji su moja zvijezda vodilja!

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Razvoj posteljice.....	1
1.2. Građa posteljice .....	4
1.3. Uteroplacentarna cirkulacija .....	6
1.3.1. Fetalni krvotok.....	6
1.3.2. Maternalna cirkulacija .....	7
1.4. Funkcije posteljice .....	8
1.4.1. Prehrambena funkcija posteljice.....	8
1.4.2. Endokrinološka funkcija posteljice .....	9
1.4.3. Imunološka funkcija posteljice .....	10
1.4.4. Respiracijska funkcija posteljice .....	11
1.5. Metode nadzora funkcija posteljice.....	12
1.5.1. Metode nadzora prehrambene funkcije posteljice .....	12
1.5.2. Metode nadzora endokrinološke funkcije posteljice.....	13
1.5.3. Metode nadzora imunološke funkcije posteljice.....	13
1.5.4. Metode nadzora respiracijske funkcije posteljice .....	13
1.6. Maturacija posteljice.....	15
1.7. Nove metode u nadzoru respiracijske funkcije posteljice .....	18
1.7.1. 4D UZV .....	18
1.7.2. Funkcionalna magnetska rezonanca.....	18
1.7.3. Spektroskopija zrakama koje su frekvencijom bliske infracrvenim - NIRS.....	18

2. CILJ I HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA .....	21
3. MATERIJALI I METODE ISTRAŽIVANJA .....	22
3.1. Etička pitanja .....	22
3.2. Ispitanice.....	22
3.3. Metode .....	23
3.4. Analiza i prikupljanje podataka .....	27
3.5. Statistička analiza podataka .....	28
4. REZULTATI .....	29
5. RASPRAVA.....	38
6. ZAKLJUČAK.....	47
7. SAŽETAK .....	48
8. SUMMARY.....	50
9. LITERATURA .....	52
10. ŽIVOTOPIS .....	60

## **POPIS KRATICA**

AC – (Abdomen circumference) - opseg trbuha

ASC – (Amnioscopy) - amnioskopija

ACMRI – (Arteria cerebri media resistance index) - indeks otpora srednje moždane arterije

AFI – (Amniotic fluid index) - indeks plodove vode

AURI – (Arteria umbilicalis resistance index) - indeks otpora pupčane arterije

BPD – (Bi-parietal diameter ) - biparijetalni dijametar

CTB – (Cytotrophoblast ) – citotrofoblast

InCTB – intersticijski trofoblast

EnCTB – endovaskularni trofoblast

CO<sub>2</sub> – (Carbon dioxide) - ugljikov dioksid

CTG – (Cardiotocography) - kardiokografija

EFW – (Estimated fetal weight) - procjena težine fetusa

EGF – (Epidermal growth factor) - epidermalni čimbenik rasta

engl. – engleski

FL – (Fetal length ) - duljina bedrene kosti

GLUT transporter – (Glucose transporter) - glukoza transporter

HbO<sub>2</sub> - (Oxyhemoglobin) - Oksihemoglobin

HHb – (Deoxyhemoglobin) - Deoksihemoglobin

HPL – (Human placental lactogen) - humani laktogen posteljice

HC – ( Head circumference) - opseg glave

HR – ( Heart rate ) - srčana frekvencija

IVS – (Intervillous space) - intervillozni prostor

IUZR – intrauterini zastoj rasta

KBC – Klinički bolnički centar

lat. – latinski

MAP – (Mean arterial pressure) - srednji arterijski tlak

NIRS – (Near infrared spectroscopy) - spektroskopija zrakama koje su frekvencijom bliske infracrvenim

O<sub>2</sub> – (Oxygen) - kisik

PDGF – (Platelet-derived growth factor) - trombocitni čimbenik rasta

PIBF – (Progesterone induced blocking factor) - blokirajući čimbenik induciran progesteronom

RI – (Resistance index) - indeks otpora

NGF – (Nerve growth factor) - živčani čimbenik rasta

SV – (Stroke volume) - udarni volumen

STAN – (ST waveform analysis) - analiza ST spojnice fetalnog elektrokardiograma

TOI – (Tissue oxygen index) - indeks oksigenacije tkiva

UZV – ultrazvuk

3D UZV – trodimenzionalni ultrazvuk

4D UZV – četverodimezionalni ultrazvuk



# 1. UVOD

## 1.1. Razvoj posteljice

Ljudska posteljica (grč. *plakuos* – pogača) jedinstveni je i privremeni organ građen od tkiva majke i fetusa povezanih u funkcionalnu cjelinu. Omogućava primanje kisika i ostalih tvari potrebnih za razvoj fetusa, eliminaciju otpadnih tvari te stvara hormonske, imunološke i ostale preduvjete neophodne za održavanje i razvoj trudnoće. Razvoj posteljice počinje u trenutku početka apozicije blastociste na endometriju, oko šestog dana nakon začeća. U tom trenutku po prvi put se razlikuje trofoblast od embrioblasta. Trofoblast je vanjski, jednoslojni stanični pokrov. Embrioblast predstavlja unutarnju nakupinu pluripotentnih stanica koje se kasnije diferenciraju u različite vrste tkiva i organa fetusa. Blastocista je u trenutku implantacije okrenuta embrionalnim polom prema površini endometrija. Dio trofoblasta koji se priljubljuje uz sluznicu i poslije je invadira pokazuje pojačanu proliferaciju stanica (1).

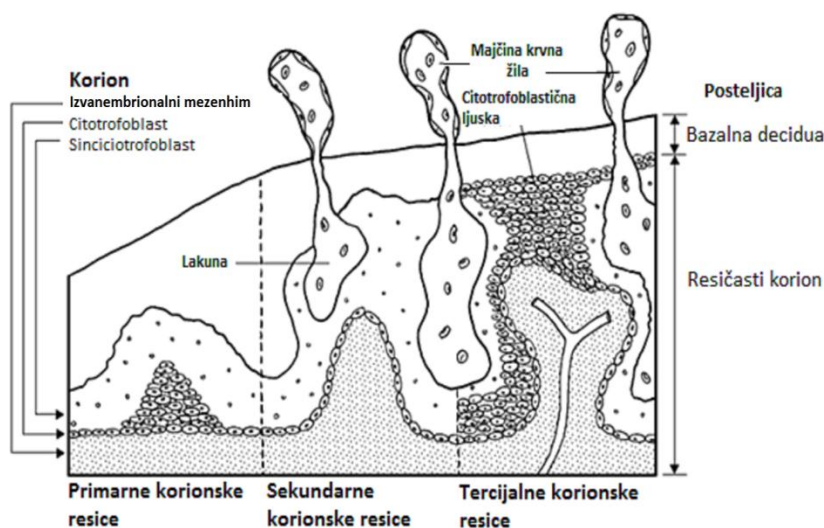
Od trenutka implantacije trofoblast se dalje diferencira u dva sloja: vanjski, multinuklearni sinciciotrofoblast i unutrašnji mononuklearni citotrofoblast. Od šestog do devetog dana razvoja na embrionalnom polu blastociste, unutar sinciciotrofoblasta, nastaju brojne šupljine (lakune). Sinciciotrofoblast urasta u kapilare i venule endometrija koji se nalazi u blizini. Spajanjem lakuna unutar sinciciotrofoblasta s kapilarama endometrija nastaju sinusoide. Majčina krv prodire u sustav lakunarnih prostora erodiranjem sinusoida, te oblikuje primitivnu uteroplacentnu cirkulaciju (2).

Stanice citotrofoblasta već u stadiju blastociste (4. dan nakon začeća) su izdvojena stanična linija koja više nema sposobnost stvaranja tkiva samog embrija. Ove stanice su predodređene biti temeljne stanične funkcionalne jedinice posteljice (3).

Postoje tri vrste citotrofoblasta:

1. Vilozni citotrofoblast
2. Ekstravilozni citotrofoblast
3. Nediferencirani citotrofoblast

1. Invazijom viloznog citotrofoblasta iz korionske ploče u sinciciotrofoblast nastaju **primarne resice**. U njima vanjski sloj sinciciotrofoblasta degenerira i zamjenjuje se fibrinoidom. **Sekundarne resice** nastaju, petnaestog dana po začeću, prodiranjem izvanembrionalnog mezenhima u primarne korionske resice.



### Slika 1. Razvoj primarnih, sekundarnih i tercijskih posteljičnih resica

Stanice mezenhima unutar resica počinju se diferencirati i stvarati krvne kapilare oblikujući arterijsko-vensku mrežu što se završava oko dvadesetog dana nakon začeća. Resice sada zovemo **tercijarnima** (Slika1). Krvne žile u resicama uskoro se spajaju sa srcem embrija preko žila koje nastaju iz korionskog mezenhima i embrionalnog drška. Na kraju trećeg tjedna krv embrija cirkulira kapilarama unutar resica (2).

2. Ekstravilozni citotrofoblasti su pokretne nepolarizirane stanice čija je osnovna funkcija invazija maternalnih tkiva. Postoje tri podvrste ekstraviloznog trofoblasta, a to su: intersticijski citotrofoblast (InCTB), endovaskularni citotrofoblast (EnCTB) i citotrofoblast koji gradi stanične stupiće. InCTB su stanice koje fenotipski podsjećaju na fibroblaste endometrija. Nalaze se rasute u intersticiju decidue i stvaraju omotače oko arteriola decidue. Kada penetriraju stijenke arteriola, inCTB se transformiraju u stanice koje su slične endotelnim stanicama (endovaskularni CTB). EnCTB vrši intraluminalnu retrogradnu invaziju i intersticijalnu invaziju i destrukciju stijenke arteriole (3).

3. Nediferencirani trofoblast predstavlja trofoblast bazalne ploče.

Intermedijarni trofoblast je zadužen za proces fiziološke transformacije krvnih žila endometrija (spiralne arterije) i dijela miometrija (distalna trećina radijalnih arterija). Postupak fiziološke transformacije spiralnih arterija osiguran je aktivacijom apoptoze (4). Kroz dva vala, koncem prvog i početkom drugog tromjesečja trudnoće, intermedijarni trofoblast urasta u lumen krvnih žila. Erodiranjem njihovih stijenki mijenja im strukturu, a oblik prevodi u sinusoidalnu, ljevkastu formu. Rezultat je gubitak mišićnih i elastičnih elemenata stijenke i zamjena fibrinoidnim materijalom. Istovremeno s prodorom intermedijarnog trofoblasta u miometralne dijelove spiralnih arteriola, dolazi do prodora endovaskularnog trofoblasta u lumene tih žila. Invadirajući endotel i mišićni sloj s unutarnje strane i istovremeno stvarajući rahle intravaskularne čepove, u početku trudnoće sprječava nagli prodor krvi u tek stvorene intervilozne prostore (5).

Smisao postupka fiziološke transformacije je usporavanje toka krvi koja tzv. "jet cirkulacijom po Borellu" u mlazu, laminarnim tokom i velikom brzinom napušta spiralnu arteriju. Po završetku procesa pretvorbe struja krvi se znatno usporava, turbulentni tok zamjenjuje laminarni, a snažni pulsni udari krvnog vala u sistoli prevode u nježno oplahivanje trofoblastnih resica (6).

## 1.2. Građa posteljice

Makroskopski, posteljica se dijeli na:

1. Maternalna strana – bazalna ploča građena od kotiledona i interlobularnih septa (Slika 2).
2. Fetalna strana – glatki sloj koriona i amniona s razgranatim ograncima dviju pupčanih arterija i jedne pupčane vene (Slika 3).



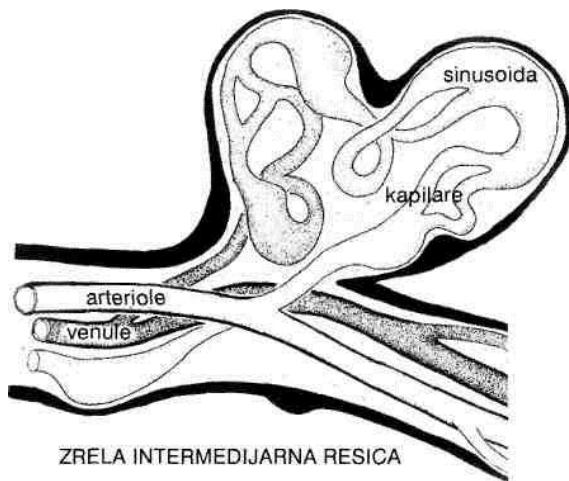
**Slika 2. Maternalna strana posteljice**    **Slika 3. Fetalna strana posteljice**

Bazalna ploča zrele posteljice posjeduje 10 - 20 blago izbočenih polja zvanih kotiledoni odnosno režnjevi ili lobusi. Oni su međusobno nepotpuno odijeljeni vezivnim pregradama – interlobularna septa. Kotiledon se sastoji od četiri do pet režnjića ili lobulusa, svakog sa svojim deblom i resicama prvog reda koje se dalje granaju (7).

Pojedinom režnjiću odgovara jedna spiralna arterija koja se otvara u njegovoj sredini. Iz spiralnih arterija istisnuta krv ponire prema korionskoj ploči sredinom resice pa periferijom kola prema pregradama i vraća se u majčin optok krvi kroz venske otvore. Uz pomoć sidrenih resica volumen interviloznog prostora (IVS) se može regulirati. Sidrene resice su resice stabilnosti koje povezuju bazalnu i korionsku ploču. U svojim zidovima sadrže miofibroblaste koji su postavljeni paralelno s longitudinalnom osi resica. Kontrakcijom tih mišićnih stanica

skraćuju se resice što smanjuje volumen IVS-a i povećava otpor cirkulaciji krvi u njemu (8). Tako kontrolu protoka majčine krvi kroz IVS jednim dijelom preuzima fetus, s obzirom na to da su majčine krvne žile posteljice fiziološkom transformacijom izgubile sposobnost regulacije protoka (9).

Korionsku ploču čine resice trofoblasta u svojoj pravilnoj organizaciji. U svakom se režnjiću prosječno četiri resice prvog reda granaju na dvanaest resica drugog reda koje se dalje granaju na terminalne ili završne resice. Terminalne resice završni su ogranci pojedinog stabla resica (Slika 4). Njihov periferni dio u obliku bulbusa sadržava dilatirane kapilare (sinusoide) čiji promjer može doseći do 40 mikrometara. Izuzetno velik stupanj prokrvljenosti i minimalna udaljenost dvaju krvotoka čine ovaj tip resica najpogodnijim mjestom za izmjenu tvari između majke i fetusa. Terminalne resice čine 30 - 40% ukupnog volumena resičnoga stabla (10).



**Slika 4. Terminalna resica**

Napredovanjem trudnoće IVS se neprekidno povećava, a osnovne resice se granaju. U početku trudnoće terminalna resica je građena od endotela kapilare, veziva resice, bazalne membrana resice, sloja stanica citotrofoblasta i sinciotrofoblasta. Kako bi odgovorila sve većim potrebama ploda, uteroplacentarna membrana površinom se širi i strukturno mijenja. Napredovanjem trudnoće postaje sve tanja što je rezultat sljedećih promjena: reduciranje sinciotrofoblasta, mjestimični gubitak kompletnog sloja citotrofoblasta i smanjenje količine strome resice.

Definiranjem posteljice u prvom dijelu trudnoće debljina hemokorijalne membrane je oko 20  $\mu\text{m}$ , a u terminu 4 - 5  $\mu\text{m}$ . Navedenim promjenama endotel kapilare terminalne resice odijeljen je od IVS-a samo bazalnom membranom i stanjenim trofoblastom čime je ostvaren gotovo neposredan kontakt krvotoka trudnice i fetusa (11).

### **1.3. Uteroplacentarna cirkulacija**

Placentacija je proces uspostave i približavanja dvaju komplementarnih krvotoka međusobno povezanih/odijeljenih IVS-om (11):

#### **1.3.1. Fetalni krvotok**

Fetalna cirkulacija započinje kapilarama u terminalnim resicama koje se povezuju u pupčanu venu. Krv iz pupčane vene većim dijelom ide preko venoznog duktusa ( lat. *ductus venosus Arantii*) direktno u donju šuplju venu. Manji dio indirektno, preko portalnog krvotoka, prije toga odlazi u jetru. Prolaskom kroz jetru potroši se dio kisika pa ovim putem u donju šuplju venu dolazi slabije oksigenirana krv. Zahvaljujući strukturi na ušću velikih krvnih žila, koja slični zalisku i ovisno iz kojeg smjera dolazi, krv koja se ulijeva u donju šuplju venu ostaje odijeljena na bolje i lošije oksigenirani tok. Tako kroz stražnji dio donje šuplje vene cirkulira krv koja dolazi direktno iz pupčane vene, a prednjim dijelom slabije

oksigenirana krv iz fetalne jetre. Ulaskom u desni atrij struja krvi udara u cristu dividens. Taj greben bolje oksigeniranu krv iz stražnjeg dijela donje šuplje vene usmjerava preko ovalnog otvora u lijevi atrij. Bolje oksigenirana krv opskrbljuje vitalne organe. Lošije oksigeniranu krv crista dividens usmjerava prema trikuspidalnom ušću i preko desnog ventrikula u plućnu cirkulaciju odakle se plućnim venama i arterijskim duktusom (lat. *ductus arteriosus Botali*) pridružuje sistemskoj cirkulaciji. Krv iz aorte preko ilijakalnih krvnih žila dolazi u pupčane arterije koje ulaze u sastav pupkovine i krv vraćaju u posteljicu (12).

### 1.3.2. Maternalna cirkulacija:

Krv teče prema maternici kroz maternične arterije koje su grane unutarnje ilijačne arterije. Pristupaju maternici obostrano s lateralne strane u području istmusa i daju silaznu granu prema vratu maternice i uzlaznu granu koja se penje sve do rogova. Iz uzlazne grane izlaze lučne arterije koje lijevo i desno komuniciraju jedna s drugom i stvaraju "prstenove" oko maternice. Iz njih okomito prema endometriju polaze radijalne arterije koje ulaskom u unutarnju trećinu miometrija postaju bazilarne arterije. One se ne granaju, nego direktno prelaze u spiralne arterije tako da im je broj jednak. Jedna maternična arterija daje osam lučnih, a svaka od njih osam radijalnih arterija. Iz njih polazi oko 200 bazilarnih koje završavaju s jednakim brojem spiralnih arterija. Od tog broja otprilike dvije trećine ulazi u sastav posteljice. Jedinstveno je za ljudsku vrstu da spiralne arterije predstavljaju najdistalniji dio maternalne cirkulacije s obzirom na to da kapilarni bazen izostaje. IVS se u formiranoj posteljici ponaša kao kapilarni bazen. Veličina protoka krvi na majčinoj strani posteljice raste tijekom trudnoće od 50 mL u minuti u 10. tjednu do 600 mL u minuti u terminu. Udio majčina minutnog volumena koji prolaskom kroz arterije maternice dolazi do IVS-a povećava se tijekom trudnoće i u terminu iznosi 20 - 25% (13).

IVS zrele posteljice sadržava otprilike 150 mL krvi koja se potpuno izmijeni tri do četiri puta u minuti. Nakon što napusti spiralne arterije, majčina krv prolazi kroz IVS oplahujući izravno

površinu resica. Arterijsko ušće obično je smješteno u blizini središta pojedinog resičnog stabla. Široki venski otvori na bazalnoj ploči smješteni su oko periferije resičnih stabala tako da krv odlazi sa 75 - 175 vena (10).

#### **1.4. Funkcije posteljice**

Posteljica je organ čije postojanje trajanjem odgovara trajanju trudnoće, ali je osposobljena za obavljanje čitavog niza funkcija:

##### **1.4.1. Prehrambena funkcija posteljice**

Hemokorionska membrana je polupropusna membrana; selektivno propušta neke tvari, a za neke druge je nepropusna. Prijenos kroz posteljicu uključuje kretanje plinova, hranjivih tvari, otpadnih produkata, lijekova i raznih drugih tvari. Povećava se trajanjem trudnoće zahvaljujući promjenama u površini hemokorijalne membrane i njenoj građi te povećanju fetalnog i majčinog protoka krvi. Materno - fetalni prijelaz obavlja se na pet načina:

- Jednostavna difuzija - molekule prolaze kroz posteljicu pasivno, bez uporabe energije. Smjer kretanja kroz posteljicu ovisan je o razlici koncentracije neke tvari s obje strane, tj. između majčine i fetalne krvi. Difuzija je najvažniji mehanizam prijenosa tvari kroz posteljicu. Jednostavna difuzija je ograničena na manje molekule koje mogu proći kroz pore što se nalaze na staničnoj membrani (15).
  
- Olakšana difuzija - prijenos tvari kroz posteljičnu membranu posredovanjem bjelančevina nosača. Prijenos se odvija iz područja više prema području niže koncentracije, bez potroška energije (15). Glukoza (razina u fetalnoj krvi iznosi 70 - 80% majčinih vrijednosti) prolazi kroz posteljicu olakšanom difuzijom uz pomoć GLUT transportera (engl. *glucosae transporters*) u hemokorijalnoj membrani. Njihov zadatak je regulirati brzinu prijenosa u situacijama naglih promjena koncentracije glukoze u krvi majke (14).



- Aktivni prijenos - koristi se o energiji ovisnim nosačima za prijenos tvari protiv koncentracijskog ili elektrokemijskoga gradijenta. Aminokiseline, u vodi topljivi vitamini, kalcij, željezo i jod prolaze kroz posteljicu aktivnim prijenosom (15).
- Pinocitoza i endocitoza - su mehanizmi kojima stanice trofoblasta obuhvaćaju kapljice majčine plazme (pinocitoza) ili solidne tvari (endocitoza) i uvlače ih u svoju citoplazmu. Tvari u majčinoj plazmi, kao što su globulini, fosfolipidi, lipoproteini i protutijela, na taj se način prenose do fetalne krvi ili razgrađuju unutar posteljice (15).

#### 1.4.2. Endokrinološka funkcija posteljice

Endokrine aktivnosti posteljice važne su za održavanje trudnoće i metaboličke prilagodbe u majci i fetusu. Posteljica kao endokrini organ stvara hormone svojstvene trudnoći, a najvažniji su: ljudski korionski gonadotropin (HCG), ljudski korionski somatotropin (HPL) i steroidni hormoni (estrogen i progesteron) (16). Posteljica proizvodi i hormone slične hipofiznima (placentni kortikotropin, ljudski korionski tireotropin, hormon koji stimulira melanocyte i  $\beta$ -endorfin), hormone slične hipotalamičnim čimbenicima oslobađanja (ljudski korionski somatostatin i čimbenik koji oslobađa kortikotropin) te crijevne hormone (gastrin i vazoaktivni intestinalni peptid). Posteljica stvara i raznolike peptidne čimbenike rasta kao što su epidermalni čimbenik rasta (EGF), živčani čimbenik rasta (NGF), trombocitni čimbenik rasta (PDGF), koštani čimbenik rasta i inzulinu sličan čimbenik rasta I (somatomedin) i II. Neki su hormoni isključivo proizvod same posteljice dok se drugi proizvode zajedničkom suradnjom posteljice, fetusa i majke pa su se nekad koristili za ocjenu stanja fetusa (npr. estrogeni) (17).

### 1.4.3. Imunološka funkcija posteljice

Anatomsko-fiziološka barijera, koja potpuno razdvaja majčinu i fetalnu cirkulaciju, vjerojatno je jedan od najvažnijih zaštitnih mehanizama s imunološkog i hemodinamskog stajališta. Sprečava preplavlivanje fetalne cirkulacije majčnim antitijelima i imunokompetentnim stanicama koje bi mogle biti usmjerene i na fetalne antigene. Dio antigena, koje nasljeđuje od oca, fetus čine stranim tijelom za majku. Za očekivati je da majka na fetus razvije imunološku reakciju odbacivanja što se ne događa. Opće je mišljenje da temeljni zaštitni mehanizam mora ležati lokalno, na kontaktnoj plohi majčinih i fetalnih tkiva. Površina sinciotrofoblasta nema značajniju ekspresiju svih klasa antigena glavnog sustava tkivne srodnosti. Na stanicama neviloznog trofoblasta se iskazuju antigeni HLA-G MHC I dok antigena HLA-A i HLA-B MHC I nema (18).

Novija saznanja prilagodbe imunološkog sustava u trudnica upućuju na kočenje stanične i proklamaciju humoralne imunosti u čemu značajnu ulogu ima progesteron. Na CD8 pomagač limfocitima dokazani su progesteronski receptori koji aktivacijom potiču proizvodnju progesteronom induciranog blokirajućeg čimbenika (PIBF). PIBF je imunomodulatorni protein koji aktivira Th2 humoralnu imunost i stvaranje za trudnoću specifičnih asimetričnih blokirajućih protutijela te smanjuje aktivnost stanica prirodnih ubojica (NK) (engl. *natural killer*) u decidui (19).

#### 1.4.4. Respiracijska funkcija posteljice

Kisik ( $O_2$ ) u fiziološkim uvjetima prelazi od majke prema fetusu, a ugljikov dioksid ( $CO_2$ ) u obrnutom smjeru sistemom obične difuzije.  $CO_2$  vrlo lako prolazi membranu zbog svoje topivosti u lipidima.  $O_2$  prolazi teže i za njega je potreban veći gradijent parcijalnog tlaka. Prosječni gradijent je oko 2.67 kPa za  $O_2$  i 0.67 kPa za  $CO_2$ . Vrijednosti koncentracije i parcijalnog tlaka  $O_2$  u krvi i tkivima fetusa su niže od onih u odraslom organizmu.  $PO_2$  u pupčanoj veni je 3.33 kPa a u pupčanoj arteriji je 1.73 kPa dok je  $PCO_2$  u pupčanoj veni 5.33 a u pupčanoj arteriji 7.33 kPa. Fetus živi u stanju trajne relativne hipoksije, u tzv. „*Mount Everest in utero*“ uvjetima života (20). Parcijalni tlak  $O_2$  u pupčanoj veni koja nosi arterijaliziranu krv manji je nego u materničnoj veni majke. Stanje relativne hipoksije fetus prevladava kompenzacijskim mehanizmima: poliglobulijom i hiperhemoglobinemijom, povoljnijom disocijacijskom krivuljom fetalnog hemoglobina, tahikardijom s povećanim minutnim volumenom srca, preraspodjelom optoka krvi i korištenjem mliječne kiseline kao izvora energije u mozgu fetusa. Stanjenje sincioovaskularne membrane i hipertrofija posteljice shvaćaju se kao kronični kompenzacijski mehanizmi (21).

## **1.5. Metode nadzora funkcija posteljice**

### **1.5.1. Metode nadzora prehrambene funkcije posteljice**

Od 36. tjedna trudnoće u posteljičnim resicama fiziološke regresivne promjene trofoblasta postaju sve izraženije. Rezultat je stanjenje sinciciovaskularne membrane i smanjenje aktivne površine resica. Sve veće potrebe fetusa u razvoju u navedenim se okolnostima ne mogu u potpunosti realizirati. Fetus usporava dinamiku rasta i smanjuje količinu pokreta. Prehrambena funkcija posteljice ne može se direktno mjeriti. Porodničari se u svakodnevnoj praksi zato koriste indirektnim metodama mjerenja, a na osnovu dobivenih podataka procjenjuju njenu dostatnost. Najčešće korištene pretrage su: mjerenje opsega trbuha trudnice, određivanje visine fundusa maternice i ultrazvučna biometrija ploda (24).

Mjerenje opsega trbuha i visine fundusa maternice kliničke su metode čija je interpretacija vezana za iskustvo kliničara. Napredovanjem trudnoće povećava se veličina maternice, a time i visina fundusa u odnosu na nepomične točke trbuha (preponska kost, pupak, ksifoidni nastavak prsne kosti). Rast maternice može se izraziti i u centimetrima udaljenosti njenog fundusa od gornjeg ruba preponske kosti. Prednost navedenih metoda je jednostavnost, a nedostatak su nepreciznost i nepouzdanost. Zbog toga služe isključivo u probiru poremećaja fetalnog rasta dok se konačna dijagnoza postavlja ultrazvukom (UZV) (22).

Ultrazvučnom biometrijom u trudnoći se može najtočnije procijeniti utjecaj prehrambene insuficijencije posteljice na rast fetusa i postaviti dijagnoza odstupanja fetalnog rasta. Standardna biometrija uključuje mjerenje: biparijetalnog dijametra (BPD), opsega trbuha (AC) i duljine bedrene kosti (FL) (21). Procjena težine fetusa (EFW) podložna je grešci do 10% i najčešće se temelji na navedenim čimbenicima iako se u izračun ponekad uključuje i mjera opsega glave fetusa (HC) (23).

### 1.5.2. Metode nadzora endokrinološke funkcije posteljice

Ranije su se koristile indirektno kemijske metode kojima se iz krvi majke ili iz 24-satnog urina određivala razina hormona posteljice, najčešće HPL-a i estriola. Zbog mogućeg utjecaja većeg broja čimbenika na njihovo lučenje, ovakvi testovi danas se smatraju nepouzdanim u procjeni ugroženosti fetusa pa se u rutinskom radu više ne koriste (17).

### 1.5.3. Metode nadzora imunološke funkcije posteljice

Do sada nisu osmišljene metode nadzora imunološke funkcije posteljice.

### 1.5.4. Metode nadzora respiracijske funkcije posteljice

Temeljne metode nadzora respiracijske funkcije posteljice su: kardiokardigrafija (CTG), analiza ST spojnice fetalnog elektrokardiograma (STAN; engl. *ST analyser*), UZV i doplerska mjerenja, biofizički profil i amnioskopija (ASC).

CTG je metoda kojom se procjenjuje respiracijska funkcija posteljice i moguća ugroženost fetusa. Provodi se istodobnim bilježenjem kontrakcija maternice (tokografija) i frekvencije otkucaja srca fetusa (kardiografija) (25). Dodatak klasičnom CTG-u je analiza ST spojnice prvog odvoda fetalnog elektrokardiograma (STAN) koji se snima pomoću specijalno konstruirane «scalp» elektrode što pretragu vezuje isključivo uz nadzor u porođaju i nakon ruptur vodenjaka (26, 27).

Procjena respiracijske funkcije posteljice UZV i doplerskim mjerenjima uključuje mjerenje protoka kroz krvne žile majke (arterije maternice) i fetusa (pupčana arterija, srednja moždana arterija, aorta, venozni duktus, donja šuplja vena, vena pupkovine) (29, 30). U uvjetima blaže respiracijske insuficijencije dolazi do periferne vazokonstrukcije i centralne vazodilatacije. Hemodinamski odgovor je (pre)usmjeravanje krvotoka prema za fetus važnijim organima. Navedeno se doplerom registrira kao povećanje indeksa otpora (RI, engl.

*resistance index*) u pupčanoj i smanjenje u srednjoj moždanoj arteriji (30). Promjena odnosa RI-a u te dvije krvne žile fiziološki je mehanizam prilagodbe fetusa i naziva se efekt pošteđe mozga (engl. *brain sparing effect*). Mjera je za kompenziranu fazu respiracijske insuficijencije. Daljnjim napredovanjem hipoksije dolazi do porasta RI-a srednje moždane arterije što nije znak kliničkog poboljšanja, već dapače pogoršanja i posljedica je razvoja edema mozga. Mjerenje protoka kroz vene fetusa ima opravdanje tek uz patološke protoke u arterijama fetusa (31).

Promjena krivulje brzine protoka kroz maternične arterije, odraz je događanja u sustavu spiralnih arterija i u fiziološkim uvjetima ima očekivanu dinamiku i predviđen oblik. Povećanje otpora koje se mjeri u materničnim arterijama predstavlja povećanje otpora u spiralnim arterijama zbog odsutnosti fiziološke transformacije. Prisutnost protodijastoličkog ureza (engl. *notch/notching*) u doplerskoj analizi protoka u materničnim arterijama služi kao marker za rizičnu skupinu trudnica u kojih će se u kasnijoj trudnoći razviti gestoza. *Notch* nastaje smanjenjem brzine protoka krvi nakon sistole koje je ispod vrijednosti minimalne brzine protoka krvi na kraju dijastole. Predstavlja kumulativni efekt povećanja otpora u svim ili u većini spiralnih arterija. Odstupanja od očekivanog, mjere se u prvom i drugom tromjesečju u cilju procjene uspješnosti placentacije i rizika kasnijeg razvoja insuficijencije posteljice sa svim mogućim kliničkim posljedicama (32).

Fetalni biofizički profil (BFP) kompleksna je metoda procjene fetalne ugroženosti koja se sastoji od: praćenja respiracijskih pokreta fetusa, fetalnog tonusa, fetalnih pokreta, procjene količine plodove vode i CTG-a. Osnovna zamjerka ovoj pretrazi je duljina trajanja samog pregleda, stoga se provodi samo u visoko rizičnim trudnoćama (33).

Amnioskopija je metoda kojom se na osnovu promatranja boje plodove vode procjenjuje fetalna zrelost i moguća respiratorna ugroženost. Prisutnost mekonija u plodovoj vodi očituje se zelenim obojenjem i posljedica je pojačane peristaltike crijeva u uvjetima

redistribucije krvotoka s ciljem zaštite fetusu vitalno važnih organa (mozak, srce, nadbubrežne žlijezde) (28).

Sve navedene metode procjene respiracijske funkcije posteljice predstavljaju neizravna mjerenja posljedica možebitne insuficijencije. Ni u jednoj od njih se mjerenje ne provodi u prostoru same posteljice. Kada bi se posteljična oksigenacija mogla mjeriti tijekom trudnoće na razini IVS-a ili same sinciciokapilarne membrane, dobiveni podaci bi zasigurno znatno unaprijedili sadašnje mogućnosti otkrivanja, praćenja i predviđanja patofizioloških zbivanja koja mogu rezultirati fetalnom patnjom te utjecati na rast i razvoj ploda (34).

## **1.6. Maturacija posteljice**

Posteljica se tijekom trudnoće mijenja prolazeći određene razvojne faze. Oblikovanje forme posteljice zbiva se između 8. i 12. tjedna trudnoće, a kroz daljnja 4 tjedna (do 16. tjedna) ona poprima svoj definitivni oblik. Posteljica raste dominantno hiperplazijom do 14. tjedna, a nakon toga i do 32. tjedna kombinacijom hiperplazije i hipertrofije stanica uglavnom fetalnog dijela posteljice. Ukupna površina terminalnih resica povećava se do 34. tjedna nakon čega se dinamika porasta usporava. Navedeno prati stanjenje hemokorijalne membrane. Povećava se količina fibrina na trofoblastu što je posljedica hemostatskih utjecaja na površinu resica izloženu majčinoj krvi, koagulacijskom i fibrinolitičkom sustavu. Nakupljanjem fibrina i kalcija u posteljici i decidui odjeljuju se kotiledoni sa svojom cirkulacijom (35).

Uvođenje UZV u porodništvo omogućilo je praćenje dinamike maturacijskih promjena posteljice što se očituje pojavom hiperehogenih odjeka i povećanjem cjelokupne ehogenosti posteljičnog tkiva. Ultrazvučnom procjenom zrelosti posteljica se stupnjuje u četiri stupnja prema Grannum-ovoj skali (36):

a) 0. stupanj je vidljiv u ranoj trudnoći. Korionska ploča je ravna, glatka i dobro definirana, posteljično tkivo bez kalcifikata, a bazalna ploča bez ehogenih odjeka.

- b) 1. stupanj se pojavljuje nakon 28. tjedna i u 40 % trudnoća ostaje do termina. Korionska ploča sadrži blage neravnine, posteljično tkivo ima manji broj raspršenih, točkastih kalcifikata dok je bazalna ploča i dalje nepromijenjena (Slika 5).



Slika 5. 1. stupanj zrelosti posteljice

- c) 2. stupanj pojavljuje se u 36. tjednu i u 45% trudnoća ostaje do termina. Korionska ploča sadrži ureze koji se pružaju u posteljično tkivo, ali ne sežu do bazalne ploče. Posteljično tkivo ima više izraženih kalcifikata u obliku zareza, a u bazalnoj ploči vide se linearno smješteni mali ehogeni odjeci (Slika 6).



Slika 6. 2. stupanj zrelosti posteljice



d) 3. stupanj rijetko se viđa prije 34. tjedna. Obično se pojavljuje u 38. tjednu. U korionskoj ploči vide se kalcificirane pregrade (septa) koje sežu do bazalne ploče često okružujući anehogeno središte kotiledona. U posteljičnom tkivu vide se kružni kalcifikati koji formiraju akustične sjene. Bazalna ploča sadrži veća ehogena područja iza kojih također ostaju sjene (Slika 7).



Slika 7. 3. stupanj zrelosti posteljice

Ultrazvučnim stupnjevanjem zrelosti posteljice pokušava se procijeniti termin porođaja, vrijeme sazrijevanja fetalnih pluća, mogući intrauterini zastoje rasta te fetalna patnja. Neki autori zastupaju mišljenje kako stupnjevanje posteljice prema zrelosti nema pouzdanog kliničkog značenja u predviđanju ishoda trudnoće (37).

Zbog nespecifičnosti nalaza pronađenih kod posteljica u normalnim i poremećenim trudnoćama, uvriježeno je mišljenje kako je samo ultrazvučno određivanje zrelosti posteljice nedostavno. Ipak, ovakve promjene su od kliničkog značaja ukoliko ih nalazimo ranije u trudnoći npr. početkom trećeg tromjesečja. U današnjim uvjetima patohistološke promjene posteljice mogu se pouzdano utvrditi tek nakon porođaja patohistološkom obradom i retrogradno povezati s prethodnim ishodom trudnoće (38).

## **1.7. Nove metode u nadzoru respiracijske funkcije posteljice**

Posljednjih godina i za sada eksperimentalno u porodništvo se uvode nove metode nadzora razvoja ploda i posteljice. Od njih značajnije mjesto zauzimaju trodimenzionalni i četverodimenzionalni ultrazvuk (3D i 4D UZV), funkcionalna magnetska rezonanca i spektroskopija zrakama koje su frekvencijom bliske infracrvenim (NIRS; engl. Near Infrared Spectroscopy)

### **1.7.1. 4D UZV**

4D UZV svojom fascinantnom računalnom tehnologijom otvara nove mogućnosti proučavanja fetalne morfologije, pokreta i ponašanja. Metoda je u razvoju i još nije prihvaćena za rutinski postupak nadzora trudnoća (41).

### **1.7.2. Funkcionalna magnetska rezonanca**

Funkcionalna magnetska rezonanca suvremena je radiološka metoda čija je primjena u porodništvu ograničena tehničkim odlikama same pretrage i uglavnom usmjerena prema istraživanju fetalnog centralnog živčanog sustava (39, 40).

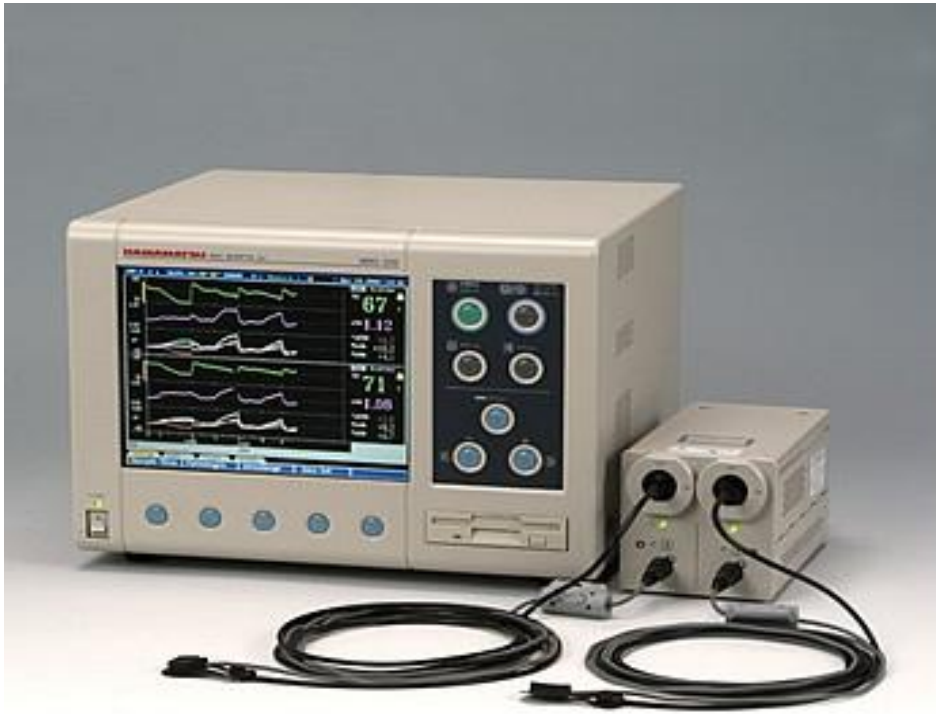
### **1.7.3. Spektroskopija zrakama koje su frekvencijom bliske infracrvenim - NIRS**

Od gore navedenih, NIRS je najnovija i najslabije istraжена metoda s aspekta primjene u porodništvu. Pruža mogućnost neinvazivnog mjerenja oksigenacije u području posteljice. NIRS je prva metoda koja se može koristiti u nadzoru fetusa, a kod koje se mjerenje respiracijskih čimbenika odvija u području same posteljice čime je u prednosti pred ostalima. Osnova metode je neprekidno mjerenje raspoložive količine kisika na razini mikrocirkulacije (42).

Zasniva se na apsorpciji infracrvenog svjetla od strane oksigenirane i deoksigenirane forme hemoglobina. Apsorbirano svjetlo se preračunava i izražava u obliku indeksa oksigenacije (TOI). U dosadašnjim istraživanjima koja su provedena na fiziološkim i

patološkim trudnoćama TOI je izračunavan je po formuli  $100 \times \frac{\text{oksihemoglobin}}{\text{oksihemoglobin} + \text{deoksihemoglobin}} - (100 \times \frac{\text{HbO}_2}{\text{HbO}_2 + \text{HHb}})$ . U više navrata je dokazano da je TOI veći kod preeklampsije, zastoja rasta i još nekih patoloških stanja u trudnoći a manji kod fiziološke trudnoće (42, 45).

NIRS su prvi put opisali Jobsis i suradnici 1977. g. u cilju monitoriranja oksigenacije tkiva više intaktnih organa u neurologiji i kardiologiji (43). Kao metodu nadzora funkcije posteljice urednih trudnoća, NIRS je prvi put korišten 2005.g. (44). Teoretska podloga i osobitosti mjerenja NIRS metodom detaljno su opisane u radu Elwell te McMully i Hamaoka (46, 47). Riječ je o reflektirajućoj spektroskopiji gdje su sonde postavljene jedna pored druge. Svjetlo frekvencijom blisko infracrvenom, valne duljine 700 - 950 nm, prenosi se uz pomoć svjetlosnog kabela i odašilje posebnom sondom u promatrano tkivo. Dio svjetla koje prođe kroz tkivo reflektira se i prihvaća se od strane prihvatne sonde koja drugim svjetlosnim kabelom prenosi promijenjeni svjetlosni signal do fotonskog primatelja signala smještenog unutar spektrometra (Slika 8). Svjetlo koje se raspršuje u tkivo je dvostruko jače nego ono koje se apsorbira. To omogućava NIRS zrakama prodor od nekoliko centimetara u tkivo prije nego se apsorbiraju ili emitiraju kroz granice tkiva. Time je omogućeno ispitivanje većih volumena tkiva. Emitirani fotoni se prolaskom kroz tkivo proizvoljno kreću što rezultira različitim obrascima distribucije fotona između NIRS izvora i detektora (47).



Slika 8. NIRS uređaj sa sondama

## **2. CILJ I HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA**

### 1. Cilj istraživanja je:

Usporediti indeks oksigenacije posteljice fizioloških terminskih trudnoća mjeren NIRS metodom, obzirom na stupanj zrelosti posteljice koji je procijenjen ultrazvučnom metodom prema Grannum-u.

### 1. Hipoteza istraživanja je:

Indeks oksigenacije posteljice mjeren NIRS metodom je veći u posteljica većeg stupnja ultrazvučno procijenjene zrelosti prema Grannum-u.

### **3. MATERIJALI I METODE ISTRAŽIVANJA**

#### **3.1. Etička pitanja**

Svi eksperimentalni postupci korišteni u provođenju ovog istraživanja prethodno su odobreni od strane Etičkog povjerenstva KBC Split. Također su svi postupci bili u skladu s Helsinškom deklaracijom o postupanju s ljudima tijekom istraživanja. Svaki pojedinačni postupak i mogući rizik je detaljno, ponaosob objašnjen ispitanicama kao i mogućnost napuštanja istraživanja u svakom trenutku. Sve ispitanice su prije početka istraživanja potpisale informirani pristanak o sudjelovanju u istraživanju.

#### **3.2. Ispitanice**

U predloženo istraživanje uključeno je 36 punoljetnih trudnica. Trudnicama je predloženo sudjelovanje u istraživanju prilikom dolaska na pregled ili hospitalizaciju u Kliniku za ženske bolesti i porode KBC Split.

Kriteriji uključanja u studiju bili su:

- fiziološki tijek trudnoće
- jedноплодна terminska trudnoća (od 259. do 294. dana trudnoće računajući od prvog dana posljednje menstruacije)
- životna dob starija od 18 godina
- smještaj posteljice uz prednju stijenku maternice potvrđen ultrazvučnim pregledom
- trbušna stijenka tanja od 3 cm
- ultrazvučne biometrijske vrijednosti primjerene dobi trudnoće (48, 49)
- uredan nalaz CTG - a (25, 50)
- uredne vrijednosti indeksa otpora kao mjere protoka krvi kroz pupčanu (AURI), srednju moždanu (ACMRI) i materničnu arteriju (42, 51)

- uredna količina plodove vode (52)
- podjednak kardiovaskularni status (srednji arterijski tlak, srčana frekvencija i udarni volumen srca)

Kriteriji isključenja iz studije bili su:

- razlika dobi trudnoće veća od tjedan dana izračunato prema prvom danu zadnje menstruacije i prema ultrazvučnom pregledu u prvom tromjesečju
- nepotpuni i nepouzdana podaci nužni za uključanje u ispitivanje
- odbijanje sudjelovanja u ispitivanju

Trudnicama koje su zadovoljavale kriterije uključanja, ponuđeno je sudjelovanje u istraživanju. Onima koje su se odlučile za sudjelovanje detaljno je i ponaosob objašnjen cjelokupni protokol istraživanja, neškodljivost za plod, trudnoću i trudnicu.

### **3.3. Metode**

Uvidom u medicinsku dokumentaciju dobiveni su podaci o životnoj dobi, visini, tjelesnoj težini, prebivalištu, zanimanju, paritetu, menstrualnom ciklusu ispitanica i trajanju trudnoće što je prikazano u danima trudnoće.

Svi daljnji istraživački postupci su izvedeni u klimatiziranim uvjetima Ambulante za ultrazvuk Klinike za ženske bolesti i porode KBC Split. Nakon dolaska u ambulantu, svaka ispitanica mirno je ležala 20 - 30 minuta na leđima na prethodno pripremljenom krevetu. Zatim im je napravljen UZV pregled, ultrazvučnim aparatom Aloka prosound SSD-3500SX (Aloka Color company, Tokyo, Japan) sa sondom od 5 MHz kojeg je uvijek vršio isti iskusni ginekolog ultrasoničar.

Na početku UZV pregleda određen je smještaj posteljice, a njena zrelost ocijenjena je prema Grannum-ovim kriterijima (36).

Na temelju procjene zrelosti posteljice svaka trudnica je razvrstana u jednu od tri istraživane skupine i to na način što su one sa 1. stupnjem zrelosti posteljice po Grannum-ovoj skali razvrstane u skupinu I, one sa 2. stupnjem zrelosti u skupinu II, a one sa 3. stupnjem zrelosti u skupinu III. Trudnice sa 0. stupnjem trudnoće nisu evidentirane zbog dobi trudnoće u kojoj je provedeno mjerenje.

Daljnijim tijekom UZV pregleda provedena su iduća mjerenja:

#### 1. Debljina trbušne stijenke iznad posteljice:

Kaliper je s jedne strane postavljen na površinu kože trbuha dok je drugi postavljen na mjesto koje predstavlja granicu između posteljice i maternične stijenke.

#### 2. Fetalna biometrija:

Svaki pregled započet je mjerenjem BPD-a od vanjskog ruba parijetalne kosti do unutarnjeg ruba suprotne parijetalne kosti, metodom mjerenja „in out“ (54). Nakon toga je mjeren AC, postavljanjem kalipera na vanjske rubove okruglog presjeka trbuha, u visini koja odgovara kriterijima standardnog mjerenja (23). Posljednje je mjeren FL, postavljenjem kalipera na lateralne dijelove osificirane dijafize bedrene kosti koji se prikazuju kao hiperehogeni linearni odjeci (53).

#### 3. Procjena količine plodove vode po Phelanu (AFI):

Nakon što je maternica podijeljena na četiri kvadranta uzdužnom i poprečnom linijom, sonda je postavljena okomito u longitudinalnoj osovini svakog kvadranta. Maksimalni vertikalni dijametar najvećeg džepa mjeren je u centimetrima. Suma dijametara sva četiri džepa predstavljena je kao indeks amnijske tekućine (AFI) čije su fiziološke vrijednosti određene normogramom (55).

#### 4. Protoci kroz pupčanu, srednju moždanu i materničnu arteriju:

Doplerski dio ispitivanja fetusa uključio je mjerenje protoka krvi kroz pupčanu, srednju moždanu i materničnu arteriju. Rezultati su prikazani kao AURI, ACMRI i RI A.



Uterine (29, 30). Mjerenje protoka krvi je napravljeno uređajem Aloka Collor Doppler SSD-3500SX konveksnom sondom od 5 MHz. Svaka krvna žila najprije je vizualizirana doplerom u boji, a potom je određen jasan karakterističan val koji je digitaliziran i analiziran spektralnom analizom distribucije brzina. Protok u pupčanoj arteriji mjeren je u području slobodne pupkovine. Protok u srednjoj moždanoj arteriji izmjeren je na karakterističnom mjestu uz moždane pedunkule, oko 0,5 cm lateralno od medijane linije falksa cerebri. Protok kroz materničnu arteriju izmjeren je na mjestu gdje se njena uzlazna grana križa sa vanjskom ilijačnom arterijom i venom. Sva mjerenja su izvršena tri puta te su, kao konačne, uzete srednje vrijednosti izvršenih mjerenja.

Nakon provedenih mjerenja svim ispitanicama je napravljena kardiokografija (CTG).

Posteljična oksigenacija mjerena je NIRS metodom nakon gore navedenih UZV mjerenja, ali od strane drugog istraživača koji nije znao kojoj skupini pripada ispitanica. Mjerenja su provedena s ciljem osiguranja uvjeta „dvostruko slijepog istraživanja“. Zasićenost posteljice kisikom kontinuirano je mjerena NIRS uređajem (Hamamatsu NIRO-200 Hamamatsu Photonics KK, Tokyo, Japan). Jedna sonda uređaja, veličine 40 mm, postavljena je na donjem dijelu trbuha, u medijalnoj liniji 3 cm iznad simfize (kontrolno mjesto). Druga sonda iste veličine postavljena je na mjestu gdje je ultrazvučnim pregledom ranije označen položaj posteljice, najčešće 2-3 cm iznad pupka u medijalnoj liniji. NIRS uređaj je korišten za kontinuirano mjerenje promjena apsorpcije zraka koje su frekvencijom bliske infracrvenim od strane oksigenirane i deoksigenirane forme hemoglobina i određivanje zasićenosti posteljice kisikom.

Tijekom mjerenja oksigenacije NIRS metodom, svim je ispitanicima neprekidno, neinvazivno mjeren arterijski tlak i udarni volumen srca uz pomoć manžete fotopletizmometra (Finometer, Finapres Medical Systems, Arnhem, Nizozemska) smještene na srednjem prstu

nedominantne ruke. Iz neprekidnog zapisa arterijskog tlaka, arterijski pulsni val analiziran je metodom koja iz pulsno vala izračunava promjene udarnog volumena lijeve srčane klijetke (eng. *stroke volume* «SV»). Za izračun udarnog volumena koristili smo, u računalnom Modelflow programu, Wesseling-ovu metodu izračuna (56).

Srčana frekvencija (eng. *heart rate* «HR») također je neprekidno praćena pulsним oksimetrom (Poet II, Criticare Systems, Waukesha, SAD) sa sondom uređaja postavljenom na srednjem prstu dominantne ruke. Analogni signali arterijskog tlaka i HR-a su putem analogno-digitalnog pretvarača (PowerLab16S data acquisition system, ADInstruments, Castle Hill, Australija) pretvarani u digitalni oblik te neprekidno, od početka do kraja istraživanja, snimani i pohranjivani na tvrdi disk osobnog računala. Srednji arterijski tlak (eng. *mean arterial pressure* «MAP») je pomoću programa PowerLab izračunavan iz neprekinutog zapisa tlaka.

### **3.4. Analiza i prikupljanje podataka**

Digitalni signal cjelokupnog mjerenja NIRS metodom neprekidno je sniman i pohranjivan na osobnom računalu uz pomoć analogno-digitalnog pretvarača (PowerLab 16S data acquisition system, ADInstruments, Castle Hill, Australija). Iz snimljenog zapisa, pomoću Power Lab programa (ADInstruments, Castle Hill, Australija) naknadno je izračunavana srednja vrijednost zasićenosti kisikom izmjerene NIRS uređajem za vremenski interval u trajanju od 60 sekundi. Vremenski interval od 60 sekundi izabran je na kontinuiranom zapisu u segmentu bez artefakata. Za odabrani interval korišteni je program automatski izračunavao srednju vrijednost oksigenirane i deoksigenirane razine hemoglobina te iz toga vrijednosti oksigenacije posteljičnog tkiva (TOI). TOI je izračunat po formuli:  $(100 \times \text{HbO}_2 / \text{HbO}_2 + \text{HHb})$ . Konačna baza podataka sastavljena je objedinjavanjem rezultata tek po okončanju svih mjerenja uključenih u ovo istraživanje.

### **3.5. Statistička analiza podataka.**

Sve rezultati su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija ili kao medijan uz minimalnu i maksimalnu vrijednost. Razina  $p < 0,05$  je izabrana za ustanovljenje statističke značajnosti kod svih analiza. Za uspoređivanje vrijednosti indeksa TOI između triju istraživanih skupina korišten je T Student test. Analiza varijance je korištena u svrhu kontroliranja utjecaja varijabilnosti dobi trudnoće. Prije same analize varijance provjereno je jesu li zadovoljene pretpostavke modela i to s pomoću Kolmogorov-Smirnovljeva i Leveneova testa. T test je korišten i za uspoređivanje vrijednosti različitih čimbenika koji opisuju pojedine skupine. Za uspoređivanje ocjena vitalnosti po Apgar-ovoj u prvoj minuti i broja porođaja između skupina korišten je Mann-Whitney te za uspoređivanje omjera spolova  $\chi^2$  kvadrat test. Sve statističke analize bile su izvršene pomoću programske podrške Statistica 7.0 (Statsoft, Inc., Tulsa, SAD).

#### 4. REZULTATI

Ispitanice koje su uključene u studiju su prošle dogovoreni protokol istraživanja. Iz anamnestičkih podataka je zaključeno da su sve ispitanice bile zdrave tijekom trudnoće i da je trudnoća, do trenutka mjerenja, protekla bez komplikacija. Njihove anamnestičko antropometrijske značajke su prikazane u Tablici 1. Sve tri skupine ispitanica su ujednačene po svim antropometrijskim vrijednostima, srednjoj dobi prve menstruacije, po broju poroda i po životnoj dobi.

Tablica 1. Anamnestičko antropometrijske vrijednosti ispitanica

	Skupina I. (n=12)	Skupina II. (n=12)	Skupina III. (n=12)
Menarha (godina)	13,5±1,91	13,8±2,12	13,1±1,73
Broj porođaja	1,5 (1-3)*	2 (1-4)*	2 (1-4)*
Životna dob (godina)	30,1±4,61	31,6±3,92	28,3±4,91
Tjelesna visina (cm)	169±5,43	170±5,75	172±5,23
Tjelesna masa (kg)	82±11,56	82±10,11	87±10,87
Indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> )	28,6±3,41	28,3±3,11	29,6±3,12
Debljina trbušne stijenke (cm)	1,4±0,43	1,4±0,52	1,5±0,51
Trajanje trudnoće u vrijeme mjerenja (dan)	280,7 ± 7,04	278,1 ± 10,21	275,5 ± 7,12

Vrijednosti prikazane kao srednje vrijednosti ± standardna devijacija i kao medijan uz minimalnu i maksimalnu vrijednost. T testom za nezavisne uzorke je dokazano da nema statistički značajnih razlika (p je veći od 0,05) ni u jednom od navedenih ispitivanih čimbenika. \* Mann-Whitney test

Debljina trbušne stijenke koja je dobivena UZV mjerenjem kod svih ispitanica bila je podjednaka, u rasponu od 1 do 2.1 cm i bez statistički značajne razlike (Tablica 1). Rezultat dobiven usporedbom I. i II. skupine je  $t=0,16$ ;  $p=0,87$ , usporedbom I. i III. skupine  $t=-0,42$ ;  $p=0,67$  dok je rezultat dobiven usporedbom II. i III. skupine  $t=-0,54$ ;  $p=0,60$ .

Dob trudnoće za vrijeme provođenja mjerenja je bila bez većeg odstupanja. Kako bi se dokazalo da je distribucija dobi trudnoće normalnog oblika napravljen je Kolmogor Smirn-ov test.

Tablica 2. Kolmogor Smirn-ov test za normalnu distribuciju dobi trudnoće u vrijeme mjerenja

	Skupina I. (n=12)	Skupina II. (n=12)	Skupina III. (n=12)
Dob trudnoće u vrijeme mjerenja	$280,7 \pm 7,04^*$	$278,1 \pm 10,21^*$	$275,5 \pm 7,12^*$
Kolmogor Smirn-ov test (Z)	0,79	0,82	0,86
p	0,55	0,52	0,45

\*Vrijednosti prikazane kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna devijacija.

Prihvaća se početna hipoteza da distribucija dobi trudnoće ima normalan oblik. Trudnice na kojima je provedeno istraživanje imaju normalnu distribuciju dobi trudnoće.

Drugi korišteni test je Levene-ov test homogenosti varijanci. Nulta hipoteza za Levene-ov test homogenosti varijance glasi: Uzorak u svakoj od tri ispitivane skupine na kojima je provedeno istraživanje je homogen.

Rezultati Levene-ovog testa navedeni su u Tablici 3.

Tablica 3. Test homogenosti varijance –Levene-ov test

	Skupina I. (n=12)	Skupina II. (n=12)	Skupina III. (n=12)
TOI	73,3±3,79	77,6±4,81	78,0±2,59
Leveneov broj	0,87	1,58	2,39
Df	2	2	2
p	0,48	0,31	0,20

\*Vrijednosti prikazane kao srednje vrijednosti ± standardna devijacija. Df – stupnjevi slobode, TOI – indeks oksigenacije tkiva

Iz rezultata u Tablici 3. se vidi se da je statistička značajnost za I., II. i III. skupinu veća od 0,05 i da je prihvaćena nulta hipoteza o homogenosti uzoraka. To omogućuje nastavak testiranja analize varijance s jednim promjenjivim čimbenikom.

Kako bi se donio zaključak o prihvaćanju hipoteze da odstupanja u dobi trudnoće ispitanica i skupina međusobno nemaju utjecaj na vrijednost TOI-a, provedena je analiza varijance.

Tablica 4. Rezultati analize varijance (ANOVA) za zadani uzorak ispitanika

	Skupina I. (n=12)	Skupina II. (n=12)	Skupina III. (n=12)
TOI	73,3±3,79*	77,6±4,81*	78,0±2,59*
Dob trudnoće u vrijeme mjerenja	280,7 ± 7,04*	278,1 ± 10,21*	275,5 ± 7,12*
F	0,35	0,47	0,11
Df			
Između grupa	5	5	5
Unutar grupe	4	4	4
Ukupno	9	9	9
p	0,48	0,31	0,20

\*Vrijednosti prikazane kao srednje vrijednosti ± standardna devijacija. Df – stupnjevi slobode, TOI – indeks oksigenacije tkiva, F – prosječna varijanca skupine

Iz rezultata u Tablici 4. vidi se da je statistička značajnost za I., II. i III. skupinu veća od 0,05 i može se zaključiti kako varijanca dobi trudnoće nije statistički značajna tj. da dob trudnoće ne djeluje značajno na indeks oksigenacije.



U Tablici 5. su navedene vrijednosti kardiovaskularnih čimbenika koji su mjereni tijekom ispitivanja. Odstupanja u mjerenim vrijednostima bila su minimalna.

Tablica 5. Vrijednosti kardiovaskularnih čimbenika tijekom istraživanja			
	Skupina I. (n=12)	Skupina II. (n=12)	Skupina III. (n=12)
Srednji arterijski tlak (kPa)	11.17±0,21	9.58±0,31	10.24±0,62
Srčana frekvencija	87,2±7,84	94,0±15,22	96,6±11,31
Udarni volumen srca (mL)	89,0±6,71	80,7±18,03	94,9±15,82

Sve vrijednosti prikazane kao srednje vrijednosti ± standardna devijacija. T testom za nezavisne uzorke je dokazano da nema statistički značajnih razlika ni u jednom od navedenih ispitivanih čimbenika.

Svim trudnicama uključenim u istraživanje snimljen je i CTG. Uredna bazalna frekvencija srca fetusa uz uredne oscilacije primjerene dobi trudnoće, očitana je kod svih zapisa. Na tokografskom zapisu nisu evidentirane kontrakcije maternice.

Rezultati ultrazvučnih i doplerskih mjerenja također su bili približno jednaki što je vidljivo u Tablici 6.

Tablica 6. Biometrijske ultrazvučne vrijednosti i rezultati doplerskih mjerenja prikazani indeksima otpora protoka krvi kroz pojedine krvne žile fetusa i trudnice

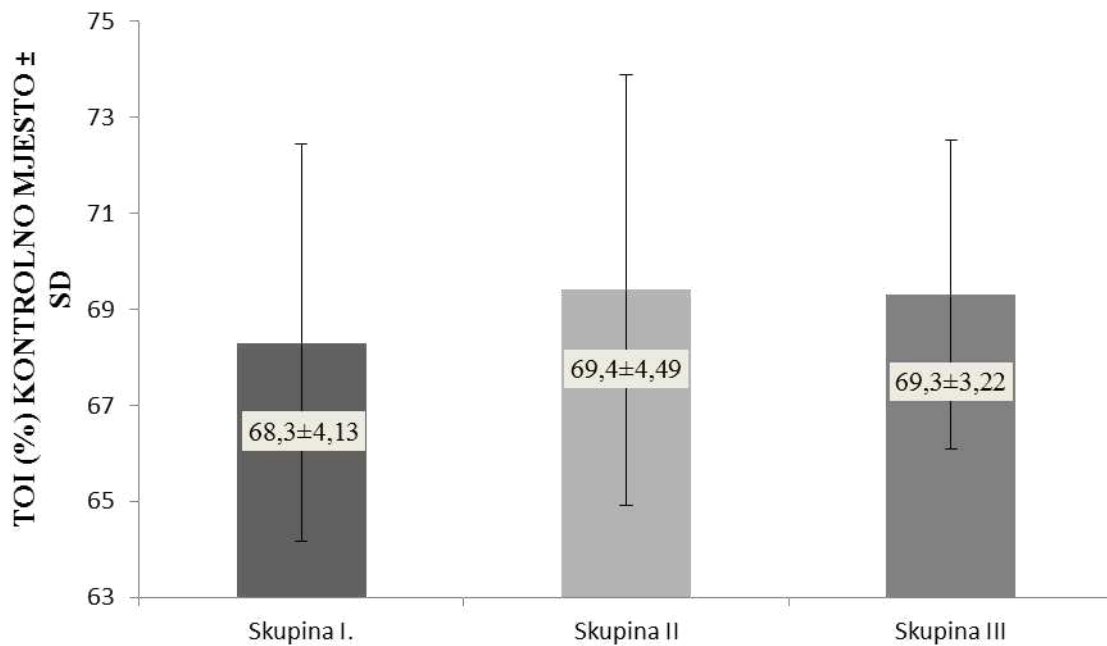
	Skupina I. (n=12)	Skupina II. (n=12)	Skupina III. (n=12)
BPD (cm)	9,4±0,41	9,4±0,31	9,3±0,42
AC (cm)	34,9±1,91	34,3±2,73	34,6±2,14
FL (cm)	7,5±0,35	7,4±0,44	7,5±0,27
AURI	0,57±0,06	0,54±0,06	0,55±0,07
ACMRI	0,69±0,05	0,71±0,04	0,71±0,04
AFI (cm)	12,8±3,83	11,9±2,42	13,1±3,22
A. Uterina RI	0,48±0,05	0,50±0,03	0,49±0,01

Sve vrijednosti prikazane kao srednje vrijednosti ± standardna devijacija. BPD - biparijetalni promjer; AC - opseg trbuha; FL - duljina femura ; AURI - indeks otpora u pupčanoj arteriji; ACMRI - indeks otpora u srednjoj moždanoj arteriji; AFI -indeks količine plodove vode; A Uterina RI - indeks otpora u materničnoj arteriji

T testom za nezavisne uzorke dokazano da nema statistički značajnih razlika ni u jednom od navedenih ispitivanih čimbenika.

Mjerenje NIRS metodom je istovremeno provedeno na dva mjesta. Prvo je kontrolno mjesto, u medijalnoj liniji, 3 cm iznad simfize, a drugo 2-3 cm iznad pupka u medijalnoj liniji gdje je ranije ultrazvučno određen položaj posteljice.

Slika 9. prikazuje vrijednosti indeksa tkivne oksigenacije (TOI) mjerene NIRS uređajem kod svih triju grupa ispitanica na kontrolnom mjestu.

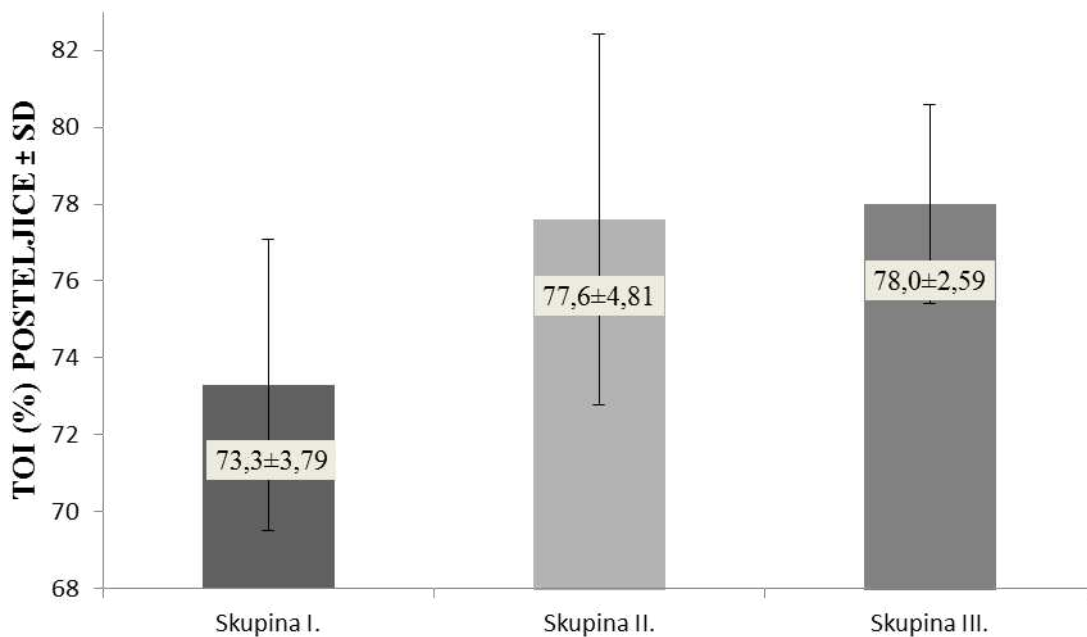


Slika 9. Vrijednosti indeksa tkivne oksigenacije (TOI) sa standardnim devijacijama dobivene mjerenjem na kontrolnom mjestu

Iz prethodne slike je vidljivo kako je TOI mjereno iznad kontrolnog mjesta kod svih triju skupina sličan i iznosi  $68,3 \pm 4,13$  za I. skupinu,  $69,4 \pm 4,49$  za II. skupinu, te  $69,3 \pm 3,22$  za III. skupinu. Između navedenih vrijednosti ne postoji statistički značajna razlika.

Također prikazani su rezultati dobiveni usporedbom I. i II. skupine ( $t=-0,66$ ;  $p=0,51$ ), usporedbom I. i III. skupine ( $t=-0,68$ ;  $p=0,50$ ) i usporedbom II. i III. skupine ( $t=0,41$ ;  $p=0,96$ ).

Za razliku od ranije navedenih vrijednosti TOI –a mjerenih na kontrolnom mjestu, vrijednosti koje smo dobili mjereći TOI iznad posteljice ispitanica se razlikuju.



Slika 10. Vrijednosti indeksa tkivne oksigenacije (TOI) sa standardnim devijacijama dobivene mjerenjem iznad posteljice

Vidljivo je kako je TOI placente kod I. skupine  $73,3\pm 3,79$  statistički značajno manji nego kod II. skupine  $77,6\pm 4,81$  ( $t=-2,38$ ;  $p=0,026$ ) i III. skupine  $78,0\pm 2,59$  ( $t=-3,226$ ;  $p=0,005$ ). Između skupina II. i III. nije bilo statistički značajne razlike u izmjerenim vrijednostima ( $t=-0,218$ ;  $p=0,83$ ). Takav rezultat potvrđuje našu hipotezu da je TOI mjeren NIRS metodom veći u posteljica većeg stupnja ultrazvučno procijenjene zrelosti prema Grannum-u.

Podatke o dobi trudnoće u vrijeme porođaja, antropometrijskim odlikama plodova, ocjeni vitalnosti po Apgar-ovoj i omjeru spolova pokazuje Tablica 7.

	Skupina I. (n=12)	Skupina II. (n=12)	Skupina III. (n=12)
Dob trudnoće na dan poroda (dan)	287,3±5,1*	280,9±8,2	278,9±6,4
Masa djeteta (g)	3685±187	3678±435	3749±583
Duljina djeteta (cm)	51,7±1,21	51,3±1,52	51,3±2,52
Ocjena vitalnosti po Apgar-ovoj u prvoj minuti	10(9-10)	10(9-10)	10(9-10)
Spol (M/Ž)	5:7	7:5	7:5

Vrijednosti prikazane odnosom frekvencija, kao srednje vrijednosti ± standardna devijacija i kao medijan uz minimalnu i maksimalnu vrijednost. \* Studentov t-test,  $p < 0,05$  u odnosu na skupine II i III

Kod ispitanica iz skupine I. trudnoća je trajala statistički značajno dulje nego kod ispitanica iz skupine II. i III. Rezultat dobiven usporedbom I. i II. skupine je  $t=2,19$ ;  $p=0,042^*$ , usporedbom I. i III. skupine  $t=3,24$ ;  $p=0,004$ , dok je rezultat dobiven usporedbom II. i III. skupine  $t= 0,60$ ;  $p=0,55$ . Između skupina II. i III. nije bilo statistički značajne razlike u trajanju trudnoće. T testom za nezavisne uzorke je dokazano da nema statistički značajnih razlika ni u jednom od ostalih navedenih ispitivanih čimbenika. Ocjena vitalnosti po Apgar-ovoj u prvoj minuti uz pomoć Mann-Whitney-evog testa te spol uz pomoć  $\chi^2$  kvadrat testa također dokazuju da nema statistički značajnih razlika u navedenim čimbenicima.

## 5. RASPRAVA

U ovom istraživanju je stupanj oksigenacije u području posteljice mjereno NIRS metodom izmjereno veći u trudnica s većim stupnjem zrelosti posteljice prema UZV-ovj procjeni po Grannum-u (35). Najveća razlika je dobivena između skupine trudnica s posteljicom prvog stupnja zrelosti u odnosu na skupine s drugim, odnosno trećim stupnjem zrelosti. Oksigeniranost u području posteljice kod trudnica s posteljicom drugog stupnja zrelosti nešto je manja nego u onih sa trećim stupnjem zrelosti, ali bez statistički značajne razlike. Obuhvaćene su isključivo trudnice s fiziološkom trudnoćom i prednjim sijenom posteljice. Protokolom istraživanja prostor mjerenja čine redom od sonde prema distalno: trbušna stjenka trudnice, prednja stjenka maternice, posteljica i malim dijelom plodova voda. U cilju smanjenja sistemske pogreške, jedan od postavljenih kriterija uključenja je debljina trbušne stijenke manja od 3 cm. S istim razlogom je provedeno mjerenje u području kontrolne točke koje nije pokazalo razliku među ispitivanim skupinama. Na taj način je znatno umanjena mogućnost pogreške zbog mogućeg utjecaja debljine i sastava prednje trbušne stijenke te prednje stijenke maternice na konačni rezultat. Sav preostali dio mjenog područja čini posteljica. Obzirom na opisani protokol mjerenja, u interpretaciji rezultata se, s određenom rezervom, dobivene razlike mogu pripisati različitom stupnju oksigeniranosti u području same posteljice.

Područje posteljice izloženo NIRS zrakama dijeli se na trofoblast i IVS-a. Volumen terminske posteljice u fiziološkoj trudnoći je uobičajeno 400 – 450 ml. Trofoblast sa svojih prosječno 250 ml predstavlja oko 60% ukupnog volumena posteljice. IVS ispunjava otprilike 200 ml majčine krvi što čini ostatak od približno 40 % ukupnog volumena posteljice (8).

Stupanj oksigeniranosti u izabranom području mjerenja NIRS metodom prikazuje se pomoću indeksa TOI. Matematički, TOI označava udio HbO<sub>2</sub> u ukupnoj količini hemoglobina.

Obzirom da su vrijednosti methemoglobina zanemarive (manje od 1%), ukupni hemoglobin se može prikazati zbrojem HbO<sub>2</sub> i HHb. U matematičkoj formuli za TOI brojnik čini HbO<sub>2</sub>, a nazivnik njegova suma s HHb. Svako povećanje vrijednosti jednog od navedenih čimbenika prati smanjenje drugog, što mijenja vrijednost razlomka i odražava se na TOI. Ukupna vrijednost HbO<sub>2</sub> u području posteljice predstavlja sumu HbO<sub>2</sub> njenih osnovnih anatomskih sastavnica: trofoblasta koji predstavlja fetalno tkivo i IVS-a ispunjenog majčinom krvi. Pri tome se ne smije zanemariti potrebna korekcija koeficijentom koji je određen razlikom njihovih volumnih udjela u posteljici i činjenicom da je postotak krvne komponente, u sastavu koje se nalazi hemoglobin, u IVS-u veća nego u trofoblastu. Za računanje ukupne vrijednosti HHb vrijede isti odnosi.

Povećanje vrijednosti HbO<sub>2</sub> u području posteljice povećat će vrijednost TOI-a. Interpretacija takvog rezultata nije jednostavna i ne može biti jednoznačna. Ukoliko je hipotetski porast HbO<sub>2</sub> rezultat porasta trofoblastne komponente, može se pretpostaviti da je to odraz bolje respiracijske funkcije posteljice. Suprotno tome, porast IVS komponente HbO<sub>2</sub> može značiti smanjenu difuziju kisika kroz hemokorijalnu membranu i zadržavanje u IVS-u te biti rezultat njene slabije funkcije. Analogijom se u izračun moraju uvesti i dvije sastavnice HHb-a sa suprotnim efektom na interpretaciju vrijednosti TOI-a. Zbog toga je izračunati TOI u području posteljice rezultat složenog međuodnosa četiri parne komponente (HbO<sub>2</sub> trofoblasta i IVS-a, HHb-a trofoblasta i IVS-a) suprotnog učinka i dva koeficijenta (trofoblast i IVS). Do sada je u literaturi vrijednost TOI-a u istraživanjima posteljice redovito interpretirana isključivo u kontekstu IVS-a (42, 45, 59, 60). Svako povećanje je poistovjećivano s višim vrijednostima HbO<sub>2</sub> u IVS-u i tumačeno u kontekstu pojedinog istraživanja. Smatramo da takvo pojednostavljivanje nije opravdano i da bi moglo dovesti do pogrešnih zaključaka. Svjesni smo da svojim analitičkim pristupom donosimo još jedno ograničenje NIRS metodi u mogućoj kliničkoj primjeni. Uvjereni smo kako time ne umanjujemo vrijednost našeg

rezultata, već osiguravamo nove i poštenije uvjete za usporedbu s dosadašnjim studijama i objavljenim analizama.

Grannum-ova metoda procjene zrelosti posteljice temelji se na brojnosti, rasporedu i obliku hiperehogenih odjeka što je u korelaciji s taloženjem kalcijevih depozita u području trofoblastnih resica (7). Za pretpostaviti je kako bi upravo taloženje kalcija moglo biti odgovorno ne samo za morfološke, već i neke funkcionalne promjene posteljice. Procesi koje smatramo "sazrijevanjem" ili "starenjem" posteljice i koje smatramo fiziološkim time dobivaju novu, funkcionalnu dimenziju (8).

Primjena NIRS metode u mjerenju oksigeniranosti područja posteljice provodi se od 2003. godine i do sada je, prema dostupnoj literaturi, objavljeno osam studija na animalnim i humanim modelima (42, 44, 45, 57, 58, 59, 60, 61).

Prva istraživanja izvršena su na životinjama. Choe i Durduran su 2003. g. proveli istraživanje na uzorku od pet ovaca. NIRS metodom mjerili su moždanu oksigenaciju fetusa ovce. Sonde su postavljane na kožu trbuha majke odmah iznad glave fetusa koja je fiksirana izvan maternice. Istovremeno je mjerena saturacija kisikom arterijske i venske krvi ovce fetusa i ovce majke. Mjerenja su provedena u normalnim uvjetima, uvjetima hipoksije i uvjetima oporavka. Vrijednosti kisika u krvi fetusa bile su u pozitivnoj korelaciji s rezultatima mjerenja NIRS-om. Tako su pokazali da NIRS, kao indirektna i neinvazivna metoda mjerenja oksigeniranosti tkiva, ima rezultat sukladan direktnom, invazivnom mjerenju. Nije uočen utjecaj oksigenacije stijenke maternice na rezultat, ali je planom istraživanja zanemarena debljina sloja trbušne stijenke i debljina kosti lubanje kroz koje treba proći NIRS zraka na putu do mozga fetusa. Uočeno je da se korelacija gubi kada je saturacija kisikom jako niska, ali bez objašnjenja. Mali uzorak ispitivane skupine (pet) i animalni model ograničavajući su



čimbenici ove studije, ali je njena velika važnost u dokazu kako je mjerenje oksigeniranosti tkiva NIRS-om objektivno i primjenjivo u humanim modelima (57).

U humanoj perinatologiji NIRS je u ispitivanju oksigeniranosti korišten u samo sedam studija. Pioniri na tom polju bili su Vintzileos i sur. koji su, 2005. godine, na uzorku od samo šest trudnica s više od 36 tjedana fiziološke trudnoće i naknadno urednim ishodom, mjerili oksigenaciju fetalnog mozga prateći otkucaje fetalnog srca. Po prvi puta su koristili TOI indeks kao izlazni čimbenik mjerenja NIRS-om, koji je u području fetalnog mozga iznosio oko 61%. Razmak između sonde prilikom mjerenja nije bio zadan ni ujednačen, a iznosio je maksimalno 11 cm ovisno o udaljenosti fetalne glavice od kože trudnice. Uočavajući navedeno i s ciljem smanjenja moguće sistematska pogreške (*biasa*), u ovom je istraživanju mjerena debljina trbušne stijenke (raspon 1 - 2 cm), a sonde su postavljane tako da je njihova udaljenost bila bez većih odstupanja (58).

Kakogawa, Kawamura i Sumimoto su tri autora koja su kao tim objavila najveći broj radova koristeći NIRS na humanim modelima mjereći oksigenaciju posteljice. U svom prvom radu 2005. g cilj im je bio dokazati vjerodostojnost NIRS-a kao metode u mjerenju vrijednosti HbO<sub>2</sub> i HHb područja posteljice. Istraživanje je provedeno kod jedanaest trudnica prije i pet trudnica iz iste skupine neposredno nakon porođaja. Sonde su bile postavljene na udaljenosti od 4,5 cm. Rezultate su prikazali omjerom HbO<sub>2</sub> i HHb-a. Mjerenje nakon porođaja predstavlja razinu HHb i HbO<sub>2</sub> samo trbušnog zida majke. Ako se pretpostavi da bi oksigenacija trbušnog zida majke trebala biti konstanta, onda su promjene u vrijednosti direktan prikaz oksigenacije same posteljice što smo uzeli u obzir prilikom strukturiranja našeg istraživanja (44).

I u sljedećim istraživanjima isti autori su koristili relativno mali uzorak ispitanica koje su birali nasumično. Jedini uvjet je bila lokalizacija posteljice na prednjem zidu maternice. U

objavljenim radovima nije navedeno jesu li trudnice bile ujednačene prema dobi trudnoće niti prema bilo kojim drugim antropometrijskim karakteristikama. Mjerenja su vršili tako što su sonde bile uvijek udaljene 4,5 cm i bez kontrolnog mjerenja na drugom mjestu. U slučajevima kada je debljina trbušne stijenke veća od 3 cm, a razmak među sondama 4,5 cm upitno je koliko NIRS zraka uopće dopire do posteljice. U našem je istraživanju udaljenost među sondama bila 4 cm a trbušna stijenka uvijek tanja od 3 cm. Kroz nekoliko daljnjih istraživanja isti autori su NIRS-om uspoređivali fiziološke i patološke trudnoće. Za izlaznu mjeru koristili su TOI i našli povišene vrijednosti u svih trudnoća koje su imale patološku komponentu (42,44,45).

Kawamura i Kakogawa su 2007.g. NIRS-om mjerili oksigenaciju posteljice kod 15 trudnica s fiziološkom trudnoćom i 15 trudnica s intrauterinim zastojeom u rastu ploda (IUZR). Mjerenja su proveli u dobi od 30. do 40. tjedna trudnoće, a najveća izmjerena debljina trbušnog zida je bila 6 cm. Ovo je istraživanje po kriterijima uključenja ispitanica najbliže našem. Smatramo kako manji raspon dobi trudnoće i manja dozvoljena debljina trbušnog zida u našem protokolu doprinosi objektivnosti dobivenih rezultata. U našem istraživanju je dob trudnoće izražena u danima da bi točnije izračunali njenu varijabilnost i utjecaj iste na TOI. U ostalim istraživanjima je dob trudnoće bila izražena u tjednima i nije naveden utjecaj njene varijabilnosti na TOI. Vrijednosti TOI-a zdrave, kontrolne skupine u istraživanju Kawamure i Kakogawe odgovaraju vrijednostima koje smo mi dobili za skupinu ispitanica sa najmanjim stupnjem zrelosti posteljice. Vrijednosti TOI-a IUZR skupine navedenog istraživanja odgovaraju vrijednostima dobivenim za skupine ispitanica sa većim stupnjevima zrelosti posteljice (II. i III. skupina) (42).

U svom najnovijem istraživanju Kakogawe i sur. 2010. su uspoređivali oksigeniranost posteljice kod 15 zdravih trudnoća, šest trudnoća sa IUZR-om i šest trudnoća koje su završile prijevremenim porođajem bez dodatne patologije. Uočena je razlika između indeksa

oksigenacije koji je bio signifikantno viši kod trudnoća sa IUZR-om nego u ostalih skupina. U sličnom istraživanju iste godine su uspoređivali TOI kod 15 zdravih trudnoća i šest sa preeklampsijom. Iako su kod patoloških trudnoća koristili mali uzorak (po šest trudnica), TOI je u svim slučajevima bio veći nego u fiziološkim trudnoćama (59, 60).

Suzuki i Itoh su 2009.g na uzorku od 46 trudnica pokazali da je vrijednost TOI-a izračunata nakon mjerenja oksigeniranosti posteljice NIRS-om povezana s patohistološkim nalazom posteljice nakon porođaja. To se posebno odnosi na pojavnost izmijenjene vaskularne komponente u trofoblastnim resicama – korioangioze (vaskularna hiperplazija uzrokovana kroničnom hipoksijom) koja je u svim slučajevima bila povezana s povišenim vrijednostima TOI-a. Kod 19 posteljica, kod kojih je nakon poroda patohistološki evidentirana korioangioza, TOI je bio povišen i to neovisno o prisutnom IUZR-u (61).

Hasegawa i Nakamura su 2010. objavili rezultate prospektivne kohortne studije koja je provedena na velikom uzorku od 326 trudnica. Djeca iz tih trudnoća rođena su s urednom težinom u 282 (86,5%) slučaja i niskom porodnom težinom u 44 (13,5%) slučaja. NIRS-om je mjerena oksigeniranost posteljice u tri navrata kroz trudnoću (20.,30. i oko 36. tjedna) , a vrijednosti su uspoređivane međusobno. Rezultati su ukazali na porast TOI-a kod trudnoća s IUZR-om i preeklampsijom što je dodatno potvrdilo prethodno objavljene rezultate o povišenom TOI-u kod patoloških stanja u trudnoći. Autori su opisali pad vrijednosti TOI-a s napredovanjem trudnoće za što nisu ponudili objašnjenje (45).

Do sada nitko nije usporedio oksigeniranost posteljice mjerene NIRS metodom u kontekstu ultrazvučne procjene zrelosti posteljice. U literaturi se navodi da podjela zrelosti posteljice po Grannum-u ima malu, ako i ikakvu kliničku vrijednost. Drži se da veći stupanj zrelosti posteljice u početnim tjednima trećeg tromjesečja može biti ultrazvučni biljeg koji upućuje na veću vjerojatnost razvoja insuficijencije posteljice, i to jednako njene prehrabene i respiracijske funkcije. Obrnuto, ukoliko se u tom dijelu trudnoće dijagnosticira IUZR, utvrdi

smanjena količine plodove vode, usporena fetalna dinamika ili centralizacija krvotoka ("brain spearing effect"), uz veći stupanj zrelosti posteljice vjerojatnije je očekivati nepovoljniji kasniji slijed događaja (36).

Rezultati našeg istraživanja su realno izmjerene razlike u stupnju oksigeniranosti posteljice ovisno o stupnju njene zrelosti čime je dokazano da se intenzivnija maturacija posteljice odražava na njenu respiracijsku funkciju - u klinički nemanifestnoj, ali moguće i u klinički manifestnoj formi. Na taj se način NIRS metoda pozicionira kao pretraga koja bi u budućnosti mogla i u svakodnevnoj praksi imati značajnu ulogu u nadzoru (visoko) rizičnih trudnoća. Naši rezultati svakako dopunjuju postojeće znanje o ultrazvučnoj procjeni zrelosti posteljice i mijenjaju spoznaju o njenoj važnosti.

Objektivnost naših rezultata i sloboda interpretacije osnažena je, za ovakve studije, relativno velikim uzorkom od 36 trudnica. Pojedine skupine su ujednačene prema antropometrijskim vrijednostima što umanjuje mogućnost sistemske greške. Dob trudnoće je bila u mnogo manjem rasponu (od 259. do 294. dana trudnoće) nego u ranijim istraživanjima. Statistički smo dokazali da u terminu dob trudnoće nema nikakav utjecaj na vrijednost TOI-a. Podatak je u suprotnosti s opažanjem Hasegawe i Nakamure koji su analizirali znatno veći dio trudnoće (od 20. do termina) (45).

Interesantno je da su trudnice iz skupine s najmanjim stupnjem zrelosti posteljice prosječno rađale sedam do jedanaest dana kasnije što je statistički granično značajno, a za što ne možemo dati razložno objašnjenje. Ni u jednom dosad objavljenom istraživanju u kojem je korišten NIRS za istraživanje posteljice nije istovremeno provedeno ultrazvučno mjerenje biometrijskih i doplerskih čimbenika. To onemogućava usporedbu naših rezultata, ali im osigurava veću vjerodostojnost. Među ispitivanim skupinama ovog istraživanja prema svim biometrijskim i doplerskim čimbenicima nije bilo statistički značajne razlike. Taj podatak smatramo značajnim i stoga što je osnovni kriterij razdiobe trudnica po skupinama proveden

ultrazvučnim mjerenjem. Vrijednosti AFI kao matematičkog indeksa količine plodove vode u sve tri skupine su bile ujednačene, što je još jedan od indirektnih znakova da neposredno prije mjerenja nije bilo retencije tekućine zbog prilagodbe redistribucije krvotoka u fetusa.

Jedan od dodatnih načina kojim smo dokazali dobro opće stanje fetusa bilo je testiranje tzv. "non-stress" testom CTG-a. Snimanje je provedeno neposredno prije NIRS-a i kod svih je ispitanica zapis CTG krivulje bio uredan po svim čimbenicima standardne analize. Sukladno gore navedenom, ovo istraživanje je pozicionirano u fiziološkoj fazi ili u ranoj kompenziranoj fazi (moguće) respiracijske insuficijencije posteljice koju dostupnim pretragama nismo bili u mogućnosti isključiti (25).

Prema dostupnoj literaturi naše istraživanje je prvo u kojem je tijekom mjerenja oksigeniranosti posteljice NIRS metodom svim ispitanicima neprekidno i istovremeno neinvazivnim putem mjeren arterijski tlak, udarni volumen srca i srčana frekvencija. Rezultati koje smo dobili omogućili su nam zaključak kako su sve ispitanice bile podjednake kardiovaskularne funkcionalnosti čime je eliminirana još jedna moguća sistematska pogreška studije.

Povišen TOI uz veći stupanj zrelosti posteljice, što je temeljni rezultat ovog istraživanja, znači da u tim uvjetima više kisika ostaje u posteljici ( IVS ili trofoblast). Važno je napomenuti da je našim modelom pokazano kako se to događa, ili se može događati u naizgled fiziološkim uvjetima i uz isključenu posljedičnu fetalnu patnju, i/ili uporabu kompenzacijskih mehanizama u fetusa što smo dokazali dodatnim mjerenjima. Bilo bi prehrabro tvrditi da kalcijevi depoziti u resicama posteljice smanjuju difuzijsku površinu ili joj mijenjaju svojstva. U tim okolnostima odlaganje kalcija u trofoblastu može biti uzrok ili tek usputni biljeg nekog drugog mehanizma koji utječe na transport kisika o čemu možemo samo spekulirati. Promjene koje nastaju na hemokorionskoj membrani kod preeklampsije, IUZR-a, korioangioze (vaskularna hiperplazija u terminalnim resicama nastala kod dugotrajne

hipoksije ) i sl. u patohistološkom preparatu se prepoznaju povećanim brojem sincicijskih čvorića, fibrozom strome resica, zadebljanjem sloja citotrofoblasta i fibroidnom nekrozom terminalnih resica (62). U svim tim patološkim stanjima trudnoće ranijim studijama je NIRS-om izmjeren povećan TOI, jednako kao i kod posteljica II. i III. stupnja zrelosti u ovom istraživanju. U nemogućnosti da se ovi rezultati ujednače i da se ispitivanim skupinama u ovom trenutku nađe zajednička patofiziološka osnova, interpretacija dobivenih rezultata ostaju na akademskom i hipotetskom nivou.

Do sada nije osmišljena direktna neinvazivna metoda mjerenja oksigenacije u području posteljice. NIRS predstavlja indirektnu inačicu koja mjeri količinu kisika u posteljici a koja je, u ovom istraživanju, veća kod ultrazvučno zrelijih posteljica. Naglašavamo da postoje i nemali nedostaci metode, a to su:

- a) mjesto mjerenja predstavlja samo dio ukupnog volumena posteljice,
- b) na rezultat utječe složen i međuzavisan odnos HbO<sub>2</sub>-a i HHb-a u trofoblastu i IVS-u
- b) mjerenje nije moguće provesti ukoliko posteljica nema prednje sijelo,
- c) mjerenje nije izvedivo ukoliko je udaljenost između sonde i posteljice veća od 4.5 cm.

Saznanja dobivena ovakvom metodom mogu biti tek korak dalje u našem razumijevanju i poimanju respiracijske funkcije posteljice. NIRS se za sada ne može implementirati kao klinički alat, ali svakako donosi novu viziju u istraživanja ove tematike samom činjenicom da se mjerenje vrši na mjestu događaja, u području same posteljice.

## 6. ZAKLJUČAK

Starenje posteljice fiziološki je proces koji ima utjecaja na njenu respiracijsku funkciju. Kod posteljica koje su ultrazvučnom procjenom podijeljene na tri skupine, s obzirom na promjene vezane za maturaciju, postoji razlika u indeksu oksigenacije. Posteljice kod kojih nema UZV znakova koji upućuju na starenje posteljice, imaju manji indeks oksigenacije od posteljica kod kojih su ultrazvučno takve promjene vidljive.

Izračunati indeks oksigenacije u području posteljice rezultat je složenog međuodnosa četiri parne komponente (HbO<sub>2</sub> trofoblasta i IVS-a i HHb trofoblasta i IVS-a) suprotnog učinka. Zbog toga dobivene rezultate NIRS metodom nije moguće jednoznačno interpretirati što za sada predstavlja ograničenje metode u kliničkoj primjeni.

## 7. SAŽETAK

**Cilj:** Cilj ovog istraživanja je bio usporediti indeks oksigenacije posteljice fizioloških terminskih trudnoća mjeren NIRS metodom sa stupnjem zrelosti posteljice procijenjenim ultrazvučnom metodom prema Grannum-u.

**Materijali i metode:** Ispitivana skupina je uključivala 36 trudnica sa fiziološkom, jednoplodnom, terminskom trudnoćom. Najvažniji ulazni čimbenici bili su prednje sijelo posteljice i trbušna stijenka tanja od 3 cm. Na temelju procjene zrelosti posteljice svaka trudnica je svrstana u jednu od 3 istraživane skupine i to na način što su one sa 1. stupnjem zrelosti posteljice po Grannum-ovoj skali razvrstane u skupinu I., one sa 2. stupnjem zrelosti u skupinu II., a one sa 3. stupnjem zrelosti u skupinu III.

Zasićenost posteljice kisikom kontinuirano je mjerena pomoću NIRS uređaja. Jedna sonda uređaja, veličine 40 mm, postavljana je na donjem dijelu trbuha; u medijalnoj liniji, 3 cm iznad simfize (kontrolno mjesto). Druga sonda iste veličine je postavljana na mjestu gdje je ultrazvučnim pregledom ranije označen položaj posteljice, najčešće 2 - 3 cm iznad pupka u medijalnoj liniji. NIRS uređaj je korišten za kontinuirano mjerenje promjena apsorpcije zraka koje su bliske infracrvenim od strane oksigenirane i deoksigenirane forme hemoglobina i određivanje zasićenosti posteljice kisikom. Za odabrani interval je korišten računalni program automatski izračunavao srednju vrijednost oksigenirane i deoksigenirane razine hemoglobina, te iz toga vrijednosti oksigenacije posteljičnog tkiva (TOI). TOI je izračunat po formuli:  $100 \times \text{oksihemoglobin} / (\text{oksihemoglobin} + \text{deoksihemoglobin})$ .

**Rezultati:** Indeks oksigeniranosti tkiva (TOI) placente je kod skupine I.  $73,3 \pm 3,79$  statistički značajno manji nego kod II. skupine  $77,6 \pm 4,81$  ( $t = -2,38$ ;  $p = 0,026$ ) i III. skupine  $78,0 \pm 2,59$  ( $t = -3,226$ ;  $p = 0,005$ ). Između skupina II. i III. nije bilo statistički značajne razlike u izmjerenim vrijednostima ( $t = -0,218$ ;  $p = 0,83$ ).



**Zaključak:** Kod posteljica koje su ultrazvučnim procjenom podijeljene na tri skupine s obzirom na promjene vezane za maturaciju, postoji razlika u indeksu oksigenacije. One posteljice koje spadaju u prvu skupinu i nemaju znakova taloženja kalcija u područje septa od korionske do bazalne ploče, imaju manji indeks oksigenacije od onih koje spadaju u drugu i treću skupinu i kod kojih ultrazvučno primjećujemo tragove taloženja kalcija.

## 8. SUMMARY

### COMPARISON OF PLACENTA MATURITY DEGREE ASSESSED BY ULTRASOUND AND PLACENTAL OXYGENATION MEASURED BY NIRS METHOD IN TERM PREGNANCY

**Objective:** The objective of this study was to compare the index of placental oxygenation in normal pregnancies at the term, measured by NIRS, with a degree of placenta maturity assessed by ultrasound, according to Grannum.

**Materials and methods:** The study included 36 pregnant women with physiological, term pregnancy. The most important input parameters were the front seat of the placenta and the abdominal wall thinner than 3 cm. Based on the assesment of placenta maturity, all pregnant woman with placenta maturity degree of 1. according to Grannum scale were in group I. Group II. included pregnant women with placenta maturity degree of 2., and group III. those with maturity degree of 3.

Placental oxygen saturation was measured continuously using NIRS devices. A probe device was placed on the lower abdomen, in the median line, 3 cm above the symphysis pubic bone (control point). Second probe was placed on the spot earlier indicated as position of placenta by ultrasound, usually 2-3 cm above the umbilicus in the median line. NIRS device was used for continuous measurements of changes in absorption near infrared rays by oxygenated and deoxygenated forms of hemoglobin and for determining placental oxygen saturation. For selected interval, the program automatically calculated the mean values of oxygenated and deoxygenated hemoglobin levels, and also values of placental tissue oxygenation (TOI). TOI has been calculated by the formula:  $100 \times \text{oxyhemoglobin} / (\text{oxyhemoglobin} + \text{deoxyhemoglobin})$ .

**Results:** Tissue oxygen index (TOI) of the placenta in group I.  $73.3 \pm 3.79$  was significantly lower than in group II.  $77,6 \pm 4,81$  ( $t=-2,38$ ;  $p=0,026$ ) and group III.  $78,0 \pm 2,59$  ( $t=-3,226$ ;

p=0,005). There was no statistically significant differences in measured values (p=0.83) between groups II. and III.

**Conclusion:** Three groups of placentas, which were by ultrasound divided in three groups according to changes associated with maturation, there were differences in the oxygenation index. Placentas from group I. with no signs of calcium deposits in the area of septa, from the basal to the chorionic plate, showed lower oxygenation index than those from group II. and III. with traces of ultrasonic deposition of calcium observed.

## 9. LITERATURA

- 1) Khong TY, Pearce JM. Development and investigation of the placenta and blood supply. *The Human Placenta: Clinical perspectives*. 1987;5:25-45.
- 2) Jaffe R. Development of early uteroplacental circulation. *Early Pregnancy*. 2001;5:34-
- 3) Kaufmann P. Development and differentiation of the human placental villous tree. *Bibl Anat*. 1982;22:9-39.
- 4) Huppertz B, Kadyrov M, Kingdom JC. Apoptosis and its role in the trophoblast. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195:29-39.
- 5) Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta*. 2009;30:473-82.
- 6) Castelluci M, Kaufmann P. Basic structure of the villous trees. U: Bernischke K, Kaufmann P, Baergen R (Ur). *Pathology of the human placenta*, New York, Springer Science Business Media, 2006:50-116
- 7) Kaufmann P. Basic morphology of the fetal and the maternal circuits in the human placenta. *Contrib Gynecol Obstet*. 1985;13:5-17.
- 8) Castelluci M, Kaufmann P. Architecture of normal villous trees. U: Bernischke K, Kaufmann P, Baergen R (Ur). *Pathology of the human placenta*, New York, Springer Science Business Media, 2006:116-48.

- 9) Hottor B, Bosio P, Waugh J, Diggle PJ, Byrne S, Ahenkorah J i sur. Variation in composition of the intervillous space lining in term placentas of mothers with pre-eclampsia. *Placenta*. 2010;31:409-17.
- 10) Schuhmann R. Plazenton. Begriff, Entstehung, Becker V. *Die Plazenta des Menschen*. 1981;4:192-207.
- 11) Milovanov AP, Erofeeva LM, Zolotukhina IA, Aleksandrovich NV. Morfologiia. Morphogenesis of human placenta in the first trimester of gestation. 2011;139:72-6.
- 12) Phoon CK D. Circulatory physiology in the developing embryo. Genetic conflicts in human pregnancy. *Curr Opin Pediatr*. 2001;13:456-64.
- 13) Ramsey EM. The story of the spiral arteries. *J. Respod. Med*. 1981;26:393-99.
- 14) Gao L, Lv C, Xu C, Li Y, Cui X, Gu H et al. Differential regulation of glucose transporters mediated by CRH receptor type 1 and type 2 in human placental trophoblasts. *Endocrinology*. 2012;153:1464-71.
- 15) Hill EP, Longo LD. Dynamics of maternal-fetal nutrient transfer. *Fed Proc*. 1980;39:239-44.
- 16) Newbern D, Freemark M. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011;18:409-16.
- 17) Heinrichs WL, Gibbson WE. *Endocrinology of pregnancy*. U: Brody SA, Ueland K, (eds). *Endocrine Disorders in Pregnancy*. Norwalk, CT:Appleton & Lange, 1989;65-80.

- 18) Abumaree MH, Chamley LW, Badri M, El-Muzaini MF.J. Trophoblast debris modulates the expression of immune proteins in macrophages: a key to maternal tolerance of the fetal allograft? *Reprod Immunol.* 2012;94:131-41.
- 19) Ermisch C, Markert UR. [PIBF - Progesterone-Induced Blocking Factor] *ZGeburtshilfe Neonatol.* 2011;215:93-7.
- 20) Eastman Nj. Mount Everest in utero. *Am J Obstet Gynecol.* 1954;67:701-11.
- 21) Glukhovets BI, Rets I. Fetal compensatory and abnormal reactions in fetoplacental insufficiency. *Arkh Patol.* 2008;70:59-62.
- 22) Kehl S, Zaiss I, Freiburg F, Speierer A, Sütterlin M, Siemer J. Comparison of different sonographic methods to determine fetal abdominal circumference. *Fetal Diagn Ther.* 2010;28:201-6.
- 23) Kurjak A, Breyer B. Estimation of fetal weight by ultrasonic abdominometry. *Am J Obstret Gynecol.* 1976;125:962-5.
- 24) Kayem G, Grange G, Breart G, Goffinet F. Comparison of fundal height measurement and sonographically measured fetal abdominal circumference in the prediction of high and low birth weight at term. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34:566-71.
- 25) Stout MJ, Cahill AG. Electronic fetal monitoring: past, present, and future. *Clin Perinatol.* 2011;38:127-42.
- 26) Parisaei M, Harrington KF, Erskine KJ. Acceptability of the fetal electrocardiographic (STAN) monitoring system by staff at a high risk maternity unit. *J Perinat Med.* 2010;38:187-90.

- 27) Valverde M, Puertas AM, Lopez-Gallego MF, Carrillo MP, Aguilar MT, Montoya F. Effectiveness of pulse oximetry versus fetal electrocardiography for the intrapartum evaluation of nonreassuring fetal heart rate. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;159:333-7.
- 28) Modena AB, Fieni S. Amniotic fluid dynamics. *Acta Biomed.* 2004;75:11-3.
- 29) Schulman H, Duecey J, Farmakides G. Uterine artery Doppler velocimetry. The significance of divergent systolic/diastolic ratios. *Obstet Gynecol.* 1987;59:1072-6.
- 30) Gudmunsson S, Marsal K. Umbilical artery and uteroplacental blood flow velocity waveforms in normal pregnancy – a cross-sectional study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1988;67:347-54.
- 31) Kara SA, Toppare MF, Avsar F, Caydere M. Placental aging, fetal prognosis and fetomaternal Doppler indices. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999;82:47-52.
- 32) Longtine MS, Nelson DM. Placental dysfunction and fetal programming: the importance of placental size, shape, histopathology, and molecular composition. *Semin Reprod Med.* 2011;29:187-96.
- 33) Oyelese Y, Vintzileos AM. The uses and limitations of the fetal biophysical profile. *Clin Perinatol.* 2011;38:47-64.
- 34) Schneider H. Oxygenation of the placental-fetal unit in humans. *Respir Physiol Neurobiol.* 2011;178:51-8.

- 35) Chen KH, Chen LR, Lee YH. The Role of Preterm Placental Calcification in High-risk Pregnancy as a Predictor of Poor Uteroplacental Blood Flow and Adverse Pregnancy Outcome. *Ultrasound Med Biol.* 2012;38:1011-8.
- 36) Grannum PA. Ultrasound examination of the placenta. *Clin Obstet Gynaecol.* 1983;10:459-73.
- 37) Crawford DC, Fenton DW, Price WI. Ultrasonic tissue characterization of the placenta: is it of clinical value? *J Clin Ultrasound.* 1985;13:533-7.
- 38) Chen CY, Su HW, Pai SH, Hsieh CW, Jong TL, Hsu CS i sur. Evaluation of placental maturity by the sonographic textures. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;284:13-8.
- 39) Chalouhi GE, Deloison B, Siauve N, Aimot S, Balvay D, Cuenod CA i sur. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: definitive imaging of placental function? *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011;16:22-8.
- 40) Peruzzi P, Corbitt RJ, Raffel C. Magnetic resonance imaging versus ultrasonography for the in utero evaluation of central nervous system anomalies. *J Neurosurg Pediatr.* 2010;6:340-5.
- 41) Lebit DF, Vladareanu PD. The Role of 4D Ultrasound in the Assessment of Fetal Behaviour. *Maedica (Buchar).* 2011;6:120-7.
- 42) Kawamura T, Kakogawa J, Takeuchi Y, Takani S, Kimura S, Nishiguchi T. i sur. Measurement of placental oxygenation by transabdominal near-infrared spectroscopy. *Am J Perinatol* 2007;24:161-6.
- 43) Jobsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* 1977;198:1264-7.



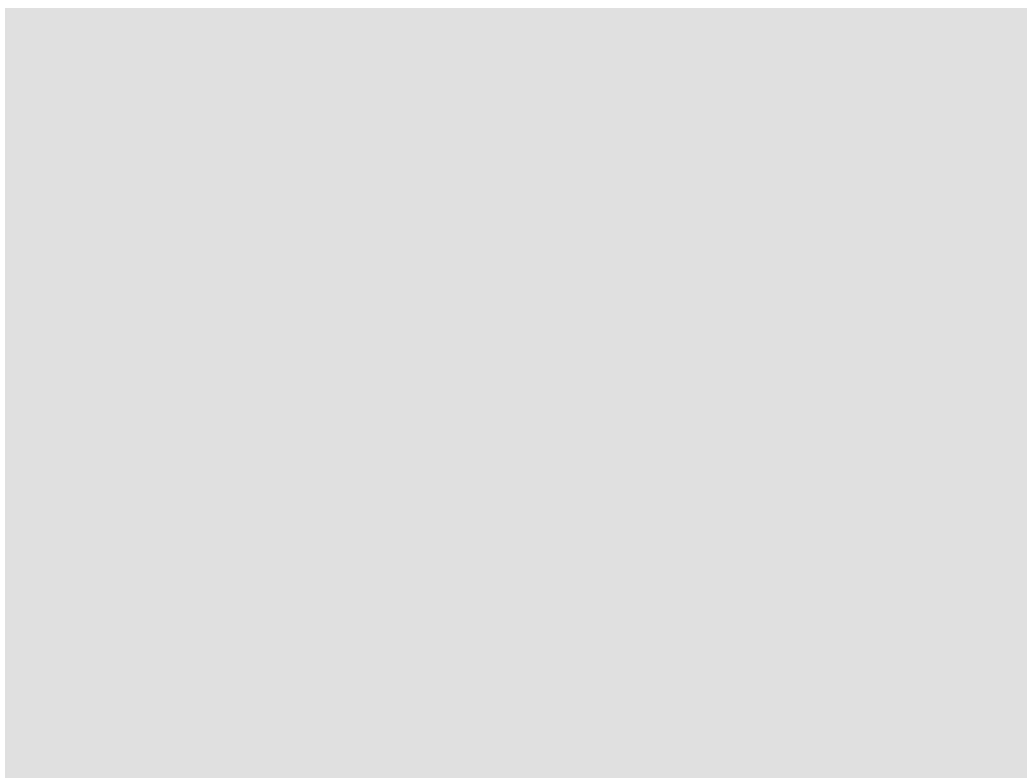
- 44) Kakogawa J, Sumimoto K, Ho E, Kanayama N. Transabdominal measurement of oxygenation of the placenta by near-infrared spectroscopy. *Semin Thromb Hemost.* 2005;31:297-301.
- 45) Hasegawa J, Nakamura M, Matsuoka R, Mimura T, Ichizuka K, Sekizawa A i sur. Evaluation of placental function using near infrared spectroscopy during fetal growth restriction. *J Perinat Med.* 2010;38:29-32.
- 46) Elwell CE. *A Practical User's Guide to Near-Infrared Spectroscopy.* London, Hamatsu Phototonics KK, 1995;1-155.
- 47) McCully KK, Hamaoka T. Near-infrared spectroscopy: what can it tell us about oxygen saturation in skeletal muscle? *Exerc Sport Sci Rev.* 2000;28:123-7.
- 48) Backe B, Nakling J. Term prediction with ultrasound: evaluation of a new dating curve for biparietal diameter measurements. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85:156-9.
- 49) Johnsen SL, Wilsgaard T, Rasmussen S, Sollien R, Kiserud T. Longitudinal reference charts for growth of the fetal head, abdomen and femur. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;127:172-85.
- 50) Graham EM, Petersen SM, Christo DK, Fox HE. Intrapartum electronic fetal heart rate monitoring and the prevention of perinatal brain injury. *Obstet Gynecol.* 2006;108:656-66.
- 51) Chan FY, Pun TC, Lam C, Khoo J, Lee CP, Lam YH. Pregnancy screening by uterine artery Doppler velocimetry--which criterion performs best? *Obstet Gynecol.* 1995;85:596-602.
- 52) Queenan JT, Thompson W, Whitfield CR, Shah SI. Amniotic fluid volumes in normal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1972;114:34-8.

- 53) Jeanty P, Rodesch F, Delbece D. Estimation of gestational age from measurement of fetal long bones. *J Ultrasound Med.* 1984;3:75.
- 54) Kurjak A, Dražančić A, Polak J, Kuvačić I, Latin V, Olajos I. Fetal cephalometry: A comparison between antenatal ultrasonic estimation and postnatal measurement. *Acta Med Jugosl.* 1974;28:431-8.
- 55) Phelan JP, Ahn MO, Smith CV, Rutherford SE, Anderson E. Amniotic fluid index measurements during pregnancy. *J Reprod Med.* 1987;32:601-4.
- 56) Jellema WT, Wesseling KH, Groeneveld AB, Stoutenbeek CP, Thijs LG, van Lieshout JJ. Continuous cardiac output in septic shock by simulating a model of the aortic input impedance: a comparison with bolus injection thermodilution. *Anesthesiology.* 1999;90:1317-28.
- 57) Choe R, Durduran T, Yu G, Nijland MJ, Chance B, Yodanis CL. Transabdominal near infrared oximetry of hypoxic stress in fetal sheep brain in utero. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:12950-4.
- 58) Vintzileos AM, Nioka S, Lake M, Li P, Luo Q, Chance B. Transabdominal fetal pulse oximetry with near-infrared spectroscopy. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:129-33.
- 59) Kakogawa J, Sumimoto K, Kawamura T, Minoura S, Kanayama N. Noninvasive monitoring of placental oxygenation by near-infrared spectroscopy. *Am J Perinatol.* 2010;27:463-8.
- 60) Kakogawa J, Sumimoto K, Kawamura T, Minoura S, Kanayama N. Transabdominal measurement of placental oxygenation by near-infrared spectroscopy. *Am J Perinatol.* 2010;27:25-9.

- 61) Suzuki K, Itoh H, Kimura S, Sugihara K, Yaguchi C, Kobayashi Y i sur. Chorangiogenesis and placental oxygenation. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2009;49:71-6.
- 62) Kos M, Leniček T. Mikroskopske promjene posteljičnih resica, fetalnih krvnih žila i majčinih krvnih žila u decidui. U: Kos M, Leniček T, *Osnove patologije posteljice*. Zagreb, Medicinska naklada, 2011; 97-108

## 10. ŽIVOTOPIS

**MARINELA BAKOTIN JAKOVAC**



### **Obrazovanje:**

- 1992 – 1996.           Zdravstvena škola Split
- 1996 – 2002.           Studij medicine u Splitu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zg
- 2004.                    Položen državni liječnički ispit
- 2004 – 2007.           Poslijediplomski znanstveni studij temeljne i kliničke  
                                  medicinske znanosti, Medicinski fakultet u Splitu

**Radno iskustvo:**

- 2002 – 2003. Pripravnički staž
- 2004 – 2008. Liječnik opće medicine u primarnoj zdravstvenoj zaštiti
- 2008. Specijalizacija iz Ginekologije i opstetricije u KBC Split

**Sudjelovanja na kongresima:**

- Sudjelovala na XXV. Perinatalnim danima „Ante Dražančić“, rujan 2010.

**.Ostale aktivnosti:**

- Aktivno znanje engleskog jezika (položen IV stupanj)
- Položen vozački ispit B kategorije

