****



**LABORATORIJSKO ISPITIVANJE HEMOSTAZE U PREEKLAMPSIJI**

Hipertenzija u trudnoći predstavlja najučestaliju komplikaciju trudnoće i ozbiljan zdravstveni i medicinski problem, kako u zemljama u razvoju, tako i u industrijski razvijenim zemljama. I pored značajnog napretka medicine i razvoja savremenih medicinskih tehnologija kojima je omogućen bolji nadzor trudnica, hipertenzivni poremećaji u trudnoći su vodeći uzrok i maternalnog i perinatalnog morbiditeta i mortaliteta. Prema podacima Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO) hipertenzivni poremećaji, posle hemoragije, predstavljaju najčešći uzrok smrtnosti majki u trudnoći i odgovorni su za 14 % maternalnih letalnih ishoda, od čega je oko 75 % posledica preeklampsije/eklampsije. Procenjuje se da na svaki smrtni ishod, odnosno svaku maternalnu smrt dolazi 20 žena sa ozbiljnim morbiditetima ili invaliditetom. Pored toga, ustanovljeno je da žene sa istorijom hipertenzivnih poremećaja u trudnoći imaju povećan rizik za razvoj hronične hipertenzije i kardiovaskularnih oboljenja kasnije u životu.

U literaturi postoje velike varijacije u prijavljenoj stopi incidencije kako za hipertenzivne poremećaje u trudnoći (4 – 25 %), tako i za preeklampsiju (1 – 9 %). Najviša incidencija, kao i smrtnost, beleže se u zemljama Afrike, jugoistočne Azije i Latinske Amerike gde su faktori rizika prisutni u većoj meri, a prenatalna zaštita i terapijske mogućnosti su ograničeni. Pored regionalnih, socio-ekonomskih i rasnih razlika, značajna odstupanja u zabeleženim stopama incidencije potiču i od razlika u dizajnu studija, karakteristika populacije, kao i primenjivanim definicijama i klasifikacijama. Zabrinjavajući podatak svakako predstavlja činjenica da se poslednjih godina beleţi porast incidencije hipertenzivnih poremećaja u trudnoći u SAD, istočnoj i zapadnoj Evropi i Latinskoj Americi, pre svega kao rezultat uznapredovale meternalne starosti u prvoj trudnoći, porasta pregestacijskog indeksa telesne mase (ITM) i porasta prevalencije drugih kardiometaboličkih faktora. Treba imati u vidu i da se tradicionalno u populacionim studijama incidencija hipertenzivnih poremećaja u trudnoći izveštava u odnosu na sve trudnoće majke, a ne u odnosu na broj trudnih ţena sa ovim poremećajima u reproduktivnoj dobi, čime se stopa incidencije značajno umanjuje. Prema podacima Garović i saradnika incidencija je čak dvostruko viša ukoliko se izračunava u odnosu na broj trudnih žena umesto na broj trudnoća, što za hipertenzivne poremećaje u trudnoći iznosi 15,3 % vs 7,3 %, odnosno za preeklampsiju 7,5 % vs 3,3 %.

**ISTORIJAT**

Prvi pisani podaci o hipertenzivnim oboljenjima u trudnoći datiraju još iz 2200 p.n.e (Kahun-ov papirus) kao i sa raznih područja antičkog sveta Grčke, Egipta, Kine i Indije. U ovim zapisima se nalaze uglavnom podaci o eklampsiji, odnosno u tadašnje vreme su ova stanja opisivana kao „konvulzije koje se kod žena javljaju za vreme porođaja“. U zapisu „Coacae Praenotiones“ koji datira pre vremena Hipokrata, Grci su prepoznali preeklampsiju kao stanje u kome istovremeno dolazi do pojave glavobolje, vrtoglavice i konvulzija. Hipokrat je u četvrtom veku p.n.e u svojim „Aphorisms“ opisao da za trudnicu bilo koje akutno oboljenje može biti fatalno, dok je Galen u drugom veku n.e opisao konvulzije, epilepsiju, apopleksiju i tetanus kao izuzetno letalna stanja, pri čemu je Galen ovde prvi put posebno opisao konvulzione poremećaje u trudnoći, koji još 1600 godina posle njega, nisu bili prepoznati kao posebna obolenja u trudnoći i nisu se razlikovali od epilepsije. Celsus je u prvom veku n.e opisao stanje u kome su fatalne konvulzije javljaju za vreme rađanja mrtvog fetusa….

**KLASIFIKACIJA I DEFINICIJA HIPERTENZIVNIH POREMEĆAJA U TRUDNOĆI**

Hipertenzivni poremećaji u trudnoći predstavljaju heterogenu grupu oboljenja i do današnjeg dana ne postoje usaglašeni stavovi u pogledu njihove klasifikacije, dijagnostičkih kriterijuma i terapijskog pristupa. S obzirom da mnoge drţave nemaju nacionalne vodiče za dijagnostifikovanje i lečenje hipertenzivnih poremećaja u trudnoći, u literaturi se najčešće koriste klasifikacije Međunarodnog udruţenja za proučavanje hipertenzije u trudnoći (engl. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy – ISSHP) i Američkog koledža za ginekologiju i akušerstvo (engl. The American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG).

Hipertenzivni poremećaji u trudnoći dele na: hroničnu hipertenziju, gestacijsku hipertenziju, preeklampsiju (de novo ili superponiranu na hroničnu hipertenziju) i hipertenziju „belog mantila.

* Hronična hipertenzija je definisana kao povišen krvni pritisak (KP) koji je postojao i pre trudnoće, odnosno sistolni KP ≥ 140 mm Hg i/ili dijastolni KP ≥ 90 mm Hg koji se razvio u trudnoći, ali pre 20. nedelje gestacije (ng). Najčešće je posledica esencijalne hipertenzije, povezane sa porodičnom istorijom hipertenzije ili uzrokovane prekomernom težinom.
* Gestacijska hipertenzija (GH) se definiše kao de novo razvoj hipertenzije nakon 20. ng bez poremećaja koji su odlika preeklampsije. Obično se radi o benignom poremećaju, ali u 25 % slučajeva prelazi u preeklampsiju, naročito ukoliko se javi pre 32. ng.
* Preeklampsija (PEK) je definisana pojavom povišenog krvnog pritiska (sistolni KP ≥ 140 mm Hg i/ili dijastolni KP ≥ 90 mm Hg) koja se prvi put registruje posle 20. ng, mereno minimalno dva puta u razmaku od 4 ili 6 h, uz prisustvo jednog ili više novonastalih stanja
* proteinurije okarakterisane sa ≥ 300 mg proteina u 24h urinu ili odnosa proteini/kreatinin > 30 mg/mmol u nasumičnom uzorku urina ili najmanje 1 g/L,

odnosno [2 +] na urinskoj tračici;

* disfunkcije drugih organa: bubrežne insuficijencije (koncentracija kreatinina u serumu > 90 μmol/L ili udvostručena koncentracija kreatinina u serumu u odsustvu drugih bubreţnih oboljenja), poremećene funkcije jetre (dvostruko povišena aktivnost transaminaza u odnosu na gornju granicu referentnog intervala sa ili bez bola u gornjem desnom kvadrantu ili epigastričnog abdominalnog bola), neuroloških poremećaja (poput eklampsije, poremećenog mentalnog statusa, slepila, moždanog udara, hiperefleksije udruţene sa klonusom, teških glavobolja udruženih sa hiperefleksijom, pojave skotoma) ili hematoloških komplikacija (trombocitopenije sa brojem trombocita < 150 x 109/L, diseminovane intravaskularne koagulacije (DIK), hemolize).
* uteroplacentalnog poremećaja koji rezultuje zaostajanjem u rastu ploda.

Kada se pomenuti poremećaji pojave kod trudnice sa hroničnom hipertenzijom govorimo o hroničnoj hipertenziji sa superponiranom preeklampsijom. Takođe, prema ISSHP smernicama HELLP sindrom (engl. Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count) se ne smatra izolovanim i zasebnim poremećajem već ozbiljnom komplikacijom preeklampsije. Dodatno, u kliničkim uslovima se ne preporučuje podela preeklampsije na blagu i tešku, niti na ranu (javlja se pre 34. ng) i kasnu (javlja se posle 34. ng) preeklampsiju.

Pojam hipertenzije „belog mantila― se uvodi s obzirom na podatke da se ovaj tip hipertenzije javlja u opštoj populaciji kod čak 1 od 4 pacijenta pri merenju KP u ambulanti ili na klinici.

ISSHP je 2018. godine objavio revidirane kriterijume prema kojima se pored navedenih kategorija dodaje maskirana hipertenzija i tranzitorna gestacijska hipertenzija.

Maskirana hipertenzija se odnosi na povišen KP izmeren van klinike ili ambulante, najčešće dijagnostifikovan 24-časovnim praćenjem KP ambulantno ili automatskim praćenjem u kućnim uslovima kod pacijentkinja kod kojih postoje nalazi neobjašnjenih poremećaja, a koji su u posledičnoj vezi sa oštećenjem ciljnog organa dejstvom hipertenzije. Tranzitorna gestacijska hipertenzija se definiše kao novonastala hipertenzija koja se javlja u toku trudnoće i nestaje bez primenjene terapije. Najčešće se javlja u drugom ili trećem trimestru trudnoće i obično se detektuje na klinici pri čemu nakon nekoliko časova nestaje. Smatra se da u 40 % slučajeva prelazi u gestacijsku hipertenziju ili preeklampsiju, pa se savetuje redovno praćenje ovih trudnica. Takođe, usaglašeni su stavovi sa ACOG i isključen je pojam teške preeklampsije s obzirom da preeklampsija moţe da ugrozi i majku i plod u bilo kom trenutku, te se uvode pojmovi lakše i teže forme preeklampsije. Prema najnovijim ACOG smernicama govorimo o teškoj formi preeklampsije ukoliko je prisutan jedan od sledećih kriterijuma:

* teška hipertenzija (sistolni KP od 160 mm Hg ili viši, ili dijastolni KP od 110 mm Hg ili viši
* izmeren najmanje dva puta u razmaku od najmanje 4 h),
* trombocitopenija (broj trombocita < 100 x 109/L),
* poremećena funkcija jetre koja se ne može objasniti alternativnom dijagnozom (dvostruko povišena aktivnost enzima jetre u odnosu na gornju granicu referentnog intervala ili
* bol u gornjem desnom kvadrantu trbuha ili bol u epigastrijumu koji ne reaguju na terapiju medikamentima),
* bubrežna insuficijencija (koncentracija kreatinina u serumu > 97 μmol/L ili udvostručena koncentracija kreatinina u serumu u odsustvu drugih bubrežnih oboljenja),
* edem pluća,
* novonastala glavobolja koja ne reaguje na terapiju medikamentima i ne može se objasniti alternativnom dijagnozom, ili vizuelni poremećaji.

Svakako treba naglasti da i dalje postoje značajna neslaganja između kriterijuma i preporuka različitih nacionalnih i međunarodnih udruženja u odnosu na ISSHP, pre svega u pogledu definicije preeklampsije i stanovišta da proteinurija ili zaostajanje u rastu ploda budu deo kriterijuma za postavljanje dijagnoze preeklampsije, zatim obavezne rutinske terapije antihipertenzivima i ciljnog KP, primene MgSO4, kao i vremenskog okvira za porođaj i pospartalnog praćenja majke

**FAKTORI RIZIKA ZA RAZVOJ PREEKLAMPSIJE**

Preeklampsija je najčešća forma hipertenzivnog sindroma trudnoće, a ujedno i sa najteţim posledicama po majku i plod. Uprkos intenzivnim istraţivanjima i primeni multiparametarskih modela do danas nisu identifikovani faktori i parametri koji bi samostalno ili u kombinaciji mogli da se koriste u predikciji razvoja preeklampsije. Brojne studije su pokazale da postoje određeni maternalni faktori koji mogu da predisponiraju njenu pojavu. Međutim, treba imati u vidu da se preeklampsija često javlja kod zdravih ţena u prvoj trudnoći koje nemaju očiglednih faktora rizika. Kao faktori koji nose najveći rizik za razvoj preeklampsije navode se: postojanje preeklampsije u prethodnoj trudnoći, hronična hipertenzija, pregestacijski dijabetes, autoimune bolesti, hronična bubrežna oboljenja i multifetalna trudnoća. Žena sa preeklampsijom u prethodnoj trudnoći ima 8 puta veći rizik za razvoj preeklampsije u narednoj trudnoći, naročito ako se radilo o teškoj formi preeklampsije (relativni rizik (RR) = 8,4; 95 % CI 7,1 – 9,9). Rizik je najveći (55 %) ukoliko je zbog ozbiljnih komplikacija porođaj izvršen pre 28. ng, dok je dvostruko manji (25 %) ukoliko je porođaj izvršen pre 34. ng, a iznosi 16 % ukoliko je porođaj izvršen u terminu. Isto tako hronična hipertenzija, iako nije uobičajena kod ţena u reproduktivnoj dobi, povećava rizik za nastanak preeklampsije pet puta u odnosu na trudnice koje nemaju ovaj faktor rizika (RR = 5,1; 95 % CI 4,0 – 6,5). Rizik značajno povećavaju i prisustvo pregestacijskog dijabetesa (RR = 3,7; 95 % CI 3,1 – 4,3), antifosfolipidni sindrom (RR = 2,8; 95 % CI 1,8 – 4,3), sistemski lupus eritematozus (RR = 2,5; 95 % CI 1,0 – 6,3) i hronične bolesti bubrega (RR = 1,8; 95 % CI 1,5 – 2,1). Iako se preeklampsija javlja u najvećem broju slučajeva u jednoplodnoj trudnoći, multifetalna trudnoća nosi dvostruko veći rizik za njen nastanak (RR = 2,9; 95 % CI 2,6 – 3,1). Kod žena bez faktora visokog rizika prisustvo ≥ 2 faktora umerenog rizika povezano je sa četiri puta većim rizikom od pojave preeklampsije. Maternalne karakteristike uključene u umerene faktore rizika su: starost preko 35 godina, pregestacijski ITM > 30 kg/m2, porodična istorija, rasa, nuliparitet, nizak socio-ekonomski status i prisustvo komplikacija u prethodnoj trudnoći. Komplikacije u prethodnoj trudnoći povezane sa insuficijencijom placente predstavljaju rizik za nastanak preeklampsije (intrauterusni zastoj u rastu ploda (RR = 1,4; 95 % CI 0,6 – 3,0), abrupcija placente (RR = 2,0; 95 % CI 1,4 – 2,7) i mrtvorođenost (RR = 2,4; 95 % CI 1,7 – 3,4)), ali je preeklampsija istovremeno faktor rizika za nastanak ovih komplikacija. Trudnoća ostvarena vantelesnom oplodnjom je dodata u grupu faktora umerenog rizika za razvoj preeklampsije u vodičima iz 2021. godine.

Povećana incidencija među ženama sa porodičnom istorijom preeklampsije, kao i kod žena koje su promenile partnera u odnosu na prethodnu trudnoću sugerisali su ulogu genetske predispozicije za nastanak preeklampsije. Pojavi preeklampsije takođe doprinosi i povećan interval između trudnoća (> 4 godine). Nasuprot prethodnom, pušenje cigareta tokom trudnoće smanjuje rizik od preeklampsije (RR = 0,67; 95 % CI 0,60 – 0,75). Iako mehanizam odgovoran za protektivnu ulogu pušenja nije u potpunosti jasan smatra se da potiče od dejstva ugljen-monoksida (CO) koji se stvara tokom pušenja cigareta.

Činjenica je da ne postoji jedan uzrok nastanka preeklampsije već se radi o istovremenom sadejstvu više faktora što zasigurno doprinosi multisistemskom i multiorganskom karakteru ovog oboljenja.

**KLINIČKE KARAKTERISTIKE PREEKLAMPSIJE**

Maternalne patofiziološke promene kod preeklampsije su multisistemske, pri čemu se najveći stepen oštećenja zapaža u placenti, bubrezima, jetri i srcu. Dijagnostički znaci obično prethode pojavi simptoma, a uobičajeni su povišen krvni pritisak i proteinurija, često udruženi sa edemima. U laboratorijskim nalazima pored proteinurije na poremećaj renalne funkcije ukazuju i povišene vrednosti mokraćne kiseline u serumu koje nastaju kao posledica smanjene glomerularne filtracije, ali i povećane produkcije usled oksidativnog stresa. Visoke vrednosti mokraćne kiseline predstavljaju najosetljiviji laboratorijski indikator preeklampsije i ukazuju na povećan rizik za neželjene maternalne i perinatalne ishode. Smanjen klirens kreatinina javlja se kod većine pacijentkinja sa teškom formom preeklampsije, dok tek značajan porast serumskih vrednosti kreatinina, kao i jetrenih enzima, aspartat aminotransferaze (AST) i alanin aminotransferaze (ALT), može da ukaže na pogoršavanje bolesti. Promene u lipidnom statusu, koje su prisutne i u normalnoj trudnoći dodatno su izraţene u preeklampsiji i uočava se porast koncentracije triglicerida, ukupnog holesterola i LDL holesterola (engl. Low Density Lipoprotein Cholesterol), dok je nivo HDL holesterola (engl. High Density Lipoprotein Cholesterol) snižen.

**MATERNALNE KOMPLIKACIJE**

Heterogenost preeklampsije ne ogleda se samo u pogledu njene manifestacije, već i posledica koje ostavlja na majku i njeno potomstvo. Maternalne komplikacije u preeklampsiji uključuju: abrupciju placente (1 – 4 %), DIK/HELLP (10 – 20 %), plućni edem (2 – 5 %), akutnu bubrežnu insuficijenciju (1 – 5 %), eklampsiju (1 %), poremećaj ili krvarenje u jetri (1 %), moždani udar i smrt.

HELLP sindrom je jedna od najčešćih i najozbiljnijih komplikacija preeklampsije, iako može biti i zaseban klinički entitet. Učestalost ovog sindroma u trudnoći je 0,2 – 0,6 %, dok je kod trudnica sa preeklampsijom znatno češći (4 – 14 %). Obično se javlja u trećem trimestru trudnoće, a u oko 1/3 pacijentkinja se razvije nakon porođaja. Dijagnoza se postavlja na osnovu nalaza hemolize u razmazu periferne krvi, sniţenja broja trombocita ispod 100 x 109/L i dvostrukog povećanja nivoa transaminaza u odnosu na normalne vrednosti. U laboratorijskim nalazima uočavaju se trombocitopenija, porast nivoa LDH i transaminaza, kao i nekonjugovanog bilirubina u serumu. Snižene vrednosti haptoglobina su najbolji pokazatelj prisustva hemolize, s obzirom da tek u toku razvoja HELLP sindroma dolazi do sniženja vrednosti hematokrita. Skrining testovi hemostaze (PT, APTT I fibrinogen) su obično u granicama normalnih vrednosti, ali značajan porast D-dimera i pad fibrinogena mogu da ukažu na razvoj diseminovane intravaskularne koagulopatije (DIK).

Pored DIK oko 1 – 25 % trudnica sa HELLP sindromom razvije neku od ozbiljnih komplikacija kao što su cerebralno krvarenje, kardio-pulmonalni zastoj, abrupcija placente, adultni respiratorni distres sindrom, edem pluća, renalna insuficijencija, subkapsularni hematom ili ruptura jetre. Klinički tok često karakteriše naglo i progresivno pogoršanje stanja majke i ploda, te je pojava HELLP sindroma udružena sa drugim komplikacijama apsolutna indikacija za hitan porođaj.

Eklampsija predstavlja pojavu epileptičnih napada tipa grand mal kod trudnice sa znacima preeklampsije u odsustvu drugih organskih bolesti centralnog nervnog sistema. Javlja se kao komplikacija preeklampsije i značajno doprinosi maternalnom mortalitetu širom sveta. Pojavi eklamptičkih konvulzija u oko 80 % slučajeva prethodi glavobolja ili vizuelne smetnje koje uključuju zamagljen vid, fotofobiju, skotome i retko reverzibilno kortikalno slepilo (uzrokovano reverzibilnom kortikalnom leukoencefalopatijom), a mogu se javiti i bol u epigastrijumu ili izmenjen mentalni status. U oko 20 – 30 % slučajeva pojavi eklampsije ne prethode klasični znaci preeklampsije, hipertenzija i proteinurija. Oštećenje mozga u eklampsiji posledica je edema mozga, a cerebrovaskularne komplikacije poput moţdanog udara i cerebrovaskularnog krvarenja su najčešći uzok smrti kod eklampsije.

Neurološke komplikacije u preeklampsiji koje mogu da se jave i bez prisustva eklampsije su glavobolja, zamagljen vid, skotomi, hiperrefleksija, a veoma retko kod teških formi bolesti i privremeno slepilo.

Ozbiljne kliničke manifestacije kod trudnica sa teškom formom preeklampsije koje mogu da dovedu i do letalnog ishoda su abrupcija placente, ascites, infarkt jetre, ruptura jetre, intra-abdominalno krvarenje, plućna embolija i akutna bubrežna insuficijencija.

**FETALNE/NEONATALNE KOMPLIKACIJE**

Fetalne/neonatalne komplikacije preeklampsije uključuju prematuritet (15 – 67 %), intrauterusni zastoj u razvoju (10 – 25 %), oligohidramnion (10 – 30 %) i bronhopulmonalnu displaziju (1 %), kao i značajno povećan morbiditet i mortalitet. Indikacije za prekid trudnoće kako bi se sprečila progresija preeklampsije, najčešće u interesu majke, su odgovorne za približno 15 % smrtnih ishoda ploda usled prevremenog porođaja.

***Intrauterusni zastoj u rastu ploda*** (engl. Intrauterine growth restriction – IUGR) je veoma važan uzrok perinatalnog mortaliteta, kao i neposrednog (hipoglikemija, hiperbilirubinemija, hipotermija, policitemija, dislipidemija, perinatalna asfiksija, respiratorni distres sindrom, sindrom aspiracije mekonijuma, intraventrikularna hemoragija, nekrotizirajući enterokolitis) i odloţenog morbiditeta (kašnjenje u razvoju kognitivnih sposobnosti i drugi poremećaji neurološkog razvoja, metabolički sindrom: gojaznost, dijabetes, hipertenzija, kardiovaskularna oboljenja). Definiše se kao zastoj u rastu ploda koji nije dostigao svoj sopstveni genetski potencijal rasta i čija je procenjena telesna masa ispod desetog percentila u odnosu na gestacijsku dob potvrđenu ranim ultrazvučnim pregledom. S obzirom da u IUGR fetus progresivno odstupa od normalne krive rasta preporučuje se primena serijskih biometrijskih merenja u razmaku ne kraćem od 2 nedelje.

U preeklampsiji rizik za razvoj IUGR je 3 – 4 puta veći u odnosu na normotenzivnu trudnoću.

***Oligohidramnion*** se javlja kao komplikacija preeklamptične trudnoće u oko 10 – 30 % slučajeva, samostalno ili udruţen sa IUGR. Definicija oligohidramniona podrazumeva smanjenje količine plodove vode, a kvantitativni kriterijumi uključuju merenje najvećeg džepa plodove vode, odnosno najveći vertikalni promer „prozora amnionske tečnosti (engl. maximum vertical pocket, MVP) > 2 cm ili merenje indeksa amnionske tečnosti < 5 cm.

Najčešće komplikacije kod novorođenčadi u trudnoćama sa oligohidramnionom su malformacije urinarnog trakta, hipoplazija pluća, respiratorni distres sindrom, asfiksija ploda i aspiracija mekonijuma, a često imaju i malu telesnu masu, niže vrednosti Apgar skora, anemiju i zadržavaju se na odeljenju intenzivne nege. Prisustvo oligohidramniona u preeklampsiji povezano je ne samo sa placentalnom insuficijencijom i posledičnom hipoksijom, već i sa povećanim vrednostima maternalnog tkivnog faktora (TF), što sugeriše i moguću vezu sa povećanim stvaranjem trombina u preeklampsiji.

**DUGOROČNE POSLEDICE PREEKLAMPSIJE**

Žene sa preeklampsijom u prvoj trudnoći imaju povećan rizik za ponovni razvoj preeklampsije u sledećoj trudnoći, a pored toga, ove ţene imaju i veći rizik za pojavu hronične hipertenzije, renalnih oboljenja i intrauterusnog zastoja u razvoju ploda u narednim trudnoćama. Međutim, iako kliničke manifestacije preeklampsije nestaju nekoliko dana nakon porođaja istraživanja pokazuju da žene koje su imale preeklampsiju i dalje pokazuju znake endotelne disfunkcije i imaju povećan rizik za pojavu kardiovaskularnih bolesti (KVB) i metaboličkog sindroma kasnije u životu. Rezultati nekoliko velikih epidemioloških studija potvrdili su povezanost preeklampsije i povećanog mortaliteta usled razvoja koronarnih bolesti srca i moţdanog udara, što je u skladu sa potvrđenim rizikom od preranog razvoja kardiovaskularnih oboljenja nakon preeklampsije. Meta-analiza koju su sproveli Brown i saradnici je potvrdila da je preeklampsija udružena sa dvostruko većim rizikom za razvoj KVB (OR = 2,28; 95 % CI 1,87 – 2,77) i cerebrovaskularnih bolesti (OR = 1,77; 95 % CI 1,43 – 2,21) i trostruko većim rizikom za razvoj hipertenzije (RR = 3,13; 95 % CI 2,51 – 3,89) kasnije u toku života u poređenju sa ženama sa nekomplikovanom trudnoćom. Za žene sa ponovljenom preeklampsijom, ranom ili teškom formom, rizik od KVB i smrti sedodatno povećava 2 do 3 puta, a najveći rizik je primećen u slučajevima kada je preeklampsija povezana sa prevremenim porođajem i/ili malom gestacijskom dobi novorođenčeta (engl. Small Gestational Age – SGA).

Garović i saradnici su u objavljenoj studiji skrenuli pažnju da se dosadašnjim pristupom stopa incidencije preeklampsije i hipertenzivnih poremećaja u trudnoći značajno umanjuje i da, kada se ona računa u odnosu na broj trudnih žena pogođenih ovim stanjem u reproduktivnoj dobi, 1 od 6 žena je u riziku za nastanak KVB i bolesti bubrega. Takođe, autori su ukazali i na značajno veći rizik od nastanka višestrukih hroničnih stanja kod žena sa istorijom hipertenzivnih poremećaja u trudnoći, odnosno na povećan rizik za razvoj „multimorbiditeta”, koji je mera ubrzanog starenja, i upravo može biti odraz multisistemskih poremećaja, ključne karakteristike preeklampsije. Svakako, zbog potvrđenog doprinosa razvoju KVB, zajedno sa gestacijskom hipertenzijom i gestacijskim dijabetes melitusom, preeklampsija je uključena u aktuelne smernice kao dugoročni faktor rizika za srčana oboljenja i moždani udar.

Preeklampsija i KVB imaju mnoge zajedničke faktore rizika i osnovne patofiziološke procese. Nekoliko predisponirajućih faktora majke povezanih sa razvojem preeklampsije tokom trudnoće, kao što su gojaznost, insulinska rezistencija, dislipidemija i postojeća hipertenzija ili dijabetes, su tradicionalni faktori rizika za KVB. Štaviše, oba poremećaja karakteriše vazokonstrikcija, izraţene metaboličke promene (npr. oksidativni stres, poremećeni metabolizam lipida, insulinska rezistencija), pojačan inflamatorni odgovor, aktivacija koagulacije i endotelna disfunkcija. Visok nivo fibrinogena u trudnoći komplikovanoj preeklampsijom, nezavisno doprinosi riziku od KVB.

Svi ovi nalazi su u skladu sa široko prihvaćenom hipotezom koju su predložili Sattar i Greer da bi trudnoća trebalo da se smatra „stres testom” za kardiovaskularno zdravlje žene koji rezultuje „razotkrivanjem” kardiovaskularnog rizika koji bi inače ostao nezapažen do pojave KVB kasnije tokom života. Međutim, ostaje da se definiše mehanizam koji leži u osnovi ove asocijacije.

**ETIOLOGIJA I PATOGENEZA PREEKLAMPSIJE**

Još u staroj Grčkoj eklampsija je bila prepoznata kao stanje u kome istovremeno dolazi do pojave glavobolje i konvulzija (Hipokratovi aforizmi, oko 400. godine p.n.e.).

Pojam odnosno naziv eklampsija pojavljuje se prvi put 1619. godine u Varandajevom traktatu o ginekologiji, ali tek 1739. godine Bossier de Sauvages razgraničava eklampsiju od epilepsije. Krajem 18. i u 19. veku karakteristični simptomi preeklampsije/eklampsije bivaju podrobnije opisani i klasifikovani, a brojna istraživanja u 20. i 21. veku fokusirala su se na proučavanje ove patologije, te se pojavilo nekoliko teorija i predložene su brojne hipoteze. Međutim, do današnjeg dana uzrok i patogeneza preeklampsije i dalje ostaju nerazjašnjeni, zbog čega se preeklampsija često naziva „bolest teorija”.

Nesumnjivo je da glavnu ulogu u razvoju preeklampsije ima placenta, s obzirom da preeklampsija može da nastane i u molarnoj trudnoći, bez prisustva vijabilnog ploda, kao i da se nakon izbacivanja placente povlače svi simptomi i znaci ovog kompleksnog progresivnog sindroma. Normalna placentacija je preduslov za uspešnu trudnoću, jer omogućava sve neophodne metaboličke, endokrinološke, imunološke i nutritivne procese čiji je krajnji cilj normalan embrionalni rast i razvoj. Naime, u ranoj fazi normalne trudnoće, između 8. i 18. nedelje gestacije, dolazi do morfoloških promena spiralnih arterija kako bi se smanjio otpor proticanju krvi i omogućio adekvatan protok kroz placentu. Ove promene su posledica migracije i invazije endovaskularnog citotrofoblasta u spiralne arterije (unutrašnje segmente u miometrijumu i terminalne decidualne segmente) što dovodi do razaranja endotela, glatkih mišićnih ćelija i elastičnih vlakana. Na njihovo mesto se taloži fibrinoid, pa gubitkom mišićno-elastične komponente izostaje kontrola autonomnog nervnog sistema na utero-placentalne arterije što dovodi do dilatacije spiralnih arterija. U isto vreme dolazi do opsežnih anatomskih i funkcionalnih promena kardiovaskularnog sistema majke koje rezultuju povećanjem ukupnog volumena krvi, srčane frekvence i udarnog volumena.

Posledica opisanih modifikacija je stanje niskog otpora i povećan protok krvi u utero- placentalnim arterijama čime su omogućeni adekvatan dotok nutritivnih supstancija u feto- placentalni prostor i feto-maternalna razmena materija.

U preeklampsiji remodelovanje spiralnih arterija je poremećeno, odnosno nepotpuno.

U uzorcima placente preeklamptičnih žena uzetim biopsijom utvrđeno je da je endovaskularna invazija nepotpuna, ograničena na periferne, decidualne segmente spiralnih arterija, dok kod oko 30 – 50 % ovih arterija u potpunosti izostaje. Kod jednog broja žena sa preeklampsijom je praćena i pojavom „akutne ateroze, odnosno vaskularnih lezija nalik aterosklerozi, okarakterisanih prisustvom fibrinskih depozita, penastih ćelija, lipidnih kapi, infiltrata mononuklearnih inflamatornih ćelija i agregata trombocita. S obzirom da plitka endovaskularna invazija zahvata samo površinski sloj decidue i da se endotelni sloj ćelija i mišićno-elastično tkivo zadržavaju, spiralne arterije ostaju izuvijane i sa dvostruko manjim dijametrom u odnosu na normalnu trudnoću. Posledično dolazi do razvoja defektne utero-placentalne cirkulacije i placentalne ishemije, što je potvrđeno i dopler ultrasonografskim merenjem indeksa rezistencije krvnih sudova. Smatra se da placentalna hipoksija dovodi do aktivacije maternalnog vaskularnog endotela koja rezultuje disfunkcijom endotela, generalizovanom vazokonstrikcijom, značajnim metaboličkim promenama, pojačanim inflamatornim odgovorom i aktivacijom koagulacije. Međutim, neki istraživači zastupaju stanovište da se nastale patološke promene, naročito trombotične nekroze, ne mogu objasniti samo postojanjem hipoksije, već pre fluktuacijom u koncentraciji kiseonika u placenti, odnosno insultom tipa ishemija-reperfuzija. Naizmenična ishemija i reperfuzija uzrokuju oksidativni stres, kao i apoptozu ćelija, odnosno oslobađanje ekstracelularnih vezikula (EV). Na ovaj način se pospešuje sistemski inflamatorni odgovor i disfunkcija maternalnog endotela.

Najveći broj istraživača podržava upravo model nastanka preeklampsije prema kome u prvom stadijumu kao posledica atipičnog maternalnog imunog odgovora na trofoblaste dolazi do poremećaja u njihovom prodiranju u spiralne arterije i smanjene perfuzije placente, što posledično, u drugom stadijumu, dovodi do ispoljavanja multisistemskog maternalnog sindroma. Ovaj drugi, tzv. klinički stadijum, nastupa nakon 20. nedelje gestacije. U prilog ovom stanovištu govori činjenica da se preeklampsija češće javlja u trudnoćama sa velikom placentom, poput multiplih i molarnih trudnoća. Štaviše, povećana incidencija preeklampsije kod trudnica sa prethodnim prisustvom medicinskih stanja okarakterisanih kao mikrovaskularne bolesti (hipertenzija, dijabetes, sistemski lupus eritematozus), dodatno potvrđuje navedeno stanovište. Takođe, iako je preeklampsija specifična za humanu trudnoću, eksperimentalnim smanjenjem perfuzije placente u životinjskim modelima indukovan je sindrom sličan preeklampsiji.

„Sterilna inflamacija”, termin koji označava postojanje inflamacije niskog stepena bez prisustva infektivnog agensa, karakteristika je normalne trudnoće i smatra se fiziološkom adaptacijom na trudnoću. Dokazi postojanja sistemske inflamacije u trudnoći su reakcija akutne faze i aktivacija komponenti inflamatorne mreže. Jedna od predloženih teorija o nastanku preeklampsije zastupa koncept po kome je preeklampsija ekstremna forma sistemskog inflamatornog odgovora prisutnog u normalnoj trudnoći, čiji je integralni deo endotelna disfunkcija. Osnovno polazište ove teorije je činjenica da trudnoća predstavlja imunološki fenomen, s obzirom da semialogeni fetus ne biva odbačen od strane majke.

Naime, proces placentacije u ranoj fazi normalne trudnoće predstavlja imunoadaptaciju majke i uključuje njen specifičan imuni odgovor na fetalne (paternalne) aloantigene.

Sistem koagulacije igra značajnu ulogu i u implantaciji embriona i u placentaciji. Tokom implantacije, sinciciotrofoblasti prodiru između epitelnih ćelija endometrijuma, proteolitički razgrađuju bazalnu membranu i omogućavaju blastocisti da uroni u stromu uterusa. Dalja erozija strome uterusa zahvata i kapilare endometrijuma ugrađene u matriks decidualnih ćelija te krv majke dospeva u mrežu lakuna formiranu unutar sinciciotrofoblasta čime se uspostavlja primordijalna uteroplacentalna cirkulacija. Na ovaj način se, pre procesa placentacije, obezbeđuje izvor kiseonika i hranljivih materija neophodnih za razvoj embriona, kao i eliminacija ugljen-dioksida i drugih otpadnih materija. Međutim, tokom ovog procesa postoji i rizik od potencijalnog krvarenja koje može da dovede do prekida trudnoće.

**HEMOSTAZA U NORMALNOJ TRUDNOĆI I PREEKLAMPSIJI**

Normalna trudnoća praćena je značajnim promenama i u sistemu koagulacije i u sistemu fibrinolize koje rezultuju hiperkoagulabilnim stanjem. Smatra se da su ove promene deo kompleksne fiziološke adaptacije kojom se omogućava održavanje placentalne funkcije tokom trudnoće, kao i brza i efikasna kontrola krvarenja pri „hemostatskom izazovu― kakav je porođaj, iako je kontrakcija materice pri porođaju najvažniji faktor za zaustavljanje postporođajnog krvarenja. Međutim, ove promene predstavljaju i faktor rizika za nastanak venskog tromboembolizma (VTE), pri čemu se rizik povećava sa napredovanjem trudnoće i najveći je odmah nakon porođaja, čak i kada se radi o vaginalnom porođaju. U poređenju sa stanjem van trudnoće rizik za VTE je 4 – 5 puta veći u trudnoći i postpartalnom periodu. Tokom trudnoće postoji progresivni porast nivoa većine faktora koagulacije: faktora VII, VIII, X, XII, von Villebrand-ovog faktora (vWF) i fibrinogena, koji je najizraženiji u trećem trimestru. Koncentracije FVIII i vWF progresivno rastu od već od 6. nedelje gestacije, ali u drugoj polovini trudnoće dolazi do većeg porasta vWF tako da se pred kraj trudnoće beleži skoro dvostruki porast odnosa vWF antigen/FVIII. Koncentracija fibrinogena u plazmi je do dva puta veća, a aktivnost FVII i do deset puta u kasnoj trudnoći inna porođaju. Faktori II, V i IX su neznatno povećani ili nepromenjeni tokomntrudnoće. Faktor XI je jedini faktor koagulacije koji opada i dostiţe koncentracije od 60 – 70 % od normalnih vrednosti van trudnoće, a najniži nivo ima pred porođaj. Faktor XIII raste na početku trudnoće za oko 40 %, zatim sredinom trudnoće nivoi opadaju i pred kraj trudnoće dostiže vrednosti van trudnoće.

Vrednosti antitrombina, glavnog fiziološkog inhibitora koagulacije krvi, nisu značajno promenjene u trudnoći. Važni regulatorni faktori procesa koagulacije koji takođe imaju antikoagulantno dejstvo su protein C i njegov kofaktor, protein S. U trudnoći aktivnost proteina C ostaje skoro konstantna i kreće se unutar normalnog opsega van trudnoće, dok se nivo slobodnog proteina S progresivno smanjuje tokom trudnoće i dostiže vrednosti do 50 % niže od inicijalnih. Sa napredovanjem trudnoće raste rezistencija na aktivirani protein C (APC-R).

Tokom normalne trudnoće dolazi do smanjenja ukupne fibrinolitičke aktivnosti, koja se normalizuje u prvoj nedelji nakon porođaja.

Aktivacija koagulacije dovodi do stvaranja trombina. Trombin je serinska proteaza i ključni je enzim procesa koagulacije koji dovodi do stvaranja fibrina i aktivacije trombocita i faktora FV, FVIII i FXIII. Povećano stvaranje trombina javlja se već od 7. ng i dostiže maksimalne vrednosti krajem trudnoće. Markeri in vivo povećanog stvaranja trombina su trombin-antitrombin kompleks (TAT) i protrombinski fragment 1 i 2 (F1+2).

Pored povećanog stvaranja trombina, normalna trudnoća je povezana sa značajnim povećanjem koncentracije tkivnog faktora (TF) koji je glavni ćelijski pokretač procesa koagulacije in vivo i jedan od najvaţnijih medijatora hiperkoagulabilnog stanja. TF je takođe neophodan za procese angiogeneze i embriogeneze, kao i normalnu placentaciju i hemostazu, posebno u prvom trimestu trudnoće kako bi se sprečilo krvarenje prilikom endovaskularne invazije trofoblasta.

Pored placente TF je prisutan i u epitelu uterusa, fetalnom tkivu, amnionskoj tečnosti i u maternalnoj cirkulaciji.

Vrednosti TF Ag u plazmi tokom trudnoće se ne razlikuju od vrednosti van trudnoće, ali su značajano povećane u toku i neposredno nakon porođaja.

Za vreme porođaja dolazi do dodatnog povećanja aktivnosti koagulacije koje je povezano sa izbacivanjem placente i aktivacijom trombocita na mestu razdvajanja.

Promene hemostaze tokom puerperijuma su, u principu, istog intenziteta kao nakon obimne operacije. Nakon porođaja, kao posledica reakcije akutne faze povećani su nivoi C- reaktivnog proteina, fibrinogena i trombocita, dok je nivo AT sniţen ukoliko se porođaj završava carskim rezom. Aktivacija trombocita i sistema koagulacije dostiţe maksimum odmah nakon porođaja. Koagulacija krvi uglavnom se normalizuje tokom prvih 4 do 6 nedelja, nivo PS u narednih 6 – 8 nedelja, a funkcija trombocita oko 12 nedelja nakon porođaja. Vrhunac fibrinolize uočava se tokom prva 3 sata nakon porođaja, što se odražava povećanjem vrednosti D-dimera u plazmi, a već u roku od 24 do 48 sati nakon porođaja fibrinolitička aktivnost se vraća na stanje pre trudnoće.

U preeklampsiji se hiperkoagulabilno stanje, prisutno u normalnoj trudnoći, dodatno pojačava. Kliničke manifestacije aktivirane koagulacije uključuju patološke nalaze fibrinskih depozita i mikrotromba kako u placenti, tako i u glomerulima, dok se kod teške forme bolesti (pogotovo sa letalnim ishodom) sreće široko rasprostranjeno formiranje fibrinskih depozita u (maternalnim organima: plućima, srcu, mozgu, slezini, jetri i bubrezima. Povećana intravaskularna koagulacija u preeklampsiji se ogleda u povišenim nivoima faktora koagulacije, fibrinogena, TF i vWF Ag i povećanoj potrošnji FVIII. Pored toga, u poređenju sa normotenzivnim trudnicama u preeklampsiji dolazi do dodatnog stvaranja trombina koje je okarakterisano povećanim vrednostima TAT i F1+2, in vivo markera stvaranja trombina. Važno je istaći da u preeklampsiji postoji povezanost, odnosno značajna korelacija između markera stvaranja trombina i povećane aktivacije trombocita, koja inače nije prisutna u normalnoj trudnoći . Na ovaj način takođe mogu da se objasne pozitivni efekti primene aspirina u preeklampsiji. Prema sumiranim podacima preglednog istraživanja iz 2021. godine primena aspirina kod trudnica sa pridruženim faktorima rizika dovodi do smanjenja rizika od razvoja preeklampsije (RR 0,85; 95 % CI 0,75 – 0,95), kao i smanjenja perinatalnog mortaliteta (RR 0,79; 95 % CI 0,66 – 0,96), prevremenog porođaja (RR 0,80; 95 % CI 0,67 – 0,95) i intrauterusnog zastoja u rastu (RR 0,82; 95 % CI 0,68 – 0,99) kod pacijentkinja sa dijagnostifikovanom preeklampsijom.

Sniženje nivoa AT usled povećanog stvaranja TAT kompleksa u preeklampsiji posredno ukazuje na povećano stvaranje trombina, mada ono može biti i posledica oštećenja jetre, kao što se viđa u HELLP, ili pak oštećenja bubrega. Pad u aktivnosti AT beleži se 2 nedelje pre ispoljavanja kliničkih simptoma preeklampsije, vraća se u normalu odmah nakon izbacivanja placente i korelira sa težinom maternalnih komplikacija, što može da ukaže na potencijalnu ulogu AT u patofiziologiji preeklampsije. Pored navedenog, niske vrednosti AT kod trudnica sa preeklampsijom ispoljavaju temporalnu zavisnost sa kliničkim tokom bolesti, pri čemu značajno sniženje AT može da ukaže napogoršanje preeklampsije i nužnost prekida trudnoće.

**PREDIKTIVNI TESTOVI U PREEKLAMPSIJI**

Većina istraživanja ukazuje da je poremećaj placentacije ključni događaj za pojavu preeklampsije i da sagledavanjem biohemijskih i hemodinamskih parametara tog procesa, može se obezbediti rano prepoznavanje preeklampsije. Formiranjem prediktivnog modela za rano otkrivanje preeklampsije omogućilo bi formiranje strateških lestvica u prevenciji i lečenju ovih oboljenja.

Do sada nije pronađen pojedinačni marker čija bi rana detekcija ukazivala na buduću pojavu preeklampsije, što nije čudno s obzirom da je ovo oboljenje heterogene prirode sa uplivom brojnih patofizioloških procesa. Međutim, multivarijantnom analizom biohemijskih markera sa ultrasonografskim parametrima može se formirati dovoljno kvalitetan prediktivni algoritam .

Prilikom povezivanja brojnih biohemijskih markera u cilju predikcije preeklampsije ne sme se zaboraviti značaj faktora rizika koji se definišu kao osnovni rizici. Najznačajniji su etnička pripadnost, životna dob, nuliparitet, gojaznost, poremećaj glikoregulacije, kardiovaskularni poremećaji, hronična hipertenzija, sistemski lupus ili antifosfolipidni sindrom, bolesti bubrega, prethodna trudnoća sa preeklampsijom i dr. Međutim, faktori rizika imaju svoju ograničenu upotrebu u predikciji iako se većina njih može modifikovati i mnogi od njih su česti u trudnoći. Iz toga razloga, naučnici u poslednjih 20 godina su usmerili napore u identifikaciji onih biohemijskih i kliničkih parametara koji već u ranoj trudnoći mogu da doprinesu predviđanju ovog oboljenja.

Pravilna procena hemostaze u trudnoći, a posebno u njenim komplikacijama, predstavlja poseban izazov i već dugi niz godina je predmet istraţivanja u brojnim naučnim studijama. Većina klasičnih laboratorijskih testova analizira samo pojedine aspekte sistema koagulacije ne uzimajući u obzir kompleksnost procesa hemostaze in vivo, te tako pruža samo delimičnu informaciju o hemostatskom statusu. Tradicionalni skrining testovi hemostaze, protrombinsko vreme (PT) i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT), nisu osetljivi na sistemske protrombotičke promene koje su karakteristika i normalne i patološke trudnoće, a čine i značajan deo komplikacija hemostaze u trudnoći. Sa druge strane, određivanjem pojedinačnih faktora koagulacije i/ili antikoagulantnih proteina dobijaju se statički podaci koji odražavaju akutnu situaciju, ali ne pružaju uvid u ukupnu (ne)ravnotežu sistema koagulacije. Naime, ključni enzim procesa koagulacije je trombin koji katalizuje reakciju prevođenja fibrinogena, proteina rastvorenog u plazmi, u nerastvorni fibrin.

Dodatno, trombin stvoren nakon aktivacije koagulacije uključen je i u aktivaciju trombocita i regulaciju sledstvenih fibrinolitičkih procesa. Praktično, stvaranje trombina je neophodno kako za proces koagulacije, tako i za rast tromba i kontrolu njegovog rasta. Skrining testovi hemostaze daju procenu koagulacije merenjem vremena koagulacije, odnosno formiranja fibrinskog ugruška. Međutim, više od 95 % trombina nastaje nakon inicijalnog formiranja ugruška, tako da prekomerno stvaranje trombina, koje je uvek tendencija za trombozu, ne utiče na ove testove. Isto tako, ni jedan faktor koagulacije ne odražava direktno složenost mehanizama koji učestvuju u stvaranju trombina. Samim tim, rutinski testovi imaju ograničenu vrednost u proceni intravaskularne koagulopatije, a donošenje definitivnog mzaključka oteţava i činjenica da se normalne vrednosti u trudnoći menjaju, pri čemu ustanovljeni normalni rasponi najčešće nisu primenljivi u trudnoći.

Dodatan podsticaj za primenu prediktivnog modela za preeklampsiju nastao je kada je rani biohemijski skrining na aneuploidije postao deo dobre kliničke prakse (Double test). Većina biohemijskih parametara uključenih u predikciju odraz su poremećaja placentacije odnosno radi se o placentalnim faktorima, faktorima angiogeneze, inflamacije, endotelne aktivacije, oksidativnog stresa i trombocitne aktivacije

Od svih ispitivanih biohemijskih parametara najveću upotrebnu vrednost u ranoj predikciji preeklampsije našli su plazmatski protein A povezan sa trudnoćom (PAPP-A) i PlGF. PAPP-A je proteinski kompleks koji se produkuje u sinciciotrofoblastu. Razdvajajući formirani kompleks između insulinu sličnom faktoru rasta (ILGF) i njegovih proteinskih nosača, povećava nivo ovog faktora u placenti. ILGF igra značajnu ulogu u rastu i razvoju placente. PAPP-A kao samostalni biohemijski parametar nema značajnu prediktivnu vrednost , iako su nađene njegove niske serumske vrednosti u prvom i drugom trimestru preeklamptičnih trudnoća. Vrednosti PlGF kao proangiogenog markera su snižene već u prvom trimestru trudnoće koje će razviti preeklampsiju i te vrednosti se mogu izmeriti već u 12 nedelji trudnoće.

***Globalni testovi hemostaze***

Poslednjih decenija intenzivirani su napori da se razviju globalni testovi koji bi omogućili procenu ukupne funkcionalne aktivnosti kompleksnog i višekomponentnog hemostatskog sistema merenjem dinamičke interakcije komponenata hemostaze, odnosno ukupnog rezultata svih reakcija hemostaze u uslovima koji oponašaju situaciju in vivo, kako bi se omogućila adekvatna evaluacija njihovog doprinosa i međusobne interakcije. Nova eneracija globalnih testova hemostaze pruţa mogućnost sveobuhvatne procene hemostaze.

Predloženi kao indikatori ukupne hemostaze, ovi dinamički testovi omogućavaju kontinuirano praćenje hemostatskih procesa i procenu ravnoteže između prokoagulantnih i antikoagulantnih (i fibrinolitičkih) faktora, te tako pružaju uvid u sve faze procesa hemostaze uključujući inicijaciju, propagaciju i inaktivaciju.

Test generacije trombina (TGT) je jedan od potvrđenih i najviše korišćenih globalnih metoda. Zasniva se na kontinuiranom merenju amidolitičke aktivnosti trombina koji se stvara u plazmi i konvertuje specifični supstrat nakon aktivacije koagulacije dodatkom tkivnog faktora ili fosfolipida. Primenom TGT testa dokazano je da je povećana produkcija trombina prisutna u trombofilnim stanjima poput venske tromboze (usled nedostatka antitrombina, proteina C/S, rezistencije na aktivirani protein C i antifosfolipidnog sindroma), arterijske tromboze i u akutnom koronarnom sindromu.

***Ukupni hemostatski potencijal*** (engl. Overall Haemostatic Potential – OHP) je globalni test koji omogućava uvid u celokupnu dinamiku hemostatskog procesa, pružajući dodatno i informacije o brzini formiranja fibrina i njegovoj degradaciji. Ovaj brz i jednostavan test se zasniva na kontinuiranom merenju nivoa fibrina u plazmi kojoj su prethodno dodate male količine trombina za aktivaciju sistema koagulacije i t-PA za aktivaciju sistema fibrinolize, čime je omogućeno otkrivanje poremećaja koji remete delikatnu ravnotežu između ova dva suprotna entiteta hemostaze.

**ZAKLJUČAK**

Laboratorijsko ispitivanje hemostaze ima ključnu ulogu u razumevanju patofiziologije preeklampsije i u prepoznavanju mogućih komplikacija. Pravilno interpretiranje rezultata ovih testova omogućava pravovremenu intervenciju i odgovarajuću terapiju, što značajno smanjuje rizik od ozbiljnih komplikacija za majku i plod. Stoga, integracija laboratorijskih testova u svakodnevnu praksu i pažljivo praćenje parametara koagulacije od esencijalne je važnosti u uspešnom upravljanju preeklampsijom.