

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Aleksandra M. Gudović

**EFIKASNOST NEINVAZIVNIH METODA
ZA PROCENU UTICAJA AUTOIMUNOG
OBOLENJA ŠTITASTE ŽLEZDE MAJKE
NA FETUS**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Beograd, 2013

**UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE**

Aleksandra M. Gudović

**EFFICACY OF NON INVASIVE
DIAGNOSTIC PROCEDURES IN
EVALUATION OF MATERNAL
AUTOIMMUNE THYREOIDITIS EFFECT
ON THE FETUS**

DOCTORAL DISSERTATION

Belgrade, 2013

Mentor: prof. dr Svetlana Spremović- Rađenović, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Klinika za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije

Članovi komisije:

Prof. dr Gordana Lazović, predsednik, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Klinika za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije

Prof. dr Vera Popović- Brkić, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Klinika za endokrinologiju Kliničkog centra Srbije

Prof. dr Miloš Cvetković, profesor u penziji, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Datum odbrane

Zahvalnost dugujem svom mentoru Prof. dr Svetlani Spremović

*Radenović na svesrdnoj podršci i pomoći prilikom izrade ove doktorske
disertacije*

SAŽETAK

Kod fetusa majki sa autoimunim obolenjem štitaste žlezde povećava se rizik za razvoj hipo ili hipertireoze ploda, zbog prolaska antitiroidnih antitela i tireosupresivnih lekova kroz posteljicu.

Cilj studije: Primarni ciljevi studije su: korelacija antitiroidnih antitela majke i fetusa sa ultrazvučno procenjenom veličinom štitaste žlezde fetusa i sa slobodnim tiroksinom fetusa (fT_4); procena karakteristika ultrazvuka štitaste žlezde fetusa kao dijagnostičkog testa za otkrivanje izmenjenih vrednosti fT_4 fetusa kod majki sa autoimunom bolešću štitaste žlezde. Sekundarni ciljevi su ispitivanje povezanosti fT_4 fetusa majki sa autoimunim obolenjem štitaste žlezde, sa ultrazvučnim biometrijskim parametrima, terapijskom dozom leka koji uzima majka zbog obolenja štitaste žlezde i sa hormonima štitaste žlezde majke.

Pacijenti i metod: Ispitivanje je sprovedeno prospektivnim praćenjem 51 trudnice sa autoimunim obolenjem štitaste žlezde, 20 u grupi obolelih od hipertireoze i 31 u grupi obolelih od hipotireoze. Kontrolnu grupu je činilo 20 zdravih trudnica. Hormoni štitaste žlezde i antitiroidna antitela majke i ploda određivani su iz uzoraka krvi dobijenih venepunkcijom kod majke i kordocentezom kod ploda, između 26-e i 30-e nedelje gestacije: fT_4 , tireostimulišući hormon (TSH), koncentracija antitiroidnih antitela (antitireoperoksidazna-anti TPO i antitela na receptor za tireostimulišući hormon-TRAK). Istovremeno je urađena ultrazvučna procena veličine štitaste žlezde, rasta i morfologije ploda. Podaci su obrađeni statistički, uz pomoć softverskog paketa SPSS 15.0.

Rezultati: U grupi žena obolelih od hipertireoze 40% fetusa imalo je povećane fT_4 u krvi. U grupi žena obolelih od hipotireoze, povećane vrednosti fT_4 imalo je 48.4%, a snižene vrednosti fT_4 je imalo 3.2% fetusa. Antitiroidna antitela majke i antitiroidna antitela ploda bila su u jasnoj, pozitivnoj korelaciji. Anti TPO majke i ploda korelirala su statistički visoko značajno sa standardizovanim vrednostima fT_4 ploda (Spearman-ov koeficijent korelacije: majka: 0,396, $p=0,004$ i plod: 0,466, $p=0,001$). Prosečne koncentracije anti TPO i majke i ploda značajno su se razlikovala kod fetusa sa normalnim i izmenjenim obimom štitaste žlezde (kod normalnog obima štitaste žlezde ploda/ kod povećanog obima/ kod smanjenog obima: anti TPO kod majke su: $119 \pm$

247 vs 377 ± 506 vs 376 ± 422; Kruskal-Wallis: 10,726, p= 0.005, a kod ploda su: anti TPO 43,98 ± 63,99 vs 140,48 ± 136,99 vs 85,49 ± 88,42; ANOVA, F= 5,567, p<0,05). Kada su anti TPO majke u opsegu referentnih vrednosti, 100% fetusa je imalo normalan obim štitaste žlezde i svi su imali normalne vrednosti fT₄. Kada su anti TPO majke veća od referentnih vrednosti, izmenjen obim štitaste žlezde imalo je 44,7% fetusa; u ovoj podgrupi fetusa sa pozitivnim TPO majke i povećanim obimom štitaste žlezde, 79 % fetusa imalo je visoke vrednosti fT₄. Od 43 % plodova sa pozitivnim anti TPO i normalnim obimom štitaste žlezde, izmenjene vrednosti fT₄ imalo je 43%. Kod fetusa sa normalnim i izmenjenim obimom štitaste žlezde prosečne koncentracije TRAK majke značajno su se razlikovale, ali prosečne vrednosti TRAK ploda nisu (kod normalnog obima štitaste žlezde ploda/ kod povećanog obima/ kod smanjenog obima TRAK kod majke su: 10,48 ± 41,64 vs 26,22 ± 75,22 vs 0,3; Kruskal-Wallis 6,161, p= 0,046). Oba prethodno navedena rezultata- i TRAK majke i TRAK ploda, nalaze se na samoj granici statističke značajnosti. Kada su TRAK majke u opsegu referentnih vrednosti, 58 % fetusa je imalo normalan obim štitaste žlezde; 72 % ove dece sa normalnim TRAK i normalnim obimom štitaste žlezde imalo je normalne vrednosti fT₄, kod 28% fetusa fT₄ je bio povećan. Kada su TRAK majke bila veća od referentnih vrednosti, izmenjen obim štitaste žlezde imalo je samo 26% fetusa, međutim, svi ovi fetusi su imali visoke vrednosti fT₄. Kada su TRAK majke bila veća od referentnih vrednosti, normalan obim štitaste žlezde imalo je 74% plodova; od tih fetusa, izmenjene vrednosti fT₄ imalo je 40%. Standardizovane vrednosti fT₄ ploda nisu bile u korelaciji sa vrednostima TRAK-a ni majke ni ploda (Spearman-ov koeficijent korelacije: majka: 0,014, p> 0,05 i plod: 0,144, p> 0,05). Vrednosti fT₄ ploda i obim štitaste žlezde ploda bili su normalni kod 7 fetusa čije su majke imale negativna i anti TPO i TRAK antitela.

Fetusi kod kojih je dijagnostikovano normalan obim štitaste žlezde imali su normalan fT₄ u 70% slučajeva i izmenjen fT₄ u 30%. Kod povećanog obima štitaste žlezde povećan fT₄ imalo je 92% fetusa. Karakteristike ultrazvuka štitaste žlezde fetusa kao testa kojim se dijagnostikuje promenjen ili normalan fT₄ fetusa su sledeće, prema nomogramima po Ranzini/ Achiron-u: senzitivnost testa 62%/ 54%, specifičnost 74%/ 85%, pozitivna prediktivna vrednost 68%/ 76%, negativna prediktivna vrednost 68%/ 67%, efikasnost testa 68%/ 70%.

Ne postoji korelacija fT_4 fetusa sa ultrazvučnim biometrijskim parametrima, terapijskom dozom leka koji uzima majka zbog obolenja štitaste žlezde i sa hormonima štitaste žlezde majke.

Zaključak: Zastupljenost visokih vrednosti fT_4 ploda kod trudnica sa autoimunom hipertireozom, ali i kod trudnica sa autoimunom hipotireozom, bila je veoma značajna. Ultrazvučni parametri štitaste žlezde ploda imaju veću dijagnostičku tačnost u odnosu na druge dijagnostičke metode kao što su ultrazvučna biometrija, tiroidni status majke i doza antitiroidnog leka, ali nemaju apsolutnu dijagnostičku vrednost za kliničku upotrebu, s obzirom da je senzitivnost i specifičnost testa 54% i 85%. Antitiroidna antitela imala su apsolutnu prediktivnu vrednost ukoliko su oba tipa antitela negativna, kada su i ultrazvučni nalazi štitaste žlezde ploda i fT_4 ploda bili normalan. U toku studije se izdvojila grupa sa pozitivnim jednim ili oba antitela i povećanom štitastom žlezdom ploda, kod koje je sa velikom učestalošću dijagnostikovano izmenjeno fT_4 ploda (79-100%), odnosno, kombinacija neinvazivnih parametara je pokazala visoku prediktivnu vrednost i veliku dijagnostičku tačnost. Kod polovine trudnica sa autoimunim obolenjem štitaste žlezde koje su imale povećana antitiroidna antitela i normalan obim štitaste žlezde, zajedničkom primenom obe neinvazivne dijagnostičke metode nije bilo moguće prepoznati 41 % fetusa sa visokom koncentracijom fT_4 .

Ključne reči: trudnoća, antitiroidna antitela, ultrazvuk štitaste žlezde ploda, fT_4 ploda

Naučna oblast: medicina

Uža naučna oblast: ginekologija i akušerstvo

ABSTRACT

Maternal autoimmune thyroid disease increases the incidence of foetal hypo and hyperthyreosis due to antithyroid antibodies and thyroid suppressive drugs passage through the placenta.

Aim of the study: Primary aims: Correlation between antithyroid antibodies level in mothers and foetal serum with ultrasound estimation of foetal thyroid size and free thyroxin (fT₄) in foetal blood; ultrasound morphology of foetal thyroid as diagnostic tool in estimation of foetal fT₄ values. Secondary aims: to investigate correlation between foetal fT₄ with ultrasonographic foetal biometry, therapeutical drug dosage used to treat maternal thyroid disease, and maternal thyroid status.

Patients and methods: The study was conducted as a prospective follow up of 51 pregnant with autoimmune thyroid disease, 20 patients hyperthyroid, and 31 hypothyroid. Control group was consisted of 20 healthy pregnancies. Thyroid hormones and anti thyroid antibodies values were measured from blood sampled from mothers and from umbilical cord in foetuses, between 26-30 weeks of gestation. These included: fT₄, TSH, antithyroid antibodies (anti thyreoperoxidase At-TPO, TSH receptor antibody-TRAK). At the same ultrasound estimation of foetal thyroid volume, foetal growth and morphology were assessed. The data were statistically analyzed using SPSS 15.0.

Results: 40 % of foetuses in hyperthyreotic pregnancies were found with increased fT₄ in cord blood. 48,4% foetuses from hypothyreotic pregnancies were found to have increased fT₄, and 3,2% were found to have decreased fT₄ in cord blood. Maternal and foetal antithyroid antibodies were in obvious positive correlation. Maternal and foetal anti TPO correlated highly significant with standardized values of foetal fT₄ (Spearman correlation coefficient: mother 0,396, p=0,004, foetus 0,466, p=0,001). Mean concentration of anti TPO in mother and foetus significantly differed in foetuses with normal and impaired foetal thyroid size (normal foetal thyroid size/increased foetal thyroid size/decreased foetal thyroid size: maternal anti TPO: 119 ± 247 vs 377 ± 506 vs 376 ± 422; Kruskal- Wallis: 10,726, p=0.005, foetal anti TPO: anti TPO 43,98 ± 63,99 vs 140,48 ± 136,99 vs 85,49 ± 88,42; ANOVA, F= 5,567, p<0,05).

In maternal anti TPO within normal range, all foetuses were found with normal thyroid size and normal fT₄.

In mothers with increased anti TPO impaired thyroid size was found in 44,7% of foetuses; in this group of foetuses with present maternal TPO and increased thyroid size, 79% of foetuses were found with increased fT₄. 43% of foetuses with present anti TPO and normal thyroid size 43% were found with fT₄ changes. In foetuses with normal or impaired thyroid size average maternal TRAK concentrations differed significantly, but not the average foetal TRAK values (normal thyroid size/ increased thyroid size/ decreased thyroid size maternal TRAK was: 10,48 ± 41,64 vs 26,22 ± 75,22 vs 0,3; Kruskal-Wallis 6,161, p=0,046). Both results (maternal and foetal TRAK) were close to the limit of the statistical significance. If maternal TRAK were within normal limits, 58% of foetuses were found to have normal thyroid volume; normal fT₄ values were found in 72% of foetuses with normal TRAK and normal thyroid size, and 28% foetuses had increased fT₄. If maternal TRAK were above the upper limit of the normal range, only 26% of foetuses were found to have impaired thyroid size, nevertheless, all these foetuses had increased fT₄. When maternal TRAK were above the upper limit of the normal range, 74% of foetuses were found to have normal thyroid size and 40% of these foetuses had impaired values of fT₄. Standardized fetal fT₄ values did not correlate with TRAK values of mother or foetus (Spearman correlation coefficient: maternal 0,014, p> 0,05 and foetal: 0,144, p> 0,05). fT₄ and thyroid size were normal in 7 foetuses from mothers with negative anti TPO and TRAK antibodies. 70% of foetuses found with normal thyroid size had normal fT₄ and impaired fT₄ in 30%. In cases with increased thyroid values 92% of foetuses had increased fT₄. Characteristics of the ultrasound as a diagnostic test for the impaired or normal fetal fT₄ are as follows (according to Ranzini vs Achiron nomograms): sensitivity of the test is 62% vs 54%, specificity 74% vs 85%, positive predictive value 68% vs 76%, negative predictive value 68% vs 67%, efficacy 68% vs 70%, respectively.

No correlation was found between fT₄ and ultrasonographic biometry, therapeutic drug dosage used to treat maternal thyroid disease and maternal thyroid status.

Conclusion: Highly significant proportion of increased fetal fT₄ was found in pregnancies with autoimmune hyperthyreosis, but also in pregnancies with autoimmune hypothyreosis. Ultrasound evaluation of fetal thyroid proves to have higher diagnostic accuracy compared to other diagnostic methods such as: ultrasound biometry, maternal thyroid status and therapeutic drug dosage used to treat maternal thyroid disease, but considering the sensitivity of 54% and specificity of 85%, it still lacks absolute diagnostic value in clinical settings.

Antithyroid antibodies showed absolute predictive value when both types of antibodies were negative, when fetal thyroid ultrasound and fT₄ were normal. During the study, a group of patients with present one or both tested antibodies and increased fetal thyroid was noted and in this group impaired fetal fT₄ was diagnosed more frequently (79-100%). The combination of noninvasive parameters demonstrated high predictive value and high diagnostic accuracy. With joint use of both noninvasive diagnostic methods, in half of the pregnant with autoimmune thyroid disease with elevated antithyroid antibodies and normal thyroid size it was not possible to diagnose 41% of foetuses with elevated fT₄ concentration.

Key words: pregnancy, antithyroid antibodies, fetal thyroid ultrasound, fetal fT₄.

Scientific fields: medicine

Major in: obstetrics and gynaecology

SADRŽAJ

| | |
|---|-----------|
| 1.0 UVOD..... | 1 |
| 1.1. HASHIMOTO TIREOIDITIS U TRUDNOĆI..... | 2 |
| 1.2. GRAVES-BASEDOWA BOLEST U TRUDNOĆI | 4 |
| 1.3. HIPERTIREOZA FETUSA I NOVOROĐENČETA..... | 4 |
| 1.4. HIPOTIREOZA FETUSA I NOVOROĐENČETA..... | 5 |
| 1.5. DIJAGNOZA HIPO I HIPERTIREOZE FETUSA..... | 6 |
| 1.6. TERAPIJA HIPO I HIPERTIREOZE FETUSA..... | 9 |
| | |
| 2.0 CILJ..... | 11 |
| 3.0 PACIJENTI I METOD..... | 12 |
| 3.1. ISPITANICE..... | 13 |
| 3.1.1. Kriterijumi uključivanja u istraživanje..... | 13 |
| 3.1.2. Kriterijumi isključivanja iz istraživanja..... | 14 |
| | |
| 3.2. METODE ISTRAŽIVANJA..... | 15 |
| 3.2.1. Protokol ispitivanja..... | 15 |
| 3.2.2. Kliničko praćenje ispitanica..... | 15 |
| 3.2.3. Metode praćenja trudnoće | 16 |
| 3.2.3.1. Ultrazvučna biometrija ploda..... | 16 |
| 3.2.3.2. Ultrazvučno merenje štitaste žlezde ploda..... | 17 |
| 3.2.3.3. Biofizički profil ploda..... | 20 |
| 3.2.3.4. Kardiovaskularna reaktivnost ploda..... | 21 |
| 3.2.3.5. Non stress test..... | 21 |
| 3.2.3.6. Testovi rađeni u toku trudnoće..... | 22 |
| 3.2.3.7. Gestacijska starost trudnoće..... | 22 |
| 3.2.4. Merenje hormona..... | 22 |
| | |
| 3.3. METODE ANALIZE PODATAKA..... | 25 |
| | |
| 4.0 REZULTATI..... | 28 |
| 4.1. PRIKAZ GLAVNIH KARAKTERISTIKA PACIJENTKINJA U ISPITIVANIM GRUPAMA..... | 28 |
| 4.2. TIROIDNI STATUS PLODA..... | 32 |
| 4.2.1. FT ₄ ploda u grupama hiper i hipotiroidnih majki..... | 33 |
| 4.2.2. TSH ploda u grupama hiper i hipotiroidnih majki..... | 35 |
| | |
| 4.3. POVEZANOST ANTITELA MAJKE I PLODA SA ULTRAZVUČNIM PARAMETRIMA FETALNE ŠTITASTE ŽLEZDE I FETALNIM TIROIDNIM STATUSOM..... | 36 |
| 4.3.1. Korelacija antitiroidnih antitela majke i ploda..... | 37 |
| 4.3.2. Ultrazvučni parametri fetalne štitaste žlezde ploda u ispitivanim grupama..... | 38 |
| 4.3.3. Ispitivanje povezanosti antitela majke i ultrazvučnih parametara štitaste žlezde fetusa..... | 39 |

| | |
|---|-----------|
| 4.3.3.1. Anti TPO antitela majke i ultrazvučni parametri fetalne štitaste žlezde..... | 39 |
| 4.3.3.2. TRAK antitela majke i ultrazvučni parametri fetalne štitaste žlezde..... | 39 |
| 4.3.4. Anti TPO i TRAK antitela fetusa i ultrazvučni parametri fetalne štitaste žlezde..... | 45 |
| 4.3.5. Anti TPO i TRAK antitela majke i fetusa i tiroidni status fetusa..... | 47 |
| 4.4. TIROIDNI STATUS FETUSA I ULTRAZVUČNI PARAMETRI ŠTITASTE ŽLEZDE I FETALNI TIROIDNI STATUS. KARAKTERISTIKE ULTRAZVUKA ŠTITASTE ŽLEZDE PLODA KAO TESTA ZA PREPOZNAVANJE PROMENJENIH VREDNOSTI FT₄ FETUSA..... | 53 |
| 4.4.1. Tiroidni status fetusa i ultrazvučni parametri fetalne štitaste žlezde po nomogramima Achirona..... | 54 |
| 4.4.1.1. FT ₄ fetusa i ultrazvučni parametri fetalne štitaste žlezde..... | 54 |
| 4.4.1.2. TSH fetusa i ultrazvučni parametri fetalne štitaste žlezde..... | 58 |
| 4.4.2. Tiroidni status fetusa i ultrazvučni parametri fetalne štitaste žlezde po nomogramima Ranzini..... | 59 |
| 4.4.3. Uporedni prikaz učestalosti fetusa sa izmenjenim vrednostima fT ₄ i izmenjenim obimom štitaste žlezde u grupama sa pozitivnim i negativnim antitiroidnim antitelima majke..... | 60 |
| 4.4.4. Uporedni prikaz rezultata ultrazvučnog merenja štitaste žlezde ploda po nomogramima Achirona i Ranzini..... | 64 |
| 4.4.5. Specifičnost i senzitivnost testa..... | 64 |
| 4.5. KORELACIJA TIROIDNOG STATUSA FEUSA SA BIOMETRIJSKIM PARAMETRIMA RASTA FETUSA, TIROIDNIM HORMONIMA I TERAPIJOM MAJKE..... | 66 |
| 4.5.1. Povezanost koncentracija tiroidnih hormona ploda i ultrazvučnih parametara rasta fetusa..... | 69 |
| 4.5.2. Korelacija tiroidnog statusa fetusa sa dozom antitiroidnog leka..... | 72 |
| 4.6. KOMPLIKACIJE U AKTUELNOJ TRUDNOĆI..... | 74 |
| 4.6.1. Gestacijski diijabetes..... | 74 |
| 4.6.2. Trudnoćom indukovana hipertenzija..... | 74 |
| 4.7. ISHODI TRUDNIOĆA..... | 75 |
| 4.7.1. Tiroidni status novorođenčeta..... | 76 |
| 5.0. DISKUSIJA..... | 77 |
| 6.0. ZAKLJUČAK..... | 87 |
| 7.0. LITERATURA..... | 90 |

1 UVOD

Poremećaj funkcije štitaste žlezde majke ima važan uticaj na tok i ishod trudnoće i samim tim na razvoj fetusa pa čak i novorođenčeta. Najčešći uzrok pojave hipotireoze je Hashimoto tireoiditis, dok hipertireozu u trudnoći najčešće izaziva Graves-Basedowa bolest. Fetusi majki, koje boluju od autoimunog obolenja štitaste žlezde su pod rizikom za razvoj hipo ili hipertireoze zbog prolaska antitiroidnih antitela i tireosupresivnih lekova kroz posteljicu.

Hormoni štitaste žlezde su uključeni u mnoge procese na nivou svake ćelije. Neophodni su za ostvarivanje normalnog procesa rasta i razvoja skoro svih organa i sistema, odnosno nužni su za održavanje normalne homeostaze u ljudskom organizmu. Zbog svega ovoga, ovi hormoni su esencijalni u procesima razvoja i sazrevanja samog fetusa, kao i kasnije za procese prelaska sa fetalnog na neonatalni način života, odnosno za prelazak na adultni način života svake jedinice ¹.

1.1. HASHIMOTO TIREOIDITIS U TRUDNOĆI

Kao što je već naglašeno, najčešći uzrok hipotireoze u toku trudnoće je hronični autoimuni Hashimoto tireoiditis. Sreće se u oko 2% trudnoća ¹. Smatra se da je zastupljenost hipotireoze u toku trudnoće veća, s obzirom da blaži oblici disfunkcije, odnosno subkliničke hipotireoze, često ostaju neprepoznate. Hronični autoimuni tireoiditis je autoimuna bolest koju karakteriše prisustvo antitela: antitireoglobulinskih (Anti-TG Ab), antiperoksidaznih antitela (Anti-TPO Ab), antitela na TSH receptore, primarno blokirajućih (TSH-BAb). Ova antitiroidna antitela prolaze posteljičnu barijeru, vezuju se za štitastu žlezdu fetusa i mogu izazvati hipotireozu fetusa ^{1,2,3}. Kod trudnica sa autoimunom hipotireozom znatno su češće komplikacije tokom trudnoće. Incidenca spontanih pobačaja kod nelečenih trudnica u prvom trimestru dostiže i do 50% ⁴. Češći su gestacijski dijabetes, intrauterini zastoje u rastu ploda ^{5,6}, gestacijska hipertenzija i preeklampsija. Prevremeni porođaj je zastupljen od 8,9 do 20,8% ⁷. Prisutna je veća učestalost poremećaja mentalnog i somatskog razvoja i veći perinatalni morbiditet i mortalitet novorođene dece ⁸⁻¹¹.

Hormoni štitaste žlezde igraju ključnu ulogu u razvoju centralnog i perifernog nervnog sistema od samog početka trudnoće. Istraživanja sprovedena na životinjama pokazuju da su tiroidni hormoni neophodni za neurokortikogenezu, formiranje hipokampusa i citoarhitekture mozga ⁸. Tokom rane gestacije, fetus u potpunosti zavisi

od tiroidnih hormona majke, koji prolaze kroz posteljicu. Fetus sam počinje sa produkcijom tiroidnih hormona tek između 12. i 14. nedelje gestacije. I nakon uspostavljanja funkcije štitaste žlezde ploda, nastavlja se transfer tiroidnih hormona majke kroz posteljicu prema plodu¹²⁻¹⁴. Obzirom da hormoni štitaste žlezde prolaze posteljičnu barijeru i pre i posle početka funkcije štitaste žlezde ploda¹⁴⁻¹⁶, odgovarajuća funkcija štitaste žlezde majke i fetusa su od esencijalnog značaja za normalan razvoj centralnog i perifernog nervnog sistema ploda i novorođenčeta^{10,13}. Izražena hipotireoza majke, u toku prvog i drugog trimestra, izaziva nepopravljiva neurološka oštećenja ploda, dok hipotireoza majke, koja nastane u toku trećeg trimestra, izaziva manje ozbiljne posledice¹⁷⁻²⁰. I trudnice sa normalnim koncentracijama TSH, mogu imati snižene koncentracije slobodnog tiroksina (fT₄), čak i u oblastima u kojima se jod unosi u organizam u dovoljnim količinama. Stanje je definisano kao hipotiroksinemija i dugo se smatralo da nema posledica na razvoj ploda. Međutim, nedavna otkrića ukazuju da hipotiroksinemija može negativno uticati na zdravlje dece, uključujući neonatalno ponašanje i kognitivne funkcije odojčeta^{17, 21-23}. Studiju koju je sproveo Henrich i saradnici, obuhvatila je 4892 trudnica i 3659 dece, sa periodom praćenja od 3 godine. Cilj istraživanja je bio da se ispita, da li niske koncentracije fT₄, kod trudnica sa normalnim vrednostima TSH, negativno utiču na kognitivni razvoj potomstva. Zaključak ove studije je da i blaga hipotiroksinemija majke predstavlja značajan faktor rizika za oslabljen verbalni i kognitivni razvoj deteta, dok teška hipotiroksinemija negativno utiče na kompletan kognitivni razvoj u detinjstvu¹⁷. Glavno otkriće ove studija jeste, da izmenjen neurološki i psihointelektualni razvoj potomaka može nastati i kod blagih ili prolaznih hipotireoza majki, posebno kada je poremećaj nastao u početku trudnoće, čak i u odsustvu merljivih poremećaja funkcije štitaste žlezde samog novorođenčeta^{17,24-26}. I istraživanja Craiga i autora takođe donose slične rezultate²⁷. Bilo kakav zastoj ili kašnjenje u dijagnostici hipotireoze u toku trudnoće, može dovesti do smanjenog intelektualnog razvoj potomaka, sa posledičnim obrazovnim, socio-ekonomskim i zdravstvenim komplikacijama. Sve ovo znači da se navedene komplikacije mogu danas predvideti²⁸⁻³⁰.

1.2. GRAVES-BASEDOWA BOLEST U TRUDNOĆI

Graves-Basedowa bolest je najčešći uzrok hipertireoze u trudnoći. Sreće se u oko 0.2% trudnoća¹. Karakteriše je hiperfunkcija štitaste žlezde autoimune etiologije. Oboljenje nastaje kao posledica vezivanja autoantitela (tireostimulišući imunoglobulin klase G) sa receptorima za TSH na folikularnim ćelijama, izazivajući difuzno uvećanje štitaste žlezde i ekstremno lučenje tireoidnih hormona.

Graves-Basedowa bolest, u toku trudnoće, može uticati na fetus na više načina. Tireo-stimulišuća antitela (TsAb) prolaze kroz posteljicu, tako da je povećan rizik za razvoj hipertireoze fetusa. Istovremeno, upotreba antitiroidnih lekova, koji prolaze posteljicu, mogu izazvati hipotireozu fetusa, blokirajući sintezu T₄ i perifernu konverziju T₃³¹.

1.3. HIPERTIREOZA FETUSA I NOVOROĐENČETA

Tireotoksična struma fetusa je gotovo isključivo posledica autoimunog oboljenja majke, uglavnom Graves- Bazedowe bolesti ili Hashimoto tireoiditisa. Između 1-17% novorođenčadi, majki sa anamnezom Graves- Bazedowe bolesti i pozitivnim titrom tireostimulišućih antitela, imaju tireotoksikozu. Tireostimulišuća antitela prolaze posteljicu, stimulišu štitastu žlezdu fetusa i dovode do razvoja strume i tireotoksikoze. Štitasta žlezda fetusa može da odgovori na stimulaciju antitelima i razvije strumu nakon 20-e nedelje gestacije^{32,35}. Pored razvoja strume, hipertireoza fetusa može dovesti i do zastoju u rastu ploda³³⁻³⁶, ubrzanog sazrevanje kostiju, tahikardije fetusa³⁷⁻³⁹, kardiomegalije, insuficijencija srca¹⁷. Međutim, rezultati novijih istraživanja ukazuju da srčana insuficijencija ploda nije specifična samo sa hipertireozu ploda i može biti viđena i kod hipotireoze ploda¹⁷.

Hipertireoza ploda je najčešće prolaznog karaktera i traje dok su u cirkulaciji novorođenčeta prisutna antitela majke. Ipak, ponekad se mogu zadržati i do šest meseci. Simptomi i znaci tireotoksikoze novorođenčeta variraju od uznemirenosti, polifagije, tahikardije, hipertermije i egzoftalmusa. Kod ove dece može se razviti i stuma, koja kompromituje disanje, gutanje, kao i smrt, zbog razvoja tiroidne oluje i popuštanja srca. Tulijs 2009. godine u istraživanju, koje je obuhvatilo 9362 trudnice, iznosi rezultate da su deca, čije su majke imale subkliničku hipertireozu, imala manji Apgar skor na

rođenju (manji od sedam), u poređenju sa decom kontrolne grupe, zdravih trudnica. Nije bilo značajne razlike u učestalosti zastoja u rastu u ispitivanim grupama. Neonatusi trudnica sa povećanim vrednostima antitiroidnih antitela, posebno kada su antitela bila povećana u prvom trimestru, imali su dva puta veći perinatalni mortalitet u poređenju sa neonatusima trudnica koje nisu imale antitiroidna antitela. Povećani mortalitet se objašnjava većom stopom prevremenih porođaja kod trudnica sa povećanim titrom antitiroidnih antitela ⁴⁰.

1.4. HIPOTIREOZA FETUSA I NOVOROĐENČETA

Kongenitalna hipotireoza ploda deli se na trajnu i prolaznu. Najčešći uzroci trajne hipotireoze su disgenezija štitaste žlezde i dishormonogeneza.

Nepostojanje kliničkih simptoma, koji bi upućivali na hipotireozu, kod većine obolele novorođenčadi, ukazuje na dve mogućnosti: (1) metabolizam i razvoj fetusa ne zavise od tiroksina, (2) količine tirodinih hormona majke, koji prolaze posteljicu, dovoljne su da spreče razvoj kliničkih karakteristika hipotireoze ⁴¹.

Prolazna hipotireoza fetusa može biti posledica korišćenja antitiroidnih lekova i prolaska antitela koja blokiraju štitastu žlezdu. Smatra se da antitela primarno blokiraju fiziološko delovanje TSH na ćelije štitaste žlezde i/ ili inhibiraju rast ćelija. U literaturi su opisani slučajevi i prolazne i trajne hipotireoze novorođenčeta, ali su još uvek nepoznati mehanizmi koji uzrokuju trajno oštećenje tkiva štitaste žlezde ^{42,43}. U studiju Vitti merena je vrednost antitiroidnih antitela kod novorođenčadi sa kongenitalnom hipotireozom. Prisutnost primarno blokirajućih TSH antitela potvrđeno je kod više od 40% novorođenčadi sa kongenitalnom hipotireozom, iako je većina majki te dece bila eutiroidna ⁴³. Van der Gaar (2005) navodi da je postojanje TSH-BAb dijagnostikovano u svega 33% majki obolelih od Hashimoto tireoiditisa, a koje su rodile decu sa kongenitalnom hipotireozom ⁴⁴. Ova antitela pripadaju klasi IgG, a in vitro proučavanje su pokazala da poseduju tireotoksičnost u odnosu na tireocite. Pretpostavlja se da ova antitela deluju supresivno na razvoj i sazrevanje štitaste žlezde ploda. Stoga se smatra da bi trajnu hipotireozu novorođenčeta, kao i hipoplaziju štitaste žlezde mogla da izazovu upravo majčina antitela. Iako se etiopatogeneza donekle može objasniti delovanjem antitela, podaci iz literature vrlo su protivrečni. Neki autori pronalaze prisustvo TSH-BAb u serumu u skoro 86% ispitanika obolelih od miksedomskog

kretenizma⁴²⁻⁴⁴. Najverovatnije su antitela iz cirkulacije majke, koja prolaze posteljicu, uzrok prolazne hipotireoze novorođenčeta. Uloga TSH-BAb majke u razvoju trajne hipotireoze novorođenčeta još uvek nije razjašnjena i zahteva dalja istraživanja.

1.5. DIJAGNOZA HIPO I HIPERTIREOZE FETUSA

Otkrivanje i lečenje hipo ili hipertireoze fetusa ima veliki značaja za odvijanje pravilnog fizičkog i mentalnog razvoja obolelog deteta. Klinička i laboratorijska ispitivanja majke, nisu pouzdana za procenu stanja fetusa. Čak i kada postoje ultrazvučni pokazatelji dobrog stanja fetusa, slika može biti pogrešna, s obzirom da normalno razvijen plod može imati tireotoksikozu. Monitoring srčane radnje fetusa, takođe ne može poslužiti kao siguran dijagnostički parametar, jer postoje i čitav niz drugih stanja koja mogu dovesti do poremećaja srčane radnje, a nisu u vezi sa koncentracijom T_4 u krvi. Poremećaj funkcije štitaste žlezde fetusa, može se razviti i kod eutiroidnih majki. Hipotireoza fetusa dovodi do razvoja strume, zastoja u rastu, kardiomegalije, usporenog sazrevanja skeleta, bradikardije, polihidramniona i obstrukcije disajnih puteva novorođenčeta^{9,45,46}. Primećeno je i da polihidramnion češće prati fetus sa strumom (zbog otežanog gutanja plodove vode), nego sa oboljenjem štitaste žlezde, bez obzira da li se radi o njenoj hipo ili hiperfunkciji⁴⁵⁻⁴⁸.

Kod postojanja hipotiroze ploda, teoretski, moglo bi se očekivati stalno usporavanje srčane frekvencije ploda, sa smanjenjem i usporavanjem fetalnih pokreta. Međutim, ni jedan od ovih znakova nije prijavljen u literaturi, a nije uočen ni u našim istraživanjima.

U izveštajima, istraživanja Huela i saradnika, navodi se da je uočeno čak i povećavanje učestalosti pokreta ploda, u slučajevima postojanja njegove hipotireoze¹⁷. Ne postoji jasno objašnjenje za ovo, a predstavlja paradoksalni znak, koji je u suprotnosti sa kliničkom slikom hipotireoze kod odraslih. Za sazrevanje tiroidne funkcije fetusa neophodna je ontogeneza enzima dejodinaze tip I i dejodinaze tip II, koji katalizuju dejodinaciju T_4 . Dejodinaza tip I se nalazi u bubregu, jetri i štitastoj žlezdi, a dejodinaza tip II u hipofizi, velikom mozgu i mrkom masnom tkivu^{17,50}. Dejodinaze su izolovane i u posteljici. Tiroksin (T_4) se dejodinira procesom alfamonodejodinacije i stvara se reverzni T_3 (rT_3), koji je metabolički neaktivan. Procesom betamonodejodinacije stvara se trijodtironin (T_3) metabolički aktivan.

Dejodinaza tip I detektovana je u fetusu sredinom trudnoće, dok se dejodinaza tip II i tip III stvaraju još kasnije. Može biti, da se u uslovima hipotireoze ploda, povećavaju koncentracije dejdinaze tip II, a da lokalno visoke doze, dejodinaze tip II, mogu izazivati hipersenzitivnost mozga, koja ima za posledicu hiperaktivnost ploda^{17,51}.

Usporeno sazrevanje kostiju, prisutno je samo u teškim oblicima hipotireoze ploda, a mogu se detektovati samo posle 32. nedelje trudnoće⁵². Ni test tiroidnih hormona iz amnionske tečnosti nije pouzdan pokazatelj funkcije štitaste žlezde ploda^{53,54}.

Dobra ultrasonografska dijagnostika omogućava otkrivanje strume fetusa. Iako je dijagnoza strume fetusa, uglavnom jasna, treba je dijagnostički razlikovati od higroma, teratoma i hemangioma. Različite studija, koje su sprovedene poslednjih godina, ukazuju da serijska, ultrazvučna merenja štitaste žlezde fetusa, mogu da posluže kao efikasno neinvazivno dijagnostičko sredstvo, za rano otkivanje uvećane štitaste žlezde fetusa^{52,55-57}. Cohen (2003), u seriji od 20 trudnica obolelih od hipertireoze, dijagnostikuje strumu kod 25% fetusa⁵⁵. Luton i saradnici (2005), sprovode studiju koja je obuhvatala ultrazvučno praćenje štitaste žlezde fetusa, kod 72 trudnice obolele od Graves-Basedowe bolesti. Vršena su serijska ultrazvučna merenja i kolor dopler štitaste žlezde fetusa, ispitivana maturacija kostiju, srčane frekvencije, rast fetusa, vrednosti antitela na TSH receptore i efekte antitiroidne terapije, koju su uzimale majke. Kod 11 fetusa dijagnostikovana je struma. Iz rezultata navedene studije, zaključeno je da se ultrazvučnim praćenjem fetusa može dijagnostikovati struma, da su senzitivnost i specifičnost ultrazvučnog praćenja štitaste žlezde fetusa u 32. nedelji gestacije, klinički značajni i iznose 92%. Međutim autor navodi da blagi i srednje teški oblici hipo ili hipertireoze fetusa ovim načinom praćenja mogu ostati neprepoznati⁵⁶. Veličina štitaste žlezde fetusa može se meriti serijskim transvaginalnim ultrazvučnim pregledima između 14-e i 17-e nedelje gestacije i abdominalnom ultrasonografijom od 18-e do 37-e nedelje gestacije⁵⁵.



Slika 1. Ultrazvučna slika sagitalnog preseka ploda u 24.oj nedelje gestacije. Vidi se uvećana štitasta žlezda ploda.

Preuzeto iz Cohen O, Pinhos-Hamiel O, Sivan E, et al. SERIAL IN UTERO ULTRASONOGRAPHIC MEASUREMENT OF THE FETAL THYROID: A NEW COMPLEMENTARY TOOL IN THE MANAGEMENT OF THE MATERNAL HYPERTHYROIDISM IN PREGNANCY. *Prenat Diagn* 2003 Sep; 23 (9): 740-2.

U slučajevima kada majka boluje od hipo ili hipertiroze, kada postoje antitiroidna antitela i kada trudnica kotisti antitiroidnu terapiju, ultrazvučne preglede štitaste žlezde treba obavljati mesečno, počev od 22. nedelje gestacije⁵⁷.

Međutim, još uvek postoje ograničavajuće mogućnosti ultrazvuka da razlikuje hiper od hipotireoze ploda. Trodimenzionalni ultrazvuk bi se mogao pokazati korisnim u analizi strume fetusa⁵². Rešenje problema, možda, je u razvoju i primeni tehnike kao što je magnetna rezonanca. Matsumoto je u svojim istraživanjima koristio magnetnu rezonancu u cilju dijagnostike strume ploda⁵⁸. Godinu dana kasnije, Kondoh objavljuje slučaj strume kod fetusa sa urođenom hipotireozom, koja je viđena i praćena magnetnom rezonancom, u 32. nedelji gestacije⁵⁹.

Ipak, svi klinički parametri su indirektni način ispitivanja i nisu precizan pokazatelj funkcije štitaste žlezde fetusa. Kordocenteza predstavlja jedinu dijagnostičku proceduru, kojom se sa sigurnošću utvrđuje funkcija štitaste žlezde fetusa. Izvodi se od 24. nedelje gestacije. Ovo je metoda koja omogućava postavljanje tačne dijagnoze, kao i donešenje odluka o daljem tretmanu trudnoće i uključivanja eventualna terapija, koja bi imala pozitivan učinak na plod³⁴. Komplikacije izvođenja kordocenteze su moguće, javljaju se u oko 1.5%^{61,62}. Iako postoji ovaj rizik od izvođenja kordocenteze, on je mali u odnosu na važnost podataka koji se ovom intervencijom dobijaju.

1.6. TERAPIJA HIPO I HIPERTIREOZE FETUSA

Ukoliko vrednosti T_4 fetusa ukazuju da se razvila hipertireoza, može se započeti terapija fetusa antitiroidnim lekovima, koji se daju majci (200-400 mg propiltiouracila-PTU) ili se može povećati doza već postojećih antitiroidnih lekova, uz dodavanje tiroksina majci, kada je potrebno, zbog održavanja njenog eutiroidnog stanja.

Ukoliko praćenje ukazuje na razvoj hipotireoze fetusa, a majka koristi antitiroidne lekove, može se smanjiti doza antitiroidnih lekova, a kada to nije moguće, koristi se intraamnijalno ubrizgavanje L-tiroksina u dozi 250-500 mikrograma u intervalu od 7 do 14 dana⁶³. I sama kordocenteza se može ponoviti nakon dve nedelje, radi provere koncentracija tiroidnih hormona fetusa, procene rezultata terapije i korigovala eventualna naredna doza tiroksina. Ako je fetus eutiroidan i sonografski nalaz uredan, kordocentezu nije potrebno ponavljati. Terapija intraamnijalnim davanjem tiroksina obično dovodi do smanjenja strume i uspostavljanja normalne srčane radnje ploda. U dosadašnjim studijama terapija je uključena na osnovu dijagnoze strume i hipotireoze fetusa⁶⁴⁻⁶⁶.

2.0 CILJ RADA

Radna hipoteza

1. Antitiroidna antitela majke su u korelaciji sa antitiroidnim antitelima ploda i promenom funkcije i morfologije štitaste žlezde ploda.
2. Ultrazvučna dijagnostika štitaste žlezde ploda je precizniji pokazatelj poremećaja njene funkcije nego biometrija ploda, biofizički profil i kardiotokografski zapis.

Ciljevi

1. Određivanje fT_4 i TSH ploda kod trudnica obolelih od hipo ili hipertireoze autoimunog uzroka.
2. Utvrđivanje povezanosti antitiroidnih antitela majke i antitiroidnih antitela ploda sa ultrazvučno procenjenom veličinom i sa funkcijom štitaste žlezde fetusa.
3. Ispitivanje povezanosti fT_4 i TSH ploda sa ultrazvučno procenjenom veličinom štitaste žlezde fetusa.
4. Procena karakteristika ultrazvuka štitaste žlezde fetusa kao dijagnostičkog testa za otkrivanje izmenjenih vrednosti fT_4 fetusa.
5. Ispitivanje korelacije fT_4 , TSH i antitiroidnih antitela ploda sa kliničkom i ultrazvučnom procenom rasta i stanja ploda, sa tiroidnom statusom majke i terapijskom dozom leka koju uzima majka zbog obolenja štitaste žlezde.
6. Ishodi praćenih trudnoća.

3.0 PACIJENTI I METOD

3.1. ISPITANICE

Ispitivanje je sprovedeno u Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije, na odeljenju ginekološke endokrinologije, u periodu od januara 2008. do juna 2012. godine. Studija je prospektivna i opservaciona i obuhvatila je 71 ispitanicu.

U istraživanje je uključeno dvadeset trudnica obolelih od hipertireoze, trideset jedna trudnica obolela od hipotireoze i dvadeset zdravih trudnica. Kod svih trudnica dijagnoza obolenja štitaste žlezde postavljena je od strane interniste endokrinologa pre početka trudnoće.

Grupu trudnica obolelih od hipertireoze činile su pacijentkinje obolele od hipertireoze autoimunog uzroka; petnaest trudnica je lečeno antitiroidnim lekovima, dve su imale substitucionu terapiju tiroksinom (u sklopu lečenja Gravesove bolesti urađena je totalna tiroidektomija i imaju jatrogenu hipotireozu) i tri trudnice nisu imale terapiju posle 27. nedelje gestacije (ušle su u remisiji bolesti u toku trudnoće).

Grupu trudnica obolelih od hipotireoze činila je trideset jedna trudnica obolela od hipotireoze autoimunog porekla. Dvadeset devet trudnica je imalo substitucionu terapiju tiroksinom, a dve trudnice iz ove grupe ispitanica bile su bez terapije posle 28. nedelje gestacije (remisija).

Kontrolnu grupu je činilo dvadeset zdravih trudnica sa normalnim razvojem trudnoće.

3.1.1. KRITERIJUMI UKLJUČIVANJA U ISTRAŽIVANJE

1. Dijagnoza obolenja autoimune hiper ili hipotireoze, postavljena od strane endokrinologa, na osnovu važećih kriterijuma, baziranim na kliničkim i laboratorijskim testovima i ultrazvučnom pregledu štitaste žlezde. Sve žene su imale pozitivna oba antitela ili bar jedno, anti TPO ili TRAK, kada su uključene u istraživanje.
2. Sve žene su uključene u studiju pre 20. nedelje gestacije.
3. U kontrolnu grupu su uključene pacijentkinje sa normalnim tiroidnim statusom i normalnim antitiroidnim antitelima i ultrazvučnim nalazom štitaste žlezde majke. Analize i pregledi su urađeni u 20. i 28. nedelji trudnoće.

3.1.2. KRITERIJUMI ISKLJUČIVANJA IZ ISTRAŽIVANJA

1. Isključene su pacijentkinje sa bilo kakvom hroničnom bolešću u prethodnoj anamnezi, osim autoimune bolesti štitaste žlezde.
2. Trudnoćom indukovane bolesti nisu deo kriterijuma isključivanja- trudnice obolele od gestacijskog dijabetesa i trudnoćom indukovane hipertenzije nisu isključene iz studije.
3. Trudnoće koje su nastale postupcima asistirane fertilizacije, isključene su iz studije.
4. Majke fetusa kod kojih su kordocentezom dijagnostikovane aneuploidije u kariotipu, isključene su iz studije.
5. Iz kontrolne grupe su isključene majke kod kojih je novorođenče imalo izmenjene koncentracije TSH.

3.2. METODI ISTRAŽIVANJA

3.2.1. Protokol ispitivanja

Kordocenteza je urađena od 26-e do 30-e nedelje kod ispitanica obolelih od autoimune hiper ili hipotireoze. Iz krvi fetusa su određene koncentracije fT_4 , TSH i antitiroidnih antitela (anti TPO, TRAK), uz istovremeno određivanje koncentracija fT_4 , TSH i antitiroidnih antitela (anti TPO, TRAK) iz krvi majke. Iz fetalne krvi dobijene kordocentezom je takođe urađen i kariotip. U vreme kada je urađena kordocenteza, urađen je i ultrazvučni pregled ploda sa određivanjem biometrije, frekvence srčanog rada i veličine štitaste žlezde ploda.

U kontrolnoj grupi su merene vrednosti fT_4 i TSH i antitiroidnih antitela iz krvi majke u 28-oj nedelji gestacije. U vreme kada je uzet uzorak krvi, urađen je i ultrazvučni pregled ploda sa određivanjem biometrije, frekvence srčanog rada i veličine štitaste žlezde ploda. Po rođenju je potvrđeno da su štitasta žlezda novorođenčeta i neonatalni tiroidni status normalni.

3.2.2. Kliničko praćenje ispitanica

1. Anamneza pacijentkinje, u toku koje se uzimaju podaci značajni za ove pacijente (tok i ishod prethodnih trudnoća, posebno prevremenih porođaja, pobačaja, postojanje intrauterinog zastoja u rastu, intrauterine smrti ploda, perinatalnog morbiditeta i mortaliteta, podaci o toku aktuelne trudnoće i komplikacijama u trudnoći, posebno gestacijskom dijabetesu i trudnoćom indukovanoj hipertenziji).

Vrsta i doza terapije koju uzima trudnica u cilju lečenja hipo ili hipertireoze.

2. Endokrinološko ispitivanje podrazumevalo je merenje vrednosti fT_4 , TSH, anti-TPO i antitela na TSH receptor (TRAK) iz krvi majke i prilagođavanje terapije poremećaja štitaste žlezde u intervalima od 4 nedelje, kada je trudnica hospitalizovana radi praćenja visokorizične trudnoće. Beleženje i korigovanje doze terapije koju uzima trudnica u cilju lečenja hipo ili hipertireoze. Kod hipotiroidnih trudnica kao gornja granica normalnih referentnih vrednosti TSH smatrana je koncentracija 2,5 μ IU/L u prvoj polovini trudnoće i 3 μ IU/L posle 20-e nedelje gestacije, a prema preporukama Američkog i Evropskog udruženja za endokrinologiju⁶⁷.

3. Kliničko i ultrazvučno praćenje razvoja trudnoće: ultrazvučna biometrija i određivanje frekvence srčanog rada ploda u intervalima od mesec dana, merenje veličine štitaste zlezde ploda, biofizički profil ploda i kardiokografija po protokolima praćenja visoko rizičnih trudnoća.

6. Praćen je tok trudnoće u cilju što ranijeg dijagnostikovanja mogućih komplikacija trudnoće kao što su gestacijski dijabetes i hipertenzija. Kod svih ispitanica između 28-e i 30-e nedelje gestacije urađen je OGTT ili su u toku nakoliko dana u bolničkim uslovima praćene vrednosti glikemije naše i postprandijalno.

7. Praćen je ishoda trudnoće i načina porođaja.

3.2.3. Metode praćenja trudnoće

3.2.3.1. Ultrazvučna biometrija ploda

Ultrazvučno praćenje stanja fetusa i biofizički testovi stanja ploda vršeni su na aparatu Siemens Sonoline Sienna sondom od 3.75 MHz.

Ultrazvučom biometrijom ploda merene su:

Fetalna cefalometrija

1. Biparijetalni dijametar (BPD)
2. Obim glave (head circumference HC)

Fetalna abdominometrija

1. Obim trbuha (abdominal circumference AC)

Merenje dugih kostiju

1. Butna kost (femur length FL)

Merenje biparijetalnog dijametara (BPD): BPD predstavlja maksimalni dijametar poprečnog preseka lobanje ploda na nivou parijetalnih eminencija. Presek obuhvata cavum septum pelucidum, talamus, bazalne cisterne.

Merenje abdominalne cirkumferencije (AC): AC predstavlja obim trbuha ploda. Presek abdomena obuhvata kratki presek umbilikalne vene, želudac, pravilan presek rebara.

Merenje dužine femura (FL): FL predstavlja uzdužni presek butne kosti ploda. Dužina se meri od jednog do drugog kraja butne kosti.

3.2.3.2. Ultrazvučno merenje štitaste žlezde ploda

Ultrazvučno merenje štitaste žlezde ploda višeno je na aparatu Siemens Sonoline Sienna sondom od 3.75 MHz. Veličina štitaste žlezde fetusa meri se serijskim transvaginalnim ultrazvučnim pregledima između 14-e i 17-e nedelje gestacije i abdominalnom ultrasonografijom od 18-e do 37-e nedelje gestacije ⁵⁵, a prema tabeli referentnih vrednosti veličine štitaste žlezde ploda detaljno opisanim u publikaciji Achirona i saradnika 1998. godine ⁶⁸. U radu su korišćene i referentne vrednosti veličine štitaste žlezde, opisane u publikaciji Ranzini i saradnika 2001. godine ⁶⁹.

Štitasta žlezda je merena u poprečnoj aksijalnoj ravni kroz vrat ploda u središnjem nivou štitaste žlezde u najširem dijametru sa unutrašnje strane karotidnih krvnih sudova. Obim štitaste žlezde ploda meren je iscrtavanjem elipse koristeći elektronski kaliper ultrazvučnog aparata. Elipsa treba da obuhvati spoljašnju granicu tela štitaste žlezde u njenom najširem poprečnom delu. Fetalna struma je definisana kada je obim štitaste žlezde jednak ili veći od 95-og percentila za gestacijsku starost.

Tabela 1. Obim štitaste žlezde ploda (5-ti, 10-ti, 50-ti, 90-ti, i 95-ti percentil) baziran na vrednostima BPD ploda.

| BPD, cm | Vrednosti obima štitaste žlezde ploda, cm | | | | |
|---------|---|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | 5.percentil | 10.percentil | 50.percentil | 90.percentil | 95.percentil |
| 3.50 | 1.5 | 1.7 | 2.3 | 2.8 | 3.0 |
| 3.75 | 1.6 | 1.8 | 2.3 | 2.9 | 3.1 |
| 4.00 | 1.6 | 1.8 | 2.4 | 3.0 | 3.2 |
| 4.25 | 1.7 | 1.8 | 2.5 | 3.1 | 3.3 |
| 4.50 | 1.7 | 1.9 | 2.5 | 3.2 | 3.4 |
| 4.75 | 1.8 | 2.0 | 2.6 | 3.3 | 3.5 |
| 5.00 | 1.9 | 2.1 | 2.8 | 3.4 | 3.6 |
| 5.25 | 2.0 | 2.2 | 2.9 | 3.6 | 3.8 |
| 5.50 | 2.1 | 2.3 | 3.0 | 3.7 | 3.9 |
| 5.75 | 2.2 | 2.4 | 3.1 | 3.9 | 4.1 |
| 6.00 | 2.3 | 2.5 | 3.3 | 4.0 | 4.3 |
| 6.25 | 2.4 | 2.7 | 3.4 | 4.2 | 4.4 |
| 6.50 | 2.6 | 2.8 | 3.6 | 4.4 | 4.6 |
| 6.75 | 2.7 | 3.0 | 3.8 | 4.6 | 4.8 |
| 7.00 | 2.9 | 3.1 | 4.0 | 4.8 | 5.0 |
| 7.25 | 3.1 | 3.3 | 4.2 | 5.0 | 5.2 |
| 7.50 | 3.2 | 3.5 | 4.4 | 5.2 | 5.5 |
| 7.75 | 3.4 | 3.7 | 4.6 | 5.5 | 5.7 |
| 8.00 | 3.6 | 3.9 | 4.8 | 5.7 | 6.0 |
| 8.25 | 3.8 | 4.1 | 5.0 | 6.0 | 6.2 |
| 8.50 | 4.1 | 4.3 | 5.3 | 6.2 | 6.5 |
| 8.75 | 4.3 | 4.6 | 5.5 | 6.5 | 6.8 |
| 9.00 | 4.5 | 4.8 | 5.8 | 6.8 | 7.0 |

Tabela 2. Obim štitaste žlezde ploda (5-ti, 10-ti, 50-ti, 90-ti, i 95-ti percentil) baziran na nedeljama gestacije.

| Nedelja trudnoće | Vrednosti obima štitaste žlezde ploda, cm | | | | |
|------------------|---|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | 5.percentil | 10.percentil | 50.percentil | 90.percentil | 95.percentil |
| 16 | 1.3 | 1.7 | 2.3 | 2.8 | 3.0 |
| 17 | 1.4 | 1.8 | 2.3 | 2.9 | 3.1 |
| 18 | 1.5 | 1.8 | 2.4 | 3.0 | 3.2 |
| 19 | 1.7 | 1.8 | 2.5 | 3.1 | 3.3 |
| 20 | 1.8 | 1.9 | 2.5 | 3.2 | 3.4 |
| 21 | 1.9 | 2.0 | 2.6 | 3.3 | 3.5 |
| 22 | 2.1 | 2.1 | 2.8 | 3.4 | 3.6 |
| 23 | 2.2 | 2.2 | 2.9 | 3.6 | 3.8 |
| 24 | 2.3 | 2.3 | 3.0 | 3.7 | 3.9 |
| 25 | 2.5 | 2.4 | 3.1 | 3.9 | 4.1 |
| 26 | 2.6 | 2.5 | 3.3 | 4.0 | 4.3 |
| 27 | 2.7 | 2.7 | 3.4 | 4.2 | 4.4 |
| 28 | 2.9 | 2.8 | 3.6 | 4.4 | 4.6 |
| 29 | 3.0 | 3.0 | 3.8 | 4.6 | 4.8 |
| 30 | 3.1 | 3.1 | 4.0 | 4.8 | 5.0 |
| 31 | 3.3 | 3.3 | 4.2 | 5.0 | 5.2 |
| 32 | 3.4 | 3.5 | 4.4 | 5.2 | 5.5 |
| 33 | 3.5 | 3.7 | 4.6 | 5.5 | 5.7 |
| 34 | 3.7 | 3.9 | 4.8 | 5.7 | 6.0 |
| 35 | 3.8 | 4.1 | 5.0 | 6.0 | 6.2 |
| 36 | 3.9 | 4.3 | 5.3 | 6.2 | 6.5 |
| 37 | 4.1 | 4.6 | 5.5 | 6.5 | 6.8 |

Preuzeto Ranzini AC, Ananth CV, Smulian JC, Kung M, Limbachia A, Vintzileos AM. Ultrasonography of the fetal thyroid: nomograms based on biparietal diameter and gestational age. *Ultrasound Med* 2001; 20: 613–617.

Tabela 3. Visina štitaste žlezde ploda (5-ti i 95-ti percentil) baziran na nedeljama gestacije.

| Nedelja trudnoće | Vrednosti visine štitaste žlezde ploda, mm | | | |
|------------------|--|--------------|-------------------|---------------|
| | Broj observacija | 5. percentil | Prosečna vrednost | 95. percentil |
| 14 | 10 | 4.7 | 5.3 | 5.9 |
| 15 | 10 | 5.2 | 5.7 | 6.2 |
| 16 | 10 | 6.5 | 7.3 | 8.1 |
| 17 | 10 | 6.5 | 7.3 | 8.2 |
| 18 | 7 | 7.1 | 7.8 | 8.5 |
| 19 | 10 | 8.0 | 8.7 | 9.4 |
| 20 | 10 | 10.0 | 10.7 | 11.4 |
| 21 | 12 | 10. | 10.7 | 11.3 |
| 22 | 10 | 10.7 | 11.5 | 12.3 |
| 23 | 10 | 10.8 | 11.9 | 13.0 |
| 24 | 10 | 12.2 | 13.6 | 15.0 |
| 25 | 10 | 13.5 | 14.6 | 15.7 |
| 26 | 10 | 12.2 | 13.7 | 15.1 |
| 27 | 6 | 12.6 | 13.8 | 15.1 |
| 28 | 6 | 15.2 | 16.7 | 18.1 |
| 29 | 5 | 14.9 | 15.6 | 16.3 |
| 30 | 7 | 14.7 | 16.0 | 17.3 |
| 31 | 9 | 14.1 | 15.7 | 17.2 |
| 32 | 8 | 14.8 | 16.5 | 18.1 |
| 33 | 4 | 15.5 | 16.5 | 17.4 |
| 34 | 4 | 18.7 | 20.2 | 21.7 |
| 35 | 5 | 12.3 | 17.8 | 23.7 |
| 36 | 5 | 16.8 | 18.0 | 19.9 |
| 37 | 5 | 16.9 | 18.4 | 19.8 |

Tabela 4. Obim štitaste žlezde ploda (5-ti i 95-ti percentil) baziran na nedeljama gestacije.

| Nedelja trudnoće | Vrednosti obima štitaste žlezde ploda, mm | | | |
|------------------|---|--------------|-------------------|---------------|
| | Broj observacija | 5. percentil | Prosečna vrednost | 95. percentil |
| 14 | 10 | 15.1 | 17.8 | 20.5 |
| 15 | 10 | 18.3 | 20.5 | 22.7 |
| 16 | 10 | 22.7 | 24.7 | 26.7 |
| 17 | 10 | 22.0 | 23.9 | 25.7 |
| 18 | 7 | 23.1 | 25.7 | 28.3 |
| 19 | 10 | 25.8 | 28.4 | 31.0 |
| 20 | 10 | 33.9 | 36.3 | 38.7 |
| 21 | 12 | 31.2 | 33.8 | 36.5 |
| 22 | 10 | 35.4 | 39.7 | 44.0 |
| 23 | 10 | 40.8 | 43.1 | 45.5 |
| 24 | 10 | 41.2 | 43.9 | 46.5 |
| 25 | 10 | 43.7 | 47.6 | 51.5 |
| 26 | 6 | 43.2 | 48.1 | 53.2 |
| 27 | 6 | 44.2 | 47.7 | 51.1 |
| 28 | 6 | 51.2 | 54.2 | 57.2 |
| 29 | 5 | 45.0 | 48.8 | 52.6 |
| 30 | 7 | 48.4 | 53.1 | 57.9 |
| 31 | 9 | 51.9 | 55.6 | 59.2 |
| 32 | 8 | 58.1 | 61.1 | 64.0 |
| 33 | 4 | 48.6 | 57.2 | 65.8 |
| 34 | 4 | 56.2 | 63.2 | 70.2 |
| 35 | 5 | 53.2 | 62.8 | 72.3 |
| 36 | 5 | 55.7 | 65.6 | 75.4 |
| 37 | 5 | 52.0 | 66.2 | 80.4 |

Preuzeto: Achiron R, Rotstein Z, Lipitz Sh, Karasik A, Seidman D. The development of the foetal thyroid: in uteroultrasonographic measurements. *Clinical Endocrinology* (1998) 48, 259–264.

3.2.3.3. Biofizički profil ploda

Pod fetalnim biofizičkim profilom (BFP) podrazumeva se procena i bodovanje biofizičkih promena, sa ciljem otkrivanja fetalne asfiksije. Posmatrani biofizički parametri su odraz aktivnosti centralnog nervnog sistema.

Kako je tkivo CNS-a jedno od najosetljivijih na nedostatak kiseonika procena njegove funkcije je dobar indirektni pokazatelj stanja oksigenacije ploda.

Sproveden je od 28. nedelje gestacije, u intervalima kada je pacijentkinja hospitalizovana, testiranjem sledećih parametara stanja ploda:

- Telesni pokreti fetusa
- Disajni pokreti fetusa
- Tonus fetusa
- Količina plodove vode
- Kardiovaskularna reaktivnost ploda (CTG)-Non stress test

Parametri su procenjivani i bodovani (0 ili 2) prema originalnim upustvima Manninga i saradnika (1980). Patološkom su smatrane vrednosti BFP-a manje od 6.

Disajni pokreti fetusa

Disajni pokreti (Manning i Dawes)- Najmanje jedna epizoda u trajanju od 30 sekundi u intervalu od 30 minuta ocenjuje se ocenom 2. Disajni pokreti ploda kraći od 30 sekundi u intervalu od 30 minuta ili odsustvo disajnih pokreta u intervalu od 30 minuta ocenjuju se ocenom 0.

Telesni pokreti fetusa

Istezanje tela sa snažnim pokretima i vraćanjem u potpunu fleksiju. najmanje tri pokreta za 30 minuta ocenjuje se ocenom 2. Usporeni pokreti bez vraćanja u fleksiju ili izostanak pokreta ocenjuju se ocenom 0.

Fetalni tonus

Utvrđivanje tonusa fetusa je najsubjektivnija komponenta u proceni BFP-a. U originalnoj Manningovoj postavci odsustvo pokreta fetusa podrazumevalo je i odsustvo tonusa fetusa, sada postoji modifikacija-normalni fetalni tonus je kada se aktivni pokret fetalnih ekstremiteta završava neposrednim vraćanjem u punu fleksiju, najmanje jedna epizoda aktivne ekstenzije sa vraćanjem u fleksiju u toku 30 minuta opservacije ocenjuje se ocenom 2. Spora ekstenzija sa delimičnom fleksijom 0.

Količina plodove vode

Količina plodove vode je gradirana prema dijametru najvećeg džepa plodove vode:

oligoamnion: manji od 1 cm

smanjena količina plodove vode: od 1-3 cm

normalna količina plodove vode: veća od 3-5 cm

3.2.3.4. Kardiovaskularna reaktivnost ploda

Kardiotokografija (CTG) je rađena na aparatu Hewlett Packard 8040A (Germany) počev od 34. nedelje gestacije najmanje jednom nedeljno.

Normalan CTG je definisan sledećim parametrima:

- bazalna frekvencija 120-160 u/min
- amplituda oscilacija 10-25 u/min
- dve ili više akceleracija u toku 20 minuta
- odsutne decerelacije

3.2.3.5. Non-stress test

Non-stress test (NST): Cilj non-stress testa je otkrivanje preteće ili postojeće asfiksije fetusa. Kardiotokografom se ispituju i beleže srčane frekvence, pokreta fetusa i aktivnost uterusa.

Reaktivan non-stress test je kada se registruju najmanje dva pokreta fetusa u 20 minuta, praćena akceleracijom, tj. povećanjem bazalne frekvence od najmanje 15 otkucaja u minuti. Varijabilitet /sa najmanje 10 otkucaja u minuti/ i bazalna frekvencija su u granicama normalnog.

Nereaktivan non-stress test je kada fetus ne pokazuje pokrete ili nema akceleracije uz pokrete, sužen varijabilitet.

Nesigurna reaktivnost se označava kada ima manje od dva pokreta u 20 minuta ili akceleraciju sa manjom frekvencom nego kod reaktivnog fetusa, varijabilitet je manji od 10 otkucaja u minuti a bazalna frekvencija odstupa od normalnih vrednosti.

3.2.3.6. Testovi rađeni u toku trudnoće

Kod svih ispitanica između 28-e i 30-e nedelje gestacije urađen je OGTT ili su u toku nakoliko dana u bolničkim uslovima praćene glikemije našte i postprandijalno. Dijagnoza gestacijskom dijabetesa postavljena je ukoliko je u toku OGTT-a vrednost glikemije u 2. satu bila veća od 8 mmol/l, ili bilo koja vrednost u toku testa prelazila 11 mmol/l ili ukoliko je u toku praćenja glikemija bilo koja vrednost našte bila veća od 7 mmol/l, a postprandijalno veća od 6,3 mmol/l posle dva sata ili 7,5 mmol/l posle 1 h.

3.2.3.7. Gestacijska starost

Za određivanje gestacijske starosti korišćen je prvi dan poslednje menstruacije, ukoliko je on bio pouzdano utvrđen (najmanje tri regularna mensturalna krvarenja pre koncepcije bez korišćenja hormonskih kontraceptivnih sredstava u tom periodu) i gde nije postojala razlika veća od plus/minus 6 dana u odnosu na gestacijsku dob utvrđenu rastojanjem teme-trtica (CRL) u prvih 12 nedelja, ili plus/minus 9 dana u odnosu na gestacijsku dob utvrđenu biparijetalnim dijametrom (BPD) od 13-e do 20-e nedelje gestacije. U slučajevima gde početak poslednje menstruacije nije bio pouzdano utvrđen ili gde odstupanje ultrazvučnih biometrijskih parametara bilo veće od pomenutih vrednosti, kao polazni momenat za određivanje gestacijskog doba je uzimana prosečna gestacijska nedelja koja je odgovarala aktuelnoj vrednosti CRL-a ili BPD-a, do 20-e nedelje gestacije.

3.2.4. Merenje hormona

Metode merenja hormona iz seruma:

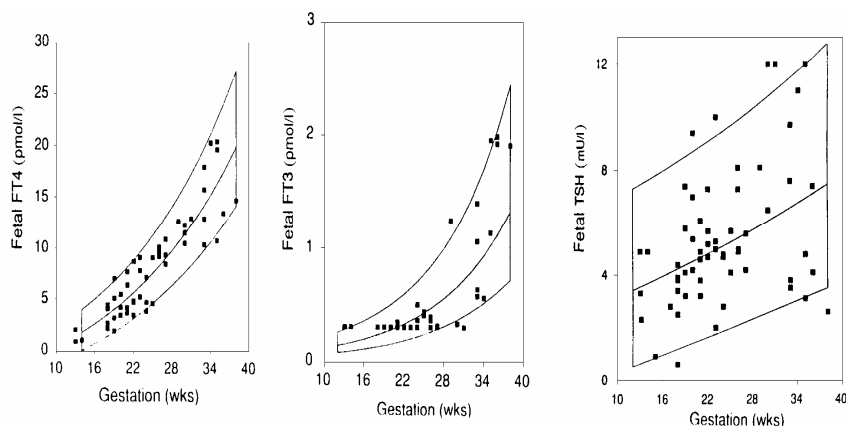
- Tireostimulišući hormon (TSH): TSH je određivan fluoroiminesej metodom komercijalnim testom DELFIA hTSH ultra senzitivni (Perkins Elmer, Waltham MA). Referentne vrednosti TSH: 0,63- 4,19 mikro IU/ml, interesej koeficijent varijacije 2,6 % itraesej koeficijent varijacije 2,1%, senzitivnost kita 0,005 mikro IU/ml. Vrednost TSH izražena je μ IU/ml.
- Slobodne frakcije tiroksina (fT₄): hormon je određivan komercijalnim testom DELFIA hTSH ultra senzitivni (Perkins Elmer, Waltham MA). Referentne vrednosti

9.8-22.8 pmol/l, interesej koeficijent varijacije 4%, intraesej koeficijent varijacije 3 %. Vrednost fT_4 izražena je u pmol/l.

- Antitela na TSH receptore određivana su komercijalnim testom Fast ELISA IgG test kit (EUROIMMUN, Lubeck, Germany). Referentne vrednosti 0.16-1.7 IU/l, interesej koeficijent varijacije 3.9%, intraesej koeficijent varijacije 7.6 %. Vrednost antitela na TSH receptore izražena jsu IU/l.

- Anti- TPO antiteta su određivana komercijalnim testom ECLIA, firme Roche Diagnostics GmbH, Switzerland, elektrohemiluminescentnim metodom. Referentne vrednosti 5-34 IU/ml, interesej koeficijent varijacije 4.2%, intraesej koeficijent varijacije 4.3 %. Vrednost anti TPO antitela izražena je u IU/ml.

Raspon referentnih vrednosti hormona štitaste žlezde fetusa po nedeljama gestacije je utvrđen u dijagramima Thorpe-Beeston i saradnika u istraživanjima 1991. i 1996. godine ⁷⁰.



Grafički prikaz promena serumskih vrednosti hormona štitaste žlezde fetusa tokom trudnoće.

Preuzeto iz Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH. Maternal and fetal thyroid function in pregnancy. The Parthenon Publishing Group 1991; 34-37.

Referentne vrednosti hormona po nedeljama: Normalne vrednosti su dobijene iz dijagrama referentnih vrednosti Thorpe-Beeston i prikazane po nedeljama gestacije, u rasponu od 5-og do 95-og percentila: fT_4 / TSH 22 NG: 2.41–7.24/ 1.48–8.93, 23 NG: 3.44–9.48/ 1.69–9.34, 24 NG: 3.79–10/ 1.89–9.5, 25 NG: 4.31–10.77/ 1.93–9.66, 26 NG: 4.82–11.72/ 2.09–9.9, 27 NG: 5.34–12.68/ 2.21–10.14, 28 NG: 6.03–13.44/ 2.33–10.33, 29 NG: 6.72–14.48/ 2.53–10.63, 30 NG: 7.41–15.34/ 2.57–10.79,

31 NG: 8.1–16.55/ 2.65–11.03, 32 NG: 8.79–17.75/ 2.81–11.27, 33 NG: 9.48–18.96/
2.89–11.43 pmol/l/ μ IU/ml.

Neonatalni skrining na hipotireozu- uzorak krvi iz pete neonatusa se stavi na specijalni filter papir za neonatalni skrining u 5-om danu života (gornja granica referentnih vrednosti za TSH je 10 μ IU/ml).

3.3. METODE ANALIZE PODATAKA

Podaci se opisuju deskriptivnim statističkim metodama, i to: merama centralne tendencije, merama varijabiliteta (interval varijacije, standardna devijacija i interkvartilni opseg) i relativnim brojevima.

Analiza podataka podrazumeva korišćenje metoda za procenu značajnosti razlike: Studentov t-test za nevezane uzorke, Mann-Whitney U test, Hi-kvadrat test (χ^2 test), Fišer-ov test tačne verovatnoće, Fišerovu analizu varijanse (ANOVA) i Kruskal-Wallis-ova analiza varijanse, a u zavisnost od uzabrane skale merenja. Takođe i korišćenje metoda za procenu značajnosti povezanosti: Pearson-ov koeficijent linearne korelacije i Spearman-ov koeficijent korelacije ranga, kao i različiti tipovi jednostrukih i višestrukih regresionih modela.

Za procenu efektivnosti neinvazivnih metoda procene funkcije štitaste žlezde fetusa, nalazi dobijeni tokom kardocenteze su test zlatnog standarda. U odnosu na te nalaze merenjem senzitivnosti, specifičnosti i prediktivnih pozitivnih i negativnih vrednosti ispitana je efektivnost svih metoda procene, a posebno, ultrazvučnog merenja.

U odnosu na podatke, korišćeni su sledeći testovi:

1. Ispitana je razlika učestalosti prethodnih porođaja i spontanih pobačaja između ispitivanih grupa (Fišerova jednofaktorska analiza varijanse -ANOVA).
2. Određena je učestalosti fetusa sa visokim, niskim i normalnim koncentracijama fT_4 u ispitivanim grupama. Određena je značajnost razlike između grupe trudnica obolelih od hiper i hipotireoze, prema učestalosti izmenjenih vrednosti fT_4 (Hi-kvadrat test - χ^2 test).
3. Određena je učestalosti fetusa sa visokim, niskim i normalnim koncentracijama TSH u ispitivanim grupama. Određena je značajnost razlike između grupa trudnica obolelih od hiper i hipotireoze (Hi-kvadrat test - χ^2 test).
4. Ispitana je korelacija između koncentracije fT_4 i TSH fetusa (Pearson-ov linearni koeficijent korelacije).

5. Ispitana je korelacije između antitiroidnih antitela majke i antitiroidnih antitela fetusa (Pearson-ov koeficijent linearne korelacije).

6. Ispitana je korelacije između antitiroidnih antitela majke i ploda sa standardizovanim vrednostima fT_4 ploda (Spearman-ov koeficijent korelacije ranga).

Metod standardizacije: svaka vrednost fT_4 je podeljena sa nedeljom gestacije i pomnožena sa 100. Standardizacija je izvršena zato što postoji pozitivna korelacija između rasta fetusa i vrednosti fT_4 kod eutiroidnih fetusa.

7. Ispitana je povezanost koncentracije antitiroidnih antitela majke i fetusa sa obimom i visinom štitaste žlezde fetusa procenjene ultrazvukom (Hi kvadrat test - χ^2 test).

8. Izvršeno je poređenje učestalosti fetusa sa normalnim, povećanim i smanjenim i obimom i visinom štitaste žlezde u grupama fetusa sa normalnim povišenim i sniženim vrednostima fT_4 (Hi kvadrat test- χ^2 test).

9. Izvršeno je poređenje učestalosti fetusa sa normalnim, povećanim i smanjenim obimom i visinom štitaste žlezde u grupama fetusa sa normalnim povišenim i sniženim vrednostima TSH (Hi kvadrat test- χ^2 test).

10. Određene su karakteristike ultrazvuka štitaste žlezde ploda kao testa za prepoznavanje promenjenih vrednosti fT_4 fetusa. Određeni su specifičnost i senzitivnost testa. Senzitivnost je mera tačnosti testa koja se odnosi na populaciju pacijenata kod kojih bolest postoji. To je sposobnost testa da indentifikuje one koji imaju bolest. Specifičnost je mera tačnosti testa koja se odnosi na populaciju pacijenata kod kojih bolest ne postoji. To je sposobnost testa da isključi postojanje bolesti.

ROC kriva- Receiver Operating Characteristic (engl.)

Predstavlja grafički prikaz odnosa senzitivnosti i specifičnosti za testove koji su kontinuirani, gde je senzitivnost predstavljena vertikalnom osom, a stopa lažno pozitivnih ($1 - \text{specifičnost}$) horizontalnom osom. Linija koja ide od donjeg levog ugla ka gornjem desnom uglu predstavlja test bez dijagnostičke korisnosti.

Ukoliko je linija bliža ka levom gornjem uglu, test ima sve veću dijagnostičku tačnost, jer je tada senzitivnost bliža jedinici, a stopa lažno pozitivnih sve bliža nuli. Ako kriterijum na testu postaje strožiji, kriva se pomera nadole i ulevo (niža senzitivnost,

veća specifičnost). Ako kriterijum na testu postaje blaži kriva se pomera ka gore i udesno (veća senzitivnost, niža specifičnost).

11. Izvšeno je poređenje svih parametara ultrazvučne biometrije fetusa izraženih u percentilima između ispitivanih grupa, kao i između zdravih i fetusa obolelih od hipo ili hipertireoze. Analizirani su parametri ultrazvučne biometrije dobijeni neposredno pre izvođenja kordocenteze (Fišerova jednofaktorska analiza varijanse -ANOVA).

12. Ispitana je korelacija standardizovanih vrednosti fT_4 fetusa sa standardizovanim parametrima ultrazvučne biometrije fetusa u trenutku izvođenja kordocenteze. (Pearson-ov linearni koeficijent korelacije). Standardizovane vrednosti ultrazvučnih parametara ploda BPD, AC i FL dobijene su tako, što je svaka vrednosti ultrazvučnih parametara podeljena sa nedeljom trudnoće i pomnožena sa 100.

13. Ispitana je korelacija fT_4 i TSH fetusa sa terapijskom dozom leka, koji uzima majka u cilju lečenja obolenja štitaste žlezde, u trenutku izvođenja kordocenteze. (Fišer-ov test tačne verovatnoće).

4 REZULTATI

4.1. PRIKAZ GLAVNIH KARAKTERISTIKA PACIJENTKINJA U ISPITIVANIM GRUPAMA

TABELA 1: GODINE, TIROIDNI STATUS SA ANTITELIMA I TERAPIJA PACIJENTKINJA U ISPITIVANIM GRUPAMA

| Majke | No | Godine pacijentkinja $\bar{X} \pm SD$ | Norm fT ₄ No | fT ₄ (pmol/l) X±SD Medijana; Int. opseg | TSH° | | | TSH° (IU/l) $\bar{X} \pm SD$ Medijana; Int. opseg | TRAK +* No | TRAK $\bar{X} \pm SD$ Medijana; Int. opseg | TPO +** No | TPO $\bar{X} \pm SD$ Medijana; Int. opseg | Th No |
|-------------------------------|-----------|--|----------------------------|---|-----------|-----------|----------|--|---------------|--|---------------|---|-----------|
| | | | | | N | ↓ | ↑ | | | | | | |
| Hipertireoze | 20 | 29.3±4.04 | 17 | 17.35±4.95. 15.43;7.4 | 5 | 15 | 0 | 0.71± 1.08 0.06; 1.29 | 20 | 41.78± 88.93 | 14 | 166±197.4; 83.45; 250 | 17 |
| Hipotireoza | 31 | 30.1±3,44 | 29 | 13,50±2.78 13.8; 4.4 | 26 | 4 | 1 | 1.64±2.57 1.46; 1.38 | 7 | 3.89±12.07 0.5; 1.40 | 24 | 322±456.5 127.30; 294 | 28 |
| Kontrolna grupa | 20 | 31±5,83 | 20 | 12.44±2.93 11.65;2.5 | 20 | 0 | 0 | 1.51±0.73 1.62; 1.11 | 0 | 0.48± 0.17 0.5; 0.38 | 0 | 1.25±1.77; 0.5; 1.25 | 0 |
| Statistička značajnost | 71 | F=0.747 p>0.05 ANOVA | 66 | K-W= 6.839 p=0.009 | 51 | 19 | 1 | K-W= 14.528 p<0.001 | 27 | K-W =22.999 P<0.001 | 38 | K-W=1.340 p<0.05 | 45 |

Legenda:

■- referentne vrednosti fT₄ majke: 9.8-22.8 pmol/l.

●- referentne vrednosti TSH majke: 0.63- 4.19 μIU/ml.

°-vrednosti TSH majke: N- normalne vrednosti, ↓-snižene vrednosti, ↑-povišene vrednosti.

* - TRAK +: grupa majki sa vrednostima TRAK antitela iznad gornje granice referentnih vrednosti (0, 16 - 1, 7 IU/l).

* * - TPO+: grupa majki sa vrednostima TRAK antitela iznad gornje granice referentnih vrednosti (5- 34 IU/ml).

TABELA 2: RANIJE TRUDNOĆE PACIJENTKINJA U ISPITIVANIM GRUPAMA

| Broj prethodnih porođaja | | Kontrolna grupa | Trudnice obolele od hipertireoze | Trudnice obolele od hipotireoze | Ukupno |
|---|--|--------------------------|----------------------------------|---------------------------------|--------------------------|
| 0 | | 13 65% | 12 60% | 16 51.6% | 41 57.7% |
| 1 | | 4 20% | 6 30% | 12 38.7% | 22 31% |
| 2 | | 2 10% | 1 5% | 2 6.5% | 5 7% |
| 3 | | 1 5% | 1 5% | 1 3.2% | 3 4.2% |
| Ukupno | | 20 100% | 20 100% | 31 100% | 71 100% |
| Značajnost razlike: ANOVA 0.052, p>0.05 | | | | | |
| Broj prethodnih spontanih pobačaja | | Kontrolna grupa | Trudnice obolele od hipertireoze | Trudnice obolele od hipotireoze | Ukupno |
| 0 | | 17 85% | 16 80% | 20 64.5% | 53 74.6% |
| 1 | | 3 15% | 4 20% | 9 29% | 16 22.5% |
| 2 | | 0 0% | 0 0% | 1 3.2% | 1 1.4% |
| 3 | | 0 0% | 0 0% | 1 3.2% | 1 1.4% |
| Ukupno | | 20 100% | 20 100% | 31 100% | 71 100% |
| Značajnost razlike: ANOVA 2.160, p>0.05 | | | | | |

Prosečne vrednosti anti TPO antitela majke kod žena koje nisu imale spontani pobačaj su 173,32. SD 360.66. Medijana 40, Interkvartilni opseg 216.64.

Prosečne vrednosti anti TPO antitela majke kod žena koje su imale spontani pobačaj su 231,43. SD 293.256. Medijana 89.01, Interkvartilni opseg 478.76.

Prosečne vrednosti TRAK antitela majke kod žena koje nisu imale spontani pobačaj su 14.83. SD 57.06. Medijana 4.7, Interkvartilni opseg 4.08.

Prosečne vrednosti TRAK antitela majke kod žena koje su imale spontani pobačaj su 12.01. SD 19.56. Medijana 3.05, Interkvartalni opseg 8.23.

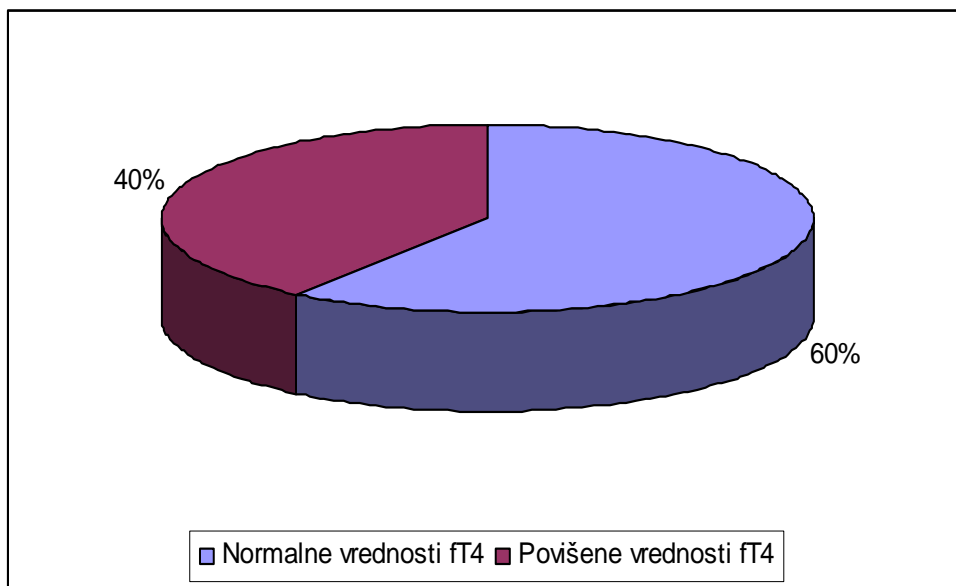
Nije pronađena statistički značajna razlika prosečnih vrednosti anti TPO antitela majke u sadašnjoj trudnoći između žena koje su prethodno imale i žena koje prethodno nisu imale spontani pobačaj, (Kruskal- Wallis 1.265, $p > 0.05$), kao ni TRAK antitela majke (Kruskal- Wallis 0.968, $p > 0.05$).

4.2. TIROIDNI STATUS PLODA

4.2.1. FT₄ PLODA U GRUPAMA HIPER I HIPOTIROIDNIH MAJKI

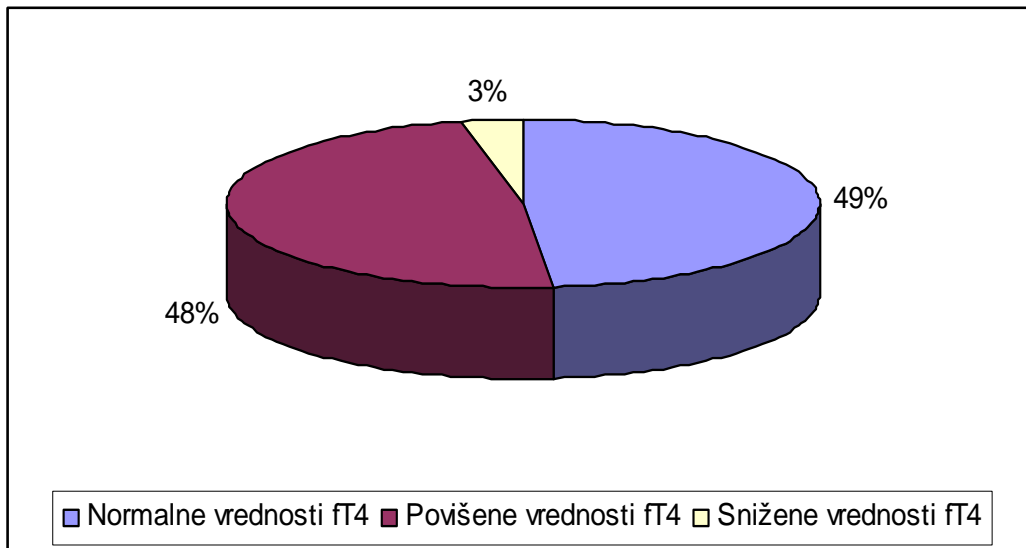
U grupi od 20 ispitanica obolelih od hipertireoze povišene vrednosti fT₄ imalo je 8 fetusa, što predstavlja 40%.

GRAFIKON 1: UČESTALOST POVIŠENIH I SNIŽENIH VREDNOSTI FT₄ FETUSA U GRUPI ISPITANICA OBOLELIH OD HIPERTIREOZE



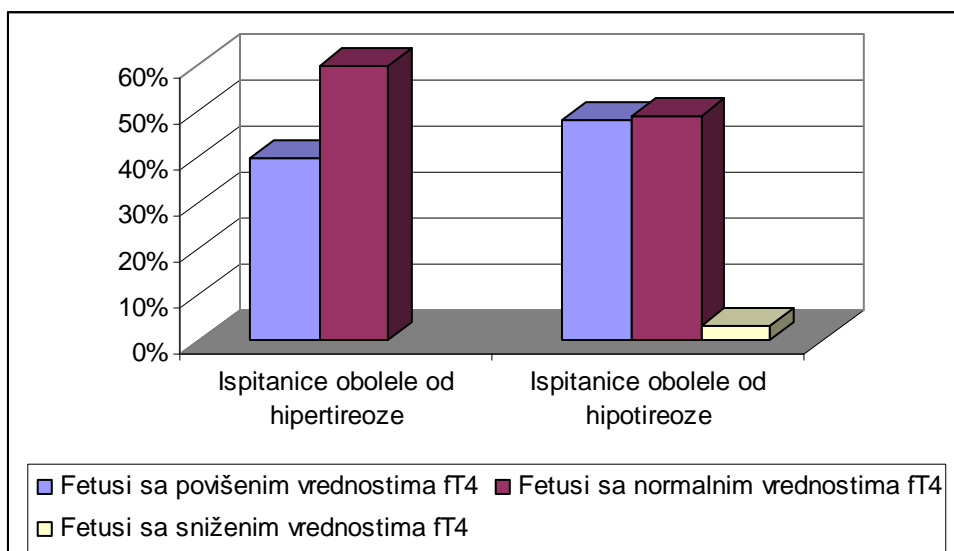
U grupi od 31 ispitanice obolele od hipotireoze povišene ili snižene vrednosti fT_4 imalo je 16 fetusa, što predstavlja 51.6%. 15 fetusa imalo je povišene vrednosti fT_4 , što je 48.4%, dok je 1 fetus imao snižene vrednosti fT_4 , što čini 3.2%.

GRAFIKON 2: UČESTALOST POVIŠENIH I SNIŽENIH VREDNOSTI fT_4 PLODA U GRUPI ISPITANICA OBOLELIH OD HIPOTIREOZE



Učestalost plodova sa vrednostima fT_4 koje odstupaju od normalnog ne razlikuje se statistički značajno između trudnica obolelih od hipo i hipertireoze ($\chi^2=1.144$; $p>0.05$). Učestalost visokih vrednosti fT_4 ploda slična je u grupi majki sa hiper i sa hipotireozom.

GRAFIKON 3: UČESTALOST POVIŠENIH I SNIŽENIH VREDNOSTI fT_4 U ISPITIVANIM GRUPAMA



4.2.2. TSH PLODA U GRUPAMA HIPER I HIPOTIROIDNIH MAJKI

Postoji statistički značajna razlika učestalosti patoloških vrednosti TSH fetusa između žena obolelih od hipertireoze i žena obolelih od hipotireoze, vrednost Hi-kvadrat testa od 5.680, $p < 0.05$.

U grupi ispitanica obolelih od hipertireoze patološke vrednosti TSH imalo je 6 fetusa, što predstavlja 30%. 5 fetusa imalo je povišene vrednosti TSH što čini 25%, dok je 1 fetus imao snižene vrednosti TSH, što čini 5%. Kod dva od pet fetusa sa povišenim vrednostima TSH, koncentracija fT_4 bila je u opsegu normalnih. Kod tri od pet fetusa sa povišenim vrednostima TSH vrednosti fT_4 bile su povišene. Jedan fetus sa sniženim vrednostima TSH, imao je povišene vrednosti fT_4 .

U grupi ispitanica obolelih od hipotireoze patološke vrednosti TSH imala su četiri fetusa, što predstavlja 12.9%. Jedan fetus imao je povišene vrednosti TSH što čini 3,2%, dok su tri fetusa imala snižene vrednosti TSH, što čini 9,7%. Fetus sa povišenim vrednostima TSH imao je povišene vrednosti fT_4 . Kod dva fetusa sa sniženim vrednosti TSH, vrednosti fT_4 bile su povišene. Kod jednog fetusa bile su snižene vrednostima i TSH i fT_4 .

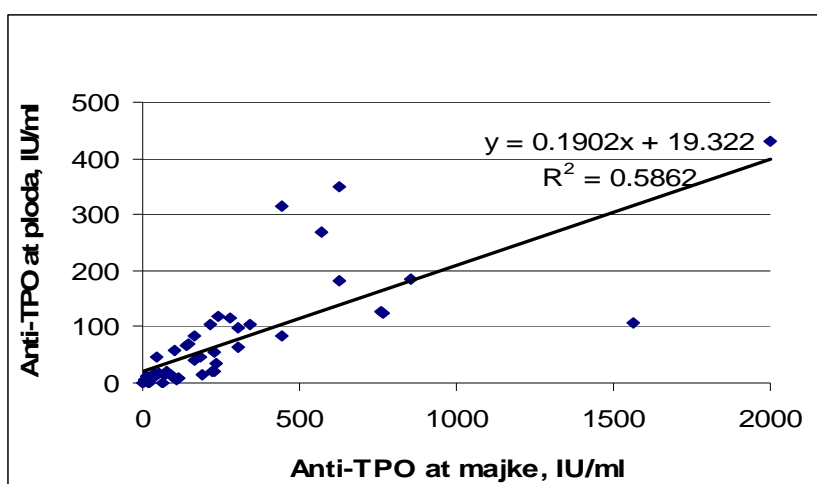
Kod fetusa ne postoji statistički značajna povezanost između koncentracija TSH i fT_4 (Pearson-ov linearni koeficijent korelacije; $r=0.823$, $p > 0.05$).

**4.3. POVEZANOST ANTITELA
MAJKE I PLODA SA
ULTRAZVUČNIM
PARAMETRIMA FETALNE
ŠTITASTE ŽLEZDE I
FETALNIM TIROIDNIM
STATUSOM**

4.3.1. KORELACIJA ANTITIROIDNIH ANTITELA MAJKE I PLODA

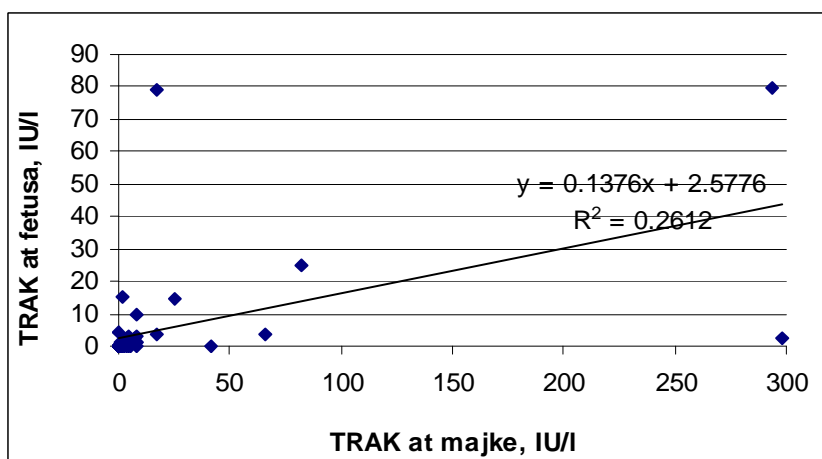
Između anti TPO majke i anti TPO fetusa postoji statistički visoko značajna povezanost (Pearson-ov linearni koeficijent korelacije; $r=0.766$, $p<0.0001$).

GRAFIKON 4: KORELACIJA ANTI TPO ANTITELA MAJKE I ANTI TPO ANTITELA FETUSA U GRUPAMA HIPER I HIPOTIROIDNIH MAJKI



Između TRAK antitela majke i TRAK antitela fetusa postoji visoko statistički značajna povezanost (Pearson-ov linearni koeficijent korelacije; $r=0.511$, $p<0.0001$).

GRAFIKON 5: KORELACIJA TRAK ANTITELA MAJKE I TRAK ANTITELA FETUSA U GRUPAMA HIPER I HIPOTIROIDNIH MAJKI



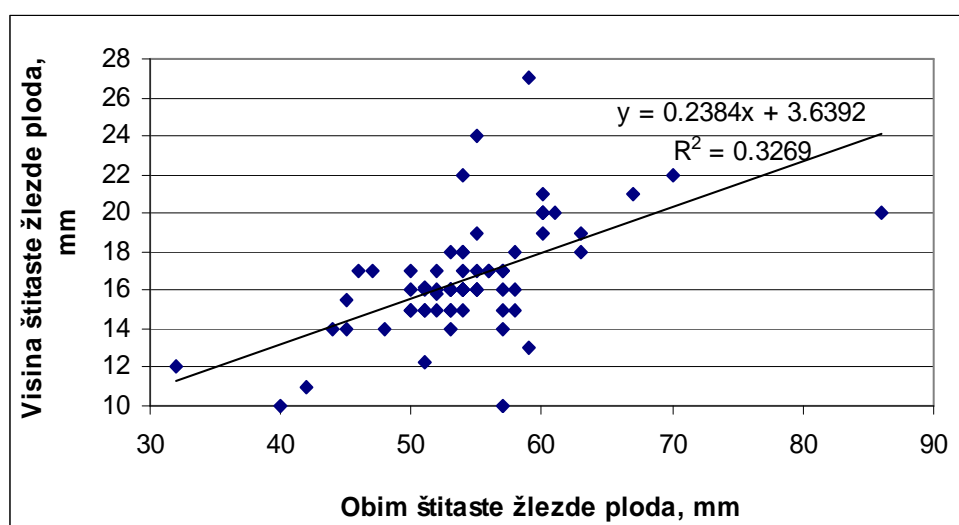
4.3.2. ULTRAZVUČNI PARAMETRI FETALNE ŠTITASTE ŽLEZDE U ISPITIVANIM GRUPAMA

TABELA 3: UČESTALOST NORMALNOG, POVEĆANOG I SMANJENOG OBIMA ŠTITASTE ŽLEZDE PLODA U GRUPI TRUDNICA OBOLELIH OD HIPERTIREOZE, TRUDNICA OBOLELIH OD HIPOTIREOZE I TRUDNICA KONTROLNE GRUPA

| Ultrazvučni parametri štitaste žlezde ploda | Trudnice sa hipertireozom | Trudnice sa hipotireozom | Kontrolna grupa | Ukupno |
|---|---------------------------|--------------------------|------------------|------------------|
| Normalan obim | 15 (75%) | 19 (61%) | 18 (90%) | 51 (72%) |
| Povećan obim | 5 (25%) | 9 (29%) | 2 (10%) | 16 (23%) |
| Smanjen obim | 0 | 3 (100%) | 0 | 3 (5%) |
| Ukupno | 20 (100%) | 31 (100%) | 20 (100%) | 71 (100%) |

Obim i visina štitaste žlezde ploda su statistički visoko značajno povezani (Pearson-ov linearni koeficijent korelacije, $r=0.573$; $p<0.0001$).

GRAFIKON 6: KORELACIJA VISINE I OBIMA ŠTITASTE ŽLEZDE PLODA



4.3.3. ISPITIVANJE POVEZANOST ANTITELA MAJKE I ULTRAZVUČNIH PARAMETARA ŠTITASTE ŽLEZDE FETUSA

4.3.3.1. ANTI TPO ANTITELA MAJKE I ULTRAZVUČNI PARAMETRI ŠTITASTE ŽLEZDE PLODA

**TABELA 4: PROSEČNE VREDNOSTI ANTI TPO ANTITELA MAJKE KOD
FETUSA SA NORMALNIM ILI IZMENJENIM OBIMOM ŠTITASTE ŽLEZDE**

| Uz štitaste žlezde ploda | ANTI TPO MAJKE $\bar{X} \pm SD$ Medijana; Int. opseg |
|-------------------------------------|--|
| Normalan obim štitaste žlezde ploda | 119.03± 247.87 18.20; 155.79 |
| Povećan obim štitaste žlezde ploda | 377.02± 506.94 175.86; 541.21 |
| Smanjen obim štitaste žlezde ploda | 376± 422.51 226.10; 428.31 |
| Statistička značajnost | Kruskal-Wallis 10.726, p=0.005 |

Prosečne vrednosti anti TPO antitela majke statistički se visoko značajno razlikuju između fetusa sa normalnim i fetusa sa povećanim i smanjenim obimom štitaste žlezde (Kruskal-Wallis 10.726, p=0.005).

TABELA 5: BROJ FETUSA SA NORMALNIM ILI IZMENJENIM OBIMOM ŠTITASTE ŽLEZDE U GRUPI MAJKI SA POZITIVNIM I U GRUPI MAJKI SA NEGATIVNIM ANTI TPO ANTITELIMA

| Obim štitaste žlezde ploda | | Anti TPO antitela majke■ | |
|----------------------------|-----------|----------------------------|--------------------------|
| | | Unutar referentnih granica | Van referentnih granica |
| Normalan obim | | 31 93.9% | 21 55.2% |
| Povećan obim | | 2 6.1% | 14 37% |
| Smanjen obim | | 0 0% | 3 7.3% |
| Ukupno | 71 | 33 100% | 38 100% |

Legenda

■- referentne vrednosti anti TPO antitela majki: 5- 34 IU/ml.

Postoji statistički visoko značajna razlika učestalosti fetusa sa normalnim i izmenjenim obimom štitaste zlezde kod majki sa normalnim i povišenim vrednostima anti TPO antitela ($\chi^2= 11.031$; $p=0.004$).

GRAFIKON 7: PROCENAT FETUSA SA NORMALNIM ILI IZMENJENIM OBIMOM ŠTITASTE ŽLEZDE U GRUPI MAJKI SA POZITIVNIM I U GRUPI MAJKI SA NEGATIVNIM ANTI TPO ANTITELIMA

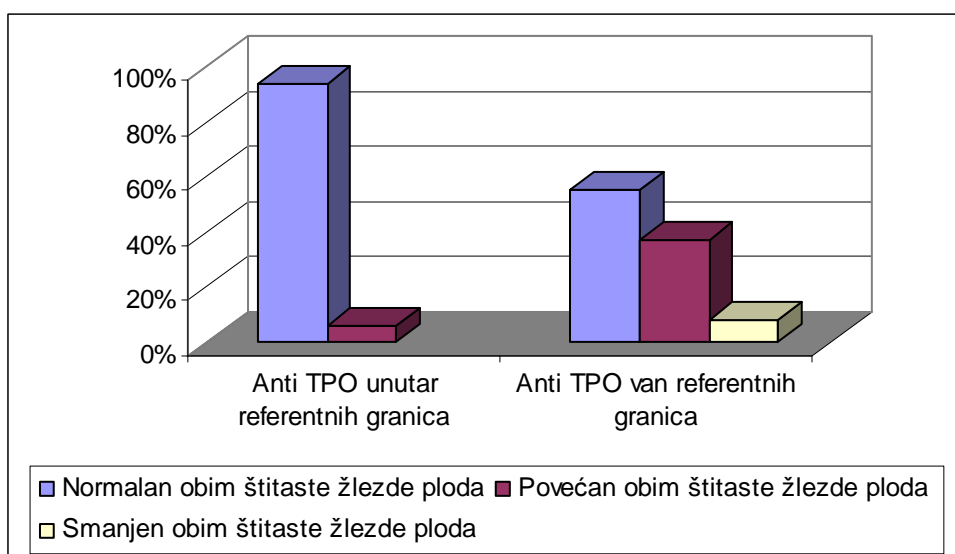


TABELA 6: BROJ FETUSA SA NORMALNOM ILI IZMENJENOM VISINOM ŠTITASTE ŽLEZDE U GRUPI MAJKI SA POZITIVNIM I U GRUPI MAJKI SA NEGATIVNIM ANTI TPO ANTITELIMA

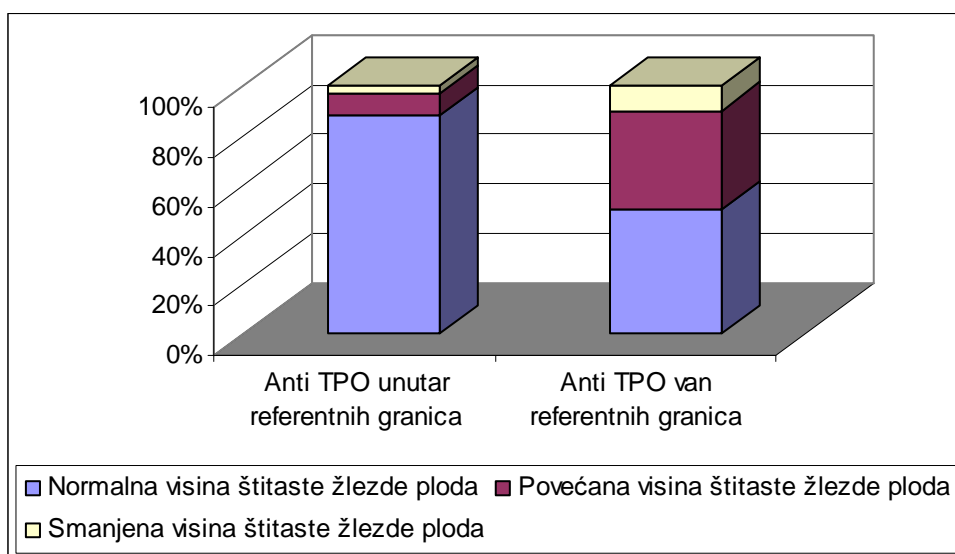
| Visina štitaste žlezde ploda | | Anti TPO antitela majke ■ | |
|------------------------------|-----------|----------------------------|--------------------------|
| | | Unutar referentnih granica | Van referentnih granica |
| Normalna visina | | 29 87.9% | 19 50% |
| Povećana visina | | 3 9.1% | 15 39.5% |
| Smanjena visina | | 1 3% | 4 10.5% |
| Ukupno | 71 | 33 100% | 38 100% |

Legenda

■- referentne vrednosti anti TPO antitela majki: 5- 34 IU/ml.

Postoji statistički visoko značajna razlika učestalosti fetusa sa normalnom i izmenjenom visinom štitaste žlezde kod majki sa normalnim i povišenim vrednostima anti TPO antitela ($\chi^2= 11.589$; $p=0.003$).

GRAFIKON 8: PROCENAT FETUSA SA NORMALNOM ILI IZMENJENOM VISINOM ŠTITASTE ŽLEZDE U GRUPI MAJKI SA POZITIVNIM I U GRUPI MAJKI SA NEGATIVNIM ANTI TPO ANTITELIMA



4.3.3.2. TRAK ANTITELA MAJKE I ULTRAZVUČNI PARAMETRI ŠTITASTE ŽLEZDE PLODA

**TABELA 7: PROSEČNE VREDNOSTI TRAK ANTITELA MAJKE KOD
FETUSA SA NORMALNIM ILI IZMENJENIM OBIMOM ŠTITASTE ŽLEZDE**

| Uz štitaste žlezde ploda | TRAK ANTITELA MAJKE $\bar{X} \pm SD$ Medijana; Int. opseg |
|-------------------------------------|---|
| Normalan obim štitaste žlezde ploda | 10.48± 41.64 0.7; 4.09 |
| Povećan obim štitaste žlezde ploda | 26.22± 75.22 1.2; 7.59 |
| Smanjen obim štitaste žlezde ploda | 0.3 |
| Statistička značajnost | Kruskal-Wallis 6.161, p <0.05 |

Prosečne vrednosti TRAK antitela majke statistički se značajno razlikuju između fetusa sa normalnim i fetusa sa izmenjenim obimom štitaste žlezde (Kruskal-Wallis 6.161, p<0.05).

TABELA 8: BROJ FETUSA SA NORMALNIM ILI IZMENJENIM OBIMOM ŠTITASTE ŽLEZDE KOD MAJKI SA POZITIVNIM I NEGATIVNIM TRAK ANTITELIMA

| Obim štitaste žlezde ploda | | TRAK antitela majke● | |
|----------------------------|-----------|----------------------------|--------------------------|
| | | Unutar referentnih granica | Van referentnih granica |
| Normalan obim | 32 73% | 20 74% | |
| Povećan obim | 9 20% | 7 26% | |
| Smanjen obim | 3 7% | 0 0% | |
| Ukupno | 71 | 44 100% | 27 100% |

Legenda

●- referentne vrednosti TRAK antitela majki: (0, 16 - 1, 7 IU/l).

Ne postoji statistički značajna razlika u raspodeli učestalosti fetusa sa normalnim i izmenjenim obimom štitaste žlezde kod majki sa pozitivnim i negativnim TRAK antitelima ($\chi^2=0.015$; $p>0.05$).

GRAFIKON 9: PROCENAT FETUSA SA NORMALNIM ILI IZMENJENIM OBIMOM ŠTITASTE ŽLEZDE KOD MAJKI SA POZITIVNIM I NEGATIVNIM TRAK ANTITELIMA

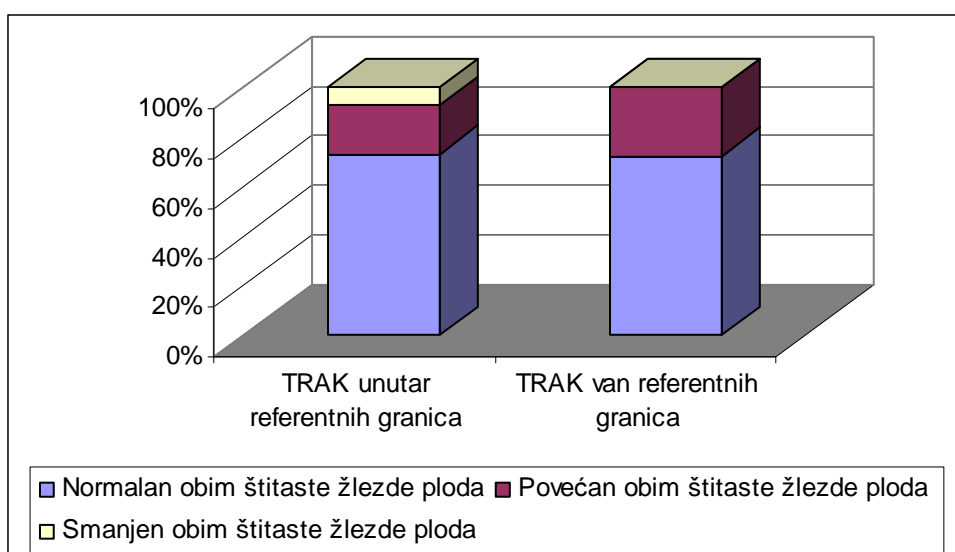


TABELA 9: BROJ FETUSA SA NORMALNOM ILI IZMENJENOM VISINOM ŠTITASTE ŽLEZDE KOD MAJKI SA POZITIVNIM I NEGATIVNIM TRAK ANTITELIMA

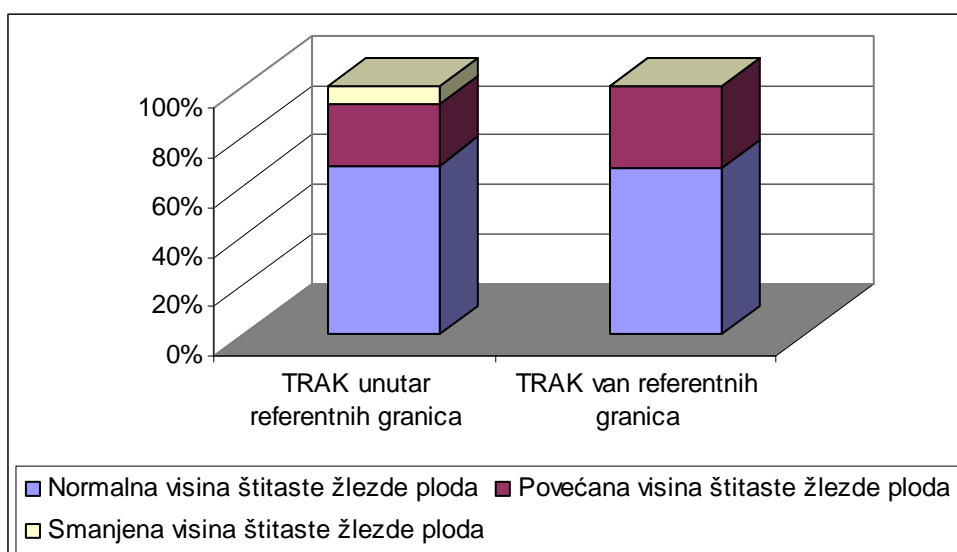
| Visina štitaste žlezde ploda | | TRAK antitela majke● | |
|------------------------------|--|----------------------------|-------------------------|
| | | Unutar referentnih granica | Van referentnih granica |
| Normalna visina | | 30 68% | 18 67% |
| Povećana visina | | 11 25% | 9 33% |
| Smanjena visina | | 3 7% | 0 0% |
| Ukupno 71 | | 44 100% | 27 100% |

Legenda

●- referentne vrednosti TRAK antitela majki: (0, 16 - 1, 7 IU/l).

Ne postoji statistički značajna razlika u raspodeli učestalosti fetusa sa normalnom i izmenjenom visinom štitaste žlezde kod majki sa pozitivnim i negativnim TRAK antitelima ($\chi^2=0.075$; $p>0.05$).

GRAFIKON 10: PROCENAT FETUSA SA NORMALNOM ILI IZMENJENOM VISINOM ŠTITASTE ŽLEZDE KOD MAJKI SA POZITIVNIM I NEGATIVNIM TRAK ANTITELIMA



4.3.4. ANTI TPO I TRAK ANTITELA FETUSA I ULTRAZVUČNI PARAMETRI ŠTITASTE ŽLEZDE FETUSA

**TABELA 10: SREDNJE VREDNOSTI ANTI TPO I TRAK ANTITELA PLODA
KOD PLODOVA SA NORMALNIM I IZMENJENIM OBIMOM ŠTITASTE
ŽLEZDE**

| Obim štitaste žlezde fetusa | | N | \bar{X} | SD | Min | Max |
|---|---------------|----|-----------|--------|-------|--------|
| Anti TPO antitela fetusa | Normalan obim | 36 | 43.98 | 63.99 | 0.50 | 314.00 |
| | Povećana obim | 12 | 140.48 | 136.99 | 0.50 | 431.50 |
| | Smanjen obim | 3 | 85.49 | 88.42 | 15.93 | 185.00 |
| | Ukupno | 51 | 69.09 | 94.88 | 0.50 | 431.50 |
| TRAK antitela fetusa | Normalan obim | 36 | 6.46 | 18.57 | 0.00 | 79.90 |
| | Povećan obim | 12 | 2.15 | 4.15 | 0.30 | 14.90 |
| | Smanjen obim | 3 | 1.53 | 2.13 | 0.30 | 4.00 |
| | Ukupno | 51 | 5.15 | 15.79 | 0.00 | 79.90 |

Postoji statistički značajna razlika srednjih vrednosti anti TPO antitela ploda između fetusa sa normalnim, povećanim ili smanjenim obimom štitaste žlezde (Vrednost ANOVE 5.567; $p < 0.05$).

Srednje vrednosti anti TPO antitela fetusa sa normalnim obimom štitaste žlezde statistički se značajno razlikuju od vrednosti anti TPO antitela fetusa sa povećanim i smanjenim obimom štitaste žlezde ($p < 0.05$).

Srednje vrednosti TRAK antitela fetusa ne razlikuju se statistički značajno, između fetusa sa normalnim, povećanim ili smanjenim obimom štitaste žlezde (Vrednost ANOVE 0.409, $p > 0.05$).

TABELA 11: SREDNJE VREDNOSTI ANTI TPO I TRAK ANTITELA PLODA KOD PLODOVA SA NORMALNOM I IZMENJENOM VISINOM ŠTITASTE ŽLEZDE

| Visina štitaste žlezde fetusa | | N | \bar{X} | SD | Min | Max |
|---------------------------------|-----------------|----|-----------|--------|------|--------|
| Anti TPO antitela fetusa | Normalna visina | 30 | 49.02 | 68.45 | 0.50 | 314.00 |
| | Povećana visina | 16 | 111.45 | 128.89 | 0.50 | 431.50 |
| | Smanjena visina | 5 | 53.92 | 76.07 | 2.30 | 185.00 |
| | Ukupno | 51 | 69.09 | 94.88 | 0.50 | 431.50 |
| TRAK antitela fetusa | Normalna visina | 30 | 6.73 | 19.98 | 0.00 | 79.90 |
| | Povećana visina | 16 | 1.96 | 3.63 | 0.30 | 14.90 |
| | Smanjena visina | 5 | 5.94 | 10.66 | 0.30 | 24.80 |
| | Ukupno | 51 | 5.15 | 15.79 | 0.00 | 79.90 |

Srednje vrednosti anti TPO antitela fetusa ne razlikuju se statistički značajno između fetusa sa normalnom i izmenjenom visinom štitaste žlezde ploda (Vrednost ANOVE 2.466; $p > 0.05$).

Srednje vrednosti TRAK antitela fetusa ne razlikuju se statistički značajno, između fetusa sa normalnom i izmenjenom visinom štitaste žlezde ploda (Vrednost ANOVE 0.471; $p > 0.05$).

4.3.5. ANTI TPO I TRAK ANTITELA MAJKE I FETUSA I TIROIDNI STATUS FETUSA

TABELA 12: UPOREDNI PRIKAZ ANTITIROIDNIH ANTITELA MAJKE I PLODA KOD FETUSA SA NORMALNIM, POVIŠENIM ILI SNIŽENIM VREDNOSTIMA fT₄

| fT ₄ FETUSA | N | MAJKA | | FETUS | |
|---------------------------|----|---|---|---|---|
| | | TRAK ● $\bar{X} \pm SD$ Medijana; Int. opseg | ANTI TPO ■ $\bar{X} \pm SD$ Medijana; Int. opseg | TRAK $\bar{X} \pm SD$ Medijana; Int. opseg | ANTI TPO $\bar{X} \pm SD$ Medijana; Int. Opseg |
| Povišen | 23 | 31.51±82.63 3.6; 7.95 | 388.46±491.85 219.94; 529 | 9±92.08 0.42; 3 | 96.17±112.33 56.73; 108 |
| Snižen | 1 | 66.3 | 1565.57 | 3.60 | 105.62 |
| Normalan | 27 | 7.40±17.16 0.9; 6.60 | 148.86±195.94 45.95; 204 | 1.74±4.74 0.30; 1 | 45.08±69.80 11.5; 64.8 |
| | 51 | K-W=0.547; p>0.05 | K-W=6.881; p=0.009 | K-W=3.114; p>0.05 | K-W=7.081; p=0.008 |

Legenda

- referentne vrednosti anti TPO antitela majke: (5- 34 IU/ml)
- referentne vrednosti TRAK antitela majke: (0, 16 - 1, 7 IU/l)

Ne postoji statistički značajna razlika prosečnih vrednosti TRAK antitela majke, između fetusa sa normalnim i izmenjenim vrednostima fT₄ (Kruskal-Wallis 0.547; p>0.05).

Postoji statistički visoko značajna razlika prosečnih vrednosti anti TPO antitela majke, između fetusa sa normalnim i izmenjenim vrednostima fT₄ (Kruskal-Wallis 6.881; p=0.009).

Ne postoji statistički značajna razlika prosečnih vrednostim TRAK antitela ploda, između fetusa sa normalnim i izmenjenim vrednostima fT₄ (Kruskal-Wallis 3.114; p>0.05).

Postoji statistički visoko značajna razlika prosečnih vrednosti anti TPO antitela ploda, između fetusa sa normalnim i izmenjenim vrednostima fT₄ (Kruskal-Wallis 7.081; p=0.008).

TABELA 13: PRIKAZ UČESTALOSTI FETUSA SA IZMENJENIM VREDNOSTIMA fT₄ U ZAVISNOST OD ANTITIROIDNIH ANTITELA MAJKE

| | | M A J K E | | | | | | | | | |
|----------------------------|-------------------------|--------------|-------|--------|--------------|--------------|-------------|-------|--------|--------------|--------------|
| | | HIPERTIREOZA | | | | | HIPOTIREOZA | | | | |
| F E T U S I | | Ukupno | TPO + | TRAK + | TPO + TRAK + | TPO - TRAK - | Ukupno | TPO + | TRAK + | TPO + TRAK + | TPO - TRAK - |
| | Norm fT ₄ | 12 | 0 | 4 | 8 | 0 | 15 | 6 | 1 | 1 | 7 |
| | Povišen fT ₄ | 8 | 0 | 2 | 6 | 0 | 15 | 10 | 0 | 5 | 0 |
| | Snižen fT ₄ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | Ukupno | 20 | 0 | 6 | 14 | 0 | 31 | 16 | 1 | 7 | 7 |
| O B I M ° | Normalan obim | 15 | 0 | 6 | 9 | 0 | 19 | 8 | 0 | 4 | 7 |
| | Povećan obim | 5 | 0 | 0 | 5 | 0 | 9 | 8 | 0 | 1 | 0 |
| | Smanjen obim | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| | Ukupno | 20 | 0 | 6 | 14 | 0 | 31 | 19 | 0 | 5 | 7 |

Legenda- podgrupe su formirane prema antitelima majke.

TPO+: podgrupa majki sa vrednostima TPO antitela iznad gornje granice referentnih vrednosti (5- 34 IU/ml).

TRAK +: podgrupa majki sa vrednostima TRAK antitela iznad gornje granice referentnih vrednosti (0, 16 - 1, 7 IU/l).

TPO+ TRAK+: podgrupa majki kod kojih su oba antitela iznad gornje granice referentnih vrednosti.

TPO- TRAK- : podgrupa majki čije su vrednosti antitela ispod granice referentnih vrednosti.

Obim °: Obim štitaste žlezde ploda.

TABELA 14: UPOREDNI PRIKAZ UČESTALOSTI FETUSA SA IZMENJENIM VREDNOSTIMA fT_4 U ZAVISNOST OD ULTRAZVUČNE VELIČINE ŠTITASTE ŽLEZDE FETUSA I ANTITIROIDNIH ANTITELA MAJKE

| Antitiroidna antitela majke | Obim štitaste žlezde fetusa | fT_4 ploda | | | Ukupno |
|---------------------------------|-----------------------------|---------------|---------------|-------------|-----------|
| | | N | ↑ | ↓ | |
| TRO – TRAK – | Normalan | 7 (100%) | 0 | 0 | 7 (100%) |
| TPO+ ; TRAK+ ; TPO+ TRAK+ | Normalan | 16 (59.3%) | 10 (37%) | 1 (3.7%) | 27 (100%) |
| TPO+ ; TRAK+; TPO+ TRAK+ | Izmenjen | 4 (23.5%) | 13 (76.5%) | 0 | 17 (100%) |
| | | | | | 51 |

Legenda- podgrupe su formirane prema antitelima majke.

TPO+: podgrupa majki sa vrednostima TPO antitela iznad gornje granice referentnih vrednosti (5- 34 IU/ml).

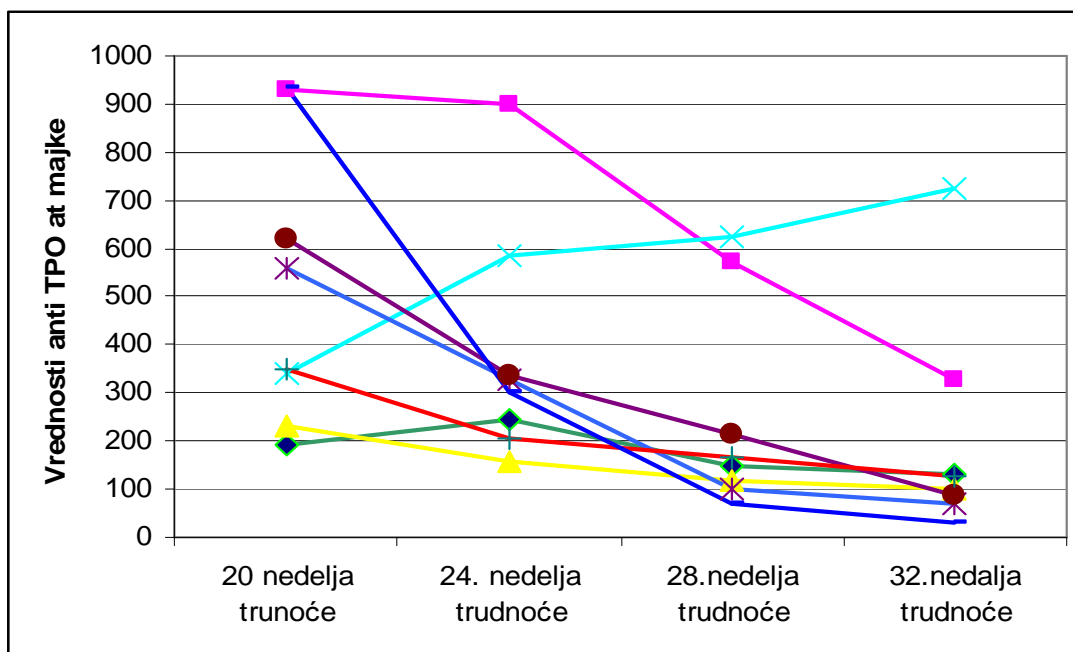
TRAK +: podgrupa majki sa vrednostima TRAK antitela iznad gornje granice referentnih vrednosti (0, 16 - 1, 7 IU/l).

TPO+ TRAK+: podgrupa majki kod kojih su oba antitela iznad gornje granice referentnih vrednosti.

TPO- TRAK- : podgrupa majki čije su vrednosti antitela ispod granice referentnih vrednosti.

fT_4 fetusa: N-vrednosti u granicama referenih, ↑- povišene vrednosti , ↓- snižene vrednosti.

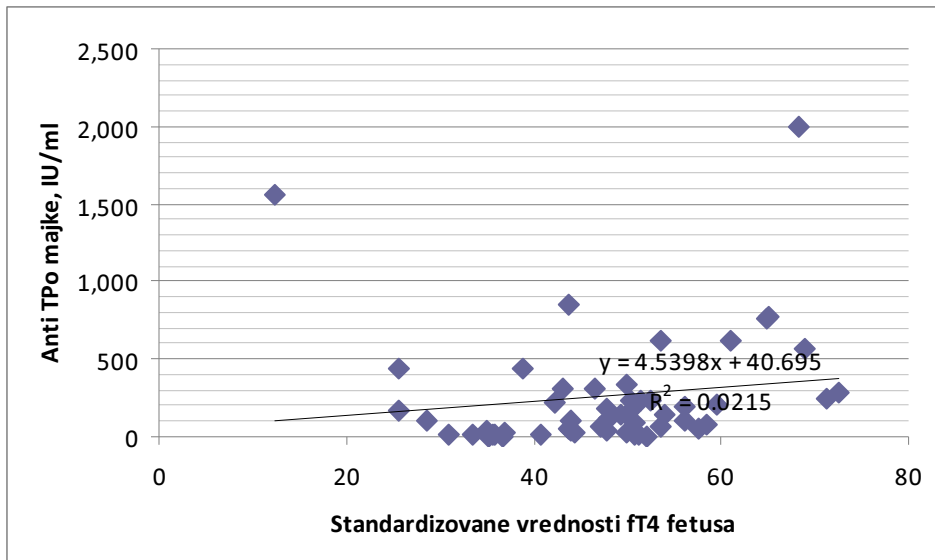
GRAFIKON 11: TREND ANTI TPO ANTITELA MAJKE KOD FETUSA SA POVEĆANIM VREDNOSTIMA FT₄



Kod svih fetusa sa povišenim vrednostima FT₄ postoji trend pada anti TPO antitela majke između 20-e i 32. nedelje trudnoće, osim kod jednog gde su vrednosti anti TPO antitela majke bile u stalnom porastu.

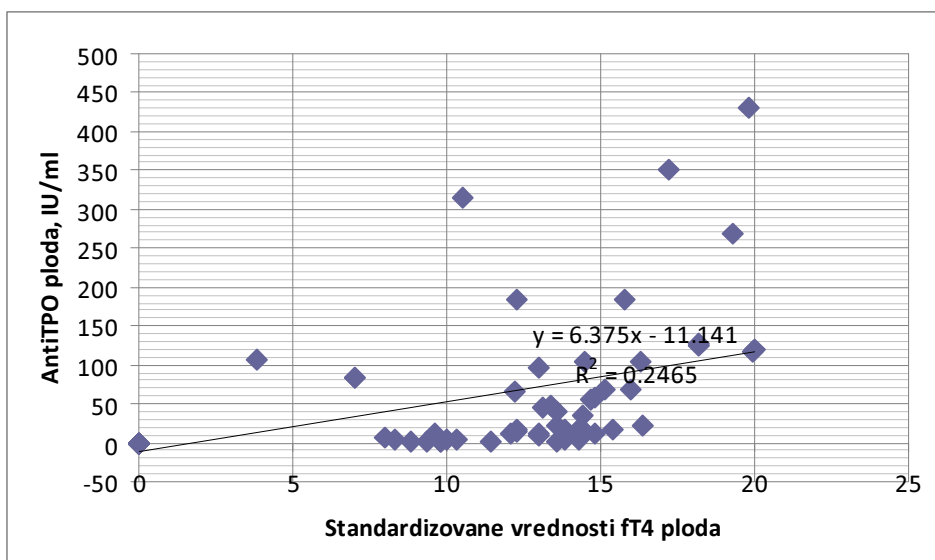
Standardizovane vrednosti fT_4 ploda i anti TPO antitela majke koreliraju statistički visoko značajno (Spearman-ov koeficijent korelacije ranga 0.396; $p=0.004$).

GRAFIKON 12: KORELACIJA ANTI TPO MAJKE SA STANDARDIZOVANIM VREDNOSTIMA fT_4 PLODA



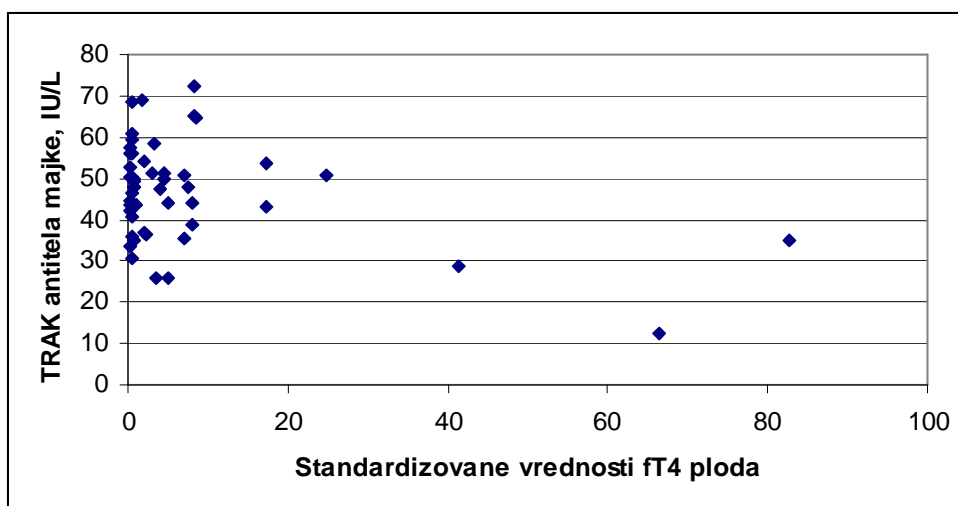
Standardizovane vrednosti fT_4 ploda i anti TPO antitela ploda koreliraju statistički visoko značajno (Spearman-ov koeficijent korelacije ranga 0,466; $p=0.001$).

GRAFIKON 13: KORELACIJA ANTI TPO PLODA SA STANDARDIZOVANIM VREDNOSTIMA fT_4 PLODA



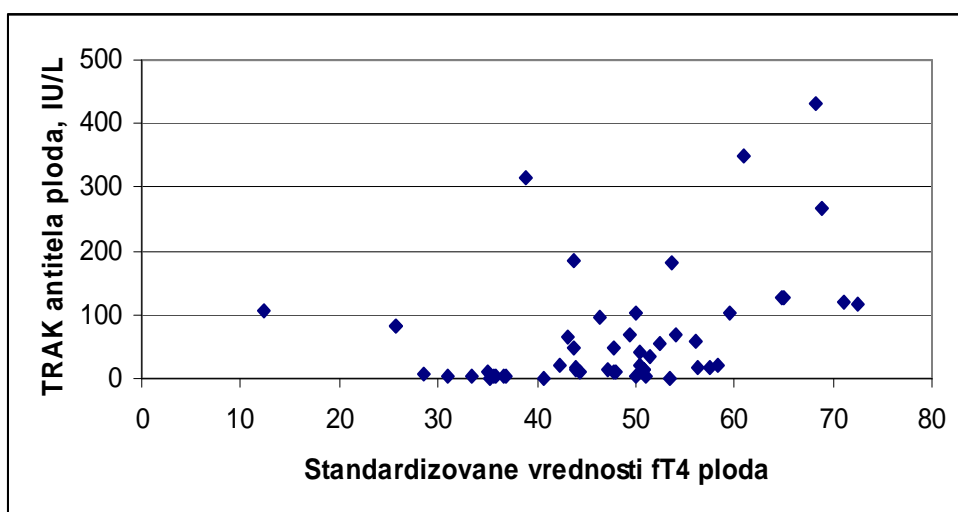
Ne postoji statistički značajana povezanost između standardizovanih vrednosti ft_4 ploda i TRAK antitela majke (Spearman-ov koeficijent korelacije ranga 0,014; $p>0.05$).

GRAFIKON 14: KORELACIJA TRAK ANTITELA MAJKE SA STANDARDIZONIM VREDNOSTIMA ft_4 PLODA



Ne postoji statistički značajana povezanost između standardizovanih vrednosti ft_4 ploda i TRAK antitela ploda (Spearman-ov koeficijent korelacije ranga 0,144; $p>0.05$).

GRAFIKON 15: KORELACIJA TRAK ANTITELA PLODA SA STANDARDIZONIM VREDNOSTIMA ft_4 PLODA



**4.4. TIROIDNI STATUS FETUSA
I ULTRAZVUČNI
PARAMETRI ŠTITASTE
ŽLEZDE FETUSA
ULTRAZVUK ŠTITASTE
ŽLEZDE FETUSA I FETALNI
TIROIDNI STATUS**

**KARAKTERISTIKE ULTRAZVUKA
ŠTITASTE ŽLEZDE PLODA KAO TESTA
ZA PREPOZNAVANJE PROMENJENIH
VREDNOSTI FT₄ FETUSA**

4.4.1. TIROIDNI STATUS FETUSA I ULTRAZVUČNI PARAMETRI ŠTITASTE ŽLEZDE FETUSA PO NOMOGRAMINA ACHIRON-A

U grupama trudnica obolelih od hiper i hipotireoze normalan obim štitaste žlezde ploda imalo je 36 fetusa, što je 70%, povećan obim imalo je 12 fetusa, što je 23.5% i smanjen obim štitaste žlezde imala su 3 fetusa, što je 6.5%.

4.4.1.1. fT₄ FETUSA I ULTRAZVUČNI PARAMETRI ŠTITASTE ŽLEZDE PLODA

**TABELA 15: RASPORED UČESTALOSTI NORMALNIH, POVEĆANIH I
SMANJENIH OBIMA ŠTITASTE ŽLEZDE PLODA U GRUPAMA FETUSA SA
NORMALNIM, POVIŠENIM I SNIŽENIM KONCENTRACIJAMA fT₄**

| Obim štitaste žlezde fetusa | | fT ₄ fetusa | | |
|-----------------------------|---------------|------------------------|-----------------------|----------------------|
| | | Normalne vrednosti | Povišene vrednosti | Snižene vrednosti |
| | Normalan obim | 25 92.6% | 10 43.5% | 1 100% |
| | Povećan obim | 1 3.7% | 11 47.8% | 0 0% |
| | Smanjen obim | 1 3.7% | 2 8.7% | 0 0% |
| Ukupno | | 27 | 23 | 1 |
| | 51 | 100% | 100% | 100% |

Raspored učestalosti normalnih, povišenih i smanjenih vrednosti obima štitaste žlezde ploda statistički se visoko značajno razlikuje kod fetusa sa normalnim, povišenim ili sniženim vrednostima fT₄ ($\chi^2=15.472$; $p=0.004$).

TABELA 16: RASPORED UČESTALOSTI NORMALNIH, POVIŠENIH I SNIŽENIH KONCENTRACIJA fT_4 UNUTAR GRUPE FETUSA SA NORMALNIM, POVEĆANIM I SMANJENIM OBIMOM ŠTITASTE ŽLEZDE PLODA

| Obim štitaste žlezde fetusa | fT_4 fetusa | | | Ukupno |
|-----------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|--------------------------|
| | Normalne vrednosti | Povišene vrednosti | Snižene vrednosti | |
| Normalan obim | 25 69.4% | 10 27.7% | 1 2.8% | 36 100% |
| Povećan obim | 1 8% | 11 92% | 0 0% | 12 100% |
| Smanjen obim | 1 34% | 2 66% | 0 0% | 3 100% |

GRAFIKON 16: PROCENAT NORMALNIH, POVIŠENIH I SNIŽENIH VREDNOSTI fT_4 KOD FETUSA SA NORMALNIM, POVEĆANIM I SMANJENIM OBIMOM ŠTITASTE ŽLEZDE PLODA

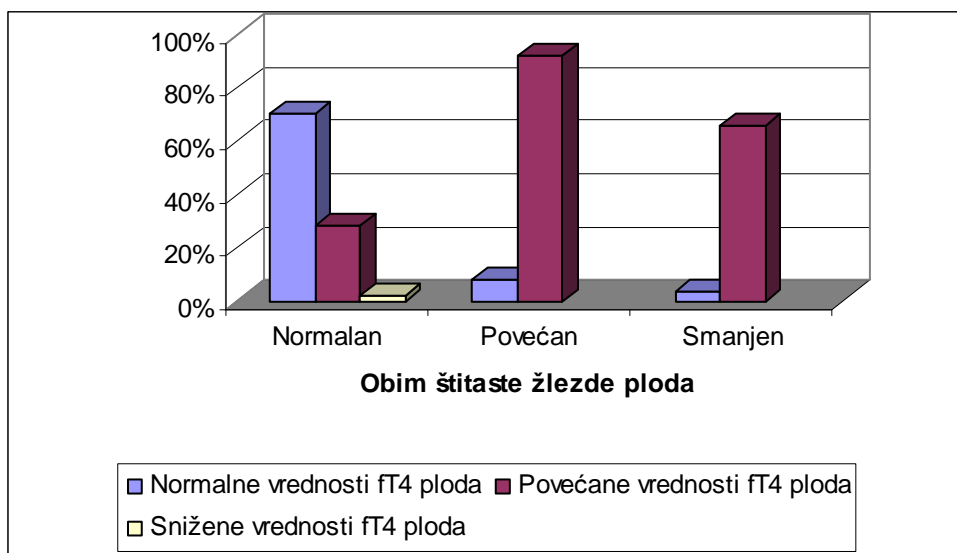


TABELA 17: RASPORED UČESTALOSTI NORMALNIH, POVEĆANIH I SMANJENIH VISINA ŠTITASTE ŽLEZDE PLODA U GRUPI FETUSA SA NORMALNIM, POVIŠENOM I SNIŽENIM KONCENTRACIJAMA fT₄

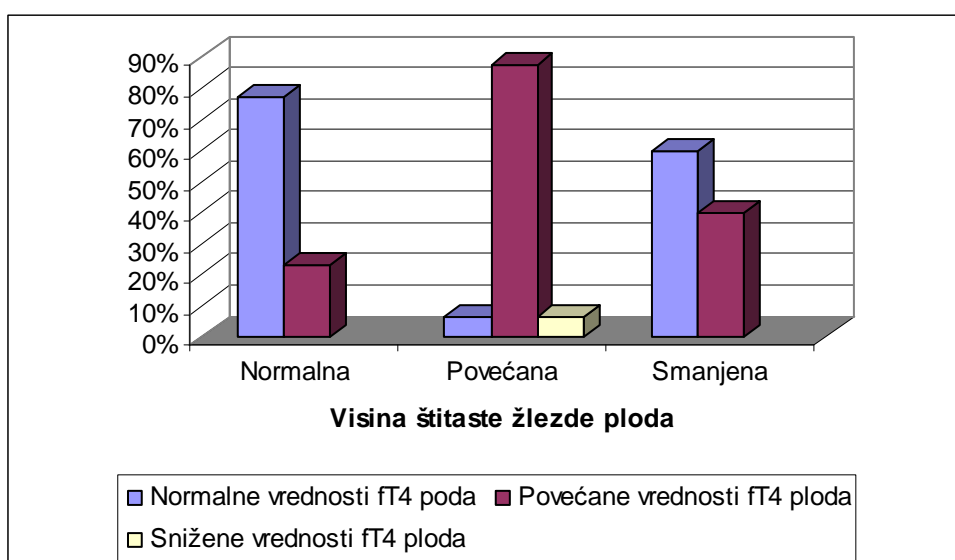
| Visina štitaste žlezde fetusa | fT ₄ fetusa | | |
|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| | Normalne vrednosti | Povećane vrednosti | Snižene vrednosti |
| Normalna visina | 23 85.2% | 7 30.4% | 0 0% |
| Povećana visina | 1 3.7% | 14 60.9% | 1 100% |
| Smanjena visina | 3 11.1% | 2 8.7% | 0 0% |
| Ukupno 51 | 27 100% | 23 100% | 1 100% |

Raspored učestalosti normalnih i izmenjenih visina štitaste žlezde ploda je statistički visoko značajno različit kod fetusa sa normalnim, povišenim ili sniženim vrednostima fT₄ ($\chi^2=21.572$; $p<0.0001$).

TABELA 18: RASPORED UČESTALOSTI NORMALNIH, POVIŠENIH I SNIŽENIH KONCENTRACIJA fT_4 UNUTAR GRUPE FETUSA SA NORMALNOM, POVEĆANOM I SMANJENOM VISINOM ŠTITASTE ŽLEZDE PLODA

| Visina štitaste žlezde fetusa | fT_4 fetusa | | | Ukupno |
|-------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|--------------------------|
| | Normalne vrednosti | Povišene vrednosti | Snižene vrednosti | |
| Normalna visina | 23 77% | 7 23% | 0 0% | 30 100% |
| Povećana visina | 1 6% | 14 88% | 1 6% | 16 100% |
| Smanjena visina | 3 60% | 2 40% | 0 0% | 5 100% |

GRAFIKON 17: PROCENAT FETUSA SA VISOKIM, NORMALNIM I NISKIM VREDNOSTIMA fT_4 U GRUPAMA SA NORMALNOM, POVEĆANOM I SMANJENOM VISINOM ŠTITASTE ŽLEZDE PLODA



4.4.1.2. TSH FETUSA I ULTRAZVUČNI PARAMETRI ŠTITASTE ŽLEZDE PLODA

Ne postoji statistički značajna razlika učestalosti promjenjenih vrednosti TSH kod fetusa sa normalnim, povećanim ili smanjenim obimom štitaste žlezde ploda ($\chi^2=6.482$; $p>0.05$).

Ne postoji statistički značajna razlika učestalosti promjenjenih vrednosti TSH kod fetusa sa normalnom, povećanom ili smanjenom visinom štitaste žlezde ploda ($\chi^2=7.207$; $p>0.05$).

4.4.2. TIROIDNI STATUS FETUSA I ULTRAZVUČNI PARAMETRI ŠTITASTE ŽLEZDE FETUSA PO NOMOGRAMINA RANZINI

**TABELA 19: RASPORED UČESTALOSTI NORMALNIH I IZMENJENIH
OBIMA ŠTITASTE ŽLEZDE PLODA U GRUPAMA FETUSA SA
NORMALNIM, POVIŠENIM I SNIŽENIM KONCENTRACIJAMA fT₄**

| Obim štitaste žlezde ploda | fT ₄ ploda | | | Ukupno |
|----------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
| | Normalne vrednosti | Povišene vrednosti | Snižene vrednosti | |
| Normalan obim | 20 74% | 8 35% | 1 100% | 29 57% |
| Izmenjen obim | 7 26% | 15 65% | 0 | 22 43% |
| Ukupno | 27 100% | 23 100% | 1 100% | 51 100% |

Raspored učestalosti normalnih i izmenjenih obima štitaste žlezde ploda razlikuju se statistički visoko značajno kod fetusa sa povišenim, sniženim i normalnim vrednostima fT₄ ($\chi^2=6.929$; $p<0.01$).

**TABELA 20: RASPORED UČESTALOSTI NORMALNIH, POVEĆANIH I
SMANJENIH OBIMA ŠTITASTE ŽLEZDE PLODA U GRUPAMA FETUSA SA
NORMALNIM, POVIŠENIM I SNIŽENIM KONCENTRACIJAMA TSH**

| Obim štitaste žlezde ploda | TSH ploda | | | Ukupno |
|----------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|
| | Normalne vrednosti | Povišene vrednosti | Snižene vrednosti | |
| Normalan obim | 22 54% | 4 67% | 3 75% | 29 100% |
| Izmenjen obim | 19 46% | 2 33% | 1 25% | 22 100% |
| Ukupno | 41 100% | 6 100% | 4 100% | 51 100% |

Ne postoji statistički značajna razlika promenjenih obima štitaste žlezde ploda kod fetusa sa povećanim, sniženim ili normalnim vrednostima TSH ploda ($\chi^2=0.943$; $p>0.05$).

**4.4.3. UPOREDNI PRIKAZ UČESTALOSTI FETUSA SA
IZMENJENIM VREDNOSTIMA fT_4 I IZMENJENIM OBIMOM
ŠTITASTE ŽLEZDE PLODA U GRUPAMA SA POZITIVNIM I
NEGATIVNIM ANTITROIDNIM ANTITELIMA MAJKE**

**TABELA 21: UČESTALOST FETUSA SA IZMENJENIM VREDNOSTIMA fT_4
I IZMENJENIM OBIMOM ŠTITASTE ŽLEZDE PLODA U GRUPAMA SA
POZITIVNIM I NEGATIVNIM ANTI TPO ANTITELIMA MAJKE**

| Fetusi | fT_4 | Anti TPO antitela majke | |
|----------------------------|--------|------------------------------|-----------------------------|
| | | Unutar referentnih vrednosti | Izvan referentnih vrednosti |
| Obim štitaste žlezde ploda | | | |
| Normalan obim | N | • 13 (100%) | • 12 (57%) |
| | ↑ | • 0 | • 8 (38%) |
| | ↓ | • 0 | • 1 (5%) |
| | | • 13 (100%) | • 21 (100%) |
| Povećan obim | N | • 0 | • 3 (21%) |
| | ↑ | • 0 | • 11 (79%) |
| | ↓ | • 0 | • 0 |
| | | • 0 | • 14 (100%) |
| Smanjen obim | N | • 0 | • 1 (34%) |
| | ↑ | • 0 | • 2 (66%) |
| | ↓ | • 0 | • 0 |
| | | • 0 | • 3 (100%) |
| Ukupno | | 13 (100%) | 38 (100%) |
| | | | 51 |

TABELA 22: UČESTALOST FETUSA SA IZMENJENIM VREDNOSTIMA fT₄ I IZMENJENIM OBIMOM ŠTITASTE ŽLEZDE PLODA U GRUPAMA SA POZITIVNIM I NEGATIVNIM ANTI TPO ANTITELIMA MAJKE

| Fetusi | | Anti TPO antitela majke | | |
|--------------------------|----------------------------|------------------------------|-----------------------------|-------------|
| | | Unutar referentnih vrednosti | Izvan referentnih vrednosti | Ukupno |
| Normalan fT ₄ | Obim štitaste žlezde ploda | | | |
| | N | • 13 (52%) | • 12(48%) | • 25 (100%) |
| | ↑ | • 0 | • 3 (100%) | • 3 (100%) |
| | ↓ | • 0 | • 1 (100%) | • 1 (100%) |
| | | • 13 (60%) | • 16 (40%) | • 29 (100%) |
| Povećan fT ₄ | N | • 0 | • 8 (100%) | • 8 (100%) |
| | ↑ | • 0 | • 11(100%) | • 11(100%) |
| | ↓ | • 0 | • 2(100%) | • 2(100%) |
| | | • 0 | • 21 (100%) | • 21 (100%) |
| Smanjen fT ₄ | N | • 0 | • 0 | • 1 (100%) |
| | ↑ | • 0 | • 0 | • 0 |
| | ↓ | • 0 | • 0 | • 0 |
| | | • 0 | • 0 | • 1 (100%) |

TABELA 23: UČESTALOST FETUSA SA IZMENJENIM VREDNOSTIMA fT_4 I IZMENJENIM OBIMOM ŠTITASTE ŽLEZDE PLODA U GRUPAMA SA POZITIVNIM I NEGATIVNIM TRAK ANTITELIMA MAJKE

| Fetusi | fT_4 | TRAK antitela majke | | |
|---------------|--------|------------------------------|-----------------------------|-----------|
| | | Unutar referentnih vrednosti | Izvan referentnih vrednosti | |
| Normalan obim | N | • 10 (71.4%) | • 12 (60%) | |
| | ↑ | • 4 (28.%) | • 7 (35%) | |
| | ↓ | • 0 | • 1 (5%) | |
| | | • 14 (100%) | • 20 (100%) | |
| Povećan obim | N | • 1 (14%) | • 0 | |
| | ↑ | • 6 (86%) | • 7 (100%) | |
| | ↓ | • 0 | • 0 | |
| | | • 7 (100%) | • 7 (100%) | |
| Smanjen obim | N | • 1 (33%) | • 0 | |
| | ↑ | • 2 (67%) | • 0 | |
| | ↓ | • 0 | • 0 | |
| | | • 3 (100%) | • 0 | |
| Ukupno | | 24 (100%) | 27 (100%) | 51 |

TABELA 24: UČESTALOST FETUSA SA IZMENJENIM VREDNOSTIMA fT₄ I IZMENJENIM OBIMOM ŠTITASTE ŽLEZDE PLODA U GRUPAMA SA POZITIVNIM I NEGATIVNIM TRAK ANTITELIMA MAJKE

| Fetusi | Obim štitaste žlezde ploda | TRAK antitela majke | | |
|--------------------------|----------------------------|------------------------------|-----------------------------|-------------|
| | | Unutar referentnih vrednosti | Izvan referentnih vrednosti | Ukupno |
| fT ₄ | | | | |
| Normalan fT ₄ | N | • 10 (45.4%) | • 12 (54.5%) | • 22 (100%) |
| | ↑ | • 1 (100%) | • 0 | • 1 (100%) |
| | ↓ | • 1(100%) | • 0 | • 1 (100%) |
| | | • 12 (20%) | • 12 (50%) | • 24 (100%) |
| Povišen fT ₄ | N | • 4 (36%) | • 7 (64%) | • 11 (100%) |
| | ↑ | • 6 (46%) | • 7 (54%) | • 13(100%) |
| | ↓ | • 2 (100%) | • 0 | • 2 (100%) |
| | | • 12 (46%) | • 14 (54%) | • 26 (100%) |
| Snižen fT ₄ | N | • 0 | • 1 (100%) | • 1 (100%) |
| | ↑ | • 0 | • 0 | • 0 |
| | ↓ | • 0 | • 0 | • 0 |
| | | • 0 | • 1 (100%) | • 1 (100%) |

4.4.4. UPOREDNI PRIKAZ REZULTATA ULTRAZVUČNOG MERENJA ŠTITASTE ŽLEZDE PLODA PO NOMOGRAMIMA ACHIRONA I RANZINI

4.4.5. SPECIFIČNOST I SENZITIVNOST TESTA

**TABELA 25: UPOREDNI PRIKAZ REZULTATA ULTRAZVUČNOG
MERENJA ŠTITASTE ŽLEZDE PLODA PO NOMOGRAMIMA ACHIRONA I
RANZINI**

| Nomogram Achiron Obim štitaste žlezde | fT ₄ ploda | | Ukupno |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Normalne vrednosti | Izmenjene vrednosti | |
| Normalan | 25 93% | 11 46% | 36 70% |
| Promenjen | 2 7% | 13 54% | 15 30% |
| Ukupno | 27 100% | 24 100% | 51 100% |
| Nomogram Ranzini Obim štitaste žlezde | fT ₄ ploda | | Ukupno |
| | Normalne vrednosti | Izmenjene vrednosti | |
| Normalan | 20 74% | 9 37.5% | 29 57% |
| Promenjen | 7 26% | 15 62.5% | 22 53% |
| Ukupno | 27 100% | 24 100% | 51 100% |

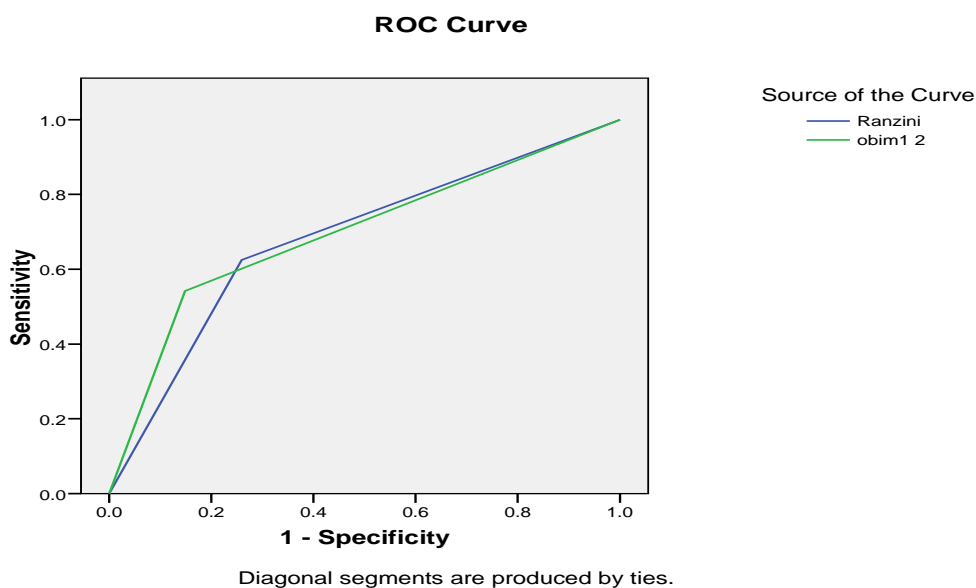


TABELA 26: UPOREDNI PRIKAZ OSOBINA ULTRAZVUČNIH TESTOVA ŠTITASTE ŽLEZDE PLODA

| OSOBINE TESTA PO METODOLOGIJI Achirona | OSOBINE TESTA PO METODOLOGIJI Ranzini |
|---|--|
| Specifičnost testa 85% | Specifičnost testa 74% |
| Senzitivnost testa 54% | Senzitivnost testa 62% |
| Pozitivna prediktivna vrednost 76% | Pozitivna prediktivna vrednost 68% |
| Negativna prediktivna vrednost 67% | Negativna prediktivna vrednost 68% |
| Efikasnost testa 70% | Efikasnost testa 68% |

**4.5. KORELACIJA
TIROIDNOG STATUSA FETUSA
SA BIOMETRIJSKIM
PARAMETRIMA RASTA
FETUSA, TIROIDNIM
HORMONIMA I TERAPIJOM
MAJKE**

TABELA 27: PROSEČNE VREDNOSTI TIROIDNIH HORMONA MAJKE I PLODA

| | MAJKA | | | | FETUS | | | | | Doza PTU majke ($\bar{X} \pm SD$) |
|---------------------|-----------------------------|----|-------------------------------|---------------------------------|-----------------|----|---|---|-----------------------------|--|
| | Dijagnoza majke | N | fT4 ■ ($\bar{X} \pm SD$) | TSH● ($\bar{X} \pm SD$) | fT ₄ | | | fT ₄ ($\bar{X} \pm SD$) | TSH ($\bar{X} \pm SD$) | |
| | | | | | ↑ | N | ↓ | | | |
| Hipertireoza | Eutiroidne | 5 | 15.65±3.00 | 2.39±0.85 | 3 | 2 | 0 | 13.55± 2.36 | 5.65± 1.71 | 150 |
| | Subliničk hipertireoza | 12 | 16.42±4.02 | 0.17±0.24 | 4 | 9 | 0 | 11.81±4.01 | 10.91± 6.97 | 129.17± 72.16 |
| | Hipertiroidne | 3 | 27.6±0.28 | 0.006±0.06 | 1 | 1 | 0 | 16.67± 4.63 | 6.25± 5.44 | 150± 70.71 |
| | Medugrupno poređenje | | $\chi^2= 5.149$; $p>0.05$ | $\chi^2= 11.140$; $p=0.004$ | 8 | 12 | 0 | $\chi^2= 2.245$; $p>0.05$ | $\chi^2= 2.654$; $p>0.05$ | $\chi^2= 0.564$; $p>0.05$ |
| | MAJKA | | | | FETUS | | | | | Doze LT4 majke ($\bar{X} \pm SD$) |
| | Dijagnoza majke | N | fT4 ■ ($\bar{X} \pm SD$) | TSH● ($\bar{X} \pm SD$) | fT ₄ | | | fT ₄ ($\bar{X} \pm SD$) | TSH ($\bar{X} \pm SD$) | |
| | | | | | ↑ | N | ↓ | | | |
| Hipotireoza | Eutiroidne | 26 | 13.63±2.37 | 1.71±0.92 | 12 | 13 | 1 | 13.38± 2.99 | 5.57± 2.49 | 112± 46.27 |
| | Sublinička hipertireoza | 1 | 18.70 | 0.18 | 1 | 0 | 0 | 18.2 | 4.5 | 0 |
| | Subklinička hipotireoza | 2 | 14.65±0.91 | 10.90±3.95 | 1 | 1 | 0 | 13.85± 3.46 | 6.42± 0.31 | 150 |
| | Hipotiroidne | 2 | 7.90±0.5 | 15.01±0.49 | 1 | 1 | 0 | 14.07± 8.10 | 6.49± 1.70 | 75± 35.35 |
| | Medugrupno poređenje | | $\chi^2= 8.283$; $p<0.05$ | $\chi^2= 7.898$; $p<0.05$ | 15 | 15 | 1 | $\chi^2=2.162$; $p>0.05$ | $\chi^2= 3.034$; $p>0.05$ | $\chi^2= 3.065$; $p>0.05$ |

Legenda: ■- referentne vrednosti fT₄ majke: 9.8-22.8 pmol/l.

●- referentne vrednosti TSH majke: 0.63- 4.19 μIU/ml.

Ne postoji statistički značajna povezanost između koncentracije TSH majke i TSH fetusa (Pearson-ov linearni koeficijent korelacije, $r=0.193$; $p> 0.05$).

Ne postoji statistički značajna povezanost između vrednosti fT_4 majke i fT_4 fetusa (Pearson-ov linearni koeficijent korelacije, $r=0.232$; $p> 0.05$).

Ne postoji statistički značajna povezanost između vrednosti fT_4 majke i TSH fetusa (Pearson-ov linearni koeficijent korelacije, $r=0.250$; $p> 0.05$).

Ne postoji statistički značajna povezanost između vrednosti TSH majke i fT_4 fetusa (Pearson-ov linearni koeficijent korelacije, $r=0.680$; $p> 0.05$).

4.5.1. POVEZANOST KONCENTRACIJE TIROIDNIH HORMONA PLODA I ULTRAZVUČNIH PARAMETARA RASTA FETUSA

Svi fetusi su imali uredan BFP i kadiotokograski zapis.

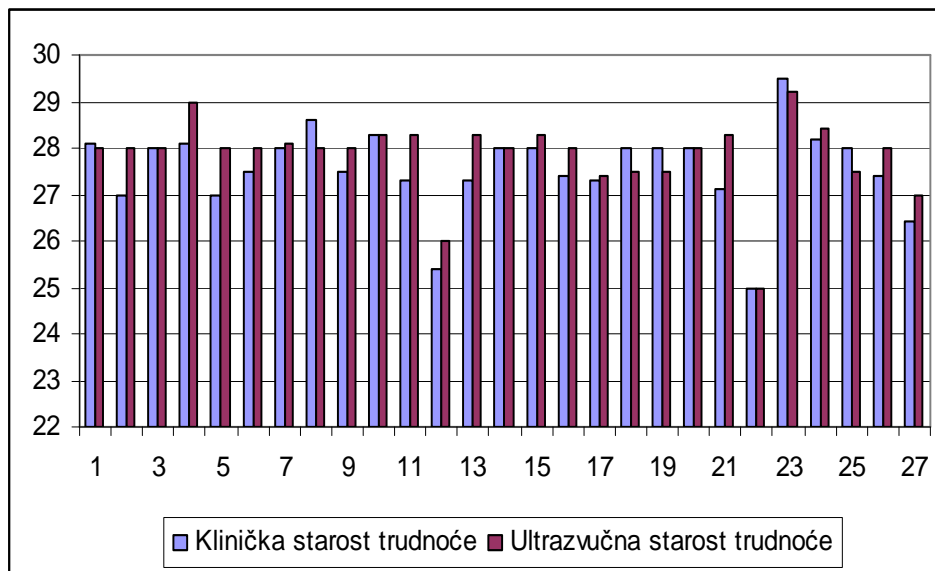
TABELA 28: PARAMETRI ULTRAZVUČNE BIOMETRIJE FETUSA U PERCENTILIMA U GRUPI ZDRAVIH I FETUSA SA SNIŽENIM ILI POVIŠENIM VREDNOSTIMA fT_4

| Ultrazvučni parametri | Vrednosti fT_4 Fetusa | N | \bar{X} | SD | Min | Max | F | P |
|-----------------------|-------------------------|----|-----------|-------|-----|-----|-------|------------------|
| BPD | Normalne | 27 | 57.96 | 20.82 | 19 | 88 | 0.859 | p>0.05 |
| | Povišene | 23 | 51.26 | 20.06 | 10 | 80 | | |
| | Snižene | 1 | 42.00 | | 42 | 42 | | |
| AC | Normalne | 27 | 49.70 | 15.72 | 10 | 88 | 2.908 | p>0.05 |
| | Povišene | 23 | 39.60 | 16.27 | 17 | 80 | | |
| | Snižene | 1 | 60.00 | | 15 | 65 | | |
| FL | Normalne | 27 | 52.33 | 14.52 | 24 | 88 | 1.442 | p>0.05 |
| | Povišene | 23 | 43.95 | 20.29 | 13 | 89 | | |
| | Snižene | 1 | 50.00 | | 50 | 50 | | |

Parametari ultrazvučne biometrije, izraženi u percentilima, ne razlikuju se statistički značajno između fetusa sa normalnim, povišenim ili sniženim vrednostima fT_4 u vrednostima biparijetalnog dijametra (BPD) (Vrednost ANOVE 0.194; $p>0.05$), vrednostima obima abdomena fetusa (AC) (Vrednost ANOVE 0.179; $p>0.05$), kao ni u vrednostima dužine butne kosti fetusa (FL) (Vrednost ANOVE 0.453; $p>0.05$).

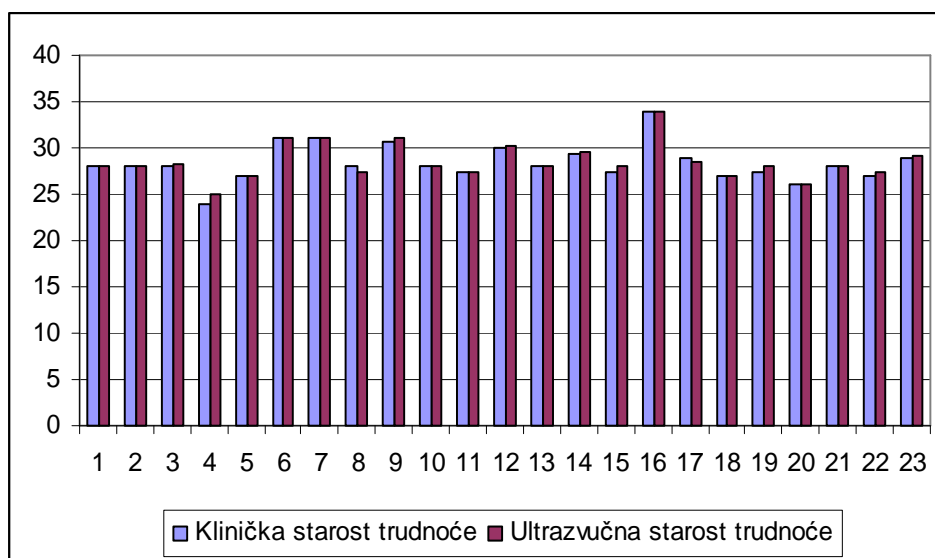
Postoji visoko statistički značajna povezanost između ultrazvučne i kliničke starosti trudnoće fetusa sa normalnim vrednostima fT_4 (Pearson-ov linearni koeficijent korelacije $r=0.963$; $p=0.000$).

GRAFIKON 18: KORELACIJA KLINIČKE I ULTRAZVUČNE STAROSTI TRUDNOĆE FETUSA SA NORMALNIM VREDNOSTIMA fT_4



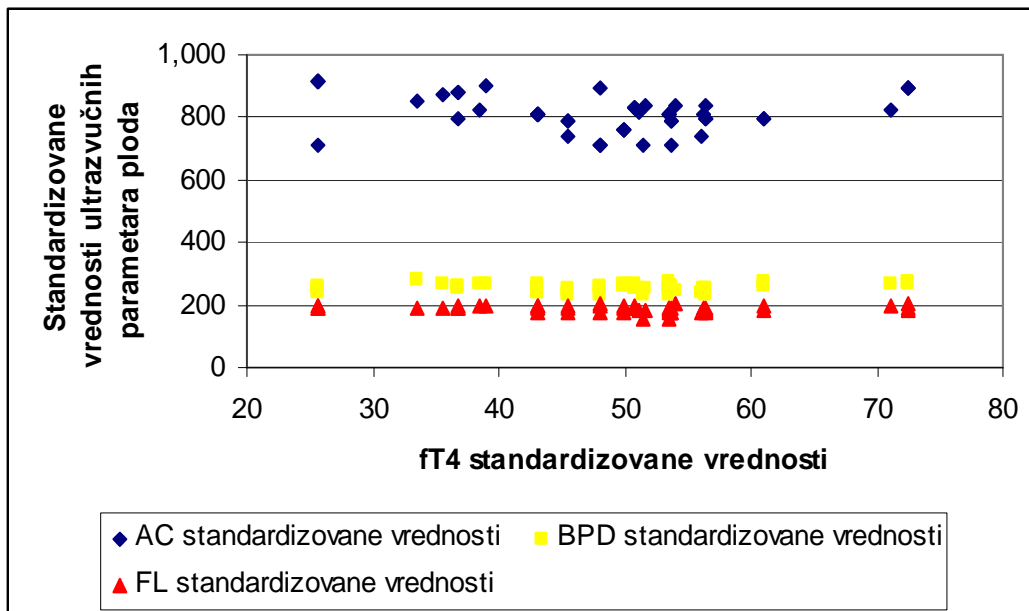
Postoji visoko statistički značajna povezanost između ultrazvučne i kliničke starosti trudnoće fetusa sa izmenjenim vrednostima fT_4 (Pearson-ov linearni koeficijent korelacije $r=0.941$; $p=0.000$).

GRAFIKON 19: KORELACIJA KLINIČKE I ULTRAZVUČNE STAROSTI TRUDNOĆE FETUSA SA IZMENJENIM VREDNOSTIMA fT_4



Ne postoji statistički značajna povezanost između standardizovanih vrednosti fT_4 fetusa i standardizovanih vrednosti prečnika glave fetusa (BPD), (Pearson-ov linearni koeficijent korelacij, $r=0.050$; $p>0.05$), standardizovanih vrednosti fT_4 fetusa i standardizovanih vrednosti obima abdomena fetusa (AC), (Pearson-ov linearni koeficijent korelacije, $r=0.027$; $p>0.05$) i između standardizovanih vrednosti fT_4 fetusa i standardizovanih vrednosti dužine butne kosti (FL), (Pearson-ov linearni koeficijent korelacije, $r=0.070$; $p>0.05$).

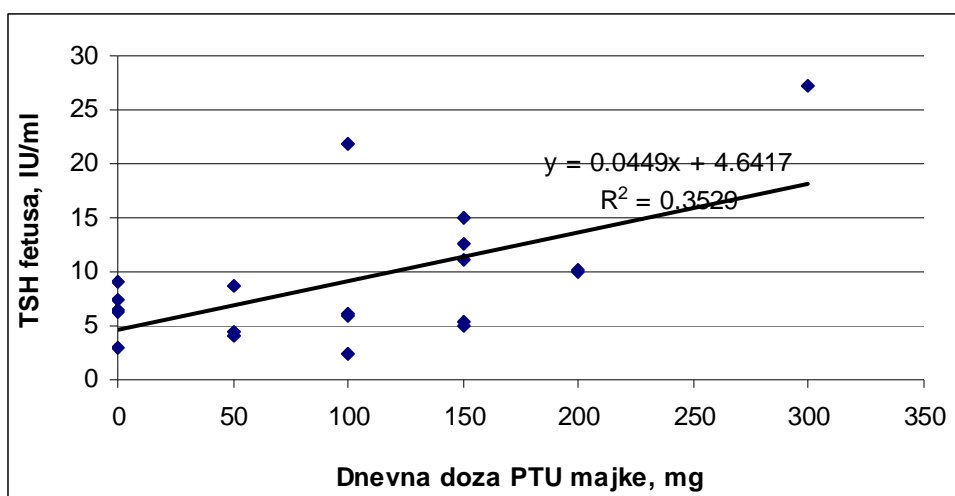
GRAFIKON 20: POVEZANOST STANDARDIZOVANIH VREDNOSTI fT_4 FETUSA I STANDARDIZOVANIH VREDNOSTI ULTRAZVUČNIH PARAMETARA FETUSA



4.5.2. KORELACIJA TIROIDNOG STATUSA FETUSA SA DOZOM ANTITIROIDNOG LEKA

Između TSH fetusa i dnevne doze PTU postoji statistički značajna povezanost (Pearson-ov linearni koeficijent korelacije $r=0.628$; $p<0.0001$).

GRAFIKON 21: KORELACIJA TSH FETUSA SA DNEVNOM DOZOM PTU KOJU UZIMA MAJKA



Između fT_4 fetusa i dnevne doze PTU ne postoji statistički značajna povezanost (Pearson-ov linearni koeficijent korelacije, $r=0.125$; $p>0.05$)

GRAFIKON 22: KORELACIJA fT_4 FETUSA I DNEVNE DOZE PTU KOJU UZIMA MAJKA

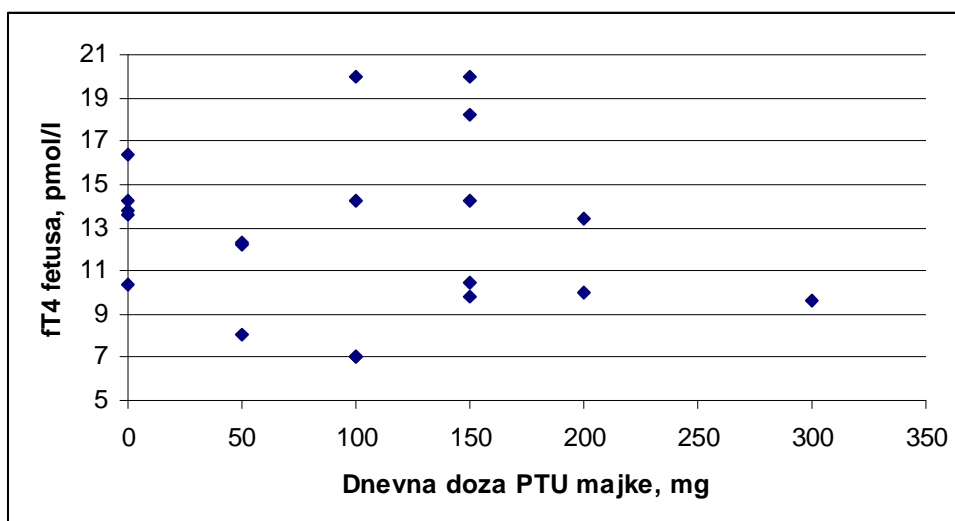


TABELA 29: PROSEČNE VREDNOSTI TIROIDNIH HORMONA PLODA U ZAVISNOSTI OD DOZE ANTITIROIDNOG LEKA MAJKE

| Grupa trudnica obolelih od hipertireoze | FETUSI | | | |
|---|---|---|---------------------------------------|---------------------------------------|
| | fT ₄ pmol/l, ($\bar{X} \pm SD$) | TSH, μ IU/l ($\bar{X} \pm SD$) | Povišene vrednosti fT ₄ | Normalne vrednosti fT ₄ |
| Terapija majke, PTU ^o , mg | | | | |
| 0 | 13.40±3.01 | 6.67±1.39 | 1 | 2 |
| 50-100 | 11.53±4.70 | 7.68±6.57 | 2 | 4 |
| 125-200 | 13.73±4.07 | 9.75±3.58 | 3 | 4 |
| 300 | 27.3 | 9.58 | 0 | 1 |

Legenda

^o PTU propiltiouracil, mg

TABELA 30: PROSEČNE VREDNOSTI TIROIDNIH HORMONA PLODA U ZAVISNOSTI OD DOZE L –TYROXINA MAJKE

| Grupa trudnica obolelih od hipotireoze | FETUSI | | | | |
|--|---|--|---------------------------------------|---|--|
| | fT ₄ pmol/l, ($\bar{X} \pm SD$) | TSH, μ IU/l ($\bar{X} \pm SD$) | Povišene vrednosti fT ₄ | Snižene vrednosti fT ₄ | Normalne vrednosti fT ₄ |
| Terapija majke, L-thyroxin, mcg | | | | | |
| 0 | 15.90±3.25 | 4.96±0.65 | 2 | | 0 |
| Do 50 | 14.21±1.25 | 5.97±2.42 | 3 | | 3 |
| 75-100 | 13.02±2.83 | 5.74±3.12 | 4 | | 4 |
| 125-150 | 13.98±3.35 | 5.91±1.93 | 9 | | 5 |
| 175-200 | 9.48±7.94 | 3.19±2.30 | 0 | 1 | 1 |

Između fT₄ fetusa i dnevne doze tiroksina majke, ne postoji statistički značajna povezanost (Pearson-ov linearni koeficijent korelacije, $r=0.105$; $p>0.05$), kao ni između TSH fetusa i dnevne doze tiroksina majke (Pearson-ov linearni koeficijent korelacije, $r=0.010$; $p>0.05$).

4.6. KOMPLIKACIJE U AKTUELNOJ TRUDNOĆI

4.6.1. GESTACIJSKI DIJABETES

TABELA 31: ZASTUPLJENOST GESTACIJSKOG DIJABETESA

| Gestacijski dijabetes | | Kontrolna grupa | Trudnice obolele od hipertireoze | Trudnice obolele od hipotireoze | Ukupno |
|-----------------------|------|--------------------------|----------------------------------|---------------------------------|--------------------------|
| | Nema | 17 85% | 18 90% | 24 77.4% | 59 83.1% |
| | Ima | 3 15% | 2 10% | 7 22.6% | 12 16.9% |
| Ukupno | | 20 100% | 20 100% | 31 100% | 71 100% |

Razlika u zastupljenosti gestacijskog diabetesa u ispitivanim grupama nije statistički značajna (Hi-kvadrat test, $\chi^2= 1.442$; $p>0.05$).

4.6.2. TRUDNOĆOM INDUKOVANA HIPERTENZIJA

TABELA 32: ZASTUPLJENOST TRUDNOĆOM INDUKOVANE HIPERTENZIJE

| Trudnoćom indukovana hipertenzija | | Kontrolna grupa | Trudnice obolele od hipertireoze | Trudnice obolele od hipotireoze | Ukupno |
|-----------------------------------|------|--------------------------|----------------------------------|---------------------------------|--------------------------|
| | Nema | 17 85% | 15 75% | 27 87.1% | 59 83.1% |
| | Ima | 3 15% | 5 25% | 4 12.9% | 12 16.9% |
| Ukupno | | 20 100% | 20 100% | 31 100% | 71 100% |

Razlika u zastupljenosti trudnoćom indukovane hipertenzije u ispitivanim grupama nije statistički značajna (Hi-kvadrat test $\chi^2=1.338$; $p>0.05$).

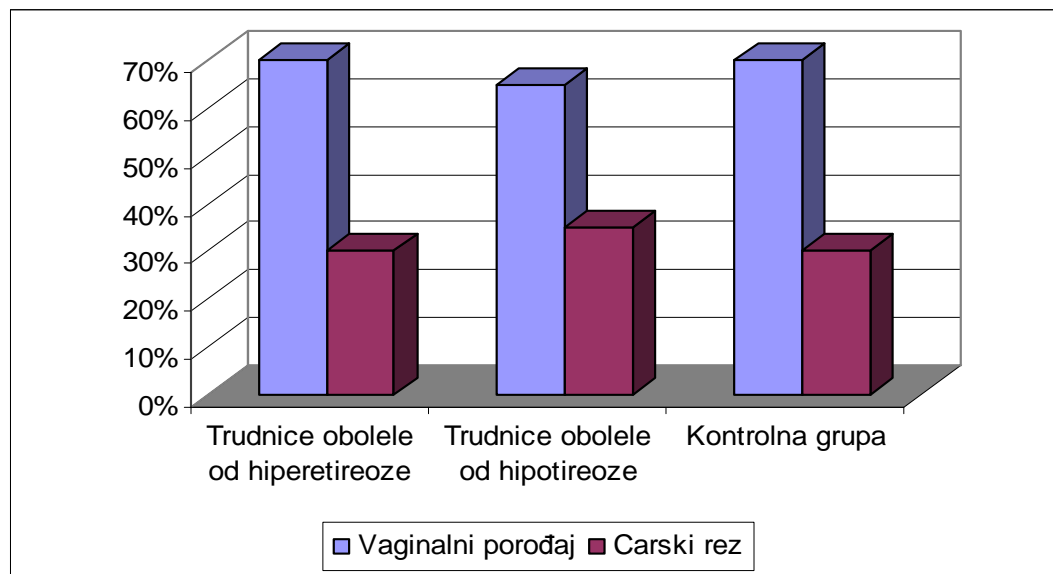
4.7. ISHODI TRUDNOĆA

U grupi od 20 trudnica obolelih od hipertireoze i u kontrolnoj grupi, 14 pacijentkinja je porođeno vaginalnim putem, a kod 6 pacijentkinja je urađen Carski rez.

U grupi trudnica obolelih od hipotireoze 19 pacijentkinja je porođeno vaginalnim putem, a kod 11 pacijentkinja je urađen Carski rez.

Jedna pacijentkinja iz grupe trudnica obolelih od hipotireoze napustila je studiju u 34-oj nedelji gestacije.

GRAFIKON 23: UČESTALOST VAGINALNIH POROĐAJA I CARSKIH REZOVA U ISPITIVANIM GRUPAMA



Sve trudnice koje su obolele od hipertireoze i trudnice kontrolne grupe porođene su u terminu porođaja, dok je 1 trudnica iz grupe pacijentkinja obolelih od hipotireoze imala porođaj u 36-oj nedelji gestacije.

4.7.1. TIROIDNI STATUS NEONATUSA

Vrednosti fT_4 svih neonatusa bile su u granicama referentnih vrednosti, dok su vrednosti TSH dva novorođenčeta bila povišena.

Majke neonatusa koji su rođeni sa hipotireozom bolovale su od autoimune hipertireoze.

U trenutku izvođenja kordocenteze, majka prvog neonatusa, bila je hipertiroidna, sa vrednostima TSH 0.011 μ IU/ml, fT_4 27.8 pmol/l, vrednostima anti TPO i TRAK antitela koje su bile veće 5 puta od gornje granice referentnih vrednosti. U terapiji je imala 200 mg PTU. U trenutku izvođenja kordocenteze, u 28-oj nedelji trudnoće, fetus je bio eutiroidan, fT_4 13,4 pmol/l, TSH 10,1 μ IU/ml, ali su i visina i obim štitaste žlezde bili uvećani. Vrednost TSH na rođenju bila je 11 μ IU/ml.

U trenutku izvođenja kordocenteze, u 28-oj nedelji trudnoće, majka drugog neonatusa, bila je eutiroidna, sa vrednostima TRAK antitela koje su 48 puta veće od gornje granice referentnih vrednosti. Visina i obim štitaste žlezde ploda bili su uvećani. Majka je u terapiji imala 300 mg PTU. Fetus je imao visoke vrednosti TSH 27.3 μ IU/ml, i vrednosti fT_4 na donjoj granici, 9.5 pmol/l. Vrednost TSH na rođenju bila je 26 μ IU/ml.

5.0. DISKUSIJA

Analizira karakteristika ispitanica pokazuje da su pacijentkinje iz kontrolne grupe i obolele od hiper i hipotireoze bile sličnih godina. U vreme kordocenteze većina pacijenata bila je klinički eutiroidna (66 od 71 pacijentkinje). Grupa hipertiroidnih žena imala je statistički više vrednosti fT_4 i statistički niže vrednosti TSH, jer je veći broj pacijenata ove grupe bio u subkliničkoj hipertireozu (12 od 20). Prema preporukama o terapiji, doza antitiroidnog leka treba da bude minimalna i da održava hipertiroidnu majku u stanju eutireoze ili subkliničke hipertireoze^{19,67}. U grupi hipertiroidnih žena osim što su sve pacijentkinje imale pozitivna TRAK antitela, što odgovara etiopatogenezi bolesti, kod 14 žena su i anti TPO antitela bila pozitivna u momentu kordocenteze. U grupi hipotiroidnih žena 24 od 31 žene imalo je pozitivna anti TPO u momentu kordocenteze, a manji broj njih – 7, imao je pozitivna i TRAK antitela.

U našem istraživanju u grupi trudnica obolelih od hipertireoze spontani pobačaj postojao je u prethodnoj anamnezi kod 20% i sve su imale po jedan prethodni spontani pobačaj. U grupi trudnica obolelih od hipotireoze spontani pobačaj postojao je u prethodnoj anamnezi kod 35.5%. U kontrolnoj grupi stopa spontanog pobačaja bila je 15%. Ubrzo nakon prvih saznanja povezanosti tiroidnih antitela i spontanog pobačaja, određena grupa istraživača počela je da ispituje postojanje veze između ponovljenih spontanog pobačaja i autoimuniteta usmerenog ka štitastoj žlezdi⁷¹⁻⁷⁴. Pratt (1993) je prvi publikovao podatke koji ukazuju da postoji povezanost auto antitela na štitastu žlezdu i habitualnih pobačaja⁷⁵. Bussen (1995) takođe pronalazi signifikantno veću zastupljenost tiroidnih antitela u grupi žena sa ponovljenim spontanog pobačajima u poređenju sa kontrolnom grupom⁷². Rezultati nedavnih istraživanja ukazuju da je kod žena sa urednom funkcijom štitaste žlezde, ali prisutnim antitelima tri puta veći rizik za nastanak spontanog pobačaja, a dva puta je veći rizik za razvoj prevremenog porođaja. Rezultati istraživanja, takođe, pokazuju da je rizik posebno povećan kod žena sa povećanim anti TPO antitelima⁷⁶. Rezultati 28 studija ukazuju da postoji statistički značajna povezanost antitiroidnih antitela i spontanog pobačaja kao i prevremenog porođaja⁷⁷. U toku našeg ispitivanja ishoda prethodnih trudnoća, nije nađena statistički značajna razlika u zastupljenosti prethodnih porođaja između ispitivanih grupa, niti je bilo razlike u ishodima trudnoća (jedna majka iz grupe hipotiroidnih trudnica imala je prevremeni porođaj u 36-oj nedelji trudnoće). U grupi hipotiroidnih žena kod jednog fetusa u 37-oj nedelji trudnoće nastupila je intrauterina smrt ploda.

Ova ispitanica je imala i tri spontana pobačaja, a u aktuelnoj trudnoći veoma visok titar antitela: osamnaest puta veći titar anti TPO i deset puta veći titar TRAK antitela. U literaturi, učestalost prevremenih porođaja kod trudnica sa hipertireozom kreće se između 12% i 25% ¹.

Našu grupu pacijenata obolelih od hipo ili hipertireoze čine žene koje su i pre trudnoće bile pod nadzorom endokrinologa, koje su pod kontrolom i sa određenom terapijom ostale trudne i koje su zbog rizične trudnoće upućene u KGA KCS. To je grupa žena sa kontrolisanom i dobro regulisanom bolešću pre trudnoće i sa intenzivnim nadzorom endokrinologa i ginekologa u toku trudnoće. Stopa spontanih pobačaja i prevremenih porođaja koja je slična stopi u kontrolnoj grupi, možda bi se mogla objasniti ovom činjenicom. Naši rezultati nisu pokazali da u aktuelnoj trudnoći postoji različita koncentracija antitela kod žena koje su imale i koje nisu imale prethodne spontane pobačaje.

Prvo i najvažnije otkriće u našem istraživanju je visoka učestalost izmenjenih vrednosti fT₄ fetusa između 26-e i 30-e nedelje trudnoće, kod žena sa autoimunim oboljenjem štitaste žlezde. U grupi trudnica obolelih od hipertireoze povišene vrednosti fT₄ imalo je 40% fetusa. Prethodne studije ukazuju da je neonatalni hipertireoidizam zastupljen u 8 do 10% kod žena obolelih od Graves-Bazedowe bolesti ^{77,78}. U poređenju sa objavljenim podacima o hipertireozu novorođenčeta, naše istraživanje pokazuje da je učestalost povišenih vrednosti fT₄ pet do deset puta češća u fetalnom nego u neonatalnom životu. U većini slučajeva trudnoća je povezana sa progresivnim smanjenjem autoimune aktivnosti, što dovodi do remisije Gravesove bolesti i pada vrednosti antitiroidnih antitela ^{26,36,79,80}. Obzirom da je etiopatogeneza bolesti ista kod majke i ploda, moguće je da usled pada vrednosti antitiroidnih antitela majke, dolazi do regresije oboljenja kod ploda ⁸¹.

U grupi trudnica obolelih od hipotireoze izmenjene vrednosti fT₄ imalo je 51.6% fetusa: 48.5% povišene, a 3,2% snižene vrednosti fT₄. U literaturi ne postoje izveštaji o vrednostima fT₄ fetusa kod majki obolelih od hipotireoze; prema našim saznanjima, ovo je prvi izveštaj o visokim vrednostima fetalnog fT₄ kod hipotiroidnih majki. Međutim, u studiji, koja je obuhvatila 250 neonatusa hipotiroidnih majki, pronađeno je da je 44.7% novorođenčadi imalo vrednosti fT₄ koje su bile iznad 95-og percentila u odnosu na kontrolnu grupu zdrave novorođenčadi. Telesna masa i obim glave ove dece na rođenju takođe su bili manji, nego u kontrolnoj grupi, što je takođe osobina hipertireoze novorođenčeta ⁸².

Autori su zaključili da su potrebna dalja ispitivanja osobina novorođenčadi hipotiroidnih majki koje se tipično nalaze kod hipertiroidne dece; takođe su potrebne i dalje studije da bi se definisali mehanizmi koji kod hipotiroidnih majki utiču na tiroidnu osovinu fetusa i novorođenčeta i na fetalni rast.

Naše ispitivanje je potvrdilo da ne postoji statistički značajna povezanost između TSH i fT_4 fetusa. Trećina fetusa sa povišenom koncentracijom TSH imala je normalne vrednosti fT_4 , dok su dve trećine fetusa sa povećanim TSH imale povećane vrednosti fT_4 . Dve trećine fetusa sa sniženom koncentracijom TSH imalo je povećane vrednosti fT_4 , trećina fetusa sa sniženim vrednostima TSH imala je snižene i vrednosti fT_4 .

Rastuće koncentracije T_4 fetusa, u prisustvu relativno konstantnih koncentracija TSH, govore da štitasta žlezda fetusa postaje osetljiva na stimulaciju TSH tek sa napredovanjem gestacije^{83,84}. Ballabio nalazi da period sazrevanja kako funkcije štitaste žlezde ploda, tako i mehanizam njene kontrole, počinje krajem trećeg trimestra, a završava se mesec dana po rođenju⁸³. Burow (1994) u svojim istraživanjima ističe da pojačano izlučivanje TRH do koga dolazi uprkos visokoj serumskoj vrednosti slobodnog T_4 , upućuje na nezrelost sistema negativne povratne sprege koji kontrolišu lučenje TRH i TSH¹⁶ ili na to da je tačka na kojoj negativna povratna sprega počinje da deluje podešena drugačije i reaguje na veće vrednosti fT_4 ⁸⁵. Stoga se o funkciji štitaste žlezde fetusa u ovoj studiji zaključivalo na osnovu vrednosti fT_4 . Neobično je da su dva novorođenčeta koja su po rođenju imala hipotireozu u toku fetalnog života, prema rezultatima kordocenteze, imala fT_4 u granicama referentnih vrednosti i oba su imala strumu i povišen TSH. Međutim, jedini fetus sa sniženim fT_4 u toku naše studije, imao je izrazito niske vrednosti fT_4 ali i nizak TSH.

Fetuse u kontrolnoj grupi smatrali smo u ovoj studiji eutiroidnim iako nismo uzimali fetalnu krv za određivanje tiroidnih hormona, zbog negativnih tiroidnih autoantitela majke, kao i zbog činjenice da su sva novorođenčad u kontrolnoj grupi bila eutiroidna. Kontrolna grupa je uzeta u razmatranje kada su analizirana antitiroidna antitela majke u odnosu na ultrazvučne parametre fetalne štitaste žlezde. Sve analize koje se odnose na fT_4 ploda, kao i određivanje senzitivnosti i specifičnosti ultrazvučnog pregleda štitaste žlezde kao testa, rađene su isključivo u odnosu na fT_4 iz krvi pupčanika, koji je izmeren kod fetusa obolelih majki.

Naši rezultati su pokazali da su antitiroidna antitela majke i ploda u korelaciji, uključujući i anti TPO i TRAK. U kliničkoj praksi to bi značilo da se uvid u antitela ploda može steći određivanjem antitiroidnih antitela majke. Prema raspoloživim podacima antitiroidna antitela majke mogu biti uzrok izmenjene funkcije štitaste žlezde ploda⁸⁶. Mehanizam, kojim TRAK antitela izazivaju disfunkciju štitaste žlezde ploda sličan je mehanizmu uticaja na maternalnu štitastu žlezdu⁸⁶. Ipak, naši rezultati ukazuju na visoku učestalost povišenih fT_4 ploda u grupi trudnica obolelih od hipotireoze, sa pozitivnim samo anti TPO antitelima.

Polak (2006) nalazi da su imunske forme hipertireoze koje se prenese na fetus a potom na novorođenče kod majki obolelih od Bazadove bolesti prolazne, ali da su opisani slučajevi trajne kongenitalne hipertireoze koji se mogu objasniti poremećajima tireotropnih receptora⁷⁸. U literaturi su opisani slučajevi i prolazne i trajne hipotireoze novorođenčeta, ali su još uvek nepoznati mehanizmi koji uzrokuju trajno oštećenje tkiva štitaste žlezde^{42,43}. U studiji Vitti (1990), merena je vrednost antitiroidnih antitela kod novorođenčadi sa kongenitalnom hipotireozom. Prisutnost primarno blokirajućih TSH antitela potvrđeno je kod više od 40% novorođenčadi sa kongenitalnom hipotireozom, iako je većina majki te dece bila eutiroidna⁴³. Ova antitela pripadaju klasi IgG, a in vitro proučavanje su pokazala da poseduju tireotoksičnost u odnosu na tireocite. Pretpostavlja se da ova antitela deluju supresivno na razvoj i sazrevanje štitaste žlezde ploda. Stoga se smatra da bi trajnu hipotireozu novorođenčeta, kao i hipoplaziju štitaste žlezde mogla da izazovu upravo majčina antitela. Neki autori pronalaze prisustvo TSH-BAB u serumu u skoro 86% ispitanika obolelih od miksedemskog kretinizma⁴⁴⁻⁴⁶.

Dalja istraživanja u našoj studiji su bila usmerena na procenu štitaste žlezde fetusa na osnovu ultrazvučnih parametara i na povezanost ovih nalaza sa antitiroidnim antitelima majke i ploda. Devedestih godina prošlog veka kao novi dijagnostički pristup u literaturi se pojavljuje ultrasonografija štitaste žlezde ploda. 1997. godine Achiron i saradnici publikuju rad sa normalnim vrednostima visine i obima štitaste žlezde fetusa po nedeljama gestacije⁶⁸. 2001. godine Ranzini i saradnici objavljuju svoja istraživanja i nomograme obima štitaste žlezde ploda, po nedeljama gestacije, a u odnosu na vrednosti biparijetalnog dijametra ploda⁶⁹. Cohen (2003) u seriji od 20 trudnica obolelih od hipertireoze dijagnostikuje strumu kod 25% fetusa⁵⁵.

Luton i saradnici (2005) sprovode studiju, koja je obuhvatala ultrazvučno prećenje štitaste žlezde fetusa kod 72 trudnice obolele od Basedove bolesti, kod 11 je dijagnostikovana struma i urađena kordocenteza i iz rezultata autori zaključuju da su senzitivnost i specifičnost ultrazvučnog nalaza uvećane štitaste žlezde fetusa u 32. nedelji gestacije klinički značajni i iznose 100% i 92%. Autor takođe navodi da blagi i srednje teški oblici hipo ili hipertireoze fetusa ovim načinom praćenja mogu ostati neprepoznati ⁵⁶.

Tumačenje dobijenih ultrazvučnih parametara u ovoj studiji, urađeno je prema nomogramima oba istraživača- i Achiron-a i Ranzini. Prema rezultatima našeg istraživanja u grupi trudnica obolelih od hipertireoze, a po nomogramima Achirona, povećanu visinu štitaste žlezde imalo je 6 fetusa, a povećan obim imalo je 5 fetusa. Povećan i obim i visinu štitaste žlezde imalo je 5 fetusa, što je 25%. U poređenju sa nomogramima Ranzini u ovoj grupi trudnica povećan obim štitaste žlezde imalo je 9 fetusa, što je 45%. U grupi trudnica obolelih od hipotiroze prema referentnim vrednostima Achirona, strumu je imalo 12 fetusa, što je 38.7% a prema nomogramima Ranzini, uvećanu štitastu žlezdu imalo je 13 fetusa, što je 42%. U kontrolnoj grupi od 20 žena, 2 fetusa su imala uvećanu štitastu žlezdu prema nomogramima oba istraživača. Kod oba neonatusa potvrđen je normalan tiroidni status, te ovi nalazi predstavljaju lažno pozitivne nalaze samog metoda ultrazvučne procene fetalne štitaste žlezde.

U celokupnoj kasnijoj statističkoj analizi, u ovoj studiji su korišćeni kriterijumi prema Achironu. U završnoj proceni kliničkog značaja ultrazvuka fetalne štitaste žlezde urađeno je poređenje specifičnosti i senzitivnosti obe metodologije.

Naši rezultati ukazuju na veoma nizak rizik za razvoj strume kod fetusa majki čije su vrednosti anti TPO antitela u granicama referentnih, što je u skladu sa rezultatima istraživanja Luton i saradnika ⁵⁶. Pronađena je statistički visoko značajna razlika u prosečnim vrednostima anti TPO antitela majke između fetusa sa normalnim i fetusa sa povećanim obimom štitaste žlezde, ali broj pacijenata nije bio dovoljan da se odredi koncentracija anti TPO antitela kod koje se učestalost fetusa sa strumom značajno povećava.

Neobično je da nismo našli statistički značajnu razliku u učestalosti izmenjene ultrazvučne veličine štitaste žlezde kod TRAK pozitivnih i TRAK negativnih žena. U TRAK negativnoj grupi izmenjenu veličinu štitastu žlezdu imalo je 42% fetusa, u

TRAK pozitivnoj 26%. Međutim, razlikovale su se prosečne vrednosti TRAK antitela majke, između fetusa sa normalnim i izmenjenim obimom štitaste žlezde ploda.

Fetusi sa normalnim, povišenim i sniženim koncentracijama fT_4 razlikovali su se statistički značajno po prosečnim vrednostima anti TPO i majke i ploda. Postoji takođe jasna pozitivna korelacija između anti TPO antitela ploda i standardizovanih vrednosti fT_4 ploda. Kod fetusa sa normalnim i izmenjenim fT_4 , nije postojala statistički značajna razlika u prosečnim koncentracijama TRAK-a i majke i ploda, ali je postojalo približavanje statističkoj značajnosti fetalnih TRAK ($p=0,07$). Nije konstatovano da postoji korelacija između fetalnih i maternalnih TRAK antitela i standardizovanih vrednosti fT_4 ploda.

Visok procenat fetalne hipertireoze u obe grupe nameće potrebu da se ima precizna i dobra dijagnostika. Zbog toga, naš cilj je bio da ispitamo neinvazivne metode i njihov značaj u dijagnostici i da ih uporedimo sa vrednostima fetalnog fT_4 kao sa zlatnim standardom.

Za procenu karakteristika ultrazvuka štitaste žlezde ploda kao dijagnostičkog metoda, od ključnog značaja je porođenje rezultat testa sa koncentracijom fT_4 fetusa o čemu nema potpunih podataka u dosadašnjim publikacijama. Podaci dozvoljavaju da se proceni i senzitivnost i specifičnost testa u odnosu na objektivni parametar funkcije štitaste žlezde, kao zlatni standard. Naši rezultati pokazuju da u grupi fetusa koji imaju normalne vrednosti fT_4 , 93% fetusa je imalo normalne ultrazvučne parametre štitaste žlezde ploda. U grupi sa povećanim vrednostima fT_4 , ultrazvučni nalaz je pokazao promenjen obim štitaste žlezde kod 55,5% fetusa. Test ne prepoznaje 43% fetusa sa povišenim vrednostima fT_4 . Jedan hipotiroidni fetus je imao normalan obim štitaste žlezde.

Analizirano sa gledišta kliničke prakse, ultrazvučni nalaz promenjenog obima štitaste žlezde u 92% slučajeva značio je da će fT_4 fetusa biti povišene. U kombinaciji sa pozitivnim TRAK antitelima majke, u 100% slučajeva bio je prisutan visok fT_4 fetusa. Ovo je podatak koji se u potpunosti slaže sa Luton i sar, koji su imali istu seriju žena, dijagnostikovali 11 struma i kod svih dobili izmenjen tiroidni status. Naši rezultati govore dalje i šta se dešava kod preostalih 70% plodova iz grupe fetusa koji imaju normalan dijametar štitaste žlezde. Kod trećine ovih plodova dijagnostikuje se promenjen tiroidni status: hipertireoza kod 28%, a hipotireoza kod 3%.

Podaci pokazuju da je po Achironu senzitivnost 54% i specifičnost 85%, efikasnost testa 70%, da je pozitivna prediktivna vrednost 76%, negativna prediktivna vrednost 67%. Test se u odnosu na naše tiroidne statuse pokazao nešto preciznijim nego po kategorizaciji po Ranzini, čije su karakteristike senzitivnost 62% i specifičnost 74%, efikasnost testa 68%, da je pozitivna prediktivna vrednost 68%, negativna prediktivna vrednost 68%. Kada se ove dve metodologije uporede statistički, nema značajne razlike u specifičnosti i senzitivnosti testa.

Test prema ovim karakteristikama nema apsolutnu dijagnostičku vrednost za kliničku upotrebu, ali je veoma značajna pomoć u dijagnostici. Treba razmotriti dijagnostički značaj ponovljenih vrednosti ultrazvuka štitaste žlezde ploda.

Važno otkriće ovog istraživanja je da postoji veoma značajan uticaj antitiroidnih antitela majke na morfologiju štitaste žlezde fetusa. Što znači da su antitela majke, najverovatnije, uzrok nastanka strume fetusa. Pri tome, značajno veću povezanost sa strumom fetusa imaju anti TPO antitela majke, nego TRAK antitela. Osim toga anti TPO antitela majke takođe su značajno povezana sa vrednostima fT_4 fetusa, što ukazuje da su anti TPO antitela majke, uzrok ne samo nastanka strume, nego i poremećaja funkcije štitaste žlezde ploda. Iako nije pronađena statistički značajana povezanost TRAK antitela majke sa vrednostima fT_4 , pronađena je statistički značajna razlika prosečnih vrednosti TRAK antitela između fetusa sa normalnim i fetusa sa izmenjenim obimom štitaste žlezde ploda, što ukazuje da su TRAK antitela majke značajna u etiopatogenezi nastanka strume fetusa i tiroidne disfunkcije fetusa i da njihov uticaj ne treba zanemariti. Kada smo izvršili uporednu analizu antiroidnih antitela majke, ultrazvučnih parametara štitaste žlezde i vrednosti fT_4 ploda, došli smo do sledećih saznanja. Ukoliko su anti TPO antitela majke bila negativna, utrazvučni nalaz štitaste žlezde ploda normalan, 100% fetusa bilo je eutiroidno. Nalaz strume štitaste žlezde fetusa kod majki sa negativnim antitiroidnim antitelima, u našoj studiji, imala su 2 fetusa iz kontrolne grupe i ti nalazi su pripadali lažno pozitivnim nalazima. Takođe je značajan nalaz da ukoliko su antitiodina antitela majke izvan referentnih vrednosti uz postojanje strume štitaste žlezde ploda, postoji veoma visok rizik za nastanak poremećaja funkcije štitaste žlezde ploda, obzirom da je u grupi trudnica sa povećanim koncentracijama anti TPO majke, 79% fetusa imalo hipertireozu. U grupi trudnica sa povećanim TRAK antitelima, u našem istraživanju, 100% fetusa je imalo hipertireozu.

U ovoj studiji nije pronađena značajna povezanost između vrednosti TSH i fT_4 majke i fT_4 i TSH fetusa. U našoj prethodnoj studiji pronađena je slaba pozitivna korelacija normalnih vrednosti TSH majke sa fetalnim fT_4 , međutim ni tada se nisu mogle izdvojiti vrednosti TSH majke na osnovu kojih se može proceniti funkcije štitaste žlezde fetusa⁸⁸.

Analiza korelacije standardizovanih vrednosti fT_4 fetusa sa standardizovanim vrednostima: prečnika i obima glave, obima trbuha i dužine butne kosti ploda, pokazuje da ne postoji značajna povezanost između ispitivanih parametara: Promene koncentracije fT_4 ploda nisu praćene promenama parametara rasta ploda. Oboleli fetusi ne pokazuju odstupanje ultrazvukom procenjene starosti trudnoće u odnosu na zdrave. Nachum (2003) konstatuje da su teški oblici hipertireoze fetusa klinički prepoznatljivi, s obzirom da se razvija zastoj u rastu i tahikardija, ali da srednje teški i blagi oblici mogu ostati neprepoznati, što je u korelaciji sa rezultatima naše⁶³.

Antitiroidni lekovi u toku trudnoće mogu izazvati hipotireozu ploda, sa razvojem strume. Povezanost terapije majke i hipotireoze fetusa je predmet izučavanja brojnih autora⁸⁹⁻⁹². Analizirajući povezanost TSH fetusa i dnevne doze PTU koju uzima majka konstatovali smo da postoji značajna povezanost ovih parametara. Rezultati našeg prethodnog istraživanja pokazali su postojanje negativne korelacije između fT_4 ploda i TSH majke, kao najosetljivijeg parametra funkcije štitaste žlezde majke i delovanja terapije⁸⁸. Međutim, korelacija je bila slabo pozitivna i nije bilo moguće naći opseg TSH majke za koji se može tvrditi da je fT_4 fetusa normalan povišen ili snižen. Ovo je ukazivalo da postoje i drugi faktori koji utiču na fT_4 fetusa, udruženo sa TSH majke. S obzirom na povezanost antitiroidne terapije sa TSH majke, moguće je da kada se ne ispoljava korelacija nekog od parametara funkcije štitaste žlezde fetusa sa TSH majke, do izražaja dolazi korelacija sa antitiroidnom terapijom. Neobično je da nije pronađena značajna povezanost između fT_4 fetusa i dnevne doze PTU. Naše trudnice u terapiji su imale PTU u dozi od 50 mg do 300 mg, prosečno 100 mg ($\pm 82,72$) dnevno. Terapijska doza PTU koju uzima majka nije se značajno razlikovala između fetusa sa normalnim i fetusa sa izmenjenim vrednostima fT_4 . Ipak, majke oba neonatusa koja su rođena sa hipotireozom, bolovale su od hipertireoze i u terapiji su imale relativno visoke doze PTU, 200 i 300 mg. Takođe, nije pronađena značajna povezanost između fT_4 i TSH fetusa i dnevne doze L-thyroxina. Naše trudnice u terapiji su imale L-thyroxin u dozi od 25 mcg do 200 mg, prosečno 114.52 mcg ($\pm 45,08$) dnevno.

Terapijska doza L-thyroxina koju uzima majka nije se značajno razlikovala između fetusa koji su normalnim i izmenjenim vrednostima fT_4 i TSH.

Incidenca gestacijskog dijabetesa je veća u grupi pacijentkinja sa hipotireozom u poređenju sa trudnicama kontrolne grupe i trudnicama obolelim od hipertireoze. Prema našim rezultatima, gestacijski dijabetes u grupi trudnica obolelih od hipertireoze bio je zastupljen u 10%, a u grupi trudnica obolelih od hipotireoze u 22.6%. Naši nalazi su u skladu sa rezultatima koji ukazuju da se gestacijski dijabetes češće javlja kod trudnica obolelih od hipotireoze⁹³.

Analizirali smo i zastupljenost trudnoćom indukovane hipertenzije u ispitivanim grupama. Trudnoćom indukovanu hipertenziju u grupi trudnica obolelih od hipertireoze imalo je 25%, u grupi trudnica obolelih od hipotireoze 12.9%, u kontrolnoj grupi 15% trudnica, što nije statistički značajna razlika. Izvestan broj autora konstatuje da se trudnoćom indukovana hipertenzija češće javlja kod trudnica obolelih od hipertireoze^{94,95}, što je u skladu sa našim sadašnjim rezultatima, kao i sa rezultatima naših prethodnih ispitaživanja⁹⁶.

6 ZAKLJUČAK

1. Incidenca izmenjenih vrednosti fT_4 fetusa je visoka kod majki koje boluju od autoimunog obolenja štitaste žlezde. Incidenca povećanih vrednosti fT_4 ploda u grupi trudnica obolelih od hipertireoze bila je 40%; U grupi trudnica obolelih od hipotireoze incidenca izmenjenih vrednosti fT_4 fetusa dostiže 51.6%, od toga je 48,4% fetusa imalo povišene vrednosti fT_4 , a 3,2% snižene. Zastupljenost hipo i hipertireoze fetusa je veća u toku fetalnog u odnosu na neonatalni period.

2. Postoji statistički visoko značajna povezanost antitiroidnih antitela majke i antitiroidnih antitela ploda (anti TPO i TRAK).

3. Prosečne vrednosti anti TPO i majke i ploda značajno su se razlikovale kod fetusa sa normalnim i izmenjenim obimom štitaste žlezde. Koncentracija anti TPO antitela i majke i ploda i vrednosti fT_4 ploda su statistički visoko značajno povezane.

4. Prosečne vrednosti TRAK antitela majke ali ne i ploda su se statistički značajno razlikovale kod fetusa sa normalnim i izmenjenim obimom štitaste žlezde. Obe vrednosti su na granici statističke značajnosti. Koncentracije TRAK-a i majke i ploda i vrednosti fT_4 ploda nisu u korelaciji.

5. Kada su oba antitiroidna antitela majke bila u opsegu referentnih granica, kod svih fetusa su i veličina štitaste žlezde i vrednosti fT_4 bile u opsegu normalnog. Negativan nalaz antitiroidnih antitela ima visok prediktivni značaj za normalnu veličinu i funkciju štitaste žlezde fetusa.

6. Fetusi kod kojih je dijagnostikovao normalan obim štitaste žlezde imali su normalan fT_4 u 70% slučajeva i izmenjen fT_4 u 30%. Kod povećanog obima štitaste žlezde povećan fT_4 imalo je 92% fetusa. Karakteristike ultrazvuka štitaste žlezde fetusa kao testa kojim se dijagnostikuje promenjen ili normalan fT_4 fetusa su sledeće, prema nomogramima po Ranzini/ Achiron-u: senzitivnost testa 62%/ 54%, specifičnost 74%/ 85%, pozitivna prediktivna vrednost 68%/ 76%, negativna prediktivna vrednost 68%/ 67%, efikasnost testa 68%/ 70%.

7. Kada su se u dijagnostici kombinovali nalazi antitiroidnih antitela majke i ultrazvučni nalazi štitaste žlezde ploda, izdvojila se grupa sa pozitivnim jednim ili oba antitiroidna antitela majke i povećanom štitastom žlezdom ploda, kod koje je sa velikom učestalošću dijagnostikovano izmenjen fT_4 ploda (79- 100%).

8. Nije bilo korelacije fT_4 fetusa sa ultrazvučnim biometrijskim parametrima, terapijskom dozom leka koju uzima majka zbog obolenja štitaste žlezde i sa hormonima štitaste žlezde majke.

9. Ultrazvučni parametri štitaste žlezde ploda imaju veću dijagnostičku tačnost u odnosu na druge dijagnostičke metode kao što su ultrazvučna biometrija, tiroidni status majke i doza antitiroidnog leka, ali nemaju apsolutnu dijagnostičku vrednost za kliničku upotrebu, s obzirom da je senzitivnost i specifičnost testa 54% i 85%. Kombinovanje ultrazvučnih parametara sa nalazima antitiroidnih antitela majke izdvojilo je podgrupe u kojima se promenjene vrednosti fT_4 sreću sa učestalošću od 79%-100%.

10. Neophodna su dalja istraživanja koja će definisati normalne vrednosti i ultrazvučnih parametara procene štitaste žlezde fetusa i normalnih vrednosti tiroidnih hormona fetusa.

11. Dalja istraživanja bi trebalo da se odnose i na značaj promenjenih tiroidnih hormona fetusa i uticaj na zdravlje odrasle jedinice.

7 LITERATURA

1. Creasy R, Resnik R. MATERNAL FETAL MEDICINE 4th EDITION.
2. Smalridge RC, Ladenson PW. HYPOTHYROIDISM IN PREGNANCY: CONSEQUENCES ET NEONATAL HEALTH. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 2349-53.
3. Ouzounian S, Bringer-Deutsch S, Jablonski C, et al. HYPOTHYROIDISM: FROM QUES OF PREGNANT TO DELIVERY. Gynecol Obstet Fertil 2007 Mar; 35(3): 240-8.
4. Anselmo J, Cao D, Karrison T, Weiss R, Refetoff S. FETAL LOSS ASSOCIATED WITH EXCESS THYROID HORMONE EXPOSURE. JAMA 2004; 292: 691-5.
5. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, Faix JD, Klein RZ. MATERNAL THYROID DEFICIENCY AND PREGNANCY COMPLICATIONS: IMPLICATIONS FOR POPULATION SCREENING. J Med Screen 2000 7: 127–130.
6. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. TIMING AND MAGNITUDE OF INCREASES IN LEVOTHYROXINE REQUIREMENTS DURING PREGNANCY IN WOMEN WITH HYPOTHYROIDISM. N Engl J Med 2004 351: 354.
7. Nelale DM, Cootanco AC, Burow G. THYROID DISEASE IN PREGNANCY. Clin Perinatol 2007 Dec; 34(4):543-57.
8. Lavarro-Autric R, Auso E, Garcia-Velasco JV, et al. EARLY MATERNAL HYPOTHYROXINEMIA ALTERS HISTOGENESIS AND CEREBRAL CORTEX CYTOARCHITECTURE OF THE PREGNANCY. J Clin Invest 2003 Apr; 111(7): 1073-82.
9. Casey BM, Leveno KJ. THYROID DISEASE IN PREGNANCY. Obstet Gynecol 2006 Nov; 208(5): 1283-92.
10. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. SUBCLINICAL HYPERTHYROIDISM AND PREGNANCY OUTCOMES. Obstet Gynecol 2006 Apr; 107:337–341.
11. Matalon S, Sheiner E, Levy A, Mazor M, Wiznitzer A. RELATIONSHIP OF TREATED MATERNAL HYPOTHYROIDISM AND PERINATAL OUTCOME. J Reprod Med 2006 Feb; 51:59–63.
12. Atapattu P. THYROID DYSEASE IN PREGNANCY. Ceylon Med 2007 Mar; 52 (1):24.
13. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rej F. IS NEUROPSYCHOLOGICAL DEVELOPMENT RELATED TO MATERNAL HYPOTHYROIDISM OR TO MATERNAL HYPOTHYROXINEMIA? J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3975-87.

14. James SR, Franklyn JA, Kilby MD. PLACENTAL TRANSPORT OF THYROID HORMONE. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007 Jun; 21(2): 253-64.
15. Fisher DA. SCREENING FOR CONGENITAL HYPOTHYROIDISM. *Trends Endocrinol Metab* 1991; 2:129-33.
16. Burrow GN, Fisher DA, Reed Larsen P. MATERNAL AND FETAL THYROID FUNCTION. *New Engl J Med* 1994; 331(16): 1072-9.
17. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghassabian A, Schmidt HG, Visser TJ, Hooijkaas H, de Muinck Keizer-Schrama SM, Hofman A, Jaddoe VV, Visser W, Steegers EA, Verhulst FC, de Rijke YB, Tiemeier H. MATERNAL THYROID FUNCTION DURING EARLY PREGNANCY AND COGNITIVE FUNCTIONING IN EARLY CHILDHOOD: THE GENERATION R study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 95: 4227–4234.
18. Develhar M, Ousman YH, Burman KD. HYPOTHYROIDISM. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007 Sep; 36(3): 595-615.
19. Glinoe D, Abalovich M. UNSOLVED QUESTIONS IN MANAGING HYPOTHYROIDISM DURING PREGNANCY. *BMJ* 2007; 335: 300-2.
20. Liebrant CA, De Mol AC, Kempers MJ, Noordam C. CENTRAL CONGENITAL HYPOTHYROIDISM DUE TO GRAVES DISEASE IN THE MOTHER. *Ned Tijdschr Genees* 2006 Oct; 150(41): 2229-32.
21. Pop VS, Kuejpers JL, Van Baar AL, et al. LOW MATERNAL FREE THYROXINE CONCENTRATIONS DURING EARLY PREGNANCY ARE ASSOCIATED WITH IMPAIRED PSYCHOMOTOR DEVELOPMENT IN EARLY INFANCY. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 149-55.
22. Poppe K, Glinoe D. THYROID AUTOIMMUNITY AND HYPOTHYROIDISM BEFORE AND DURING PREGNANCY. *Human Reproduction Update* 2003; 9(2): 149-61.
23. Berbel P, Obregon MJ, Bernal J. IODINE SUPPLEMENTATION DURING PREGNANCY: A PUBLIC HEALTH CHALLENGE. *Trends Endocrinol Metab* 2007 Nov; 18(9): 338-43.
24. Morreale de Escobar GM, Obrego'n MJ, del Rey F. IODINE DEFICIENCY AND BRAIN DEVELOPMENT IN THE FIRST HALF OF PREGNANCY. *Public Health Nutr* 2007 10:1554–1570.
25. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. MATERNAL THYROID DEFICIENCY DURING PREGNANCY AND SUBSEQUENT NEUROPSYCHOLOGICAL DEVELOPMENT OF THE CHILD. *N Engl J Med* 1999; 341: 549-55.
26. Glinoe D. MANAGEMENT OF HYPO-AND HYPERTHYROIDISM DURING PREGNANCY. *Growth Horm IGF Res.* 2003 Aug; 13 Suppl A: S45-54.

27. Craig WY, Allan WC, Kloza EM, Pulkkinen AJ, Waisbren S, Spratt DI, Palomaki GE, Neveux LM, Haddow JE. MIDGESTATIONAL MATERNAL FREE THYROXINE CONCENTRATION AND OFFSPRING NEUROCOGNITIVE DEVELOPMENT AT AGE TWO YEARS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jan; 97(1):E22-8. doi: 10.1210/jc.2011-1772. Epub 2011 Oct 26.
28. Glinoe D, Delange F. THE POTENTIAL REPERCUSSIONS OF MATERNAL, FETAL AND NEONATAL HYPOTHYROXINEMIA ON THE PROGENY. *Thyroid* 2000; 10: 871-87.
29. Glinoe D. CLINICAL AND BIOLOGICAL CONSEQUENCES OF IODINE DEFICIENCY DURING PREGNANCY. *Endocrine development* 2007; 10: 62-85.
30. Masterakos G, Karoutsan EI, Mizamtseli M, Greatsas G. THE MENACE OF ENDOCRINE DISRUPTORS ON THYROID HORMONE PHYSIOLOGY AND THEIR IMPACT ON INTRAUTERINE DEVELOPMENT. *Endocrine* 2007 Jun; 31(3): 219-37.
31. Vissenberg R, Goddijn M, Mol BW, van der Post JA, Fliers E, Bisschop PH. THYROID DYSFUNCTION IN PREGNANT WOMEN: CLINICAL DILEMMAS. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2012; 156(49): A5163.
32. Fisher DA. FETAL THYROID FUNCTION: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF FETAL THYROID DISORDERS. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40: 16-31.
33. Amino N. IS IT POSSIBLE TO PREDICT THE ONSET OF GRAVES DISEASE? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006 Nov; 2(11): 589.
34. Wenstron KD, Weiner CP, Williamson RA, Grant SS. PRENATAL DIAGNOSIS OF FETAL HYPERTHYROIDISM USING FUNIPUNCTURE. *Obstet Gynecol* 1990 Sep; 76(3): 513-7.
35. Glan GW, Mandel SJ. THERAPY INSIGHT: MANAGEMENT OF GRAVES DISEASE DURING PREGNANCY. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007 Jun; 3(6): 470-8.
36. Glinoe D. THYROID HYPERFUNCTION DURING PREGNANCY. *Thyroid* 1998; 8: 859-864.
37. Hestman JH. HYPERTHYREOIDISM IN PREGNANCY. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; (27): 127-49.
38. Lazarus JH. THYROID DISORDERS ASSOCIATED WITH PREGNANCY: ETIOLOGY, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT. *Treat Endocrinol* 2005; 4(1): 31-41.

39. Kempers MJ, van Trotsenburg AS, van Rijn RR. LOSS OF INTEGRITY OF THYROID MORPHOLOGY AND FUNCTION IN CHILDREN BORN TO MOTHER WITH INADEQUATELY TREATED GRAVES DISEASE. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Aug; 92(8): 2984-91.
40. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. ASSOCIATION BETWEEN THYROID AUTOANTIBODIES AND MISCARRIAGE AND PRETERM BIRTH: META-ANALYSIS OF EVIDENCE. *BMJ*. 2011 May 9; 342: d2616. doi: 10.1136/bmj.d2616.
41. James SR, Franklyn JA, Kilby MD. PLACENTAL TRANSPORT OF THYROID HORMONE. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007 21: 253–264.
42. Pinchera A, Vitti P, Chiovato L, et al. STRATEGY IN THE EVALUATION OF THE HYPOTHYROIDISM AND THYROTOXICOSIS IN PREGNANT WOMAN. U: Beckers C, Reinweid D. *The thyroid and pregnancy*. Stuttgart: Schattauer; 1991: 95-103.
43. Vitti P, Mariotti S, Marcocci C et al. THYROID AUTOIMMUNITY AND THYROID AUTONOMY. *Acta Med Austr* 1990; 90-101.
44. Van deer Gard RD, Drexage HA, Dussault JH. THE ROLE OF MATERNAL IMMUNOGLOBULINS BLOCKING TSH-INDUCED THYROID GROWTH IN SPORADIC FORMS OF CONGENITAL HYPOTHYROIDISM. *Lancet* 1985; 1: 246-51.
45. Gruner C, Kollert A, Wildt L, Dorr HG, Beinder E, Lang N. INTRAUTERINE TREATMENT OF FETAL GOITROUS HYPOTHYROIDISM CONTROLLED BY DETERMINATION OF THYROID-STIMULATING HORMONE IN FETAL SERUM. A case report and review of the literature. *Fetal Diagn Ther* 2001; 16: 47–51.
46. Agrawal P, Ogilvy-Stuart A, Lees C. INTRAUTERINE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF CONGENITAL GOITROUS HYPOTHYROIDISM. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 501–505. Copyright ©2009 ISUOG. Published by John Wiley & Sons, Ltd. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 412–420.
47. Alfonso-Fischbach AL, Guegan C, Saura R, Maugey-Laulom B, Sandler B, Horovitz J. DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT ANT'ENATAUX D'UN GOITRE FOETAL HYPOTHYROIDIEN. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1994; 23: 888–891.
48. Perelman AH, Johnson RL, Clemons RD, Finberg HJ, Clewell WH, Trujillo L. INTRAUTERINE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF FETAL GOITROUS HYPOTHYROIDISM. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 618–621.
49. Duclos B, Ville Y, Lenclen R, Paupe A. RIGHT PROCEDURE IN FRONT OF A FETAL GOITER ASSOCIATED WITH HYPOTHYROIDISM. ABOUT THREE CASES. *Gynecol Obstet Fertil* 2006; 34: 34–37.

50. Morine M, Takeda T, Minekawa R, Sugiyama T, Wasada K, Mizutani T, Suehara N. ANTENATAL DIAGNOSIS AND TREATMENT OF A CASE OF FETAL GOITROUS HYPOTHYROIDISM ASSOCIATED WITH HIGH OUTPUT CARDIAC FAILURE. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 506–509.
51. Volumenie JL, Guibourdenche J, Oury JF, et al. MANAGEMENT OF FETAL THYROID GOITERS: A REPORT OF 11 CASES IN A SINGLE PERINATAL UNIT. *Prenat Diagn* 2000; 20: 799-806.
52. Nath CA, Oyelese Y, Yeo L, Chavez M, Kontopoulos EV, Giannina G, Smulian JC, Vintzileos AM. THREE-DIMENSIONAL SONOGRAPHY IN THE EVALUATION AND MANAGEMENT OF FETAL GOITER. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 312–314.
53. Gruner C, Kollert A, Wildt L, Dorr HG, Beinder E, Lang N. INTRAUTERINE TREATMENT OF FETAL GOITROUS HYPOTHYROIDISM CONTROLLED BY DETERMINATION OF THYROID-STIMULATING HORMONE IN FETAL SERUM. A case report and review of the literature. *Fetal Diagn Ther* 2001; 16: 47–51.
54. Hollingsworth DR, Alexander NM. AMNIOTIC FLUID CONCENTRATIONS OF IODOTHYRONINES AND THYROTROPIN DO NOT RELIABLY PREDICT FETAL THYROID STATUS IN PREGNANCIES COMPLICATED BY MATERNAL THYROID DISORDERS OR ANENCEPHALY. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 349–355.
55. Cohen O, Pinhos-Hamiel O, Sivan E, et al. SERIAL IN UTERO ULTRASONOGRAPHIC MEASUREMENT OF THE FETAL THYROID: A NEW COMPLEMENTARY TOOL IN THE MANAGEMENT OF THE MATERNAL HYPERTHYROIDISM IN PREGNANCY. *Prenat Diagn* 2003 Sep; 23(9): 740-2.
56. Luton D, LeGac I, Vuillard E, et al. MANAGEMENT OF GRAVES DISEASE DURING PREGNANCY: THE KEY ROLE OF FETAL THYROID GLAND MONITORING. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Nov; 90(11): 6093-8.
57. Huel C, Guibourdenche J, Vuillard E, Ouahba J, Piketty M, Oury JF, Luton D. USE OF ULTRASOUND TO DISTINGUISH BETWEEN FETAL HYPERTHYROIDISM AND HYPOTHYROIDISM ON DISCOVERY OF A GOITER. Department of Perinatology, Robert Debré Hospital, Paris, France. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Apr; 33(4):412-20. doi: 10.1002/uog.6315.
58. Matsumoto T, Miyakoshi K, Kasai K, Ishimoto H, Tanaka M, Ikeda K, Yoshimura Y. FETAL GOITROUS HYPOTHYROIDISM FOLLOWED BY NEONATAL TRANSIENT HYPERTHYROIDISM. A case report. *Fetal Diagn Ther* 2003; 18: 459–462.
59. Kondoh M, Miyazaki O, Imanishi Y, Hayakawa M, Aikyou M, Doi H. NEONATAL GOITER WITH CONGENITAL THYROID DYSFUNCTION IN TWO INFANTS DIAGNOSED BY MRI. *Pediatr Radiol* 2004; 34: 570–573.

60. Perrotin F, Sembely-Taveau C, Haddad G, et al. PRENATAL DIAGNOSIS AND EARLY IN UTERO MANAGEMENT OF FETAL DYSHORMOGENIC GOITER. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 94: 309-315.
61. Preisk K, Ciach K, Swiatkowska-Freund I. THE RISK OF COMPLICATIONS OF DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC CORDOCENTESIS. *Cinecol Pol* 2004 Oct; 75(10): 765-9.
62. Liao C, Pan M, Li DZ, et al. STUDIES OF SAFETY OF CORDOCENTESIS GUIDED BY TRANSABDOMINAL ULTRASOUND FOR PRENATAL DIAGNOSIS. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Chi* 2004 Dec; 39(12): 813-5.
63. Nachum Z, Rakover Y, Weiner E, Shalev E. GRAVES DISEASE IN PREGNANCY: PROSPECTIVE EVALUATION OF A SELECTIVE INVASIVE TREATMENT PROTOCOL. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Jul; 189(1): 159-65.
64. Muhamed AZ, Fisher DA, Warsof SF, et al. ANTENATAL DIAGNOSIS AND TREATMENT OF FETAL GOITROUS HYPOTHYROIDISM. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 6: 368-371.
65. Nicolini U, Venegoni E, Acaia B, et al. PRENATAL TREATMENT OF FETAL HYPOTHYROIDISM: IS THERE MORE THAN ONE OPINION? *Prenat Diagn* 2003; 16: 443-448.
66. Hadi HA, Striskland D. IN UTERO TREATMENT OF FETAL GOITROUS HYPOTHYROIDISM CAUSED BY MATERNAL GRAVES DISEASE. *Am J Perinat* 1995; 12: 455-458.
67. Abalovic M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A. MANAGEMENT OF THYROID DISFUNCTION DURING PREGNANCY AND POSTPARTUM: AN ENDOCRINE SOCIETY CLINICAL PRACTICE GUIDELINE. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 92: S1-S47.
68. Achiron R, Rotstein Z, Lipitz Sh, Karasik A, Seidman D. THE DEVELOPMENT OF THE FOETAL THYROID: IN UTEROULTRASONOGRAPHIC MEASUREMENTS. *Clinical Endocrinology* 1998 48, 259–264.
69. Ranzini AC, Ananth CV, Smulian JC, Kung M, Limbachia A, Vintzileos AM. ULTRASONOGRAPHY OF THE FETAL THYROID: NOMOGRAMS BASED ON BIPARIETAL DIAMETER AND GESTATIONAL AGE. *Ultrasound Med* 2001; 20: 613–617.
70. Thorpe-Beeston JG, Nicolaidis K.H. MATERNAL AND FETAL THYROID FUNCTION IN PREGNANCY. The Parthenon Publishing Group, 1996, New York, USA.
71. Abramson J, Stagnaro-Green A. THYROID ANTIBODIES AND FETAL LOSS: AN EVOLVING STORY. *Thyroid* 2001 Jul; 11: 57-63.

72. Bussen S. THYROID AUTOANTIBODIES IN EUTHYROID NON-PREGNANT WOMEN WITH RECURRENT SPONTANEOUS ABORTION. *Human reproduction* 1995; 10: 2938-2940.
73. Kamijo K. TSH RECEPTOR ANTIBODIES DETERMINED BY THE FIRST, SECOND AND THIRD GENERATIO ASSAYS AND THYROID-STIMULATING ANTIBODY IN PREGNANT PATIENTS WITH GRAVES DISEASE. *Endocr j* 2007 Aug; 54(4): 619-24.
74. Lejeune B, Grun JP. ANTITHYROID ANTIBODIES ENDERLYING THYROID ABNORMALITIES AND MISCARRIAGE OR PREGNANCY INDUCED HYPERTENSION. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2007: 669-672.
75. Pratt D, Novotny M, Kaberlein G. ANTHYTHYROID ANTIBODIES AND THE ASSOCIATION WITH NON-ORGAN-SPECIFIC ANTIBODIES IN RECCURENT PREGNANCY LOSS. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993; 168: 837-841.
76. Iravani AT, Saedi MM, Pakravesh J, Hamidi S, Abbasi M. THYROID AUTOIMMUNITY AND RECURRENT SPONTANEOUS ABORTION IN IRAN: A CASE CONTROL STUDY. *Endocr Pract* 2008; 14: 458-64.
77. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. ASSOCIATION BETWEEN THYROID AUTOANTIBODIES AND MISCARRIAGE AND PRETERM BIRTH: META-ANALYSISOF EVIDENCE. *Centre for Health Sciences, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, London E1 2AD, UK. BMJ.* 2011 May 9; 342: d2616. doi: 10.1136/bmj.d2616.
78. Polak M, Legac I, Vuillard E, et al. CONGENITAL HYPERTHYROIDISM: THE FETUS AS A PATIENT. *Horm Res* 2006; 65(5): 235-42.
79. Weetman AP 2010 IMMUNITY, THYROID FUNCTION AND PREGNANCY: MOLECULAR MECHANISMS. *Nat Rev Endocrinol.* 6(6): 311-8. Epub 2010 Apr 27.
80. Glinioer D. THE IMPORTANCE OF IODINE NUTRITION DURING PREGNANCY. *Public Health Nutrition* 2007 10(12): 1542-46.
81. Yoshida H, Amino N, Yagewa K, Uemura K, Satoh M, Miyai K, Kumohara . ASSOCIATION OF SERUM ANTITHYROID ANTIBODIES WITH LYMPHOCYTIC INFILTRATION OF THE THYROID GLAND: STUDIES OF SEVENTY AUTOPSIED CASES. *J ClinEndocrinol Metab* 1978 (46): 859-862.
82. Blazer S, Moreh-Waterman Y, Miller-Lotan R, Tamir A, Hochberg Z. MATERNAL HYPOTHYROIDISM MAY AFFECT FETAL GROWTH AND NEONATAL THYROID FUNCTION. *Obstet Gynecol* 2003 102 (2): 232-41.
83. Ballabio M, Nicolini U, Jowett T, et al. MATURATION OF THYROID FUNCTION IN NORMAL HUMAN FETUS. *Clin Endocrinol* 1989; 31: 565-71.

84. Rivos M, Naranjo JR. THYROID HORMONES, LEARNING AND MEMORY. *Genes Brain Behav* 2007 Jun; 6 Suppl 1: 40-4.
85. Kratzsch J, Pulzer F. THYROID GLAND DEVELOPMENT AND DEFECTS. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008 22(1): 57-75.
86. Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta Anneli, Hartikainen A, Roukonen A, Surcel H, Bloigu A, Järvelin M, Suvanto- Luukkonen E. PERINATAL OUTCOME IN CHILDREN BORN TO MOTHERS WITH THYROID DISFUNCTION OR ANTIBODIES: A PROSPECTIVE, POPULATION- BASED COHORT STUDY. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 94 (3): 772-779.
87. Polak M, Van Vliet G. THERAPEUTIC APPROACH OF FETAL THYROID DISORDERS. *Horm Res Paediatr* 2010 74: 1-5.
88. Spremovic-Radjenovic S, Gudovic A, Lazovic G, Marinkovic J, Radunovic N, Ljubic A. FETAL FREE THYROXINE CONCENTRATIONS IN PREGNANT WOMEN WITH AUTOIMMUNE THYROID DISEASE. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Nov; 97(11): 4014-21. doi: 10.1210/jc.2012-1392. Epub 2012 Sep 4.
89. Azizi F. THE SAFETY AND EFFICACY OF ANTITHYROID DRUGS. *Expert Opin Drug Saf* 2006 Jan; 5(1): 107-16.
90. Bournaud C, Orgiazzi J. ANTHYTHYROID AGENTS AND AMBRIOPATHIES. *Ann Endocrinol* 2003 Nov; 64(5): 366-9.
91. Clark SM, Saade GR, Snodgrass WR, Hankins GD. PHARMACOKINETICS AND PHARMACOTHERAPY OF THIONAMIDES IN PREGNANCY. *Ther Drug Monit* 2006 Aug; 28(4): 477-83.
92. Spremovic Radjenovic S, Ljubic A, Cvetkovic M, Han R, Gudovic A. THERAPY OF THYROID GLAND DYSSEASES IN PREGNANCY-FETUS AS THE PATIENT. in Cvetkovic M, Radunovic N, Ljubic A, editor. *Proceedings of the IV Yugoslavian Congress of perinatal Medicine; 1997 November 20-22, Belgrade: Yugoslavian Society for Perinatal Medicine, p15 (Serbian).*
93. Davis EL, Leveno KJ, Cunningham FG. HYPOTHYROIDISM COMPLICATING PREGNANCY. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 108-112.
94. Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP. LOW BIRTH WEIGHT AND PREECLAMPSIA IN PREGNANCIES COMPLICATED BY HYPERTHYROIDISM. *Obstetrics and Gynecology* 1994; 84: 946-949.
95. Mestman J. PERINATAL THYROID DYSFUNCTION: PRENATAL DIAGNOSIS AND TREATMENT. *Medscape Women,s Health* 1997; 2: 1-11.
96. Gudovic A, Spremovic S, Lazovic G, Marinkovic J. MATERNAL AUTOIMMUNE THYROID DISEASE AND PREGNANCY COMPLICATION. *Vojnosanit Pregl* 2010 Aug; 67 (8): 617-21.

SKRAĆENICE:

| | |
|-----------------|---------------------------------------|
| TRH | Oslobađajući hormon za tireotropin |
| TSH | Tireostimulišući hormon |
| T ₄ | Tiroksin |
| T ₃ | Trijodtironin |
| fT ₄ | Slobodni tiroksin |
| fT ₃ | Slobodni trijodtironin |
| rT ₃ | Reverzni trijodtironin |
| Tg | Tireoglobulin |
| TBG | Globulin koji vezuje tiroidne hormone |
| TsAb | Tireostimulišuća antitela |
| Anti TPO | Antiperoksidazna antitela |
| Anti TG Ab | Antitireoglobulinska antitela |
| TRAK | TSH receptorska antitela |
| ACTH | Adrenokortikotropni hormon |
| HPL | Humani placentni laktogen |
| PRL | Prolaktin |
| IgG | Imunoglobulin klase G |
| IgM | Imunoglobulin klase M |
| AFI | Indeks amnionske tečnosti |
| BFP | Biofizički profil ploda |
| CTG | Kardiotokografija |
| NST | Non stress test |
| CNS | Centralni nervni sistem |
| FMU | Foetus mortus in utero |
| IUGR | Intrauterini zastoj rasta |
| PIH | Trudnoćom indukovana hipertenzija |
| GDM | Gestacijski dijabetes |
| PTU | Propiltiuracil |

BIOGRAFIJA

Aleksandra M. Gudović

Rođena 1972. god. u Beogradu.

Osnovnu školu i gimnaziju završila u Moskvi, sa odličnim uspehom.

Moskovsku medicinsku akademiju "I.M. Sečenov" upisala školske 1988/89. godine, diplomirala u roku, 08. juna 1994. godine sa prosečnom ocenom 8,51.

Specijalizaciju iz Ginekologije i Akušerstva počela 01.10.1996. godine. Specijalistički ispit iz ginekologije i akušerstva položila 28.aprila 2000. godine sa odličnom ocenom.

Postdiplomske magistarske studije upisala 1997.godine. Usmeni magistarski ispit položila 18.04.2008. godine sa odličnim uspehom. 24.12.2009.godine odbranila magistarsku tezu pod nazivom: "Koncentracija hormona štitaste žlezde u krvi fetusa kod majki obolelih od hipo ili hipertireoze".

Zaposlena u Institutu za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije od 13.02.2003.godine.

Član Ginekološke sekcije Srpskog lekarskog društva i internacionalnog udruženja za ginekološku endokrinologiju.

Član upravnog odbora udruženja za menopauzu i andropauzu.

Aktivno govori engleski i ruski jezik.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а ALEKSANDRA BUDOVIC'

број уписа _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

„EFIKASNOST NEINVAZIVNIH METODA ZA PROBEVU
UTICAJA AUTOIMUNOG OBOLENJA ŠTITASTE ŽLEZDE MAJKE
NA FETUS.“

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 15.04.2013.

Aleksandra Budovic'

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора ALEKSANDRA GUDOVIC'

Број уписа _____

Студијски програм "EFIKASNOST NEINVAZIVNIH METODA ZA PROCENU UTICAJA

Наслов рада AUTOIMUNOG OBOLENJA PITASTE ŽUŽIDE MASKE NA FETUS."

Ментор PROF DR SVETLANA SPRENOVIC' - RAĐENOVIC'

Потписани ALEKSANDRA GUDOVIC'

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 15. 04. 2013.

Aleksandra'

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

„ЕФИКАСНОСТ НЕИНВАЗИВНИХ МЕТОДА ЗА ПРОЦЕНУ УТИЦАЈА
АУТОИМУНОГ ОБОЛЕЊА СТРАЖИТЕ ШЛЕДЕНАЈЛЕ НА FETUS.“

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, 15. 04. 2013

Seudovic