

Referentni intervali laboratorijskih pretraga u trudnoći

Normal reference ranges for laboratory tests in pregnancy

Mirela Markanović Mišan^{1*}, Davor Zoričić¹, Lorena Honović²

¹Djelatnost za ginekologiju i porodništvo,
Opća bolnica Pula, Pula

²Djelatnost za laboratorijsku dijagnostiku,
Opća bolnica Pula, Pula

Primljeno: 19. 6. 2013.

Prihvaćeno: 18. 9. 2013.

Sažetak. Trudnoća je stanje u kojem se javlja niz fizioloških promjena u organizmu, koje se očituju i u promijenjenim vrijednostima nekih laboratorijskih parametara. Vrijednosti laboratorijskih parametara u trudnoći zahtijevaju stoga interpretaciju u sasvim drukčijim okvirima referentnih intervala, koji moraju biti specifični za trudnoću, jer se vrijednosti parametara krvne slike, jetrenih funkcija, koagulacijskih faktora, CRP-a, SE-a i brojnih drugih laboratorijskih parametara značajno razlikuju u odnosu na negravidno stanje žene. Opstetričari, ali i liječnici ostalih specijalnosti koji skrbe o trudnicama, pritom trebaju razumjeti fiziološki mehanizam adaptacije i poznavati granične vrijednosti pojedinih laboratorijskih parametara, kako ne bi došlo do pogreške u njihovoj interpretaciji, što bi moglo rezultirati neopravdanim liječenjem zdravih trudnica, odnosno previdom razvoja patoloških stanja u trudnoći. Medicinsko-biokemijski laboratoriji zdravstvenih ustanova koje skrbe o trudnicama trebali bi uključiti u svoje popise referentnih vrijednosti i vrijednosti specifične za trudnoću, što bi pridonijelo kvaliteti praćenja trudnoće.

Ključne riječi: hematološke pretrage; koagulacijske pretrage; laboratorijske pretrage štitnjače; pretrage funkcija jetre; pretrage procjene bubrežne funkcije; referentne vrijednosti

Abstract. Pregnancy is a state that induces a number of physiological changes in the organism, which result in changes in laboratory values. Consequently, laboratory values during pregnancy should be interpreted based on the very different set of pregnancy-specific reference ranges, considering that blood count, liver parameters, coagulation factors, C-reactive protein, sedimentation, and other factors differ significantly compared to their non-gravid values. Obstetricians and other physicians, who participate in pregnancy management, should understand the physiological mechanism of adaptation and be able to recognise the threshold laboratory values of each parameter in order to prevent not only misinterpretation and subsequent unjustified treatment of healthy pregnant women, but also failure to recognize pathological findings in pregnancy. Healthcare laboratories that provide care to pregnant women should include pregnancy-specific referent ranges to their standard laboratory values tables in order to improve the quality of pregnancy management.

Key words: blood coagulation tests; hematologic tests; kidney function tests; liver function tests; reference values; thyroid function tests

*** Dopisni autor:**

Mirela Markanović Mišan, dr. med.
Djelatnost za ginekologiju i porodništvo,
Opća bolnica Pula
Zagrebačka 30, 52 100 Pula
e-mail: markanovicmisan@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Trudnoća je stanje u kojem se javlja niz fizioloških promjena u organizmu. Pritom se promjene u metabolizmu pojedinih organskih sustava očituju i značajnim promjenama vrijednosti pojedinih biokemijskih biljega. Primjerice, poznato je da vrijednosti koncentracija hemoglobina i hematokrita opadaju napredovanjem trudnoće i dosežu najnižu razinu krajem drugog trimestra. Većina vrijednosti laboratorijskih parametara u trudnoći pokazuje određena odstupanja u odnosu na referentne vrijednosti zdravih, netrudnih žena. Neke od tih vrijednosti očituju se tipičnom krivuljom unutar referentnih vrijednosti za odrasle netrudne osobe, dok se neke i udvostručuju krajem trudnoće^{1,2}.

Iako je opće poznato da vrijednosti pojedinih laboratorijskih parametara mogu u trudnoći značajno odstupati u odnosu na vrijednosti izvan trudnoće, u Hrvatskoj ne postoje medicinsko-biokemijski laboratoriji koji izdaju nalaze s referentnim vrijednostima specifičnim za trudnoću, dok u svijetu postoji tek nekolicina laboratorija koji pružaju takve podatke. Zanimljiva je činjenica da vrlo malo laboratorija u svijetu uopće izdaje referentne vrijednosti za zdrave žene¹. U tom svjetlu valja spomenuti napore Hrvatske komore medicinskih biokemičara za provedenu i obveznu harmonizaciju referentnih intervala u području opće medicinske biokemije, kao i preporuku Povjerenstva za stručna pitanja o primjeni referentnih intervala u trudnoći³.

U posljednjih desetak godina postoji sve veći broj studija koje se bave tim područjem. Većina njih prati promjene ograničenog broja parametara kroz sva tri trimestra, zaključno s postpartalnim razdobljem.

Ovim radom (tablica 1) prikazane su vrijednosti referentnih intervala češće korištenih laboratorijskih parametara u trudnoći, preuzetih iz dodatka 23. izdanja Williams Obstetrics u sažetom obliku. Za usporedbu, u tablici su navedene i normalne vrijednosti odraslih „netrudnih“ žena, te kao dodatak harmonizirane vrijednosti za odrasle žene koje se nalaze u upotrebi u laboratorijima diljem Hrvatske.

HEMATOLOŠKE PROMJENE

Za vrijeme trudnoće fetus koji raste i placenta zahtijevaju ubrzaniji metabolizam izmjene hranjivih tvari, otpadnih produkata i plinova, zbog čega nastupaju promjene u hematološkom sustavu. Takve promjene odnose se na volumen plazme, krvne stanice i koagulacijske čimbenike⁵. Ubrzani metabolizam majke mijenja rad organskih sustava i tkiva i utječe na njihova anatomsko i funkcionalno svojstva, pri čemu se mogu javiti i neki rizici za majku.

Zdravstvene ustanove koje skrbe o trudnicama trebale bi uključiti predložene literaturne vrijednosti laboratorijskih parametara u popis referentnih intervala specifičnih za trudnoću.

Volumen krvi

Hipervolemija u trudnoći dobro je poznata i odnosi se na volumen plazme koji raste tijekom trudnoće za 30 – 50 %. Takav porast volumena individualan je u svakoj trudnoći. Varijabilnost se kreće od minimalnog porasta do gotovo dvostrukog uvećanja volumena krvi. Svrha fiziološke hipervolemije u trudnoći je zadovoljiti metaboličke potrebe povećanog uterusa, omogućiti fetusu i posteljici kvalitetnu izmjenu hranjivih tvari i ostalih elemenata te zaštititi majku i fetus od zastoja protoka krvi u venskom sustavu zbog povećanja uterusa. Također, hipervolemija štiti majku u porodu kada se javlja neminovni gubitak krvi. Da bi se zadovoljile uvećane potrebe oksigenacije, do kraja trudnoće povećava se i ukupni broj eritrocita, prosječno za 20 – 30 %, i to zahvaljujući porastu eritropoetina koji potiče eritropoezu u koštanoj srži.

Takav porast volumena krvi, koji će u većem postotku sačinjavati porast volumena plazme u odnosu na porast volumena eritrocita i količine hemoglobina, uzrokuje poznati fenomen u trudnoći koji se naziva „fiziološka anemija“. Pri tom se u laboratorijskim nalazima postupno prati pad vrijednosti hemoglobina (Hb), hematokrita (Hct) i eritrocita (E). Unatoč hemodiluciji neće doći do značajnije promjene u vrijednostima MCV-a i MCHC-a. Prosječna koncentracija Hb-a pred kraj trudnoće iznositi će 125 g/L^{5,6}. Koncentracija Hb-a niža od 105 g/L, posebice u kasnoj trudnoći, sma-

Tablica 1. Referentni intervali nekih hematoloških parametara u trudnoći

Laboratorijski parametar	R. I. za netrudne Ž > 18. god. ³	R. I. za netrudne Ž > 18. god. ⁴	Prvi trimestar ⁴	Drugi trimestar ⁴	Treći trimestar ⁴
Eritrociti ($\times 10^{12}/L$)	3,86 – 5,08	4,00 – 5,20	3,42 – 4,55	2,81 – 4,49	2,71 – 4,43
Hemoglobin (g/L)	119 – 157	120 – 158	116 – 139	97 – 148	95 – 150
Hematokrit (L/L)	0,256 – 0,470	0,354 – 0,444	0,310 – 0,410	0,300 – 0,390	0,280 – 0,400
MCV (fL)	83 – 97,2	79 – 93	81 – 96	82 – 97	81 – 99
MCH (pg)	27,4 – 33,9	27 – 32	30 – 32	30 – 33	29 – 32
Leukociti ($\times 10^9/L$)	3,4 – 9,7	3,5 – 9,1	5,7 – 13,6	5,6 – 14,8	5,9 – 16,9
Limfociti ($\times 10^9/L$)	1,19 – 3,35	0,7 – 4,6	1,1 – 3,6	0,9 – 3,9	1,0 – 3,6
Neutrof. granulociti ($\times 10^9/L$)	2,06 – 6,49	1,4 – 4,6	3,6 – 10,1	3,8 – 12,3	3,9 – 13,1
Trombociti ($\times 10^9/L$)	158 – 424	165 – 415	174 – 391	155 – 409	146 – 429
Brz. sed. eritrocita (mm/3,6 ks)	4 – 24	0 – 20	4 – 57	7 – 47	13 – 70

tra se klinički značajnom jer se ne može pripisati samo hemodiluciji. Razlog niske koncentracije hemoglobina leži u nedostatku željeza, a ne u opisanoj hipervolemiji. Naime, većina žena u reproduktivnoj dobi ima granične zalihe željeza u organizmu, a razlog tome su periodična menstrualna krvarenja. U trudnoći potrebe za željezom rastu 2 – 3 puta radi sinteze hemoglobina, određenih enzima i rasta fetusa, što dovodi do mobilizacije uskladištenog željeza, ako ono postoji⁷. Stoga će značajan udio trudnica koje ne koriste supstituciju preparatima željeza imati značajan pad koncentracije hemoglobina i hematokrita ispod razine normalnih vrijednosti (tablica 1).

Koagulacijski sustav

Normalan koagulacijski sustav je dinamičan i složen sustav regulacije koagulacije i fibrinolize, a čine ga uravnotežen odnos prokoagulantnih i antikoagulantnih faktora, fibrinolitičkih i adhezivnih proteina, trombocita i vaskularnog endotela^{8,9}.

U trudnoći nastupaju veće promjene u hemostazi, smanjuje se količina antikoagulantnih faktora i fibrinolitička aktivnost, što rezultira hiperkoagulabilnim stanjem. Takve promjene potrebne su da bi omogućile normalnu implantaciju i rast posteljice, te zaštitile majku od prekomjernog krvarenja u trenutku njezina ljuštenja u porodu^{10,11}. Prokoagulantni efekt u trudnoći izražen je porastom vrijednosti koagulacijskih faktora: II, VII, VIII, IX, X, XII i fibrinogena od 20 do 200 %, kao i vrijednosti razgradnog produkta fibrinogena: D-dimera¹²⁻¹⁵. Sličan prokoagulacijski učinak imaju estrogensko-progesteronski preparati (osobito kontraceptivi)

koji zbog estrogenske komponente povećavaju rizik duboke venske tromboze 3 – 4 puta. Za razliku od njih, trudnoća uzrokuje 6 puta veći rizik duboke venske tromboze. Unatoč tom prokoagulantnom efektu (koji je još jače izražen u blizanačkim trudnoćama) očekivana incidencija duboke venske tromboze razmjerno je niska uzme li se u obzir koliko su promijenjene vrijednosti pojedinih faktora koagulacije.

Nasljedni i stečeni poremećaji zgrušavanja krvi, poznati kao trombofilije, a čiji su uzroci nedostatne aktivnosti pojedinih faktora koagulacije, upravo se najčešće otkrivaju za vrijeme trudnoće jer rizik incidencije tromboze u takvim trudnoćama raste višestruko. Osim toga, trudnice s trombofilijom češće imaju spontane pobačaje.

Povišene vrijednosti D-dimera koje su u praksi jedan od prvih laboratorijskih pokazatelja tromboembolijskih incidenata, u trudnoći nisu pouzdan parametar fibrinolitičke aktivnosti. Stoga su potrebne daljnje studije koje će razjasniti kliničku korist odabrane gornje granične vrijednosti D-dimera u trudnoći¹⁶⁻¹⁸. Suprotno tome, vrijednosti proteina C, antitrombina i faktora V tijekom trudnoće ostaju gotovo nepromijenjene, dok vrijednosti proteina S opadaju^{19,20}.

Srednja vrijednost broja trombocita tijekom normalne trudnoće lagano opada, no ostaje unutar referentnih vrijednosti za netrudne žene. Kod 5 – 10 % trudnica u terminu, vrijednosti broja trombocita i bez patološke osnove spustit će se i na 100 – 150 $\times 10^9/l$. Takvoj pojavi pridodan je naziv asimptomatska trombocitopenija u trudnoći^{5,6,21,22}. Razlog pada broja trombocita je kombi-

Tablica 2. Referentni intervali nekih koagulacijskih parametara u trudnoći

Laboratorijski parametar	R.I. za netrudne Ž > 18. god. ³	R. I. za netrudne Ž > 18. god. ⁴	Prvi trimestar ⁴	Drugi trimestar ⁴	Treći trimestar ⁴
D-dimer (ug/ml)	ovisno o reagensu	0,22 – 0,74	0,05 – 0,95	0,32 – 1,29	0,13 – 1,7
Fibrinogen (g/L)	1,8 – 3,5	2,33 – 4,96	2,44 – 5,10	2,91 – 5,38	3,01 – 6,96
Antitrombin III (%)	85 – 137	70 – 130	89 – 114	88 – 112	82 – 116
INR	/	0.9 – 1.04	0.86 – 1.08	0.83 – 1.02	0.80 – 1.09
APTV (s)	/	26.3 – 39.4	23.0 – 38.9	22.9 – 38.1	22.6 – 35.0
PV (s)	/	12.7 – 15.4	9.7 – 13.5	9.5 – 13.4	9.6 – 12.9
Faktor V (%)	62 – 150	50 – 150	75 – 95	72 – 96	60 – 88
Faktor VII (%)	67 – 143	50 – 150	100 – 146	95 – 153	149 – 211
Faktor VIII (%)	50 – 149	50 – 150	90 – 210	97 – 312	143 – 353
Faktor IX (%)	55 – 163	50 – 150	103 – 172	154 – 217	164 – 235
Faktor XI (%)	67 – 127	50 – 150	80 – 127	82 – 144	65 – 123
Faktor XII (%)	49 – 141	50 – 150	78 – 124	90 – 151	129 – 194
Protein C (%) akt	65 – 145	70 – 130	78 – 121	83 – 133	67 – 135
Protein S (%) akt	70 – 140	65 – 140	57 – 95	42 – 68	16 – 42

nacija hemodilucije i povećane potrošnje trombocita, zbog čega se opaža veći udio mlađih i krupnijih trombocita.

Unatoč promjenama vrijednosti opisanih koagulacijskih parametara, vrijeme krvarenja (VK) ostaje nepromijenjeno, dok se aktivirano parcijalno trombotoplastinsko vrijeme (aPTV) i protrombinsko vrijeme (PV) skraćuju⁹ (tablica 2).

IMUNOLOŠKI SUSTAV

Trudnoća uzrokuje niz imunoloških promjena koje omogućuju fetusu da ga majka prihvati, pri čemu ne dolazi do generalizirane imunosupresije, već prilagodbe imunološkog homeostatskog profila. Prevencija imunološkog odbacivanja temelji se na lokalnoj imunološkoj prilagodbi, zbog čega je moguća uspješna koegzistencija majke i fetusa koji predstavlja ekspresiju i majčinih i očevih gena. Prevencija takvog odbacivanja zahtijeva suprimiranje staničnog, odnosno citotoksičnog odgovora koji se očituje padom broja Th1 i NK stanica. Također, takva supresija staničnog odgovora objašnjava remisije autoimunih bolesti u trudnoći kao što su reumatoidni artritis, multipla skleroza i autoimuni tireoiditis. Za razliku od citotoksične supresije, humoralna aktivnost majčinog imuniteta u trudnoći postaje jače izražena. Naime, ona je ta koja štiti majku od infekcija, ali i omogućuje fetusu uspješnu placentaciju. Jačanje humoralne aktivnosti izraženo je porastom broja Th2 stanica te imunoglobulina A, M i G klase. Ipak, zahvalju-

jući hemodilucijskom učinku, njihove vrijednosti u laboratorijskim nalazima ostaju iste⁵.

U trudnoći raste broj leukocita u krvi zahvaljujući selektivnoj granulocitopoezi u koštanoj srži. Porast broja segmentiranih neutrofila i granulocita rezultira u nalazima tzv. „skretanjem ulijevo”^{21,23}. Razlog takve leukocitoze nije jasan, premda se može pretpostaviti da je veći broj leukocita u trudnoći sastavni dio povećane aktivnosti imunološkog sustava. Nadalje, smatra se da povišene koncentracije estrogena i kortizola imaju učinak na tu pojavu⁵ (tablica 1).

Mnoštvo istraživanja dokazalo je da fetus potiče u majke imunostresogenu reakciju zbog koje dolazi do porasta srednjih vrijednosti reaktanta akutne faze upale, C-reaktivnog proteina (CRP), te brzine sedimentacije eritocita (SE). CRP je protein čija se vrijednost u kratkom periodu može uvećati i za 1000 puta u prisutnosti upale. U kliničkom radu koristan je pokazatelj subkliničkih infekcija u trudnoći i prijetućih prijevremenih poroda. Zato je bitno poznavati graničnu, ali i normalno povišenu vrijednost CRP-a u pojedinom trimestru trudnoće, kako bi se prevenirala nepotrebna daljnja obrada sasvim urednih trudnoća. Očekivani porast SE-a u trudnoći posljedica je porasta vrijednosti proteina u plazmi i fibrinogena. Zaključno, srednje i vršne vrijednosti biljega upale (L, CRP, SE) rastu do termina porođaja, što je bitno poznavati u kliničkom radu, kako zbog pogrešne interpretacije laboratorijskih rezultata ne

bi došlo do nepotrebnih obrada i pogrešaka u liječenju trudnica⁵ (tablica 1, 3).

GASTROINTESTINALNI SUSTAV

Progesteronski učinak relaksacije na glatku muskulaturu gastrointestinalnog sustava uzrokuje njegov smanjeni motilitet, što se očituje povećanom incidencijom gastrointestinalnog refluksa, osjećajem nadutosti i opstipacije.

Iako jetra u trudnoći veličinom ostaje ista, njezin metabolizam raste, pri čemu se vrijednosti pojedinih laboratorijskih parametara vezanih za jetrenu funkciju mijenjaju. Serumske vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST), alanin aminotransferaze (ALT), gama-glutamil transferaze (GGT), laktat dehidrogenaze (LDH) te bilirubina neznatno opadaju u odnosu na opću populaciju, dok koncentracija alkalne fosfataze dramatično raste 2 do 4 puta, i to zahvaljujući porastu izoenzima: placentalne i koštane alkalne fosfataze, ali ne i jetrene^{24,25}. U slučaju potrebe za razlikovanjem tih triju parametara, odnosno sumnje na značajnu intrahepatalnu kolestazu, potrebno je odrediti frakcije pojedinih izoenzima⁵. Iako ukupni albumin u trudnoći raste, serumske vrijednosti albumina, a tako i ukupnih proteina, opadaju zbog efekta hemodilucije²⁶.

Povišene razine progesterona relaksiraju glatku muskulaturu žučnog mjehura i bilijarni sustav, što dovodi do dilatacije i smanjene kontraktilnosti⁵. Iz tog će razloga vjerojatnost intrahepatalne kolestaze i nastanka kamenaca te pojava akutnog kolecistitisa u trudnoći biti češći. Isto tako vrijednosti žučnih kiselina rastu do samog termina zbog opisane staze^{27,28} (tablica 3).

MOKRAĆNI SUSTAV

U normalnoj trudnoći cjelokupni mokraćni sustav karakteriziran je dilatacijom koju ponajviše uzrokuje porast vrijednosti progesterona i pritisak povećanog uterusa. Porastom sistemskog arterijskog protoka – koji prati sniženi sistemski vaskularni otpor – raste i bubrežni krvožilni protok, što rezultira povećanom glomerularnom filtracijom (GF) koja već početkom drugog trimestra raste za 50 %. Posljedica tih promjena je karakteristična fiziološka urinarna urgencija u trudnoći. Položaj tijela trudnice u kasnoj trudnoći može imati velik učinak, kako na sistemski tlak, tako i na glomerularnu filtraciju. Primjerice, ležanje na lijevom boku može bitno povećati mokraćni protok i ekskreciju natrija. Povećana glomerularna filtracija u trudnoći uzrokuje povećanje klirensa kreatinina za 30 %, te posljedično

Tablica 3. Referentni intervali nekih biokemijskih parametara u trudnoći

Laboratorijski parametar	R. I. za netrudne Ž > 18. god. ³	R. I. za netrudne Ž > 18. god. ⁴	Prvi trimestar ⁴	Drugi trimestar ⁴	Treći trimestar ⁴
CRP (mg/L)	0,0 – 5,0	0,2 – 3,0	nema podataka	0,4 – 20,3	0,4 – 8,1
AST (U/L)	8 – 30	12 – 38	3 – 23	3 – 33	4 – 32
ALT (U/L)	10 – 36	7 – 41	3 – 30	2 – 33	2 – 25
GGT (U/L)	9 – 35	9 – 58	2 – 23	4 – 22	3 – 26
ALP (U/L)	54 – 119	33 – 96	17 – 88	25 – 126	38 – 229
LD (U/L)	< 241	115 – 221	78 – 433	80 – 447	82 – 524
Lipaza (U/L)	13 – 60	3 – 43	21 – 76	26 – 100	41 – 112
Amilaza (U/L)	23 – 91	20 – 96	24 – 83	16 – 73	15 – 81
Bilirubin, ukupni (umol/L)	3 – 20	0 – 17	4 – 16	3 – 13	3 – 14
Kreatinin (umol/L)	63 – 107	65 – 101	52 – 68	44 – 64	55 – 73
Urea (mmol/L)	2,8 – 8,3	2,5 – 7,5	2,8 – 4,2	2,5 – 4,1	2,4 – 3,8
Žučne kiseline (umol/L)	/	0,3 – 4,8	0 – 4,9	0 – 9,1	0 – 11,3
Natrij (mmol/L)	137 – 146	136 – 46	133 – 148	129 – 148	130 – 148
Kalij (mmol/L)	3,9 – 5,1	3,5 – 5,0	3,6 – 5,0	3,3 – 5,0	3,3 – 5,1
Albumin (g/L)	40,6 – 51,4	41 – 53	31 – 51	26 – 45	23 – 42
Proteini u 24 h mokraći (g/dU)	< 0,140	< 0,150	0,019 – 0,140	0,047 – 0,186	0,046 – 0,185
Klir. kreatinina (ml/min)	78 – 126	91 – 130	69 – 140	55 – 136	50 – 166

pad serumskih vrijednosti kreatinina i ureje^{5,6,29}. Promjene glomerularne filtracije najkorisnije je pratiti kretanjem vrijednosti serumskog kreatinina, jer će već mali porast kreatinina u serumu upućivati na značajnu redukciju glomerularne filtracije (tablica 3).

Interpretacija kvantitativnih i kvalitativnih analiza mokraće također se bitno mijenja u trudnoći. Pojava glukozurije ne smatra se klinički značajnom u trudnoći, iako njezinom pojavom treba isključiti mogućnost gestacijskog dijabetesa. Ona je odraz pojačanog GF-a i sniženog resorptivnog tubularnog potencijala. Ekskrecija proteina u urinu povećava se porastom gestacijske dobi i u trećem trimestru iznosi 180 – 200 mg/dan. Mikroskopska hematurija bez prisustva proteinurije, bubrežnog oštećenja i infekcije također nije tako rijetka, te se pripisuje krvarenju iz venula u opisanom dilatiranom bubrežnom sustavu^{2,5,6,26}.

ENDOKRINOLOŠKI SUSTAV

Fiziološke procese u organizmu trudnice prate i značajne promjene u hormonalnoj regulaciji. Naime, hormoni hipotalamusa, hipofize, ovarija, paratiroidne i adrenalne žlijezde i štitnjače izlučuju se tijekom trudnoće u koncentracijama koje se razlikuju od negravidnog stanja⁴. Primjerice, u fiziološkoj trudnoći dolazi do pojave inzulinske hipersekrecije, zbog čega će vrijednosti koncentracije glukoze natašte biti 10 – 20 % niže. Kako je metabolizam ugljikohidrata u trudnoći primarno usmjeren na dostatnu opskrbu fetusa glukozom, u stanju gladovanja izvor energije za majku postaju ketoni, slobodne masne kiseline i glicerol. Osim povišenih vrijednosti inzulina u krvi, karakteristična je i pojava majčine periferne inzulinske rezistencije koja je uzrok prolaznih postprandijalnih hiperglikemija. Takve hiperglikemije izravno se odražavaju na metabolizam i rast fetusa.

U praksi, osim izvođenja testa opterećenja glukozom, većinom se kod trudnica analiziraju hormoni štitnjače, jer manji broj žena i prije trudnoće ima laboratorijske parametre izvan granica normale, a neke od njih već koriste preparate tireoidnih hormona ili njihove antagoniste. Štitnjača u trudnoći povisuje produkciju svojih hormona za 40 – 100 %. Povećane potrebe za proizvodnjom hormona, nutrijcijski deficit, kao i povećana eks-

krecija joda uzrokuju relativnu deficijenciju zbog koje nastaje glandularna hipertrofija. Produkcija u jetri tiroksin vezujućeg proteina (TBG) povećava se, što uzrokuje i porast razine tiroksina (T4) i trijodtironina (T3). Serumske koncentracije tireotropina (TSH) mogu lagano pasti u prvom tromjesečju, nakon čega se vraćaju na prijašnju vrijednost do kraja trudnoće. Vrijednosti slobodnog T4 imaju izražen lagani porast u prvom tromjesečju, koji paralelno prati porast β podjedinice korionskog gonadotropina (β -HCG), a zatim se vraćaju na normalne ili minimalno niže vrijednosti do kraja trudnoće. Ukupni T3 raste do 18. tjedna i na tim vrijednostima ostaje do kraja trudnoće.

Hiperemeza u trudnoći može se u približno 60 % slučajeva objasniti kao posljedica visokih vrijednosti T4 i suprimiranog TSH-a u prvom tromjesečju. Ta biokemijska hipertireoza odraz je visokih vrijednosti β -HCG-a, koji ima intrizičnu tireotropnu aktivnost zbog strukturalne sličnosti sa TSH-om. Bitno je pripaziti da se normalna supresija TSH-a i povišena vrijednost fT4, koje se javljaju u prvom trimestru trudnoće, ne okarakteriziraju kao subklinička hipertireoza^{5,30}.

ZAKLJUČAK

Zbog značajne razlike između vrijednosti laboratorijskih parametara kod negravidnih žena i onih u trudnoći, potrebna je sasvim drugačija interpretacija referentnih intervala koji moraju biti specifični za trudnoću.

Premda su u do sada provedenim studijama utvrđena značajna odstupanja pojedinih laboratorijskih parametara u trudnoći, raspon njihovih promjena i točne referentne vrijednosti još nisu jednoznačno utvrđene. Razlog leži u složenosti postupka utvrđivanja referentnih intervala za bilo koji laboratorijski parametar. Pri tome je značajna i različitost upotrebljivanih metoda, reagensa, metodologija istraživanja (npr. u pogledu gestacijske dobi), te različitosti koje proizlaze iz istraživanja u različitim etničkim skupinama i na različitim geografskim područjima. Stoga bi bilo vrlo važno provesti istraživanje u našoj populaciji trudnica kojim bi se utvrdile normalne vrijednosti osnovnih laboratorijskih parametara.

Opstetričari, ali i liječnici ostalih specijalnosti koji skrbe o trudnicama, trebaju razumjeti fiziološki

mehanizam prilagodbe ženskog organizma na trudnoću, kako ne bi pogriješili u interpretaciji vrijednosti laboratorijskih parametara. Ispravnom interpretacijom laboratorijskih nalaza može se izbjeći nepotrebno liječenje zdravih trudnica, ali i previd patoloških stanja u trudnoći.

Na temelju svega navedenog može se zaključiti da bi zdravstvene ustanove koje skrbe o trudnicama trebale uključiti predložene literaturne vrijednosti laboratorijskih parametara u popis referentnih intervala specifičnih za trudnoću.

LITERATURA

- Larsson A, Palm M, Hansson LO, Axelsson O. Reference values for clinical chemistry tests during normal pregnancy. *BJOG* 2008;115:874-81.
- Van Buul EJA, Steegers EAP, Jongsma HW, Eskes TKAB, Thomas CMG, Hein PR. Haematological and biochemical profile of uncomplicated pregnancy in nulliparous women; a longitudinal study. *Neth J Med* 1995;46:73-85.
- Obavijesti [internet]. Zagreb: Hrvatska komora medicinskih biokemičara. c2010 [cited 2013 Sept 14]. Available from: <http://www.hkmb.hr/obavijesti/obavijesti-index.html>.
- Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. A reference table of normal laboratory values in uncomplicated pregnancies. In: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom S, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY (eds). *Williams Obstetrics*. 23th Edition. New York NY: McGraw-Hill, 2010;1259-64.
- Maternal Physiology. In: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom S, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY (eds). *Williams Obstetrics*. 23th Edition. New York NY: McGraw-Hill, 2010;107-35.
- Belfort M, Saade G, Foley M, Phelan J, Dildy G. *Critical care obstetrics*. 5th Edition. Oxford: Wiley-Blackwell, 2010;11-53.
- Walsh T, O'Broin SD, Cooley S, Donnelly J, Kennedy J, Harrison RF et al. Laboratory assesment of iron status in pregnancy. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:1225-30.
- Miller CH. Laboratory tests for diagnosis of thrombotic disorders. *Clinical obstetrics and gynecology* 2006;49:844-9.
- Thornton P, Douglas J. Coagulation in pregnancy. *Best practice&Research clinical obstetrics and gynaecology* 2010;24:339-52.
- Clark P. Changes of hemostasis variables during pregnancy. *Semin Vasc Med* 2003;3:13-24.
- Deitcher SR, Gardner JF. Physiologic changes in coagulation and fibrinolysis during normal pregnancy. *Clin Liver Dis* 1999;3:83-96.
- Szecsí PB, Jørgensen M, Klajnbard A, Andersen MR, Collov NP, Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thromb Haemost* 2010;103:718-27.
- Uchikova E, Milchev N, Markova D, Batashki I, Gūrova A. Changes in the subsystems of haemostasis during normal pregnancy. *Akush Ginekol (Sofia)* 2007;46:3-7.
- Chen H, Zhou L, Meng L, Liu M, Tan J, Gao L et al. Coagulation and prothrombotic state parameters: a clinical analysis during early pregnancy. *Ir J Med Sci* 2011;180:813-7.
- Borrelli AL, De Lucia D, Bernacchi M, Napolitano M, Di Domenico A, Felicetti M et al. Haemocoagulative modifications correlated with pregnancy. *Minerva Ginecol* 2006;58:315-22.
- Nishii A, Noda Y, Nemoto R, Ushiro K, Ohno T, Mochizuki Y et al. Evaluation of D-dimer during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35:689-93.
- Paniccia R, Prisco D, Bandinelli B, Fedi S, Giusti B, Pepe G et al. Plasma and serum levels of D-dimer and their correlations with other hemostatic parameters in pregnancy. *Thromb Res* 2002;105:257-62.
- Kline JA, Williams GW, Hernandez-Nino J. D-dimer concentrations in normal pregnancy: new diagnostic thresholds are needed. *Clin Chem* 2005;51:825-9.
- Bellart J, Gilabert R, Fontcuberta J, Borrell M, Miralles RM, Cabero L. Fibrinolysis changes in normal pregnancy. *J Perinat Med* 1997;25:368-72.
- Oruç S, Saruç M, Koyuncu FM, Ozdemir E. Changes in the plasma activities of protein C and protein S during pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000;40:448-50.
- Karim SA, Khurshid M, Rizvi JH, Jafarey SN, Rizwana I. Platelets and leucocyte counts in pregnancy. *J Pak Med Assoc* 1992;42:86-7.
- Rodgers GM. Overview of platelet physiology and laboratory evaluation of platelet function. *Clinical obstetrics and gynecology* 1999;42:349-59.
- Lurie S, Rahamim E, Piper I, Golan A, Sadan O. Total and differential leukocyte counts percentiles in normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;136:16-9.
- Jamjute P, Ahmad A, Ghosh T, Banfield P. Liver function test and pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22:274-83.
- Balloch AJ, Cauchi MN. Reference ranges for haematology parameters in pregnancy derived from patient populations. *Clin Lab Haematol* 1993;15:7-14.
- Higby K, Suiter CR, Phelps JY, Siler-Khodr T, Langer O. Normal values of urinary albumin and total protein excretion during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:984-9.
- Smolarczyk R, Romejko E, Wójcicka-Jagodźińska J, Czajkowski K, Teliga-Czajkowska J, Piekarski P. Bile acids in blood serum of women during normal pregnancy, early puerperium and in the neonate. *Ginekol Pol* 1996;67:443-6.
- Carter J. Serum bile acids in normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:540-3.
- Elsheikh A, Creatsas G, Mastorakos G, Milingos S, Loutradis D, Michalakis S. The renin-aldosterone system during normal and hypertensive pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2001;264:182-5.
- Gilbert RM, Hadlow NC, Walsh JP, Fletcher SJ, Brown SJ, Stuckey BG et al. Assessment of thyroid function during pregnancy: first-trimester (weeks 9-13) reference intervals derived from Western Australian women. *Med J Aust* 2008;189:250-3.