

UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË

FAKULTETI I MJEKËSISË

DEPARTAMENTI OBSTETRIKË-GJINEKOLOGJI

TIRANË

OUTCOME- I AMTAR DHE PERINATAL NË GRATË SHTATZËNA ME PREEKLAMPSI TË FORMËS SË RËNDË

Për marrjen e Gradës Shkencore

“DOKTOR I SHKENCAVE MJEKËSORE”

Përgatiti | Dr. ERISEIDA NDONI
| *Shërbimi i Obstetrikë-Gjinekologjisë*

Udhëheqës shkencor | Prof. Asc. MIRELA MINO (RISTA)
Specialiteti | Obstetrikë-Gjinekologji

Tiranë, 2022

UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË
FAKULTETI I MJEKËSISË

DOKTORATURË

**OUTCOME- I AMTAR DHE PERINATAL NË GRATË
SHTATZËNA ME PREEKLAMPSI TË FORMËS SË RËNDË**

PARAQITUR PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE
“DOKTOR I SHKENCAVE MJEKËSORE”

DISERTANTI: ERISEIDA NDONI
UDHËHEQËS SHKENCOR: PROF. DR. ORION GLIOZHENI

MBROHET MË DATË...../...../.....

PËRPARA KOMISIONIT

1. Prof. Astrit Bimbashi

Kryetar

2. Prof. Rubena Moisiu

Anëtar (oponent)

3. Prof. Gjergj Theodhosi

Anëtar

4. Prof. Alma Idrizi

Anëtar

5. Prof. Mira Kola

Anëtar

Përmbajtja	Fq
1. Hyrje dhe konsiderata të përgjithshme	9
2. Këndvështrimi historik	10
2.1 Antikiteti	10
2.2 Mesjeta	11
2.3 Rilindja	11
2.4 Shekulli 18-të	13
2.5 Shekulli 19-të	14
2.6 Shekulli 20-të	16
2.7 Shekulli 21-të	17
3. Fiziopatologjia e preeklampsisë	19
3.1 Stadi 1 i preeklampsisë	19
3.1.1 Të dhëna klinike	19
3.1.2 Mekanizmat	21
3.2 Stadi 2 i preeklampsisë	22
3.2.1 Ndryshimet patologjike dhe fiziopatologjike	22
3.2.2 Ndërveprimet amtaro-fetale-placentare në preeklampsi	24
3.3 Lidhja midis Stadit 1 dhe 2	25
3.4 Preeklampsia e hershme vs preeklampsia e vonshme	27
3.5 Implikimet klinike	29
3.6 Konsiderata fetale	30
4. Incidenca	30
4.1 Faktorët e riskut	31
4.1.1 Faktorët gjenetikë	31
4.1.2 Mosha dhe pariteti	31
4.1.3 Faktorët e shtatzënisë	31
4.1.4 Sëmundjet pre-ekzistuese	32
4.1.5 Faktori atëror dhe ekspozimi ndaj spermës	32
4.1.6 Faktorë të ndryshëm	33
4.1.7 Duhanpirja	34
4.2 Komplikacionet amtare të preeklampsisë	34
4.3 Komplikacionet perinatale të preeklampsisë	34
4.4 Rekurenca në shtatzënitë pasuese	35

4.5 Eklampsia	35
4.6 Pasojat afatgjata	36
5. Klasifikimi i sëmundjeve hipertensive të shtatzënisë	37
Tiparet e preeklampsisë	37
6. Kriteret diagnostike	38
Kriteret për preeklampsinë e formës së rëndë.	38
7. Protokollet e menaxhimit	39
STUDIMI	42
8. Qëllimi i studimit	42
9. Materiali dhe metoda	43
9.1 Menaxhimi i të dhënave	45
10. Përpunimi statistikor	45
11. Rezultatet	46
11.1 Incidenca e preeklampsisë në SUOGJ “Koço Gliozheni”	46
11.2 Shpërndarja e incidencës së preeklampsisë sipas moshës së shtatzënisë	48
11.3 Shpërndarja e incidencës së preeklampsisë sipas moshës së pacienteve	49
11.4 Faktorët e riskut në preeklampsi	51
11.5 Përfundimi amtar	55
11.5.1 Vdekshmëria amtare	55
11.5.2 Komplikacionet amtare madhore	55
11.5.3 Mënyra e lindjes	56
11.6 Përfundimi perinatal	58
11.6.1 Vdekshmëria perinatale	58
11.6.2 Prematuriteti	60
11.6.3 Pranimi në NICU	60
11.6.4 Komplikacione të tjera të lidhura me prematuritetin	61
11.6.5 Kufizimi i rritjes fetale	61
12. Diskutime	63
13. Konkluzione	67
14. Rekomandime	68
15. Bibliografia	70

Shkurtime

ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists (Kolegji Amerikan i Obstetërve dhe Gjinekologëve)</i>
AJOG	<i>American Journal of Obstetricians and Gynecologists (Revista Amerikane e Obstetërve dhe Gjinekologëve)</i>
AFI	<i>Amniotic Fluid Index (Indeksi i likidit amniotik)</i>
AT	<i>Amniotomia</i>
AVC	<i>Aksidenti Vaskular Cerebral</i>
BMI	<i>Body Mass Index (Indeksi i Masës Trupore)</i>
BJOG	<i>British Journal of Obstetrics and Gynaecology (Revista Britanike e Obstetrikës dhe Gjinekologjisë)</i>
DM	<i>Diabet melitus</i>
DMF	<i>Dita e parë e menstruacioneve të fundit</i>
Fc	<i>Frekuenca kardiake</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration (Administrimi i ushqimit dhe medikamenteve)</i>
FMU	<i>Feto Morto in Utero</i>
HELLP	<i>Hemolysis, Elevated liver, Low platelets</i>
HTA	<i>Hipertensioni arterial</i>
ICU	<i>Intensive Care Unit (Njësia e kujdesit intensiv)</i>
IM	<i>Intramuskulare</i>
IUGR	<i>Intrauterine Growth Restriction (Kufizimi i rritjes fetale)</i>
IV	<i>Intravenoze</i>
KU	<i>Kontraksionet Uterine</i>
LPK	<i>Lindja Para Kohe</i>
LV	<i>Lindja vaginale</i>
MF	<i>Menstruacionet e Fundit</i>
MSH	<i>Mosha e Shtatzënisë</i>
NICU	<i>Neonatal Intensive Care Unit (Njësia e kujdesit intensiv neonatal)</i>
NST	<i>Non Stres Testi</i>
NMLA	<i>Ngjyrimi mekonial i likidit amnial</i>
OBSH	<i>Organizata Botërore e Shëndetësisë</i>
PB	<i>Profili Biofizik</i>
PE	<i>Preeklampsia</i>

RCT	<i>Randomised Controlled Trial</i> (Studim i kontrolluar me përzgjedhje rastësore të mostrës së studimit)
RPM	<i>Ruptura e parakohshme e membranave</i>
RhPM	<i>Ruptura e hershme e parakohshme e membranave</i>
SAM	<i>Sindromi i Aspirimit Mekonial</i>
SC	<i>Sectio Cesarea</i>
SHBA	<i>Shtetet e Bashkuara të Amerikës</i>
SGA	<i>Small for Gestational Age (I vogël për moshën e shtatzënisë)</i>
ST	<i>Stres Test</i>
TA	<i>Tensioni arterial</i>
IU	<i>International Unit (Njësi Internacionale)</i>

ABSTRAKTI

Hyrje: Preeklampsia (PE) formë e rëndë është një çrregullim multisistemik i shtatzënisë me një incidencë në rritje, si edhe një nga shkaqet kryesore të sëmundshmërisë dhe vdekshmërisë amtare dhe perinatale në mbarë botën.

Qëllimi i studimit: Të evidentojë faktorët e riskut të lidhur me PE formë e rëndë, dhe të vlerësojë komplikacionet madhore amtare dhe perinatale të lidhura me këtë patologji.

Materiali dhe metoda: Në studim u morën 743 raste me PE nga të cilat 154 raste plotësonin kriteret për PE formë e rëndë. Variablat që u analizuan ishin mosha amtare, pariteti, mosha e shtatzënisë, anamneza obstetrikale, sëmundjet amtare akute ose kronike, mënyra e lindjes, komplikacionet amtare (eklampsia, sindromi HELLP, distako placentë, insuficienca renale, edema pulmonare, aksidenti vaskular cerebral) si dhe komplikacionet perinatale (FMU, vdekshmëria neonatale, prematuriteti, shtrimi në NICU, SDR, nevoja për asistencë respiratore, IUGR/SGA).

Rezultatet: Faktorë risku për PE formë e rëndë ishin preeklampsia në shtatzëninë e mëparshme [RR 4.52; 95% CI 2.24-9.12; $p < 0.0001$], sëmundjet preekzistuese si HTA preekzistues [RR 2.98; 95% CI 1.19-7.41; $p = 0.0135$], diabet mellitus [RR 2.32; 95% CI 1.01-5.38; $p = 0.0437$], sëmundjet renale kronike [RR 1.74; 95% CI 0.51-5.91; $p = 0.05076$], shtatzënitë multiple [RR 2.39; 95% CI 0.98-5.82; $p = 0.0474$], etj. Komplikacione amtare të PE formë e rëndë ishin eklampsia (7.1%) sindromi HELLP (11%), edema pulmonare (1.3%), aksidenti vaskular cerebral (1.9%) dhe insuficienca renale (2.6%), distako placentae (7.8%). Mënyra e lindjes me operacion cezarian ishte disa herë më e lartë në grupin me PE formë e rëndë (77% vs 29%). Gjithashtu përqindja e vdekshmërisë dhe sëmundshmërisë perinatale ishte disa herë më e lartë në rastet me PE formë e rëndë: FMU [OR 23.3; 95% CI 5.4-100.5; $p < 0.0001$]; shtrimi në NICU [OR 53.5; 95% CI 28.5-100.4; $p < 0.0001$]; vdekshmëria neonatale [OR 17.7; 95% CI 5.2-60.3; $p < 0.0001$], IUGR/SGA [OR 23.7; 95% CI 12.9-43.4; $p < 0.0001$].

Konkluzioni: Komplikacionet amtare dhe perinatale të PE formë e rëndë rezultuan shumë herë më të larta krahasuar me ato të grupit të kontrollit për të njëjtën periudhë kohore. Implementimi i screeningut të tremujorit e parë për preeklampsinë në evidentimin e rasteve me risk të lartë dhe trajtimi me dozë të ulët Aspirine rekomandohet për reduktimin e incidencës dhe komplikacioneve të preeklampsisë së hershme ku edhe përqindja e PE formë e rëndë është më e lartë.

Fjalët kyçe: preeklampsia formë e rëndë, komplikacione amtare, komplikacione perinatale.

ABSTRACT

Background: Severe preeclampsia (PE) is a multisystem disorder of pregnancy with an increasing incidence, and also it is one of the leading causes of maternal and perinatal morbidity and mortality worldwide.

The aim of the study: To identify the risk factors associated with severe PE, and to evaluate the major maternal and perinatal complications associated with this pathology.

Material and method: In the study were included 743 cases of PE, of which 154 cases met the criteria for severe PE. The analyzed variables were maternal age, parity, gestational age, obstetrical history, acute or chronic medical conditions, mode of delivery, maternal complications (eclampsia, HELLP syndrome, placental abruption, renal failure, pulmonary edema, cerebrovascular accident) and perinatal complications (IUFD, neonatal mortality, prematurity, admission to NICU, RDS, need for respiratory assistance, IUGR/SGA).

Results: Risk factors for severe PE were preeclampsia in the previous pregnancy [RR 4.52; 95% CI 2.24-9.12; $p<0.0001$] and pre-existing medical conditions such as chronic HTN [RR 2.98; 95% CI 1.19-7.41; $p=0.0135$], diabetes mellitus [RR 2.32; 95% CI 1.01-5.38; $p=0.0437$], chronic renal diseases [RR 1.74; 95% CI 0.51-5.91; $p=0.5076$], multiple pregnancies [RR 2.39; 95% CI 0.98-5.82; $p=0.0474$] etc. Maternal complications of severe PE were eclampsia (7.1%), HELLP syndrome (11%), pulmonary edema (1.3%), cerebral vascular accident (1.9%) and renal failure (2.6%), placental abruption (7.8%). The mode of delivery by caesarean section was several times higher in the group with severe PE (77% vs 29%). Also, the rate of perinatal mortality and morbidity was several times higher in the cases with severe PE: FMU [OR 23.3; 95% CI 5.4-100.5; $p<0.0001$]; admission to NICU [OR 53.5; 95% CI 28.5-100.4; $p<0.0001$]; neonatal mortality [OR 17.7; 95% CI 5.2-60.3; $p<0.0001$], IUGR/SGA [OR 23.7; 95% CI 12.9-43.4; $p<0.0001$].

Conclusion: Maternal and perinatal complications of severe PE were many times higher compared to those of the control group for the same period of time. The implementation of the first trimester screening for preeclampsia to identify high-risk cases and treatment of these cases with low-dose Aspirin is recommended in reducing the rates and complications of early preeclampsia, where the rate of severe PE is higher.

Key words: severe preeclampsia, maternal complications, perinatal complications.

HYRJE DHE KONSIDERATA TË PËRGJITHSHME

Preeklampsia është një çrregullim hipertensiv multi-sistemik i shtatzënisë që manifestohet me hipertension dhe proteinuri me ose pa simptomat shoqëruese si rezultatet jonormale të testeve laboratorike amtare, kufizimi i rritjes intrauterine ose reduktimi i volumit të likidit amnial. Ajo përbën një nga shkaqet kryesore të sëmundshmërisë dhe vdekshmërisë amtare, fetale dhe neonatale [1]. Bazuar në rezultatet e një meta-analize, incidenca globale e preeklampsisë është 4.6% dhe varion midis regjioneve të ndryshme, si 1.0% në Mesdhe dhe 5.6% në Afrikë [2]. Ndërkohë që incidenca e preeklampsisë formë e rëndë varion nga 0.6-1.2% të shtatzënive në vendet e zhvilluara [3]. Gjithashtu incidenca e çrregullimeve hipertensive të shtatzënisë është rritur me 10.92% në 30 vitet e fundit pavarësisht përparimeve të mjekësisë në diagnostikim, menaxhim dhe trajtim [4].

Edhe në ditët e sotme etiologjia e preeklampsisë mbetet e panjohur, pikërisht për këtë arsye preeklampsia vazhdon të quhet “sëmundja e teorive”. Në erën e praktikës “*evidence-based medicine*”, kujdesi i standartizuar ndaj grave të prekura nga preeklampsia-eklampsia drejtohet nga evidencat më të mira të disponueshme. Pavarësisht strategjive të qëndrueshme evidence-based të menaxhimit, etiologjia e preeklampsisë mbetet e panjohur.

Çrregullimet hipertensive të shtatzënisë vazhdojnë të mbeten një problem madhor për shëndetin e gruas dhe të foshnjës. Gjatë dekadës së fundit, janë bërë shumë studime për të kuptuar fiziopatologjinë e preeklampsisë, si dhe në përmirësimin e trajtimit të kësaj patologjie. Identifikimi dhe menaxhimi i pacienteve me preeklampsi me formë të rëndë vazhdon të mbetet një sfidë për klinikistët.

Studimet e fundit janë të orientuara drejt screeningut dhe trajtimit parandalues të preeklampsisë. Trajtimi konsiston në menaxhimin e shenjave dhe simptomave dhe i vetmi trajtim përfundimtar mbetet lindja. Megjithatë kujdesi prenatal rigoroz me observimin e grave për shenja të preeklampsisë, diagnostikimi i hershëm i preeklampsisë, ndërhyrja në momentin e duhur, dhe përmirësimi i dukshëm i shërbimit të Neonatologjisë kanë bërë që të reduktohen komplikacionet amtare dhe perinatale si dhe të rritet jetueshmëria perinatale.

KËNDVËSHTRIMI HISTORIK

2.1 Antikiteti

Konvulsionet eklamptike puerperale mendohet që njiheshin në Egjiptin, Kinën, Indinë dhe Greqinë e lashtë, duke datuar rreth 4000 vjet më parë [5]. Papirusi Kahun (ose Petrie) që është një nga papiruset mjekësor më të vjetër në Egjipt dhe gjithashtu traktati më i vjetër i njohur i obstetrikës dhe gjinekologjisë (Fig. 1). Në këtë papirus përshkruhen probleme mjekësore si fertiliteti, shtatzënia, kontracepsioni dhe sëmundjet gjinekologjike [6]. Fjala eklampsi vjen nga greqishtja e vjetër “εκλαμψία” që do të thotë ndriçim, që lidhet me mënyrën e menjëhershme dhe të papritur që fillon konvulsioni eklamptik [7]. Eklampsia u përshkrua për herë të parë nga Hipokrati, në Greqinë e lashtë nga fundi i shekullit të 5-të dhe fillimi i shekullit të 4-rt para erës sonë. Megjithatë, ky term përdorej edhe për krizën epileptike, pasi këto dy patologji nuk arrihej të diferencoheshin nga njëra-tjetra në atë kohë. Hipokrati përdori teorinë e katër lëngjeve (gjaku, limfa, bila e bardhë dhe bila e zezë), për të përshkruar shkakun e sëmundjes [8]. Sipas atij sëmundja konsiderohej si prishje e balancës së katër lëngjeve, dhe trajtimet fokusoheshin në ruajtjen e ekuilibrit të këtyre lëngjeve.



Figura 1. Papirusi Mjekësor Kahun, Muzeumi Petrie i Arkeologjisë Egjiptiane

Një tjetër teori është teoria e lagështirës dhe thatësisë që u përdor për të shpjeguar fiziologjinë femërore të sëmundjes. Gratë konsideroheshin të njoma. Meqënëse indet e gruas ishin poroze dhe të buta, ato mund të tërhiqnin më shumë lagështirën duke çuar në një shtim të tepruar të lëngjeve me pasojë sëmundjen [8].

Hipokrati besonte se që një grua të ruante shëndetin dhe ekuilibrin, duhet të ngelej shtatzënë, të kishte laktacion ose menstruacione të rregullta. Ai bazohej mbi besimin se shtatzënia,

laktacioni dhe menstruacionet siguronin mekanizmat për eliminimin e lëngjeve të tepërta. Gjatë shtatzënisë shtohet sasia e gjakut për ushqyerjen e fetusit. Gjatë laktacionit shtohet sasia e gjakut që shkonte në gjinj, ku konvertohet në qumësht dhe eliminohej përmes ushqyerjes me gji. Gjatë menstruacioneve gjaku i tepërt eliminohej përmes fluksit menstrual [9].

Pavarësisht njohurive të kufizuara dhe mungesës së teknologjisë në shkrimet e kësaj periudhe tregohet që preeklampsia njihet si koncept. Në një nga veprat e Hipokratit dëshmohet që dhimbja e kokës e shoqëruar me rëndim të gjendjes dhe konvulsione konsiderohej një gjë e keqe.

2.2 Mesjeta

Gjatë mesjetës progresi mjekësor dhe shkencor u ndal. Kristianizmi pati një ndikim të madh nga shekulli i 5-të në shekullin e 8-të në ndalimin e këtij progresi. Gjatë kësaj periudhe disekimi human (autopsia) u konsiderua blasfemi dhe u ndalua [10]. Trajtimi i sëmundjeve u ndikua shumë nga besimi kristian. Preparatet e përshkruara nga mjekët që prej kohëve më të lashta shpesh zëvendësoheshin nga hajmalitë, mrekullitë apo lutjet [11]. Justiniani, Perandori i Bizantit në shekullin e 6-të mbylli shkollat mjekësore të Athinës dhe Aleksandrisë. Oribasius, Aetius i Amida, dhe Paulus of Aegina, rishkruan punët e mëparshme që tashmë më shumë i përkisnin historisë.

Nga shekulli i 8-të në shekullin e 13-të, mbas rënies së Bizantit, ndikimi kristian filloi të bjerë. Në Europë hapet shkolla e parë mjekësore në Salerno të Italisë [12]. Gjithashtu, filloi të rritej ndikimi i shkollës mjekësore arabe. Gjithësesi, edhe shkolla e Salernos mbështetej në teorinë e likideve të trupit njerëzor. Asgjë më shumë se më parë nuk përmendet në fushën e preeklampsisë, eklampsisë.

2.3 Rilindja

Gjatë Rilindjes pati një progres të ndjeshëm të mjekësisë. Në vitin 1537, Papa Klementi VII dha lejen për të mësuar anatominë nëpërmjet disekimit të trupit të njeriut [13]. Shumë anatomistë dhe artistë të asaj kohe, si Jacopo Berengario da Capri (1460–1530), Nicolaus Massa (1499–1569), Leonardo da Vinci (1452–1519), Andreas Vesalius (1514–1564), dhe Gabriele Falloppio (1523–1562) përshkruan traktin riprodhues femëror. Përshkrimi i parë i tubave dhe ovareve u bë nga Fallopius në librin e tij *Observationes anatomica*. Gjithashtu, ai u mor me studimin e sistemit riprodhues femëror dhe futi termat “placentë” dhe “vaginë” në terminologjinë mjekësore [14].

Gabelchoverus bëri dallimin midis katër tipeve të epilepsive në 1596, ku përfshiheshin epilepsia që shkaktohej nga koka, stomaku, uterus i gravidik, dhe ekstremitetet e ftohta [15]. Në vitin 1619, Johannes Varandaeus përdori herë të parë termin "eklampsia" në traktatin e tij të gjinekologjisë *“Tractatus de affectibus Renum et Vesicae”* [16].

Francois Mauriceau, i lindur në vitin 1637, ishte nga të parët që me shkrimet e tij e bëri obstetrikën një specialitet. Në 1668 ai botoi *“Traité des Maladies des Femmes Grosses et Accouchées”*, një libër që vendosi bazat e obstetrikës si shkencë dhe u përkthye në disa gjuhë (Fig. 2). Ai ishte i pari që përshkroi eklampsinë si patologji. Ai ishte gjithashtu i pari që konstatoi se primiparet ishin më shumë në risk për konvulsione eklamptike se pluriparet [17]. Mauriceau mendonte që konvulsionet ishin pasojë e lohieve jonormale dhe vdekjes fetale intrauterine. Në rastin e frenimit të rrjedhjes së lohieve mund të ndodhnin inflamacioni, dhimbjet e kokës, konvulsionet, asfiksia dhe vdekja. Në rastin e vdekjes fetale intrauterine, një fetus i mbetur i vdekur shkaktonte brenda në mitër një erë të keqe dhe grumbullim të lëngjeve kadaverike që predispononin gruan për konvulsione [18].



Figura 2. *“Traité des Maladies des Femmes Grosses et Accouchées”* nga Francois Mauriceau, 1668.



Figura 3. Gjak-rrjedhja (flebotomi) pikturuar nga Brekelenkam (1620 - 1668)

Me rënien e influencës së kristianizmit, preparatet e përshkruara nga mjekët e rifituan vlerën e tyre. Për shembull, në përpjekje për të ulur kongestionin cerebral dhe për të parandaluar preeklampsinë, Mauriceau rekomandonte kryerjen e dy deri në tre flebotomive gjatë shtatzënisë [17] (Fig. 3).

2.4 Shekulli 18-të

Në shekullin e 18-të, Boissier de Sauvages vuri re që konvulsionet e grave shtatzënë me eklampsi ishin të ndryshme nga ato të pacientëve me epilepsi. Eklampsia ishte me natyrë akute sepse konvulsionet zhdukeshin mbasi largohej shkaktari precipitues. Epilepsia ishte me natyrë kronike sepse konvulsionet riktheheshin herë pas here [19]. De Sauvages ofroi pikëpamjet e tij mbi shkakun e konvulsioneve. Ai besonte se konvulsionet ishin rezultat i natyrës në përpjekje për të liruar organizmin nga çdo element patologjik.

Madame Le Boursier du Coudray, Kryemami në Paris, në librin e saj (1769), shkruajti në Kapitullin 36 për konvulsionet dhe letargjinë që ndodh tek gratë shtatzënë në lindje dhe theksoi sa e rrezikshme ishte kjo gjendje. Ajo besonte se trajtimi i parë duhet të ishte gjakrrjedhja. Ajo shkruajti se nëse kolumni uterin ishte i hapur dhe kontraksionet uterine ishin të rregullta kishte shpresë për gruan, veçanërisht nëse kishte një prezantim të mirë fetal. Për të përshpejtuar lindjen në rastet me prezantim jo cefalik ajo rekomandonte versionin intern. Megjithatë, ajo paralajmëroi se manovra nuk duhet të kryhej dhunshëm, pasi mund të ndërlikonte situatën. Nëse gruaja humbiste ndjenjat, rasti konsiderohej praktikisht i pashpresë. E vetmja mënyrë për të shpëtuar gruan do të ishte lindja e bebit [20].

Në fillim të viteve 1800, stimulimi i gjakrrjedhjes konsiderohej i vlefshëm në parandalimin dhe trajtimin e preeklampsisë-eklampsisë. Fillimisht tentohej flebotomia në nivelin e krahut dhe, nëse konvulsionet vazhdonin, ripërsëritej procedura. Në disa raste janë raportuar hapje të venës jugulare ose arteries temporale, në përpjekje për të ndaluar konvulsionet.

Thomas Denman është një tjetër mjek i njohur që përmendi për herë të parë edemat masive dhe lidhjen e tyre me preeklampsinë. Në veprën e tij të titulluar “Introduction to the Practice of Midwifery” (1794) i kushtoi vëmendje të veçantë lindjeve të shoqëruara me konvulsione (Fig. 4). Ai konstatoi se rreziku më i madh për konvulsione vinte nga uterusu. Sipas Denman, uterusu rritej me shtatzëninë, duke ushtruar presion mbi vazat e mëdha të gjakut (aorta descendente

dhe vena cava inferior). Kjo rritje e presionit çonte në regurgitim të gjakut në kokë dhe shkaktonte mbingarkesë të vazave cerebrale me pasojë konvulsionet [21].

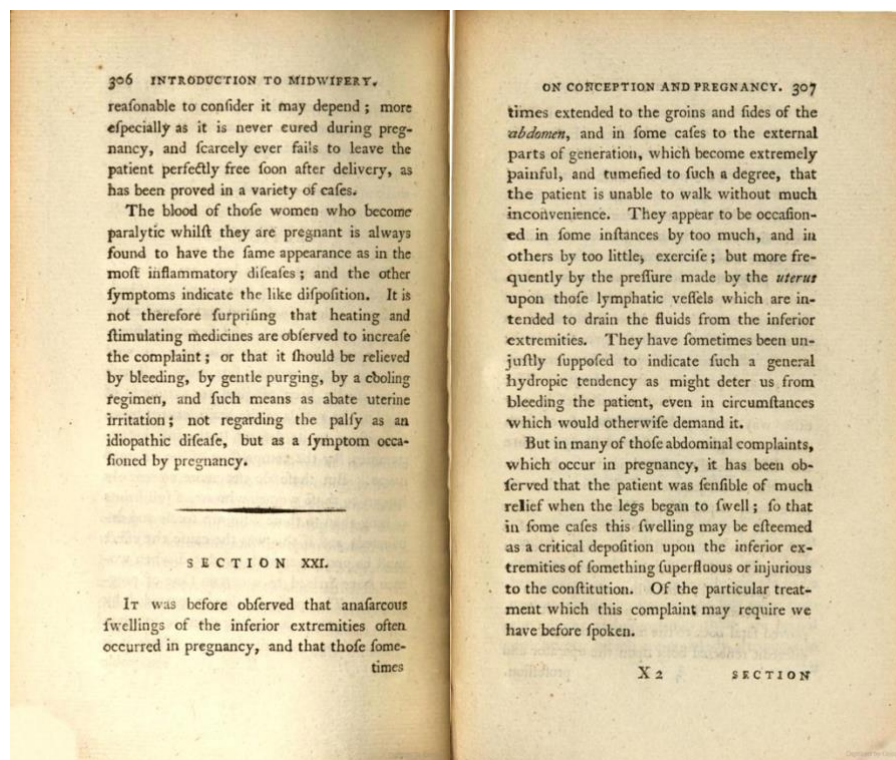


Figura 4. Përshkrimi i edemave masive nga Thomas Denman tek “Introduction to the Practice of Midwifery”

Denman rekomandonte përdorimin e opiateve, banjove të ngrohta apo shpëlarjen e fytyrës me ujë të ftohtë si dhe përshpejtimin e lindjes. Për Denman, përshpejtimi i lindjes duhej të tentohej vetëm nëse një grua ishte fiziologjikisht gati për të lindur (dilatacion komplet, membranat e plasura dhe fetus i angazhuar) sepse ndërhyrjet në stad më të hershëm të lindjes rrisnin vdekshmërinë amtare [21].

2.5 Shekulli 19-të

John Charles Weaver Lever, i lindur në 1811, botoi në 1843 një punim në “Guy’s Hospital Reports” mbi disa raste me konvulsioneve puerperale. Ai ishte i pari që përshkroi edemat e kyçeve të këmbës dhe palpebrave, si dhe zbuloi se urina përmbante albuminë që zhdukej ngadalë pas lindjes (Fig. 5). Ai gjeti albuminë në urinë vetëm në rastet e eklampsisë ose në ato që dukeshin sikur do të zhvillonin eklampsi, por nuk gjeti albuminë në urinë në 50 gra me shtatzëni normale.

Gjithashtu, po në vitin 1843 Robert Johns konstatoi lidhjen midis simptomave që paraprijnë krizën eklamptike (dhimbja e kokës, humbja e përkohshme e shikimit, dhimbjet e forta epigastrike dhe edema e krahëve, duarve, qafës dhe fytyrës) gjatë muajve të fundit të shtatzënisë dhe zhvillimit të konvulsioneve puerperale [22].

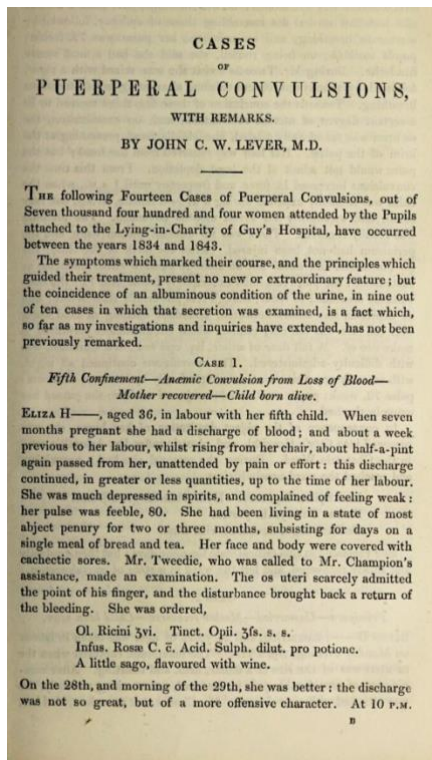


Figura 5. Përshkrimi i parë i albuminurisë në eklampsia nga John Lever.

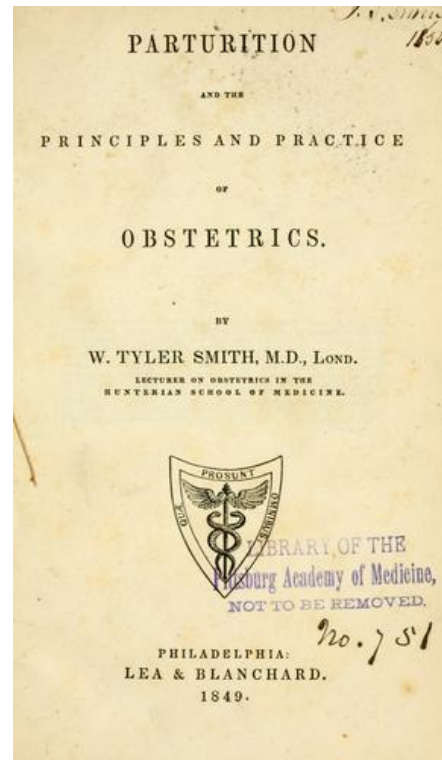


Figura 6. “Parturition and the Principles and Practice of Obstetrics” nga William Tyler Smith

William Tyler Smith, në punimin e tij “Parturition and the Principles and Practice of Obstetrics” të vitit 1849, paraqiti teorinë e kongjestionit cerebral (Fig. 6). Ai mendonte se shtatzënia është një gjendje e qarkullimit të rritur. Duke qënë se kontraksionet gjatë stadit të dytë të lindjes ndikojnë normalisht në qarkullimin e gjakut ai besonte se konvulsionet ishin pasojë e kongjestionit.

Një tjetër teori në fund të viteve 1800 ishte teoria e “elementëve toksik”. Shtatzënia e shëndetshme varej nga aftësia e eliminimit të mbetjeve nga sistemet amtare dhe fetale. Pamundësia e eliminimit të këtyre mbetjeve çonte në “toksemi”, ku elementët e dëmshëm të grumbulluar në gjak shkaktonin irritim të sistemit nervor qendror [23]. Ata, të cilët besonin se preeklampsia-eklampsia shkaktohej nga toksinat e mishit, kufizonin përdorimin e tij dhe përshkruanin dieta me fruta, zarzavate dhe produkte të qumështit. Me diagnostikimin e gjendjes

preeklampitike, gratë me dhimbje koke dhe edema të ekstremiteteve të sipërme hospitalizoheshin dhe i nënshtroheshin trajtimeve si salaso dhe dietave ushqimore për parandalimin e konvulsioneve. Shpikja e sfigmomanometrit në vitin 1881 nga Dr. Samuel Siegfried Karl Ritter von Basch revolucionarizoi pikëpamjen e preeklampsisë-eklampsisë. Në vitin 1896 mjeku italian Riva-Rocci shpiku manshetën me ajër që bëri të mundur matjen e tensionit arterial çdo ditë tek të gjithë pacientët [24]. Në vitin 1897, Vaquez dhe Nobecourt e klasifikuan preeklampsinë si çrregullim hipertensiv.

Në fund të shekullit të 19-të dhe në fillim të shekullit të 20-të, kishte dy mënyra të ndryshme për menaxhimin e preeklampsisë. Sipas Chesley, mjekët në Gjermani dhe Hollandë këshillonin menaxhim agresiv (lindje e menjëhershme vaginale apo me operacion cesarean), por përqindjet e vdekshmërisë amtare të lidhura me ndërhyrjen ishin mjaft të larta. Si rezultat, menaxhimi konservativ fitoi popullaritet dhe u përdor gjerësisht deri në vitin 1930. Mjekët pionierë të trajtimit konservativ ishin irlandezi Tweedy nga Dublini dhe rusi Stroganoff. Menaxhimi konservativ mbështetej në idenë se përshpejtimi i lindjes rriste shfaqjen e konvulsioneve përmes induktimit të stimulimit reflektor. Kështu që mjekët duhet të hiqnin dorë nga procedurat që mbartnin rrezikun e stimulimit reflektor. Menaxhimi konsistonte në qetësimin e pacientes, duke përfshirë këtu edhe përdorimin e dozave të larta të morfinës. Duke qënë se konvulsionet dëmtonin funksionin e zemrës, mushkërive, veshkave dhe heparit, objektivi kryesor i Stroganoff konsistonte në eliminimin e tyre. Trajtonte eklampsinë, injoronte shtatzëninë dhe priste fillimin natyral të aktivitetit të lindjes. Të gjitha ekzaminimet kryheshin nën anestezi të lehtë për të reduktuar stimujt sensorë. Për qetësimin e pacienteve dhe për të ulur frekuencën e konvulsioneve përdorej morfina dhe klorur hidrati. Aktiviteti i lindjes lihej të përparonte natyrisht dhe kur dilatacioni i kolumit kishte arritur 6 cm, kryhej plasja artificiale e membranave [15].

2.6 Shekulli 20-të

Ndonëse, studiuesit e shekullit të 20-të nuk arritën të zbulojnë etiologjinë e preeklampsisë, u arrit të identifikoheshin ndryshimet fiziopatologjike që shoqërojnë preeklampsinë. Në vitet 1960 disa grupe përshkruan ndryshimet e theksuara midis placentave të shtatzënive të prekuara nga preeklampsia dhe placentave të shtatzënive jo të prekura nga preeklampsia. Nga biopsitë e placentave u zbulua se qelizat trofoblastike placentare ishin të paafta të invadonin arteriet spirale amtare dhe ti konvertonin nga vaza muskulare të vogla në vaza të mëdha me rezistencë të ulët. Si rezultat i moskonvertimit të arterieve spirale, diametri i lumenit dhe elasticiteti i

këtyre vazave ishte i kufizuar, duke çuar më pak gjak në placentë dhe tek fetusit që po rritet [25]. Dr Roberts dhe bashkëpunëtorë, treguan që preeklampsia paraqet një çrregullim endotelial. Duke gërmuar në të dhënat e dy dekadave më parë që lidhnin preeklampsinë me invadimin e varfër trofoblastik me pasojë reduktimin e perfuzionit placentar ata hipotetikuan teorinë që placenta ishemike lëshon një “faktor të dëmshëm” në gjakun amtar. Megjithëse ky faktor i hipotekuar ishte i panjohur mendohej se ai shkaktonte disfunkcion endotelial me pasojë aktivizimin e kaskadës koaguluese, çrregullime të tensionit arterial dhe humbje të likideve nga hapësirat intravaskulare [26].

Në vitin 1906, në ndihmë të përpjekjeve të ndryshme për menaxhimin e preeklampsisë-eklampsisë, Horn nga Gjermania përdori për herë të parë sulfatin e magneziumit, duke e injektuar intratekal [27]. Gjatë viteve 1920, Lazard dhe Dorsett popullarizuan përdorimin parenteral të $MgSO_4$ për menaxhimin e preeklampsisë-eklampsisë dhe treguan që trajtimi me $MgSO_4$ është efikas dhe i sigurt [28]. Në vitin 1926, sulfati i magnezit u aplikua intramuscular për të parandaluar rekurencën e konvulsioneve në gratë me eklampsi.

Që prej viteve 1960, ndryshimet në menaxhimin e preeklampsisë janë të pakta. Kujdesi prenatal rutinë (matja e TA, analiza e urinës, pesha amtare) mbetet një metodë mbikqyrjeje standarte, duke qënë se shenjat dhe simptomat e hershme të preeklampsisë mund të mos jenë të konstatueshme nga gruaja shtatzënë. Me vendosjen e diagnozës së preeklampsisë, menaxhimi përfshinte hospitalizimin, matjet e shpeshta të TA dhe peshës, analizën e urinës, regjim shtrati, mbikqyrjen fetale dhe vlerësimin amtar për dhimbje koke, mjegullim të pamjes dhe dhimbje epigastrike.

Në preeklampsinë fulminante ose në vendosjen e eklampsisë, deri në fund të shekullit të 20-të administrohej $MgSO_4$ dhe antihipertensivët, respektivisht për të parandaluar ose menaxhuar konvulsionet dhe hipertensionin. Së fundmi, vendimi për të proceduar me lindjen vaginale apo me operacion cezarian varej nga shumë faktorë që përfshinin moshën e shtatzënisë, gjendjen e kolumit dhe kushtet amtare dhe fetale.

2.7 Shekulli 21-të

Edhe në ditët e sotme nuk është arritur të zbulohen mekanizmat etiologjikë përgjegjës për zhvillimin e preeklampsisë-eklampsisë. Në shumë artikuj review të publikuar, bazuar në literaturën shkencore bashkohore janë paraqitur teori të shumta dhe të ndryshme që mendohet

të jenë shkaktarë të kësaj patologjie. Këto teori janë të lidhura me mekanizmat e përfshirë në stresin oksidativ, intolerancën imunologjike midis njësive feto-placentare dhe indit amtar, dhe mungesës së balancës angiogjenike [29]. Pavarësisht nga mekanizmi, është zhvilluar një model me dy stade i preeklampsisë për të siguruar një format të besueshëm për mjekët dhe shkencëtarët në kuptimin e fiziopatologjisë të preeklampsisë-eklampsisë pavarësisht nga shkaku [30] [31]. Shkurtimisht, perfuzioni placentar i reduktuar (stadi 1), si pasojë e implantimit jo normal dhe rimodelimit vaskular pasues, ndërvepron me faktorët konstitucional amtar (gjenetik, të mënyrës së jetesës, ambiental) për të dhënë sindromin amtar të preeklampsisë (stadi 2). Sindromi sistemik amtar karakterizohet nga perfuzioni i reduktuar që është pasojë e vazospazmës dhe aktivizimit të kaskadës të koagulimit me formimin e mikrotrombeve okluzive. Kjo çon në uljen e perfuzionit të gjakut në shumë organe, hipertension, proteinuri dhe humbje të likideve nga hapësira intravaskulare. Ndonëse, fillimisht mendohej se faktorët amtarë vetëm ndërvepronin me perfuzionin placentar të reduktuar, për të dhënë sindromin amtar (stadi 2), tashmë mendohet se faktorët amtarë mund të jenë të përfshirë në gjenezën e perfuzionit placentar të reduktuar (stadi 1). Gjithashtu mendohet se lidhja midis stadi të parë dhe të dytë mund të përfshijë shumë faktorë, që mund të variojnë nga njëri individ tek tjetri. Në 2014, Staff dhe bashkëpunëtorë e zgjeruan modelin me 2 stade të zhvillimit të preeklampsisë në një model me shumë stade [32].

Trajtimi vijon të drejtohet në menaxhimin e shenjave dhe simptomave dhe i vetmi trajtim përfundimtar mbetet lindja. Diagnoza e preeklampsisë vijon të bazohet në vlerat e TA, matjen e proteinurisë dhe agravimi sëmundjes vlerësohet përmes testeve laboratorike. Mirëqenia fetale monitorohet me lëvizjet fetale, non-stress testin dhe profilin biofizik. Momenti dhe mënyra e lindjes varen nga mosha gestacionale, kushtet amtare dhe fetale si dhe grada e rëndesës së preeklampsisë. Përsa i përket menaxhimit farmakologjik, sulfati i magneziumit përdoret si gjatë aktivitetit të lindjes dhe pas lindjes, për të parandaluar konvulsionet në gratë me preeklampsi ose konvulsionet rekurente në gratë me eklampsi. Terapia antihipertensive (hidralazina ose labetaloli) administrohet për trajtimin e episodeve hipertensive akute.

Parashikimi i hershëm i preeklampsisë vazhdon të mbetet një sfidë. Megjithatë, përparimet shkencore në aparaturat diagnostike dhe ekzaminimet laboratorike i ka orientuar kërkuesit në fushën e Obstetrisë dhe Gjinekologjisë të investigojnë mënyra të ndryshme të depistimit dhe identifikimit të rasteve me risk të lartë për preeklampsi që në tremujorin e parë dhe trajtimet parandaluese. Bazuar në studimet e fundit bashkëkohore, ekzaminimi Doppler i arterieve

uterine si dhe niveli serik amtar i PAPP-A (Pregnancy-associated plasma protein A) dhe PlGF (Placental Growth Factor) kanë rezultuar efikas në parashikimin e preeklampsisë, veçanërisht preeklampsisë së hershme [33] [34].

FIZIOPATOLOGJIA E PREEKLAMPSISË

Për të shpjeguar në mënyrë më të qartë dhe më didaktike fiziopatologjinë e sëmundjes fillimisht është propozuar një model i ndarë në dy stade të preeklampsisë. Stadi i parë i preeklampsisë që lidhet me reduktimin e perfuzionit placentar dhe dështimin e procesit të placentimit normal konsiderohet të jetë “shkaku amëtar”. Ky stad mundet ose jo të zhvillohet më tej te disa prej grave duke u shfaqur si stadi 2: sindromi multisistemik amtar i preeklampsisë (Fig. 7). Megjithatë në të dy këta stade ka shumë elementë që mbeten ende të panjohur. [35]

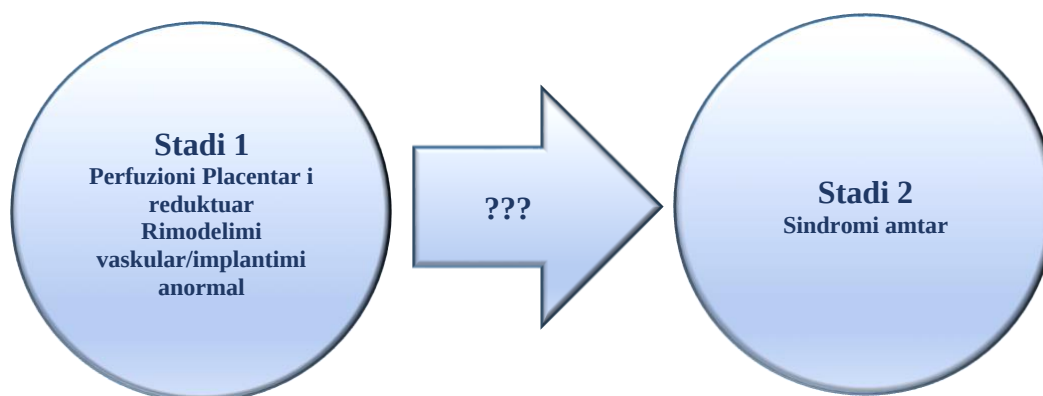


Figura 7. Preeklampsia, një patologji me dy stade: reduktimi i perfuzionit placentar (Stadi 1) që në varësi të mekanizmave dhe faktorëve gjenetikë dhe imunologjikë rezulton në ndryshimet fiziopatologjike sistemike amtare (Stadi 2). [35]

3.1 Stadi 1 i preeklampsisë: Reduktimi i perfuzionit placentar

3.1.1 Të dhëna klinike

Në vitin 1939, Ernest Page përshkroi se perfuzioni placentar ishte i reduktuar në preeklampsia [36]. Të dhënat mbështetëse të kësaj teorie u përfshanë së pari nga gjetjet klinike. Preeklampsia është një gjetje më e shpeshtë në situatat obstetrikale që karakterizohen nga placenta me përmasa të mëdha, duke përfshirë shtatzënitë multiple dhe shtatzënitë molare. Koncepti u

zhvillua më tej duke sugjeruar se indi placentar eksisiv ishte më i vështirë për tu perfuzionuar në mënyrë të përshtatshme. Gjetje të tjera në mbështetje të kësaj teorie ishin incidenca e rritur e preeklampsisë në gratë me sëmundje preekzistuese që karakterizoheshin nga dëmtimi i mikrovaskulaturës, duke përfshirë diabetin, hipertensionin arterial dhe kolagjenozat. Matjet e drejtpërdrejta të fluksit interviloz të gjakut nëpërmjet teknikave të posaçme me lëndë radioaktive demonstuan reduktim të perfuzionit placentar në preeklampsi [37]. Më vonë, fluksimetria Doppler e vazave uterine ka demonstruar rritje të rezistencës në vazat që furnizojnë hapësirën interviloze të grave me preeklampsi, si dhe në shtatzëninë e hershme në gratë të cilat do të zhvillojnë më tej preeklampsi [38]. Modalitetet eksperimentale që synojnë reduktimin e perfuzionit placentar në studimet e kryera të kafshët kanë rezultuar në një sindrom të ngjashëm me preeklampsinë dhe të lidhur ekskluzivisht me shtatzëninë të këto kafshë [39].

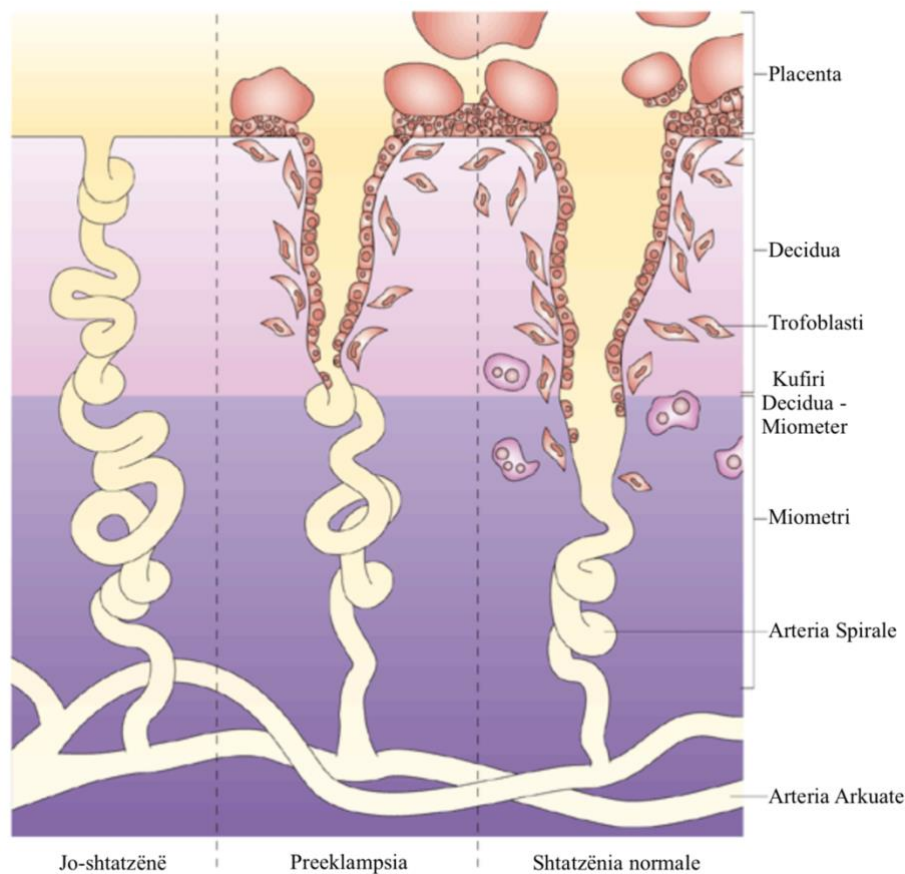


Figura 8. Arteriet spirale dhe invazioni trofoblastik në shtatzëninë normale dhe preeklampsi.

Observimi më i besueshëm që mbështet reduktimin e perfuzionit placentar në preeklampsi është dështimi i arterieve uterine spirale të nënës (që furnizojnë hapësirën interviloze) që t'i nënshtrihen rimodelimit vaskular karakteristik gjatë shtatzënisë. Në shtatzëninë normale këto

vaza i nënshtrohen modifikimeve të shprehura [40]. Lumeni i diametrit vaskular rritet 4 herë dhe muri i vazave modifikohet prej humbjes së muskulaturës së lëmuar dhe laminës elastike të brendshme. Ky modifikim rezulton në krijimin e tubave flaksidë që ofrojnë një rezistencë të ulët qarkullimi në hapësirën interviloze. Për më tepër, humbja e përbërësve të murit vaskular i bën këto vaza më pak të ndjeshme ndaj stimujve vazoaktivë. Ky rimodelim zakonisht nuk ndodh në preeklampsi; mund të mos jetë aspak i pranishëm ose nëse ndodh, është i kufizuar në pjesën sipërfaqësore të vazave të lokalizuara në decidua, ndërkohë që në shtatzëninë normale modifikimi i vazave shtrihet deri në një të tretën e brendshme të miometrit (Fig. 8).

3.1.2 Mekanizmat

Dështimi i rimodelimit vaskular të placentës në preeklampsi ka qënë në fokus të studimeve të vazhdueshme. Duket se rimodelimi i këtyre vazave i dedikohet gjerësisht invazionit të trofoblastit, në veçanti invazionit endovaskular. Kontrolli qelizor i invazionit citotrofoblastik është në varësi të ndërveprimeve midis deciduas amtare dhe trofoblastit fetal. Tensioni lokal i oksigjenit dhe ndërveprimet me mediatorë imunë janë përcaktuesit parësorë të procesit dhe mekanizmi i zakonshëm i tyre mund të jetë apoptoza [41]. Presioni i oksigjenit në hapësirën interviloze është i ulët deri në javët 10-12 pas konceptimit, moment kur vazat amtare fillojnë të perfuzojnë hapësirën interviloze [42]. Pas këtij momenti presioni i oksigjenit rritet ndjeshëm, sikundër rritet edhe përqindja e radikaleve të lira të oksigjenit. Kapaciteti antioksidant amtar përcakton aftësinë e akomodimit të hapësirës decidua/trofoblast. Është propozuar se nëse kapaciteti antioksidues nuk është i mjaftueshëm, mund të rezultojë në dëmtim të invazionit, perfuzion të reduktuar placentar dhe probablisht preeklampsi [43].

Pasojat e rritjes së shpërndarjes së oksigjenit janë të shumta. Të dhënat e përftuara in vitro sugjerojnë se rritja e tensionit të oksigjenit shpërthen ndryshimet në sjelljen dhe në shprehjen fenotipike të trofoblastit nga proliferativ në invaziv [44]. Gjithashtu, me rritjen e presionit të oksigjenit, qelizat e citotrofoblastit që veshin vazat amtare zhvillojnë më tej një fenotip të ngjashëm me qelizat vaskulare endoteliale, duke realizuar shprehjen e cadherin-ave, integrinave dhe molekulave të tjera të adezionit qelizor. Shprehja e këtyre molekulave është e dëmtuar në qelizat trofoblastike në preeklampsi, që mund të jetë për shkak të një paaftësie të trashëguar të këtyre qelizave për tu transformuar apo për të ulur kapacitetin antioksidant te gratë preeklamptike [45].

Përveç tensionit të oksigjenit si një rregullator madhor në diferencimin dhe invazionin e trofoblastit edhe mekanizmat imunë luajnë një rol të rëndësishëm. Qelizat imune që predominojnë në decidua janë një popullatë specifike e qelizave Natural Killer uterine (uNK). Receptorët imunoglobulinikë (KIRs) të këtyre qelizave ndërveprojnë me markues qelizorë specifikë të trofoblastit fetal, duke influencuar invazionin trofoblastik. Antigjeni trofoblastik C i leukociteve humane (HLA-C: një molekulë e Klasës I të kompleksit të histokompatibilitetit madhor) luan një rol thelbësor në ndërveprimin trofoblast-decidua [46] [47]. Kombinimet gjenotipike specifike të molekulave të KIR dhe HLA-C rezultojnë në rritje të riskut për preeklampsia. Ky kombinim konsiston në ndërveprimin midis molekulave HLA-C me një KIR frenues, duke rezultuar në frenim të shprehur të aktivitetit të qelizave uNK dhe në këtë mënyrë në reduktimin e invazionit të trofoblastit [48]. Është qartësisht e dukshme se placentimi normal kërkon një ekuilibër të frenimit dhe aktivizimit të qelizave uNK që ndërmjetësohet nga faktorë amtarë dhe fetalë.

Apoptoza placentare mund të jetë rruga përfundimtare e këtyre mekanizmave. Placentat e pacienteve preeklampstike tregojnë një apoptozë më të shprehur në krahasim me grupin e kontrollit. Apoptoza rezulton gjithashtu në çlirimin e mikrofragmenteve të sinciciotrofoblastit në qarkullimit amtar, që është më i përshpejtuar në preeklampsia [49] [50].

3.2 Stadi 2 i preeklampsisë: më tepër sesa HTA i induktuar nga preeklampsia

3.2.1 Ndryshimet patologjike dhe fiziopatologjike

Ndryshimet patologjike të grave të cilat kanë vdekur nga eklampsia prezantojnë një tablo të përbashkët: ato sugjerojnë në mënyrë të qëndrueshme reduktimin e thellë të perfuzionimit [51]. Në hepar dhe gjendrat surenale perfuzionimi i reduktuar demonstron nga infarktët, nekroza dhe hemorragjia intraparenkimale. Në zemër është e pranishme nekroza endokardiale, e ngjashme me atë të shokut hipovolemik, çrregullim tipik që karakterizon reduktimin e perfuzionimit. Ndryshimet patologjike në veshka përkufizohen si endoteliozë glomerulare që konsiston në edemë të shprehur të qelizave endoteliale glomerulare në shkallë të tillë që bllokun lumenin kapilar [52]. Kjo gjetje shoqërohet edhe nga ndryshime minimale të podociteve renale. Sipas një studimi të kryer në Suedi endotelioza glomerulare u gjet në biopsitë renale të të gjitha grave me preeklampsia dhe hipertension të shtatzënisë dhe në 5 nga 12 rastet e kontrollit [53]. Ky ndryshim është i rëndësishëm sepse është i pranishëm vetëm në këtë formë të hipertensionit,

duke treguar se preeklampsia nuk është thjesht një “zbulim” i HTA para shtatzënisë. Gjithashtu, përfshirja e pikave endoteliale drejt këtij indi është një target i rëndësishëm i çrregullimit.

Ndryshimet fiziopatologjike mbështetin konceptin e reduktimit të perfuzionimit. Perfuzioni është virtualisht i reduktuar në secilin prej organeve të ekzaminuar, duke përfshirë edhe uterusin. Reduktimi i fluksit uterin të gjakut dëmton më tej perfuzionimin placentar, duke rezultuar në rreth vicioz të qëndrueshëm me dekursin klinik të preeklampsisë. Kjo është një sëmundje që nuk përmirësohet por vetëm përkeqësohet, madje përkeqësimi është progresiv. Perfuzioni ulet si pasojë e vazospazmës, aktivizimit të kaskadës së koagulimit me formimin e mikrotrombeve, dhe humbjes së likideve nga hapësira intravaskulare [51]. Vazospazma nuk është si pasojë e vazokonstriktorëve të veçantë ose e një rritje të vazokonstriktorëve të zakonshëm. Për më tepër, gratë me preeklampsi janë sensitive ndaj çdo agjenti vazokonstriktor. Sensitiviteti i rritur vazokonstriktor, aktivizimi i kaskadës së koagulimit dhe humbja e integritetit vaskular janë evidente në pacientet me preeklampsi pasi disfunksioni endotelial është një tipar fiziopatologjik kryesor i kësaj patologjie. Kjo hipotezë mbështetet gjithashtu nga vazodilatacioni endotelial i alteruar që është konstatuar nga ekzaminimi i vazave të indeve të ndryshme tek gratë preeklampstike [54]. Për më tepër, në gratë me preeklampsi janë prezent një pafundësi markuesish të dëmtimit ose disfunksionit endotelial. Megjithëse shumica e modeleve të aktivizimit ose disfunksionit endotelial në preeklampsi mbështesin faktin se produktet placentare të prodhuara si përgjigje e perfuzionit të reduktuar alterojnë funksionin endotelial [55]. Aktivizimi endotelial është vetëm një komponent i aktivizimit të gjeneralizuar të përgjigjeve inflamatore që është karakteristike e shtatzënisë dhe që theksohet më tej në preeklampsi [56].

Ndryshimet metabolike gjithashtu janë karakteristike për preeklampsinë. Këtu përfshihen dislipidemia, me një rritje të triglicerideve, acideve yndyrore të lira dhe LDL kolesterolit dhe një ulje të HDL kolesterolit [57]. Rezistenca e insulinës dhe acidi urik, komponentë të tjerë të sindromës metabolike, janë gjithashtu të rritur në preeklampsi [58]. Shumë nga këto ndryshime, ku përfshihen acidet yndyrore të lira të rritura dhe acidi urik mund të gjendet që në fillim të shtatzënisë. Megjithatë nuk është përcaktuar ende që këto çrregullime mund të kenë ekzistuar edhe përpara shtatzënisë.

Acidi urik paraqet një rritje duke u konsideruar potencialisht i rëndësishëm jo vetëm si një markues i sëmundjeve kardiovaskulare por edhe si një markues i preeklampsisë [59].

Hiperuricemia është një nga gjetjet më të hershme dhe më të qëndrueshme të preeklampsisë, që është e rëndësishme të rivlerësohet. Në një studim u gjet se tek gratë me hipertension të shtatzënisë, acidi urik ishte një indikator i rritjes së outcome-it fetal të pafavorshëm edhe në mungesë të proteinurisë [60].

3.2.2 Ndërveprimet amtaro-fetale-placentare në preeklampsi

Jo të gjitha gratë me perfuzion placentar të reduktuar zhvillojnë preeklampsi. Shtatzënitë e komplikuar me kufizim të rritjes fetale intrauterine (pamundësia e bebeve për të përdorur të gjithë potencialin e tyre të rritjes), gjithashtu kanë një reduktim të ngjashëm të perfuzionit placentar. Dështimi i rimodelimit të vazave uterine që furnizojnë placentën, që është karakteristike e preeklampsisë është gjithashtu prezente në kufizimin e rritjes fetale pa manifestime klinike të preeklampsisë [61]. Kjo ka çuar në konceptin se perfuzioni placentar i reduktuar duhet të ndërveprojë me faktorët amtarë që të përfundojë në preeklampsi klinike (Fig. 9).

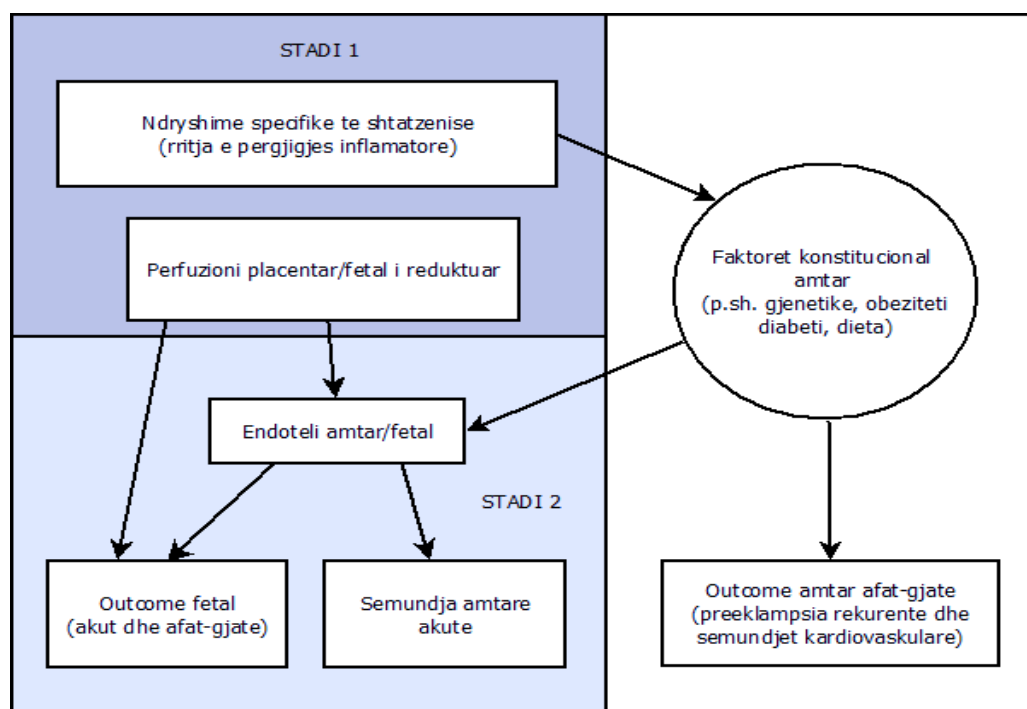


Figura 9. Ndërveprimi amtaro-fetal në patogjenezën e preeklampsisë. Ky model tregon që vetëm perfuzioni placentar i reduktuar (Stadi 1) nuk mjafton për të shkaktuar preeklampsinë por kërkon ndërveprimin e faktorëve konstitucional amtar që mund të jenë gjenetike, të mënyrës së jetesës dhe ambientale. [35]

Këto faktorë mendohet të jenë gjenetike, të mënyrës së jetesës dhe ambientale. Ata modifikohen nga ndryshimet fiziologjike normale të shtatzënisë, nga të cilat përgjigja

inflatore e rritur mund të jetë veçanërisht e rëndësishme. Gjëndjet e njohura që rritin riskun për preeklampsi janë obeziteti, hipertensioni, diabeti dhe numri i aborteve të mëparshme [62]. Këta janë të gjithë faktorë risku për sëmundje kardiovaskulare në jetën e mëvonshme. Ngjashmëritë midis tipareve fiziopatologjike të preeklampsisë dhe faktorëve të riskut kardiovaskular sugjerojnë një lidhje midis tyre që mbështetet nga studimet epidemiologjike në vazhdimësi.

Predispozicioni gjenetik për preeklampsi ka tërhequr shumë vëmendje. Incidencë e rritur e preeklampsisë vërehet dukshëm tek të afërmit me lidhje gjakut (nëna, vajza, motra dhe mbesa), por jo tek të afërmit nga martesë (nusja, vjehrra) [63]. Kërkimet për të futur mekanizmat gjenetikë janë të vështira sepse sindromi ndodh në gjysmën e popullatës dhe nuk manifestohet deri në moshën riprodhuese dhe vetëm në gratë që arrijnë një shtatzëni. Në një përmbledhje të studimeve të trashëgimisë, Arngrimson arriti në përfundimin se brenda këtyre kufizimeve, të dhënat përputheshin me një gjen dominant me penetrancë variabël ose trashëgimi multifaktoriale [64]. Kontributi kryesor është nga gjenoma amtare; megjithatë, gjenet fetale (amtare) janë gjithashtu kontribues. Përpjekjet për të identifikuar gjenin/gjenet e preeklampsisë i kanë bërë studiuesit e gjenomës humane të ngrenë shumë hipoteza. Polimorfizmat që ndryshojnë funksionin e gjeneve që mendohet të jenë përgjegjës janë gjetur më shpesh tek gratë me anamnezë për preeklampsi. Këtu përfshihen gjenet përgjegjës për trombofilinë, metabolizmin e folateve, metabolizmin e lipideve, stresin oksidativ dhe komponentët e sistemit reninë-angiotenzinë.

Një studim që analizoi më shumë se 7 milionë variante gjenetike në 2658 pasardhës të lindur nga gra shtatzënë me preeklampsi dhe 308,292 kontrolle të popullsisë identifikoi një sinjal të vetëm shoqërues afër gjenit Flt-1 (Fms-like tyrosine kinase 1) në kromozomin 13 [65]. Gjeni Flt-1 kodon sFlt-1 (soluble Fms-like tyrosine kinase 1), që është një antagonist i VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) dhe PlGF (Placental Growth Factor). Studimet e kryera tek kafshët kanë treguar se administrimi i sFlt1 indukon hipertension, proteinuri dhe endoteliozë glomerulare [66].

3.3 Lidhja midis Stadit 1 dhe 2

Një pyetje kyç në modelin e stadit 2 është: “Kush është lidhja midis 2 stadeve?”. Identifikimi kësaj lidhje do të siguronte një objektiv për një terapi të përbashkët për të gjitha rastet e preeklampsisë pavarësisht faktorëve predispozues. Kërkimi për faktorët unikë prezentë në

qarkullimin e grave me preeklampsi, ka angazhuar të paktën një gjeneratë studiuesish. Kjo ide praktikisht është braktisur mbas kërkimeve të shumta në favor të një numri më të madh të faktorëve të zakonshëm si citokinat, faktorët e rritjes dhe hormonet placentare. Megjithatë, koncepti i produkteve placentare unike, mbetet i zbatueshëm me hipotezën se pjesëzat e mikrovileve, si produkt i apoptozës sincitiotrofoblastike, janë prezente në sasi më të shtuar në gjakun e grave me preeklampsi. Është sugjeruar se këto produkte ndërveprojnë me qelizat inflamatore aktive qarkulluese ose ndoshta prekin drejtpërdrejt funksionin endotelial [67]. Disa citokina dhe markues të tjerë inflamatorë që mund të alterojnë funksionin endotelial janë të rritur në gjakun e grave me preeklampsi. Të dhënat tregojnë për një aktivizim të shtuar të qelizave inflamatore që marrin pjesë gjatë kalimit përmes hapësirës interviloze. Këto qeliza mund të jenë burimi i shtimit të molekulave inflamatore [68]. Hormonet placentarë ku përfshihen estrogjeni, progesteroni dhe hormoni laktogjen placentar human janë propozuar se mund të ndikojnë tek lidhja, por roli i tyre nuk është mbështetur. Roli i aberracioneve të sistemit reninë-angiotenzinë është patur në konsideratë për shumë vite. Disa raporte kanë identifikuar autoantitropa ndaj receptorëve angiotenzinë nëntipi 1 (AT1) në gratë me preeklampsi [69]. Këto antitropa mund të aktivizojnë receptorët AT1 in vitro me pasojë rritjen e faktorit indor dhe rritjen e aktivitetit të NADP-H oksidazës. Origjina e këtyre antitropave dhe historia natyrale e shfaqjes dhe zhdukjes së tyre nuk është përcaktuar qartë. Gjetjet e fundit të përqëndrimeve të rritura të receptorëve solubël për faktorët angiogjenikë VEGF (vascular endothelial growth factor) dhe PlGF (placental growth factor) në shtatzëni sugjerojnë se këto molekula, që mund të prodhohen nga placenta në përgjigje të hipoksisë mund të jenë të përfshira.

Stresi oksidativ, tejkalimi i elementëve të oksigjenit radioaktiv përtej kapacitetit bufer të antioksidantëve endogjene, është konsideruar si kandidati kryesor për lidhjen e të 2 stadeve. Shumica e lidhjeve të sugjeruara mund të kontribuojnë ose mund të stimulohen nga stresi oksidativ. Citokinat shkaktojnë çlirimin e radikaleve të lira si pjesë e mekanizmit të tyre të veprimit, ndërsa monocitet dhe neutrofilet e aktivizuara çlirojnë radikalet e lira kur janë në kontakt me endotelin e aktivizuar [70]. Aktivizimi i NADP-H nga autoantitropat angiotenzinë mund të rezultojë në gjenerimin e radikaleve të lira. Stresi oksidativ nxit apoptozën placentare, duke shkaktuar çlirimin e pjesëzave të mikrovileve që përmbajnë lipidet e oksiduara, që më pas mund të veprojnë në mënyrë sistematike.

Stresi oksidativ është sugjeruar se ka lidhje me shumë sëmundje, dhe roli i tij në preeklampsi është diskutuar prej rreth 50 vjetësh [71]. Të dhëna të shumta mbështesin prezencën e stresit oksidativ në preeklampsi. Megjithatë, ka polemika përsa i përket markuesve lipidik të stresit oksidativ që janë të rritur. Peroksidet lipidike dhe lipidet e tjera të modifikuara oksidativisht si isoprostanet janë raportuar në vlera të rritura në gjakun dhe indet e grave me preeklampsi për shumë vite [72]. Megjithatë, modifikimet oksidative të këtyre lipideve mund të ndodhin pavarësisht stresit oksidativ.

Testi i fundit i rolit të stresit oksidativ është nëse reduktimi ose parandalimi i stresit oksidativ mund të përmirësojë ose parandalojë disfunktionin endotelial dhe sindromin preeklampitik amtar. Ashtu si edhe me ndërhyrjet e tjera, përdorimi i antioksidantëve mbas të dhënave klinike të preeklampsisë ishte i pasuksesshëm [73]. Megjithatë, në një studim të vogël të randomizuar të terapisë antioksidante, me 1000 mg vitaminë C dhe 400 UI vitaminë E të administruara mbas javës së 20-të të shtatzënisë jo vetëm reduktuan të dhënat e aktivizimit endotelial por gjithashtu reduktuan në mënyrë sinjifikante incidencën e preeklampsisë [74]. Ndonëse premtues, në këtë studim vetëm 79 gra e morën terapinë. Gjithashtu një studim tjetër me 50 paciente të trajtuara dhe 50 subjekte kontrolli nuk paraqiti ndonjë përfitim [75].

Koncepti që faktorët amtarë ndërveprojnë me perfuzionin e reduktuar placentar për të dhënë sindromin preeklampitik na çon në dy këndvështrime të rëndësishme. Së pari, mund të ndihmojë për të shpjeguar manifestimet e ndryshme fetale të preeklampsisë. Preeklampsia është e lidhur me kufizimin e rritjes fetale, megjithatë kjo ndodh vetëm në një të tretën e rasteve [76]. Në shtatzënitë preeklampitike që vazhdojnë mbas javës së 37-të gestacionale, ka një numër të madh të fëmijëve mbi peshë (LGA) [77]. Modeli i ndërveprimit amtar/fetal/placentar sugjeron se kontributi i faktorëve amtarë dhe faktorëve fetal/placentar mund të variojë në raporte. Pra, në gratë me shumë faktorë predispozues, edhe një reduktim i vogël i perfuzionit placentar është i mjaftueshëm për stadin 2, ndërsa reduktimet e theksuara të perfuzionit placentar do të çojnë në sindromin preeklampitik edhe në një grua me faktor predispozues minimal. Së dyti, identifikimi i këtyre faktorëve amtarë parashikon objektivat specifike për parandalimin e preeklampsisë, që janë të rëndësishëm për një nëngrup të grave në risk.

3.4 Preeklampsia e hershme vs preeklampsia e vonshme

Preeklampsia e hershme zakonisht përkufizohet si preeklampsi që zhvillohet para javës së 34-të të shtatzënisë, ndërsa preeklampsia e vonshme zhvillohet pas javës së 34-të të shtatzënisë.

Preeklampsia e hershme dhe e vonshme paraqiten me karakteristika klinike të ngjashme në pothuajse të gjitha sistemet e organeve të përfshira, megjithëse kryesisht në një shkallë më të vogël në preeklampsinë e vonë krahasuar me preeklampsinë e hershme. Preeklampsia e hershëm dhe e vonshme duket se zhvillohen nga gjendje hemodinamike të ndryshme. Preeklampsia e vonshme duket të jetë më e shpeshtë tek pacientet me indeks të lartë të masës trupore (BMI) dhe rezistencë totale vaskulare të ulët ndërsa format e hershme e preeklampsisë duket të jetë më e shpeshtë tek pacientet me indeks të ulët të masës trupore (BMI) dhe alterim të fluksimetrisë doppler në arteriet uterine [78].

Në ndryshim, preeklampsia me fillimin e vonë duket të jetë manifestim i një mospërputhjeje midis kërkesave metabolike të fetusit në rritje dhe furnizimit të nënës. Ndryshimet paradoksale në output-in kardiak midis preeklampsisë së hershme dhe të vonë kanë bërë që studiuesit të hipotezojnë ekzistencën e dy llojeve të qarkullimit të nënës gjatë preeklampsisë: një gjendje output kardiak të ulët / rezistencë të lartë në preeklampsinë e hershme dhe një gjendje me output kardiak të lartë / rezistencë të ulët në preeklampsinë e vonshme [79]. Gjithashtu në ekzaminimet e placentave në rastet me preeklampsi në term janë vënë re më pak leziona të nënperfuzionit vaskular të nënës dhe me pak anomali të shpejtësisë Doppler të arteries umbilikale dhe uterine [80] [81].

Zgjerimi i volumit dhe rritja e ngarkesës vëllimore është një tipar i shtatzënisë së vonshme dhe theksohet më shumë nga makrosomia fetale, shtatzënia përtej 42 javë ose multiple. Kjo shoqërohet me mosfunksionim diastolik kardiak në afërsisht 15% të grave shtatzëna të shëndetshme në term. Pra, edhe në shtatzënitë e pakomplikuara, sistemi kardiovaskular i nënës shtyhet në kufijtë e tij funksionalë maksimalë, në kufijtë e dekompensimit. Kjo është e dukshme kur vlerësohet gjendja kardiovaskulare tek gratë obeze, mosha e avancuar amtare ose shtatzënia multiple, ku prevalenca dhe ashpërsia e mosfunksionimit kardiovaskular të nënës në term është rritur ndjeshëm. Meqenëse mosfunksionimi kardiovaskular i nënës ndodh në mënyrë akute dhe në fund të shtatzënisë, pre-eklampsia e vonë shoqërohet vetëm rrallë me kufizimin e rritjes së fetusit - mosfunksionimi i placentës është jetëshkurtër dhe rrallë rezulton në kufizim të rritjes së fetusit. Në mënyrë të ngjashme, natyra akute e insultit kardiovaskular që rezulton në hipoperfuzion të placentës është jetëshkurtër dhe nuk ka gjasa të rezultojë në dëmtime të dukshme histologjike të placentës. Lidhjet midis mosfunksionimit kardiak dhe renal në këtë proces janë të krahasueshme me ato të përfshira në preeklampsinë e hershme; megjithatë kongestionin venoz dominon mbi hipoperfuzionin arterial dhe hipertininë reflektore, për shkak

të së cilës paraqitja klinike e këtij lloji të preeklampsisë është më pak fulminante dhe zakonisht në një fazë të mëvonshme të shtatzënisë.

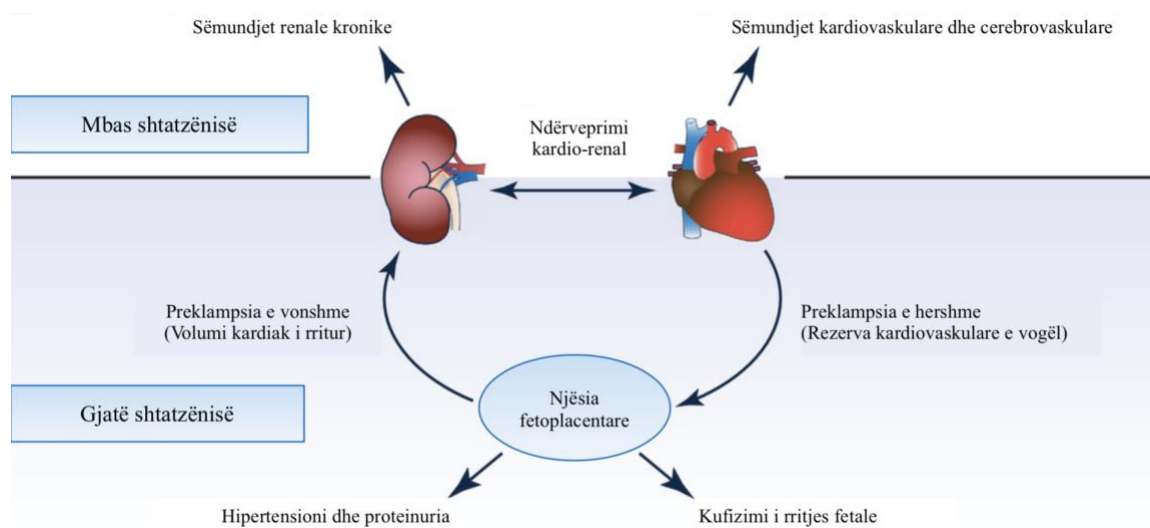


Figura 10. Ndërveprimi kardio-renal në fillimin e preeklampsisë së hershme dhe të vonshme [79].

3.5 Implikimet klinike

Fakti që stadi 1 i preeklampsisë, që përfshin rimodelimin vaskular jo normal të shtratis placentar, është prezent edhe në situata të tjera përveç preeklampsisë tregon se kuptimi i këtij fenomeni ka një rëndësi përtej preeklampsisë. Një objektiv i rëndësishëm për shqyrtimin e preeklampsisë është të kuptuarit se çfarë është e njëjtë dhe e ndryshme në situatat e ndryshme që shoqërohen me një perfuzion uterin anormal.

Duke mësuar më shumë për preeklampsinë, është gjithnjë e më shumë evidente që nuk është thjesht hipertension i demaskuar nga shtatzënia. Hipertensioni duket të jetë një markues i këtij çrregullimi, sesa një faktor shkaktar. Pra, suksesi në trajtimin e preeklampsisë nuk është thjesht në uljen e presionit të gjakut por më tepër në përmirësimin e sindromit, duke përfshirë përmirësimin e outcome-it perinatal që është komplikacioni kryesor i strategjisë së menaxhimit aktual me lindjen e hershme. Kjo gjë i ka bërë studiuesit që të orientohen drejt parandalimit të preeklampsisë dhe jo të zgjedhin diagnostikimin e preeklampsisë si outcome parësor. Për më tepër, outcome parësor është frekuenca e hipertensionit gestacional në kombinim me markuesit e disfunksionit organor amtar ose sëmundshmëria dhe vdekshmëria perinatale.

Ngjashmëritë në faktorët e riskut dhe ndryshimet fiziopatologjike të preeklampsisë dhe sëmundjet kardiovaskulare në jetën e vonshme tregojnë për mundësinë e lidhjes midis tyre.

Është evidente që gratë me preeklampsi kanë një risk dy herë më të lartë për të vdekur nga sëmundje kardiovaskulare. Risku është më i lartë në disa nëngrupe [82]. Gratë me preeklampsi që lindin parakohe ose me preeklampsi rekurente duket që të kenë një risk më të lartë. Megjithëse lidhja e preeklampsisë me sëmundjen kardiovaskulare në jetën e vonshme tregon që: preeklampsia dhe sëmundjet kardiovaskulare kanë antecendentë të njëjtë; preeklampsia shkakton sëmundje kardiovaskulare; ose që një shtatzëni normale është mbrojtëve ose identifikon gjendjet me risk të ulët, kjo nuk mund të përcaktohet saktësisht pa studime longitudinale të filluara përpara shtatzënisë. Pavarësisht nga shkak i lidhjes, gratë, me preeklampsi dhe kryesisht ato me preeklampsi rekurente kanë një risk më të lartë për sëmundje kardiovaskulare në jetën e voshme. Ato duhet të inkurajohen të ndiqen rregullisht dhe të modifikojnë stilin e jetesës për të reduktuar riskun kardiovaskular.

3.6 Konsiderata fetale

Preeklampsia njihet se është e trashëguar megjithëse kjo nuk është përcaktuar në hartën gjenomike humane. Pavarësisht perfuzionit të reduktuar në stadin 1, vetëm një e treta e fetuseve të shtatzënive preeklamptike kanë kufizim të rritjes [76]. Ndryshimet metabolike amtare të preeklampsisë mund të suportojnë kërkesat në rritje për lëndë ushqyese të fetusit [51]. Duhet patur parasysh mundësia që preeklampsia mund të paraqesë një përgjigje fetale të përshtatshme ndaj perfuzionit placentar të reduktuar, që disa gra nuk mund t'a tolerojnë. Kjo gjë është në përputhje të plotë me natyrën heterogjene të këtij çrregullimi.

INCIDENCA

Vlerësimi i saktë i incidencës së preeklampsisë është i vështirë për shkak të mungesës së standartizimit të kriterëve diagnostike në database-in e popullatës [83]. Preeklampsia komplikon rreth 3.4% të shtatzënive në SHBA [84]. Raportet nga vende të tjera të zhvilluara e kanë vlerësuar incidencën e preeklampsisë midis 3 dhe 5%, duke përfshirë studimet nga Wellington, Zelanda e Re (3.3%) dhe studimet e bazuara në Regjistrin Mjekësor të Lindjeve të Suedisë (2.9%), Danimarkës dhe Kinës (2.3%) [85]. Përqindjet e preeklampsisë janë rritur në SHBA nga 2.4% në vitet 1987-1988 në 2.9% të lindjeve në vitet 2003-2004 [86]. Të dhënat nga Norvegjia gjithashtu tregojnë një rritje të përqindjeve nga 3.3% në vitet 1968-1972, në 3.7% në vitet 1988-1992 dhe më tej në 4.5% në vitet 1998-2002 [87]. Ndërsa në vendet në zhvillim përqindja e rasteve me preeklampsi variojnë nga 1.8% në 16.7% [88]. Gjithashtu

përveç ndryshimeve në nivel social-ekonomik, përqindjet e preeklampsisë ndryshojnë edhe në varësi të regjionit gjeografik dhe sezonit. Për shembull, në vendet nordike preeklampsia është më e shpeshtë në shtatzënitë e konceptuara në pranverë dhe verë që pritet të lindin gjatë sezonit të dimrit [89] [90]. Në Finlandë, gratë nga rajonet e veriut kanë një risk dy herë më të lartë për preeklampsi krahasuar me gratë nga rajonet e jugut [91].

4.1 Faktorët e riskut

Faktorët e riskut të preeklampsisë janë të shumtë dhe reflektojnë kompleksitetin e sëmundjes. Ata mund të klasifikohen në disa grupe.

4.1.1 Faktorët gjenetikë

Një anamnezë familjare e preeklampsisë rrit riskun për preeklampsi dhe gratë, nënat e të cilave kanë patur preeklampsi kanë më shumë gjasa për të patur preeklampsi [92] [93]. Gratë e racës së zezë krahasuar me gratë e racës kaukaziane kanë një risk 60% më të lartë për të patur preeklampsi, si dhe më shumë gjasa të zhvillojnë preeklampsi të formës së rëndë. Gjithashtu sëmundjet kronike që njihen si faktorë rreziku për preeklampsi janë më frekvente në gratë e racës së zezë [94] [95]. Shtatzënitë e arritura nga dhurimi i ovociteve kanë një risk tre herë më të lartë për të zhvilluar preeklampsi sesa shtatzënitë e arritura nga fekondimi in vitro me ovocitet e veta [96].

4.1.2 Mosha dhe pariteti

Risku më i lartë për preeklampsi si dhe ndërlikimet e saj janë më të rritura në ekstremet e moshës amtare [97]. Megjithatë, ndërlikimet specifike të preeklampsisë variojnë sipas grupmoshave. Eklampsia është më e shpeshtë tek gratë shtatzëna nën 18 vjeç ndërsa insuficienca renale dhe kardiake janë më të zakonshme tek gratë mbi 40 vjeç. Gratë nulipare kanë një risk disa herë më të lartë për preeklampsi, krahasuar me gratë multipare [98] [99]. Megjithëse rreziku i preeklampsisë bie ndjeshëm pas shtatzënisë së parë, ky risk rritet më pas me kalimin e kohës. Sipas një studimi gratë multipare që mbeten shtatzënë 10 vjet ose më shumë pas shtatzënisë së tyre të mëparshme kanë të njëjtat gjasa për të patur preeklampsi si një grua nullipare [100].

4.1.3 Faktorët e shtatzënisë

Rreziku i preeklampsisë është sinjifikisht më i lartë në shtatzënitë gemelare sesa në shtatzënitë unike. Gjithashtu ndërlikimet e shtatzënisë shfaqen më shpejt dhe përparojnë më shpejt [101].

Molat hidatidiforme dihet se paraqesin një risk jashtëzakonisht të lartë të preeklampsisë së hershme të rëndë nëse nuk trajtohen [102]. Disa anomali kromozomike fetale luajnë rol në zhvillimin e preeklampsisë. Studime të ndryshme kanë arriitur në përfundimin se incidenca e pre-eklampsisë në shtatzënitë e ndërlikuara nga trizomia 13 ishte dukshëm më e lartë se incidenca në trizominë 18 dhe grupet e kontrollit të kariotipit normal [103] [104].

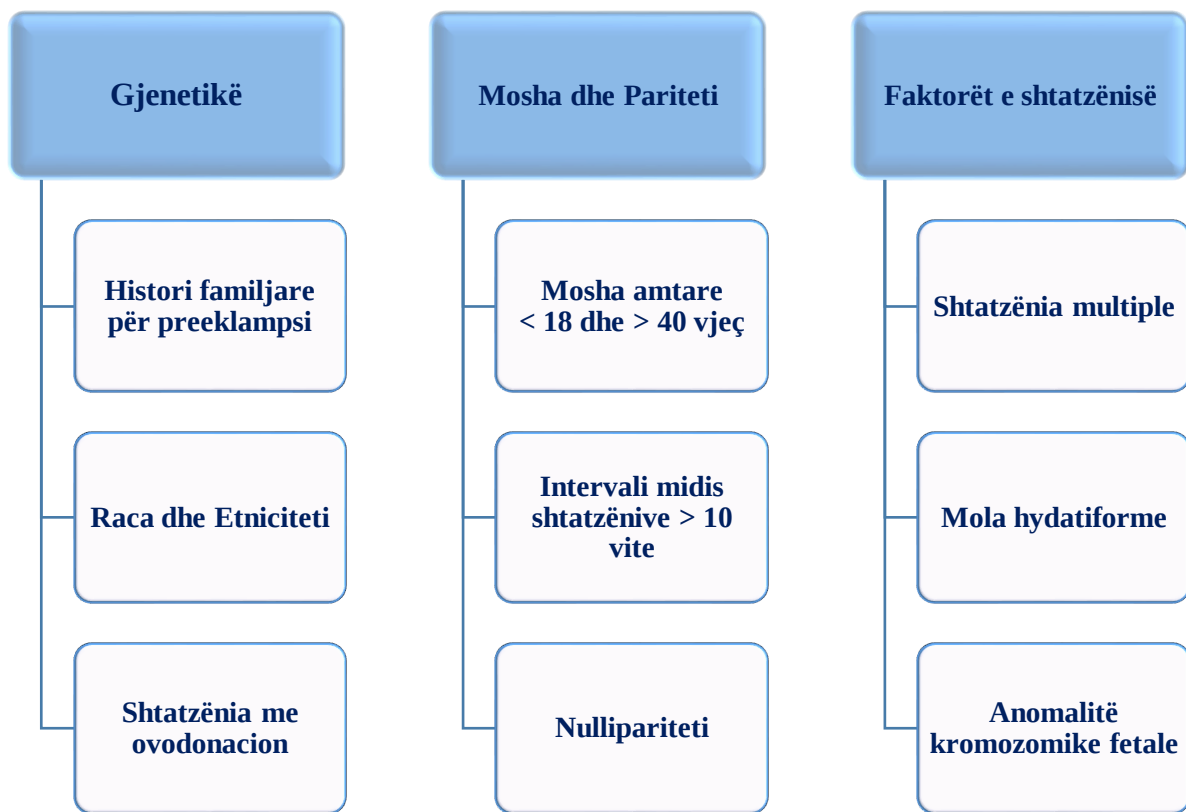


Figura 11-1. Faktorët e riskut të preeklampsisë

4.1.4 Sëmundjet pre-ekzistuese

Gratë që kanë hipertension përpara shtatzënisë kanë një risk më të lartë për të shfaqur preeklampsinë [105]. Gjithashtu, risku për preeklampsi është 2 deri në 4 herë më i lartë në gratë me diabet mellitus tipi 1 ose tipi 2 [106]. Gratë me sindromin antifosfolipidik, trombofili të tjera, sëmundje autoimune, sëmundje renale, infertilitet kanë gjithashtu risk më të lartë [107].

4.1.5 Faktori atëror dhe ekspozimi ndaj spermës

Risku i preeklampsisë ka rezultuar më i ulët tek gratë nullipare që kanë patur ekspozim ndaj spermës së partnerit dhe marrëdhënie seksuale të rregullta 12 muaj përpara shtatzënisë [108] [109]. Faktet në favor të kësaj hipoteze janë risku më i ulët për preeklampsi tek gratë multipare, tek gratë që kanë patur një abort; dhe risku më i lartë i preeklampsisë i konstatuar tek gratë që

përdorin kontraceptivët barrierë (kondomët mashkullorë dhe femërorë) dhe tek gratë që kanë ndryshuar partnerë [110]. Gratë që nuk kanë qënë të ekspozuara më përpara ndaj spermës së partnerëve (p.sh. gratë që e kanë arritur shtatzëninë mbas injektimit intracitoplazmik të spermatozoidit për azoospermi, me spermë të përftuar në mënyrë kirurgjikale) kanë një risk më të lartë për preeklampsi krahasuar me gratë që kanë qënë të ekspozuara ndaj spermës së partnerëve (p.sh. gratë që kanë arritur shtatzëninë spontanisht) [111]. Gjithashtu, burrat që janë baballarë të një shtatzënie me preeklampsi kanë më shumë gjasa që të jenë baballarë të një tjetër shtatzënie të komplikuar nga preeklampsia tek gra të tjera. [112]

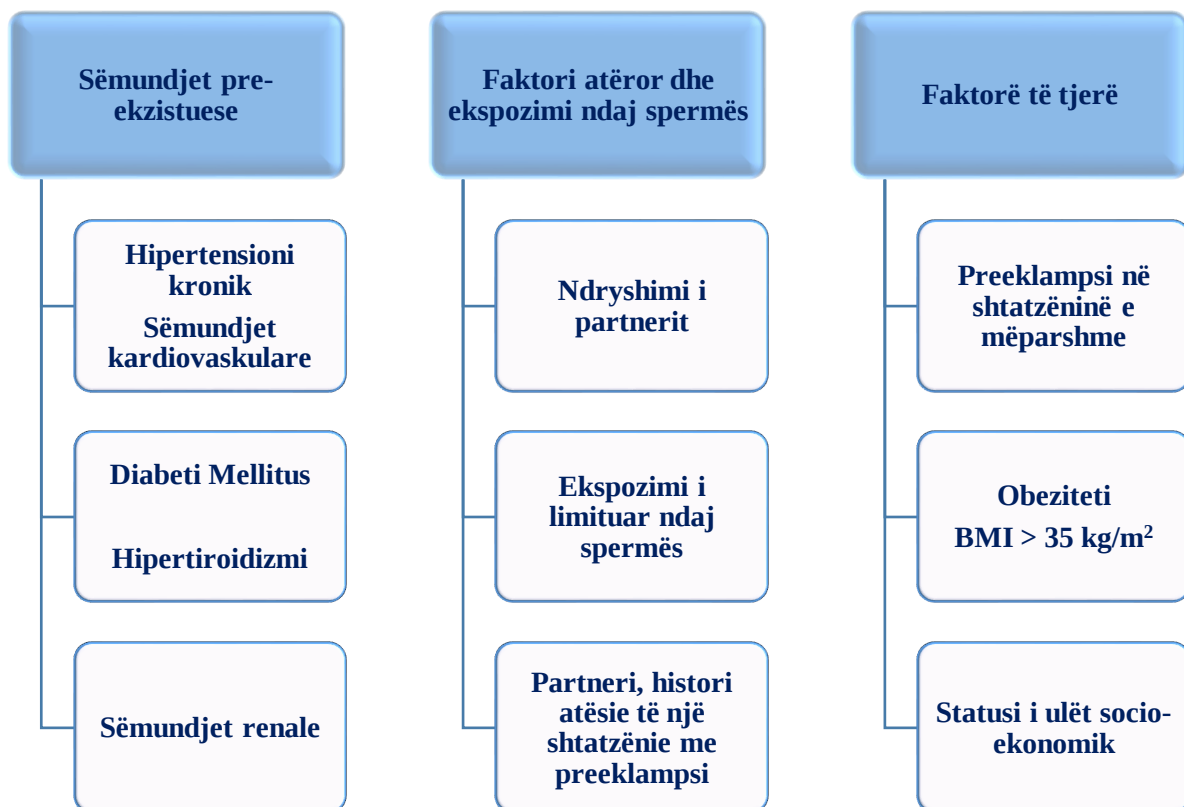


Figura 11-2. Faktorët e riskut të preeklampsisë

4.1.6 Faktorë të ndryshëm

Preeklampsia në shtatzëninë e mëparshme është një parashikues i fortë i preeklampsisë në shtatzëninë pasuese, veçanërisht mosha gestacionale e hershme në lindjen e parë [113]. Një tjetër faktor risku është obeziteti rrit 3 herë riskun për preeklampsi [114]. Gjithashtu shtesa e ekzagjeruar në peshë gjatë shtatzënisë rrit riskun për preeklampsi, dhe kryesisht për preeklampsinë me fillim të vonshëm [115].

4.1.7 Duhanpirja

Studime të shumta kanë treguar që duhanpirja ul përqindjen e preeklampsisë me rreth 50% në varësi të dozës [116]. Gratë që pijnë duhan në fillim të shtatzënisë dhe më pas e lënë nuk kanë një ulje të riskut, ndërsa ato që fillojnë duhanin në fund të shtatzënisë dhe ato që konsumojnë duhan gjatë gjithë shtatzënisë janë më të mbrojtura [117]. Kjo sugjeron se ndonëse duhanpirja konsiderohet e dëmshme për shtatzëninë, produktet e djegies së duhanit kanë një efekt mbrojtës në shtatzëninë e vonshme.

4.2 Komplikacionet amtare të preeklampsisë

Rreziqet e komplikacioneve serioze si insuficienca renale akute dhe edema pulmonare janë 10 deri në 30 herë më të larta në gratë me preeklampsi të formës së rëndë ose eklampsi [86]. Preeklampsia është shkak kryesor për qëndrimin në njësinë e kujdesit intensiv në periudhën puerperale [118]. Gratë me preeklampsi kanë një risk 70% më të lartë për distako placentë, dhe ky risk rritet më shumë me agravimin e sëmundjes.

4.3 Komplikacionet perinatale të preeklampsisë

Megjithëse vdekjet fetale in utero tek gratë me preeklampsi janë ulur dukshëm gjatë dekadave të fundit, studimet nga vendet e industrializuara si Norvegjia tregojnë se gratë me preeklampsi kanë një risk 35% më të lartë për vdekje fetale intrauterine [119]. Studimet nga vendet më pak të industrializuara tregojnë se preeklampsia shoqërohet me një risk dy herë më të lartë për vdekje fetale intrauterine [120]. Gratë me preeklampsi të formës së rëndë kanë një risk 80 herë më të lartë për lindje parakohe jatrogjenike përpara javës së 33-të dhe një risk 40 herë më të lartë midis javës së 33-të dhe 36-të të shtatzënisë. Këto risqe për lindje të hershme jatrogjenike luajnë rol në riskun katër herë më të lartë të bebeve të lindura me peshë të vogël tek gratë me preeklampsi [121]. Sëmundshmëria neonatale është dy herë më e lartë tek foshnjat e nënave me preeklampsi dhe ky risk ka mbetur konstant gjatë dekadave të fundit [122]. Bebet e lindura nga gratë me preeklampsi kanë gjithashtu një risk më të lartë për pikëzim Apgar të ulët, konvulsione febrile, encefalopati dhe qëndrim në njësinë e kujdesit neonatal intensiv (NICU) [123]. Është interesant fakti se foshnjat e lindura shumë parakohe si pasojë e preeklampsisë kanë një risk më të ulët për dëmtime të substancës të bardhë të trurit dhe paraliza cerebrale krahasuar me foshnjat e lindura shumë parakohe për shkaqe të tjera [124]. Lidhja midis preeklampsisë dhe rritjes fetale është komplekse. Krahasuar me foshnjat e lindura nga gratë pa preeklampsi, foshnjat e lindura nga gratë me preeklampsi kanë një risk tre deri katër herë më

të lartë për të qënë të vegjël për moshën e shtatzënisë (SGA, pesha < percentilja e 10-të). Megjithatë, risku i kufizimit të rritjes fetale është më i theksuar në shtatzënitë preterm sesa ato në term. Në shtatzënitë preterm, foshnjat e lindura nga gra preeklampitike janë 10-25% më të vegjël sesa ato të lindura në të njëjtën moshë shtatzënie nga gra pa preeklampsia. E kundërta ndodh në shtatzënitë në term, ato kanë një risk sinjifikisht më të lartë për të qënë SGA (small for gestational age) ose LGA (large for gestational age) [125]. Ekspozimi in utero ndaj preeklampsisë shoqërohet me efekte shëndetsore afat-gjata tek fëmijët. Të lindurit nga shtatzëni të ndërlikuara nga preeklampsia kanë nivele më të larta të presionit sistolik dhe diastolik të gjakut në fëmijëri dhe adoleshencë sesa bashkëmoshatarët e tyre të lindur nga shtatzëni normale [121]. Gjithashtu tek këta fëmijë është konstatuar një risk më i lartë për hospitalizim si pasojë e çrregullimeve metabolike, epilepsisë dhe komplikacioneve të tjera [122]. Studimet e ndjekjes afat-gjatë kanë paraqitur një risk më të lartë për insulte dhe një tendencë drejt rritjes së riskut për sëmundje koronare të zemrës në moshën 60-70 vjeç [126].

4.4 Rekurenca në shtatzënitë pasuese

Gratë me preeklampsia kanë 7-15% mundësi që të zhvillojnë preeklampsia në shtatzëninë pasuese, krahasuar me 1% mundësi që kanë gratë pa preeklampsia në shtatzëninë e tyre të parë [127]. Risku i preeklampsisë në shtatzëninë e tretë rritet deri në 30%, nëse të dy shtatzënitë e para janë komplikuar nga preeklampsia, ndërsa risku mbetet 1% për gruan që nuk ka anamnezë obstetrikale për preeklampsia. Risku i rekurencës ndikohet nga mosha e shtatzënisë kur fillon preeklampsia [113].

4.5 Eklampsia

Incidenca e eklampsisë është vlerësuar 2.7 raste për 10,000 lindje në 2005 në Angli dhe 8.2 raste për 10,000 lindje në Amerikë [128]. Frekuenca e eklampsisë në vendet më pak të zhvilluara është më e lartë dhe vlerësohet rreth 16-69 raste për 10,000 lindje. Në ndryshim nga çrregullimet hipertensive të shtatzënisë, përqindjet e eklampsisë kanë rënë në vendet e zhvilluara gjatë dekadave të fundit [129]. Numri i eklampsive në Angli është ulur nga 4.9 raste / 10,000 lindje në vitin 1992 në 2.7 raste / 10,000 lindje në vitin 2005 [128]. Përmirësimi i kujdesit paralindjes, lindja e hershme tek gratë me preeklampsia të formës së rëndë dhe përdorimi i sulfatit të magneziumit mendohet se janë përgjegjës për uljen e numrit të rasteve me eklampsia. Rreziqet për outcome amtar dhe perinatal të pafavorshëm janë të larta tek gratë me eklampsia. Në vendet e zhvilluara përqindjet e rasteve fatale janë nën 1%, por komplikacionet e rënda amtare (si koma, insulti dhe detresi respirator akut) ndodhin në 10-30%

të rasteve. Rreth 5-8% e shtatzënive të komplikuara nga eklampsia rezultojnë me humbjen e fetusit ose neonatit [122].

4.6 Pasojat afatgjata

Midis çrregullimeve hipertensive të shtatzënisë dhe riskut afat-gjatë për sëmundje kardiovaskulare dhe metabolike është gjetur një lidhje e qëndrueshme [130]. Gratë me preeklampsi kanë një risk tre deri katër herë të lartë për të zhvilluar në të ardhmen hipertension kronik, dhe një risk rreth dy herë më të lartë për sëmundje kardiake iskemike, insult dhe tromboemboli venoze [131]. Ndërsa gratë me preeklampsi të formës së rëndë kanë një risk 6 herë më të lartë për të patur hipertension kronik në të ardhmen dhe 3.7 herë më të lartë për të zhvilluar diabet mellitus tipi 2 [132]. Studimet tregojnë se faktorët e riskut kardiovaskular si dislipidemia dhe presioni i lartë i gjakut janë prezente vite përpara shtatzënisë tek gratë që zhvillojnë më pas preeklampsi, duke sugjeruar se preeklampsia mund të manifestohet si një proces i zakonshëm i sëmundjes.

KLASIFIKIMI I SËMUNDJEVE HIPERTENSIVE TË SHTATZËNISË

Sëmundjet hipertensive të shtatzënisë ndahen në katër kategori [1]:

1. Preeklampsia-eklampsia (TA i rritur mbas javës së 20-të të shtatzënisë me proteinuri ose një nga veçoritë e preeklampsisë të përmendura më poshtë)
2. Hipertensioni kronik (nga çfarëdolloj shkaktari dhe që ka filluar përpara shtatzënisë)
3. Hipertensioni kronik me preeklampsi të mbivendosur (hipertensioni kronik i shoqëruar me preeklampsi)
4. Hipertensioni i shtatzënisë (TA i rritur mbas javës së 20-të të shtatzënisë në mungesë të proteinurisë ose një nga veçorive të preeklampsisë të përmendura më poshtë).

Tiparet e preeklampsisë

1. Hipertensioni: TA sistolik ≥ 140 mmHg ose diastolik ≥ 90 mmHg në dy raste të paktën 4 orë larg, kur pacientja është e shtrirë në shtrat.
2. Trombocitopenia (trombocitet < 100.000).
3. Funkcioni hepatic i dëmtuar (nivele të rritura në gjak të transaminazave hepatike deri në dyfishin e përqëndrimeve normale), dhimbje e fortë dhe persistente epigastrike që nuk i përgjigjet mjekimit dhe që nuk mbështetet nga ndonjë diagnozë tjetër)
4. Zhvillimi i insuficiencës renale (niveli i kreatininës në serum më i madh se 1.1 mg/dL, ose dyfishimi i kreatininës në serum në mungesë të një patologjie renale)
5. Edema pulmonare
6. Fillimi i çrregullimeve cerebrale dhe të pamjes

KRITERET DIAGNOSTIKE

Presioni i gjakut	- TA sistolik ≥ 140 mmHg ose diastolik ≥ 90 mmHg në dy raste të paktën 4 orë larg, mbas javë së 20-të të shtatzënisë tek një grua që ka patur tension arterial normal përpara shtatzënisë - TA sistolik ≥ 160 mmHg ose diastolik ≥ 110 mmHg, hipertensioni mund të konfirmohet brenda një intervali të shkurtër prej disa minutash për të mundësuar fillimin e terapisë me antihipertensivë
Dhe	
Proteinuria	≥ 300 mg/dL në urinën e grumbulluar gjatë 24 orëve ose - Raporti proteinë/kreatininë më i madh ose i barabartë me 0.3 (çdo matje në mg/dL) - Testi i shpejtë i urinës me lakmues është 1+ (të përdoret vetëm kur metodat e tjera sasiore nuk janë të disponueshme)
ose në mungesë të proteinurisë, hipertension dhe një nga çrregullimet e mëposhtme.	
Trombocitopenia	Trombocitet janë më pak se 100,000/ mikrolitër
Insuficienca renale	Përqëndrimet e kreatininës në serum më shumë se 1.1 mg/dL, ose dyfishimi i kreatininës në serum në mungesë të një patologjie renale
Dëmtimi i funksionit hepatic	Nivele të rritura në gjak të transaminazave hepatike deri në dyfishin e përqëndrimeve normale
Edema pulmonare	
Çrregullime cerebrale ose të pamjes	

Kriteret për preeklampsinë e formës së rëndë [133]

1. Presioni sistolik më i lartë se 160 mmHg ose presioni diastolik më i lartë se 100 mmHg në dy raste të paktën 6 orë larg njëra-tjetres me pacienten në pozicionin shtrirë ose rritja e TA sistolik më shumë se 60 mm Hg nga vlera bazë ose rritja e TA diastolik më shumë se 30 mm Hg nga vlera bazë.
2. Trombocitopenia (trombocitet $< 100,000$ /mikrolitër) ose dëmtim i funksionit hepatic, ose prezenca e IUGR-së
3. Proteinuria ≥ 5 g në urinën e grumbulluar për 24 orë ose $\geq 3+$ në 2 porcione random të urinës të marra të paktën 4 orë nga njera tjetra.
4. Oliguria < 500 ml/24 orë.
5. Edema pulmonare ose cianoza
6. Dhimbja epigastrike ose në kuadratin e sipërm djathtas
7. Simptomat cerebrale ose vizuale

PROTOKOLLET E MENAXHIMIT

I. Menaxhimi i hipertensionit të induktuar të shtatzënisë/preeklampsisë.

A. Menaxhimi ambulator i pacientes. Për hipertensionin e induktuar të shtatzënisë pa proteinuri sinjifikante rekomandohet trajtimi ambulator dhe regjim shtrati. Pacientet duhet të monitorojnë rregullisht tensionin arterial, peshën dhe proteinurinë. Monitorimi antepartum (NST) duhet të fillojë herët. Ekzaminimet ekografike duhet të kryhen në mënyrë periodike për të vlerësuar likidin amniotik dhe për të monitoruar kufizimin e rritjes intrauterine (IUGR).

B. Menaxhimi spitalor.

1. **Indikacionet.** Nuk ka përmirësim të hipertensionit të formës së lehtë të induktuar nga shtatzënia nga trajtimi ambulator ose preeklampsi me proteinuri 2+, që tregon për prekje të organeve sistemike.
2. **Këshillat.** Regjim shtrati. Qëllimi i terapisë me likide intravenoze në rastet e rënda është të rivendosë diurezën.
3. **Vlerësimi laboratorik dhe pesha.** Ekzaminimet laboratorike duhet të kryhen një herë në dy ditë. Monitorimi para lindjes përfshin numërimin e lëvizjeve fetale, kryerjen e NST-së çdo ditë dhe vlerësimin ekografik të rritjes fetale dhe likidit amniotik çdo javë. Monitorimi i simptomave si dhimbja e kokës, çrregullimet e pamjes dhe dhimbja epigastrike.
4. **Lindja është trajtimi i zgjedhur.** Lindja duhet të kryhet kur fetusin është matur (në term) por mund të jetë e nevojshme të kryhet më herët nëse gjendja amtare është në rrezik ose nëse ka tregues të vuajtjes fetale. Lindja është e indikuar në pacientet me preeklampsi të formës së rëndë. Betamethasone 12 mg intramuskular duhet të jepet dy herë në një distancë prej 24 orësh për të stimuluar maturimin pulmonar fetal dhe mund të përsëritet një dozë 12 mg pas 2 javësh nëse shtatzënia vazhdon. Gjatë aktivitetit të lindjes është i indikuar monitorimi elektronik i RZF.
5. **Terapia antihipertensive.** E indikuar nëse TA është vazhdimisht >160/110. Qëllimi është të mbahet një presion sistolik 140-155 mm Hg dhe një presion diastolik 90-105 mm Hg [133]. Duhet të shmanget korrigjimi tej mase i TA sepse presionet normale të gjakut mund të çojnë në hipoperfuzion placentar.
 - a. Diuretikët dhe ACE inhibitorët janë të kundërindikuar gjatë shtatzënisë.
 - b. Menaxhimi akut: Hidralazinë IV 5 mg bolus dhe në perfuzion

- c. Në mjekimet afat-gjata (nëse fetus i është prematur) janë metildopa (Aldometi) dhe labetaloli.
6. **Terapia me antikonvulsivë.** Profilaksia për konvulsionet është e indicuar në të gjitha pacientet preeklampitike gjatë aktivitetit të lindjes dhe lindjes dhe për të paktën 24 orë pas lindjes.
 - a. Medikamenti i zgjedhur për profilaksinë e konvulsioneve: **Sulfati i Magneziumit**
 - b. **Doza** është 4 deri 6 g sulfat magneziumi IV për 20 minuta dhe vazhdohet me 2 g/orë.
 - c. **Trajtimi i konvulsioneve.** Sulfati i Magneziumit 1 g/min IV deri maksimumi 4 deri 6 g derisa të kontrollohen konvulsionet.
 - d. **Vazhdimi i terapisë me sulfat magneziumi** për të paktën 24 orë pas lindjes. Në 25% të pacienteve eklampsia mund të ndodhë pas lindjes. Monitorimi i diurezës pas lindjes dhe ndalimi i terapisë nëse diureza >200 ml/orë për 4 orë. Kontrolli për hemoragji pas lindjes pasi sulfati i magneziumit mund të relaksojnë uterusin.
7. **Menaxhimi i terapisë me magnezium.**
 - a. **Monitorimi i diurezës** (100 ml në 4 orë), reflekset tendinoze të thella dhe nivelet në serum. Niveli terapeutik është 4 mEq/L por duke qënë se i duhen 12 deri në 18 orë të ekuilibrohet, nivelet serike të sulfatit të magneziumit nuk janë të sigurta.
 - b. **Toksiciteti i magneziumit.** Humbja e reflekseve dhe përgjumja paralajmërojnë toksicitetin e magneziumit. Në nivelet 10 deri në 12 mEq/L dhe më shumë mund të ndodhin dobësia muskulare, paraliza respiratore dhe depresioni kardiak.
 - c. **Për të trajtuar toksicitetin e magneziumit.** 10 ml kalçium glukonat 10% (ose klorur kalçiumi) mund të administrohen IV në rastet me toksicitet nga magneziumi ose perfuzioni i magneziumit mund të ndërpritet për 1 deri në 2 orë.

II. **Parandalimi i preeklampsisë.** Aspirina 150 mg në ditë dhe suplementet e kalçiumit janë përdorur për të parandaluar preeklampsinë. Studimet e randomizuara të fundit kanë treguar se përdorimi i aspirinës 150 mg në ditë duke filluar nga java e 12-të e shtatzënisë redukton riskun për preeklampsi të hershme (përpara 34 javë) [134].

III. Hipertensioni kronik i mbivendosur në shtatzëni.

A. Rrezikët.

1. **Amtare.** Rreziku për nënën është i njëjtë si për gruan joshtatzënë. Megjithatë, në prezencë të preeklampsisë së mbivendosur (20%), ka një rritje të vdekshmërisë amtare, kryesisht nga hemorragjia intrakraniale.
2. **Fetale.** Ka një incidencë të rritur për vdekje perinatale, IUGR ose vuajtje fetale.

B. Menaxhimi.

1. **Trajtimi i hipertensionit kronik** mund të ulë sëmundshmërinë amtare dhe fetale. Mjekimet e rekomanduara janë metildopa, hidralazina dhe beta-blokuesit.
2. **Gjatë shtatzënisë nuk është e indikuar të përdoren:**
 - a. Bllokuesit e ganglionit simpatik (hipotensioni ortostatik)
 - b. Diuretikët (përkeqësojnë volumin)
 - c. ACE inhibitorët (shoqërohen me defekte fetale dhe insuficiencë renale neonatale)
3. **Vlerësimi laboratorik** kryhet herët në shtatzëni.
4. **Vizitat obstetrikale** planifikohen çdo dy javë nga java e 24-të e shtatzënisë dhe çdo javë mbas javës së 30-të të shtatzënisë.
5. **Ekzaminimi i hershëm ekografik** kryhet për të përcaktuar moshën e shtatzënisë dhe ekografia përsëritet në mënyrë periodike për të vlerësuar IUGR-në.
6. **Monitorimi para lindjes (NST)** duhet të fillojë në javën e 34-t të shtatzënisë.
7. **Përcaktimi i datës së lindjes.** Shtatzënia nuk duhet të lejohet të vazhdojë përtej 40 javë. Lindja mund të jetë e nevojshme më herët nëse ka të dhëna të IUGR-së ose vuajtjes fetale ose nëse hipertensioni nuk mund të kontrollohet me medikamente.
8. **Monitorimi intrapartum** është i nevojshëm gjatë aktivitetit të lindjes.
9. **Nëse ka evidenca të IUGR-së,** operacioni cezarian është më i preferuar sesa një induktim i zgjatur.
10. **Rastet e komplikuara** ose gratë me preeklampsi të mbivendosur duhet të referohen drejt qendrave terciare.

STUDIMI

QËLLIMI I STUDIMIT

Ky studim ka si qëllim:

- ✓ Të evidentojë incidencën e preeklampsisë formë e rëndë në SUOGJ “Koço Gliozheni”.
- ✓ Të evidentojë faktorët e riskut të lidhur me preeklampsinë formë e rëndë
- ✓ Të evidentojë komplikacionet madhore amtare të lidhura me këtë patologji.
- ✓ Të evidentojë komplikacionet perinatale si pasojë e kësaj patologjie.
- ✓ Të evidentojë mënyrën e menaxhimit të preeklampsisë formë e rëndë në SUOGJ “Koço Gliozheni”, si menaxhimin e urgjencës ashtu edhe menaxhimin pritës, dhe të realizojë një analizë të efektit/pasojave të modaliteteve të ndryshme të menaxhimit në përfundimin amtar dhe fetal.
- ✓ Të krahasojë rezultatet e këtij studimi me rezultatet e studimeve bashkohore mbarëbotërore me këtë topik.
- ✓ Përfundimet e këtij studimi të mund të shërbejnë si nxitës për hartimin dhe implementimin në rutinën e përditshme obstetrikale të protokolleve të menaxhimit të preeklampsisë së formës së rëndë.

MATERIALI DHE METODA

Ky është një studim retrospektiv analitik i realizuar në Maternitetin “Koço Gliozheni”, Tiranë. Për realizimin e këtij studimi janë shfrytëzuar kartelat mjekësore të pacienteve të cilat kanë lindur në këtë maternitet gjatë periudhës kohore 5-vjeçare Janar 2009 deri në Dhjetor 2013. Kriteret standarte të përfshirjes në studim ishin kartelat e pacienteve të hospitalizuara me diagnozën “Preeklampsia”, të cilat kishin lindur në këtë maternitet pas javës së 24-rt të shtatzënisë gjatë periudhës kohore të sipërpërmendur pavarësisht numrit të fetuseve, paraqitjes fetale, mënyrës së lindjes.

Përlllogaritja e moshës së shtatzënisë u realizua duke u bazuar në ditën e parë të menstruacioneve të fundit (DMF – 13% e rasteve), në ekzaminimet ekografike të tremujorit të parë (para javës së 13-të të shtatzënisë – 11% e rasteve) ose një kombinim të kriterëve të mësipërme (DMF së bashku me ekografinë e tremujorit të parë – 76% e rasteve; në 94% të rasteve kishte një përputhje të moshës së shtatzënisë së përlllogaritur bazuar në DMF me atë të vlerësuar ekografikisht). Pjesa më e madhe e grave shtatzënë ishin ndjekur rregullisht në maternitet duke kryer si vizitat ashtu dhe ekografitë nga mjekët e spitalit ndërsa një pjesë ishin ndjekur nga specialistët obstetër-gjinekologë në qendrat shëndetësore ose në spitalet e rretheve. Rezultatet e ekzaminimeve ekografike për pacientet që e kishin ndjekur shtatzëninë në SUOGJ “Koço Gliozheni” ishin të disponueshme në sistemin elektronik mjekësor të ruajtjes së të dhënave “Astraia”. Në pjesën më të madhe të pacienteve të referuara nga institucione të tjera të kujdesit shëndetësor në Tiranë ose në rrethe, kopje të ekzaminimeve ekografike të kryera gjatë shtatzënisë ishin të disponueshme në fund të kartelës.

Gjatë shqyrtimit të kartelave u morën në konsideratë anamneza e detajuar e pacientes dhe konkretisht variablat e mëposhtëm: mosha e gruas, pariteti, mosha e shtatzënisë, historia obstetrikale dhe familjare. Përsa i përket anamnezës obstetrikale elementët më të rëndësishëm që u analizuan në studim ishin prania e preeklampsisë në shtatzënitë e mëparshme, HTA esencial dhe sëmundje renale amtare preekzistuese si dhe sindrom metabolik (DM, dislipidemi familjare). Gjithashtu u vlerësuan edhe të dhënat nga ekzaminimet klinike, laboratorike dhe ekografike të pacientes. Protokolli i ekzaminimeve klinike përfshinte vlerat e TA (vlerat maksimale të TA sistolik dhe diastolik, si dhe shenjat dhe simptomat klinike të pacientes). Për të gjitha pacientet u shqyrtua dhe trajtimi medical (përdorimi i antihipertensivëve, sulfati i magneziumit, etj.). Në lidhje me procesin e lindjes, variablat e marrë në konsideratë për secilën

prej pacienteve ishin: mënyra e lindjes, lindje vaginale apo operacion cezarian. Në rast lindjeje vaginale nëse ishte spontane apo e induktuar, kohëzgjatja dhe përfundimi i lindjes, etj.

Tabela 1. Variablat amtarë dhe perinatalë të shqyrtuar

Variablat amtarë
Mosha
Pariteti
Dita e parë e menstruacioneve të fundit (DPM) ose data e pritshme e lindjes e përcaktuar ekografikisht
Mosha e shtatzënisë në momentin e diagnostikimit të preeklampsisë
Mosha e shtatzënisë në momentin e diagnostikimit të preeklampsisë së formës së rëndë
Sëmundje kronike – HTA, Diabet mellitus, Sëmundje renale
Preeklampsi në shtatzëninë/shtatzënitë e mëparshme
Sëmundshmëria – eklampsia, sindromi HELLP, distako placentae, AVC, insuficienca renale, edema pulmonare
Mënyra e lindjes
Hemorragjia postpartum
Variablat perinatalë
Mosha e shtatzënisë në lindje
Pesha në lindje
Lindje gjallë ose vdekur (Feto-vivo ose Feto morto in utero)
Shtrimi në NICU
Sindromi i detresit respirator
Nevoja për ventilim të asistuar
Sëmundshmëria neonatale – ikteri, hemorragjia intraventriculare
IUGR/SGA

Në vlerësimin e përfundimit amtar u mor në konsideratë: vdekshmëria amtare, komplikacionet amtare të rënda si eklampsia, sindromi HELLP, insuficienca renale akute, distako placentare, edema pulmonare, embolia pulmonare, KID, si dhe komplikacione të tjera amtare si hemorragjia post partum, ditëqëndrimi në ICU dhe mënyra e lindjes.

Në vlerësimin e përfundimit fetal u vlerësua: Apgari në minutën e 5-të, pesha e lindjes, mosha e shtatzënisë në lindje, IUGR/SGA në varësi të moshës së shtatzënisë, mortaliteti perinatal, pranimi në NICU, ditëqëndrimi në NICU, si dhe kompoziti i sëmundshmërisë neonatale (ikteri

neonatal, hemorragjia intraventriculare, sindromi i detresit respirator, sepsisi neonatal dhe nevoja për ventilim të drejtuar).

Rezultatet e përftuara nga studimi u krahasuan me një grup kontrolli për të njëjtat variabla dhe outcome. Në grupin e kontrollit u përfshinë gra shtatzënë të lindura në SUOGJ “Koço Gliozheni” pas javës së 24-rt të shtatzënisë. Rastet në grupin e kontrollit u morën nga të pesë vitet e studimit ku u analizuan kartelat me preeklampsi. Ato u përzgjedhën në mënyrë të rastësishme duke selektuar 1 në 50 kartela sipas radhës së regjistrimit në momentin e shtrimit në SUOGJ “Koço Gliozheni” (1, 51, 101, 151, 201, 251.....etj.).

9.1 Menaxhimi i të dhënave

Të dhënat janë grumbulluar në format excel dhe janë kontrolluar për plotësinë dhe saktësinë e tyre. Të dhënat janë paraqitur për secilin prej variablave të sipërpërmendur dhe janë krahasuar me të dhënat statistikore për të gjitha lindjet për periudhën ku shtrihet studimi në SUOGJ “Koço Gliozheni”, Tiranë. Për të patur një pasqyrim sa më të plotë dhe sa më të qartë të komplikacioneve amtare dhe fetale të lidhura me preeklampsinë, në këtë studim janë shfrytëzuar edhe statistikat e SUOGJ “Koço Gliozheni” për të gjithë variablat amtarë dhe fetalë të marrë në konsideratë. Të dhënat janë paraqitur gjithashtu të stratifikuara në varësi të moshës së shtatzënisë, rëndesës së sëmundjes si dhe pranisë së komplikacioneve madhore.

Përpunimi statistikor

Në përpunimin dhe analizimin statistikor të rezultateve të studimit u përdorën Pearson's chi-squared test dhe Fisher Exact Test për të krahasuar variablat dhe outcome-et midis grupit të studimit dhe grupit të kontrollit [135] [136].

REZULTATET

11.1 Incidenca e preeklampsisë në SUOGJ “Koço Gliozheni”

Pas hulumtimit të kujdesshëm të kartelave të grave të lindura gjatë kësaj periudhe kohore (Janar 2009 deri në Dhjetor 2013), u identifikuan 1274 paciente të hospitalizuara në SUOGJ me çrregullime hipertensive prej të cilave 897 me diagnozë hospitalizimi “Preeklampsi”. Totali i lindjeve të realizuara gjatë kësaj periudhe në SUOGJ “Koço Gliozheni” ka qenë 21,795. Nga totali i kartelave të selektuara mbi bazën e diagnozës e hospitalizimit “Preeklampsia” u përjashtuan 34 raste për moskonfirmim diagnoze pas ekzaminimeve të realizuara në spital. Duke shfrytëzuar të dhënat statistikore në SUOGJ “Koço Gliozheni” për numrin total të lindjeve gjatë periudhës kohore të studimit (totali 21,795 lindjeve), u gjet që çrregullimet hipertensive të shtatzënisë përbënin 5.9% të lindjeve (1274 raste), nga të cilat 4.0% (863 raste) ishin me diagnozën përfundimtare “Preeklampsi” dhe 0.8% (173 raste) me diagnozën përfundimtare “Preeklampsia formë e rëndë” duke u bazuar në kriteret e përcaktuara të studimit (shih klasifikimin e preeklampsisë).

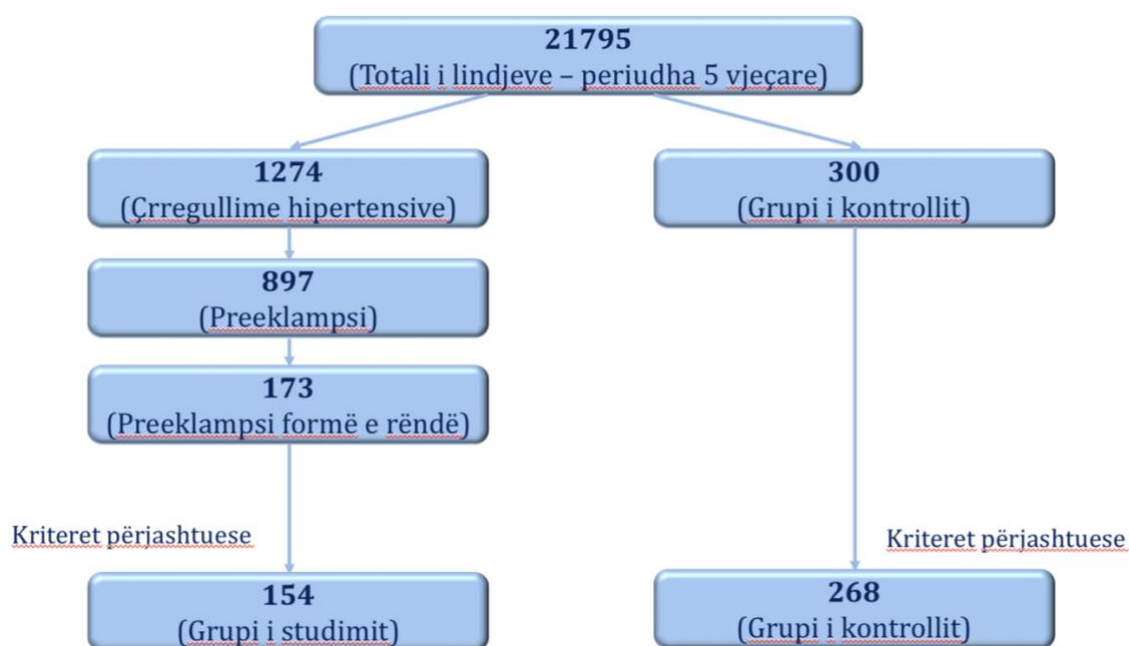


Figura 12. Selektimi i grupit të studimit dhe grupit të kontrollit

Gjithashtu nga studimi u përjashtuan kartelat e pacienteve të konfirmuara paraprakisht me anomali fetale të papajtueshme me jetën (18 raste), kartelat e pacienteve me mungesa të të dhënave për variablat e marrë në studim (91 raste) dhe kartelat e pacienteve të cilat nuk kishin

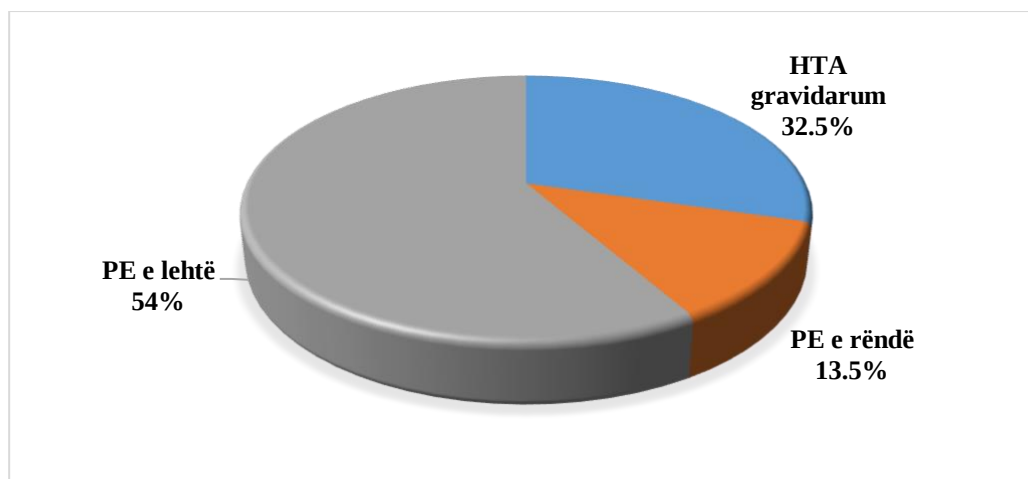
të përcaktuar në mënyrë të saktë moshën e shtatzënisë (11 raste). Pas përjashtimit të rasteve të mësipërme, numri total i rasteve në mostrën e studimit “preeklampsia” ishte 743. Prej 743 rasteve të përfshira në grupin e studimit, u klasifikuan si preeklampsia formë e rëndë 154 raste.

Në grupin e kontrollit u analizuan 300 kartela. Mbas përjashtimit të rasteve me anomali fetale të papajtueshme me jetën, rastet me mungesë informacioni të moshës së shtatzënisë dhe variabla të marrë në studim në këtë grup u përfshinë 268 raste. (Në rastet kur nuk kishte informacion mbi DMF ose ekografitë e tremujorit të parë diagnoza e shtrimit ishte “Gravidancë në term” ose “Gravidancë preterm” bazuar në ekografitë e kryera në tremujorin e dytë ose të tretë të shtatzënisë, apo në ekografinë e kryer në momentin e shtrimit në maternitet, si edhe në matjen e distancës nga simfiza pubike në fundusin uterin).

Tabela 2. Incidenca e çrregullimeve hipertensive sipas viteve

Vitet	Totali i lindjeve (n)	Çrregullimet hipertensive (HTA gravidarum + PE)	Preeklampsia	PE e rëndë
Viti I	4090	245 (6.0%)	168 (4.1%)	31 (0.76%)
Viti II	4222	250 (5.9%)	172 (4.1%)	33 (0.78%)
Viti III	4509	252 (5.6%)	179 (4.0%)	35 (0.78%)
Viti IV	4433	246 (5.6%)	162 (3.7%)	36 (0.81%)
Viti V	4541	281 (6.2%)	182 (4.0%)	38 (0.84%)
Totali	21,795	1,274 (5.9%)	863 (4.0%)	173 (0.79%)

Në tabelën 2 është paraqitur incidenca e çrregullimeve hipertensive, preeklampsisë dhe preeklampsisë formë e rëndë për secilin nga vitet e studimit. Incidenca e çrregullimeve hipertensive ka variuar midis 5.6% dhe 6.2%. Përqindja kumulative e të pesë viteve të studimit rezultoi 5.9%. Po ashtu, incidenca e preeklampsisë dhe preeklampsia formë e rëndë gjatë pesë viteve të studimit është luhatur midis 3.7% - 4.1% dhe 0.76% - 0.84% respektivisht. Përqindja e rasteve me preeklampsia dhe preeklampsia formë e rëndë në studim rezultoi përkatësisht 4.0% dhe 0.79%. Në grafikun 1 janë paraqitur në një diagram rrethor përqindjet që zënë në raport me njëra-tjetrën çrregullimet e ndryshme hipertensive të shtatzënisë ku përqindjen më të lartë e zë preeklampsia formë e lehtë



Grafiku 1. Incidenca e çrregullimeve hipertensive

11.2 Shpërndarja e incidencës së preeklampsisë sipas moshës së shtatzënisë

Duke marrë në konsideratë bashkëshoqërimin e ngushtë midis preeklampsisë dhe gradës së rëndesës së saj nga njëra anë dhe prematuritetit jatrogjen nga ana tjetër, për të vlerësuar në mënyrë sa më të qartë dhe më të kuptueshme këtë bashkëshoqërim si dhe impaktin e tij në përfundimin amtar dhe veçanërisht në atë fetal, grupin e pacienteve të studimit ne e ndamë në disa nëngrupe, në varësi të moshës gestacionale në lindje (Tabela 3). Përqindja më e lartë e preklampsive u gjet në nëngrupin 34 - 36 6/7 javë, që i përket prematuritetit të vonë.

Tabela 3. Stratifikimi i preeklampsisë në varësi të moshës së shtatzënisë në lindje.

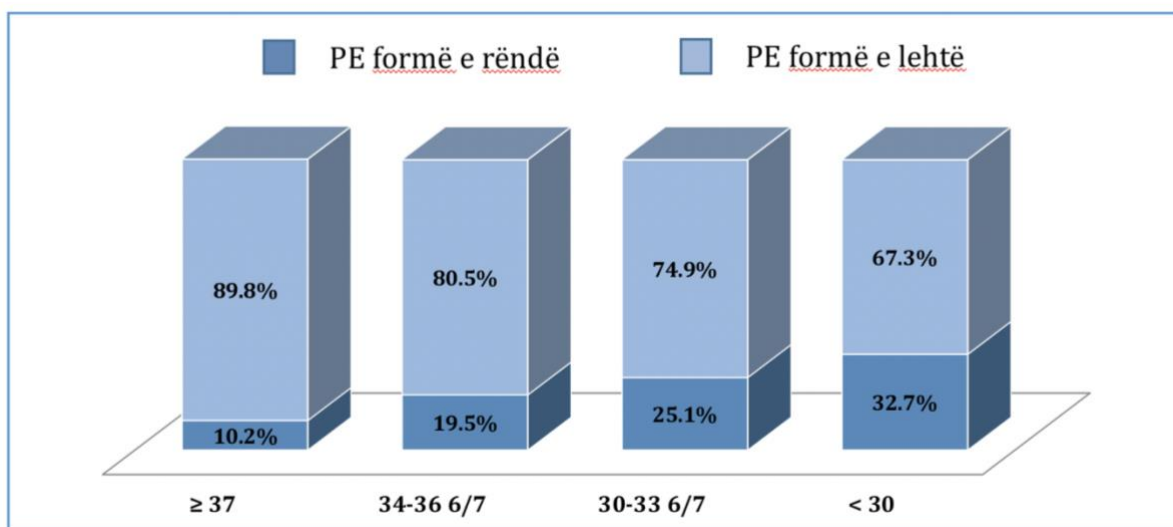
Nëngrupet	Numri	%
Nëngrupi 1 (Shtatzënitë në term ≥ 37 javë)	157	21%
Nëngrupi 2 (Prematuri i vonë 34 - 36 6/7 javë)	312	42%
Nëngrupi 3 (Prematuri i moderuar 30 - 33 6/7 javë)	167	22.5%
Nëngrupi 4 (Prematuri i thellë < 30 javë)	107	14.5%
Totali	743	100%

Për efekt studimor, pavarësisht faktit që në literaturën botërore aktuale nuk merret në konsideratë klasifikimi i vjetër i PE në PE forma e rëndë dhe PE forma e lehtë, ky studim u përqëndrua në vlerësimin dhe analizimin e variablave që janë përdorur si kritere diskriminuese për gradën e rëndesës së preeklampsisë. Aktualisht për preeklampsinë formë e rëndë përdoret termi preeklampsia me veçori të formës së rëndë.

Tabela 4. Shpërndarja e preeklampsisë dhe PE forma e rëndë në veçanti sipas moshës së shtatzënisë

Mosha e shtatzënisë (javë shtatzënie)	PE forma e rëndë n (% relative)	PE forma e lehtë n (% relative)	Totali i PE
≥ 37 javë	16 (10.2%)	141 (89.8%)	157 (100%)
34 - 36 6/7 javë	61 (19.5%)	251 (80.5%)	312 (100%)
30 - 33 6/7 javë	42 (25.1%)	125 (74.9%)	167 (100%)
< 30 javë	35 (32.7%)	72 (67.3%)	107 (100%)
Totali	154	589	743

Në vlerësimin dhe krahasimin e rezultateve të studimit mbi incidencën e preeklampsisë apo edhe të përfundimeve amtare dhe fetale brenda mostrës së studimit (rastet me PE) është marrë në konsideratë numri prej 743 rastesh, i përfshirë pas përjashtimit të rasteve të specifikuara të materialit dhe metodave. Sikundër vihet re nga grafiku 2, me rritjen e moshës së shtatzënisë konstatohet një rënie e përqindjes që zë PE forma e rëndë në totalin e rasteve me PE.



Grafiku 2. Incidenca e preeklampsisë forma e lehtë dhe PE forma e rëndë sipas moshës së shtatzënisë

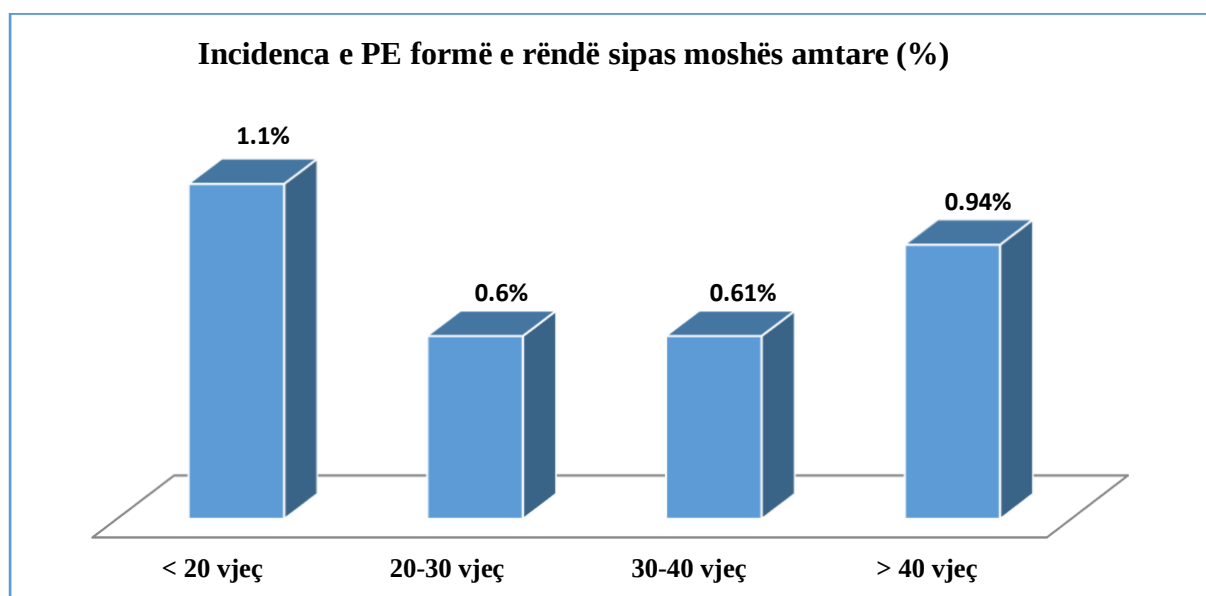
Konkretisht për nëngrupin e prematuritetit të thellë (<30 javë), PE forma e rëndë është përgjegjëse për 32.7% të totalit të PE për këtë moshë shtatzënie, ndërkohë që për nëngrupet e tjera 30-33 6/7 javë, 34-36 6/7 javë dhe ≥ 37 javë përqindja vijnë duke u ulur gradualisht dhe janë respektivisht 25.1%, 19.5% dhe 10.2%.

11.3 Shpërndarja e incidencës së preeklampsisë sipas moshës së pacienteve

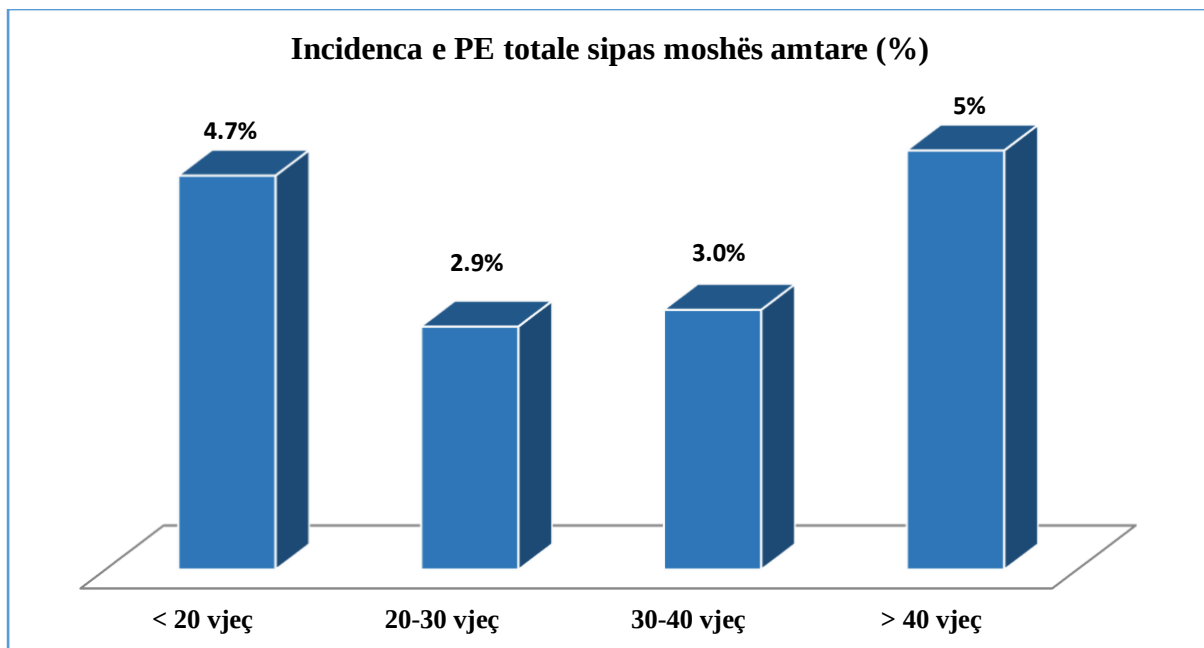
Për të vlerësuar se si është e shpërndarë incidenca e PE varësisht moshave, realizuam një stratifikim të popullatës së studimit sipas grupmoshave. Nga rezultatet e studimit konstatohet një përqindje më e lartë e PE formë e rëndë në grupmoshat <20 vjeç dhe >40 vjeç, respektivisht 1.1% dhe 0.96%. I njëjti trend konstatohet edhe përsa i përket shpërndarjes së incidencës së PE në total sipas moshës së pacientes, duke u konstatuar një rritje e saj në grupmoshat ekstreme. Mosha mesatare e grave shtatzënë në grupin e studimit ishte 28,9 vjeç (± 4.2), ndërkohë që mosha mesatare e grupi të kontrollit gjatë po të njëjtës periudhë kohore ishte 25.8 vjeç (± 3.6).

Tabela 5. Shpërndarja e incidencës së PE në total dhe PE formë e rëndë sipas moshës

Mosha e pacientes (vjeç)	PE forma e rëndë n (% vs totalit)	PE totali n (% relative)
< 20 vjeç	21/1938 (1.1%)	90/1938 (4.7%)
20-30 vjeç	50/8275 (0.6%)	238/8275 (2.9%)
30-40 vjeç	48/7887 (0.61%)	233/7887 (3.0%)
> 40 vjeç	35/3695 (0.94%)	182/3695 (5.0%)
Totali	154	743



Grafiku 3. Shpërndarja e incidencës së PE forma e rëndë sipas moshës së pacienteve



Grafiku 4. Shpërndarja e incidencës së PE totale sipas moshës së pacienteve

Grafiku 3 dhe 4 që ilustrojnë incidencën e PE formë e rëndë dhe PE totale sipas grupmoshave amtare janë të ngjashëm dhe paraqiten në formë “U”, gjë që tregon rritjen e incidencës në kufijtë e moshës. PE formë e rëndë arriti pikun në grupmoshën <20 vjeç me 1.1%, ndërkohë që për të gjitha rastet e PE, përqindja më e lartë u gjet në grupmoshën >40 vjeç me 5%.

11.4 Faktorët e riskut në preeklampsi

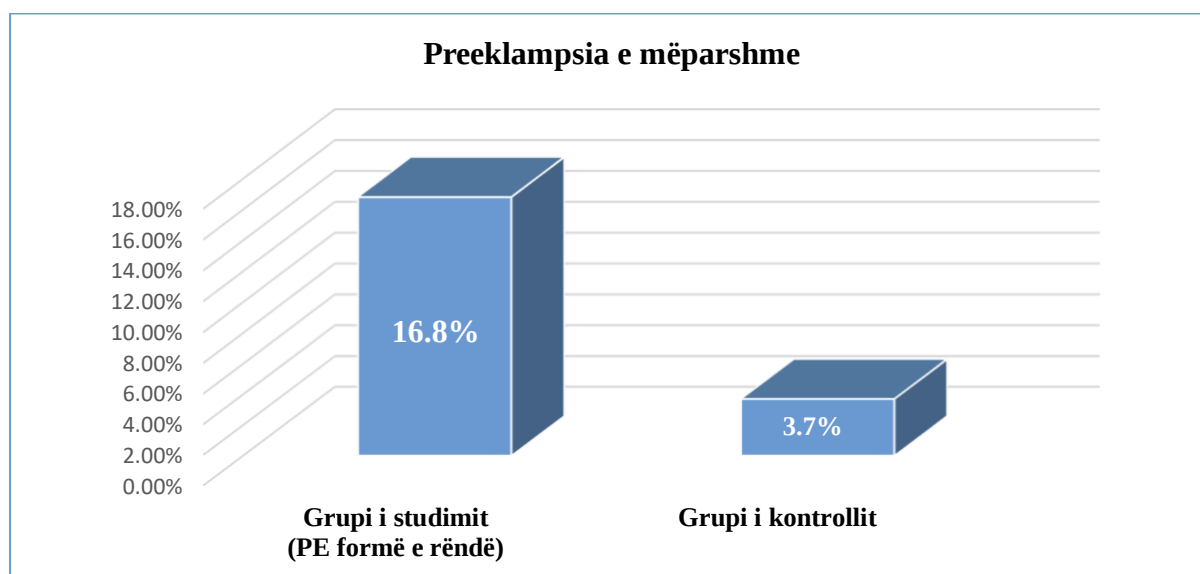
Në evidentimin e faktorëve të riskut në preeklampsi kemi përfshirë të dhënat nga anamneza obstetrikale amtare (preeklampsi e mëparshme, pariteti), situatat klinike amtare (HTA preekzistues, sëmundjet renale, diabet mellitus), si dhe të dhëna të shtatzënisë aktuale (shtatzënitë multiple, HTA i shtatzënisë aktuale). Rezultatet e përftuara pas vlerësimit të këtyre variablave, janë krahasuar me rezultatet e grupit të kontrollit që përfaqëson të gjitha lindjet në SUOGJ “Koço Gliozheni” për të njëjtën periudhë kohore.

Nga krahasimi i rezultateve për faktorët e sipërpërmendur u konstatuan ndryshime të rëndësishme midis pacienteve me PE formë e rëndë dhe grupit të studimit. Për variablat HTA preekzistues (7.8% vs. 2.6%; $p=0.0135$), preeklampsia e mëparshme (16.8% vs. 3.7%; $p<0.0001$), diabeti mellitus (7.8% vs. 3.4%; $p=0.0437$) dhe shtatzënitë multiple (7.1% vs. 3.0%; $p=0.0474$) diferencat kishin domethënie statistikore.

Tabela 6. Faktorët e riskut për PE

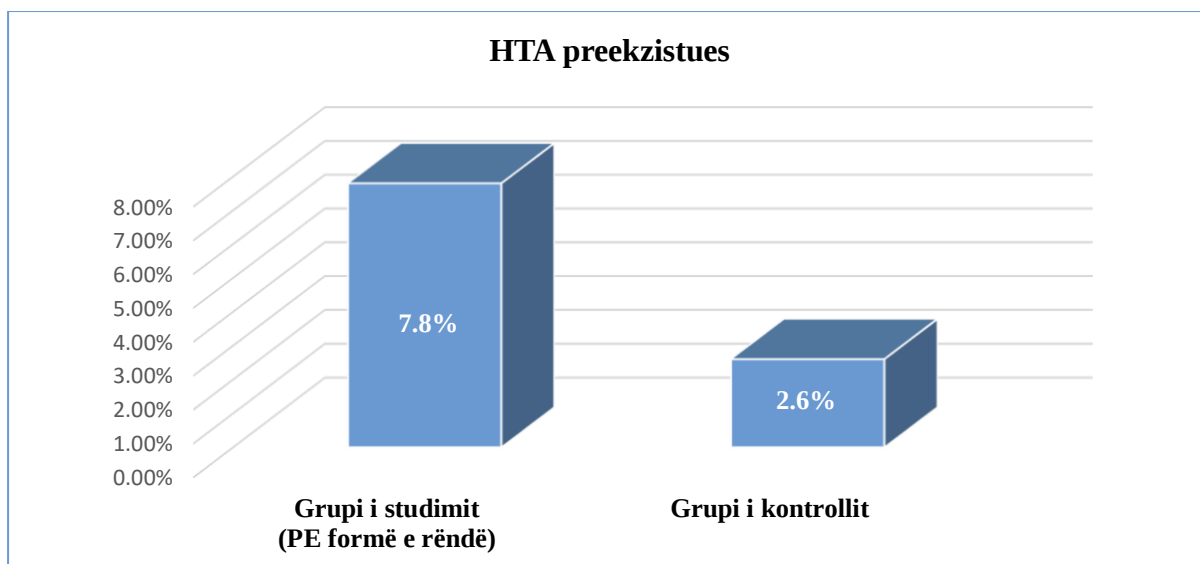
Faktori i riskut	PE forma e rëndë n (%)	Grupi i kontrollit n (%)	RR (95% CI)	Vlera e p-së
PE e mëparshme	26/154 (16.8%)	10/268 (3.7%)	4.52 (2.24-9.12)	p < 0.0001*
HTA preekzistues	12/154 (7.8%)	7/268 (2.6%)	2.98 (1.19-7.41)	p = 0.0135*
Diabet mellitus	12/154 (7.8%)	9/268 (3.4%)	2.32 (1.01-5.38)	p = 0.0437*
Pariteti				
Primipare	79/154 (51.3%)	112/268 (41.8%)	1.22 (0.99-1.51)	p = 0.0588
Multipare	75/154 (48.7%)	156/268 (58.2%)	0.83 (0.69-1.01)	p = 0.0588
Sëmundje renale	5/154 (3.2%)	5/268 (1.8%)	1.74 (0.51-5.91)	p = 0.05076
Shtatzëni multiple	11/154 (7.1%)	8/268 (3.0%)	2.39 (0.98-5.82)	p = 0.0474*

* Ndryshim statistikisht i rëndësishëm.



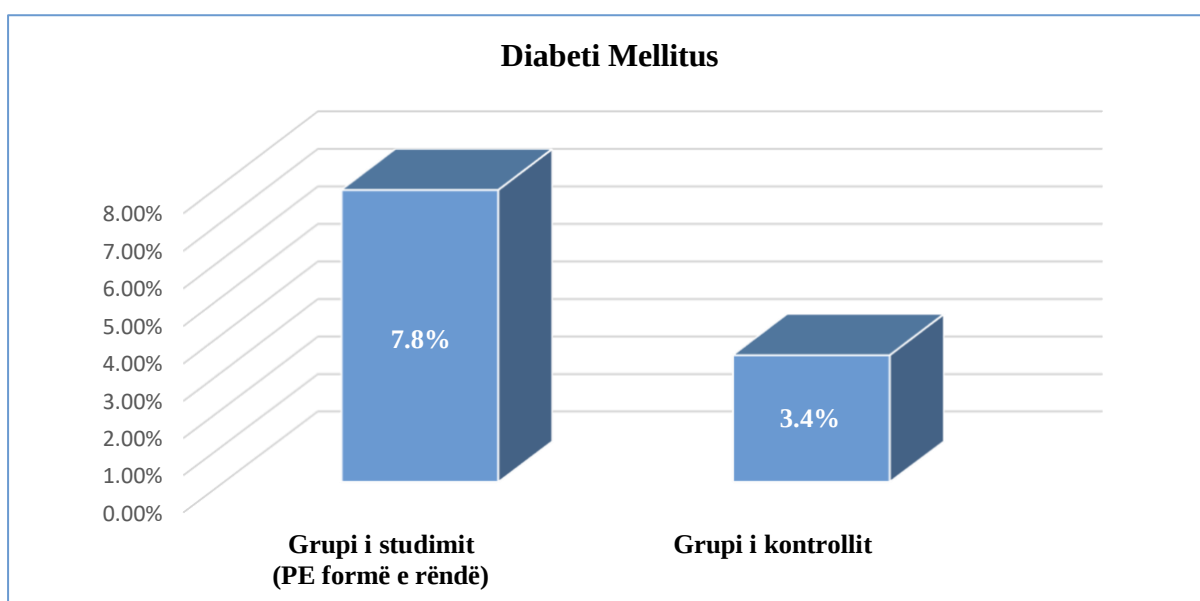
Grafiku 5. Faktorët e riskut për PE – PE e mëparshme.

Preeklampsia në shtatzëninë e mëparshme rezultoi një faktor statistikisht i rëndësishëm për të patur preeklampsi në shtatzëninë pasuese. Tek ky grup risku për të zhvilluar përsëri preeklampsi rezultoi 4.5 herë më i lartë krahasuar me grupin e kontrollit që përfaqëson popullatën e lindjeve për periudhën e studimit.



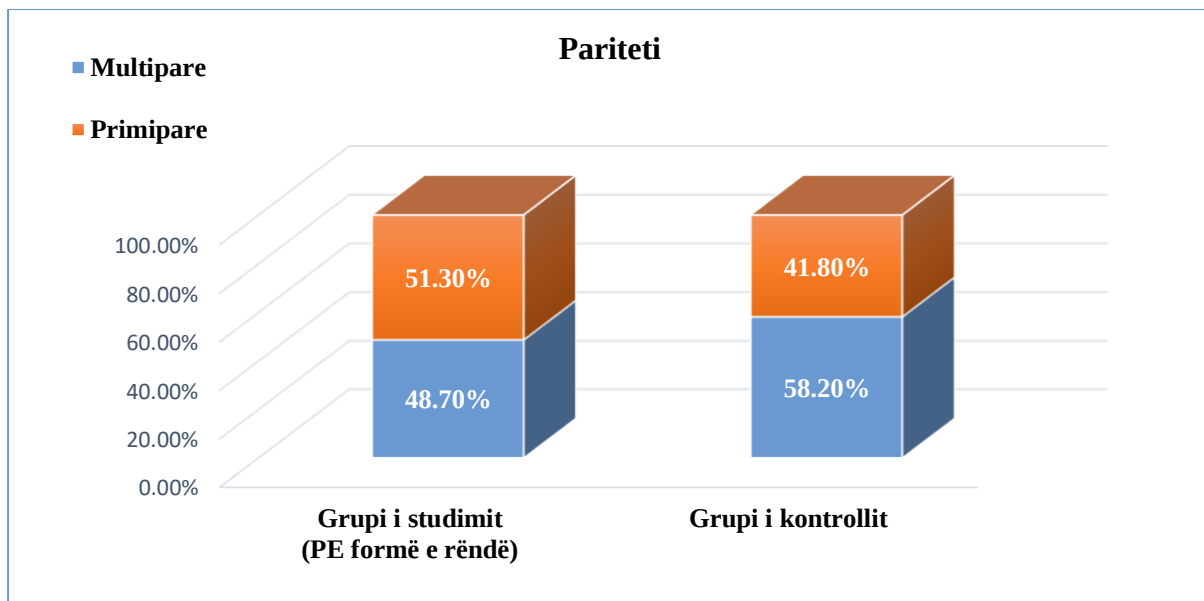
Grafiku 6. Faktorët e riskut për PE – HTA preekzistues.

Gjithashtu HTA preekzistues rezultoi një tjetër faktor statistikisht i rëndësishëm për të patur preeklampsi në shtatzëninë pasuese. Tek ky grup risku për të patur preeklampsi rezultoi afërsisht 3 herë më i lartë krahasuar me grupin e kontrollit.



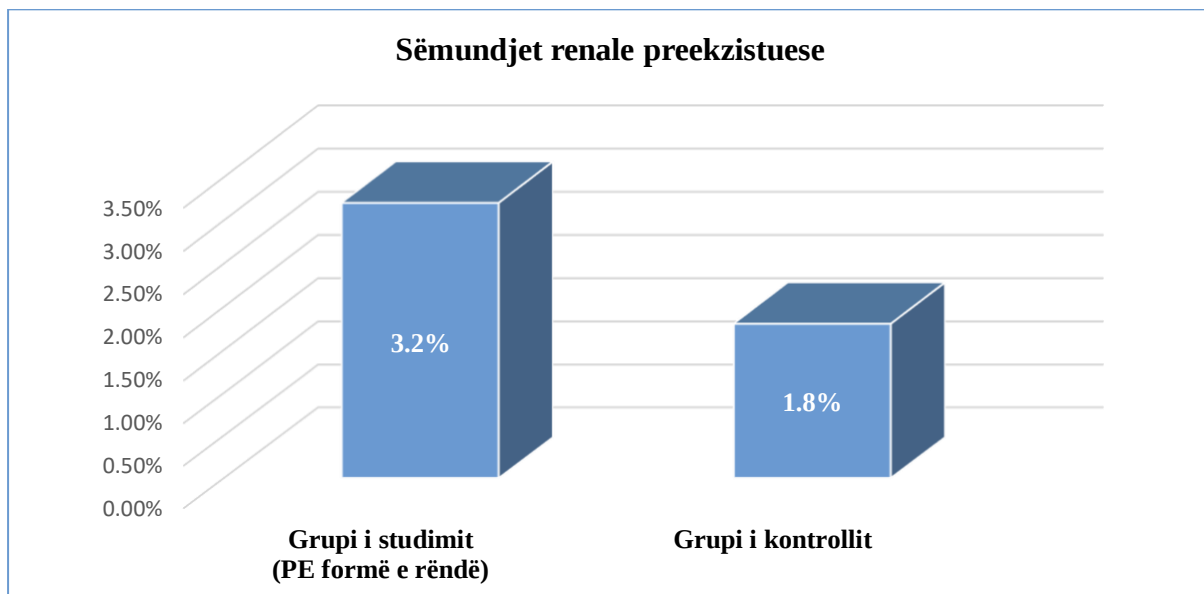
Grafiku 7. Faktorët e riskut për PE – Diabeti Mellitus.

Grafiku 7 paraqet përqindjet e rasteve me diabet mellitus (tipi 1 ose tipi 2) në grupin me PE formë e rëndë dhe në grupin e kontrollit. Pacientet me diabet mellitus rezultoi të kishin një risk 2.3 herë më të lartë për të shfaqur preeklampsi krahasuar me grupin e kontrollit.



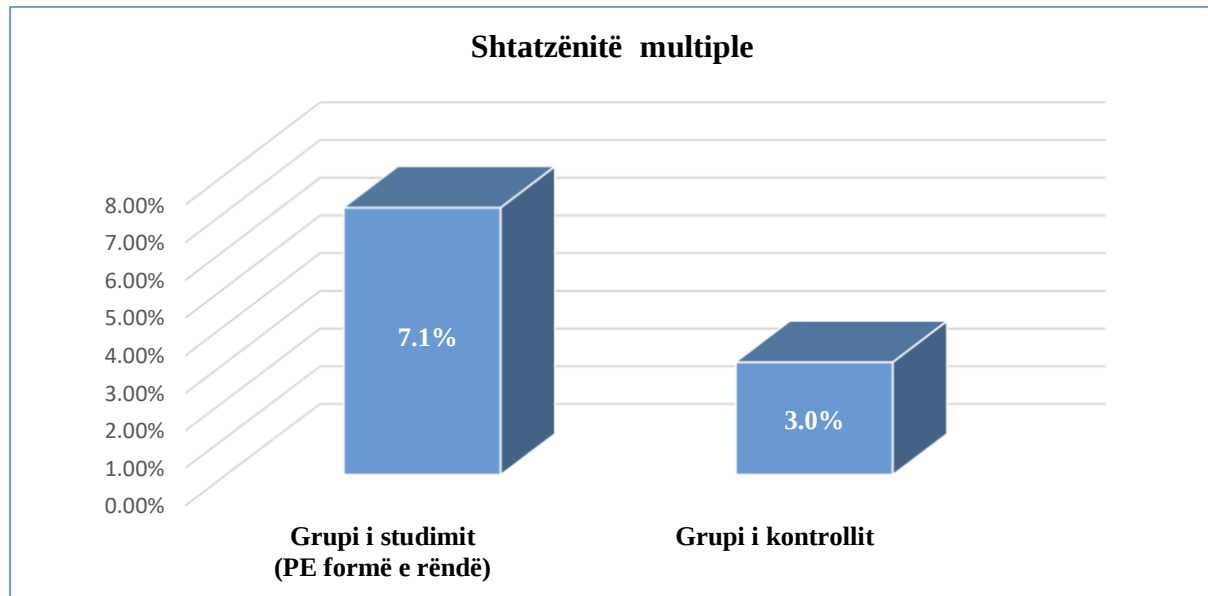
Grafiku 8. Faktorët e riskut për PE – Pariteti.

Përsa i përket paritetit dhe preeklampsisë përqindja më e lartë e rasteve në grupin me preeklampsia të formës së rëndë ishin primipare (51.3%), ndërkohë që në grupin e kontrollit që përfaqëson popullatën e lindjeve për periudhën e studimit përqindja më e madhe janë multipare (58.2%). Pra, primipariteti rezultoi të kishte një risk më të lartë për preeklampsia, megjithëse ky risk nuk rezultoi statistikisht sinjifikant (51.3% vs. 41.8%; $p=0.0588$).



Grafiku 9. Faktorët e riskut për PE – Sëmundjet renale preekzistuese.

Gjithashtu edhe sëmundjet renale preekzistuese u konstatuan në një përqindje më të lartë në grupin me preeklampsia formë e rëndë krahasuar me grupin e kontrollit, gjë që tregon rolin e tyre si faktor risku.



Grafiku 10. Faktorët e riskut për PE – Shtatzënia multiple.

Shtatzënitë multiple u gjetën të ishin në një përqindje 2 herë më të lartë në grupin PE formë e rëndë krahasuar me grupin e kontrollit (7.1% vs 3.0%). Shtatzënia multiple rezultoi të kishte një risk 2.4 herë më të lartë për të patur preeklampsia.

11.5 Përfundimi amtar

11.5.1 Vdekshmëria amtare

Duke marrë në konsideratë faktin që studimi ynë shtrihet në një periudhë kohore 5-vjeçare, popullata në dispozicion të këtij studimi nuk na mundëson analizën e vdekshmërisë amtare. Për këtë arsye, pavarësisht se vdekshmëria amtare konsiderohet si parametri më i rëndësishëm në vlerësimin e përfundimit amtar, duke iu referuar mostrës me numër të vogël të studimit, ne e konsiderojmë të pamundur përpunimin statistikor të rezultateve në lidhje me këtë variabël.

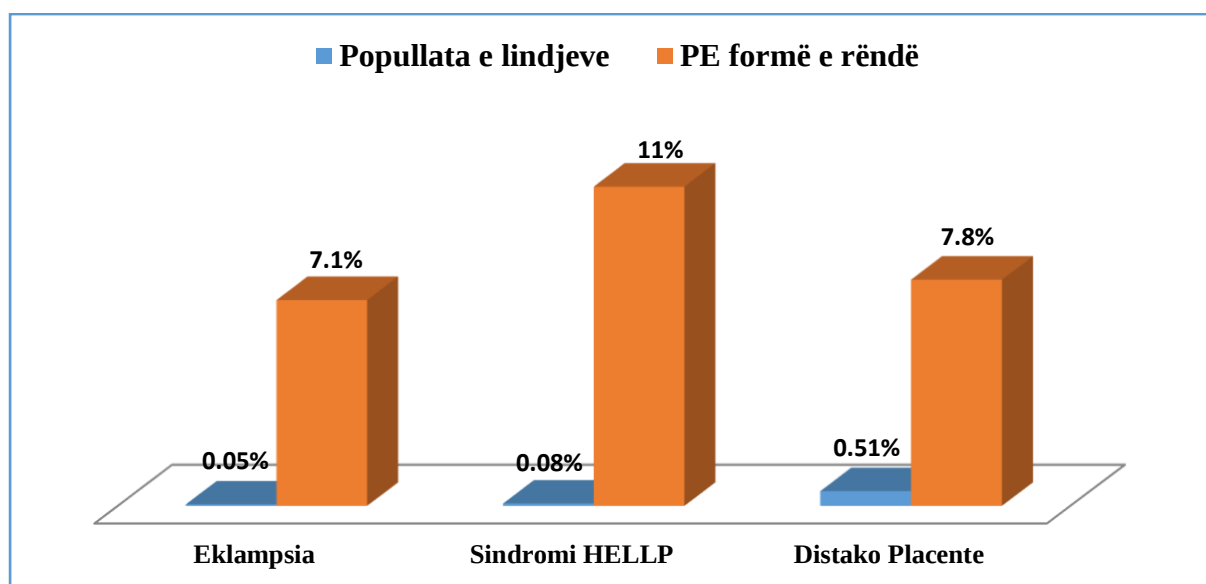
11.5.2 Komplikacionet amtare madhore

Duke qënë se eklampsia dhe Sindromi HELLP janë ndërlikime të shtatzënisë që kanë lidhje të drejtpërdrejtë me preeklampsinë, numri i rasteve është i njëjtë edhe për popullatën e

përgjithshme të lindjeve në periudhën kohore të studimit. Megjithatë, kjo ka vlerë në përlllogaritjen e incidencës së eklampsisë dhe sindromit HELLP në SUOGJ “Koço Gliozheni” dhe në krahasimin e rezultateve me studimet e tjera të publikuara.

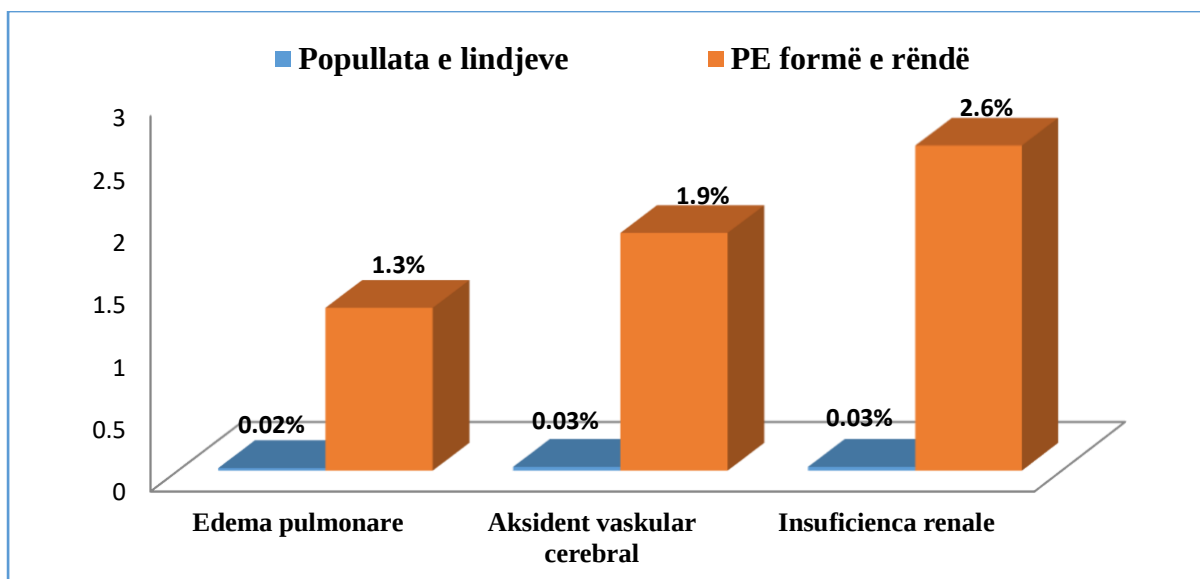
Tabela 7. *Komplikacionet amtare madhore*

Variabli	PE formë e rëndë (%)	Popullata e lindjeve (%)
Eklampsia	11/154 (7.1%)	11/21,795 (0.05%)
Sindromi HELLP	18/154 (11%)	18/21,795 (0.08%)
Distako placentë	12/154 (7.8%)	112/21,795 (0.51%)
Edema pulmonare	2/154 (1.3%)	5/21,795 (0.02%)
AVC	3/154 (1.9%)	7/21,795 (0.03%)
Insuficienca renale	4/154 (2.6%)	7/21,795 (0.03%)



Grafiku 11. *Komplikacionet amtare madhore – Eklampsia, HELLP, Distako placentë*

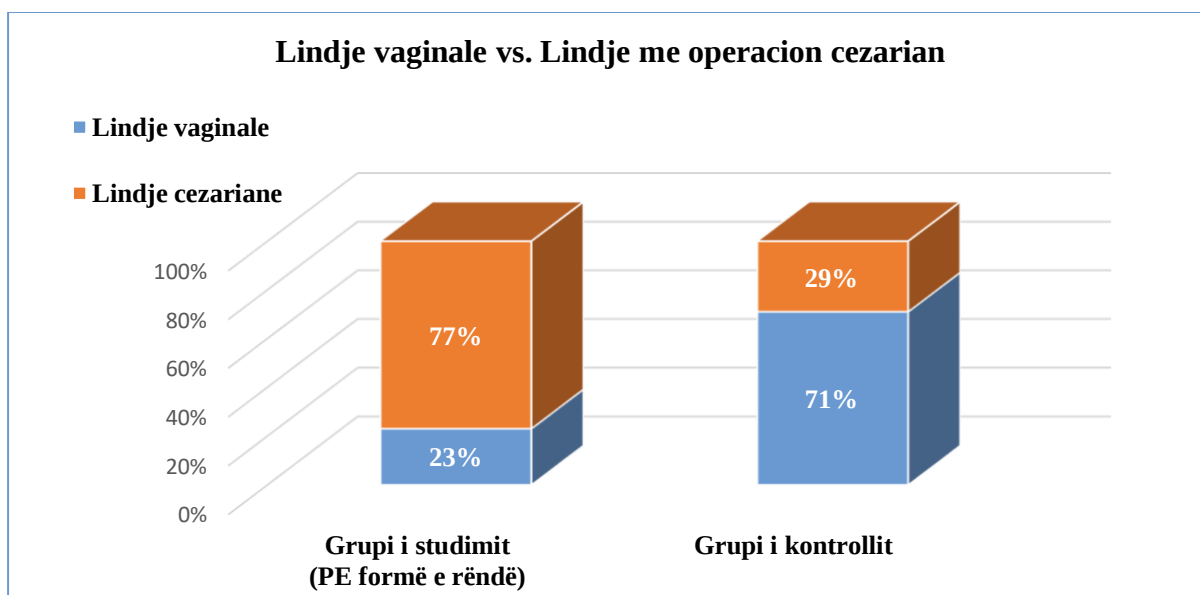
Grafiku 11 dhe 12 ilustrojnë ndryshimet sinjifikante të komplikacioneve amtare (eklampsia, sindromi HELLP, distako placentë, edema pulmonare, aksidenti vaskular cerebral dhe insuficienca renale) të analizuar në grupin e studimit (PE formë e rëndë) krahasuar me popullatën e përgjithshme të lindjeve gjatë periudhës së studimit.



Grafiku 12. Komplicacionet amtare madhore – EP, AVC, IRA

11.5.3 Mënyra e lindjes

Në vlerësimin e mënyrës së lindjes, vihet re një diferencë statistikisht e rëndësishme në lindjet me operacion cezarian midis grupit të PE formë e rëndë dhe grupit të kontrollit (77% vs 29%). Nga hulumtimi i kartelave indikacioni më i shpeshtë i përfundimit të lindjes me operacion në grupin PE formë e rëndë ishte indikacioni amtar (89% të të gjithë indikacioneve).



Grafiku 13. Lindje vaginale vs Lindje cezariane

Tabela 8. Mënyra e lindjes - Lindje vaginale vs Lindje cezariane

Mënyra e lindjes	PE formë e rëndë n (%)	Grupi i kontrollit n (%)	OR (95% CI)
Lindje vaginale	36/154 (23%)	190/268 (71%)	0.74 (0.47-1.17)
Lindje cezariane	118/154 (77%)	78/268 (29%)	1.34 (0.85-2.12)

Përsa i përket komplikacioneve të paslindjes si hemorragjia postpartum, gjendja febrile amtare dhe dëmtimi perineal në rastet e lindjeve vaginale, nuk u konstatuan diferenca midis grupit të studimit dhe grupit të kontrollit.

11.6 Përfundimi perinatal

11.6.1 Vdekshmëria perinatale

Rezultatet e komplikacioneve neonatale për lindjet nga gra shtatzënë me preeklampsi formë të rëndë u krahasuan me komplikacionet neonatale të grave shtatzënë në grupin e kontrollit. (Tabela 9)

Tabela 9. Komplikacionet neonatale, krahasimi midis grupit të PE formë e rëndë dhe grupit të kontrollit

KOMPLIKACIONET NEONATALE				
Variabli	PE e rëndë n (%)	Grupi i kontrollit n (%)	OR (95% CI)	Vlera e p-së
Feto morto in utero	23/154 (14.9%)	2/268 (0.75%)	23.3 (5.4-100.5)	p< 0.0001
Vdekshmëria neonatale	22/131* (16.8%)	3/266 (1.1%)	17.7 (5.2-60.3)	p< 0.0001
Prematuriteti	115/154 (74.6%)	23/268 (8.6%)	31.4 (17.9-55.0)	p< 0.0001
Pranimi në NICU	111/131 (84.7%)	25/266 (9.3%)**	53.5 (28.5-100.4)	p< 0.0001
Hiperbilirubinemia neonatale	99/131 (75.5%)	58/266 (21.8%)	11.1 (6.7-18.1)	p< 0.0001
SDR	41/131 (31.2%)	5/266 (1.88%)	23.8 (9.1-62.0)	p< 0.0001
Nevoja për asistencë respiratore	36/131(27.4%)	4/266 (1.5%)	24.8 (8.6-71.6)	p< 0.0001
IUGR/SGA	81/131 (61.8%)	17/266 (6.4%)	23.7 (12.9-43.4)	p< 0.0001

* Përqindja e vdekshmërisë neonatale është vlerësuar pasi janë përjashtuar rastet me FMU

** % e lartë i dedikohet faktit se SUOGJ është qendër referimi për gjithë Shqipërinë

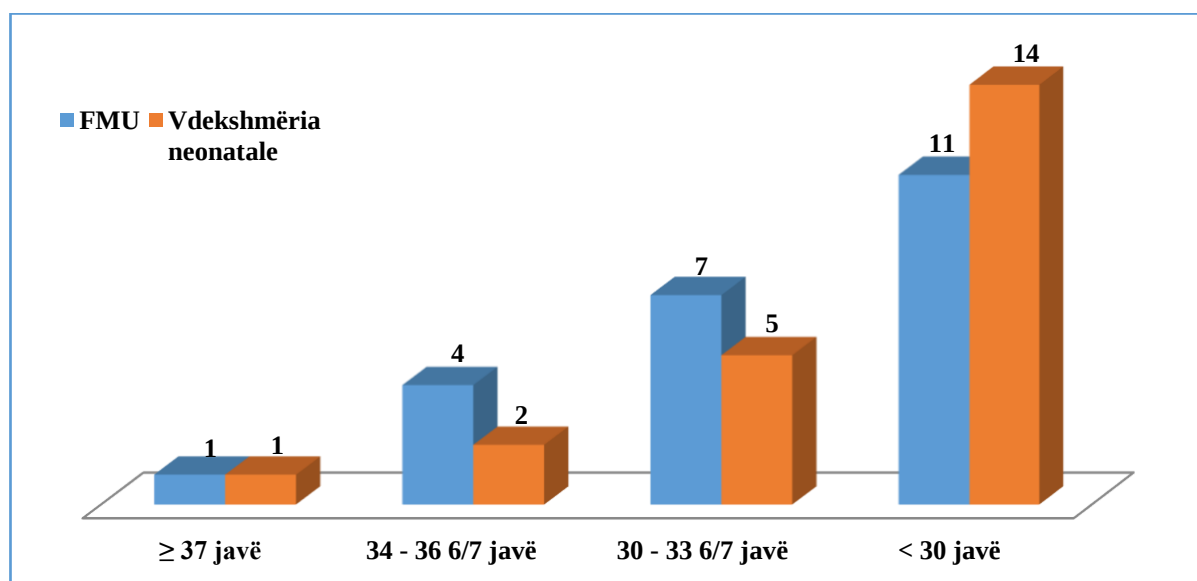
Për efekt studimi në vlerësimin e vdekshmërisë perinatale kemi marrë në konsideratë në mënyrë të ndarë të dy komponentët e saj: FMU dhe vdekshmërinë neonatale.

Diferenca e FMU dhe vdekshmërisë neonatale midis grupit të studimit dhe popullatës së përgjithshme ishte mjaft e madhe (respektivisht 14.9% kundrejt 0.75% për FMU; $p < 0.0001$ dhe 16.8% kundrejt 1.1%; $p < 0.0001$ për vdekshmërisë neonatale). Në analizën e stratifikuar të FMU dhe vdekshmërisë neonatale për grupin e studimit u vu re një rritje domethënëse e vdekshmërisë perinatale me uljen e moshës së shtatzënisë.

Tabela 10. Vdekshmëria perinatale, stratifikimi sipas moshës së shtatzënisë në grupin me PE të formës së rëndë

Mosha e shtatzënisë (javë)	FMU	Vdekshmëria neonatale
≥ 37 javë	1 (4.4%)	1 (4.5%)
34 - 36 6/7 javë	4 (17.4%)	2 (9.0%)
30 - 33 6/7 javë	7 (30.4%)	5 (22.7%)
< 30 javë	11 (47.8%)	14 (63.8%)
Totali	23 (100%)	22 (100%)

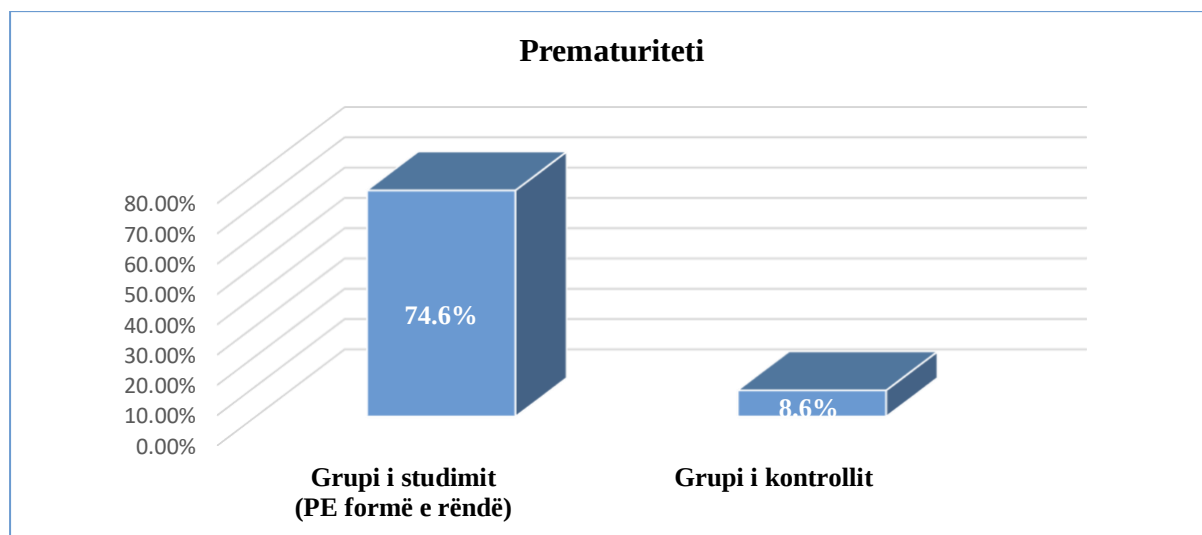
Megjithëse është e kuptueshme që me rritjen e moshës së shtatzënisë të ulet përqindja e FMU dhe vdekshmërisë neonatale, ajo që konstatohet nga tabela 10 është përqindja e lartë e tyre për grupmoshat ≥ 37 javë (4.4% dhe 4.5% respektivisht) dhe 34 - 36 6/7 javë (17.4% dhe 9.0% respektivisht)



Grafiku 14. Vdekshmëria perinatale, stratifikimi sipas moshës së shtatzënisë në grupin me të PE formës së rëndë

11.6.2 Prematuriteti

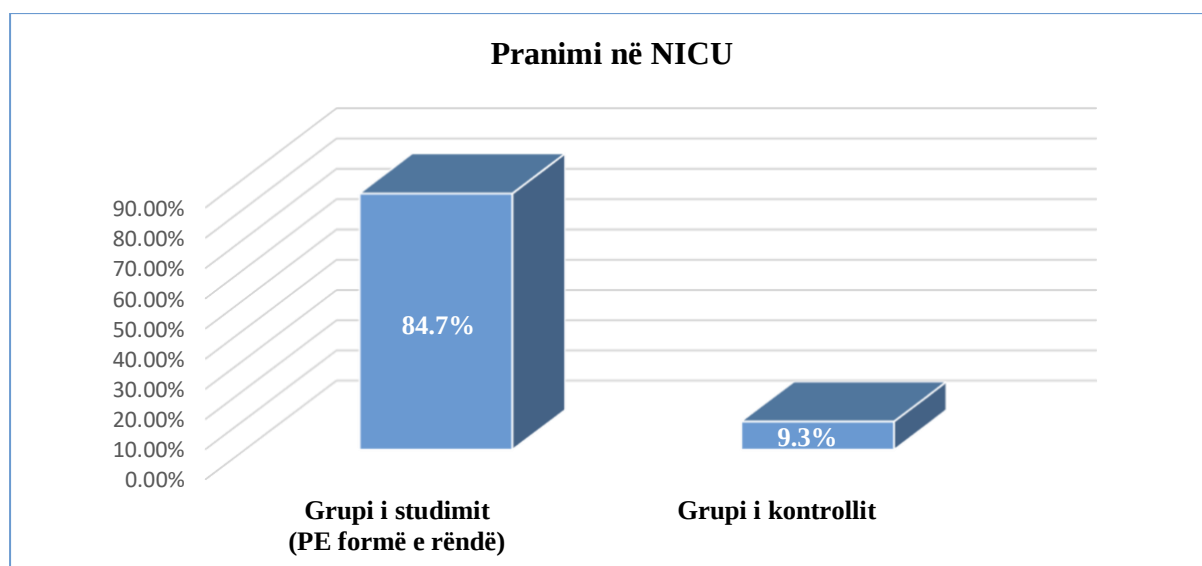
Edhe përsa i përket prematuritetit, nga analizimi i rezultateve dhe krahasimi midis grupit të studimit (PE) dhe grupit të kontrollit konstatohet një diferencë statistikisht e rëndësishme (respektivisht 74.6% vs 8.6%). Në grupin e studimit prematuriteti i dedikohej pikërisht ndërprerjes së shtatzënisë kryesisht për indikacion amtar (prematuritet jatrogjen).



Grafiku 15. Komplikacionet neonatale, prematuriteti

11.6.3 Pranimi në NICU

Midis grupit të studimit (PE formë e rëndë) dhe grupit të kontrollit u konstatua një diferencë statistikisht e rëndësishme përsa i përket përqindjes të të porsalindurve të transferuar në NICU (84.7% vs 9.3%; $p < 0.0001$).

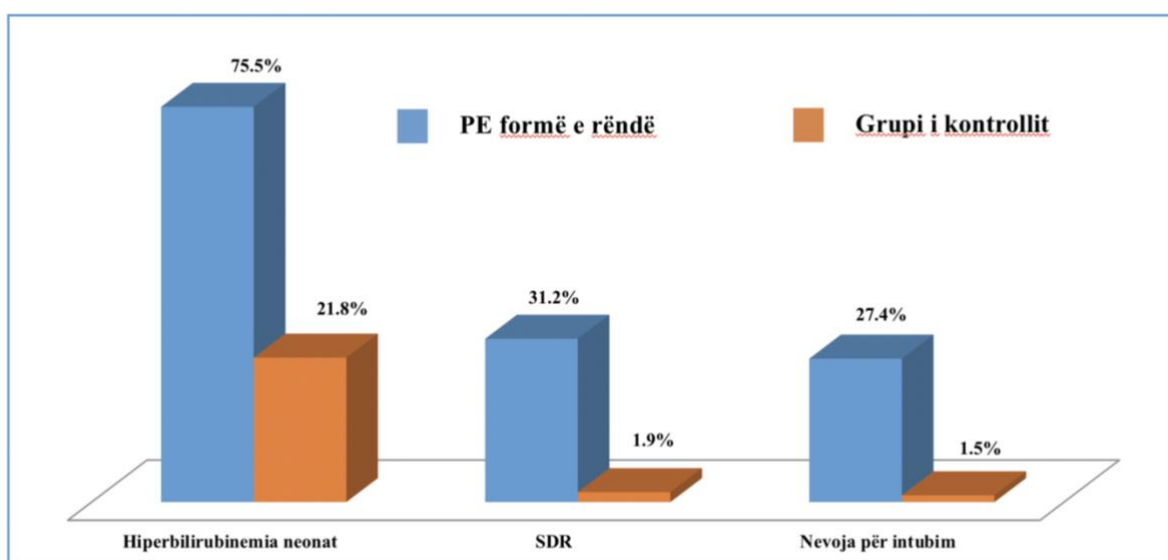


Grafiku 16. Komplikacionet neonatale, pranimi në NICU

Përqindja relativisht e lartë e pranimi në NICU që konstatohet në grupin e kontrollit i dedikohet faktit që SUOGJ është një qendër terciare referimi për të gjithë maternitetet e Shqipërisë. Indikacionet e qëndrimit në NICU për grupin e kontrollit ishin: prematuriteti, IUGR, SGA, asfiksi në lindje, konvulsione, sindromi i detresit respirator.

11.6.4 Komplikacione të tjera të lidhura me prematuritetin

Krahasimi i rezultateve midis grupit të studimit dhe grupit të kontrollit përsa i përket komplikacioneve të tilla si hiperbilirubinemia neonatale, sindromi i detresit respirator dhe nevoja për asistencë respiratore evidentoi ndryshime me domethënie statistikore për të tre variablat e mësipërm ($p < 0.0001$).

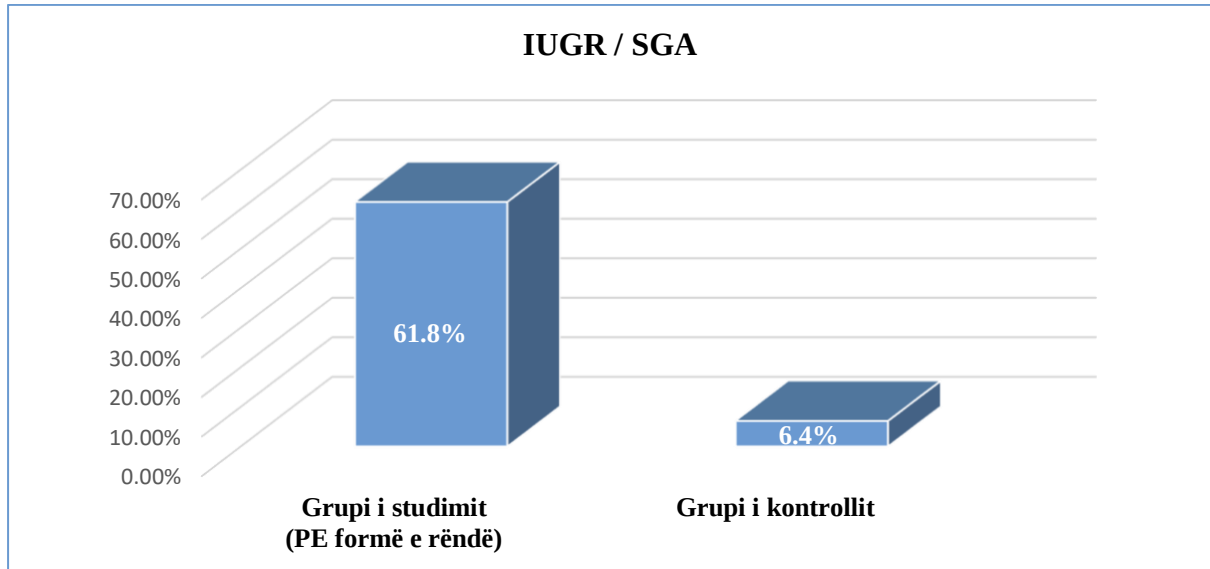


Grafiku 17. Komplikacionet neonatale, Hiperbilirubinemia, SDR, Nevoja për asistencë respiratore

11.6.5 Kufizimi i rritjes fetale

Paraqitja e rezultateve të IUGR/SGA është bazuar kryesisht në vlerësimin e pediatrit dhe në disa raste edhe në diagnozën obstetrikale, duke shfrytëzuar si kartelën pediatrike ashtu dhe kartelën obstetrikale. Këto rezultate janë konfirmuar duke vlerësuar dhe korrelacionin moshë shtatzënie – peshë lindjeje. Grupi i pacienteve me FMU nuk i është nënshtruar vlerësimit për sa i përket IUGR/SGA të bebit.

Në krahasimin midis grupit të studimit (PE formë e rëndë) dhe grupit të kontrollit konstatohen diferenca mjaft të shprehura midis dy grupeve, respektivisht 61.8% në grupin e PE kundrejt vetëm 6.4% në grupin e kontrollit ($p < 0.0001$).



Grafiku 18. Komplikacionet neonatale – IUGR / SGA

DISKUTIME

Çrregullimet hipertensive të shtatzënisë vazhdojnë të mbeten një problem madhor për shëndetin e gruas dhe të foshnjës. Gjatë dekadës së fundit, janë bërë shumë studime për të kuptuar fiziopatologjinë e preeklampsisë, si dhe për të përmirësuar trajtimin e kësaj patologjie. Identifikimi dhe menaxhimi i pacienteve me preeklampsia me formë të rëndë vazhdon të mbetet një sfidë për klinikistët. Megjithatë ndjekja prenatale e kujdesshme me observimin e grave për shenja të preeklampsisë, diagnostikimi i hershëm i preeklampsisë, ndërhyrja në momentin e duhur, përmirësimi i dukshëm i shërbimit të Neonatologjisë ka bërë që të reduktohen komplikacionet amtare dhe perinatale si dhe të rritet jetueshmëria neonatale.

Sipas të dhënave të literaturës preeklampsia komplikon rreth 3.4% të shtatzënive [86]. Megjithatë kjo vlerë varion nga 2-8% në varësi të vendit (duke qënë më e ulët në vendet e zhvilluara) dhe të pozicionit gjeografik (më e lartë në vendet e ftohta). Në studimin tonë incidenca e preeklampsisë rezulton të jetë 4.0%, një shifër që është në përputhje me të dhënat e literaturës botërore.

Gjithashtu incidenca e çrregullimeve hipertensive rezultoi 5.9% ndërsa incidenca e preeklampsisë forma e rëndë ishte 0.8%. Incidenca e preeklampsisë formë e rëndë është më e lartë se ajo e referuar në literaturë pasi ne kemi bërë një vlerësim të kësaj incidence në SUOGJ “Koço Gliozheni” që është një qendër terciare e referimit për spitalet e rretheve të të gjitha rasteve që kanë nevojë për një ndjekje të specializuar. Diagnoza e preeklampsisë së formës së rëndë, mbart risqe madhore për nënën, fetusin apo të porsalindurin dhe pothuajse ekskluzivisht janë raste që ndiqen në Qendra terciare, duke bërë që të kemi një incidencë më të lartë. Ndër karakteristikat e popullatës që ndikojnë në uljen apo rritjen e prevalencës së preeklampsisë ndikojnë pariteti, mosha e gruas, anamneza obstetrikale dhe anamneza personale.

Në këtë studim, preeklampsia formë e rëndë ka rezultuar në përqindje më të lartë në shtatzënitë më pak se 30 javë. Pra, me rritjen e moshës së shtatzënisë konstatohet një rënie e përqindjes që zë PE forma e rëndë në totalin e rasteve me PE. Konkretisht për nëngrupin e prematuritetit të thellë (<30 javë), PE forma e rëndë është përgjegjëse për 32.7% të totalit të PE për këtë moshë shtatzënie, ndërkohë që për nëngrupet e tjera 30-33 6/7 javë, 34-36 6/7 javë dhe ≥ 37 javë përqindja relative është respektivisht 25.1%, 19.5% dhe 10.2%. Ndërkohë që rastet me PE formë e lehtë rriten me moshën e shtatzënisë gjë që përputhet me studimet e publikuara. Sipas

literaturës incidenca e preeklampsisë rritet me rritjen e moshës së shtatzënisë (preeklampsia e hershme < 34 javë dhe e vonshme > 34 javë, 0.38% kundrejt 2.72%) [137]. Përqindja më e lartë e preeklampsisë së formës së rëndë në moshën e hershme të shtatzënisë i dedikohet faktit se preeklampsia e hershme më pak se 34 javë ka risk më të lartë për komplikacione amtare si eklampsia, sindromi HELLP, etj. dhe risk më të lartë për feto morto in utero [138] [139].

Në studimin tonë u konstatua një përqindje më e lartë e preeklampsisë tek primiparet krahasuar me pluriparet 51.3% vs. 48.7% krahasuar me grupin e kontrollit ku përqindja primipare vs. pluripare ishte 41.8% vs. 58.2%. Primipariteti rezultoi të kishte një risk më të lartë për preeklampsi, por ky risk rezultoi në kufijtë e sinjifikancës [RR (95% CI) 1.22 (0.98-1.51), $p = 0.0588$]. Këto të dhëna janë të ngjashme me rezultatet e studimeve të publikuara mbi këtë faktor risku. Sipas një studimi të publikuar në 2013 në “Hypertension Research in Pregnancy”, hipertensioni gestacional dhe preeklampsia ishin më të shpeshta në gratë nullipare sesa ato multipare (RR [95% CI], 1.30 [1.24-1.37]) [140].

Përsa i përket moshës së gruas përqindja më e lartë e preeklampsisë formë e rëndë rezultoi në ekstremet e moshës (< 20 vjeç dhe > 40 vjeç), që përputhet me studimet e publikuara [141] [142]. Edhe në studimet e publikuara mbi moshën amtare si faktor risku për preeklampsi ishte gjetur se gratë shtatzëna në ekstremet e moshës kishin riskun më të lartë. Kurba në formë “U” e shpërndarjes së rasteve me preeklampsi sipas moshës amtare është e ngjashme me kurbën e rasteve me preeklampsi formë e rëndë për të njëjtin variabël.

Diferenca më e madhe u konstatua për variablin PE në shtatzëninë/shtatzënitë e mëparshme, 16% vs. 3.7%; [RR (95% CI) 4.52 (2.24-9.12), $p < 0.0001$]. Pra, pacientet që kanë në anamnezën e tyre një preeklampsi të mëparshme kanë një risk statistikisht më të lartë për të patur përsëri preeklampsi në shtatzëninë pasardhëse. Ky konstatim përputhet edhe në shumë studime të literaturës që kanë arritur në të njëjtin përfundim [143] [144]. Për këtë arsye rekomandohet një ndjekje shumë më rigoroze në shtatzëninë pasardhëse.

Gjithashtu HTA preekzistues rezultoi të ishte një faktor risku statistikisht signifikant për preeklampsi [RR (95% CI) 2.98 (1.19-7.41), $p = 0.0135$]. Studimet e fundit e identifikojnë hipertensionin si një faktor risku potencialisht të modifikueshëm, bazuar në ndërhyrjet terapeutike [145].

Diabetin mellitus rezultoi një tjetër faktor statistikisht signifikan në zhvillimin e preeklampsisë [RR (95% CI) 2.32 (1.01-5.38), $p = 0.0437$]. Studimet e publikuara kanë arritur në përfundimin se rreziku i preeklampsisë rritet dy deri në katër herë tek gratë me diabet mellitus tip 1 ose tip 2 [146].

Tashmë është e njohur që preeklampsia dhe sëmundja kronike e veshkave kanë një marrëdhënie komplekse, të dyanshme. Gratë me sëmundje kronike të veshkave kanë një risk të lartë për të zhvilluar preeklampsi. Nga ana tjetër, preeklampsia është implikuar në zhvillimin e mëvonshëm të albuminurisë, sëmundjes kronike të veshkave dhe insuficiencën renale [147]. Në këtë studim sëmundjet renale preekzistuese rezultuan të ishin një faktor risku për preeklampsi [RR (95% CI) 1.74 (0.51-5.91), $p = 0.5076$], por jo statistikisht sinjifikant.

Multipariteti ishte një tjetër faktor statistikisht signifikan për të patur preeklampsi [RR (95% CI) 2.39 (0.98-5.82), $p = 0.0474$]. Sipas një studimi rreziku i pre-eklampsisë në shtatzënitë gemelare ishte tre deri në katër herë më i lartë krahasuar me shtatzënitë unike, pavarësisht nga mosha e nënës, paritetit, niveli arsimor, duhanpirjes, ose sëmundshmërisë amtare [148].

Ndonëse vdekshmëria amtare është një parametër mjaft i rëndësishëm në vlerësimin e përfundimit amtar, duke iu referuar mostrës me numër të vogël të studimit, ne e konsiderojmë të pamundur përpunimin statistikor të rezultateve në lidhje me këtë variabël. Pjesa më e madhe e vdekjeve në vendet në zhvillim janë nga eklampsia, ndërsa në vendet e zhvilluara nga komplikacionet e preeklampsisë. Në studimin tonë përqindjet e komplikacioneve të preeklampsisë formë e rëndë rezultuan si vijon: eklampsia 7.1%, sindromi HELLP 11%, distako placentae 7.8%, edema pulmonare 1.3%, aksidenti vaskular cerebral 1.9% dhe insuficienca renale 2.6%.

Në vlerësimin e mënyrës së lindjes, u konstatua një diferencë statistikisht e rëndësishme në krahasimin midis grupit të PE formë e rëndë dhe grupit të kontrollit (lindja me operacion cezarian ishte respektivisht 77% vs 29%). Kjo përputhet me të dhënat e literaturës ku lindja me operacion cezarian është më e lartë në shtatzënitë e komplikuara nga preeklampsia. Sipas një studimi të kryer në Brazil përqindja totale e operacionit cezarian rezultoi 68.4%; ku 50% ishin të planifikuara dhe 18.4% intrapartum [149].

Sipas një studimi të kryer në Hollandë përqindja e vdekshmërisë perinatale dhe vdekshmëria foshnjore ishte më e lartë tek gratë shtatzëna me fillim të hershëm të preeklampsisë sesa tek gratë shtatzënë pa preeklampsi [150]. Në studimin tonë përqindja e FMU rezultoi 14.9% dhe vdekshmëria neonatale 16.8%. Ky ndryshim i madh me të dhënat e literaturës lidhet me faktin se jetueshmëria në javën e 24-28 të shtatzënisë në institucionin tonë është më e ulët krahasuar vendet e zhvilluara.

Përsa i përket prematuritetit, nga analiza e rezultateve u gjet një përqindje e lartë prej 74.6% që dedikohet pikërisht ndërprerjes së shtatzënisë kryesisht për indikacion amtar (prematuritet jatrogjen). Kjo përqindje e lartë e prematuritetit korrelohet edhe me përqindjen e lartë të shtrimit në Njësinë e Kujdesit Intensiv Neonatal, dhe ditëqëndrimin aty, krahasuar me grupin e kontrollit.

Screeningu, parandalimi, diagnostikimi, menaxhimi dhe trajtimi adekuat i preeklampsisë formë e rëndë përbën një sfidë për personelin mjekësor të kujdesit amtaro-fetal. Preeklampsia paraqet jo vetëm një kosto në shëndetin fizik dhe emocional të nënës dhe të porsalindurit por edhe një kosto të lartë financiare në sistemin shëndetsor [151]. Incidenca e çrregullimeve hipertensive vazhdon të jetë në rritje pavarësisht avancimeve të dukshme në dy dekatat e fundit të diagnostikimit dhe menaxhimit të preeklampsisë si dhe rritjes së cilësisë së shërbimit të kujdesit intensiv neonatal. Njohja e situatës së preeklampsisë formë e rëndë për një spital terciar dhe krahasimi i rezultateve me të dhënat bashkëkohore të qendrave të tjera spitalore është një orientim për masat që mund të merren për të parandaluar komplikacionet e mundshme.

Shumë qendra kërkimore ndërkombëtare të kujdesit gjatë shtatzënisë janë fokusuar në screeningun e preeklampsisë në tremujorin e parë të shtatzënisë. Metoda e identifikimit të grupit me risk të lartë kombinon faktorët amtar, presionin arterial mesatar, indeksin e pulsatilitetit në ekzaminimin doppler të arterieve uterine (UtA-PI), dhe nivelin serik të PAPP-A dhe PIGF [152] [33] [34] [34]. Përdorimi i algoritmit të preeklampsisë i FMF-së ka rezultuar i efektshëm në screeningun e preeklampsisë se hershme dhe premature por me një efikasitet më të ulët për preeklampsinë e vonshme [153] [154].

Një pikë e rëndësishme është edhe parandalimi i preeklampsisë dhe studimet e fundit kanë arritur në përfundimin se përdorimi i aspirinës 150 mg në ditë në grupin e pacienteve me risk të lartë nga java e 12-të deri 34-rt e shtatzënisë redukton në mënyrë sinjifikante riskun për

preeklampsi të hershme përpara 34 javë, por nuk paraqet ndryshime sinjifikante përsa i përket preeklampsisë në term [134] [155].

KONKLUSIONE

Nga studimi rezultoi se çrregullimet hipertensive të shtatzënisë, preeklampsia dhe preeklampsia forma e rëndë përbënin respektivisht 5.9%, 4.0% dhe 0.8% të lindjeve të realizuara në SUOGJ “Koço Gliozheni” gjatë periudhës së studimit. Mosha mesatare në pacientet me preeklampsi të formës së rëndë ishte më e rritur se në grupin kontrollit që përfaqëson popullatën e lindjeve për periudhën e studimit në maternitet (28,9 vjeç vs. 25.8 vjeç), gjë që reflekton moshën e rritur amtare si faktor risku. Megjithatë studimi konkludoi se grupmoshat extreme, <20 vjeç dhe >40 vjeç kishin përqindjet më të larta të preeklampsisë formë e rëndë (1.1% dhe 0.96% për grupmoshat <20 vjeç dhe >40 vjeç vs. 0.6% për grupmoshat 20-40 vjeç).

Preeklampsia formë e rëndë u konstatua në një përqindje më të lartë në preeklampsinë shumë të hershme (< 30 javë) sesa në preeklampsinë në term (32.7% vs. 10.2%). Indikacioni amtar ishte shkaku kryesor i ndërprerjes së shtatzënisë me preeklampsi formë të rëndë përpara 30 javë shtatzënie. Ky grup pacientesh kishte përqindjen më të lartë të faktorëve të riskut, si preeklampsi në shtatzënitë e mëparshme (16.8% vs. 3.7%) dhe sëmundje preekzistuese (HTA kronik 7.8% vs. 2.6%, diabet mellitus 7.8% vs. 3.4% dhe patologji renale kronike 3.2% vs. 1.8%).

Mënyra e lindjes me operacion cezarian ishte disa herë më e lartë në grupin me PE formë e rëndë sesa në popullatën në total (77% vs 29%). Indikacioni ishte kryesisht amtar, për shkak të komplikacioneve të lidhura me PE formë e rëndë si eklampsia, sindromi HELLP, distako placentë, edema pulmonare, etj.

Midis grupit të studimit (PE formë e rëndë) dhe grupit të kontrollit u konstatua një diferencë statistikisht e rëndësishme përsa i përket përqindjes të vdekshmërisë dhe sëmundshmërisë perinatale: Feto Morto in Utero (14.9% vs. 0.75%); transferimi në NICU (84.7% vs 9.3%); vdekshmëria neonatale (16.8% vs. 1.1%). Gjithashtu edhe përqindja e IUGR/SGA ishte shumë më e lartë në grupin e studimit krahasuar me grupin e kontrollit (61.8% vs. 6.4%).

Duke marrë në konsideratë faktin që studimi ynë shtrihet në një periudhë kohore 5-vjeçare dhe numrit të vogël të mostrës së përftuar për nozologjinë e preeklampsisë së formës së rëndë nuk u arrit të bëhej një përpunim statistikor përse i përket vdekshmërisë amtare. Kjo kërkon kryerjen e studimeve të tjera në të ardhmen për periudha kohore më të gjata ose që përfshijnë pjesëmarrës nga disa qendra spitalore.

Ky studim nuk përjashton mbartjen e biaseve të lidhura me vlerësimin retrospektiv të rasteve bazuar në të dhënat e paraqitura në kartelat obstetrikale dhe neonatale. Nisur nga ndërlikimet amtare si dhe sëmundshmëria dhe vdekshmëria e lartë perinatale e lidhur me preeklampsinë dhe kryesisht preeklampsinë formë e rëndë, në mbarë botën një rëndësi shumë e veçantë po i kushtohet identifikimit të grupit në risk për preeklampsi dhe parandalimit të saj.

REKOMANDIME

1. Marrja e një anamneze të detajuar obstetrikale, personale dhe familjare e pacientes që në vizitën e parë obstetrikale do të bëjë të mundur identifikimin e faktorëve të mundshëm të riskut për preeklampsi. Bazuar në riskun individual të secilës pacientes rekomandohet të bëhet edhe plani i ndjekjes së shtatzënisë.
2. Implementimi i protokolleve të screeningut për identifikimin e grave shtatzënë në risk të lartë për preeklampsi gjatë tremujorit të parë të shtatzënisë. Protokollet bashkëkohore të screeningut bazohen në një kombinim të faktorëve amtar, presionit arterial mesatar, indeksit të pulsatilitetit në ekzaminimin doppler të arterieve uterine (UtA-PI), dhe nivelit serik të PAPP-A dhe PlGF. Në momentin që pacientet paraqiten për screeningun e anomalive kromozomike fetale mund t'ju ofrohet edhe screening për preeklampsi. Krahmatjes së CRL-së dhe NT-së në ekografinë e tremujorit të parë mund të kryhet edhe vlerësimi doppler i arterieve uterine.
3. Implementimi i protokolleve të parandalimit të preeklampsisë do të bënte të mundur reduktimin e incidencës dhe komplikacioneve të saj dhe për rrjedhojë uljen e kostos financiare në sistemin shëndetësor, por mbi të gjitha koston shëndetësore tek nënat dhe foshnjat.

4. Kualifikimi i vazhdueshëm dhe koherent i personelit shëndetësor në përvetësimin dhe implementimin e teknikave bashkëkohore për screeningun, diagnostikimin dhe trajtimin sa më të hershëm të rasteve me preeklampsi të formës së rëndë.

Bibliography

- [1] Roberts JM, August PA, Bakris G, Barton JR, Bernstein IM, Druzin ML, Gaiser RR, Granger JP, Jeyabalan A and Johnson DD, "Hypertension in pregnancy: report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy.," *Obstetrics & Gynecology*, vol. 122, no. 5, p. 1122–1131, 2013.
- [2] Abalos E, Cuesta C, Grosso A and Chou D, Say L, "Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review.," *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, vol. 170, no. 1, p. 1–7, 2013.
- [3] Sinai BM, "Publications Committee, Society for Maternal-Fetal Medicine. Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation.," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 205, no. 3, pp. 191-198, September 2011.
- [4] Wang W, Xie X, Yang T, Wang Y, Zhao F, Zhou Z and Zhang H, "Epidemiological trends of maternal hypertensive disorders of pregnancy at the global, regional, and national levels: a population-based study.," *BMC Pregnancy Childbirth*, vol. 364, 8 May 2021.
- [5] Lindheimer MD, Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG and Chesley L, "Introduction, History, Controversies, and Definitions," in *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, Elsevier, 2015.
- [6] Nunn JF, *Ancient Egyptian medicine*, London: British Museum Press, 1996, p. 240.
- [7] Chesley LC, "The origin of the word "Eclampsia" A Vindication of de Sauvages," vol. 39, no. 5, pp. 802-804, May 1972.
- [8] Demand NH, *Birth, death, and motherhood in Classical Greece. Ancient society and history.*, Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1994, p. 276.
- [9] Green MH, *The transmission of ancient theories of female physiology and disease through the early Middle Ages*, Princeton, N.J., 1985, p. 372.
- [10] Gregory SR and Cole TR, "The Changing Role of Dissection in Medical Education," *JAMA*, vol. 287, no. 9, pp. 1180-1181, 2002.
- [11] Graham H, *Eternal Eve, The History of Gynaecology and Obstetrics*, Garden City, N.Y.: Doubleday & Company, 1951, p. 699.
- [12] de Divitiis E, Cappabianca P and de Divitiis O, "The "schola medica salernitana": the forerunner of the modern university medical schools.," *Neurosurgery*, vol. 55, no. 4, pp. 722-44, October 2004.
- [13] Ghosh SK, "Human cadaveric dissection: a historical account from ancient Greece to the modern era," *Anat Cell Biol.*, vol. 48, no. 3, p. 153–169, 22 September 2015.
- [14] Bayraktar E, Nteli Chatzioglou G and Gayretli Ö, "The life of Gabriele Falloppio (1523–1562) and his contributions to medical terminology," *Child's Nervous System*, 06 August 2022.
- [15] Chesley LC, "History and epidemiology of preeclampsia-eclampsia.," *Clinical Obstetrics and Gynecology*, vol. 27, no. 4, p. 801–820, 1984.
- [16] Bell MJ, "A historical overview of preeclampsia-eclampsia," *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*, vol. 39, no. 5, pp. 510-518, 01 September 2010.
- [17] Kiple KF, Ed., *Cambridge University Press*, 2003, pp. 110-112.
- [18] Mauriceau F, *The diseases of women with child, and in the child-bed: as also the best means of helping them in natural and unnatural labours.*, 1736.

- [19] Friedlander WJ, *The History of Modern Epilepsy: The Beginning, 1865-1914*, Westport Connecticut: Greenwood Press, 2001.
- [20] O'Dowd MJ and Philipp EE, *The history of obstetrics and gynaecology*, New York: Parthenon, 1994.
- [21] Denman T, *An introduction to the practice of midwifery*, Brattleborough: William Fessenden, 1807.
- [22] Johns R, "Observations on puerperal convulsions," *Dublin Journal of Medical Science*, vol. 24, p. 101–115, 1843.
- [23] Dechend R and Staff AC, "Placenta Messages to the Mother," *Hypertension*, vol. 59, pp. 191-193, 2012.
- [24] Roguin A, "Scipione Riva-Rocci and the men behind the mercury sphygmomanometer," *International Journal of Clinical Practice*, vol. 60, no. 1, pp. 73-79, 11 September 2005.
- [25] Khong TY, De Wolf F, Robertson WB and Brosens I, "Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants," *Br J Obstet Gynaecol*, vol. 93, no. 10, pp. 1049-59, October 1986.
- [26] Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA and McLaughlin MK, "Preeclampsia: An endothelial cell disorder.," *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, vol. 161, no. 5, p. 1200–1204, November 1989.
- [27] Shakunthala S, Aparna G and Akila CH, "Role of magnesium sulphate in patients with pregnancy," *International Archives of Integrated Medicine*, vol. 5, no. 5, pp. 129-137, May 2018.
- [28] Gabbe SG, "A preliminary report on the intravenous use of magnesium sulphate in puerperal eclampsia.," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 174, no. 4, p. 1390–1391, 1996.
- [29] Roberts JM and Redman CW, "Preeclampsia - more than pregnancy-induced hypertension," *Lancet*, vol. 341, pp. 1447-1451, 5 June 1993.
- [30] Redman CW, "Immunological aspects of pre-eclampsia," *Obstet. Gynaecol.*, vol. 6, pp. 601-615, 1992.
- [31] Staff AC, "The two-stage placental model of preeclampsia: An update.," *Journal of Reproductive Immunology*, Vols. 134-135, pp. 1-10, September 2019.
- [32] Staff AC, Johnsen GM, Dechend R and Redman CW, "Preeclampsia and uteroplacental acute atherosclerosis: immune and inflammatory factors," *Journal of Reproductive Immunology*, Vols. 101-102, pp. 120-126, March 2014.
- [33] O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC and Nicolaides KH, "Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation.," *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, vol. 214, no. 1, pp. 103.e1-103.e12, January 2016.
- [34] Sotiriadis A, Hernandez-Andrade E, da Silva Costa F, Ghi T, Glanc P, Khalil A, Martins WP, Odibo AO, Papageorgiou AT, Salomon LJ, Thilaganathan B and ISUOG CSC Pre-eclampsia Task Force, "ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia," *Ultrasound Obstet Gynecol.*, vol. 53, no. 1, pp. 7-22, January 2019.
- [35] Roberts JM and Hubel CA, "The Two Stage Model of Preeclampsia: Variations on the Theme," *Placenta*, vol. 30, no. Suppl A, pp. S32-S37, March 2009.

- [36] Page EW, "The relation between hydatid moles, relative ischaemia of the gravid uterus and the placental origin of eclampsia.," *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, vol. 37, p. 291–293, 1939.
- [37] Kaar K, Jouppila P, Kuikka J, Luotola H, Toivanen J and Rekonen A, "Intervillous blood flow in normal and complicated late pregnancy measured by means of an intravenous ¹³³Xe method.," *Acta Obstet Gynecol Scand.*, vol. 59, pp. 7-10, 1980.
- [38] Papageorghiou AT, Yu CK, Cicero S, Bower S and Nicolaides KH, *Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. J Matern Fetal Neonatal Med.*, vol. 12, p. 78–88, August 2002.
- [39] Khalil RA and Granger JP, "Vascular mechanisms of increased arterial pressure in preeclampsia: lessons from animal models," *American Journal of Physiology*, vol. 283, pp. R29-R45, 01 July 2002.
- [40] Boeldt DS and Bird IM, "Vascular Adaptation in Pregnancy and Endothelial Dysfunction in Preeclampsia," *Journal of Endocrinology*, vol. 232, no. 1, pp. R27-R44, January 2017.
- [41] Hung TH, Skepper JN, Charnock-Jones DS and Burton GJ, "Hypoxia-reoxygenation: a potent inducer of apoptotic changes in the human placenta and possible etiological factor in preeclampsia," *Circulation Research*, vol. 90, no. 12, pp. 1274-1281, 28 June 2002.
- [42] Rodesch F, Simon P, Donner C and Jauniaux E, "Oxygen measurements in endometrial and trophoblastic tissues during early pregnancy," *Obstetrics & Gynecology*, vol. 80, no. 2, pp. 283-285, August 1992.
- [43] Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, Bao YP, Skepper JN and Burton GJ, "Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress. A possible factor in human early pregnancy failure," *American Journal of Pathology*, vol. 157, no. 6, pp. 2111-2122, December 2000.
- [44] Graham CH and Burton GJ, "Oxygen and trophoblast behaviour—a workshop report," *Placenta*, vol. 25 (suppl A), p. S90–S92, 2004.
- [45] Zhou Y, Genbacev O, Damsky CH and Fisher SJ, "Oxygen regulates human cytotrophoblast differentiation and invasion: implications for endovascular invasion in normal pregnancy and in pre-eclampsia," *Journal of Reproductive Immunology*, vol. 39, no. 1-2, pp. 197-213, August 1998.
- [46] King A, Hiby SE, Verma S, Burrows T, Gardner L and Loke YW, "Uterine NK cells and trophoblast HLA class I molecules.," *American Journal of Reproductive Immunology*, vol. 37, no. 6, pp. 459-462, June 1997.
- [47] King A, Hiby SE, Gardner L, Joseph S, Bowen JM, Verma S, Burrows TD and Loke YW, "Recognition of trophoblast HLA class I molecules by decidual NK cell receptors--a review," *Placenta*, vol. 21 Suppl A, pp. S81-85, March-April 2000.
- [48] Hiby SE, Walker JJ, O'shaughnessy KM, Redman CW, Carrington M, Trowsdale J and Moffett A, "Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success," *Journal of Experimental Medicine*, vol. 200, no. 8, pp. 957-965, 18 October 2004.
- [49] Sharp AN, Heazell A, Crocker IP and Mor G, "Placental Apoptosis in Health and Disease," *American Journal of Reproductive Immunology*, vol. 64, no. 3, pp. 159-169, September 2010.

- [50] Knight M, Redman CW, Linton EA and Sargent IL, "Shedding of syncytiotrophoblast microvilli into the maternal circulation in pre-eclamptic pregnancies," *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 105, no. 6, pp. 632-640, June 1998.
- [51] Roberts JM and Lain KY, "Recent Insights into the pathogenesis of pre-eclampsia," *Placenta*, vol. 23, no. 5, pp. 359-372, May 2002.
- [52] Stillman IE and Karumanchi SA, "The glomerular injury of preeclampsia," *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 18, no. 8, pp. 2281-2284, August 2007.
- [53] Wide-Swensson D, Wide-Swensson D, Hansen A, Horn T, Ingemarsson I, Larsen S, Willner J and Olsen S, "Glomerular endotheliosis in normal pregnancy and pre-eclampsia," *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 110, no. 9, pp. 831-836, 22 December 2003.
- [54] Ashworth JR, Baker PN, Warren AY and Johnson IR, "Mechanisms of endothelium-dependent relaxation in myometrial resistance vessels and their alteration in preeclampsia," *Hypertension in Pregnancy*, vol. 18, no. 1, pp. 57-71, 1999.
- [55] Iwami Y, Masuda H and Asahara T, "Endothelial progenitor cells: past, state of the art, and future," *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, vol. 8, no. 4, pp. 488-497, October-December 2004.
- [56] Redman CW, Sacks GP and Sargent IL, "Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 180(2 Pt 1), pp. 499-506, February 1999.
- [57] Spracklen CN, Smith CJ, Saftlas AF, Robinson JG and Ryckman KK, "Maternal hyperlipidemia and the risk of preeclampsia: a meta-analysis," *American Journal of Epidemiology*, vol. 180, no. 4, pp. 346-358, 15 August 2014.
- [58] Roberts JM and Gammill H, "Insulin Resistance in Preeclampsia," *Hypertension*, vol. 47, pp. 341-342, 30 January 2006.
- [59] Bellos I, Pergialiotis V, Loutradis D and Daskalakis G, "The prognostic role of serum uric acid levels in preeclampsia: A meta-analysis," *The Journal of Clinical Hypertension*, vol. 22, no. 5, pp. 826-834, 27 April 2020.
- [60] Roberts JM, Bodnar LM, Lain KY, Hubel CA, Markovic N, Ness RB and Powers RW, "Uric acid is as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension," *Hypertension*, vol. 46, no. 6, pp. 1263-1269, December 2005.
- [61] Lyall F, Robson SC and Bulmer JN, "Spiral artery remodeling and trophoblast invasion in preeclampsia and fetal growth restriction," *Hypertension*, vol. 62, pp. 1046-1054, 23 September 2013.
- [62] Sibai BM, Gordon T, Thom E, Caritis SN, Klebanoff M, McNellis D and Paul RH, "Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, pp. 642-648, 172(2 Pt 1) February 1995.
- [63] Cooper DW, Brennecke SP and Wilton AN, "Genetics of pre-eclampsia," *Hypertension in Pregnancy*, vol. 12, no. 1, pp. 1-23, 1993.
- [64] Arngrímsson R, Björnsson H and Geirsson RT, "Analysis of different inheritance patterns in preeclampsia/eclampsia syndrome," *Hypertension in pregnancy*, vol. 14, no. 1, pp. 27-38, 1995.
- [65] Gray KJ, Saxena R and Karumanchi SA, "Genetic predisposition to preeclampsia is conferred by fetal DNA variants near FLT1, a gene involved in the regulation of

angiogenesis," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 218, no. 2, pp. 211-218, February 2018.

- [66] Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP and Karumanchi SA, "Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 111, no. 5, pp. 649-658, 01 March 2003.
- [67] Redman CW and Sargent IL, "Placental debris, oxidative stress and pre-eclampsia," *Placenta*, vol. 21, no. 7, pp. 597-602, September 2000.
- [68] Mellembakken JR, Høgåsen K, Mollnes TE, Hack CE, Abyholm T and Videm V, "Increased systemic activation of neutrophils but not complement in preeclampsia," *Obstetrics & Gynecology*, vol. 97, no. 3, pp. 371-374, March 2001.
- [69] Harmon AC, Cornelius DC, Amaral LM, Faulkner JL, Cunningham MW, Wallace K and LaMarca B, "The role of inflammation in the pathology of preeclampsia," *Clinical Science*, vol. 130, no. 6, pp. 409-419, March 2016.
- [70] Conner EM and Grisham MB, "Inflammation, free radicals, and antioxidants," *Nutrition*, vol. 12, no. 4, pp. 274-277, April 1996.
- [71] Raijmakers MT, Dechend R and Poston L, "Oxidative stress and preeclampsia: rationale for antioxidant clinical trials," *Hypertension*, vol. 44, no. 4, pp. 374-380, October 2004.
- [72] Jeyabalan A, Hubel CA and Roberts JM, "Metabolic syndrome and preeclampsia," in *Chesley's hypertensive disorders in pregnancy, 4th edition*, Elsevier, 2015.
- [73] Gülmezoğlu AM, Hofmeyr GJ and Oosthuisen MM, "Antioxidants in the treatment of severe pre-eclampsia: an explanatory randomised controlled trial.," *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 104, no. 6, pp. 689-696, June 1997.
- [74] Chappell LC, Seed PT, Briley AL, Kelly FJ, Lee R, Hunt BJ, Parmar K, Bewley SJ, Shennan AH, Steer PJ and Poston L, "Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial," *Lancet*, vol. 354, no. 9181, pp. 810-816, 04 September 1999.
- [75] Beazley D, Ahokas R, Livingston J, Griggs M and Sibai BM, "Vitamin C and E supplementation in women at high risk for preeclampsia: a double-blind, placebo-controlled trial," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 192, no. 2, pp. 520-521, February 2005.
- [76] Eskenazi B, Fenster L, Sidney S and Elkin EP, "Fetal growth retardation in infants of multiparous and nulliparous women with preeclampsia," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 169, no. 5, pp. 1112-1118, November 1993.
- [77] Hung TH, Hsieh TT and Chen SF, "Risk of abnormal fetal growth in women with early- and late-onset preeclampsia," *Pregnancy Hypertension*, vol. 12, pp. 201-206, April 2018.
- [78] Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G and Novelli GP, "Early and late preeclampsia two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease," *Hypertension*, vol. 52, pp. 873-880, 29 September 2008.
- [79] Gyselaers W and Thilaganathan B, "Preeclampsia: a gestational cardiorenal syndrome," *Journal of Physiology*, vol. 597, no. 18, pp. 4695-4714, September 2019.
- [80] Roberts JM and Escudero C, "The placenta in preeclampsia," *Pregnancy Hypertension*, vol. 2, no. 2, pp. 72-83, 01 April 2012.

- [81] van der Merwe JL, Hall DR, Wright C, Schubert P and Grové D, "Are early and late preeclampsia distinct subclasses of the disease—What does the placenta reveal?"
- [82] Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM and Lie RT, "Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study," *British Medical Journal*, vol. 323, no. 7323, pp. 1213-1217, 24 November 2001.
- [83] Lydon-Rochelle MT, Holt VL, Cárdenas V, Nelson JC, Easterling TR, Gardella C and Callaghan WM, "The reporting of pre-existing maternal medical conditions and complications of pregnancy on birth certificates and in hospital discharge data," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 193, no. 1, pp. 125-134, July 2005.
- [84] Ananth CV, Keyes KM and Wapner RJ, "Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis," *British Medical Journal*, vol. 347:f6564, 7 November 2013.
- [85] Yang Y, Le Ray I, Zhu J, Zhang J, Hua J and Reilly M, "Preeclampsia Prevalence, Risk Factors, and Pregnancy Outcomes in Sweden and China," *JAMA Network Open*, vol. 4, no. 5:e218401, 03 May 2021.
- [86] Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J and Atrash HK, "Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987-2004," *American Journal of Hypertension*, vol. 21, no. 5, pp. 521-526, May 2008.
- [87] Dahlstrøm BL, Engh ME, Bukholm G and Øian P, "Changes in the prevalence of pre-eclampsia in Akershus County and the rest of Norway during the past 35 years," *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, vol. 85, no. 8, pp. 916-921, 31 December 2010.
- [88] Osungbade KO and Ige OK, "Public health perspectives of preeclampsia in developing countries: implication for health system strengthening," *Journal of Pregnancy*, 04 April 2011.
- [89] Rudra CB and Williams MA, "Monthly variation in preeclampsia prevalence: Washington State, 1987-2001," *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, vol. 18, no. 5, pp. 319-324, November 2005.
- [90] Rohr Thomsen C, Brink Henriksen T, Uldbjerg N and Milidou I, "Seasonal variation in the hypertensive disorders of pregnancy in Denmark," *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, vol. 99, no. 5, pp. 623-630, May 2020.
- [91] Kaaja R, Kinnunen T and Luoto R, "Regional differences in the prevalence of pre-eclampsia in relation to the risk factors for coronary artery disease in women in Finland," *European Heart Journal*, vol. 26, no. 1, pp. 44-50, January 2005.
- [92] Araujo FM, Duarte G, Nomelini J, Lôbo RB and Ramos ES, "Familial occurrence of gestational hypertensive disorders in a Brazilian population," *Hypertension in Pregnancy*, vol. 26, no. 3, pp. 357-362, 2007.
- [93] Serrano NC, Quintero-Lesmes DC, Dudbridge F, Leon LJ, Hingorani AD, Williams DJ and Casas JP, "Family history of pre-eclampsia and cardiovascular disease as risk factors for pre-eclampsia: the GenPE case-control study," *Hypertension in Pregnancy*, vol. 39, no. 1, pp. 56-63, February 2020.
- [94] Tanaka M, Jaamaa G, Kaiser M, Hills E, Soim A, Zhu M, Shcherbatykh IY, Samelson R, Bell E, Zdeb M and McNutt LA, "Racial disparity in hypertensive disorders of pregnancy in New York State: a 10-year longitudinal population-based study," *American Journal of Public Health*, vol. 97, no. 1, pp. 163-170, January 2007.

- [95] Ghosh G, Grewal J, Männistö T, Mendola P, Chen Z, Xie Y and Laughon SK, "Racial/ethnic differences in pregnancy-related hypertensive disease in nulliparous women," *Ethnicity & Disease*, vol. 24, no. 3, pp. 283-289, Summer 2014.
- [96] Blázquez A, García D, Rodríguez A, Vassena R, Figueras F and Vernaev V, "Is oocyte donation a risk factor for preeclampsia? A systematic review and meta-analysis," *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, vol. 33, no. 7, pp. 855-863, July 2016.
- [97] Sheen JJ, Huang Y, Andrikopoulou M, Wright JD, Goffman D, D'Alton ME and Friedman AM, "Maternal Age and Preeclampsia Outcomes during Delivery Hospitalizations," *American Journal of Perinatology*, vol. 37, no. 1, pp. 44-52, January 2020.
- [98] Luo J, Fan C, Luo M, Fang J, Zhou S and Zhang F, "Pregnancy complications among nulliparous and multiparous women with advanced maternal age: a community-based prospective cohort study in China," *BMC Pregnancy Childbirth*, vol. 20, no. 1, p. 581, 02 October 2020.
- [99] Schimmel MS, Bromiker R, Hammerman C, Chertman L, Loscovich A, Granovsky-Grisaru S, Samueloff A and Elstein D, "The effects of maternal age and parity on maternal and neonatal outcome," *Archives of Gynecology and Obstetrics*, vol. 291, no. 4, pp. 793-798, April 2015.
- [100] Skjaerven R, Wilcox AJ and Lie RT, "The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia," *New England Journal of Medicine*, vol. 346, no. 1, pp. 33-38, 03 January 2002.
- [101] Wang Y, Wu N and Shen H, "A Review of Research Progress of Pregnancy with Twins with Preeclampsia," *Risk Management and Healthcare Policy*, vol. 14, pp. 1999-2010, 18 May 2021.
- [102] Bosenge Nguma JD, Labama ON, Nadi AJ, Modia OA, Katenga BG and Komanda LE, "Complete Hydatiform Mole Revealed by a Severe Preeclampsia on Added in a 39-Year-Old Pregnant: Report of a Case Followed in Kisangani (DRC) and Review of the Literature," *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 8, no. 5, May 2018.
- [103] Tuohy JF and James DK, "Pre-eclampsia and trisomy 13," *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 99, no. 11, pp. 891-894, November 1992.
- [104] Chen CP, "Placental abnormalities and preeclampsia in trisomy 13 pregnancies.," *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 48, no. 1, pp. 3-8, March 2009.
- [105] McCowan LM, Buist RG, North RA and Gamble G, "Perinatal morbidity in chronic hypertension," *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 103, no. 2, pp. 123-129, February 1996.
- [106] Weissgerber TL and Mudd LM, "Preeclampsia and Diabetes," *Current Diabetes Reports*, vol. 15, no. 3, p. 579, March 2015.
- [107] Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM and Garovic VD, "A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis," *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 5, no. 11, pp. 2060-2068, November 2010.
- [108] Di Mascio D, Saccone G, Bellussi F, Vitagliano A and Berghella V, "Type of paternal sperm exposure before pregnancy and the risk of preeclampsia: A systematic review," *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, vol. 251, pp. 246-253, August 2020.

- [109] Kho EM, McCowan L, North RA, Roberts CT, Chan E, Black MA, Taylor RS and Dekker GA, "Duration of sexual relationship and its effect on preeclampsia and small for gestational age perinatal outcome," *Journal of Reproductive Immunology*, vol. 82, pp. 66-73, April 2009.
- [110] Ness RB, Markovic N, Harger G and Day R, "Barrier methods, length of preconception intercourse, and preeclampsia," *Hypertension in Pregnancy*, vol. 23, no. 3, pp. 227-235, 2004.
- [111] Chih HJ, Elias F, Gaudet L and Velez M, "Risk of preeclampsia in pregnancies conceived by assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis of cohort studies," *Journal of Obstetrics and Gynecology Canada*, vol. 43, no. 5, p. 653, 01 May 2021.
- [112] Jaatinen N, Jääskeläinen T, Ekholm E and Laivuori H, "Searching for a paternal phenotype for preeclampsia," *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, vol. 101, no. 8, pp. 862-870, 07 July 2022.
- [113] Mostello D, Kallogjeri D, Tungsiripat R and Leet T, "Recurrence of preeclampsia: effects of gestational age at delivery of the first pregnancy, body mass index, paternity, and interval between births," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 199, no. 1, pp. 55.e1-7, July 2008.
- [114] Roberts JM, Bodnar LM, Patrick TE and Powers RW, "The role of obesity in preeclampsia," *Pregnancy Hypertension*, vol. 1, no. 1, pp. 6-16, 01 January 2011.
- [115] Hutcheon JA, Stephansson O, Cnattingius S, Bodnar LM, Wikström K and Johansson K, "Pregnancy weight gain before diagnosis and risk of preeclampsia: A population-based cohort study in nulliparous women," *Hypertension*, vol. 72, pp. 433-441, 18 June 2018.
- [116] England L and Zhang J, "Smoking and risk of preeclampsia: a systematic review," *Frontiers in Bioscience*, vol. 12, pp. 2471-2483, 01 January 2007.
- [117] Wikström AK, Stephansson O and Cnattingius S, "Tobacco use during pregnancy and preeclampsia risk: effects of cigarette smoking and snuff," *Hypertension*, vol. 55, no. 5, May 2010.
- [118] Loverro G, Pansini V and Greco P, "Indications and outcome for intensive care unit admission during puerperium," *Archives of Gynecology and Obstetrics*, vol. 265, p. 195-198, 2001.
- [119] Basso O, Rasmussen S and Weinberg CR, "Trends in fetal and infant survival following pre-eclampsia," *JAMA*, vol. 296, p. 1357-1362, 2006.
- [120] Villar J, Carroli G and Wojdyla D, "Pre-eclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions?," *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, vol. 194, pp. 921-931, 2006.
- [121] Ferreira I, Peeters LL and Stehouwer CD, "Pre-eclampsia and increased blood pressure in the offspring: meta-analysis and critical review of the evidence," *Journal of Hypertension*, no. 27, p. 1955-1959, 2009.
- [122] Wu CS, Nohr EA, Bech BH, Vestergaard M, Catov JM and Olsen J, "Health of children born to mothers who had preeclampsia: a population-based cohort study.," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 201, no. 3, pp. 269.e1-269.e10, September 2009.
- [123] McElrath TF, Allred EN and Boggess KA, "Maternal antenatal complications and the risk of neonatal cerebral white matter damage and later cerebral palsy in children born

- at an extremely low gestational age," *American Journal of Epidemiology*, vol. 170, p. 819–828, 2009.
- [124] McElrath TF, Allred EN and Boggess KA, "Maternal antenatal complications and the risk of neonatal cerebral white matter damage and later cerebral palsy in children born at an extremely low gestational age," *American Journal of Epidemiology*, vol. 170, p. 819–828, 2009.
- [125] Xiong X, Demianczuk NN, Buekens P and Saunders LD, "Association of pre-eclampsia with high birth weight for age," *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, vol. 183, p. 148–155, 2000.
- [126] Kajantie E, Eriksson JG and Osmond C, "Pre-eclampsia is associated with increased risk of stroke in the adult offspring: the Helsinki birth cohort study," *Stroke*, vol. 40, p. 1176–1180, 2009.
- [127] Hernández-Díaz S, Toh S and Cnattingius S, "Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study," *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 338, p. b2255, 18 June 2009.
- [128] Knight M, "Eclampsia in the United Kingdom 2005," *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 114, no. 9, pp. 1072-1078, September 2007.
- [129] Duley L, "The global impact of pre-eclampsia and eclampsia," *Seminars in Perinatology*, vol. 33, no. 3, pp. 130-137, 2009.
- [130] Behrens I, Basit S, Melbye M, Lykke JA, Wohlfahrt J, Bundgaard H, Thilaganathan B and Boyd HA, "Risk of post-pregnancy hypertension in women with a history of hypertensive disorders of pregnancy: nationwide cohort study," *British Medical Journal*, vol. 358:j3078, 12 July 2017.
- [131] Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD and Williams DJ, "Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis.," *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 335, no. 7627, p. 974, 10 November 2007.
- [132] Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW and Paidas MJ, "Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother," *Hypertension*, vol. 53, no. 6, pp. 944-951, June 2009.
- [133] Publications Committee SMFM and Sibai BM, "Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation," *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, vol. 205, no. 3, pp. P191-198, 18 July 2011.
- [134] Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gizurarson S, MacLagan K and Nicolaides KH, "Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia," *New England Journal of Medicine*, vol. 377, no. 7, pp. 613-622, 17 August 2017.
- [135] Schober P and Vetter TR, "Chi-square Tests in Medical Research," *Anesth Analg.*, vol. 129, no. 5, p. 1193, November 2019.
- [136] Fisher RA, "On the interpretation of χ^2 from contingency tables, and the calculation of P," *Journal of the Royal Statistical Society*, vol. 85, no. 1, pp. 87-94.
- [137] Lisonkova S and Joseph KS, "Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease," *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, vol. 209, pp. 544.e1-12, 2013.

- [138] Backes CH, Markham K, Moorehead P, Cordero L, Nankervis CA and Giannone PJ, "Maternal preeclampsia and neonatal outcomes," *Journal of Pregnancy*, 2011.
- [139] Lisonkova S, Bone JN, Muraca GM, Razaz N, Wang LQ, Sabr Y, Boutin A, Mayer C and Joseph KS, "Incidence and risk factors for severe preeclampsia, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome, and eclampsia at preterm and term gestation: a population-based study," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 225, no. 5, pp. 538.e1-538.e19, November 2021.
- [140] Morikawa M, Yamada T, Sato S, Cho K and Minakami H, "Effects of nulliparity, maternal age, and pre-pregnancy body mass index on the development of gestational hypertension and preeclampsia," *Hypertension Research in Pregnancy*, vol. 1, no. 2, pp. 75-80, 2013.
- [141] Lamminpää R, Vehviläinen-Julkunen K and Gissler M, "Preeclampsia complicated by advanced maternal age: a registry-based study on primiparous women in Finland 1997–2008," *BMC Pregnancy & Childbirth*, vol. 12, no. 47, 2012.
- [142] Sheen J-J, Huang Y, Andrikopoulou M, Wright JD, Goffman D, D'Alton ME and Friedman AM, "Maternal age and preeclampsia outcomes during delivery hospitalizations," *American Journal of Perinatology*, vol. 37, no. 1, pp. 44-52, January 2020.
- [143] Bramham K, Briley AL, Seed P, Poston L, Shennan AH and Chappell LC, "Adverse maternal and perinatal outcomes in women with previous preeclampsia: a prospective study," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 204, no. 6, pp. 512.e1-9, June 2011.
- [144] Surapaneni T, Bada VP and Nirmalan CP, "Risk for Recurrence of Pre-eclampsia in the Subsequent Pregnancy," *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, vol. 7, no. 12, pp. 2889-2891, December 2013.
- [145] Ardissino M, Slob E, Millar O, Reddy RK, Lazzari L, Patel K, Ryan D, Johnson MR, Gill D and Siong Ng F, "Maternal hypertension increases risk of preeclampsia and low fetal birthweight: Genetic evidence from a Mendelian randomization study," *Hypertension*, vol. 79, no. 3, pp. 588-598, March 2022.
- [146] Weissgerber TL and Mudd LM, "Preeclampsia and diabetes," *Current Diabetes Reports*, vol. 15, no. 3, p. 579, March 2015.
- [147] Kattah A, "Preeclampsia and Kidney Disease: Deciphering Cause and Effect," *Current Hypertension Reports*, vol. 22, no. 11, p. 91, 14 September 2020.
- [148] Laine K, Murzakanova G, Sole KB, Pay AD, Heradstveit S and Räisänen S, "Prevalence and risk of pre-eclampsia and gestational hypertension in twin pregnancies: a population-based register study," *BMJ Open*, vol. 9, no. 7, p. e029908, 04 July 2019.
- [149] Katz L, Amorim M, Souza A, Maia SB, França Neto AH, Leal NV and Faundes A, "Risk factors for cesarean section in women with severe preeclampsia," *Pregnancy Hypertension*, vol. 5, no. 1, p. 68, January 2015.
- [150] van Esch J, van Heijst AF, de Haan A and van der Heijden O, "Early-onset preeclampsia is associated with perinatal mortality and severe neonatal morbidity," *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, vol. 30, no. 23, pp. 2789-2794, December 2017.
- [151] Fox A, McHugh S, Browne J, Kenny LC, Fitzgerald A, Khashan AS, Dempsey E, Fahy C, O'Neill C and Kearney PM, "Estimating the Cost of Preeclampsia in the

- Healthcare System Cross-Sectional Study Using Data From SCOPE Study (Screening for Pregnancy End Points)," *Hypertension*, vol. 70, pp. 1243-1249, 30 October 2017.
- [152] Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC and Nicolaides KH, "Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history," *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, vol. 213, no. 1, pp. 62.e1-62.e10, July 2015.
- [153] "Fetal Medicine Foundation Calculator - Risk for Preeclampsia at 11+0 to 14+1 weeks," 08 November 2021. [Online]. Available: <https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/first-trimester>.
- [154] Zwertbroek EF, Groen H, Fontanella F, Maggio L, Marchi L and Bilardo CM, "Performance of the FMF First-Trimester Preeclampsia-Screening Algorithm in a High-Risk Population in The Netherlands," *Fetal Diagnosis Therapy*, vol. 48, no. 2, pp. 103-111, 2021.
- [155] Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, McAuliffe F, da Silva Costa F, von Dadelszen P, McIntyre HD, Kihara AB, Di Renzo GC, Romero R, D'Alton M, Berghella V, Nicolaides KH and Hod M, "The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention," *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, vol. 145, no. Suppl 1, pp. 1-33, May 2019.