

Ishodi trudnoća nakon teške preeklampsije

Ivančić, Nina

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:652083>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-19**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine
Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Nina Ivančić

**Ishodi trudnoća
nakon teške preeklampsije**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Nina Ivančić

**Ishodi trudnoća
nakon teške preeklampsije**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za ginekologiju i porodništvo KB „Sveti Duh“ pod vodstvom prof.dr.sc. Berivoja Miškovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

POPIS KRATICA

ACOG (engl. *American College of Obstetricians and Gynecologists*) – Američko društvo ginekologa i opstetričara

AS – aritmetička sredina

BMI (engl. *body mass index*) – indeks tjelesne mase

CTG – kardiotokografija

DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija

engl. – engleski

FZR – fetalni zastoj u rastu

GDM – gestacijski diabetes mellitus

GIFT (engl. *gamete intrafallopian tube transfer*) – prijenos gameta u jajovode

GUK – glukoza u krvi

ICSI (engl. *intracytoplasmic sperm injection*) – intracitoplazmatska injekcija spermija

IVF (engl. *in vitro fertilization*) – in vitro oplodnja

HELLP (engl. *hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count*) – sindrom hemolize, povišenih jetrenih enzima i trombocitopenije

KB – klinička bolnica

max – najveća vrijednost

min – najmanja vrijednost

MPO – metode potpomognute oplodnje

N – broj

NK – engl. *natural killer*

NNT (engl. *number needed to treat*) – broj osoba koje je potrebno liječiti

p – razina statističke značajnosti

PE – preeklampsija

PIGF – engl. *placental growth factor*

SAD – Sjedinjene Američke Države

SD – standardna devijacija

sEng – engl. *soluble endoglin*

sVEGFR-1 – engl. *soluble vascular endothelial growth factor*

tj – tjedan

VEGF – engl. *vascular endothelial growth factor*

WHO (engl. *World Health Organization*) – Svjetska zdravstvena organizacija

χ^2 – hi kvadrat (test)

SADRŽAJ

SAŽETAK.....	
SUMMARY	
1. UVOD	1
1.1 KLASIFIKACIJA HIPERTENZIVNIH POREMEĆAJA U TRUDNOĆI	2
1.2 EPIDEMIOLOGIJA PREEKLAMPSIJE	3
1.3 ETIOLOGIJA PREEKLAMPSIJE	4
1.4 RIZIČNI ČIMBENICI.....	5
1.5 PROBIR I PREDIKCIJA PREEKLAMPSIJE	6
1.6 PREVENCIJA PREEKLAMPSIJE	7
1.7 DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI.....	8
1.8 KLINIČKA SLIKA	9
1.9 TEŠKA PREEKLAMPSIJA.....	10
1.10 SUPERPONIRANA PREEKLAMPSIJA	11
1.11 EKLAMPSIJA.....	11
1.12 HELLP	12
1.13 KOMPLIKACIJE PREEKLAMPSIJE	12
1.14 TIJEK BOLESTI NAKON POROĐAJA	13
1.14.1 POVLAČENJE BOLESTI.....	13
1.14.2 POSTPARTALNA PREEKLAMPSIJA	13
1.15 PLANIRANJE VREMENA POROĐAJA.....	13
1.16 NAČIN DOVRŠETKA TRUDNOĆE	15
2. MATERIJALI I METODE	16
3. REZULTATI.....	18
4. RASPRAVA	36
5. ZAKLJUČAK	40

6.	ZAHVALE.....	41
7.	LITERATURA	42
8.	ŽIVOTOPIS.....	51

SAŽETAK

Ishodi trudnoća nakon teške preeklampsije

Nina Ivančić

Ovo je retrospektivno istraživanje ishoda trudnoća nakon teške preeklampsije na Klinici za ginekologiju i porodništvo KB „Sveti Duh“ u razdoblju od 1. siječnja 2012. do 31. prosinca 2017. U tom razdoblju bilo je 17 550 porođaja, od čega 181 trudnica s preeklampsijom. Teških preeklampsija bilo je 56, a blagih 125. 240 trudnica sustavno je odabrano za kontrolnu skupinu. Učestalost preeklampsije bila je 1,0%, a učestalost teške preeklampsije 0,3%. Analizom rizičnih čimbenika nađeno je da su trudnice s teškom preeklampsijom u odnosu na kontrolnu skupinu statistički značajno starije, uz veći udio prvorotkinja (67,9% vs. 43,75%). U obje skupine podjednaka je raspodjela spolova djeteta i učestalost višeplođnih trudnoća (7,1% vs. 2,5%). U istraživanoj skupini više je prijevremenih porođaja (67,9% vs. 3,75%), uz kraće prosječno trajanje trudnoće (34,5 tj vs. 39,7 tj). Od teških komplikacija, u istraživanoj skupini nije bilo maternalne smrti, moždanog udara niti plućnog edema. Samo jedna trudnica imala je eklampsiju (0,6/10000) i jedna tranzitorno zatajenje bubrega koje je izliječeno dijalizom. U trudnica s teškom preeklampsijom višestruko je veći udio abrupcija placente (10,7% vs. 0,4%), od kojih je jedna trudnica imala apopleksiju uterusa, teški DIK i posljedičnu histerektomiju. U istraživanoj skupini značajno je veći udio carskih rezova (76,8% vs. 14,6%) i induciranih porođaja (33,9% vs. 16,7%). Isto tako, statistički je značajno viši perinatalni mortalitet (98,4‰ vs. 4,1‰), češći fetalni zastoje u rastu (41,1% vs. 3,8%), manja prosječna porođajna težina (1880 g vs. 3480 g) te veća učestalost Apgar indeksa manjih od 7 u 1. minuti (14,3% vs. 0,4%) i 5. minuti (10,7% vs. 0%). Usporedba skupina teških i blagih preeklampsija pokazala je statistički značajnu razliku u udjelu prijevremenih porođaja, učestalosti carskog reza i induciranog porođaja, perinatalnom mortalitetu, učestalosti fetalnog zastoja u rastu, porođajnoj težini i Apgar indeksima. Rezultati ukazuju na vrlo dobru prenatalnu skrb i pravovremeno završavanje trudnoće kod trudnica s teškom preeklampsijom.

Ključne riječi: teška preeklampsija, ishodi, maternalni morbiditet, perinatalni mortalitet

SUMMARY

Outcome of pregnancies affected by severe preeclampsia

Nina Ivančić

This study was performed retrospectively at the Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital “Sveti Duh” for the period from January 1, 2012 to December 31, 2017. There were 17,550 births and 181 pregnant women with preeclampsia during that period. Between them, 56 women had severe preeclampsia and 125 had mild. 240 pregnant women were systematically sampled into the control group. The incidence of preeclampsia was 1,0% and the incidence of severe preeclampsia was 0,3%. Analysis of risk factors for preeclampsia revealed older age and higher rate of nulliparous women (67,9% vs. 43,75%) among pregnant women with severe preeclampsia compared to the control group. Both groups had similar fetal sex distribution and rate of multiple pregnancy (7,1% vs. 2,5%). Studied group had more preterm births (67,9% vs. 3,75%), along with shorter pregnancy duration (34,5 weeks vs. 39,7 weeks). Regarding severe complications, there was no maternal death, stroke nor pulmonary edema. Only one pregnant woman had eclampsia (0,6/10000) and one had transient renal insufficiency requiring hemodialysis. Pregnant women with severe preeclampsia had significantly higher risk of placental abruption (10,7% vs. 0,4%), of which one had uterine apoplexy, severe DIC and hysterectomy. In the studied group, C-section and induced labour were performed more frequently (76,8% vs. 14,6% and 33,9% vs. 16,7%, respectively). Moreover, there was higher perinatal mortality rate (98,4‰ vs. 4,1‰), higher fetal growth restriction incidence (41,1% vs. 3,8%), lower average birth weight (1880 g vs. 3480 g) and more frequent Apgar score less than 7 at 1 minute (14,3% vs. 0,4%), as well as at 5 minutes (10,7% vs. 0%). There was a statistically significant difference in comparison between groups of severe and mild preeclampsia for proportion of preterm births, C-section and induction of labour, perinatal mortality, fetal growth restriction, birth weight, and Apgar score. The results of this study point to very good prenatal care and in time termination of pregnancies affected by severe preeclampsia.

Key words: severe preeclampsia, outcome, maternal morbidity, perinatal mortality

1. UVOD

Preeklampsija je progresivna multisistemna bolest karakterizirana novonastalom hipertenzijom i proteinurijom, ili hipertenzijom i disfunkcijom organskih sustava, tijekom druge polovice trudnoće ili u neposrednom postpartalnom periodu. Preeklampsija čini jedan od četiri entiteta iz skupine hipertenzivnih poremećaja trudnoće, u koje se ubrajaju i gestacijska hipertenzija, kronična hipertenzija te preeklampsija superponirana na kroničnu hipertenziju.

Preeklampsija se uobičajeno dijeli na blagu i tešku. U posljednje vrijeme u anglosaksonskoj literaturi predlaže se izostaviti naziv „blaga“ (engl. *mild*) da se ne bi podcijenio značaj bolesti, koja je progresivna i u bilo kojem trenutku može prijeći u „tešku“ (engl. *severe*). Stoga se predlaže koristiti nazive „preeklampsija s teškim značajkama“ (engl. *preeclampsia with severe features*) za tešku preeklampsiju i „preeklampsija bez teških značajki“ (engl. *preeclampsia without severe features*) za blagu preeklampsiju (1). Zbog sadržajno i stilski nezadovoljavajućeg prijevoda na hrvatski jezik, za potrebe ovog diplomskog rada nadalje će se koristiti nazivi „teška“ i „blaga“ preeklampsija.

U razvijenim zemljama bilježi se povećana prevalencija rizičnih čimbenika za razvoj preeklampsije, poput starije dobi prvorotkinja, pretilosti i kardiovaskularnih bolesti. S druge strane, u nerazvijenom zemljama nedostatna prenatalna skrb objašnjava stalno visoku prevalenciju preeklampsije. Tako se navodi čak sedam puta veći rizik razvoja preeklampsije nego u razvijenim zemljama (2).

Premda većina ovih trudnoća završi povoljnim maternalnim i fetalnim ishodom, preeklampsija je još uvijek jedan od vodećih uzroka maternalnog morbiditeta i mortaliteta diljem svijeta, a osobito u zemljama u razvoju. Uz krvarenje i infekcije, čini tri najčešća uzroka maternalnog mortaliteta u svijetu (3). Maternalni mortalitet povećava niz komplikacija, koje uključuju abrupciju placente, akutno zatajenje bubrega te jetre, plućni edem, moždani udar te razvoj eklampsije. Uz navedeno, preeklampsija dugoročno povećava rizik razvoja kardiovaskularnih bolesti. Također, preeklampsija je jedan od vodećih uzroka prijevremenog porođaja i posljedično povećanog perinatalnog morbiditeta i mortaliteta. Unatoč brojnim

istraživanjima, etiologija preeklampsije još je uvijek nedovoljno razjašnjena, što otežava izradu jasnih i nedvojbenih smjernica.

U ovom će radu biti prikazani ishodi trudnoća nakon teške preeklampsije na Klinici za ginekologiju i porodništvo KB „Sveti Duh“ u Zagrebu za razdoblje od 1. siječnja 2012. godine do 31. prosinca 2017. godine.

1.1 KLASIFIKACIJA HIPERTENZIVNIH POREMEĆAJA U TRUDNOĆI

Hipertenzivni poremećaji u trudnoći obuhvaćaju preeklampsiju, gestacijsku hipertenziju, kroničnu hipertenziju i preeklampsiju superponiranu na kroničnu hipertenziju.

Preeklampsija podrazumijeva novonastalu hipertenziju i proteinuriju nakon 20. tjedna trudnoće ili tijekom prva dva postpartalna dana, u prethodno normotenzivne žene. Prema novoj klasifikaciji ACOG-a iz 2013. godine, proteinurija nije više kriterij za dijagnozu preeklampsije. U odsustvu proteinurije, dijagnoza preeklampsije može se postaviti ukoliko je novonastala hipertenzija udružena s disfunkcijom nekog od organskih sustava, odnosno prisutstvom barem jednog od sljedećih parametara: broj trombocita $<100\ 000/\mu\text{L}$, dvostruki porast jetrenih enzima, serumski kreatinin $>1,1\ \text{mg/dL}$ (ili dvostruki porast serumskog kreatinina), plućni edem, te novonastali cerebralni i vizualni simptomi (1).

Gestacijska hipertenzija predstavlja pojavu novonastale hipertenzije u odsudstvu proteinurije, nakon 20. tjedna trudnoće, a koja nestaje najkasnije 12 tjedana nakon porođaja. U određenom postotku žena, gestacijska hipertenzija se tijekom trudnoće razvija u preeklampsiju (1).

Kronična hipertenzija se definira kao povišeni krvni tlak (sistolički tlak $\geq 140\ \text{mmHg}$ i/ili dijastolički tlak $\geq 90\ \text{mmHg}$) zabilježen prije trudnoće ili perzistencija povišenog krvnog tlaka 12 tjedana nakon porođaja (1).

Preeklampsija superponirana na kroničnu hipertenziju definirana je kao pojava novonastale proteinurije i/ili disfunkcije organskog sustava nakon 20. tjedna trudnoće u prethodno hipertenzivnih žena. U slučaju da je kronična hipertenzija bila praćena proteinurijom,

superponirana preeklampsija se može ustanoviti ukoliko dođe do pojave rezistentne hipertenzije ili pojave znakova koji upućuju na tešku preeklampsiju (1).

1.2 EPIDEMIOLOGIJA PREEKLAMPSIJE

Prema podacima iz literature, procjenjuje se da se preeklampsija pojavljuje u 2 – 8% trudnoća, što prvenstveno ovisi o udjelu prvorotkinja i distribuciji dobi trudnica. Uz navedeno, djelomično ovisi i o kvaliteti antenatalne skrbi, budući da je prema nekim istraživanjima prevalencija u zemljama u razvoju stalno visoka i iznosi i do 16,7% (4)(5)(6). Preeklampsija i eklampsija uzrokuju 10 – 15% maternalnog mortaliteta, osobito u zemljama u razvoju s lošijom antenatalnom skrbi. Osim toga, u zemljama u razvoju hipertenzivni poremećaji u trudnoći drugi su vodeći uzrok kasne fetalne i rane neonatalne smrti (7).

Prema velikoj retrospektivnoj studiji provedenoj na 120 milijuna žena, prevalencija preeklampsije u SAD-u je 3,4%, s tendencijom porasta u posljednjih tridesetak godina. Veći je porast zabilježen za tešku u odnosu na blagu preeklampsiju, što se tek djelomično objašnjava porastom prevalencije pretilosti i padom prevalencije pušenja u istom periodu, a možda djelomično i promjenama klasifikacije bolesti. Uočena je i direktna korelacija prevalencije preeklampsije s dobi trudnice, a najveća učestalost se bilježi u krajnjim dobnim skupinama, među starijim i izrazito mladim trudnicama. Inače, najveća je prevalencija utvrđena u prvorotkinja (8).

Slični podatci dobiveni su i u Kanadi, gdje su istraživači utvrdili porast prevalencije preeklampsije tijekom perioda od dvadesetak godina, s vrlo malim promjenama maternalnog i perinatalnog morbiditeta i mortaliteta (9).

Preeklampsija se može podijeliti na ranu i kasnu, pri čemu je granica između njih 34. tjedan trudnoće. Prema jednom istraživanju, prevalencija rane preeklampsije je 0,4%, dok je prevalencija kasne 2,7%, odnosno približno 13% preeklampsija je rano. Primijećene su određene razlike između ova dva oblika bolesti, pri čemu je rana preeklampsija povezana sa značajno većim rizikom fetalne smrtnosti te neonatalnim morbiditetom i mortalitetom. Uz navedeno, postoje i manje razlike u povezanosti s rizičnim čimbenicima, pa je rana preeklampsija više

povezana s kroničnom hipertenzijom, a kasna preeklampsija s pregestacijskim dijabetesom (10) (11). U približno 5% pacijentica prvi simptomi i znakovi preeklampsije pojavljuju se postpartalno, obično unutar 48 sati od porođaja (12).

1.3 ETIOLOGIJA PREEKLAMPSIJE

Placenta ima ključnu ulogu u etiologiji preeklampsije, o čemu jasno svjedoči regresija simptoma nakon porođaja placente. Patofiziološki slijed razvoja preeklampsije najvjerojatnije započinje abnormalnom invazijom trofoblasta u spiralne arterije decidue i miomerija što za posljedicu ima izostanak razvoja primjerenog uteroplacentarnog protoka. Relativna hipoksija trofoblasta zatim potencira oksidativni stres u placentarnom tkivu i povratnom spregom dodatno otežava invaziju trofoblasta te promjenama u angiogenezi dovodi do abnormalne vaskularne reaktivnosti (13). Promjene u angiogenezi i remodeliranju spiralnih arterija nisu potpuno specifične za preeklampsiju, budući da su pronađene i kod žena s gestacijskom hipertenzijom i intrauterinim zaostatom u rastu ploda, u odsutnosti preeklampsije (14). Jasna veza između abnormalne invazije trofoblasta i njegove disfunkcije te razvoja bolesti u majke nije još razjašnjena, tako da je zasad dostupna terapija za prevenciju bolesti usmjerena na prevenciju razvoja simptoma, a ne primarnog uzroka bolesti. Pretpostavlja se da bi ključnu ulogu mogli imati neki angiogeni humoralni čimbenici koji se otpuštaju iz placentarnog tkiva u majčinu cirkulaciju i uzrokuju endotelnu disfunkciju (15).

Smatra se da određenu ulogu ima i majčin abnormalni imunski odgovor te upala. Budući da je pretilost stanje kroničnog upalnog odgovora, ona predstavlja rizični čimbenik za razvoj preeklampsije. Poveznica između pretilosti i preeklampsije su metaboličke promjene poput visokih razina GUK-a, inzulina i leptina te niske razine adiponektina (16). Mehanizmi kojima se ovaj rizik objašnjava, prema nekim istraživačima, uključuju makrofage i NK stanice uterusa i placente, limfocite T te limfocite B koji proizvode autoantitijela na receptor za angiotenzin-1. Detaljnije razumijevanje patofiziološkog mehanizma kojim pretilost uzrokuje preeklampsiju danas je posebno važno u kontekstu rastuće incidencije pretilosti i metaboličkog sindroma u žena fertilne dobi (17).

1.4 RIZIČNI ČIMBENICI

Kvantifikacija rizičnih čimbenika za razvoj preeklampsije u ranoj trudnoći predstavlja smjernice za buduće postupanje s trudnicom, zbog čega se preporučuje prikupiti te podatke najkasnije do 13. tjedna trudnoće. Od značaja je prepoznati trudnice pod povećanim rizikom budući da one zahtijevaju intenzivniji nadzor, a u nekim slučajevima i preventivne mjere.

U prepoznate rizične čimbenike ubrajamo: anamnezu prethodne preeklampsije, obiteljsku anamnezu preeklampsije u prvom koljenu, dob ≥ 40 godina, višeploidnu trudnoću te prvu trudnoću.

Među višeploidnim trudnoćama, rizik raste s brojem plodova. Također, među pacijenticama s anamnezom prethodne teške preeklampsije, 25 – 65% ponovno razvije preeklampsiju (18)(19)(20).

Smatra se da u prvoj trudnoći postoji nedostatak imunološke tolerancije na paternalne antigene, što podupiru podatci o povećanoj prevalenciji preeklampsije u trudnoći s novim partnerom (21), većim razmakom između dviju trudnoća (22) te u trudnoći ostvarenoj doniranim jajašcima, spermijima ili embrijima (23).

Majčina dob je rizični čimbenik, međutim riziku pridonosi i veća učestalost pregestacijskog dijabetesa i kronične hipertenzije s porastom dobi. Također, prema nekim istraživanjima, rizični je čimbenik i trudnoća u adolescentica, međutim rezultati studija su relativno nedosljedni (11).

U rizične čimbenike pripadaju i neke preegzistirajuće bolesti i stanja poput: pregestacijskog dijabetesa, kronične hipertenzije, antifosfolipidnog sindroma, pretilosti (prema nekim studijama već BMI $\geq 26,1$ (23)) te kroničnog zatajenja bubrega (24).

Ponekad se kao rizični čimbenik navodi i trudnoća uz metode potpomognute oplodnje, uključujući IVF, ICSI i GIFT (23), ali jedna je novija studija s detaljnom stratifikacijom pokazala da ovaj rizik nema statističku značajnost te da se blago povišen rizik u trudnica koje su koristile MPO vjerojatno može objasniti većom učestalošću višeploidnih trudnoća vezanom uz MPO (25).

Prema analizi WHO-a, osim već navedenih, u slabije razvijenim zemljama rizični čimbenici su i nedostatak prenatalne zaštite, teška anemija, srčane i bubrežne bolesti, te infekcije urinarnog trakta (26).

Neki od rizičnih čimbenika su nepromjenjivi, kao što je prva trudnoća ili anamneza prethodne preeklampsije, dok su neki promjenjivi, poput pretilosti, koja osim što predstavlja rizični čimbenik za razvoj preeklampsije, ujedno je i rizični čimbenik za razvoj kronične hipertenzije, koja je također rizični čimbenik za razvoj preeklampsije. Bez obzira na navedene rizične čimbenike, treba istaknuti da zdrave prvorotkinje bez očitih rizika čine većinu trudnica s preeklampsijom.

Antifosfolipidni sindrom, kronična hipertenzija, anamneza prethodne preeklampsije, pregestacijski dijabetes, BMI >30 prije trudnoće i kronično zatajenje bubrega (20) povezani su s vrlo visokim rizikom preeklampsije i relativno malim brojem osoba koje je potrebno liječiti (NNT), što upućuje na isplativost uporabe aspirina kao preventivne mjere u tim slučajevima (27)(28)(29). Neki autori sugeriraju da je pušenje protektivni čimbenik u razvoju preeklampsije (30).

1.5 PROBIR I PREDIKCIJA PREEKLAMPSIJE

Probir na rizične čimbenike za preeklampsiju trebalo bi provesti pri prvom prenatalnom pregledu, tijekom prvog ili ranog drugog tromjesečja. Cjeloviti i pravovremeni probir na preeklampsiju omogućuje provođenje preventivnih mjera u odabranih trudnica. Zasad nema mjerenja kojim bi se u ranoj trudnoći sa sigurnošću moglo predvidjeti koja će trudnica razviti preeklampsiju. U skladu s tim, ginekolozima je zasad primarni cilj rano otkrivanje preeklampsije. Budući da svaka trudnica može razviti preeklampsiju, preporučuje se rutinsko mjerenje krvnog tlaka pri svakom pregledu u trudnoći (31).

Za probir preeklampsije najprije se počeo upotrebljavati dopler uterinih arterija, a pokazalo se da je puno učinkovitiji u predviđanju rane u odnosu na kasnu preeklampsiju. Povećan rizik za preeklampsiju imaju trudnice kod kojih se na sonogramu uterinih arterija nađe tipičan nalaz povećanog otpora protoku i/ili nalaz protodijastoličkog ureza (engl. *notching*) (32).

Sustavnim pregledom literature utvrđeno je da je dopler uterinih arterija precizniji u predviđanju preeklampsije ako se učini u drugom tromjesečju, u usporedbi s prvim. Također, doplerom uterinih arterija u drugom tromjesečju moguće je predvidjeti razvoj teške preeklampsije s osjetljivošću i specifičnošću od oko 80% (32).

Pokazalo se da uporaba biomarkera angiogeneze (VEGF, PIGF, sVEGFR-1, sEng) u prvoj polovici trudnoće nije korisna za predviđanje razvoja preeklampsije. Neki autori smatraju da se promjene biomarkera u trudnica koje će razviti preeklampsiju ne mijenjaju bitno prije druge polovice trudnoće, a da se većina promjena događa u trećem tromjesečju (33)(34).

U skladu s tim, prospektivnim kohortnim istraživanjem utvrđeno je da je mjerenjem majčinih plazmatskih koncentracija angiogenih faktora, uključujući PIGF, sEng i sVEGFR-1 između 30. i 34. tjedna trudnoće moguće procijeniti rizik razvoja teške preeklampsije i mrtvorodenja (35).

1.6 PREVENCIJA PREEKLAMPSIJE

Zasad nema strategije preventivnih mjera niti lijekova kojima bi se mogao prevenirati razvoj preeklampsije u svih žena. Međutim, u visokorizičnih žena postoji mogućnost prevencije, a dosad se donekle učinkovitim pokazao jedino aspirin. Metaanalize su pokazale da niske doze aspirina smanjuju rizik razvoja preeklampsije za 17%, a broj koji je potrebno liječiti da bi se spriječio razvoj bolesti u jedne žene je 500 za niskorizične i svega 50 za visokorizične žene. Budući da se aspirin pokazao sigurnim, bez dokaza o povećanoj učestalosti krvarenja ili abrupcije placente, preporučuje se u visokorizičnih žena započeti s uporabom aspirina krajem prvog tromjesečja, u dozi od 60 – 80 mg/dan sve do završetka trudnoće. Međutim, zasad još nema dovoljno podataka o učinkovitosti aspirina u prevenciji teške preeklampsije (27).

Izuzev aspirina, korisnim se pokazao još jedino kalcij, ali isključivo u populacijama s niskim unosom kalcija, što nije slučaj u razvijenom svijetu (36).

Uporaba vitamina C i vitamina E kao antioksidansa dokazano nema učinka na sprječavanje razvoja bolesti (37), isto kao ni smanjeni unos soli (38), strogo mirovanje (39), uporaba diuretika (40), niti smanjeni unos kalorija u pretilih trudnica, koji se čak pokazao potencijalno štetnim za plod.

1.7 DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI

1. HIPERTENZIJA

Hipertenzija je obično najraniji pokazatelj razvoja preeklampsije, pri čemu krvni tlak postupno raste, obično dosežući maksimum nakon 37. tjedna. Kod približno 10% žena preeklampsija se razvija prije 34. tjedna, a kod 5% žena tek postpartalno (12). Za mjerenje krvnog tlaka zlatni standard predstavlja uporaba živinog sfingomanometra, koji se pokazao najpouzdanijim uređajem (41). Ukoliko se koristi digitalni uređaj, potrebno je koristiti onaj koji se pokazao pouzdanim u trudnica (42). U idealnim uvjetima, trudnica bi trebala biti u sjedećem položaju, s poduprtim rukama i leđima, prethodnih barem 5 minuta mirna i opuštena, a mjerenje bi se trebalo ponoviti dva puta (43).

Dijagnozi preeklampsije odgovara vrijednost sistoličkog tlaka ≥ 140 mmHg i/ili dijastoličkog tlaka ≥ 90 mmHg, barem dva puta izmjerena u razmaku od četiri sata, nakon 20. tjedna trudnoće, u prethodno normotenzivnih žena. Ukoliko nije poznata vrijednost tlaka prije trudnoće, razumno je voditi trudnicu pod dijagnozom preeklampsije ili gestacijske hipertenzije, pa istu revidirati nakon trudnoće ne bi li utvrdili radi li se ipak o kroničnoj hipertenziji.

2. PROTEINURIJA

Proteinurija se u idealnom slučaju definira kao ekskrecija proteina ≥ 300 mg u 24-satnom uzorku urina. U nedostatku istog, što se često viđa u praksi, prihvaćena je vrijednost omjera protein/kreatinin $\geq 0,3$ ili $\geq 1+$ vrijednost proteina dobivena tzv. “dipstick” metodom odnosno test-trakicom (1).

3. DISFUNKCIJA ORGANA

U odsutstvu proteinurije, dijagnoza se postavlja ukoliko je novonastala hipertenzija udružena s barem jednim od sljedećih znakova (1):

- bubrežna insuficijencija (kreatinin $\geq 97,3 \mu\text{mol/L}$ ($1,1 \text{ mg/dL}$) ili dvostruki porast)

- jetrena disfunkcija (barem dvostruki porast transaminaza i/ili epigastrična bol i/ili bol u desnom gornjem kvadrantu)
- trombocitopenija (broj trombocita $<100\,000/\mu\text{L}$)
- plućni edem
- neurološke komplikacije (eklampsija, promjena stanja svijesti, novonastali gubitak vida, moždani udar, hiperrefleksija udružena s klonusom ili teškom glavoboljom, perzistentni skotomi)

Nakon postavljanja dijagnoze, potrebno je procijeniti fetalni status. Minimum pretraga uključuje biofizički profil. Neophodno je procijeniti količinu plodove vode i težinu fetusa s obzirom na mogućnost razvoja komplikacija koje uključuju fetalni zastoj u rastu i oligohidramniju. Fetalni zastoj u rastu (FZR) posljedica je reducirane uteroplacentarne perfuzije, a oligohidramniju redistribucije fetalne cirkulacije u smjeru vitalnih organa, odnosno smanjene bubrežne perfuzije.

1.8 KLINIČKA SLIKA

Približno 25% pacijentica razvije subjektivne simptome preeklampsije koji najčešće upućuju na razvoj teške preeklampsije i potrebu za ranom terapijskom intervencijom i indiciranim prijevremenim porođajem. U subjektivne simptome preeklampsije ubrajamo vrlo izraženu i/ili perzistentnu glavobolju, vizualne simptome (poput skotoma, fotofobije, fotopsije, mutnog vida i naglog gubitka vida), epigastričnu bol i/ili bol u gornjem desnom kvadrantu, dispneju i retrosternalnu bol te promjene stanja svijesti. Periferni edemi se obično ne ubrajaju u simptome preeklampsije budući da su prisutni u velikog broja zdravih trudnica. Međutim, sumnju na razvoj preeklampsije može pobuditi nagli razvoj edema, dobitak na težini $>2,3\text{ kg/tjedan}$ i razvoj edema lica koji nisu toliko česti u zdravih trudnica. Tipično je glavobolja vrlo jaka i ne odgovara na uporabu uobičajenih analgetika, a opisuje ju se kao “najgoru glavobolju u životu”, premda dobar odgovor na analgetike nipošto ne isključuje dijagnozu. Prema dosadašnjim saznanjima, i glavobolja i vidni simptomi se objašnjavaju vazospazmom cerebralnih odnosno retinalne arterije (44).

1.9 TEŠKA PREEKLAMPSIJA

U značajke teške preeklampsije ubraja se prisutnost najmanje jednog od sljedećih znakova (1):

- teška hipertenzija, odnosno sistolički tlak ≥ 160 mmHg i/ili dijastolički tlak ≥ 110 mmHg, s potvrdom unutar 15 – 30 minuta
- novonastale cerebralne i vizualne komplikacije (izražena glavobolja ili glavobolja rezistentna na analgetike, fotopsije, skotomi, gubitak vida uzrokovan kortikalnom sljepoćom ili retinalnim spazmom, promjene stanja svijesti)
- jetrena disfunkcija (barem dvostruki porast transaminaza i/ili epigastrična bol i/ili bol u desnom gornjem kvadrantu)
- trombocitopenija (broj trombocita $< 100\,000/\mu\text{L}$)
- progresivna bubrežna insuficijencija (kreatinin $\geq 97,3\ \mu\text{mol/L}$ (1,1 mg/dL) ili dvostruki porast)
- plućni edem

2013. godine ACOG je promijenio kriterije, izbacivši masivnu proteinuriju ($> 5\text{g}/24\text{h}$) i FZR iz značajki teške preeklampsije, budući da je utvrđeno da je razina proteinurije slabo povezana s ishodima ovih trudnoća, a FZR se tretira jednako bez obzira je li povezan s preeklampsijom (1). Teška preeklampsija u SAD-u komplicira tijekom približno 1% svih trudnoća, i približno 2 – 2,5% trudnoća u prvorotki (45)(46). Međutim, ovi su podatci dobiveni prije promjene dijagnostičkih kriterija, pa je vjerojatno incidencija zapravo nešto manja. Ishodi trudnoća s teškom preeklampsijom djelomično ovise o geestacijskoj dobi, tako da pacijentice s ranim razvojem bolesti imaju lošije ishode, odnosno najlošiji su ishodi trudnoća s razvojem teške preeklampsije u drugom tromjesečju (47)(48). Tijek bolesti u žena s teškom preeklampsijom najčešće je progresivan, s brzim pogoršanjem kliničkog stanja majke i ploda u slučaju odgađanja porođaja, tako da se teška preeklampsija u većini slučajeva smatra indikacijom za porođaj. Porođaj smanjuje rizik od razvoja životnougrožavajućih komplikacija za majku i fetus koje se najčešće razviju naglo i neočekivano (49).

1.10 SUPERPONIRANA PREEKLAMPSIJA

Preeklampsija superponirana na kroničnu hipertenziju još je uvijek veliki izazov za kliničare. Važno je razlikovati trudnicu sa superponiranom preeklampsijom od trudnice s kroničnom hipertenzijom, s obzirom na nešto lošije ishode trudnoća u trudnica sa superponiranom preeklampsijom. Isto tako, treba prepoznati trudnice sa superponiranom preeklampsijom s teškim značajkama (50).

Na superponiranu preeklampsiju upućuje nagli porast krvnog tlaka koji je dotad bio pod kontrolom, potreba za većim dozama antihipertenziva u kontroli krvnog tlaka, ili novonastala proteinurija/nagli porast otprije postojeće proteinurije.

Superponirana preeklampsija s teškim značajkama definira se kao (1):

- teška hipertenzija unatoč povećanim dozama antihipertenziva
- trombocitopenija (broj trombocita $<100\,000/\mu\text{L}$)
- dvostruki porast jetrenih transaminaza
- bubrežna insuficijencija
- plućni edem
- perzistirajući cerebralni ili vizualni simptomi

1.11 EKLAMPSIJA

Eklampsija je pojava novonastalih “grand mal” napadaja u žena s preeklampsijom prije, tijekom ili nakon porođaja. Incidencija eklampsije je u razvijenim zemljama 2 – 3/10 000 porođaja, dok je u zemljama u razvoju još uvijek vrlo visoka, 40 – 90/10 000 porođaja. 1 od 400 trudnica s blagom preeklampsijom, i 1 od 50 trudnica s teškom preeklampsijom razvit će eklampsiju (51).

1.12 HELLP

Trijas koji čine hemoliza, povišeni jetreni enzimi i trombocitopenija dugo je poznata komplikacija preklampsije, a akronim HELLP (engl. *hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count*) preuzet je iz engleskog govornog područja. HELLP sindrom može se pojaviti antepartalno kao i postpartalno. Pojava HELLP sindroma često je povezana naglim pogoršanjem stanja majke i fetusa, te povećanim maternalni morbiditetom i mortalitetom (52).

1.13 KOMPLIKACIJE PREEKLAMPSIJE

Komplikacije preeklampsije mogu se podijeliti u akutne i dugoročne, a daleko su učestalije u trudnica s teškom oblikom bolesti. U najvažnije akutne majčinske komplikacije preeklampsije ubrajamo prijevremeni porođaj, razvoj eklampsije, plućnog edema, akutnog bubrežnog zatajenja, zatajenja ili rupture jetre, abrupcije placente, koagulopatije, retinalne ozljede ili kortikalne sljepoće, infarkta miokarda te moždanog udara (53). Najvažnije fetalne komplikacije su oligohidramniji, fetalni zaostatak u rastu, nedonošenost te perinatalna smrt.

Kod blagih preeklampsija, u 1% slučajeva nastaje abrupcija placente, a kod teških preeklampsija u 3% slučajeva (54). Najteža komplikacija preeklampsije je moždani udar, pretežito hemoragične etiologije, a obično se razvija u žena s teškom hipertenzijom, jakom glavoboljom i/ili "grand mal" napadajima (55).

Najvažnija dugoročna komplikacija preeklampsije je povećani rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti. Rizik je povećan u svih pacijentica s preeklampsijom, a značajno je veći u pacijentica kojese imale opetovane preeklampsije, rodile prije 37. tjedna i u pacijentica čija je trudnoća komplicirana FZR-om (56)(57). Kod žena s ranom preeklampsijom, rizik za navedene komplikacije je statistički značajno veći (58). Prema jednom istraživanju, rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti u žena s preeklampsijom je približno jednak riziku pacijenata s dijabetesom (59). Drugi autori navode da su žene s preeklampsijom imale 3,7 puta veći rizik od razvoja hipertenzije, 2,2 puta veći rizik od razvoja koronarne bolesti i 1,8 puta veći rizik od pojave moždanog udara (20). Sukladno navedenom, trudnicama s anamnezom preeklampsije

treba smanjiti druge potencijalne kardiovaskularne rizike, redukcijom prekomjerne tjelesne težine i eliminacijom pušenja.

1.14 TIJEK BOLESTI NAKON POROĐAJA

1.14.1 POVLAČENJE BOLESTI

Nakon porođaja posteljice, u pravilu dolazi do povlačenja simptoma bolesti. To se događa tijekom perioda od nekoliko dana do nekoliko tjedana. Najprije prolazi glavobolja, dok se proteinurija najsporije povlači. Krvni tlak se obično normalizira unutar 4 tjedna od porođaja (60).

1.14.2 POSTPARTALNA PREEKLAMPSIJA

Hipertenzija i preeklampsija se nakon porođaja mogu manifestirati kao nastavak prethodne bolesti, uz izostanak uobičajenog oporavka. U rjeđim slučajevima, mogu biti prvi znak bolesti. Učestalost ovog stanja zasad nije moguće sa sigurnošću odrediti zbog neredovitih postpartalnih kontrola. Zbog toga bi trebalo svaku babinjaču poučiti o simptomima preeklampsije i pravovremenom javljanju liječniku (61).

1.15 PLANIRANJE VREMENA POROĐAJA

S obzirom da ne postoji uzročno liječenje preeklampsije, najbolji način liječenja je porođaj. Na taj način mogu se spriječiti progresija i ozbiljne komplikacije bolesti. Odabir najboljeg trenutka za porođaj ovisi o gestacijskoj dobi, težini preeklampsije te stanju majke i fetusa.

U pacijentica s blagom preeklampsijom preporučuje se porođaj s 37 tjedana gestacije. Inducirani porođaj smanjuje rizik loših maternalnih ishoda bez povećanog rizika od operativnog dovršenja porođaja ili povećanja neonatalnog morbiditeta (62). U pacijentica s blagom preeklampsijom između 34. i 37. tjedana gestacije, preferira se ekspektativni postupak budući da poboljšava neonatalne ishode, a ne povećava rizik od ozbiljnijih maternalnih komplikacija.

Porodaj je u tom slučaju indiciran s navršenih 37. tjedana ili ukoliko bolest u bilo kojem trenutku progredira u tešku preeklampsiju (63).

Dijagnoza teške preeklampsije nakon 34. tjedna trudnoće smatra se indikacijom za hitan porodaj. Produljivanje trudnoće nakon 34. tjedna povećava rizike za majku i fetus, bez većih potencijalnih koristi. Također, dijagnoza teške preeklampsije prije 24. tjedna, odnosno prije razdoblja vijabilnosti fetusa, smatra se indikacijom za prekid trudnoće ili vrlo rani prijevremeni porodaj u interesu majke. Daljnji ekspektativni postupak povezan je s povećanim maternalnim i perinatalnim mortalitetom te rizikom trajnih oštećenja u djeteta (64). Jedine kandidatkinje za ekspektativni postupak u teškoj preeklampsiji su odabrane pacijentice gestacijske dobi između 24. i 34. tjedna. Ekspektativni postupak u odabranih pacijentica može produljiti trudnoću za 7 – 14 dana bez povećanih rizika za majku (53)(54). Produljivanje trudnoće nema nikakvih prednosti za majku. Majka tijekom ekspektativnog postupka riskira eventualno pogoršanje bolesti ne bi li fetus dosegao gestacijsku dob u kojoj bi mu neonatalna prognoza bila povoljnija (65).

Ekspektativni postupak može se preporučiti pacijenticama čija je dijagnoza teške preeklampsije postavljena isključivo na temelju teške hipertenzije, ukoliko hipertenzija odgovara na liječenje, ili pacijenticama čija se dijagnoza temelji isključivo na laboratorijskim parametrima, ukoliko se isti normaliziraju unutar 48 sati od prijema. Porodaj je u tim slučajevima indiciran ukoliko se pojavi novi simptom teške preeklampsije, pogoršaju laboratorijski parametri, ili ukoliko se pogorša stanje majke ili fetusa. Najčešće majčinske indikacije za porodaj su: perzistentna glavobolja, epigastrični bolovi, vizualni simptomi, nekontrolirana hipertenzija, eklampsija, plućni edem, HELLP sindrom, zatajenje bubrega i značajna trombocitopenija. Najčešće fetalne indikacije za porodaj su: prijeteca fetalna hipoksija, FZR ispod 5. percentile, oligohidramniji te doplerska mjerenja koja ukazuju na fetalnu hipoksiju (izostanak dijastoličkog protoka i reverzni protok u umbilikalnoj arteriji) (54).

Ekspektativni postupak najčešće zahtijeva hospitalizaciju u kliničkom centru s adekvatnom opstetričkom i perinatalnom skrbi te svakodnevno praćenje uz reviziju rizika i koristi daljnjeg konzervativnog postupka. Intenzivno praćenje majke i fetusa od presudnog je značaja budući da se potencijalna pogoršanja bolesti ne mogu predvidjeti, a mogu nastati naglo. Tijekom ekspektativnog postupka, hipertenziju bi trebalo liječiti tek kod vrijednosti tlaka $\geq 160/110$ mmHg. Liječenje nižih vrijednosti tlaka ne smanjuje perinatalni morbiditet niti mortalitet, a može

smanjiti uteroplacentarnu perfuziju i zamaskirati eventualni porast tlaka koji bi upućivao na pogoršanje bolesti (66). Liječenje hipertenzije može prevenirati moždani udar, ali ne može prevenirati razvoj eklampsije niti reducirati perinatalni morbiditet ili mortalitet. Razvoj eklampsije može se prevenirati intrapartalnom i postpartalnom uporabom magnezijeva sulfata u trudnica s teškom preeklampsijom (1)(67).

1.16 NAČIN DOVRŠETKA TRUDNOĆE

Odabir načina porođaja u pravilu ovisi o klasičnim opstetričkim indikacijama, budući da dijagnoza preeklampsije ne zahtijeva nužno porođaj carskim rezom. Odluka o eventualnom carskom rezu ovisit će o stavu i položaju fetusa, gestacijskoj dobi, statusu cerviksa te stanju majke i fetusa. S obzirom na veću vjerojatnost prijevremenog porođaja, u trudnica s preeklampsijom veća je učestalost induciranih vaginalnih porođaja. Međutim, indukcija vaginalnog porođaja trebala bi se izbjegavati ukoliko se predviđa dugotrajan vaginalni porođaj s malom vjerojatnošću uspjeha. U takvim slučajevima bolji je izbor elektivni carski rez, pa stoga s padajućom gestacijskom dobi, značajno raste učestalost trudnoća dovršenih carskim rezom. U gestacijskoj dobi 32. – 34. tjedna učestalost je 31 – 38%, s 28. – 32. tjedna 53 – 65%, a s manje od 28. tjedana 93 – 97% (68)(69).

2. MATERIJALI I METODE

Provedeno je retrospektivno kohortno istraživanje na Klinici za ginekologiju i porodništvo KB „Sveti Duh“ u Zagrebu. Analizirani su podatci prikupljeni iz knjiga porođaja i bolničkog informatičkog sustava SPP. Svi se podatci odnose na razdoblje od 1. siječnja 2012. godine do 31. prosinca 2017. godine.

Za istraživanu skupinu odabrane su sve pacijentice s preeklampsijom koje su rodile tijekom navedenog razdoblja. Uključene su sve trudnice s dijagnozom preeklampsije, sukladno kriterijima navedenim u uvodu ovog rada. Unutar istraživane skupine formirane su dvije podskupine trudnica. Prvu čine trudnice s teškom preeklampsijom, a drugu trudnice s blagom preeklampsijom. Svrstavanje trudnica u skupinu teških preeklampsija temeljilo se na sljedećim kriterijima: barem dvaput zabilježena vrijednost krvnog tlaka $\geq 160/110$ mmHg, barem dvostruki porast transaminaza u odnosu na gornju granicu referentnih vrijednosti, broj trombocita $< 100\,000/\mu\text{L}$, serumski kreatinin $\geq 97,3\ \mu\text{mol/L}$ te prisutnost plućnog edema. Sukladno najnovijoj klasifikaciji ACOG-a, masivna proteinurija i FZR nisu bili kriteriji za tešku preeklampsiju. Zbog nedosljednosti u vođenju dokumentacije i eliminacije subjektivne procjene liječnika i iskaza pacijentica, subjektivni simptomi, kao što su glavobolja, fotopsije, skotomi i abdominalni bolovi, nisu uvršteni u kriterije za tešku preeklampsiju.

Za kontrolnu skupinu odabran je sustavni uzorak od 240 pacijentica iz navedenog razdoblja, po 40 iz svake godine obuhvaćene istraživanjem, odnosno približno svaka 73. roditelja u tom razdoblju. Kriterij isključivanja za kontrolnu skupinu bila je dijagnoza gestacijske hipertenzije. Prikupljeni su osobni identifikacijski podatci, te podatci o dobi pacijentica, paritetu, broju i spolu plodova te trajanju trudnoće.

Vezano uz maternalne ishode, analizirani su: anamneza prethodne trudnoće, bolesti i stanja prije trudnoće uključujući pregestacijski dijabetes, kroničnu hipertenziju, pretilost i trombofiliju, stanja vezana uz aktualnu trudnoću, uključujući jetrenu i bubrežnu disfunkciju, trombocitopeniju, HELLP sindrom, proteinuriju, plućni edem, moždani udar, eklampsiju, DIK, abrupciju placente i maternalnu smrt. Za definiranje HELLP sindroma korišteni su Tennessee kriteriji (70):

trombocitopenija $<100\ 000/\mu\text{L}$, barem dvostruki porast transaminaza i ukupni bilirubin $\geq 1,2\text{ mg/dL}$ odnosno $\geq 20,52\ \mu\text{mol/L}$.

Vezano uz porođaj, analiziran je način početka porođaja, koji uključuje spontani vaginalni porođaj, inducirani vaginalni porođaj te elektivni carski rez; te način dovršetka porođaja, koji uključuje vaginalni porođaj i carski rez.

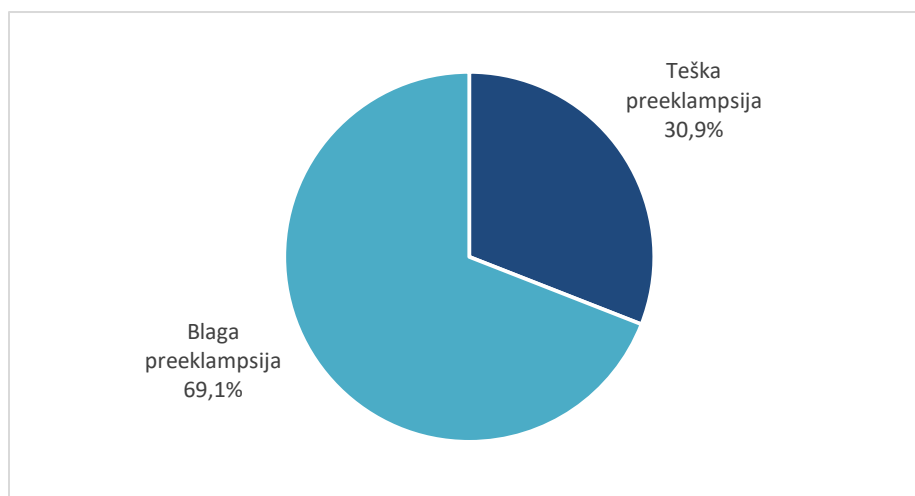
Vezano uz fetalne odnosno neonatalne ishode, analizirani su porođajna težina i duljina, Apgar indeksi, fetalna i perinatalna smrtnost, fetalni zastoj u rastu (definiran rastom fetusa ispod 10. percentile) te oligohidramniji.

Prikupljeni podatci bit će prikazani isključivo zbirno, poštujući pravo pacijentica na privatnost. Za ovo je istraživanje pribavljeno odobrenje Etičkog povjerenstva KB „Sveti Duh“.

U svim su parametrima uspoređivani skupina teških preeklampsija i kontrolna skupina te skupina teških i blagih preeklampsija. Za sve su varijable izračunate mjere središnje tendencije (aritmetička sredina i medijan) te pripadajuće mjere raspršenja (standardna devijacija, minimalna i maksimalna vrijednost te 25. i 75. percentila). U statističkoj analizi podataka korišten je program „Social Science Statistics“. Za sve je parametre izračunata razina statističke značajnosti (p-vrijednost) i navedeno koji je test korišten. Za kategoričke varijable su korišteni hi kvadrat test ili Fisherov egzaktni test (za tablice s frekvencijom događaja <5). Za numeričke je varijable korišten Mann-Whitneyjev test. P-vrijednosti koje dosežu razinu statističke značajnosti debelo su otisnute, a statistički značajnom smatrala se vrijednost $p < 0,05$.

3. REZULTATI

U navedenom šestogodišnjem razdoblju bilo je 17 550 porođaja, od čega je 181 rođilja imala preeklampsiju, što daje učestalost od 1,0%. Teških preeklampsija je bilo 56 (30,9%), a blagih 125 (69,1%). Prema navedenom, učestalost teške preeklampsije bila je 3,2/1000 porođaja, a blage preeklampsije 7,1/1000 porođaja.



Slika 1. Udio blage i teške preeklampsije u ukupnom broju pacijentica s preeklampsijom

U skupini trudnica s teškom preeklampsijom bile su 52 jednoplodne trudnoće i 4 višeprodne trudnoće, od čega 3 blizanačke i jedna troplodna. U skupini trudnica s blagom preeklampsijom bilo je 118 jednoplodnih trudnoća i 7 blizanačkih. U kontrolnoj skupini bile su 234 jednoplodne trudnoće i 6 blizanačkih. Razlika u broju plodova između skupina teških preeklampsija i kontrolne skupine te između skupina teških i blagih preeklampsija nije bila statistički značajna (Fisherov egzaktni test, $p=0,740$ i $p=0,099$).

Tablica 1. Usporedba učestalosti jednoplodnih i višeplođnih trudnoća između skupine teških preeklampsija i kontrolne skupine, te skupina teških i blagih preeklampsija

Skupina	N	Jednoplodne trudnoće		Višeplođne trudnoće		p ¹
		N	%	N	%	
Teška PE ²	56	52	92,9	4	7,1	0,099
Kontrole	240	234	97,5	6	2,5	
Teška PE ²	56	52	92,9	4	7,1	0,740
Blaga PE ²	125	118	94,4	7	5,6	

¹ χ^2 test

² PE – preeklampsija

Prema distribuciji spolova, u skupini trudnica s teškom preeklampsijom bilo je 32 (52,5%) muške djece i 29 (47,5%) ženske djece. U skupini blagih preeklampsija bilo je 79 (59,85%) muške djece i 53 (40,15%) ženske djece. U kontrolnoj skupini bilo je 128 (52,0%) muške djece i 118 (48,0%) ženske djece. Razlika u raspodjeli spolova nije bila statistički značajna (χ^2 test, p=0,328).

Dobna distribucija pacijentica prikazana je u tablicama 2 i 3 te na slikama 2 i 3.

Tablica 2. Dobna distribucija pacijentica (u godinama) skupine teških preeklampsija i kontrolne skupine te skupina teških i blagih preeklampsija

Skupina	N	AS	SD	min	max	Percentile			p ¹
						25.	50.	75.	
Teška PE	56	32,34	5,74	21	45	28	33	37	0,017
Kontrole	240	30,53	4,83	18	44	27	30	34	
Teška PE	56	32,34	5,74	21	45	28	33	37	0,099
Blaga PE	125	30,90	5,57	19	44	27	31	35	

¹ Mann-Whitneyjev test

U skupini teških preeklampsija, najveći udio pacijentica dobne je skupine 31 – 35 godina, dok je u kontrolnoj skupini najveći udio pacijentica 25 – 30 godina. Medijan starosti, 25. i 75. percentila u skupini teških preeklampsija veći su od kontrolne skupine. Razlika u dobnoj distribuciji između ove dvije skupine statistički je značajna. (Mann-Whitneyjev test, $p=0,017$).

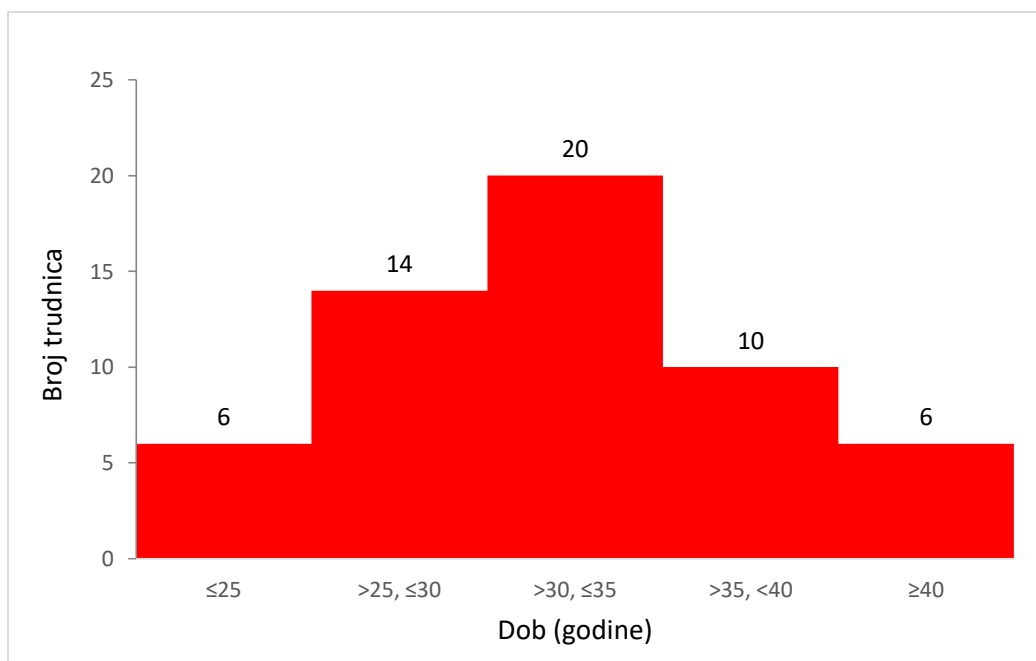
U skupini blagih preeklampsija, medijan starosti iznosio je 31 godinu, dok je u skupini teških preeklampsija medijan starosti iznosio 33 godine. Razlika u dobnoj distribuciji pacijentica između ove dvije skupine nije bila statistički značajna (Mann-Whitneyjev test, $p=0,099$).

Analiziran je broj trudnica u dobi ≥ 40 godina. Dokazana je statistički značajno veća učestalost trudnica te dobi u skupini teških preeklampsija u odnosu na kontrole (χ^2 test, $p=0,031$). Između skupina teških i blagih preeklampsija, nije bilo statistički značajne razlike. (χ^2 test, $p=0,369$).

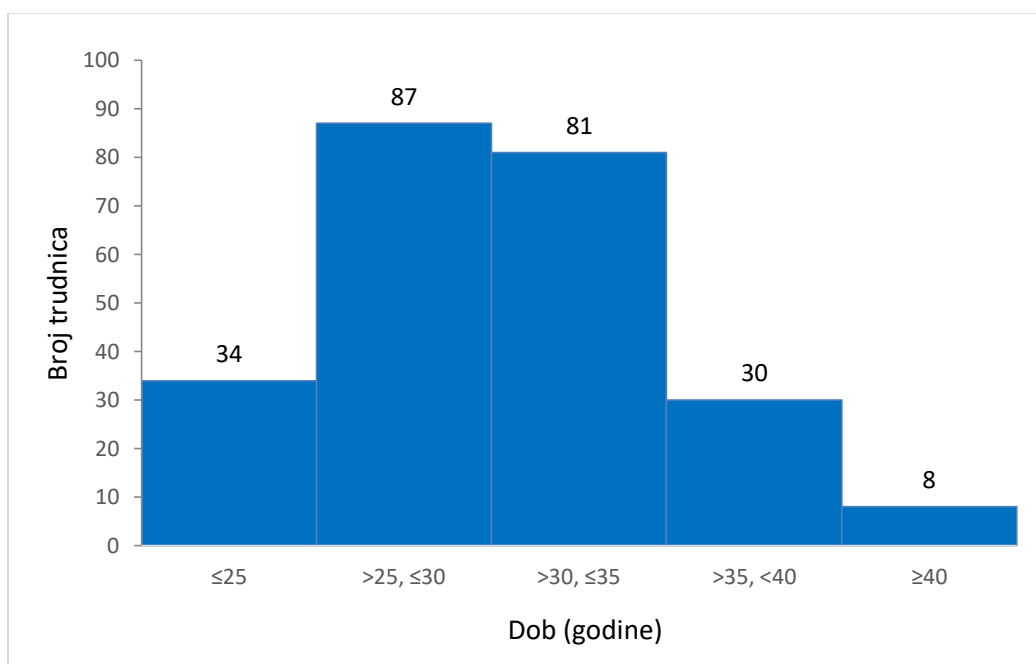
Tablica 3. Učestalost trudnica dobi 40 i više godina u skupini teških preeklampsija i kontrolnoj skupini, te u skupinama teških i blagih preeklampsija

Skupina	Dob ≥ 40 godina		Dob < 40 godina		P ¹
	N	%	N	%	
Teška PE	6	10,7	50	89,3	0,031
Kontrole	8	3,3	232	96,7	
Teška PE	6	10,7	50	89,3	0,369
Blaga PE	8	6,4	117	93,6	

¹ χ^2 test



Slika 2. Raspodjela trudnica s teškom preeklampsijom prema dobnim skupinama



Slika 3. Raspodjela trudnica kontrolne skupine prema dobnim skupinama

U skupini teških preeklampsija bilo je 38 (67,9%) prvorotkinja i 18 (31,1%) višerotkinja. U skupini kontrola bilo je 105 (43,75%) prvorotkinja i 135 (56,25%) višerotkinja. Kao što je prikazano u tablici 4, učestalost prvorotkinja među pacijenticama s preeklampsijom u odnosu na kontrolnu skupinu statistički je značajna (χ^2 test, $p=0,001$). Između skupina teških i blagih preeklampsija nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti prvorotkinja (χ^2 test, $p=0,363$).

Tablica 4. Usporedba učestalosti prvorotkinja i višerotkinja između skupine teških preeklampsija i kontrolne skupine te skupina teških i blagih preeklampsija

Skupina	N	Prvorotkinje		Višerotkinje		P ¹
		N	%	N	%	
Teška PE	56	38	67,9	18	31,1	0,001
Kontrole	240	105	43,75	135	56,25	
Teška PE	56	38	67,9	18	31,1	0,363
Blaga PE	125	76	60,8	49	39,2	

¹ χ^2 test

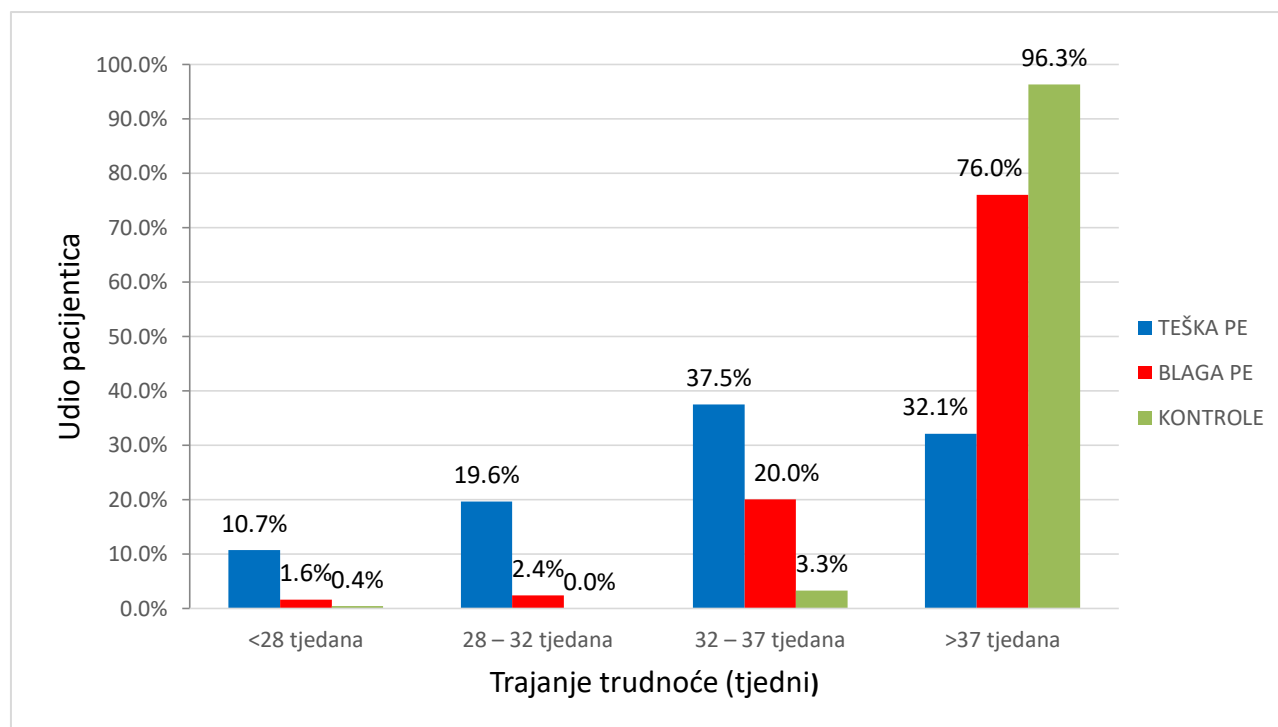
Trajanje trudnoće u sve tri skupine prikazano je u tablici 5 i na slikama 4, 5, 6 i 7.

Tablica 5. Usporedba trajanja trudnoće (u tjednima) između skupine teških preeklampsija i kontrolne skupine te skupina teških i blagih preeklampsija

Skupina	N	min	max	Percentile			P ¹
				25.	50.	75.	
Teška PE	56	25,14	40,29	30,54	34,50	37,36	<0,001
Kontrole	240	23,43	41,71	38,86	39,71	40,43	
Teška PE	56	25,14	40,29	30,54	34,50	37,36	<0,001
Blaga PE	125	26,29	41,86	37,14	38,57	39,71	

¹ χ^2 test

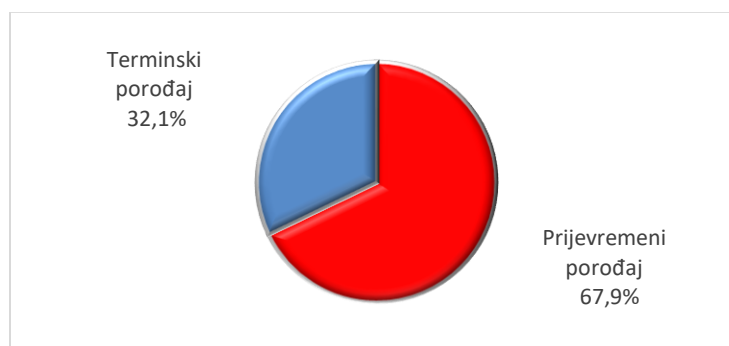
Prema tablici 5, medijan trajanja trudnoće za teške preeklampsije bio je 34,5 tjedana, za blage preeklampsije 38,6 tjedana, a za kontrolnu skupinu 39,7 tjedana. Razlika u trajanju trudnoće između ovih skupina statistički je značajna (Mann-Whitneyjev test, $p < 0,001$).



Slika 4. Raspodjela trajanja trudnoće za teške i blage preeklampsije te kontrolnu skupinu; vrlo rani prijevremeni porođaj (do 28. tjedna), rani prijevremeni porođaj (28. – 32. tjedan), kasni prijevremeni porođaj (32. – 37. tjedan) te terminski porođaj (nakon 37. tjedna)

Među trudnicama s teškom preeklampsijom samo je trećina rodila u terminu (32,1%). U skupini blagih preeklampsija većina porođaja je terminskih (76,0%), a u kontrolnoj je skupini čak 96,3% terminskih porođaja. U skupini teških preeklampsija najveći udio porođaja čine kasni prijevremeni porođaji (37,3%). U trudnica s blagom preeklampsijom većinu prijevremenih porođaja čine kasni prijevremeni porođaji (20,0%), a u kontrolnoj skupini svega 3,3% porođaja čine kasni prijevremeni porođaji. U skupini teških preeklampsija ukupni udio ranih i vrlo ranih prijevremenih porođaja je čak 30,3%, a među trudnicama s blagom preeklampsijom svega 4%. U

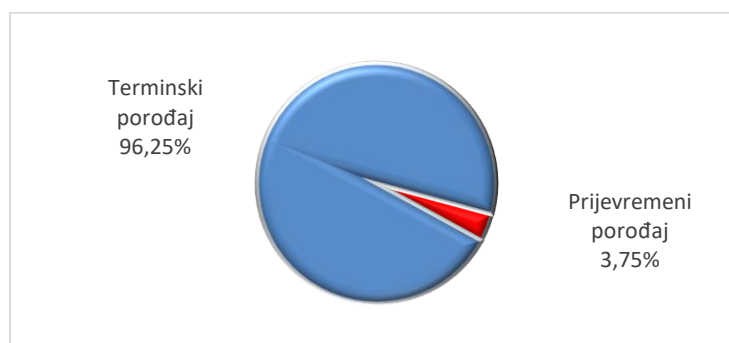
kontrolnoj skupini samo je jedna pacijentica rodila je prije 32. tjedna, i kod nje se radilo o intrauterinoj smrti ploda.



Slika 5. Udio terminskih i prijevremenih porođaja u skupini teških preeklampsija



Slika 6. Udio terminskih i prijevremenih porođaja u skupini blagih preeklampsija



Slika 7. Udio terminskih i prijevremenih porođaja u kontrolnoj skupini

Među trudnicama s teškom preeklampsijom nije zabilježena nijedna maternalna smrt. Također, nije zabilježena nijedna teška komplikacija, kao što je plućni edem ili moždani udar. Samo jedna trudnica s teškom preeklampsijom razvila je eklampsiju (1,8%), dvije (3,6%) su razvile DIK, a 6 (10,7%) abrupciju placente. Jedna je trudnica imala abrupciju placente, apopleksiju uterusa, teški DIK i posljedičnu histerektomiju. Od 56 trudnica s teškom preeklampsijom, 26 (46,4%) je imalo barem dvostruki porast transaminaza, a 14 (25,0%) trombocitopeniju (broj trombocita $<100\ 000/\mu\text{L}$), od čega 12 (21,4%) oba stanja, što odgovara razvoju parcijalnog HELLP sindroma. Potpuni HELLP sindrom pojavio se u 3 (5,4%) trudnice s teškom preeklampsijom. Porast kreatinina $>97,3\ \mu\text{mol/L}$ zabilježen je u 17 (30,4%) trudnica s teškom preeklampsijom, od čega je jedna razvila anuriju rezistentnu na nadoknadu volumena i diuretsku terapiju. Za 32 trudnice smo imali podatke o 24-satnoj proteinuriji. Od njih 32, u 10 (31,3%) bila je prisutna masivna proteinurija ($>5\text{g}/24\text{h}$).

Za usporedbu, među trudnicama s blagom preeklampsijom nije zabilježena maternalna smrt, plućni edem, moždani udar, DIK niti eklampsija, a abrupciju placente imalo je 6 (4,8%) trudnica. U skupini blagih preeklampsija, za 45 trudnica imali smo podatke o 24-satnoj proteinuriji, a od njih 45 u 4 (8,9%) trudnice bila je prisutna masivna proteinurija. U kontrolnoj skupini nije zabilježena maternalna smrt, plućni edem, moždani udar, DIK niti HELLP sindrom, a abrupcija placente zabilježena je samo u jedne (0,4%) trudnice. Učestalost abrupcije placente u trudnica s teškom preeklampsijom statistički je značajno veća od kontrolne skupine (Fisherov egzaktni test, $p < 0,001$), ali nije veća od učestalosti u trudnica s blagom preeklampsijom (χ^2 test, $p=0,139$). Učestalost masivne proteinurije statistički je značajno veća u skupine teških preeklampsija u odnosu na skupinu blagih preeklampsija (Fisherov egzaktni test, $p=0,017$).

Od rizičnih čimbenika za razvoj preeklampsije analizirani su još i: prethodna anamneza preeklampsije, kronična hipertenzija, pregestacijski dijabetes, pretilost i trombofilija. Od 56 trudnica s teškom preeklampsijom, nijedna nije imala pregestacijski dijabetes niti trombofiliju. Četiri su trudnice s teškom preeklampsijom imale anamnezu prethodne preeklampsije (7,1%), od čega je jedna imala preeklampsiju u obje prethodne trudnoće, a još je jedna trudnica imala isključivo hipertenziju u prethodnoj trudnoći. 3 (5,4%) su trudnice imale kroničnu hipertenziju sa superponiranom teškom preeklampsijom. 7 (12,5%) trudnica s teškom preeklampsijom bilo je pretilo ($\text{BMI} > 30$), a 16 (28,6%) je imalo $\text{BMI} \geq 26,1$ (23).

Za usporedbu, među trudnicama s blagom preeklampsijom, bilo je 26 (20,8%) pretilih i 43 (34,4%) trudnice s BMI $\geq 26,1$. 7 (5,6%) trudnica imalo je kroničnu hipertenziju sa superponiranom blagom preeklampsijom. Od trudnica s blagom preeklampsijom, jedna je imala trombofiliju (0,8%), a nijedna pregestacijski dijabetes. U kontrolnoj skupini, 11 (4,6%) trudnica je bilo pretilo (BMI >30), a 38 (15,8%) je imalo BMI $\geq 26,1$. Među kontrolama, nijedna trudnica nije imala pregestacijski dijabetes niti trombofiliju. Učestalost pretilosti među trudnicama s teškom preeklampsijom statistički je značajno veća od kontrolne skupine (χ^2 test, $p=0,025$), a nije veća od učestalosti pretilosti u trudnica s blagom preeklampsijom (χ^2 test, $p=0,181$).

Vezano uz porođaj, analizirani su način početka i način dovršetka porođaja. Način početka porođaja uključuje spontani vaginalni porođaj, inducirani vaginalni porođaj te elektivni carski rez. Način završetka porođaja uključuje vaginalni porođaj te carski rez.

Rezultati analize načina početka i dovršetka porođaja prikazani su u tablicama 6, 7, 8 i 9 te na slikama 8 i 9.

Tablica 6. Usporedba načina početka porođaja između skupine teških preeklampsija i kontrolne skupine

Skupina	Spontani vaginalni porođaj				Inducirani vaginalni porođaj				Elektivni carski rez			
	DA		NE		DA		NE		DA		NE	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Teška PE	4	7,1%	52	92,9%	19	33,9%	37	66,1%	33	58,9%	23	41,1%
Kontrole	180	75,0%	60	25,0%	40	16,7%	200	83,3%	20	8,3%	220	91,7%
P	<0,001¹				0,004²				<0,001²			

¹Fisherov egzaktni test

² χ^2 test

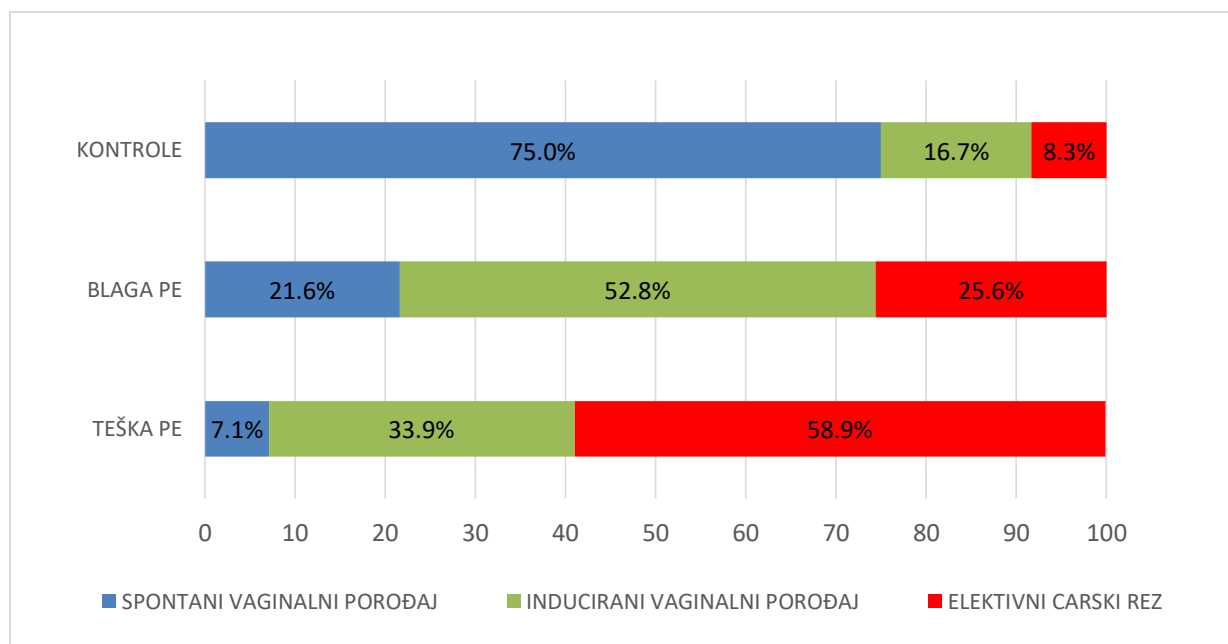
Tablica 7. Usporedba načina početka porođaja između skupina teških i blagih preeklampsija

Skupina	Spontani vaginalni porođaj				Inducirani vaginalni porođaj				Elektivni carski rez			
	DA		NE		DA		NE		DA		NE	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Teška PE	4	7,1%	52	92,9%	19	33,9%	37	66,1%	33	58,9%	23	41,1%
Blaga PE	27	21,6%	98	78,4%	66	52,8%	59	47,2%	32	25,6%	93	72,4%
P	0,017¹				0,019²				<0,001²			

¹Fisherov egzaktni test

² χ^2 test

Iz tablica 6 i 7 može se uočiti da su u skupini teških preeklampsija svega 4 (7,1%) porođaja započela spontano, a 33,9% ih je bilo inducirano. Najveći udio porođaja u skupini teških preeklampsija (58,9%) počeo je elektivnim carskim rezom. U skupini blagih preeklampsija manji je broj započeo spontano (21,6%), dok je većina bila inducirana (52,8%), a 25,6% pacijentica rodilo je elektivnim carskim rezom. Najveći udio induciranih vaginalnih porođaja bio je u skupini blagih preeklampsija. U kontrolnoj skupini većina je porođaja (75,0%) započela spontano, dok je 16,7% porođaja inducirano, a u svega 8,3% je učinjen elektivni carski rez.



Slika 8. Prikaz načina početka porođaja u skupinama teških i blagih preeklampsija te u kontrolnoj skupini

Tablica 8. Usporedba načina dovršetka porođaja između skupine teških preeklampsija i kontrolne skupine

Skupina	Vaginalni porođaj				Carski rez			
	DA		NE		DA		NE	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Teška PE	13	23,2%	43	76,8%	43	76,8%	13	23,2%
Kontrole	205	85,4%	35	14,6%	35	14,6%	205	85,4%
P¹	<0,001				<0,001			

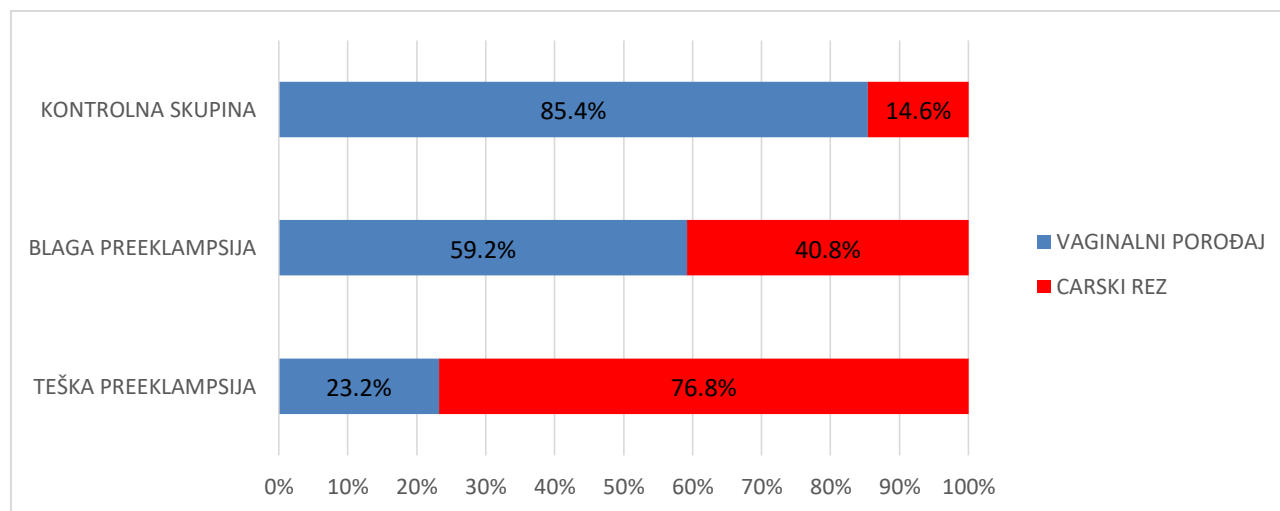
¹χ² test

Tablica 9. Usporedba načina dovršetka porođaja između skupina teških i blagih preeklampsija

Skupina	Vaginalni porođaj				Carski rez			
	DA		NE		DA		NE	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Teška PE	13	23,2	43	76,8	43	76,8	13	23,2
Blaga PE	74	59,2	51	40,8	51	40,8	74	59,2
P¹	<0,001				<0,001			

¹χ² test

Iz tablica 8 i 9 je vidljivo da je većina porođaja u skupini teških preeklampsija (76,8%) dovršena carskim rezom, a većina porođaja u kontrolnoj skupini vaginalnim putem (85,4%). U skupini blagih preeklampsija nešto je veći udio vaginalnih porođaja (59,2%) u odnosu na carski rez (40,8%).



Slika 9. Prikaz načina dovršetka porođaja u skupini teških i blagih preeklampsija te u kontrolnoj skupini

Vezano uz neonatalne ishode, istraživani su porođajna težina, porođajna duljina, te Apgar indeksi u 1. i 5. minuti, fetalna i perinatalna smrtnost, fetalni zastoje u rastu te oligohidramniji. Broj djece u kolonama Apgar indeksa proizlazi iz razlike ukupnog broja djece i mrtvorodne djece, za koje nije određivan Apgar indeks. U skupini teških preeklampsija za jedno dijete nedostaje podatak o porođajnoj duljini. Analizirani podatci prikazani su u tablicama 10 – 16 te slikama 10 i 11.

Tablica 10. Neonatalni ishodi u skupini teških preeklampsija (1) i kontrolnoj skupini (2)

	Skupina	N	AS	SD	min	max	Percentile			p ¹
							25.	50.	75.	
Porođajna težina (g)	1 ^a	61	1911,15	856,47	380	3760	1250	1880	2560	<0,001
	2 ^b	246	3474,47	526,64	660	5100	3160	3480	3830	
Porođajna duljina (cm)	1	60	43	5,85	27	53	40	43,5	48	<0,001
	2	245	50,66	1,98	45	56	49	51	52	
Apgar u 1.minuti	1	56	8,57	2,03	2	10	7	10	10	<0,001
	2	246	9,94	0,4	5	10	10	10	10	
Apgar u 5. minuti	1	56	9,18	1,38	5	10	9	10	10	<0,001
	2	246	9,98	0,21	7	10	10	10	10	

¹Mann-Whitneyjev test

^aTeška preeklampsija

^bKontrolna skupina

Tablica 11. Neonatalni ishodi u skupini teških (1) i blagih preeklampsija (3)

	Skupina	N	AS	SD	min	max	Percentile			p ¹
							25.	50.	75.	
Porodajna težina (g)	1 ^a	61	1911,15	856,47	380	3760	1250	1880	2560	<0,001
	3 ^b	132	3013,03	819,71	340	5070	2565	3115	3682,5	
Porodajna duljina (cm)	1	60	43	5,85	27	53	40	43,5	48	<0,001
	3	132	48,57	4,61	25	56	47	50	51,25	
Apgar u 1.minuti	1	56	8,57	2,03	2	10	7	10	10	<0,001
	3	131	9,72	0,87	5	10	10	10	10	
Apgar u 5. minuti	1	56	9,18	1,38	5	10	9	10	10	<0,001
	3	131	9,91	0,42	7	10	10	10	10	

¹Mann-Whitneyjev test

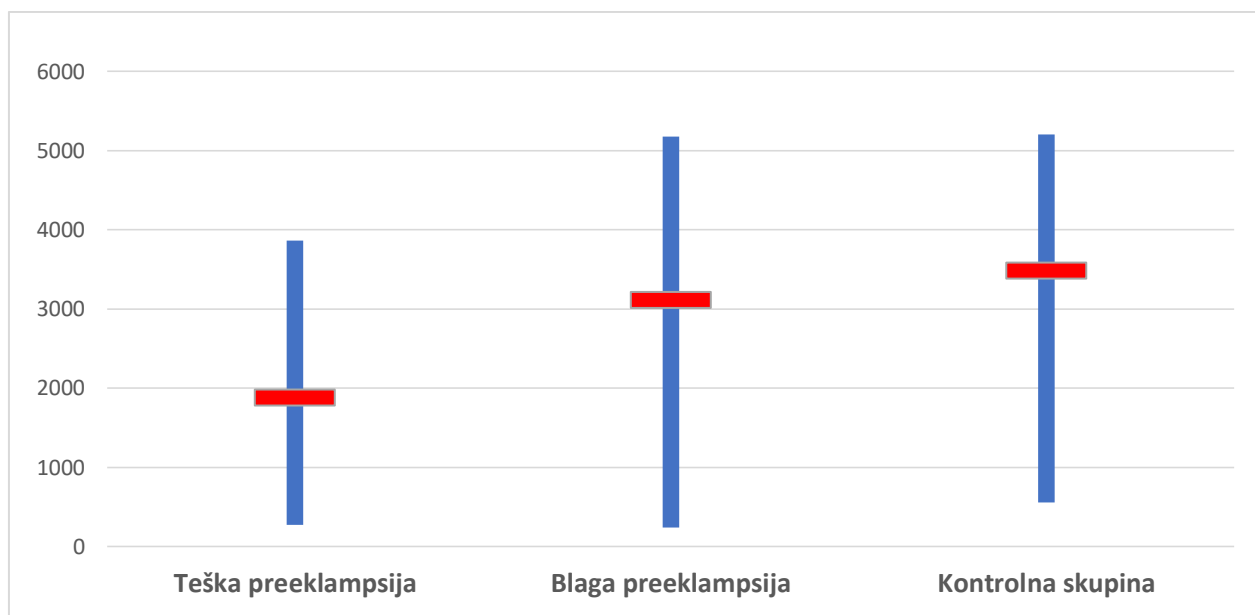
^aTeška preeklampsija

^bBlaga preeklampsija

Iz tablica 10 i 11 vidljivo je da su porođajne težine i duljine u skupini teških preeklampsija statistički značajno manje i od skupine blagih preeklampsija i od kontrolne skupine.

Medijan porođajne težine u teških je preeklampsija iznosio 1880 g, u blagih preeklampsija 3115 g, a u kontrolnoj skupini 3480 g. Medijan porođajne duljine u teških je preeklampsija bio 43,5cm, dok je u blagih bio 50 cm, a u kontrolnoj skupini 51 cm.

Medijan Apgar indeksa u prvoj i petoj minuti jednak je u sve tri skupine, kao i 75. percentila, i iznosi 10. Međutim, razlika je vidljiva po 25. percentili, koja u skupini teških preeklampsija iznosi 7 u prvoj minuti i 9 u petoj minuti, dok su u preostale dvije skupine ove vrijednosti jednake i u prvoj i u petoj minuti i iznose 10.



Slika 10. Raspodjela težine novorođenčadi (u gramima); plave crte protežu se od najmanje do najveće vrijednosti, a crvena crta označava medijan

Ne bi li se detaljnije proučila razlika u Apgar indeksima iz prošlih dviju tablica, u sve tri skupine analizirana je učestalost Apgar indeksa <7 kao pokazatelja lošijih neonatalnih ishoda.

Tablica 12. Učestalost Apgar indeksa manjih od 7 u skupini teških preeklampsija i kontrolnoj skupini

Skupina	Apgar 1.min <7		Apgar 1.min ≥7		Apgar 5.min <7		Apgar 5.min ≥7	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Teška PE	8	14,3	48	85,7	6	10,7	50	89,3
Kontrole	1	0,4	245	99,6	0	0,0	246	100,0
P¹	<0,001				<0,001			

¹Fisherov egzaktni test

Tablica 13. Učestalost Apgar indeksa manjih od 7 u skupini teških i blagih preeklampsija

Skupina	Apgar 1.min <7		Apgar 1.min ≥7		Apgar 5.min <7		Apgar 5.min ≥7	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Teška PE	8	14,3	48	85,7	6	10,7	50	89,3
Blaga PE	3	2,3	128	97,7	0	0,0	130	100,0
P¹	0,003				<0,001			

¹Fisherov egzakti test

Iz tablica 12 i 13 je vidljivo da je u skupini teških preeklampsija bilo 6 (10,7%) djece s Apgar indeksom <7 u 5. minuti, dok nijedno dijete iz skupine blagih preeklampsija niti iz kontrolne skupine nije imalo Apgar indeks <7 u 5. minuti. Razlika u učestalosti Apgar indeksa <7 između skupine teških preeklampsija i kontrolne skupine te između teških i blagih preeklampsija statistički je značajna (Fisherov egzakti test, $p < 0,001$).

Nadalje je analizirana fetalna te perinatalna smrtnost. U skupini teških preeklampsija bilo je 5 (8,2%) fetalnih smrti te jedna rana neonatalna smrt (1,8%), a stopa perinatalnog mortaliteta je iznosila 98,4/1000 rođene djece. U skupini blagih preeklampsija bila je jedna fetalna smrt (0,8%) i jedna rana neonatalna smrt (0,8%), a stopa perinatalnog mortaliteta je iznosila 15,2/1000 rođene djece. U kontrolnoj skupini bila je jedna fetalna smrt (0,4%) i nijedna rana neonatalna smrt, odnosno stopa perinatalnog mortaliteta je iznosila 4,1/1000 rođene djece. Razlika u fetalnoj smrtnosti između skupine teških preeklampsija i kontrolne skupine te između teških i blagih preeklampsija statistički je značajna. (Fisherov egzakti test, $p=0,001$ i $p=0,013$).

Tablica 14. Usporedba učestalosti fetalnih smrti u skupini teških preeklampsija i kontrolnoj skupini te u skupini teških i blagih preeklampsija

Skupina	Umrli		Živi		p ¹
	N	%	N	%	
Teška PE	5	8,2	56	91,8	0,001
Kontrole	1	0,4	245	99,6	
Teška PE	5	8,2	56	91,8	0,013
Blaga PE	1	0,8	131	99,2	

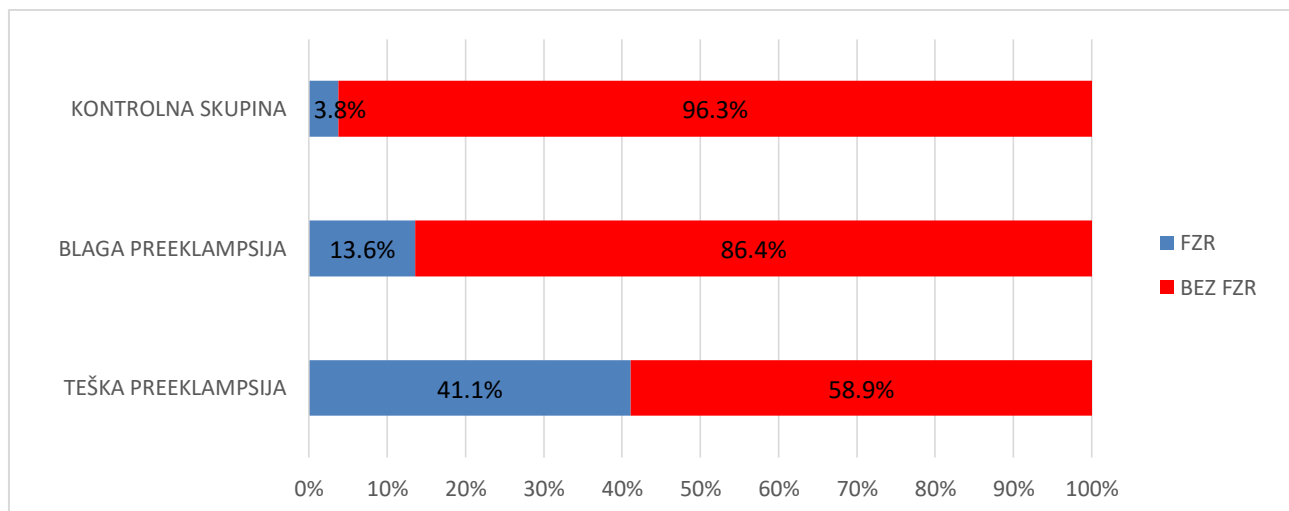
¹Fisherov egzaktni test

U skupini teških preeklampsija u 23 (41,1%) pacijentice razvio se fetalni zastoj u rastu, u skupini blagih preeklampsija u 17 (13,6%) pacijentica, a u kontrolnoj skupini u 9 (3,8%) pacijentica. Učestalost fetalnog zastoja u rastu u skupini teških preeklampsija je statistički značajno veća od učestalosti u obje preostale skupine (χ^2 test, $p < 0,001$).

Tablica 15. Usporedba učestalosti fetalnog zastoja u rastu (FZR) u skupini teških preeklampsija i kontrolnoj skupini, te u skupini teških i blagih preeklampsija

Skupina	FZR		Nema FZR		p ¹
	N	%	N	%	
Teška PE	23	41,1	33	58,9	<0,001
Kontrole	9	3,75	231	96,25	
Teška PE	23	41,1	33	58,9	<0,001
Blaga PE	17	13,6	108	86,4	

¹ χ^2 test



Slika 11. Prikaz učestalosti fetalnog zastoja u rastu u skupini teških i blagih preeklampsija te kontrolnoj skupini

U skupini teških preeklampsija, u 6 (10,7%) pacijentica razvio se oligohidramniji, u skupini blagih preeklampsija u 10 (8,0%) pacijentica, a u kontrolnoj skupini u 14 (5,8%) pacijentica. Usporedbom učestalosti oligohidramnija među navedenim skupinama nije pronađena statistički značajna razlika (χ^2 test, $p=0,190$ i $p=0,552$).

Tablica 16. Usporedba učestalosti oligohidramnija u skupini teških preeklampsija i kontrolnoj skupini, te u skupini teških i blagih preeklampsija

Skupina	Oligohidramniji		Nema oligohidramnija		p ¹
	N	%	N	%	
Teška PE	6	10,7	50	89,3	0,190
Kontrole	14	5,8	226	94,2	
Teška PE	6	10,7	50	89,3	0,552
Blaga PE	10	8,0	115	92,0	

¹ χ^2 test

4. RASPRAVA

Učestalost preeklampsije u KB „Sveti Duh“ u razdoblju 2012. – 2017. godine iznosila je 1,0%. Neke američke, kanadske i švicarske studije navode veću učestalost, koja se kreće od 2,3% (5), preko 3,1% (11) i 3,4% (8) do 5,1% (9). Prema jednoj multicentričnoj studiji koja je obuhvatila anglosaksonske i skandinavske zemlje, učestalost preeklampsije kreće se između 1,4% i 4,0%, što je najbliže našim rezultatima (71).

Učestalost teške preeklampsije na Klinici u istom razdoblju bila je 0,3%. U multicentričnoj europskoj te jednoj američkoj studiji navodi se učestalost od 0,4% (72) odnosno 1,0% (45). Ovi su rezultati slični našima, iako smo u ovom istraživanju, za razliku od spomenutih studija, koristili najnovije kriterije i klasifikaciju teške preeklampsije.

Neki autori navode da višeprodne trudnoće predstavljaju rizični čimbenik za razvoj preeklampsije (18)(19)(20). U ovom istraživanju nismo potvrdili takva zapažanja, što se vjerojatno može objasniti veličinom uzorka istraživane skupine. Raspodjela spolova bila je podjednaka u trudnica s teškom preeklampsijom i kontrolnoj skupini što je sukladno izvješćima drugih autora (73)(74).

Prosječna starost trudnica s teškom preeklampsijom bila je veća od trudnica kontrolne skupine (33 godine nasuprot 30 godina). Isto tako, najveći udio trudnica s teškom preeklampsijom bio je u dobnoj skupini 31 – 35 godina, za razliku od kontrolne skupine gdje je najveći udio bio u dobnoj skupini 25 – 30 godina. Također je statistički značajno veća učestalost trudnica s teškom preeklampsijom u dobi od 40 i više godina. I drugi autori navode slične rezultate prema kojima je dob od 40 i više godina rizični čimbenik za razvoj preeklampsije (18)(19)(20). U ovom istraživanju nismo našli veću učestalost trudnica adolescentica u istraživanoj skupini, iako neki autori navode takve rezultate (11).

U istraživanoj skupini veća je učestalost prvorotkinja (67,9%) u odnosu na kontrolnu skupinu (43,75%). I rezultati drugih autora upozoravaju da je prvorodnost rizični čimbenik za razvoj preeklampsije (18)(19)(20)(75).

Trajanje trudnoća u trudnica s teškom preeklampsijom bilo je statistički značajno kraće (34,5 tj) u odnosu na kontrolnu skupinu (39,7 tj) i skupinu blagih preeklampsija (38,6 tj). Naši rezultati sukladni su preporukama da trudnoće s teškom preeklampsijom treba završavati s navršena 34 tjedna (1)(62)(65). Gul i suradnici navode da najkraće traju trudnoće s HELLP sindromom. Autori navode da je trajanje trudnoće s teškom preeklampsijom bez HELLP sindroma bilo 34,1 tjedan, a kod trudnica s teškom preeklampsijom i HELLP sindromom 33 tjedna (76).

U istraživanju iz Francuske retrospektivno je analizirana učestalost pojedinih rizičnih faktora za preeklampsiju (77). Usporedbom je uočljiva podjednaka starost trudnica s preeklampsijom u njihovom istraživanju (31,9 godina), i u našem za teške (32,3 godine) i za blage preeklampsije (30,9 godina). Isto se odnosi na učestalost prvorotkinja (63%), koja je identična našim rezultatima (63%), odnosno za teške preeklampsije (67,9%) i za blage (60,8%). U našem istraživanju znatno je manja učestalost trudnica s prekomjernom težinom u istraživanoj skupini (28,6%) u odnosu na rezultate francuske studije gdje je čak 46% trudnica s preeklampsijom imalo BMI >25. Zanimljivo je da je u našem istraživanju kod trudnica s blagom preeklampsijom nađena veća učestalost trudnica (34,4%) s povećanom tjelesnom masom u odnosu na trudnice s teškom preeklampsijom (28,6%). Ovu je razliku teško protumačiti, a može upućivati na to da ukupni dobitak na tjelesnoj težini ne mora korelirati s težinom preeklampsije. Ovakvo zapažanje treba uzeti s rezervom, s obzirom na veličinu uzorka i retrospektivni tip istraživanja.

U francuskom istraživanju učestalost pregestacijskog dijabetesa bila je 2%, a trombofilije 3%. U našem istraživanju u skupini teških preeklampsija nije bilo trudnica s pregestacijskim dijabetesom i trombofilijom. Razlog je vjerojatno u veličini uzorka koji je trostruko manji u našem istraživanju, ali i promjeni kriterija za trombofiliju. U spomenutom istraživanju navodi se učestalost HELLP sindroma od 15% i masivne proteinurije također 15%. U našem je istraživanju učestalost HELLP sindroma bila 21,4% , a čak 31,3% trudnica istraživane skupine imalo je masivnu proteinuriju. Razlika vjerojatno proizlazi iz različitih kriterija, budući da je donedavno masivna proteinurija bila kriterij za dijagnozu teške preeklampsije, a neki od parametara HELLP sindroma preklapaju se s kriterijima za tešku preeklampsiju (trombocitopenija <100 000/ μ L, dvostruki porast transaminaza). U francuskoj studiji čak 35% trudnica imalo je anamnezu preeklampsije u prehodnoj trudnoći, a u našem 7,1% među trudnicama s teškom preeklampsijom. Slično se odnosi i na učestalost kronične hipertenzije koja je u navedenom istraživanju bila

18,1%, a u našem 5,4% trudnica s teškom preeklampsijom. Ove razlike mogu se objasniti neujednačenim kriterijima za definiranje preeklampsije i hipertenzije, tim više što je francusko istraživanje provedeno između 2005. i 2010. godine (77).

U našem istraživanju u skupini trudnica s teškom preeklampsijom učestalost abrupcije placente i DIK-a bila je 10,7%, odnosno 3,6%. Drugi autori navode slične rezultate, odnosno učestalost abrupcije od 7,1%, a DIK-a 7,3% u trudnica s teškom preeklampsijom (75)(78).

U istraživanom razdoblju nije zabilježena niti jedna maternalna smrt, moždani udar niti plućni edem. Samo je jedna trudnica u skupini teških preeklampsija razvila eklampsiju (1,8%). Učestalost eklampsije na ukupnom uzorku istraživane skupine od 181 trudnice iznosio je 0,6%, odnosno 0,6/10000 porođaja. To je niže od učestalost koja se navodi u kanadskom (5,9/10000 porođaja), australskom (8,6/10000 porođaja) i skandinavskom (5,0/10000 porođaja) istraživanju. (79)(80)(81). Pretraživanjem dostupne literature nismo pronašli podatak o učestalosti eklampsije kod trudnica s teškim oblikom preeklampsije. Navedeni rezultati upućuju na vrlo dobru prenatalnu skrb i liječenje te pravovremeno završavanje trudnoće kod trudnica s teškom i blagom preeklampsijom.

U našem istraživanju kod trudnica s teškom preeklampsijom, najveći je udio trudnoća završen elektivnim carskim rezom (58,9%), inducirano je 33,9% porođaja, a spontano je započelo svega 7,1%. Uzevši u obzir porođaje koji su završili carskim rezom nakon indukcije ili spontanog početka, čak 76,8% trudnoća s teškom preeklampsijom dovršeno je carskim rezom. U istraživanju Amorim i suradnika kod trudnica s teškom preeklampsijom elektivni carski rez imalo je 49,8% trudnica, porođaj je započeo spontano u 22,0%, a induciran u 28,2% slučajeva. Sveukupno je 68,2% porođaja dovršeno carskim rezom (82). I drugi autori navode visoku sveukupnu učestalost carskih rezova (68,3%) kod trudnica s teškom preeklampsijom (75).

Učestalost fetalnog zastoja u rastu u skupini teških preeklampsija (41,1%) bila je višestruko veća u odnosu na kontrolnu skupinu (3,8%) i na skupinu blagih preeklampsija (13,6%). I drugi autori navode 2,7 puta odnosno 4,2 puta veću učestalost FZR-a u trudnica s preeklampsijom (83, 84). Pretraživanjem literature nije nađen rizik FZR-a za trudnice s teškom preeklampsijom u odnosu na zdrave trudnice. Prosječna porođajna težina u djece trudnica s teškom preeklampsijom u našem istraživanju iznosila je 1880 grama. Gul i suradnici navode sličan rezultat, gdje je

prosječna porođajna težina u trudnica s teškom preeklampsijom bila 1886 grama, a u trudnica s teškom preeklampsijom i HELLP sindromom 1724 grama (76).

Perinatalni mortalitet u skupini trudnica s teškom preeklampsijom u našem je istraživanju iznosio 9,8% i višestruko je viši u odnosu na kontrolnu skupinu (0,4%) i trudnice s blagom preeklampsijom (1,5%). Prema rezultatima drugih istraživanja, perinatalni mortalitet u skupini teških preeklampsija kreće se od 8% do 13,1%, odnosno do 16% u trudnica s HELLP sindromom (75)(76).

5. ZAKLJUČAK

U ovom je istraživanju pronađena ukupna učestalost preeklampsije od 1,0% te učestalost teške preeklampsije od 0,3%, što je usporedivo s rezultatima iz razvijenih zemalja.

Potvrđen je značaj nekih poznatih rizičnih čimbenika za preeklampsiju, uključujući stariju dob majke, prvorodnost i povećan BMI. Nije utvrđen značaj nekih od mogućih rizičnih čimbenika, poput višeplođnih trudnoća, spola ploda te mlađe dobi majke.

Nismo zabilježili nijednu maternalnu smrt, niti tešku komplikaciju poput moždanog udara ili plućnog edema. Samo je jedna trudnica s teškom preeklampsijom imala eklampsiju.

U našem su istraživanju trudnice s teškom preeklampsijom najčešće rađale elektivnim carskim rezom, a među vaginalnim porođajima dominiraju inducirani porođaji. Značajno su češće rađale prijevremeno u odnosu na trudnice s blagom preeklampsijom i zdrave trudnice.

U trudnica s teškom preeklampsijom uočena je statistički značajno veća učestalost FZR-a te značajno viši perinatalni mortalitet. Neonatalni su ishodi u djece trudnica s teškom preeklampsijom lošiji, odnosno rađaju se manjih porođajnih težina i duljina te lošijih Apgar indeksa od djece zdravih trudnica i djece trudnica s blagom preeklampsijom.

Naši rezultati usporedivi su s rezultatima iz razvijenih zemalja i upućuju na kvalitetno prenatalno zbrinjavanje ove teške bolesti koja inače značajno povećava maternalni i perinatalni morbiditet i mortalitet.

6. ZAHVALE

Željela bih najprije zahvaliti svom mentoru, prof.dr.sc. Berivoju Miškoviću, bez čijeg stručnog vodstva, korekcija, savjeta, humora i brige, izrada ovog rada ne bi bila moguća. Hvala i gospođi Biserki što je uskakala kad god je trebalo, s puno dobre volje i lijepih riječi.

Također, zahvaljujem doc.dr.sc. Mariju Šekeriji na kritičkom čitanju poglavlja *Rezultati* i Luki Posiloviću na informatičkoj (i moralnoj) podršci.

Najviše od svega, hvala mojoj obitelji, Mami, Tati i Petri, a posebno mom Toniju, što su me trpjeli zadnjih šest (i više) godina.

7. LITERATURA

1. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122–31.
2. Say L, Inoue M, Mills S, Suzuki E. Maternal Mortality in 2005: estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA and The World Bank. *Bull World Heal Organ.* 2007;79:657–64.
3. Say L, Chou D, Gemmill A, et al. Global causes of maternal death: A WHO systematic analysis. *Lancet Glob Heal.* 2014;2(6):323–33.
4. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009 1;33(3):130–7.
5. Purde MT, Baumann M, Wiedemann U, et al. Incidence of preeclampsia in pregnant Swiss women. *Swiss Med Wkly.* 2015;145:w14175
6. Osungbade KO, Ige OK. Public Health Perspectives of Preeclampsia in Developing Countries: Implication for Health System Strengthening. *J Pregnancy.* 2011;2011:1–6.
7. Aahman E, Abou-Zahr C, Amoako Johnson F, et al. World Health Report 2005: Make every mother and child count. Geneva: WHO, 2005
8. Ananth C V., Keyes KM, Wapner RJ. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: Age-period-cohort analysis. *BMJ.* 2013;347: f6564-f6564.
9. Auger N, Luo ZC, Nuyt AM, et al. Secular Trends in Preeclampsia Incidence and Outcomes in a Large Canada Database: A Longitudinal Study Over 24 Years. *Can J Cardiol.* 2016;32(8):987.e15-987.e23.
10. van Rijn BB, Hoeks LB, Bots ML, Franx A, Bruinse HW. Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(3):723–8.
11. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: Risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(6):544.

12. Yancey LM, Withers E, Bakes K, Abbott J. Postpartum preeclampsia: Emergency department presentation and management. *J Emerg Med.* 2011;40(4):380–4.
13. Myatt L. Role of placenta in preeclampsia. *Endocrine.* 2002;19(1):103–11.
14. Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: Updates in pathogenesis, definitions, and guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11(6):1102-13
15. Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic Factors and Preeclampsia. *Semin Nephrol.* 2011;31(1):33–46.
16. Spradley FT. Metabolic abnormalities and obesity’s impact on the risk for developing preeclampsia. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 2017;312(1):R5–12.
17. Spradley FT, Palei AC, Granger JP. Immune mechanisms linking obesity and preeclampsia. *Biomolecules.* 2015;5(4):3142-76.
18. Campbell DM, MacGillivray I, Carr-Hill R. Pre-eclampsia in second pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1985;92(2):131–40.
19. Nilsson E, Ros HS, Cnattingius S, Lichtenstein P. The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: A family study. *Br J Obstet Gynaecol.* 2004;111(3):200–6.
20. English FA, Kenny LC, McCarthy FP. Risk factors and effective management of preeclampsia. *Integr Blood Press Control.* 2015;8:7-12
21. Saftlas AF, Levine RJ, Klebanoff MA, et al. Abortion, changed paternity, and risk of preeclampsia in nulliparous women. *Am J Epidemiol.* 2003;157(12):1108–14.
22. Skjærven R, Wilcox A, Lie R. The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *New Engl J.* 2002;346(1):33–8.
23. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: Systematic review of controlled studies. *BMJ.* 2005;330(7491):565–7.
24. Bramham K, Briley AL, Seed PT, Poston L, Shennan AH, Chappell LC. Pregnancy

outcome in women with chronic kidney disease: A prospective cohort study. *Reprod Sci*. 2011;18(7):623–30.

25. Wang YA, Chughtai AA, Farquhar CM, Pollock W, Lui K, Sullivan EA. Increased incidence of gestational hypertension and preeclampsia after assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril*. 2016;105(4):920–926.e2.
26. Bilano VL, Ota E, Ganchimeg T, Mori R, Souza JP. Risk factors of pre-eclampsia/eclampsia and its adverse outcomes in low- and middle-income countries: A WHO secondary analysis. *PLoS One*. 2014;9(3):e91198.
27. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD004659
28. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016;353:i1753.
29. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin Versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017;377(7):613-622
30. Paes MMBM, Diniz ALD. Chronic perfusion changes and reduction in preeclampsia incidence in pregnant smokers: An ophthalmic artery Doppler study. *J Matern Neonatal Med*. 2015;28(17):2074–9.
31. Henderson JT, Thompson JH, Burda BU, Cantor A. Preeclampsia screening evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA*. 2017;317(16):1668–83.
32. Cnossen JS, Morris RK, Ter Riet G, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: A systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ*. 2008;178(6):701–11.
33. Kleinrouweler CE, Wiegerinck MMJ, Ris-Stalpers C, et al. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: A systematic review and

meta-analysis. *Br J Obstet Gynaecol*. 2012;119(7):778–87.

34. Agrawal S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. Meta-Analysis and Systematic Review to Assess the Role of Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1 and Placenta Growth Factor Ratio in Prediction of Preeclampsia: The SaPPPhirE Study. *Hypertens*. 2018;71(2):306–16.
35. Chaiworapongsa T, Romero R, Korzeniewski SJ, et al. Maternal plasma concentrations of angiogenic/antiangiogenic factors in the third trimester of pregnancy to identify the patient at risk for stillbirth at or near term and severe late preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(4):287.e1-287.e15.
36. Omotayo MO, Dickin KL, OBrien KO, Neufeld LM, De Regil LM, Stoltzfus RJ. Calcium Supplementation to Prevent Preeclampsia: Translating Guidelines into Practice in Low-Income Countries. *Adv Nutr An Int Rev J*. 2016;7(2):275–8.
37. Rumbold A, Duley L, Crowther CA, Haslam RR. Antioxidants for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD004227
38. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S. Altered dietary salt for preventing pre-eclampsia, and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD005548
39. Meher S, Duley L. Rest during pregnancy for preventing pre-eclampsia and its complications in women with normal blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD005939
40. Collins R, Yusuf S, Peto R. Overview of randomised trials of diuretics in pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;290(6461):17–23.
41. Waugh JJS, Gupta M, Rushbrook J, Halligan A, Shennan AH. Hidden errors of aneroid sphygmomanometers. *Blood Press Monit*. 2002;7(6):309–12.
42. Brown MA, Roberts L, Davis G, Mangos G. Can we use the Omron T9P automated blood pressure monitor in pregnancy? *Hypertens Pregnancy*. 2011;30(2):188–93.
43. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recommendations for Blood Pressure

Measurement in Humans and Experimental Animals: Part 1: Blood Pressure Measurement in Humans: A Statement for Professionals From the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Cou. *Circulation*. 2005;111(5):697-716.

44. Errera MH, Kohly RP, da Cruz L. Pregnancy-associated Retinal Diseases and Their Management. *Surv Ophthalmol*. 2013;58(2):127-42
45. Zhang J, Meikle S, Trumble A. Severe Maternal Morbidity Associated with Hypertensive Disorders in Pregnancy in the United States. *Hypertens Pregnancy*. 2003;22(2):203–12.
46. Hnat MD, Sibai BM, Caritis S, et al. Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparas. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(3):422–6.
47. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. *Obstet Gynecol*. 2000;95(1):24–8.
48. Bombrys AE, Barton JR, Nowacki EA, et al. Expectant management of severe preeclampsia at less than 27 weeks' gestation: maternal and perinatal outcomes according to gestational age by weeks at onset of expectant management. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(3).
49. Sibai BM. Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(3):191–8.
50. Nakanishi S, Aoki S, Nagashima A, Seki K. Incidence and pregnancy outcomes of superimposed preeclampsia with or without proteinuria among women with chronic hypertension. *Pregnancy Hypertens*. 2017;7:39–43.
51. Richards A, Graham D, Bullock R. Clinicopathological study of neurological complications due to hypertensive disorders of pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(3):416–21.
52. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol*. 2004;103(5 Pt 1):981-91

53. Magee LA, Yong PJ, Espinosa V, Côté AM, Chen I, Von Dadelszen P. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: A structured systematic review. *Hypertens Pregnancy*. 2009;28(3):312–47.
54. Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171(3):818-22.
55. Crovetto F, Somigliana E, Peguero A, Figueras F. Stroke during pregnancy and pre-eclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013;25(6):425-32
56. Mongraw-Chaffin ML, Cirillo PM, Cohn BA. Preeclampsia and cardiovascular disease death: Prospective evidence from the child health and development studies cohort. *Hypertension*. 2010;56(1):166–71.
57. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): Population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2005;366(9499):1797–803.
58. Veerbeek JHW, Hermes W, Breimer AY, et al. Cardiovascular disease risk factors after early-onset preeclampsia, late-onset preeclampsia, and pregnancy-induced hypertension. *Hypertension*. 2015;65(3):600–6.
59. Romundstad PR, Magnussen EB, Smith GD, Vatten LJ. Hypertension in pregnancy and later cardiovascular risk: Common antecedents? *Circulation*. 2010;122(6):579–84.
60. Podymow T, August P. Postpartum course of gestational hypertension and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2010;29(3):294–300.
61. Sibai BM. Etiology and management of postpartum hypertension-preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(6):470–5.
62. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bokedam DJ, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9694):979–88.

63. Broekhuijsen K, Van Baaren GJ, Van Pampus MG, Ganzevoort W, Sikkema JM, Woiski MD, et al. Immediate delivery versus expectant monitoring for hypertensive disorders of pregnancy between 34 and 37 weeks of gestation (HYPITAT-II): An open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2492–501.
64. Van Wassenae AG, Westera J, Van Schie PEM, Houtzager BA, Cranendonk A, De Groot L, et al. Outcome at 4.5 years of children born after expectant management of early-onset hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(6):510.e1-9.
65. Churchill D, Duley L, Thornton JG, Jones L. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(7):CD003106.
66. Wood AJJ, Sibai BM. Treatment of Hypertension in Pregnant Women. *N Engl J Med*. 1996;335(4):257–65.
67. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, Von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens*. 2014;4(2):105–45.
68. Blackwell SC, Redman ME, Tomlinson M, et al. Labor induction for the preterm severe pre-eclamptic patient: is it worth the effort? *J Matern Fetal Med*. 2001;10(5):305–11.
69. Alanis MC, Robinson CJ, Hulsey TC, Ebeling M, Johnson DD. Early-onset severe preeclampsia: induction of labor vs elective cesarean delivery and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(3).
70. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169(4):1000–6.
71. Alefan Q, Ibrahim MIM, Razak TA, Ayub A. Cost of treating hypertension in Malaysia. *Asian J Pharm Clin Res*. 2009;2(1):1–5.
72. Zhang WH, Alexander S, Bouvier-Colle MH, Macfarlane A. Incidence of severe preeclampsia, postpartum hemorrhage, and sepsis as a surrogate marker for severe

maternal morbidity in a european population-based study: The MOMS-B survey. Editorial comment. BJOG. 2005;112(1):89-96.

73. Shiozaki A, Matsuda Y, Satoh S, Saito S. Impact of fetal sex in pregnancy-induced hypertension and preeclampsia in Japan. *J Reprod Immunol*. 2011;89(2):133–9.
74. Elsmén E, Källén K, Maršál K, Hellström-Westas L. Fetal gender and gestational-age-related incidence of pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(11):1285–91.
75. Yildirim G, Gungorduk K, Aslan H, Gul A, Bayraktar M, Ceylan Y. Comparison of perinatal and maternal outcomes of severe preeclampsia, eclampsia, and HELLP syndrome. *J Turkish Ger Gynecol Assoc*. 2011;12(2):90–6.
76. Gul A, Cebeci A, Aslan H, Polat I, Ozdemir A, Ceylan Y. Perinatal outcomes in severe preeclampsia-eclampsia with and without HELLP syndrome. *Gynecol Obstet Invest*. 2005;59(2):113–8.
77. Koual M, Abbou H, Carbonnel M, Picone O, Ayoubi JM. Short-term outcome of patients with preeclampsia. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:143–8.
78. Sibai BM, Spinnato JA, Watson DL, Hill GA, Anderson GD. Pregnancy outcome in 303 cases with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 1984;64(3):319–25.
79. Liu S, Joseph KS, Liston RM, et al. Incidence, risk factors, and associated complications of eclampsia. *Obstet Gynecol*. 2011;118(5):987–94.
80. Thornton C, Dahlen H, Korda A, Hennessy A. The incidence of preeclampsia and eclampsia and associated maternal mortality in Australia from population-linked datasets: 2000-2008. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(6).
81. Beathe Andersgaard A, Herbst A, Johansen M, et al. Eclampsia in Scandinavia: Incidence, substandard care, and potentially preventable cases. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(8):929–36.
82. Amorim MMR, Katz L, Barros AS, Almeida TSF, Souza ASR, Faúndes A. Maternal outcomes according to mode of delivery in women with severe preeclampsia: a cohort

study. *J Matern Neonatal Med.* 2015;28(6):654–60.

83. Srinivas SK, Edlow AG, Neff PM, Sammel MD, Andrela CM, Elovitz MA. Rethinking IUGR in preeclampsia: Dependent or independent of maternal hypertension? *J Perinatol.* 2009;29(10):680–4.
84. Ødegård RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KÅ, Austgulen R. Preeclampsia and fetal growth. *Obstet Gynecol.* 2000;96(6):950–5.

8. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 2. svibnja 1994. godine u Zagrebu. Nakon završene XV. gimnazije u Zagrebu, 2012. godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Dekanovu nagradu za uspjeh u studiju dobila sam u akad.god. 2016./2017. Tijekom fakulteta bila sam demonstrator na Katedri za anatomiju i kliničku anatomiju (2013./2014. godine i 2014./2015. godine), Katedri za internu medicinu – predmet Klinička propedeutika (2016./2017. i 2017./2018. godine), Katedri za patofiziologiju (2016./2017. i 2017./2018. godine) te na Katedri za pedijatriju – odjel gastroenterologije (2017./2018. godine). Objavila sam nekoliko stručnih članaka za studentski časopis *Medicinar*. Aktivna sam članica Studentske pedijatrijske sekcije Medicinskog fakulteta i CroMSIC-a, Međunarodne udruge studenata medicine. Sudjelovala sam u brojnim akcijama humanitarnog i volonterskog karaktera među kojima se ističu edukacija učenika srednjih škola o spolno prenosivim bolestima, sudjelovanje u javnozdravstvenim projektima „Pozitivni koncert“, „Mi možemo, ja mogu“ i „Zagrli za rijetke bolesti“. Bila sam pasivna sudionica Hrvatske proljetne pedijatrijske škole u organizaciji Hrvatskog pedijatrijskog društva i Medicinskog fakulteta u Splitu te poslijediplomskog tečaja *Pedijatrija danas 2017.* u organizaciji KBC-a Zagreb i Medicinskog fakulteta u Zagrebu.

Položila sam tečajeve Basic Life Support i Immediate Life Support u organizaciji Hrvatskog društva za reanimatologiju Hrvatskog liječničkog zbora.

Aktivno se služim engleskim (C1), španjolskim (C1), njemačkim (B2) te pasivno francuskim (A2) jezikom u govoru i pismu. Koristim se svim Microsoft Office alatima.