



Viti i VII-të i Botimit, Nr.2,
Dhjetor 2016

PREEKLAMPSIA – NGA FIZIOPATOLOGJIA TEK MJEKIMI

Enton Kaçulini *, Alketa Koroshi**, Alma Idrizi**, Alma Shehu***

*Fakulteti i Shkencave Mjekësore, Albanian University, Tiranë, Shqipëri

**Shërbimi i Nefrologjisë, Qendra Spitalore Universitare “Nënë Tereza”, Tiranë, Shqipëri

***Përfaqësues Mjekësorë, Novartis Pharma, Tiranë, Shqipëri

Adresë kontakti: enton_1@hotmail.com

Përmbledhje

Preeklampsia është një çrregullim multisistemik karakteristik për shtatzëninë humane dhe ndërlikimi glomerular më i shpeshtë në shtatzëni. Ajo haset në 2% deri 8% të shtatzënive dhe është një kontribuuese e rëndësishme e vdekshmërisë amtare në të gjithë botën.

Edhe pse fiziopatologjia e preeklampsisë nuk njihet plotësisht, në të përfshihen mekanizma patogjenetikë të shumtë. *Placenta* luan një rol thelbësor në shfaqjen e këtij çrregullimi. Mekanizmat patogjenetikë të implikuar në preeklampsi, përfshijnë *zhvillimin jonormal të placentës*, *stresin oksidativ* dhe atë të *rrjetit endoplazmatik*, auto-antitrupe ndaj *receptorit tip-1 të angiotenzionjenit*, aktivizimin e trombinës dhe trombociteve, *disfunksionin endotelial* dhe prishjen e ekuilibrit ndërmjet faktorëve *angiogjenik* dhe *antiangiogjenik*, në dukje mekanizmi më i rëndësishëm.

Njohja e mirë e kuadrit të plotë të preeklampsisë i zhvillon më tej njohuritë tona aktuale mbi patogjenezën e këtij çrregullimi dhe të çrregullimeve të tjera, si: kufizimi i rritjes intrauterine, vdekja fetale dhe disa tipe të lindjes së parakohshme. Në këtë mënyrë, diagnoza dhe nënklasifikimi i preeklampsisë bazuar në biomarkuesit e etiologjive specifike, janë të dobishme për të identifikuar pacientët e rrezikuar, monitoruar përparimin e sëmundjes dhe siguruar një ndërhyrje efikase.

Në këtë rishikim autorët diskutojnë mekanizmat patogjenetikë të zbuluar deri tani, përfshirjen e veshkës gjatë këtij çrregullimi, si dhe terapitë e reja.

Fjalë çelës: *preeklamps, fiziopatologji, shtatzëni.*

PREECLAMPSIA – FROM PATHOPHYSIOLOGY TO THE TREATMENT

Abstract

Preeclampsia is a multisystem disorder unique to human pregnancy and is the most frequently encountered glomerular complication in pregnancy. It occurs in 2% to 8% of

pregnancies and is a major contributor to maternal mortality worldwide.

Although the pathophysiology of this syndrome is not fully understood, multiple pathogenetic mechanisms have been implicated in this disorder.

The *placenta* has an essential role in the development of this disorder. Pathogenetic mechanisms implicated in preeclampsia include defective *deep placentation*, *oxidative* and *endoplasmic reticulum stress*, autoantibodies to *type-1 angiotensin II receptor*, platelet and thrombin activation, intravascular inflammation, *endothelial dysfunction* and the imbalance between *angiogenic* and *antiangiogenic* factors which seems to be one of the most important mechanisms.

Further understanding of the full picture could advance our current knowledge of the pathogenesis of preeclampsia as well as other disorders, such as fetal growth restriction, stillbirth and some types of spontaneous preterm delivery.

Thus, diagnosis and subclassification of preeclampsia based on biomarkers of specific etiologies might be useful for identifying patients at risk, monitoring disease progression and providing effective interventions.

In this review the authors discuss the pathogenetic mechanisms discovered so far of preeclampsia, the kidney involvement during, and the new treatments of this disorder.

Key words: *preeclampsia, pathophysiology, pregnancies.*

Hyrje

Preeklampsia është një sëmundje multisistemike e keqfunksionimit të endotelit vaskular, që haset kryesisht vetëm në shtatzëninë humane dhe karakterizohet nga ulja e filtracionit glomerular (GFR), proteinuria dhe hipertensioni pas javës së njëzetë të shtatzënisë. Ajo mund të përparojë më tej, duke përfshirë koagulopati, prekje të funksionit të mëlçisë (sindromi HELLP) si dhe të shkaktojë konvulsione (eklampsia). Preeklampsia është ndërlikimi glomerular më i shpeshtë i shtatzënisë.^{1,2}

Epidemiologjia dhe faktorët e rrezikut

Preeklampsia nuk ndjek një model të njohur racial dhe nuk është parë asnjë lidhje gjenotip-fenotip tek kjo sëmundje.³ Ajo haset në 2% deri në 8% të shtatzënisë dhe është një kontribuuese e rëndësishme e vdekshmërisë amtare në të gjithë botën. Rreziku është më i lartë tek ata me një histori të mëparshme preeklampsie, me një shpeshtësi nga 15% deri në 65% në varësi të periudhës së shtatzënisë dhe shkallës së rëndësës së preeklampsisë.^{4,5}

Preeklampsia është më e shpeshtë në shtatzënitë e para dhe haset më pak në shtatzënitë pasuese. Rreziku i preeklampsisë rritet në atë të shtatzënisë së parë tek gratë të cilat kanë një partner të ri në shtatzëninë pasuese, ndoshta si pasojë e kohës së pakët të ekspozimit ndaj antigenëve paternalë (sperma), sesa si pasojë e ndryshimit të partnerit, gjë që sugjeron se ekspozimet e mëparshme ndaj antigenëve paternalë mund të kenë një rol mbrojtës.⁶ Duhani e zvogëlon rrezikun për preeklampsia me një të tretën, por rrit rrezikun për lindje të parakohshme, kufizim të rritjes intrauterine (IUGR) dhe shkolitje të placentës.⁷

Ekstraktet e bimës kudzu (pueraria officinalis) dhe derivati gjysmë sintetik i saj cv 10216, si terapia më e re klinike konkurruese e disulfiramit në procesin e lënies dhe abstinencës nga alkooli

Edhe pse pjesa më e madhe e rasteve me preeklampsi ndodhin në mungesë të një historie familjare, prania e preeklampsisë në të afërmit e shkallës së parë e rrit rrezikun e një preeklampsie të rëndë me dy deri katër herë, gjë që sugjeron edhe rolin e trashëgimisë tek kjo sëmundje.⁸

Gratë me preeklampsi në një shtatzëni të mëparshme kanë një rrezik të lartë për preeklampsi në shtatzënitë pasuese. Trizomia 13 tek fetusit shoqërohet me një rrezik të lartë për preeklampsi tek nëna. Faktorë të tjerë përfshijnë shtatzënitë multiple, shtatzënitë molare, ekstremet e moshës së nënës dhe probleme shëndetësore si hipertensioni, diabeti, obesiteti, sëmundjet e veshkave dhe sindromi i antitrupeve antifosfolipidë.⁸ (Shih **Tabelën 1.**)⁸

Tabela 1: Faktorët e rrezikut për zhvillimin e preeklampsisë

Faktorët obstetrikalë amtarë

Nulipariteti
Shtatzëni me shumë fetuse
Histori e mëparshme për preeklampsi
Shtatzënia molare
Trizomia 13 ose hydrops fetal
Diabeti gestacional

Faktorët obstetrikalë paternalë

Babai i lindur nga një shtatzëni preeklamptike

Patologjitë bashkekzistuese amtare

Hipertensioni kronik
Sëmundja kronike e veshkave
Diabeti melitus pregestacional
Obesiteti

Antitrupe antifosfolipidë
Lupusi eritematoz sistemik

Faktorët gjenetikë amtarë

Trombofilitë
Preeklampsi në shtatzënitë e të afërmeve të shkallës së parë

Faktorë të tjerë amtarë

Mosha mbi 40 vjeç

Ekzistojnë gjithashtu edhe disa faktorë rreziku kontroversë, të cilët nuk janë konfirmuar në të gjitha studimet: shtatzënia tek adoleshentët, trombofilia e lindur apo e fituar, si dhe disa agjentë infektivë.⁸

Patogjeneza

Patogjeneza e preeklampsisë është komplekse. Me shumë gjasa, është placenta ajo që e shkakton preeklampsinë së bashku me organet e tjera amtare (p.sh., veshkën), duke e amplifikuar këtë çrregullim.

Çdo teori e kënaqshme lidhur me etiologjinë dhe patogjenezën e preeklampsisë, duhet të marrë parasysh vëzhgimet se çrregullimet hipertensive të shtatzënisë kanë më shumë të ngjarë të

- Ekspozohen ndaj vileve korionike për herë të parë.
- Ekspozohen ndaj një sasive jashtëzakonisht të madhe vileshe korionike, si në shtatzënitë multiple apo molën hidatiforme.
- Kanë çrregullime pre-ekzistuese të aktivizimit të qelizave endoteliale apo inflamacion, si: në diabet, sëmundje renale apo kardiovaskulare.
- Kanë një predispozicion gjenetik për të zhvilluar hipertension gjatë shtatzënisë.⁹

Pavarësisht etiologjisë, preeklampsia karakterizohet nga triada e mëposhtme fiziologjike:

- Ø Vazokonstriksioni;
- Ø Aktivizimi i trombociteve dhe koagulimi intravaskular (zakonisht lokal, por rrallë edhe i diseminuar);
- Ø Ulje e vëllimit plazmatik amtar.

Kjo triadë çon në një përkeqësim të mëtejshëm të fluksit të gjakut drejt placentës, si dhe gjithashtu të veshkave, mëlçisë dhe trurit të nënës. Nuk dihet se pse këto organe preken më shpesh në preeklampsia ose pse shtretër të tjerë vaskularë (p.sh., aparati tretës) mbeten të paprekur edhe në raste të rënda.⁶

Janë propozuar mekanizma të shumtë për shpjeguar shkaqet e preeklampsisë.

Krijimi i cekët i placentës me rimodelim të pamjaftueshëm të arterieve spirale dhe përgjigja jo-normale ndaj stresit të tërthortë

Krijimi i Cekët i Placentës me Rimodelim të Pamjaftueshëm të Arterieve Spirale

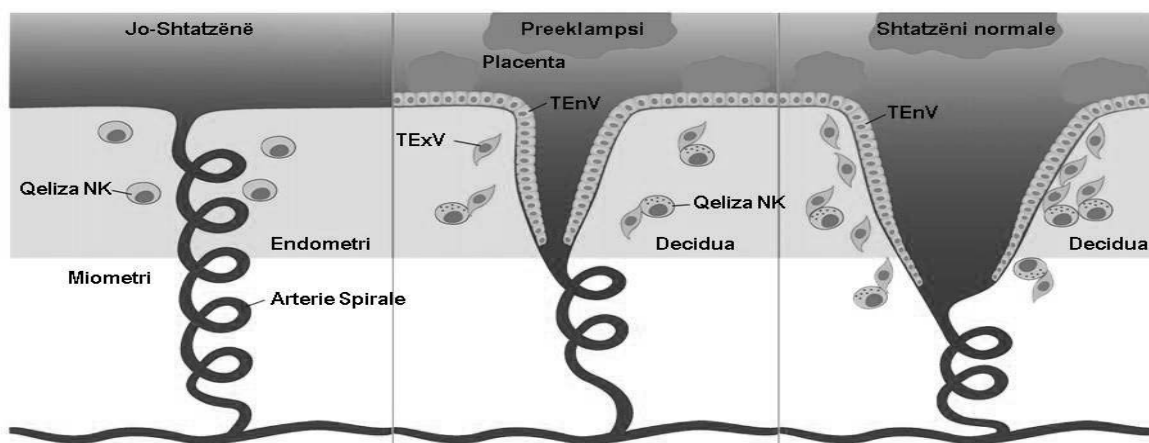


Fig 1: Në shtatzëni arteriet spirale rimodelohen nga qelizat e trofoblastit ekstravilloz dhe qeliza NK (Natural Killer). Paneli i majtë tregon endometrin tek një subjekt jo shtatzënë në fazën sekretore të ciklit menstrual, pak përpara menstruacioneve. Paneli i djathtë tregon endometrin në gjysmën e dytë të një shtatzënie normale kur arteriet spirale janë rimodeluar në një thellësi e cila penetron miometrin. Paneli i mesëm tregon situatën në preeklampsia, ku shtrirja dhe thellësia e rimodelimit

Ekstraktet e bimës kudzu (*pueraria officinalis*) dhe derivati gjysmë sintetik i saj cv 10216, si terapia më e re klinike konkurruese e disulfiramit në procesin e lënies dhe abstinencës nga alkooli

miometrin. Paneli i mesëm tregon situatën në preeklampsi, ku shtrirja dhe thellësia e rimodelimit është më pak sesa në shtatzëninë normale. Këto ndryshime vaskulare ndikohen nga qelizat e trofoblastit ekstravilloz (EVT) me ndihmën e qelizave NK të aktivizuara. Gjatë procesit, enët e zgjeruara vishen me qelizat trofoblaste endovaskulare (ENVT).

Pas implantimit të blastocistit në endometër, trofoblastet vazhdojnë invadimin e endometrit uterin derisa arrijnë arteriet spirale dhe gjatë kësaj kohe diferencohen në një qelizë të ngjashme me atë endoteliale. Pastaj, trofoblasti fillon të rimodelojë arteriet spirale, duke e zëvendësuar muskulaturën e lëmuar dhe qelizat endoteliale. Rezultati është një rritje në diametrin e enëve, krijimi i një fluksi të lartë gjaku dhe i një zone me rezistencë të ulët, duke i transformuar arteriet e trasha muskulore në enë me kapacitet të lartë, të cilat lejojnë një fluks më të lartë gjaku drejt njësisë uteroplacentare, si dhe ulje të aftësisë së enëve për vazokonstriksion.^{10, 11} Në shtatzëninë normale qelizat trofoblaste invadojnë jo vetëm deciduan, por gjithashtu një të tretën e trashësisë së miometrit.¹² Kjo i ka bërë disa kërkues të sugjerojnë se një trofoblast jonormal mund të rezultojë në krijimin e një placentë të cekët dhe transformim të papërshtatshëm të arterieve spirale, duke çuar në preeklampsi.¹³ Arteriolat e thella miometrale e ruajnë shtresën endoteliale dhe muskulaturën e tyre, dhe kanë një diametër të jashtëm mesatar që është vetëm sa gjysma e atij të enëve normale të placentës.¹⁶ (Figura 1)

Kërkuesit kanë gjetur se në preeklampsi citotrofoblasti invadues shpreh molekula adezioni dhe integrina të ndryshme, duke dështuar të përshtatë fenotipin e tij të adezionit nga një fenotip që është karakteristik për qelizat trofoblaste, në një fenotip që është karakteristik për qelizat endoteliale.¹⁴

Për më tepër, këto arterie të patransformuara janë të prekshme ndaj aterozës, e karakterizuar nga prania e makrofagëve të ngarkuar me lipide brenda lumenit, infiltrat perivaskular me qeliza mononukleare dhe nekrozë fibrinoide.¹⁵ Këto leziona aterotike ngjajnë me pllakat ateriosklerotike dhe formohen si pasojë e disa mekanizmave fiziopatologjike që përfshijnë reaksionet imunologjike kundër indit fetal,^{16, 17} stresin e tërthortë që shkaktohet si pasojë fluksit anormal të gjakut në arteriet spirale të pa transformuara, përgjigjen sistematike inflamatorë, e cila përfshin deciduan uterine dhe prirjen gjenetike të nënës.¹⁸

Rritja e fluksit të gjakut është thelbësore për zhvillimin e embrionit dhe mungesa e modifikimit të arterieve spirale është akuzuar se është përgjegjëse për ndërlikimet e shtatzënisë si preeklampsia dhe vonesa në rritje. Në preeklampsi, procesi i transformimit të arterieve të trasha në enë gjaku me kapacitet të lartë, të cilat lejojnë më shumë fluks gjaku drejt njësisë uteroplacentare, është i paplotë dhe si rrjedhim, arteriet spirale mbeten enë me rezistencë të lartë duke çuar në furnizim placentar të pamjaftueshëm me oksigjen, i cili shkaktonte ishemi dhe infarkte placentare, të cilat shpien në çlirimin e faktorëve që nxisin disfunktionin vaskular endotelial tek nëna. Kjo hipotezë mbështetet nga disa studime në të cilat injektimi i ekstrakteve placentare në kavie nxiti konvulsione me leziona hepatike dhe renale të ngjashme me ato të vëzhguara tek gratë e vdekura nga preeklampsia. Është e diskutueshme nëse mjafton vetëm ishemia placentare për të shkaktuar preeklampsinë, sepse gjithashtu edhe IUGR karakterizohet nga një dështim i transformimit të arterieve spirale dhe pamjaftueshmëri placentare, por shpesh nuk shoqërohet me preeklampsi.^{10, 1, 19}

Ndryshimet e hershme preeklamptike përfshijnë dëmtimin endotelial, grumbullimin e përbërësve plazmatikë në muret e enëve, proliferimin e qelizave miointimale dhe nekrozën mediale. Lipidet grumbullohen fillimisht në qelizat miointimale dhe pastaj në brendësi të makrofagëve. Këto ndryshime në qelizat e ngarkuara me makrofagë, (shih **Figurën 2**), u quajtën *atherosis* nga Hertig në 1945.

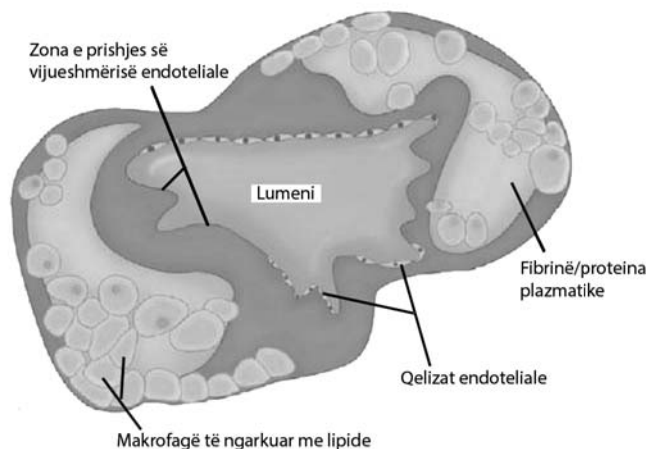


Fig 2: Diagramë skematike e endotelit me lumen të ngushtuar si pasojë e grumbullimit subendotelial të proteinave plazmatike dhe makrofagëve shkumorë.

Kërkuesit raportuan se lezionet vaskulare, përfshirë ngushtimin e arteriolave spirale, aterozën dhe infarktët, ishin më të zakonshme në placentat e grave të diagnostikuara me preeklampsia përpara javës së 34.²⁰

Mendohet se krijimi defektiv i placentës ndikon më tej tek gruaja (shtatzënë), duke shkaktuar hipertension gestacional, sindromin e preeklampsisë, lindjen e parakohshme, një fetus me kufizim në rritje dhe/ose shkolitje të placentës.^{20, 21} Për më tepër, është hipotetizuar se aterozia akute identifikon një grup të grave me rrezik të rritur në të ardhmen për ateriosklerozë dhe sëmundje kardiovaskulare.²²

Përveç anomalive të trofoblastit, efekti i stresit të tërthortë mund të ndikojë në rimodelimin e arterieve spirale. Lumeni i arteries uterine rritet përpara krijimit përfundimtar të placentës. Fluksi i gjakut në arteriet uterine gjithashtu ndryshon gjatë javëve të para të shtatzënisë dhe pas konvertimit të arterieve spirale në dhoma me shpejtësi të ulët dhe fluks të lartë, rënia e rezistencës distalisht (arteriet spirale) e përshpejton fluksin në arteriet aferente (radiale dhe arkuate), duke rritur stresin e tërthortë në murin arterial.²³ Ky stres i tërthortë i induktuar nga fluksi është një modulator i tonit vaskular në arteriet e izoluar nga gratë me shtatzëni normale, i ndërmjetësuar nga prodhimi i oksidit nitrik (NO),²⁴ rezulton në një vazodilatacion i cili e ul akoma më tej rezistencën vaskulare uterine dhe normalizon stresin e tërthortë në murin arterial.²³ Në preeklampsia, çlirimi i NO-së të ndërmjetësuar nga stresi i tërthortë, është i përkeqësuar dhe si rrjedhojë, mund të kontribuojë në vazokonstrukcion dhe rritje të rezistencës vaskulare.^{25, 26} Dështimi i vazodilatacionit të ndërmjetësuar nga stresi i tërthortë në arteriet miometrale tek gratë shtatzëna me preeklampsia, mund të kontribuojë në përkeqësimin e fluksit uteroplacentar të gjakut në këtë sëmundje.

Hipoksia dhe invazioni i trofoblastit: Roli i HIF-1α dhe TGF-β3 në preeklampsia

Në fazat e hershme të implantimit, thesi gestacional është në një ambient me tension të ulët oksigjeni, i cili favorizon proliferimin e trofoblastit. Trofoblasti e ankoron blastocistin në endometër dhe gjithashtu mbyll majat e arterieve spirale me decidua.²⁷ Në brendësi të sinciotrofoblastit fillojnë të formohen lakuna, të cilat më vonë shkrihen me njëra tjetrën për të krijuar hapësirën

Ekstraktet e bimës kudzu (*pueraria officinalis*) dhe derivati gjysmë sintetik i saj cv 10216, si terapia më e re klinike konkurruese e disulfiramit në procesin e lënies dhe abstinencës nga alkooli

interviloze. Fluksi fillestar i gjakut në këtë hapësirë rrit tensionin e oksigjenit, duke prodhuar stres oksidativ në trofoblaste, i cili promovon diferencimin e trofoblastit nga një fenotip proliferativ në një fenotip invaziv. Këto trofoblaste të diferencuara futen thellë në decidua, duke arritur miometrin sipërfaqësor dhe lehtësuar rimodelimin fiziologjik të arterieve spirale. Kjo do të thotë që faza fillestare e krijimit të placentës ndodh në kushte hipoksie relative.²⁸

Faktori i induktuar nga hipoksia-1 (HIF-1) është një rregullues kryesor i përgjigjes qelizore ndaj tensionit të ulët të oksigjenit dhe është thelbësor në ruajtjen e homeostazës së oksigjenit. Është një faktor transkriptimi heterodimerik me dy nën-njësi, α dhe β . Ndërsa HIF-1 β është gjithnjë aktiv, HIF-1 α është oksigjen-sensitiv dhe çaktivizohet e degradohet shpejt nga normoksia.²⁹

Në fazat e para të shtatzënisë, HIF-1 α është i pranishëm në nivele të larta në mjedisin hipoksik të placentës, duke rënë rreth javës së nëntë të shtatzënisë, kur nivelet e oksigjenit placentar rriten, gjë që sugjeron një rol të rëndësishëm të HIF-1 α në zhvillimin dhe funksionin placentar.³⁰ Mjedisi hipoksik dhe nivelet e larta të HIF-1 α çojnë në rritjen e niveleve të TGF- β 3 dhe frenim të invadimit trofoblastik. Në zhvillimin normal placentar, rritja e niveleve të oksigjenit placentar në javët 10-12 të shtatzënisë, e pakëson HIF-1 α , duke restauruar aftësitë invazive të trofoblastit. Pamundësia për të pakësuar HIF-1 α dhe persistenca e tij në nivele të rritura, promovon frenimin e diferencimit trofoblastik të eksplantit placentar dhe invazionit, anomali karakteristike të preeklampsisë.³¹ HIF-1 α është provuar se indukson faktorin antiangiogjenik sFLT-1 në eksplantet placentare.³² Për më tepër, endoglina, proteina membranore që formon produktin e saj proteolitik sENG (një formë e cunguar e receptorit TGF- β), nxitet nga HIF-1 α ,³³ dhe kohët e fundit është vërtetuar se hipoksia mund të indukojë sENG tek trofoblastet.³⁴

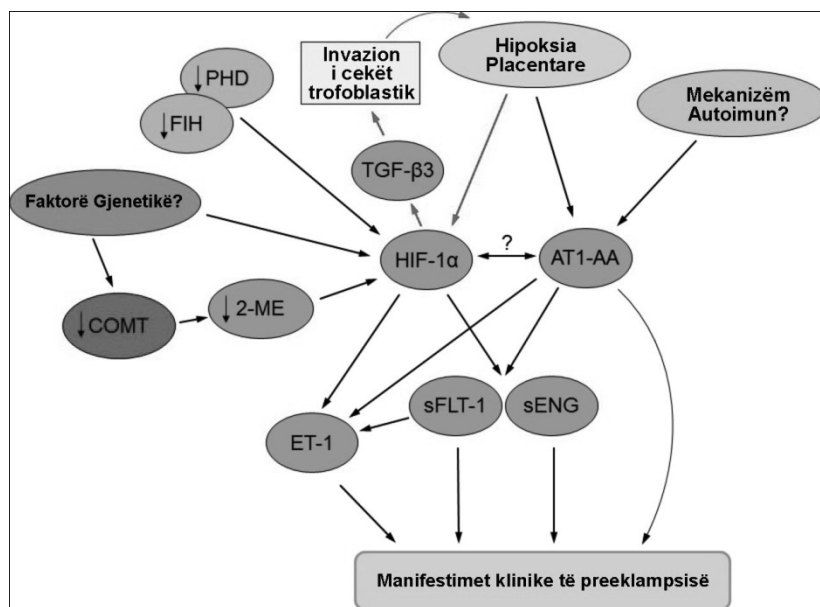


Fig 3: Roli dhe ndërveprimi i HIF-1 α dhe faktorëve të tjerë në preeklampsia. Shigjetat e kuqe tregojnë ciklin e supozuar feedback-pozitiv të HIF-1 α dhe hipoksisë placentare.²⁹

Përdorimi kohët e fundit i adenoviruseve, që shprehin në mënyrë të qëndrueshme HIF-1 α aktiv dhe të stabilizuar, për të vlerësuar efektet e mbi-shprehjes së HIF-1 α , në minjtë shtatzënë rezultoi në

rritjen e sFLT-1 (gjithashtu i njohur edhe si sVEGFR1, një splice-variant i cunguar i receptorit të VEGF-së: Flt1) dhe sENG në qarkullimin e këtyre minjve. Çuditërisht, minjtë shtatzënë shfaqën manifestime të ngjashme preeklampitike, përfshirë hipertensionin, proteinurinë, endoteliozën glomerulare, IUGR, dhe një sindrom të ngjashëm me HELLP.³⁵

Mbishprehja e HIF-1 α gjithashtu çon në hipertension, proteinuri dhe kufizim të rritjes fetale në minjtë shtatzënë me delecion të gjenit Comt, i cili kodon COMT (katekol O-metiltransferaza – enzima që katabolizon estradiolin në 2-metoksiestradiol). Është për t'u theksuar se deficieti i COMT në këtë model u shoqërua me rrije të HIF-1 α placentar dhe administrimi tek minjtë i 2-metoksiestradiolit rezultoi në pakësimin e HIF-1 α dhe në zhdukje të sindromit preeklampit.^{36, 37} Është interesant fakti se i njëjti studim tregoi më vonë se trajtimi *in vitro* i trofoblasteve hipoksike me 2-metoksiestradiol, restauron aftësitë e tyre invazive dhe shoqërohet me frenim të nxitjes së TGF- β 3 të ndërmjetësuar nga HIF-1 α ,³⁸ në përputhje me gjetjet e mëparshme.^{30, 31} Të marra së bashku, këto të dhëna sugjerojnë se 2-metoksiestradioli vepron fiziologjikisht duke frenuar HIF-1 α në placentat hipoksike, gjë që çon në diferencim dhe aftësi invaduese normale të trofoblasteve. Nga ana tjetër, pakësimi i niveleve të 2-metoksiestradiolit mund të çojë në rritje të HIF-1 α , e cila nga ana e vet çon në rritje të TGF- β 3 dhe si pasojë, invazion të cekët trofoblastik, si dhe rritje të niveleve të faktorëve antiangiogjenikë (sFLT1 dhe sENG) dhe endotelin-1. Të gjitha këto rezultojnë në manifestimet e ndryshme klinike të këtij sindromi tek nëna. (Figura 3)

Roli i sistemit reninë-angiotenzinë-aldosteron dhe autoantittrupat ndaj receptorit të angiotenzinës

Për një kohë të gjatë, sistemi reninë-angiotenzinë-aldosteron (RAAS) është lidhur me patogjenezën e preeklampsisë. Shtatzënia normale karakterizohet nga ulja e përgjigjes ndaj angiotenzinës II. Nga ana tjetër, tek gratë shtatzëna me preeklampsi ka një rritje të ndjeshmërisë ndaj AT-II.³⁹ Prirja gjenetike, përgjigjja e dëmtuar imune dhe nxitësit ambientale mbahen përgjegjës për uljen ose rritjen e ndjeshmërisë ndaj AT-II në shtatzënitë normale dhe preeklampitike.⁴⁰

Gjithashtu, aktiviteti i reninës plazmatike (PRA) në pacientët me preeklampsi është më i ulët krahasuar me gratë me shtatzëni normale.⁴¹ Renina, një enzimë qendrore në konvertimin e pararendësve të angiotenziongjenit në angiotenzinë I, nxitet si përgjigje ndaj uljes së presionit të gjakut dhe perfuzionit të veshkave. PRA (aktiviteti i reninës plazmatike) e ulët është e lidhur me rritjen e vëllimit qarkullues,⁴² dhe ka mundësi që kjo të jetë një përgjigje kompensatore ndaj hipertensionit në preeklampsi. Gjithashtu, dihet se pacientët me preeklampsi kanë në reagim vaskular të rritur ndaj AT-II.⁴³

Në vitin 1999 u identifikua një nëngrup i grave me preeklampsi, që kishin në qarkullim një antittrup autoimun agonist ndaj receptorit të angiotenzinës II tip I (AT₁-AA), por jo i pranishëm në gratë e shëndetshme shtatzëna. Që nga ajo kohë, një numër në rritje studimesh sugjeron se AT₁-AA është i përfshirë në patogjenezën e preeklampsisë. Stimulimi i receptorit AT₁ nga AT₁-AA u pa se frenon aftësinë invazive e trofoblastit *in vitro*,⁴⁴ një karakteristikë e mirënjohur e preeklampsisë, si dhe aktivizon receptorin AT₁ në qelizat endoteliale, qelizat e muskujve të lëmuar të vaskulaturës dhe qelizat mezangiale.⁴⁵ Administrimi i këtyre autoantittrupave në minjtë shtatzënë çon në hipertension, proteinuri, endoteliozë kapilare glomerulare, rritje të prodhimit të sFLT-1 dhe rritje të endoglinës së tretshme (duke çuar në një gjendje antiangiogjenike), anomali placentare dhe IUGR.⁴⁶ Për më tepër, ky autoantittrup nxit çlirimin e kalciumit në qelizat e muskujve të lëmuar të vaskulaturës, i cili mund të ndërmjetësojë alterimet vaskulare në preeklampsi.⁴⁷ Këto të dhëna sugjerojnë se efekti

Ekstraktet e bimës kudzu (*pueraria officinalis*) dhe derivati gjysmë sintetik i saj cv 10216, si terapia më e re klinike konkurruese e disulfiramit në procesin e lënies dhe abstinencës nga alkooli

i AT_1 -AA ndërmjetësohet përmes receptorit AT_1 .⁴⁸ Disa studime kanë treguar se autoantittrupat AT_1 janë të pranishëm në serumin e më shumë se 95% të grave me preeklampsi dhe se përqendrimi serik i këtyre autoantittrupave korrelohet me shkallën e rëndesës së sëmundjes, duke e përforcuar më tej rolin e tyre në patogjenezën e preeklampsisë.^{49, 50}

Në prodhimin e anti- AT_1 autoantittrupave në preeklampsi mendohet se është e përfshirë një nënpopullatë e qelizave B (CD19+/CD5+), meqë vendosja e këtyre qelizave në serumin e pacientëve me preeklampsi e rriti si pjesën e qelizave CD19/CD5, ashtu edhe aktivitetin e autoantittrupave anti- AT_1 . Gjithashtu, pjesa e qelizave B (CD19/CD5) ishte e rritur në gjakun e pacientëve me preeklampsi në raport me gratë me shtatzëni normale. Përkundrazi, administrimi i rituksimabit (një antittrup monoklonal i drejtuar kundër CD20, një molekulë kostimulatore tek qelizat B) tek minjtë me ulje të presionit të perfuzionit uterin, i reduktoi titrat e autoantittrupave anti- AT_1 , presionin e gjakut dhe nivelet e endotelinës-1, dhe gjithashtu, pakësoi numrin e qelizave B. Transferimi i limfociteve T CD4+ nga minjtë me ulje të presionit të perfuzionit uterin tek minjtë shtatzënë normal e rriti presionin arterial dhe aktivitetin e autoantittrupave anti- AT_1 .⁵¹ Këto efekte u anuluan nga administrimi i losartanit (një ARB) ose nga përdorimi i rituksimabit.⁵²

Autoantittrupat anti- AT_1 mund të rrisin stresin oksidativ përmes stimulimit të NADPH, një enzimë e rregulluar në mënyrë strikte në sintezën e specieve reaktive të oksigjenit (ROS),⁵³ dhe gjithashtu, të stimulojnë faktorin indor të çliruar nga monocitet dhe qelizat e muskujve të lëmuar të vaskulaturës, si dhe PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) të çliruar nga qelizat mezangiale dhe trofoblaste. Të marra së bashku, këto veprime mund të rrisin prodhimin e trombinës, të përkeqësojnë fibrinolizën dhe si pasojë, të rrisin depozitimin e fibrinës.

Një tjetër gjetje interesante është se reduktimi i presionit të perfuzionit uterin tek minjtë nxit prodhimin e autoantittrupave anti- AT_1 , sFLT-1, TNF dhe endotelin-1, si dhe hipertension dhe proteinuri. Në mënyrë të ngjashme, administrimi i TNF, IL-6 ose IL-17 në minjtë shtatzënë rezultoi në hipertension, stres oksidativ placentar dhe shtim të aktivitetit të receptorit AT_1 , efekte të cilat mund të anulohen nga bllokada AT_1 .^{54, 55} Për më tepër, autoantittrupat anti- AT_1 stimulojnë depozitimin e komplementit C3 në placentën dhe veshkën e minjve shtatzënë, ndërsa trajtimi me antagonistë të receptorit të fraksionit C3a të komplementit frenon rritjen e nxitur nga autoantittrupat të sFLT-1, formimin e vogël të placentës dhe IUGR-në.⁵⁶ Këto gjetje sugjerojnë se autoantittrupat anti- AT_1 ndërmjetësojnë hipertensionin gjatë shtatzënisë përmes aktivizimit të faktorit C3 të komplementit dhe prodhimit të faktorëve antiangiogjenikë.⁵⁶ Megjithatë, vlen të përmendet se endotelioza kapilare glomerulare, një karakteristikë e lezimeve renale të preeklampsisë, nuk është gjetur në modelet preeklamptike të minjve me ulje të presionit të perfuzionit uterin.⁵⁴

Deri tani, mekanizmi që çon në krijimin e AT_1 -AA në preeklampsi mbetet akoma i panjohur. Për më tepër, mbetet akoma të pazgjidhura disa probleme përpara se t'i atribuohet një rol patogjenetik AT_1 -AA në preeklampsi. Së pari, fakti që incidenca e preeklampsisë është më e lartë në shtatzëninë e parë dhe nuk përkeqësohet në shtatzënitë e tjera, është në kundërshtim me një bazë autoimune të kësaj sëmundjeje. Së dyti, AT_1 -AA nuk është specifik për preeklampsinë apo shtatzëninë. Ai ndeshet gjithashtu në pacientët me flakje të graftit dhe hipertension të përsheptuar.^{57, 58} Për më tepër, nivelet e aldosteronit, i cili është distalisht në lidhje me angiotenzinën II, ndryshon nga sa mund të pritej, janë të ulura në preeklampsi.⁵⁹

Disbalanca e faktorëve angiogjenikë në fiziopatologjinë e preeklampsisë

Angiogjeneza, formimi i enëve të reja të gjakut nga ato pre-ekzistuese, është esenciale për një shtatzëni të suksesshme.⁶⁰ Angiogjeneza defektive në patogjenezën e preeklampsisë është e lidhur me një disbalancë ndërmjet faktorëve proangiogjenikë, si faktori i rritjes endoteliale vaskulare (VEGF), faktori i rritjes placentare (PLGF) dhe faktori i rritjes transformues- β (TGF- β), si dhe faktorëve antiangiogjenikë, si sFLT-1 (soluble Fms-like tyrosine kinase-1) dhe sENG (soluble endoglin).⁶

Eksperimentet sugjerojnë se sFLT-1 dhe sENG neutralizojnë ligandët e tyre, duke vepruar si agjentë antiangiogjenikë – si bevacizumab, një antitrop monoklonal që targeton faktorin e rritjes endoteliale vaskulare (VEGF) – dhe ulin përqendrimet në qarkullim të VEGF, PLGF dhe TGF- β , gjë që e zhvendos ekuilibrin angiogjenik drejt antiangiogjenezës, duke çuar në dëmtim endotelial, si dhe hipertension e proteinuri, respektivisht në 67% dhe 63% të pacientëve.^{61, 62}

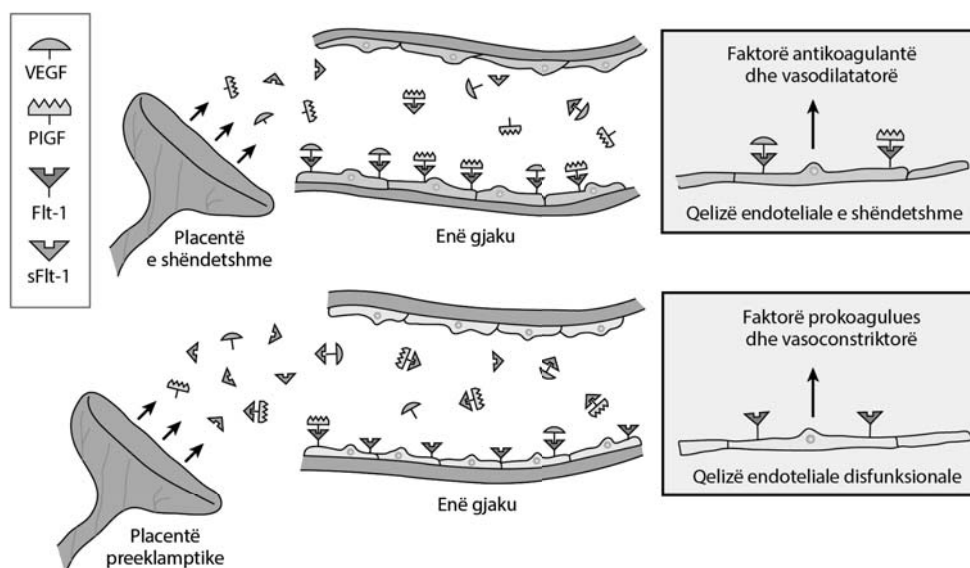


Fig 4: sFlt-1 dhe sEng shkaktajnë disfunktion endotelial duke antagonizuar sinjalet nga VEGF-ja dhe TGF- β 1⁹

Është raportuar se trajtimi me bevacizumab shkakton një sindrom fulminant të ngjashëm me preeklampsinë tek pacientët jo-shtatzënë, i cili karakterizohet nga hipertensioni, proteinuria, sindromë e ngjashme me HELLP, konvulsione dhe pamje karakteristike në imazherinë e trurit, gjë që tregon se frenimi i sinjalit të VEGF-së është i mjaftueshëm për të imituar preeklampsinë në këta pacientë.⁶³

Nivelet e matura të mRNA-së së sVEGFR-1 (soluble VEGF receptor-1, i njohur ndryshe edhe si sFLT-1) ishin më të larta tek placentat e pacientëve me preeklampsia sesa tek gratë shtatzëna të shëndetshme.⁶⁵ Shumë nga manifestimet e preeklampsisë janë parë se induktohen nga frenimi jatrogjenik i VEGF-së tek njerëzit, duke mbështetur konceptin se sFLT-1 ka rolin e vet në patogjenezën e preeklampsisë.⁶⁴⁻⁶⁶ Serumet e grave me preeklampsia kanë treguar efekte antiangiogjenike në provat e formimit të tubit endotelial (të përdorura si test i angiogjenezës). Këto efekte mund të kundërshtohen nga shtimi i VEGF-së dhe PlGF-së. Në kafshët shtatzëna nivelet e larta të sFLT-1 induktuan hipertension, proteinuri dhe endoteliozë kapilare glomerulare.⁶⁴ Faktorë

Ekstraktet e bimës kudzu (*pueraria officinalis*) dhe derivati gjysmë sintetik i saj cv 10216, si terapia më e re klinike konkurruese e disulfiramit në procesin e lënies dhe abstinencës nga alkooli

Faktorë të ndryshëm rreziku për preeklampsi shoqërohen me rritje të niveleve plazmatike të sFLT-1 (si histori preeklampsie, nuliparitët, shtatzënitë me shumë fetuse, diabet, hipertension kronik dhe hipertension gestacional).⁶⁷⁻⁷¹

Te pacientët me preeklampsi, nivelet e sFLT-1 në mostrat plazmatike nga venat uterine janë në mënyrë të konsiderueshme më të larta sesa në mostrat nga vena antekubitale, por jo tek gratë shtatzëna normale. Përqendrimet plazmatike amtare të sFLT-1 rriten përpara diagnozës klinike të preeklampsisë^{65, 72-74} dhe ulen në mënyrë të theksuar pas lindjes;⁶⁴ nivelet plazmatike amtare të sFLT-1 rriten në përpjesëtim të drejtë me gravitetin e sëmundjes, si dhe janë më të larta në fazat e hershme sesa të vonshme të preeklampsisë.^{65, 75} Burimi kryesor i niveleve plazmatike të rritura të sFLT-1 përbëhet nga disa izoforma të ndryshme. Disa nga këto izoforma janë mbizotëruese në placentën dhe serumin e grave me preeklampsi.⁷⁶ Reduktimi i fluksit të gjakut uteroplacental,^{77, 78} dëmtimi i pemës viloze, shkëputja e faktorëve antiangiogjenik nga sinciotrofoblasti,⁷⁹ stresi oksidativ,⁸⁰ autoantitruapat anti-AT₁,⁴⁸ citokinat proinflamatore,⁴⁶ trombina e shtuar⁸¹ dhe hipoksia,⁸² janë propozuar të gjitha si përgjegjëse për rritjen e peshës së krahut antiangiogjenik në preeklampsi. (**Figura 4**)

Roli i sVEGFR-1 (sFLT-1) në hipertension dhe proteinuri

sFLT-1, e cila është një formë e tretshme proteine receptor e faktorit të rritjes endoteliale vaskulare (VEGF), ushtron efekte antiangiogjenike duke u lidhur me/dhe frenuar aktivitetin biologjik të VEGF-së dhe PlGF-së qarkulluese.⁸³ VEGF-ja është e rëndësishme për ruajtjen e funksionit të qelizave endoteliale, veçanërisht tek endoteli i fenestruar, i cili gjendet në tru, mëlçi dhe glomerula.⁸⁴ Rritja e disponueshmërisë së sFLT-1 në preeklampsi, gjithashtu mund të kundërshtojë efektet enëzgjëruese të oksidit nitrik, gjë që çon në hipertension.⁸⁵ Në të vërtetë, nivelet plazmatike të nitriteve dhe sFLT-1 shkojnë në përpjesëtim të zhdrejtë në preeklampsi.⁸⁶ Efekti neto i rritjes së prodhimit të sFLT-1 është rritja e tonusit vaskular amtar, i cili mban perfuzionin uterin. Për më tepër, sFLT-1 mund të antagonizojë efektet e VEGF-së, dhe si pasojë, të rrisë ndjeshmërinë ndaj faktorëve proinflamatorë (si TNF) të qelizave endoteliale. Këto gjetje sugjerojnë mundësinë e efekteve sinergjike ndërmjet një faktori antiangiogjenik dhe një citokine proinflamatore.⁸⁷ Për më tepër, sFLT-1 mund të indukojë proteinuri, duke bllokuar efektet e VEGF-së. Minjtë me delecion të *Vegfa* në podocyte, zhvillojnë endoteliozë kapilare glomerulare: lezionet renale që vërehen në preeklampsi.⁸⁸ Në të kundërt, mbi-shprehja e VEGF-së te podocitet çon në sëmundje renale terminale, gjë që tregon se shprehja e përshtatshme e VEGF-së është thelbësore për të ruajtur një funksion glomerular.⁸⁸ Gjithashtu, gratë që zhvilluan preeklampsi në tremestrin e dytë (java e 25-28 e shtatzënisë) dhe tek ato në kohën kur u diagnostikua preeklampsia, kishin një numër më të lartë podocitësh për miligram kreatininë në urinë.⁸⁹ Në një studim tjetër, numri i podociteve urinare për mililitër urinë korrelohet me proteinën urinare totale, presionin sistolik dhe diastolik dhe ishte në përpjesëtim të zhdrejtë si me PlGF-në e lirë, ashtu edhe me raportin PlGF/sVEGFR-1 në kohën e diagnozës së preeklampsisë.^{89, 90} Këto vëzhgime e përforcojnë faktin që disbalanca ndërmjet faktorëve antiangiogjenikë dhe angiogjenikë, si dhe dëmtimi i podociteve, kanë një rol në zhvillimin e tipareve klinike të preeklampsisë.

Manifestimet renale të preeklampsisë

Edema patologjike e qelizave endoteliale glomerulare në preeklampsi njihet me termin *endotelioza glomerulare*. Dëmtimi primar është specifik për qelizat endoteliale. Glomerulat janë të zmadhuara

dhe të fryra, kryesisht si pasojë e hipertrofisë së qelizave endoteliale, e cila bllokon lumenet kapilare, duke dhënë një pamje të glomerulave pa gjak.⁹¹ Në brendësi dhe poshtë qelizave endoteliale gjenden depozita fibrinogjeni dhe fibrine, dhe mikroskopia elektronike tregon vakuolizim dhe humbje të fenestrave endoteliale glomerulare.⁹² Këmbëzat e podociteve janë të paprekura në fazat e hershme të sëmundjes, një gjetje që shihet jo rrallë në sëmundjet e tjera nefrotike. Gjithashtu, janë përshkruar ndryshime në arteriolën aferente, përfshirë atrofinë e makula densa dhe hiperplazinë e aparatit jukstaglomerular.⁹³ Edhe pse më parë konsiderohej patognomonike për preeklampsinë, studime të fundit kanë treguar se endotelioza e lehtë glomerulare ndodh gjithashtu edhe në shtatzëninë pa preeklampsia, veçanërisht në hipertensionin gestacional. Kjo sugjeron se disfunksioni endotelial i preeklampsisë mund të jetë në fakt një ekzagjerim i proceseve të pranishme në shtatzënitë normale.⁹⁴ Filtracioni glomerular (GFR) dhe fluksi renal i gjakut janë të ulur në preeklampsia krahasuar me shtatzëninë normale, i pari më shumë se i dyti, duke çuar në një reduktim me 25% të fraksionit të filtrimit. GFR ulet si pasojë e rënies së fluksit renal të gjakut dhe e uljes së koeficientit të ultrafiltrimit (Kf), që i atribuohet endoteliozës në kapilarin glomerular. Fluksi renal i gjakut ulet si rezultat i rezistencës së lartë vaskulare, kryesisht si pasojë e rezistencës arteriolare aferente. Edhe pse në shtatzëni mund të ndodhë insuficienca renale akute, zakonisht proteinuria (me sediment urinar normal) dhe retensioni sodik e hidrik janë të vetmet manifestime renale të sëmundjes. Meqenëse GFR rritet në shtatzëni, nivelet serike të kreatininsë mund të duken akoma normale në preeklampsia. Proteinuria zakonisht është joselektive dhe mund të shfaqet në fazat e vonshme të shtatzënisë. Etiologjia e proteinurisë është e paqartë, sepse podocitet janë zakonisht intakte. Ka përkeqësim të ekskretimit të natriumit dhe acidit urik, ky i fundit më vonë krijon hiperuriceminë, një markues i rëndësishëm i preeklampsisë. Në dallim me shtatzëninë normale, preeklampsia shpesh shoqërohet me hipokalciumi.^{6,8}

Trajtimi dhe terapitë e reja për preeklampsinë

Trajtimi përfundimtar i preeklampsisë është lindja e fetusit bashkë me placentën. Vendimmarrja është e lehtë kur fetusit është i maturuar mjaftueshëm për të mbijetuar. Kur fetusit është imatur, janë të rëndësishme monitorimi i kujdesshëm i fetusit dhe i nënës, trajtimi i hipertensionit dhe parandalimi i konvulsioneve amtare me magnezium. Infuzioni i vazhdueshëm i magneziumit duhet të përdoret me kujdes tek të sëmurët me veshka, duke i monitoruar shpesh nivelet serike të magneziumit. Të dhënat për përdorimin me dozë të ulët të aspirinës janë kontradiktore, edhe pse një metaanalizë e fundit sugjeron një ulje me 17% të rrezikut për preeklampsia gjatë trajtimit me agjentë antitrombocitarë, kryesisht të përbërë nga aspirina me dozë të ulët; reduktimi i rrezikut ishte më i dukshëm në grupin me rrezik të lartë. Instituti Kombëtar i Shëndetit dhe Ekselencës Klinike të Mbretërisë së Bashkuar, në linjat guidë të 2010, rekomandon përdorimin e 75 mg aspirinës në ditë për gratë me rrezik të moderuar në të lartë për preeklampsia nga java e 12 e shtatzënisë deri në lindje. Të dhënat mbi rolin e kalciumit në parandalimin e preeklampsisë nuk janë bindëse.¹

Heqja ekstrakorporale e sFLT-1 (Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1)

Zhvillimet e fundit në sqarimin e fiziopatologjisë së preeklampsisë kanë zbuluar targete të reja potenciale. Interferimi me sFLT1 apo efektet që nxit ky i fundit, mund të lehtësojnë disfunksionin endotelial të preeklampsisë, duke lejuar që lindja të shtyhet më vonë pa ndërlikime. Aktualisht po planifikohen studimet të fazës I, që përdorin VEGF-121 rekombinant në menaxhimin e

Ekstraktet e bimës kudzu (*pueraria officinalis*) dhe derivati gjysmë sintetik i saj cv 10216, si terapia më e re klinike konkurruese e disulfiramit në procesin e lënies dhe abstinencës nga alkooli

preeklampsisë së rëndë. Statinat janë propozuar si agjentë terapeutikë potencialë për trajtimin e preeklampsisë përmes efekteve të tyre mbi aktivitetin e hem oksigjenazës-1 (HO1) dhe uljes së prodhimit të sFLT1. Megjithatë, duhet të theksohet se këto sugjerime vinë nga studime tek kafshët dhe përdorimi i statinave në shtatzëninë normale aktualisht është i kundërlinduar, si pasojë e efekteve potenciale teratogjenike që mund të kenë. Gjithashtu, janë duke u bërë studime, të cilat janë në fazat e para, mbi përdorimin dhe sigurinë e relaksinës.⁸ Nuk ekzistojnë terapi të targetuara, të cilat të stabilizojnë manifestimet klinike dhe të zgjasin shtatzëninë në preeklampsia. Zhvillime të reja sugjerojnë se nivelet e larta të sFLT-1 mund të kontribuojnë në patogjenezën e preeklampsisë. Terapitë të cilat targetojnë sFLT-1 qarkullues, mund t'i lehtësojnë shenjat dhe simptomat e preeklampsisë dhe potencialisht të zgjasin shtatzëninë tek gratë që paraqiten me preeklampsia shumë të hershme (përpara javës së 32 të shtatzënisë). Sfida në shtatzëni është të administrohet një terapi efektive, e cila do të ishte e sigurtë si për nënën, ashtu edhe për bebin. Ndryshe nga administrimi i një agjenti tek nëna, heqja ekstrakorporale e sFLT-1 duke përdorur kolonat adsorbuese selektive, do të krijonte një gradient përqendrimi dhe do të përforconte heqjen e tij nga qarkullimi amtar dhe kjo lloj forme afereze terapeutike do të ishte e sigurt. Kërkuesit kanë gjetur se ulja e nivelit të sFLT-1 qarkullues mund të zgjasë shtatzëninë tek gratë me forma shumë të hershme të preeklampsisë. Terapitë u toleruan mirë si nga nëna, ashtu edhe nga bebi. Megjithatë, kërkohen studime të tjera klinike për të përcaktuar nëse kjo lloj ndërhyrje mund të zgjasë në mënyrë të sigurt shtatzëninë tek gratë me preeklampsia në faza shumë të hershme.⁹⁵

Metformina si një parandalim dhe trajtim për preeklampsinë

Disa kërkues kanë gjetur se një bar i lirë, tashmë i përdorur për trajtimin e diabetit, mund të bllokojë çlirimin e toksinave nga placenta kur është e pranishme preeklampsia. Ky bar, i quajtur metforminë, ka potencialin të parandalojë ose trajtojë preeklampsinë, si dhe është i sigurt në shtatzëni. Metformina, gjithashtu, është raportuar se frenon HIF-1 α (faktori i induktuar nga hipoksia 1 α) duke reduktuar aktivitetin e sistemit transportues të elektroneve në mitokondrie, i cili është i mbi-aktivizuar në placentat preeklampitike. Meqë mitokondritë duket se rregullojnë pozitivisht sekretimin e sFLT-1 dhe sENG, është hipotetizuar se placentat preeklampitike mund të kenë një aktivitet të rritur të sistemit të transportit të elektroneve. Metformina reduktoi sekretimin e sFLT-1 dhe sENG në indet humane, me shumë gjasa, duke frenuar sistemin e transportit të elektroneve në mitokondri.⁹⁶ Metformina redukton shprehjen e VCAM-1 në qelizat endoteliale. Disfunksioni endotelial shoqërohet me rritje të shprehjes së VCAM-1 në endotel. VCAM-1 është një molekulë adezioni e cila shprehet në sipërfaqen luminale të enëve të gjakut dhe luan një rol të rëndësishëm në rekrutimin e qelizave në qarkullim duke përforcuar inflamacionin. Preeklampsia gjithashtu shoqërohet me rritje të TNF- α qarkulluese, e cila është një citokinë proinflamatore që rrit shprehjen e VCAM-1.⁹⁷⁻⁹⁹ Administrimi i metforminës e uli në mënyrë të konsiderueshme shprehjen e VCAM-1 të induktuar nga TNF α , gjë që sugjeron se ajo mund të pakësojë disfunkcionin endotelial.⁹⁶ Në përfundim, metformina reduktoi disfunkcionin endotelial, rriti vazodilatacionin në arteriet omentale, induktoi angiogjenezën dhe gjithashtu, duket se shëron enët e dëmtuara të gjakut.⁹⁶ Pra, metformina mund të jetë një parandalues i ri ose terapeutik për preeklampsinë dhe ka potencial të reduktojë sëmundjen që godet shumë gra shtatzëna çdo vit nëpër botë, duke sjellë lindjen e shumë bebeve premature.

Referencat

1. *National Kidney Foundation's primer on kidney diseases*/[edited by] Scott J. Gilbert, Daniel E. Weiner; associate editors, Debbie S. Gipson, Mark A. Perazella, Marcello Tonelli. -- Sixth edition (2014); p: 430.
2. Thomas M. Coffman et al. *Schrier's Diseases of the Kidney*, 9th ed. (2015), p:1697-1700.
3. Jebbink J, Wolters A, Fernando F, et al. Molecular genetics of preeclampsia and HELLP syndrome: A review. *Biochim Biophys Acta*. 2012. Available at: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.08.004>>.
4. Pettit F, Brown MA. The management of preeclampsia: What we think we know. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012; 160:6-12.
5. Bhattacharya S, Campbell DM, Smith NC. Preeclampsia in the second pregnancy: Does previous outcome matter? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009; 144:130-134.
6. RJ. Johnson, J. Feehally, J. Floege. *Comprehensive Clinical Nephrology* 5th ed. 2014; p: 506-521.
7. Conde-Agudelo A, Althabe F, Belizan JM, Kafury-Goeta AC. Cigarette smoking during pregnancy and risk of preeclampsia: A systemic review. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 181:1026-1035.
8. Maarten W. Taal et al. *Brenner and Rector's The Kidney*, 9th Edition. p:1795-1808.
9. F. Gary Cunningham, MD, Kenneth J. Leveno, MD, Steven L. Bloom, MD, Catherine Y. Spong, MD, Jodi S. Dashe, MD, Barbara L. Hoffman, MD, Brian M. Casey, MD, Jeanne S. Sheffield, MD. *Williams Obstetrics 24/E 24th Edition*. 2014; p: 731, 732.
10. <http://www.rcdrg.sgul.ac.uk/research/trophoblasts>
11. Pijnenborg R, Anthony J, Davey DA, et al. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1991; 98:648-655.
12. Brosens, I., Robertson, W. B. & Dixon, H. G. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J. Pathol. Bacteriol*. 93, 569–579 (1967).
13. Zhou, Y., Damsky, C. H. & Fisher, S. J. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J. Clin. Invest*. 99, 2152–2164 (1997).
14. Zhou Y., Damsky C. H., Fisher S. J. (1997). Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest*. 99:2152–2164.
15. Hertig, A. T. Vascular pathology in hypertensive albuminuric toxemias of pregnancy. *Clinics* 4, 1011–1015 (1945).
16. Robertson, W. B., Brosens, I. & Dixon, H. G. The pathological response of the vessels of the placental bed to hypertensive pregnancy. *J. Pathol. Bacteriol*. 93, 581–592 (1967).
17. Labarrere, C. A. Acute atherosclerosis. A histopathological hallmark of immune aggression? *Placenta* 9, 95–108 (1988).
18. Staff, A. C., Dechend, R. & Redman, C. W. Review: Preeclampsia, acute atherosclerosis of the spiral arteries and future cardiovascular disease: two new hypotheses. *Placenta* 34 (Suppl.), S73–S78 (2013).
19. Young, J. The aetiology of eclampsia and albuminuria and their relation to accidental haemorrhage: (an anatomical and experimental investigation.). *Proc. R. Soc. Med*. 7, 307–348 (1914).
20. Nelson DB, Ziadie MS, McIntire DD, et al: Placental pathology suggesting that preeclampsia is more than one disease. *Am J Obstet Gynecol* 210:66.e1, 2014.
21. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, et al: The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep

Ekstraktet e bimës kudzu (*pueraria officinalis*) dhe derivati gjysmë sintetik i saj cv 10216, si terapia më e re klinike konkurruese e disulfiramit në procesin e lënies dhe abstinencës nga alkooli

- placentation. *Am J Obstet Gynecol* 204(3):193, 2011.
22. Staff AC, Sibai BM, Cunningham FG: Prevention of preeclampsia and eclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. Amsterdam, Academic Press, 2014.
 23. Tinnakorn Chaiworapongsa, Piya Chaemsathong, Lami Yeo & Roberto Romero. Preeclampsia part 1: current understanding of its Pathophysiology. *Nature Reviews Nephrology*. 2014; 10, 466–480.
 24. Kublickiene K.R., Cockell A.P., Nisell H., Poston L. (1997) Role of nitric oxide in the regulation of vascular tone in pressurized and perfused resistance myometrial arteries from term pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 177:1263–1269.
 25. Cockell A.P., Poston L. (1997) Flow-mediated vasodilatation is enhanced in normal pregnancy but reduced in preeclampsia. *Hypertension* 30:247–251.
 26. Kublickiene KR, Lindblom B, Kruger K, Nisell H. Preeclampsia: evidence for impaired shear stress-mediated NO release in uterine circulation. *Am J Obstet Gynecol* 2000; In press.
 27. Burton, G. J., Hempstock, J. & Jauniaux, E. Nutrition of the human fetus during the first trimester—a review. *Placenta* 22 (Suppl. A), S70–S77 (2001).
 28. Genbacev, O., Joslin, R., Damsky, C. H., Polliotti, B. M. & Fisher, S. J. Hypoxia alters early gestation human cytotrophoblast differentiation/invasion *in vitro* and models the placental defects that occur in preeclampsia. *J. Clin. Invest.* 97, 540–550 (1996).
 29. Reshef Tal. The Role of Hypoxia and Hypoxia-Inducible Factor-1Alpha in Preeclampsia Pathogenesis. *Biology of Reproduction*, December 1, 2012 vol. 87 no. 6 134.
 30. Caniggia I, Mostachfi H, Winter J, Gassmann M, Lye SJ, Kuliszewski M, Post M. Hypoxia-inducible factor-1 mediates the biological effects of oxygen on human trophoblast differentiation through TGFbeta(3). *J Clin Invest* 2000; 105(5):577 587.
 31. Caniggia I, Grisaru-Gravnosky S, Kuliszewsky M, Post M, Lye SJ. Inhibition of TGF-beta 3 restores the invasive capability of extravillous trophoblasts in preeclamptic pregnancies. *J Clin Invest* 1999; 103(12):1641 1650.
 32. Nevo O, Soleymanlou N, Wu Y, Xu J, Kingdom J, Many A, Zamudio S, Caniggia I. Increased expression of sFlt-1 in in vivo and in vitro models of human placental hypoxia is mediated by HIF-1. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 291(4):R1085 R1093.
 33. Sanchez-Elsner T, Botella LM, Velasco B, Langa C, Bernabeu C. Endoglin expression is regulated by transcriptional cooperation between the hypoxia and transforming growth factor-beta pathways. *J Biol Chem* 2002; 277(46):43799 43808.
 34. Yinon Y, Nevo O, Xu J, Many A, Rolfo A, Todros T, Post M, Caniggia I. Severe intrauterine growth restriction pregnancies have increased placental endoglin levels: hypoxic regulation via transforming growth factor-beta 3. *Am J Pathol* 2008; 172(1):77 85.
 35. Tal R, Shaish A, Barshack I, Polak-Charcon S, Afek A, Volkov A, Feldman B, Avivi C, Harats D. Effects of hypoxia-inducible factor-1alpha overexpression in pregnant mice: possible implications for preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Pathol* 2010; 177(6):2950 2962.
 36. Kanasaki, K. *et al.* Deficiency in catechol-O-methyltransferase and 2-methoxyoestradiol is associated with preeclampsia. *Nature* 453, 1117–1121 (2008).
 37. Kanasaki K, Palmsten K, Sugimoto H, Ahmad S, Hamano Y, Xie L, Parry S, Augustin HG, Gattone VH, Folkman

- J, Strauss JF, Kalluri R. Deficiency in catechol-O-methyltransferase and 2-methoxyestradiol is associated with preeclampsia. *Nature* 2008; 453(7198):1117–1121.
38. Lee SB, Wong AP, Kanasaki K, Xu Y, Shenoy VK, McElrath TF, Whitesides GM, Kalluri R. Preeclampsia: 2-methoxyestradiol induces cytotrophoblast invasion and vascular development specifically under hypoxic conditions. *Am J Pathol* 2010; 176(2):710–720.
 39. Gant, N. F., Chand, S., Whalley, P. J. & MacDonald, P. C. The nature of pressor responsiveness to angiotensin II in human pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 43, 854 (1974).
 40. Dechend, R., Luft, F. C. & Lindheimer, M. in *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy* (eds Lindheimer, M. D., Roberts, J. M. & Cunningham, G. C.) 287–296 (Elsevier, 2009).
 41. Brown MA, Zammit VC, Mitro DA, Whitworth JA. Renin-aldosterone relationships in pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens* 1992; 5(6 pt 1):366–371.
 42. Blumenfeld JD, Laragh JH. Management of hypertensive crises: the scientific basis for treatment decisions. *Am J Hypertens* 2001; 14(11 pt 1):1154–1167.
 43. Gant NF, Daley GL, Chand S, Whalley PJ, MacDonald PC. A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest* 1973; 52(11):2682–2689.
 44. Xia Y, Wen H, Bobst S, Day MC, Kellems RE. Maternal autoantibodies from preeclamptic patients activate angiotensin receptors on human trophoblast cells. *J Soc Gynecol Invest* 2003; 10(2):82–93.
 45. Wallukat G, Homuth V, Fischer T, Lindschau C, Horstkamp B, Jupner A, Baur E, Nissen E, Vetter K, Neichel D, Dudanhausen JW, Haller H, et al. Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT1 receptor. *J Clin Invest* 1999; 103(7):945–952.
 46. Parrish, M. R. *et al.* The effect of immune factors, tumor necrosis factor- α , and agonistic autoantibodies to the angiotensin II type I receptor on soluble fms-like tyrosine-1 and soluble endoglin production in response to hypertension during pregnancy. *Am. J. Hypertens.* 23, 911–916 (2010).
 47. Thway TM, Shlykov SG, Day MC, Sanborn BM, Gilstrap LC III, Xia Y, Kellems RE. Antibodies from preeclamptic patients stimulate increased intracellular Ca^{2+} mobilization through angiotensin receptor activation. *Circulation* 2004; 110(12):1612–1619.
 48. Zhou CC, Zhang Y, Irani RA, Zhang H, Mi T, Popek EJ, Hicks MJ, Ramin SM, Kellems RE, Xia Y. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce preeclampsia in pregnant mice. *Nat Med* 2008; 14(8):855–862.
 49. Siddiqui AH, Irani RA, Blackwell SC, Ramin SM, Kellems RE, Xia Y. Angiotensin receptor agonistic autoantibody is highly prevalent in preeclampsia: correlation with disease severity. *Hypertension* 2010; 55(2):386–393.
 50. Zhou CC, Ahmad S, Mi T, Xia L, Abbasi S, Hewett PW, Sun C, Ahmed A, Kellems RE, Xia Y. Angiotensin II induces soluble fms-like tyrosine kinase-1 release via calcineurin signaling pathway in pregnancy. *Circ Res* 2007; 100(1):88–95.
 51. Herse, F. & LaMarca, B. Angiotensin II type 1 receptor autoantibody (AT1-AA)-mediated pregnancy hypertension. *Am. J. Reprod. Immunol.* 69, 413–418 (2013).
 52. Novotny, S. R. *et al.* Activating autoantibodies to the angiotensin II type I receptor play an important role in mediating hypertension in response to adoptive transfer of CD4⁺ T lymphocytes from placental ischemic rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 302, R1197–1201 (2012).
 53. Xia, Y. & Kellems, R. E. Angiotensin

Ekstraktet e bimës kudzu (*pueraria officinalis*) dhe derivati gjysmë sintetik i saj cv 10216, si terapia më e re klinike konkurruese e disulfiramit në procesin e lënies dhe abstinencës nga alkooli

- receptor agonistic autoantibodies and hypertension: preeclampsia and beyond. *Circ. Res.* 113, 78–87 (2013).
54. Li, J., LaMarca, B. & Reckelhoff, J. F. A model of preeclampsia in rats: the reduced uterine perfusion pressure (RUPP) model. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 303, H1–H8 (2012).
 55. Dhillon, P. *et al.* IL-17-mediated oxidative stress is an important stimulator of AT1-AA and hypertension during pregnancy. *Am. J. Physiol. Regul. Integr Comp. Physiol.* 303, R353–R358 (2012).
 56. Girardi, G., Yarin, D., Thurman, J. M., Holers, V. M. & Salmon, J. E. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction. *J. Exp. Med.* 203, 2165–2175 (2006).
 57. Fu ML, Herlitz H, Schulze W, Wallukat G, Micke P, Eftekhari P, Sjogren KG, Hjalmarson A, Muller-Esterl W, Hoebeke J. Autoantibodies against the angiotensin receptor (AT1) in patients with hypertension. *J Hypertens* 2000; 18(7):945 953.
 58. Dragun D, Muller DN, Brasen JH, Fritsche L, Nieminen-Kelha M, Dechend R, Kintscher U, Rudolph B, Hoebeke J, Eckert D, Mazak I, Plehm R, *et al.* Angiotensin II type 1-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection. *N Engl J Med* 2005; 352(6):558 569.
 59. Langer B, Grima M, Coquard C, Bader AM, Schlaeder G, Imbs JL. Plasma active renin, angiotensin I, and angiotensin II during pregnancy and in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1998; 91(2):196 202.
 60. Ferrara, N. *et al.* Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature* 380, 439–442 (1996).
 61. Yang, J. C. *et al.* A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N. Engl. J. Med.* 349, 427–434 (2003).
 62. Gressett SM, Shah SR. Intricacies of bevacizumab-induced toxicities and their management. *Ann Pharmacother* 2009; 43(3):490 501.
 63. Cross SN, Ratner E, Rutherford TJ, Schwartz PE, Norwitz ER. Bevacizumab-mediated interference with VEGF signaling is sufficient to induce a preeclampsia-like syndrome in nonpregnant women. *Rev Obstet Gynecol* 2012; 5(1):2 8.
 64. Maynard, S. E. *et al.* Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J. Clin. Invest.* 111, 649–658 (2003).
 65. Levine, R. J. *et al.* Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 350, 672–683 (2004).
 66. Chaiworapongsa, T. *et al.* Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. Young Investigator Award. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 190, 1541–1550 (2004).
 67. Maynard, S. E. *et al.* Gestational angiogenic biomarker patterns in high risk preeclampsia groups. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 53, e1–e9 (2013).
 68. Wolf, M. *et al.* Circulating levels of the antiangiogenic marker sFLT-1 are increased in first versus second pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 193, 16–22 (2005).
 69. Bdolah, Y. *et al.* Twin pregnancy and the risk of preeclampsia: bigger placenta or relative ischemia? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 198, 428.e1–428.e6 (2008).
 70. Cohen, A. *et al.* Circulating levels of the antiangiogenic marker soluble FMS-like tyrosine kinase 1 are elevated in women with pregestational diabetes and preeclampsia: angiogenic markers in preeclampsia and preexisting diabetes. *Diabetes Care* 30, 375–377 (2007).
 71. Levine, R. J. *et al.* Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in

- preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 355, 992–1005 (2006).
72. Chaiworapongsa, T. *et al.* Plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated prior to the clinical diagnosis of preeclampsia. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 17, 3–18 (2005).
 73. Widmer, M. *et al.* Mapping the theories of preeclampsia and the role of angiogenic factors: a systematic review. *Obstet. Gynecol.* 109, 168–180 (2007).
 74. Romero, R. *et al.* A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 21, 9–23 (2008).
 75. Chaiworapongsa, T. *et al.* Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. Young Investigator Award. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 190, 1541–1550 (2004).
 76. Sela, S. *et al.* A novel human-specific soluble vascular endothelial growth factor receptor 1: cell-type-specific splicing and implications to vascular endothelial growth factor homeostasis and preeclampsia. *Circ. Res.* 102, 1566–1574 (2008).
 77. Gilbert, J. S., Babcock, S. A. & Granger, J. P. Hypertension produced by reduced uterine perfusion in pregnant rats is associated with increased soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression. *Hypertension* 50, 1142–1147 (2007).
 78. Makris, A. *et al.* Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney Int.* 71, 977–984 (2007).
 79. Rajakumar, A. *et al.* Transcriptionally active syncytial aggregates in the maternal circulation may contribute to circulating soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Hypertension* 59, 256–264 (2012).
 80. Zhao, H., Wong, R. J., Kalish, F. S., Nayak, N. R. & Stevenson, D. K. Effect of heme oxygenase-1 deficiency on placental development. *Placenta* 30, 861–868 (2009).
 81. Lockwood, C. J. *et al.* Thrombin regulates soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) expression in first trimester decidua: implications for preeclampsia. *Am. J. Pathol.* 170, 1398–1405 (2007).
 82. Nagamatsu, T. *et al.* Cytotrophoblasts up-regulate soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression under reduced oxygen: an implication for the placental vascular development and the pathophysiology of preeclampsia. *Endocrinology* 145, 4838–4845 (2004).
 83. Kendall, R. L. & Thomas, K. A. Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 90, 10705–10709 (1993).
 84. Esser, S. *et al.* Vascular endothelial growth factor induces endothelial fenestrations *in vitro*. *J. Cell Biol.* 140, 947–959 (1998).
 85. Maynard, S. E. *et al.* Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J. Clin. Invest.* 111, 649–658 (2003).
 86. Sandrim, V. C. *et al.* Nitric oxide formation is inversely related to serum levels of antiangiogenic factors soluble fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endogline in preeclampsia. *Hypertension* 52, 402–407 (2008).
 87. Cindrova-Davies, T., Sanders, D. A., Burton, G. J. & Charnock-Jones, D. S. Soluble FLT1 sensitizes endothelial cells to inflammatory cytokines by antagonizing VEGF receptor-mediated signalling. *Cardiovasc. Res.* 89, 671–679 (2011).
 88. Eremina, V. *et al.* Glomerular-specific

Ekstraktet e bimës kudzu (*pueraria officinalis*) dhe derivati gjysmë sintetik i saj cv 10216, si terapia më e re klinike konkurruese e disulfiramit në procesin e lënies dhe abstinencës nga alkooli

- alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J. Clin. Invest.* 111, 707–716 (2003).
89. Craici, I. M. *et al.* Podocyturia predates proteinuria and clinical features of preeclampsia: longitudinal prospective study. *Hypertension* 61, 1289–1296 (2013).
 90. Chen, G. *et al.* Effects of angiogenic factors, antagonists, and podocyte injury on development of proteinuria in preeclampsia. *Reprod. Sci.* 20, 579–588 (2013).
 91. Spargo BH, McCartney C, Winemiller R. Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy. *Arch Pathol.* 1959; 13:593-599.
 92. Lafayette RA, Malik T, Druzin M, *et al.* The dynamics of glomerular filtration after caesarean section. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10:1561-1565.
 93. Govan AD. Renal changes in eclampsia. *J Pathol Bacteriol.* 1954;67:311-322.
 94. Thadhani R, Kisner T, Hagmann H, Bossung V, Noack S, Schaarschmidt W, Jank A, Kribs A, Cornely OA, Kreyssig C, *et al.* 2011. Pilot study of extracorporeal removal of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Circulation* 124: 940–950.
 95. Strevens H, *et al.* Glomerular endotheliosis in normal pregnancy and pre-eclampsia. *BJOG.* 2003;110:831-836.
 96. Brownfoot FC, Hastie R, Hannan NJ, *et al.* Metformin as a prevention and treatment for preeclampsia: effects on soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin secretion and endothelial dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 2016.
 97. Austgulen, R., Lien, E., Vince, G., and Redman, C.W. Increased maternal plasma levels of soluble adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, E-selectin) in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997; 71: 53–58.
 98. Chaiworapongsa, T., Romero, R., Yoshimatsu, J. *et al.* Soluble adhesion molecule profile in normal pregnancy and preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002; 12: 19–27.
 99. Borzychowski, A.M., Sargent, I. L., and Redman, C.W. Inflammation and preeclampsia. *Semin Fetal Neonat Med.* 2006; 11: 309–316.