

REPUBLIKA E SHQIPËRISË  
UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË  
FAKULTETI I MJEKËSISË



UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

DISERTACION

I

PARAQITUR

NGA

**BASHKIM ISMAILI**

PËR MARRJEN E GRADËS

DOKTOR

TEMA

**Lidhja e nivelit të PLGF dhe dopplerit uterin në tremujorin e parë, me fetusin SGA apo IUGR**

Udhëheqës shkencor **Prof.Asc.Dr.Elona Demaliaj**

**2020**

REPUBLIKA E SHQIPËRISË  
UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË  
FAKULTETI I SHKENCAVE MJEKËSISË



UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

DISERTACION

I

PARAQITUR

NGA

**BASHKIM ISMAILI**

PËR MARJEN E GRADËS

DOKTOR

**Tema**

***Lidhja e nivelit të PLGF dhe dopplerit uterin në tremujorin e parë, me fetusin  
SGA apo IUGR***

Komisioni:

- |                                    |                |
|------------------------------------|----------------|
| <b>1.Prof.dr. Orion Gliozheni</b>  | <b>Kryetar</b> |
| <b>2.Prof.dr. Astrit Bimbashi</b>  | <b>Oponent</b> |
| <b>3.Prof.dr. Rubena Mojsiu</b>    | <b>Anëtar</b>  |
| <b>4.Prof.dr. Gjergj Theodhosi</b> | <b>Oponent</b> |
| <b>5.Prof.dr. Ermira Kola</b>      | <b>Anëtar</b>  |

**Udhëheqës shkencor Prof.Asc.Dr.Eliona Demaliaj**

**2020**

*Lidhja e nivelit të PlGF dhe dopplerit uterin në tremujorin e parë, me fetusin SGA apo IUGR*

**Dr.Bashkim Ismaili**

**IPSH Spitali Special Për Gjinekologji-Obstetrik“NënaTerezë” Çair - Shkup**

## PËRMBAJTJA

TITULLI	2
PËRMBAJTJA	3
LISTA E SHKURTESAVE	4
1. HYRJE	5
1.2. TË DHËNA BAZË	5
2. VLERËSIMI I PARAMETRAVE BIOMETRIK TE SHTATZËNAT DHE FETUSI ME FAKTORËT NDIKUES	17
3.METODAT E HERSHME DIAGNOSTIKE	23
3.1.PIGF	23
3.2.ECHO DOPPLER UTERIN	25
4. QËLLIMI	29
5. MATERIALI DHE METODAT	30
6. REZULTATET	31
6.1.Përpunimi statistikor i rezultateve	34
6 .2.Shpërndarja e të dhënave me PIGF	43
6.3.Shpërndarja e të dhënave me ECHO Doppler	44
6.4.Shpërndarja e të dhënave me PIGF dhe ECHO DOPPLER	45
7.DISKUTIMI	50
8.KONKLuzionET	55
9. REKOMANDIME	58
10.ABSTRAKT	60
11.ABSTRACT	64
12. LITERATURA	65

## **LISTA E SHKURTESAVE TË PËRDORURA**

PLGF-placental growth factor

SGA-small for gestational age

IUGR-intrauterin growth retardation

PE-pre-eclampsia

EPH-gestosis-edema, proteinuria, hipertension

CRP-proteina c reaktive

PPV-vlera pozitive prediktive (positive predictive value)

NPV-vlera negative prediktive (negative predictive value)

FIGO-International Federation of Gynecology and Obsterics

FGR-fetal growth retardation

PI- indeksi i pulsimit

UtA- arterie uterine

HCG- Hormone horigonadotrop placentar

HPL- Hormoni somatotrop laktogjen

E- Estrogjene

P- Progesteron

sFlt-soluble fms-like tyrosine kinase-1 (proteinë tirozin kinazë me efekt antiangiogenik)

NT- trashësia e tejdukshmërisë fetale

PP13-proteina placentare

ADAM12-metaloproteaza

PAPP-A- proteina plazmatike në serum e lidhur me shtatzëninë

PIH- hipertensioni i shkaktuar nga shtatzënia

CRL-gjatësia crown-rump

CHL- gjatësia crown-heel

## **1. HYRJE**

### **1.1. TË DHËNA BAZË PËR SHTATZËNINË**

Shtatzënia paraqet një gjendje shumë komplekse për gruan, në të gjitha aspektet si shëndetësore, emocionale, sociale, etj. Për nga kompleksiteti i saj jo rastësisht shtatzënia konsiderohet “gjendje tjetër”.

Çdo shtatzëni e bën komplekse ajo që “lufta” bëhet për dy jetë, e nënës dhe e fetusit të saj.

Për të realizuar një shtatzëni duhet të kombinohen disa faktorë si nga nëna ashtu dhe nga babai, por më e rëndësishmja është krijimi i kushteve të çiftëzimit.

Kalimi normal i spermatozoidit në qelizën veze tek femra nënkupton fekundim.

Kushtet për shtatzëni janë prezenca e qelizës veze dhe spermatozoidit, dhe mundësia e bashkimit të tyre.

Implantimi është aftësia për nidacion kur arrihet stadi i blastocistës, ndërsa procesi i implantimit në stadin e hershëm arrihet atëherë kur ka interreksion biokimik ndërmjet endometriumi dhe trofoblasteve embrionike. Shumica e shtatzënive dhe lindjet janë procese normale biologjike që rezultojnë me shëndet të plotë për nënat dhe foshnjat.

Ato që janë patologjike mund të rezultojnë me sëmundshmëri të konsiderueshme ose vdekshmëri të nënave dhe /ose perinatale.

Diagnostifikimi i gjendjes së shtatzënës dhe fetusit arrihet nëpërmjet disa metodave bashkëkohore klinike, biokimike, fizike dhe metodave elektronike për vendosjen e diagnozës së fetusit respektivisht fetoplacentare.

Faktor kyç i rritjes normale të fetusit është zhvillimi normal i placentës.

Normalisht zhvillimi i placentës në fazën e hershme pas implantimit të blastocistit përjeton një zhvillim të shpejtë të angiogjenezës dhe vaskulogjenezës, duke krijuar sintezën e substancave trofike dhe përshtatjen e dinamikës vaskulare të nënës shtatzënë nga java e 8-12 gestacionale.

Këto procese rezultojnë me ndryshime tipike fiziologjike që mund të vërehen te nëna, placenta dhe fetus.

Ky ndryshim përfshin rënie të ndjeshme të tensionit të gjakut arterial (MAP), zvogëlimin e rezistencës së qarkullimit të gjakut në arteriet uterine dhe umbilikusit dhe rritjen eksponenciale të placentës.

Kjo gjendje sugjeron që kur zhvillimi i hershëm i placentës është i parregullt, adaptimi i nënës, placentës dhe fetusit nuk janë të plota dhe mund të paraprijnë zhvillimin e sëmundjeve të nënës dhe fetusit.

Implantimi i placentës luan një rol vendimtar në zhvillimin e tij si një organ për transportin e ushqimeve dhe oksigjenit tek fetusit, mbrojtjen imune të fetusit, si dhe sintezën e hormoneve steroide dhe proteinave. Rimodelimi i placentës ndodh në dy faza. Në fazën e parë, midis periudhës 8 dhe 12 javëshe të shtatzënisë, qelizat trofoblastike pushtojnë pjesën intradeciduale të arterieve spirale. Kjo pasohet nga një invadim më i thellë trofoblastik në segmentet miometriale të arterieve spirale nga java e 14 [68,69]. Rimodelimi i placentës përfundon në javën e 16-18 të shtatzënisë.

Implantimi defektoz placentar çon në hipoperfuzion, dhe stres oksidativ. Një problem në diferencimin trofoblastik mendohet se krijon fizpatologjinë e hipertensionit gestacional, preeklampsisë dhe kufizimin e rritjes së fetusit (FGR). Implantimi defektoz i placentës gjithashtu mund të jetë shkaktar i lindjes së parakohshme, distakos së placentës dhe aborteve të tremujorit të dytë [70,71]. Studimet e fundit tregojnë se vendosja e dobët është e lidhur me një disekuilibër të faktorëve vazoaktivë qarkullues dhe nga ana tjetër, çon në keqadaptim vaskular të nënës me mosfunksionim sistematik endotelial shoqëruar [70,71].

Mendohet se placenta është organi më potent në botën e gjallë, sepse fetusit i mundëson funksionimin me frymëmarrje, ushqyerje, ekskrecion të produkteve të shkatërruara metabolike, mbrojtëse dhe mbi të gjitha placenta është gjëndër endokrine shumë e fuqishme.

Viteve të fundit është mendim i pranuar që fetusit dhe placenta në masë të madhe krijojnë njësi të përbashkët feto-placentare.

Kjo kryesisht i takon sekretimit të estriolit i cili metabolizohet: një pjesë tek fetusit dhe pjesa tjetër në placentë.

Sot klinikisht është vërtetuar që placenta sekreton 4 lloje hormonesh:

- a) Hormoni korionik godotropik (HCG)
- b) Hormoni somatotrop laktogjen (HPL)

- c) Estrogjen (E)
- d) Progesteron (P)

Krahas këtyre, nga indet placentare të homogjenizuara mund të veçohen edhe hormone të tjera: Hormoni adrenokortikotrop, hormoni stimulues melanocitar, hormoni tireoidostimulues, relaksin dhe kortikosteroide.

Placenta është organ shumë i pasur enzimatik, prandaj përcaktimi i aktivitetit të saj është shumë i rëndësishëm në përcaktimin e gjendjes fetoplacentare.

Meqë disfunksioni i placentës paraqitet në tremujorin e parë të shtatzënisë, dekadën e fundit jepet mundësia që nëpërmjet markerëve biokimike të placentës të mundësohet parashikim i hershëm i pacienteve që janë në rrezik për sëmundje klinike obstetrikale si dhe lidhshmëria e tyre me parashikimin e rritjes së fetusit.

Zhvillimi i kontrolleve efektive të tremujorit të parë për parashikimin e mosfunktionimit të placentës do të lejonte shfrytëzimin e duhur të burimeve dhe mundësinë e masave parandaluese[1].

Në shqyrtimin e tillë, vlerësimi i faktorëve të rrezikut të nënës ka një ndjeshmëri prej 45%, matjet maternale MAP në tremujorin e parë rrisin shkallën e zbulimit në 62.5%.

Produktet e placentës lëshohen si pjesë e procesit të vendosjes. Nivelet e këtyre shënuesve biokimikë pasqyrojnë fizpatologjinë e vendosjes defektoze placentare, si pasojë këto markerë po marrin një rol në rritje (të rëndësishëm) në parashikimet e hershme të shtatzënisë, si dhe për komplikimet e mëvonshme të shtatzënisë.

Këta markerë biokimike përfshijnë proteinën plazmatike të lidhur me shtatzëninë-A (PAPP-A), faktorin e rritjes së placentës (PIGF), tirozin kinazën-1 (sFlt-1), endoglinin e tretshëm (sEng), aktivin-A dhe inhibin- A[79].

Kohëve të fundit në serum gjatë shtatzënisë janë vërtetuar substanca specifike proteinike me prejardhje placentare, përcaktimi i të cilave ka vlerë të madhe në ndjekjen e shtatzënisë normale dhe patologjike, një nga këto është padyshim hormoni placentar i rritjes PIGF.

Gjithashtu në protokollet e reja është futur në aplikim klinik diagnostikues dhe parashikues dhe metoda me Eko Doppler të arterieve uterine, e cila është shumë parashikuese për paraqitjen e pre-eklampsisë tek shtatzëna e cila pastaj ka ndikime të drejtpërdrejta edhe në rritjen e fetusit.



## **1.2. TË DHËNA BAZË PËR SGA/ IUGR**

### **1.2.2 Epidemiologjia**

Afërsisht 1 në 10 bebe janë SGA/IUGR, incidenca e SGA/IUGR është më e lartë në personat me ngjyrë se sa në ato të bardhë. Dihet fakti se rreth 15 % e të porsalindurve kanë mospërputhje midis zgjatjes së javëve të shtatzënisë dhe pjekurisë së vërtetë të fetusit.

Në vendet në zhvillim tek 1/3 e rasteve shkaktarët amtarë janë EPH -gestozat, ndërsa tek 25% e shkaqeve fetale të kufizim në rritje in utero është uria. Të paktën 60% e 4 milionë vdekjeve neonatale që ndodhin në mbarë botën çdo vjet lidhen me peshën e ulët të lindjes (LBW), të shkaktuar nga kufizimi i rritjes intrauterine (IUGR), lindja e parakohshme dhe anomalitë gjenetike [22]. Në SHBA në vitin 1992, 20 miliardë dollarë u shpenzuan për menaxhimin e grave shtatzëna me pre-eklampsia dhe foshnjat e tyre[25]. LBW ka incidencë 8-10% në vendet e zhvilluara dhe 63% në vendet në zhvillim. Pre-eklampsia komplikon 4-8% të shtatzënieve[23].

### **1.2.3. Peshë e ulur në lindje**

Ka variacione të konsiderueshme në gjatësinë dhe peshën e fetusit dhe herë-herë këto vlera nuk korrespondojnë me moshën e llogaritur të fetusit në muaj ose javë. Shumica e faktorëve që influencojnë gjatësinë dhe peshën janë të përcaktuar gjenetikisht, por faktorët ambientale luajnë gjithashtu rol të rëndësishëm [5,9].

Diapazoni i të porsalindurit eutrof është 2500 deri 4000 gr me një gjatësi 51 cm. Termi peshë e vogël në lindje (LBW) i referohet peshës më < 2500 gr pa marrë parasysh moshën e barrës.

Shumica e fëmijëve me peshë < 2500 gr lindin parakohe (lindin përpara javës së 37 të shtatzënisë). Për dallim nga këto raste, termat prapambetje në rritje intrauterine (intrauterine growth restriction-IUGR) dhe fetus i vogël në raport me moshën e barrës (small for gestational age -SGA) llogariten duke iu referuar moshës së barrës [91].

SGA janë fetus të cilët kanë peshë në lindje më pak se 10% për moshën e tyre të shtatzënisë[9].

IUGR është një term që përdoret për fetus të cilët nuk arrijnë të bëjnë rritjen e tyre intrauterine optimale. Këta fëmijë janë patologjikisht të vegjël.

Nëse shkaktar është pamjaftueshmëria e hershme utero-placentare, si p.sh. te hipertensioni dhe EPH gestozat e nënës, numri i qelizave nuk është i zvogëluar, ai është normal, niveli i ADN në

organe dhe inde është në vlera normale, por është e zvogëluar ARN. Parashikimi i zhvillimit të fëmijës me kufizim në rritje në uterusin e nënës është i paqartë, fetusi është shumë më i rrezikuar në qoftë se zhvillohet pamjaftueshmëri utero-placentare e enëve të gjakut, siç ndodh tek preeklampsia.

Për pasojë ata fëmijë kanë një rrezik të rritur për probleme neurologjike, malformacione kongjenitale, hipoglikemi, hipokalçemi dhe sindroma të detresit respirator. Këta fëmijë mund të shfaqin probleme edhe pas shumë vitesh. P.sh.: bebet me IUGR kanë një risk më të madh për të zhvilluar çrregullime metabolike, të tilla si: obeziteti, hipertensioni, hiperkolesterolemia, sëmundje kardiovaskulare dhe diabet tip 2 (hipoteza e Barker) [80,91].

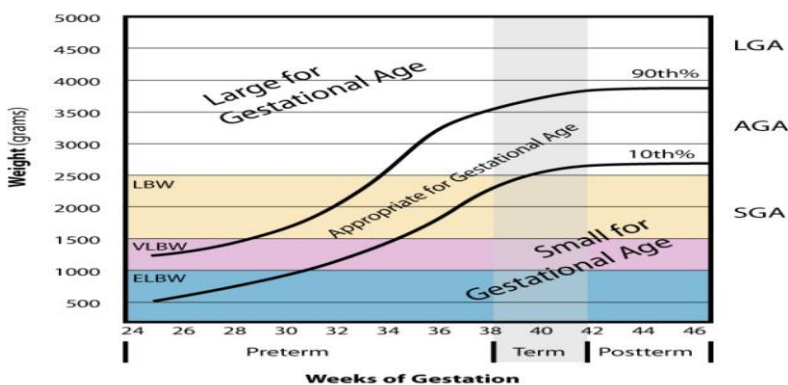
Faktori që nxit rritjen gjatë zhvillimit përpara dhe pas lindjes është faktori i rritjes i ngjashëm me insulinën (IGF-I), i cili ka efekte mitogjene dhe anabolike. Tek indet fetale IGF-I dhe nivelet serike janë të korreluara me rritjen fetale. Mutacionet e gjenit të IGF-I japin IUGR, dhe kjo vonesë në rritje vazhdon edhe pas lindjes.

Për dallim me periudhën prenatale, rritja postnatale varet nga hormoni i rritjes (GH). Ky hormon lidhet me receptorët e tij (GHR), që aktivizojnë rrugën e përcjelljes së sinjalit që rezultojnë në sintezën dhe sekretimin e IGF-I. Mutacionet në GHR japin nanizmin e Laron. Këta fëmijë mund të manifestojnë IUGR, meqenëse prodhimi i IGF-I nuk varet nga ai i GH gjatë zhvillimit fetal [85,91].

Të porsalindur me kufizim në rritje në uterusin e nënës paraqesin sinonim për malnutricion të fetusit, vuajtje kronike të fetusit, të porsalindur me masë trupore në raport me moshën shtatzënë SGA, kufizimi intrauterine në rritje, (intrauterine growth retardation-IUGR)[2]

**figura 1.**

**Figura 1.** Klasifikimi i të porsalindurve sipas peshës dhe moshës së shtatzënisë.



Bebet SGA mund të shfaqen fizikisht dhe neurologjikisht të maturuar por të vegjël. Bebet SGA mund të jenë prematurë ose preterm (të lindur para javës së 37 të shtatzënisë), në term (37-41javë) ose postterm (pas 42 javësh shtatzëni)[148]. Edhe pse disa bebe janë konstitucionalisht të vegjël për shkak të gjenetikës (prindërit i kanë të vegjël), shumica e bebeve SGA janë të vegjël për shkak të problemeve të rritjes që ndodhin gjatë shtatzënisë. Supozohet se nëna nuk arrin të përballojë intensitetin e shumimit qelizor të bebes. Kjo është më e pranishme te binjakët. Shumica e të porsalindurve që janë SGA janë edhe IUGR [89].

I porsalindur IUGR, siç u tha më sipër, fëmijët e porsalindur me peshë më të vogël se percentili 10% për moshën e shtatzënisë, janë quajtur me termin SGA [149], por kur ata janë të kufizuar në rritje quhen me termin IUGR, e njohur ndryshe dhe vonësë e rritjes intrauterine [150]. IUGR i referohet një gjendjeje ku fetusin nuk është në gjendje të arrijë masën e tij të përcaktuar gjenetikisht. Ky përkufizim nuk i përfshin fetuset SGA konstitucionalisht të vegjël, po patologjikisht të vegjël [151]. Në qoftë se peshja e lindjes së bebes është nën percentilin e 10-të për moshën e shtatzënisë, bebja është gjithashtu SGA. Është e rëndësishme të theksohet se jo të gjithë të porsalindurit SGA janë IUGR, ato thjesht janë më të vegjël sesa normalja sepse prindërit e tyre janë më të vegjël [152,153].

IUGR-të janë tre lloje:

a. **IUGR simetrike**, shfaqet në periudhën më të hershme të shtatzënisë, më së shpeshti arsye gjenetike ose infeksion i hershem, numri i qelizave i reduktuar, madhësia e qelizave normale, diferenca koke cirkumferenca e kraharorit me pak se 3cm, ku një i porsalindur është në mënyrë të njëtrajshme i vogël, ku të gjitha pjesët e trupit janë njësoj të vogla.

b. **IUGR josimetrike**, shfaqet më vonë gjatë shtatzënisë, shkak është insuficienca uteroplacentare, numri i qelizave normale, madhësia e qelizave e reduktuar, diferenca kokë-cirkumferenca e kraharorit më e madhe se 3cm, është më i shprehur pakësimi i peshës dhe ruhet gjatësia.

c. **IUGR e përzier**, kjo lloj IUGR rezulton kur IUGR e hershme ndikohet me tej nga shkaqet e placentës, foshnjat me këtë lloj kanë numër dhe madhësi më të vogël të qelizave. Këta neonatë kanë veçori klinike si të dy llojet tjerë.

Në shumë raste IUGR është rezultat i një patologjie që nuk e lejon fetusin të marrë oksigjen dhe ushqime mjaftueshëm. Kjo mungesë e ushqyerjes ngadalëson rritjen e fetusit.

Kjo mund të ndodhë për një mori shkaqesh si insufiçenca placentare ku indi që furnizon fetusin me ushqime dhe oksigjen nuk funksionon si duhet. IUGR ndodh më shpesh te gratë që kanë më shumë se dy fetuse ose kanë pasur më parë fëmijë me SGA dhe IUGR. Disa gjendje mjekësore si sëmundje të zemrës, hipertensioni ose sëmundjet autoimune dhe anemia rritin këtë risk. Edhe nënshqyerja është një faktor tjetër risku.

**Pesha e vogël në lindje (LBW).** Një i porsalindur me peshën e vogël të lindjes është përkufizuar si i porsalindur me peshë më pak se 2500 gr pavarësisht nga mosha e shtatzënisë [154]. SGA nuk është një sinonim i LBW. Për shembull, në javën e 35-të të shtatzënisë, pesha 2250 gramë është e përshtatshme për moshën e barrës, por përsëri është LBW. Kjo më shumë i atribuohet shëndetit të nënës gjatë shtatzënisë, 1/3 e bebeve të lindur me LBW janë gjithashtu SGA [155]. **Foto 2.**

**Indeksi ponderal.** Indeksi ponderal mund të përdoret për të identifikuar te posalindurit, masa e trupit të së cilëve mund të jetë nën fazën normale të zhvillimit të skeletit [156]. Ai matet me formulën:  $PI = \text{Peshë në lindje} \times 100$  (gjatësia kokë thembër).

Një indeks ponderal nën percentilin e 10-të mund të përdoret për të identifikuar IUGR në mënyrë të saktë. [96].

Sot në gjithë botën Indeksi ponderal fetal mund të llogaritet me anë të ekzaminimit me ECHO me sensitivitet 76.9% dhe specificitet 82%.

Të dhënat sugjerojnë se PI fetal mund të përdoret për të përjashtuar IUGR dhe me saktësi të konsiderueshme të aplikimit të PI intrauterin në diagnostikimin e IUGR jo simetrike. Përdorim më të gjërë mund të ketë në vlerësimin e vonësës fetale për shkak të vlerave të larta të parashikuara të testeve negative [157,158]. PI inutero është provuar të jetë një indeks i vlefshëm në parashikimin e rezultateve fetale, në këto raste të IUGR ku PI inutero ishte më i vogël se 1 SD [159,160]. PI është i lidhur me sëmundshmërinë dhe vdekshmërinë perinatale [161,162].

Megjithatë studimet kanë treguar se PI fetal është indikator i dobët për rritjen jo të rregullt dhe duhet të vihet më me kujdes në punë kur kemi të bëjmë me shtatzënitë binjake ose trinjake [163][164][165]. Binjakët homozigotë i përgjigjen simetrikisht pamjaftueshmërisë së nënës për t'i "ushqyer", tek heterozigotët asimetria takohet me shpesh. Në shtatzëni është e rëndësishme të identifikohen fetuset me PI të ulëta, meqë është indikator i parashikimeve afatgjata për komplikacione [166].

PI është përdorur për të vlerësuar IUGR asimetrike sepse pesha e ulët në lindje dhe IUGR kanë tendencë të rindodhin në lindjet e dyta dhe janë persistente edhe pas kontrollit të disa faktorëve si

raca, gjinia, mosha e nënës, pariteti, viti i lindjes, mosha e barrës, komplikacionet e shtatzënisë dhe sëmundjet amtare [167][104][105],foto2 .

**Figura 2.**Paraqitje e të porsalindurit SGA në raport me të porsalindur normal eutrofik.



I porsalinduri hipotrofik ka predispozicion për hipoglikemi, hipotermi, komplikime të traktit respirator me hipoksi fetale, asfiksi perinatale,etj.[8].

Prandaj është e rëndësishme që markeret biokimik në serum të nënës të cilët përcaktojnë zhvillimin placentar mund të ndikojnë në parashikimin e zhvillimit të fetusit. Te gratë me dyshim për pre-eklampsi kërkohet menaxhim dhe monitorim klinik me kosto të lartë, mbikëqyrje fetale të vazhdueshme[23,24]. Zbulimet e kohëve të fundit tregojnë se faktorët angiogjenikë dhe anti-angiogjenik mund të përdoren për të parashikuar nivelin e sëmundjes [26,27,28,29].

Sot në të gjithë botën ekzistojnë protokolle të sakta për depistimin në tremujorin e parë, mirëpo faktorët objektivë ndonjëherë ndikojnë në mosrespektimin e këtyre protokolleve, siç janë moskontrollimi nga ana e shtatzënave, mosudhëheqja e shtatzënive nga ana e mjekëve në nivelin ambulator, etj.

#### **1.2.4. HISTORIA OBSTETRIKALE DHE SGA, LGA**

Elementet e historisë obstetrikale janë të rëndësishme në ndodhjen e lindjeve SGA dhe për këtë shkak duhet të theksohet rëndësia që ka njohja e hershme e historisë obstetrikale me qëllim evidentimin dhe menaxhimin e tyre.

Historia e një LGA apo SGA të mëparshme janë faktorë risku të cilat rrisin gjasat për të pasur një fetus LGA apo SGA. Shpjegimi mund të qëndrojë në persistencën e faktorëve amtarë që kanë çuar në lindjen e parë SGA apo LGA dhe që për rrjedhim dhe në përsëritjen e lindjes me të njëjtin problem.[168,169,170,171].

Intervalet e shkurtra midis dy lindjeve tregojnë se intervalet < 24 muaj e rrisin shumë rrezikun për lindjen SGA, madje ka një lidhje direkte midis intervalit deri në 24 muaj dhe rrezikut për lindje SGA [172]. Aborti është një faktor risku që ndikon në peshën e lindjes së foshnjës dhe gratë që kanë pasur një abort me pak se 3 muaj para konceptimit, janë më të riskuara për të pasur lindje SGA[168,173][174,175].

#### **1.2.5. PATOLOGJIA MË E SHPESHTË E TREMUJORIT TË PARË NË SHTATZËNI, NDIKIMI NË RITJEN E FETUSIT**

Siç u përmend më sipër, preeklampsia dhe ngecja në rritje e fetusit kanë lidhshmëri mes tyre. Studiuesit nga Fondacioni i Mjekësisë Fetale (UK) hartuan një model parashikues për SGA (të përcaktuar si peshë e lindjes më pak se 5%) që përfshinte faktorët e nënës dhe treguesit e shumtë të markerve biokimik, përfshirë tensionin arterial mesatar (MAP), trashësinë e tejdukshmërisë fetale të fetusit (NT), beta-hCG, proteina plazmatike në serum e lidhur me shtatzëninë (PAPP-A), indeksi i pulsativ i arteries uterine (PI), faktori i rritjes së placentës (PIGF), proteina

placentare 13 (PP13) dhe metaloproteaza 12 (ADAM12). Ky model arriti një shkallë zbulimi 73% për SGA dhe indikonte lindjet para javes 37 [78]. Janë një varg i sëmundjeve të periudhës së hershme të shtatzënisë të cilat ndikojnë direkt në zhvillimin fetal:

**Pre-eklampsia (PE)** është një çrregullim i shtatzënisë i karakterizuar me tension të lartë të gjakut dhe proteina në urinë[33][36], i cili fillon pas javes 20 të shtatzënisë[34]. Rritja e rezistencës vaskulare është më e hershme se reagimi kompensator i nënës me hipertoni [35]. Preeklampsia dhe kufizimi i rritjes së fetusit (FGR) janë identifikuar gjithashtu si shkaqe në 6% dhe 10% të vdekjeve perinatale.

Në gjendje të rënda tek preeklampsia mund të ketë shpërbërje të eritrociteve, zvogëlim të trombociteve, funksioni i mëlçisë i dobësuar, mosfunksionim të veshkave, edema, vështirësi në frymëmarrje dhe çrregullime pamore.

Preeklampsia rrit rrezikun e shëndetit për nënën dhe foshnjën[35]. Nëse nuk trajtohet, kjo mund të rezultojë në eklampsi[34].

Sa më e rëndë të jetë preeklampsia dhe sa më herët të ndodhë në shtatzëni, aq më i madh është rreziku për nënën dhe fëmijën e saj. Preeklampsia mund të kërkojë dhe ndërhyrje cezariane (sekcio C) nëse ka kushte klinike ose obstetrikale që kërkojnë një intervenim të shpejtë. Përndryshe, mjeku obstetër mund të rekomandojë një lindje vaginale të planifikuar[37][38].

Komplikimet e preeklampsisë mund të përfshijnë:

- 1. Kufizimi i rritjes fetale**, sepse preeklampsia prek arteriet që transportojnë gjak në placentë. Nëse placenta nuk ka gjak të mjaftueshëm, fëmija mund të marrë gjak dhe oksigjen joadekuat dhe më pak ushqyes. Kjo mund të çojë në rritje të ngadaltë të njohur si kufizimi i rritjes së fetusit, pesha e lindjes e ulët ose lindja e parakohshme.
- 2. Lindja e parakohshme.** Nëse ekziston preeklampsi me karakteristika të rënda, duhet të realizohet lindja, për të shpëtuar jetën e nënës dhe fëmijës.
- 3. Distako e placentës.** Preeklampsia rrit rrezikun e distakos së placentës, një gjendje në të cilën placenta ndahet nga sipërfaqja e brendshme e uterusit para lindjes. Shturje të rënda mund të shkaktojnë gjakderdhje të rëndë, të cilat janë kërcënuese për jetën si për shtatzënë ashtu dhe për fetusin .
- 4. Sindromi HELLP**, -i cili karakterizohet nga hemoliza (shkatërrimi i rruazave të kuqe të gjakut), nga enzimat hepatike të rritura dhe numri i trombociteve i ulët - është një formë më e ashpër e preeklampsisë dhe shpesh mund të jetë kërcënuese për jetën si për shtatzënë dhe për

fetusin. Ajo mund të zhvillohet papritur, madje edhe para se të zbulohet tensioni i lartë i gjakut ose mund të zhvillohet pa asnjë simptomë fare.

**1.2.6. Eklampsia** paraqitet kur preeklampsia është e pakontrolluar, prek me përparësi oksigjenimin e trurit, eklampsia - e cila në thelb është preeklampsia. Për shkak se eklampsia mund të ketë pasoja të rënda për nënën dhe fetusin, lindja bëhet e domosdoshme, pavarësisht nga mosha e shtatzënisë.

**1.2.7. EPH gjestozat** janë patologjia më e shpeshtë që ndikojnë në paraqitjen e problemeve të zhvillimit fetal. Etiologjia e EPH gjestozës akoma nuk është plotësisht e qartë, ekzistojnë shumë hipoteza.

Spazma arteriolare si element fizpatologjike i EPH gjestozës dhe sëmundja hipertenzive vaskulare, mund të jenë pasojë e shumë faktorëve[76]. EPH-Gestosis është një sëmundje e shtatzënisë patologjike, d.m.th. shtatzëni me rrezikshmëri të lartë, e karakterizuar me: edema, proteinuri, tension të lartë të gjakut (hipertension).

**Hipertensionimi gestational ose hipertensionimi i induktuar nga shtatzënia (PIH)** është hipertension që shkaktohet për së pari herë tek një grua shtatzënë pas javës së 20 të shtatzënisë, pa praninë e proteinave në urinë ose shenja të tjera të preeklampsisë.

Hipertensionimi i induktuar nga shtatzënia është definuar si tension gjaku në vlera mbi 140/90mmHg, i matur në dy raste të veçanta të paktën 6 orë distancë[39]. EPH-gestosis nuk është si sëmundje e vetme e shtatzënisë, por është një sindrom që përfshin shumë sisteme të trupit, p.sh. sistemin kardiovaskular, renal, hepatic, frymëmarjes dhe sistemin nervor qendror (El-Kabarian, 2000).

EPH-gestosis është shkaku kryesor i vdekshmërisë të nënat, dhe lidhet me rritjen e pesëfishit të vdekshmërisë perinatale në vendet në zhvillim (Jaramillo et al., 2001). EPH-gestosis është kryesisht një sëmundje e primipareve dhe zakonisht nuk përsëritet.

EPH-gestosis ndodh në rreth 10-15% të shtatzënive të para dhe 5-10% të shtatzënive të mëvonshme. Shumica e rasteve diagnostikohen pas javës të 34-të të shtatzënisë (Robson, 1999).



## 2. VLERËSIMI I PARAMETRAVE BIOMETRIKE TE SHTATZËNAT DHE FETUSI ME FAKTORËT NDIKUES

### 2.1. Vlerësimi i parametrave biometrikë të të porsalindurit

Në përgjithësi kohëzgjatja e barrës duhet të jetë 280 ditë, ose 40 javë prej ditës së parë të menstruacionit të fundit të radhës ose, më saktë, 266 ditë ose 38 javë pas fertilizimit. Në raste kur gruaja ka cikël menstrual të cregullt, përlogaritja bëhet në bazë të ekos së parë në tremujorin e parë. Për qëllime diskutimi të mëtejshëm moshë llogaritet nga koha e fertilizimit dhe shprehet në javë ose muaj kalendarik [90,91]. Për përcaktimin e javëve të gestacionit të kaluara inutero, të të porsalindurit përdoren disa kritere për vlerësim (Ballard, Duboiwith, Farre, Perussi, etj.). **Figura 5.** Përcaktimi i pjekurisë së të porsalindurit pas lindjes duhet të bëhet menjëherë, në sallë të lindjes, në pamundësi brenda 24 orëve të para të jetës.

**Figura 5.** Rritja në gjatësi dhe peshë gjatë periudhës fetale.

Mosha në javë	CRL(cm)	Pesha(gr)
9-12	5-8	10-45
13-16	9-14	60-200
17-20	15-19	250-400
21-24	20-23	500-820
25-28	24-27	900-1300
29-32	28-30	1400-2100
33-36	31-34	2200-2900
37-38	35-36	3000-3400

Matjet biometrike të të porsalindurit janë elemente të rëndësishme që tregojnë rritjen intrauterine. Këto elemente luajnë rol të rëndësishëm për rritjen e mëtejshme të neonatit dhe në

mundësitë e marrjes së sëmundjeve gjatë rritjes. Ka shumë evidenca nga studime të ndryshme që mbështesin hipotezën e origjinës fetale, e cila lidh shumë patologji si hipertensioni, rezistenca ndaj insulinës dhe dislipidemia, me gjendjen intrauterine gjatë periudhës së shtatzënisë që është e lidhur me rritje jo proporcionale fetale. Një rrezik në rritje për sëmundjet gjatë rritjes është i dokumentuar për fëmijë me vonesë në rritje [85]. Plus kësaj ka të dhëna të mjaftueshme që tregojnë se rritja e përsheptuar fetale intrauterine ka predispozitë për obezitet më pas [86]. Disa nga elementet biometrike të nënës reflektojnë gjenetikën për të porsalindurin, ndërsa faktorë të tjerë janë më shumë si shprehje të influencave mjedisore [87].

Kështu që shumica e të porsalindurve pasqyrojnë një kombinim si të faktorëve gjenetikë ashtu dhe atyre nutricionalë (amtarë).

Përmasat e trupit të nënës janë faktorët e parë që përcaktojnë biometrinë e neonatit, veçanërisht peshën në lindje dhe gjatësinë, të cilat (të dyjat) janë të lidhura ngushtë me vdekshmërinë dhe sëmundshmërinë neonatale. Ndërsa nga faktorët jo biometrikë amtarë, dy faktorë të njohur që luajnë rol në rritjen fetale, janë moshja e nënës dhe pariteti [88]. Gjendja e ushqyerjes së nënës gjithashtu është faktor kyç sinjifikant për përmasat e trupit të neonatit [88].

Parametrat e matjeve biometrike të të porsalindurit përcaktojnë zhvillimin në përgjithësi të fetusit dhe tregojnë influencën e faktorëve të ndryshëm që kanë luajtur rol në to. Një faktor kaq i rëndësishëm është shëndeti amtar i cili ka pasur rëndësi të veçantë në rritjen intrauterine. Disa nga faktorët amtarë që luajnë rol të rëndësishëm në parametrat antropometrikë të të porsalindurit janë faktorët demografikë (mosha, venbanimi), faktorët socialë (gjendja ekonomike, gjendja civile, edukimi i nënës, mundësia për të pasur kujdes prenatal) dhe faktorët patologjikë si sëmundjet e nënës (diabeti, anemia, hipertensioni, stresi, sëmundjet kardiake, sëmundjet e placentës, IUGR e mëparshme, etj)[89].

## **2.1. Zhvillimi i fetusit nga muaji i tretë deri në lindje.**

Periudha nga fillimi i javës së nëntë deri në lindje njihet si periudha fetale, kjo karakterizohet nga maturimi i indeve dhe organeve si dhe rritja e shpejtë e trupit. Gjatësia e fetusit zakonisht tregohet si gjatësia crown-rump (CRL) ose si gjatësia crown-heel (CHL), matja nga verteksi i kafkës deri tek thembra (i shtrirë). Këto matje, të shprehura në centimetra, lidhen me moshën e fetusit në javë ose muaj. Rritja në gjatësi është e lartë veçanërisht në tremujorin e tretë, ndërsa rritja në peshë është më e theksuar gjatë dy muajve të fundit të barrës.

## **2.2. Faktorët antropometrikë ndikues të nënës**

### **2.3. Indeksi i masës trupore (BMI) i nënës**

Rritja jo normale në peshë gjatë shtatzënisë rrit rrezikun e shumë gjendjeve shëndetësore përfshi hipertensionin dhe diabetin si dhe antropometrinë e neonatit [92]. Kongresi Amerikan i Obstetrikës rekomandon që BMI të jetë e shënuar në çdo vizitë gjatë shtatzënisë dhe informacioni mbi peshën dhe rreziqet e saj duhet t'u jepet nënave shtatzëna [93]. Ka shumë studime që tregojnë se gratë me BMI mbi 30, para ose gjatë shtatzënisë kanë rrezik të lartë për komplikacione. Një studim 13 vjeçar i kryer në Kinë, investigoi lidhjen midis BMI dhe rritjes në peshë gjatë shtatzënisë si dhe rezultatet pas shtatzënisë [94]. U morën në studim 292,568 gra shtatzëna nga 1993-2005 bazuar në sistemin e survejancës perinatale, ku BMI prenatale u kategorizua sipas përkufizimeve të OBSH-së. Mbipesha e nënës dhe rritja në peshë gjatë shtatzënisë mbi nivelin e rekomanduar të OBSH-së janë të lidhura me çrregullime hipertensive, makrosomi dhe LGA. Peshë e ulët e nënës gjatë shtatzënisë ishte faktor rreziku për SGA dhe LBW.

Pra, si obeziteti dhe rritja në peshë mbi rekomandimet gjatë shtatzënisë, ashtu dhe nënpesha ishin të lidhura me ndryshime të përmasave biometrike të të porsalindurit. Studiuesit nga Departamenti i Pediatriisë në Spitalin Soerlandet dhe Universiteti i Oslos në Norvegji kanë kryer një studim prospektiv, duke vlerësuar 58,383 gra shtatzëna nga viti 2000 deri në 2007, duke bërë vlerësimin e parametrave biometrikë të të porsalindurit dhe të faktorëve ndikues. Studimi tregoi se pesha e të porsalindurit rritej me rritjen e BMI të nënës, dhe se pesha e fetusit rritej me rritjen e peshës së fituar të nënës gjatë shtatzënisë. Në Arabinë Saudite në 2010 u bë një studim në lidhje me prevalencën e obezitetit dhe mbipeshës tek gratë saudite shtatzëna, u pa se në mbi 52% ishin të dukshme rreziqet për komplikacione, si pesha në lindje e neonatit[95]. Një studim tjetër i ngjashëm është realizuar në spitalin universitar të King Khalid University Hospital (KKUH) për një periudhë 12 mujore, 2011-2012, ku u studiuan efektet e BMI amtare dhe duhan pirjes pasive mbi matjet antropometrike të neonatëve. U vu re se ekspozimi i grave saudite ndaj duhanpirjes ishte i lidhur me peshën e ulur të të porsalindurit, me gjatësi të ulët dhe cirkumferencë të kokës më të vogël, por tek gratë me BMI të rritur kishte rrezik për makrosomi, kurse gratë me nënpeshë kishin rrezik më të lartë për të lindur fëmijë me peshë të vogël [95]. Obeziteti maternal ka një

rëndësi të veçantë në përcaktimin e ndikuesve të IUGR. Një studim i kryer nga Radulesku et al., tregoi se nënat me BMI të lartë kishin rrezik më të lartë për IUGR dhe nevojë për kujdes në reanimacion për këta të porsalindur të shoqëruar me një frekuencë më të lartë të komplikacioneve tromboembolike [96].

#### **2.4. Ushqyerja e nënës**

Ka disa faktorë që kanë influencë në rritjen e fetusit. P.sh.: ulja e kalorive dhe shtimi në peshë jo i mjaftueshëm i nënës gjatë shtatzënisë mund të çojnë në lindjen e femijëve me gjatësi normale por me peshë të vogël [97]. Influenca e ushqyerjes së nënës në zhvillimin intrauterin është kompleks dhe ka impakt kryesor në përmasat ose peshën e të porsalindurit[91]. Gjatë dy tremujorëve të parë të shtatzënisë, metabolizmi i nënës i ndihmuar edhe nga hormone pituitare dhe placentare drejtohet direkt në ruajtjen e energjisë dhe zhvillimin uteroplacentar. Përveç rritjes së sasisë së ushqimeve të marra nga nëna, rritet sekretimi i insulinës me rreth 60%, ndërsa përqendrimet e glukozës esëll nuk ndryshojnë[97],[98]. Etiologjia e shtimit në peshë është shumë faktoriale, por më kryesore është ulja e hormoneve pituitare dhe rritja e progesteronit, prolaktinës dhe leptinës [99]. Në fazat e fundit të shtatzënisë ndryshon niveli i insulinës dhe veprimi metabolik drejtohet në mbështetje të rritjes së fetusit, placentës dhe gjëndrave mamare. Suplementi i energjisë dhe proteinave gjatë shtatzënisë duket se përmirëson rritjen fetale dhe ul rrezikun e infantëve SGA [100]. Një studim i kohëve të fundit në Australi ka gjetur se shumë pak gra shtatzëna i konsumojnë nivelet e duhura të frutave (9%) dhe perimeve (3%) dhe sugjeroi që duhet të investigohen mënyrat e faktorëve të riskut multipël për sjelljet jo të shëndetshme [101].Në një studim tjetër të Healthy Beginnings Trial-it, u raportua se nënat primipare konsumonin më shumë pije me gaz, fast food dhe sallama dhe patatina gjatë shtatzënisë [99],[102].

**2.5. Historia familjare.** Përmasat trupore të nënës dhe babait kanë efekt të konsiderueshëm në peshën e lindjes[103],[104],[105].

**2.6. Diabeti i shtatzënisë.** Diabeti i shtatzënisë është një gjendje në të cilën gra të padiagnostikuara më parë me diabet paraqesin nivele të larta të glukozës gjatë shtatzënisë

(veçanërisht gjatë tremestrit të tretë). Diabeti i shtatzënisë shkaktohet kur receptorët e insulinës nuk funksionojnë në mënyrën e duhur gjatë shtatzënisë për arsye të ndryshme hormonale. Ky lloj diabeti ka disa simptoma dhe diagnostikohet me kontrollin e shtatzënisë, ai prek rreth 3-10% të grave shtatzëna [106][107]. Diabeti mellitus komplikon 4% të shtatzënive por diabeti i shtatzënisë paraqitet në 90% të rasteve të nënave pa diabet, dhe vetëm 10% e tyre kanë patur diabet mellitus (para shtatzënisë). Rreziku i morbiditetit neonatal rritet në qoftëse kjo gjendje e diabetit të shtatzënisë nuk trajtohet[108].

**2.7. Hipertensioni arterial në shtatzëni (HTA).** Vonesa e rritjes intrauterine për shkak të hipertensionit është e lidhur në mënyrë sinjifikante me rritjen e mortalitetit perinatal [109]. Hipertensioni i shtatzënisë është i lidhur me morbiditetin perinatal, lindje premature dhe IUGR [110,111] dhe komplikon rreth 7.18 % të shtatzënive primipare dhe 4-9% të të gjitha shtatzënive [112,113,114].

Faktorët e njohur të riskut janë mosha e madhe e nënës, shtatzënia me binjakë, diabeti preekzistues, obeziteti dhe tensioni i lartë më herët në shtatzëni [115][116][117][118][119][121][120][122].

**2.8. Anemia në shtatzëni.**-Anemia gjatë shtatzënisë prek përmasat biometrike të të porsalindurit, ku anemia e rëndë ka efekte negative sinjifikante në këto matje[123][124][125].

**2.9. Infeksionet e nënës.** -Shtatzënat që preken nga infeksioni tek ato mund të kemi ngadalësim të rritjes fetale. Në teren infeksioni placenta konsumon më shumë O<sub>2</sub> dhe energji, prandaj mund të mos çojë lëndët ushqyese. Infeksionet e rrugëve urinare amtare në mënyrë të pavarur janë të lidhur me lindje premature, preeklamsi, IUGR[126].

Sëmundjet respiratore kanë efekte në parametrat biometrikë të të porsalindurve, TBC aktiv mund të jetë një rrezik për zhvillimin normal të fetusit gjatë shtatzënisë duke rritur kështu dhe rrezikun për IUGR, LBW, lindje premature dhe vdekje të infantit [127]. Infeksionet e TORCH zakonisht janë të lidhur me lindjet premature, shkaktojnë IUGR, SGA dhe LBW [128].

**2.10. Faktorët gjenetikë të nënës.** -Pesha e lindjes së të porsalindurve është e lidhur ngushtë me peshën e lindjes së nënës [129][130][131]. Ka të ngjarë që gjenomi mitokondrial të luajë rol të

rëndësishëm në përcaktimin e peshës së lindjes së të porsalindurit, sepse transmetohet me anë të nënës. ADN mitokondriale varianti 16189 për shembull është i lidhur me zvogëlimin e përmasave trupore në lindje [132]. Plus kësaj, gjeni amtar i shprehur H19 përgjegjës për kopjimin e IGF II, lidhet me masën pas lindjes [133][134][135].

**2.11. Duhanpirja** gjatë shtatzënisë është një nga shkaqet më të evitueshme të vonesës së rritjes fetale. Evidencat tregojnë se duhanpirja e ul peshën e lindjes[136]. Të porsalindurit nga nënat duhanpirëse zakonisht kanë peshë, gjatësi dhe perimetër të kokës më të ulët se ata që lindin nga nëna jo duhanpirëse [136,137,138,139]. Efektet e duhanit nuk vijnë vetëm direkt nga pirja aktive por edhe nga pirja pasive duke dhënë rreziqe si për nënën ashtu dhe fetusin [140]. Gratë e ekspozuara me duhanpirjen pasive kanë më shumë rrezik për infantë me peshë të ulët në lindje, anomali kongenitale, gjatësi më të madhe dhe cirkumferencë e kokës më e ulët [141][142][143].

**2.12. Konsumimi i alkoolit.**Një grua shtatzënë që konsumon alkool mund të dëmtojë fetusin, sepse alkooli kalon nga nëna tek fetusi dhe prek rritjen e bebes[144]. Studimet kanë mbështetur faktin që konsumimi modest edhe i lehtë i alkoolit gjatë shtatzënisë ka efekt në rritjen fetale gjatë dhe pas shtatzënisë dhe sjelljet e fëmijës më pas, të krahasuara me fëmijët e nënave që nuk pijnë alkool [145][146].

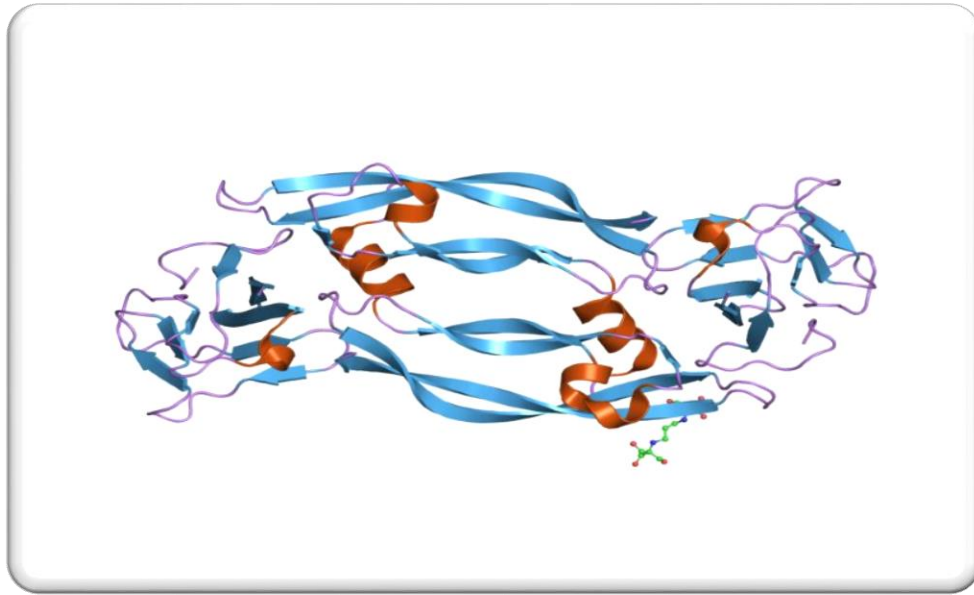
**2.13. Gjendja emocionale e nënës,** ankthi dhe stresi gjithashtu shoqërohen me ulje të rritjes fetale[147].

### **3. METODAT E HERSHME DIAGNOSTIKE-OBSTETRIKE BASHKËKOHORE**

#### **3.1. Faktori placentar i rritjes (PIGF)**

Përcaktimi i PIGF sot merr një rendësi të vecantë klinike në përcaktimin e zhvillimit fetoplacentar. Faktori i rritjes placentar PIGF është një proteinë humane, e koduar gjenetikisht [31][32]. **Figura 3.**

**Figura3.**



Faktori placentar i rritjes (PIGF) është një faktor i rritjes angiogjenike që lidhet me faktorin e rritjes endoteliale vasculare që sekretohet ekskluzivisht nga sincitiotrofoblasti. Ndryshon nga hormoni hipofizar i rritjes vetem me 13 aminoacide. Sekretohet nga sinsitiotrofoblasti ne qarkullimin e nenes ne menyre jopulsative. Nuk vrehet ne qarkullimin fetal.

Në vitin 2019 FIGO e miratoi PIGF si metodë skringu për preeklampsi.

Në ecuri normale të shtatzënisë PIGF rritet gjatë gjithë shtatzënisë, duke arritur kulmin në periudhën 26-30 javë. Zvogëlimi i faktorit të rritjes së placentës në tremujorin e parë është gjetur vazhdimisht gjatë shtatzënisë me pre-eklampsi.

Në raportin e fundit të Qendrës për Kërkime të Nënave dhe Fëmijëve (CEMACE) mbi vdekjet e nënave ("Ruajtja e jetës së nënave" 2006-2008), preeklampsia / eklampsia ishte shkaku i dytë më i zakonshëm i vdekjeve direkte të nënave në Mbretërinë e Bashkuar (0.83 për 100,000 shtatzëna).

Lidhshmëria e PIGF me paraqitjen e SGA/IUGR përmendet në 5 vitet e fundit në botë.

Si e tillë matjet e PIGF sugjerohen si parashikues të preeklampsisë në tremujorin e parë.

Faktorët e shumëfishtë të nënës si:

- indeksi i masës trupore(BMI) i nënës
- raca
- pirja e duhanit
- kafeina

mund të ndryshojnë nivelet PIGF gjatë shtatzënisë [3,4,5,6,7].

Matjet e vlerave të PIGF llogariten në vlerat e tyre standarde pg/ml.

### **3.2. ECHO Doppler i arterieve uterine**

Në protokollet e praktikës së përditshme ekzistojnë një sërë metodash të cilat përdoren në formën e depistimeve për diagnostikimin dhe parashikimin e hershëm të shtatzënisë, njëkohësisht dhe në rritjen intrauterine të fetusit. Padyshim se metoda e cila përdoret dekadën e fundit është ECHO Doppleri i arteries uterine të djathtë dhe të majtë, metodë e cila është shumë domethënëse për detektimin e shtatzënieve të cilat kanë shenja të hershme për zhvillim të EPH gestozës.



Gjithnjë e më shumë, hulumtimet janë të orientuara drejt identifikimit të hershëm të rreziqeve të shtatzënisë dhe zhvillimit intrauterin të fetusit, duke krijuar kështu strategji të hershme të menaxhimit, për të minimizuar rreziqet e shtatzënisë.

Në këtë aspekt rëndësi i jepet Dopplerit të arterieve uterine në tremujorin e parë, dhe diskutohet roli i tij në parashikimin e ndërlikimeve të mëvonshme të shtatzënisë[76].

ECHO Doppler i arterieve uterine përdoret për të parashikuar pasojat negative të shtatzënisë si p.sh. 'pre-eclampsia' dhe të fetusit 'SGA' fetus i vogël për moshën gestacionale. **Figura4.**

Rolin kryesor të furnizimit parësor me gjak të uterusit e kanë arteriet uterine: e djathta dhe e majta, të cilat janë degë kryesore të arterieve hipogastrike ose iliake interne të majtë dhe të djathtë.

Tek fetusit kjo arterie e njëjtë hipogastrike krijon arterien kërthizore, e cila jep gati 50% të daljes kardiake në placentë[40,41,42].

**Figura 4 .ECHO Doppler i arterieve uterine.**

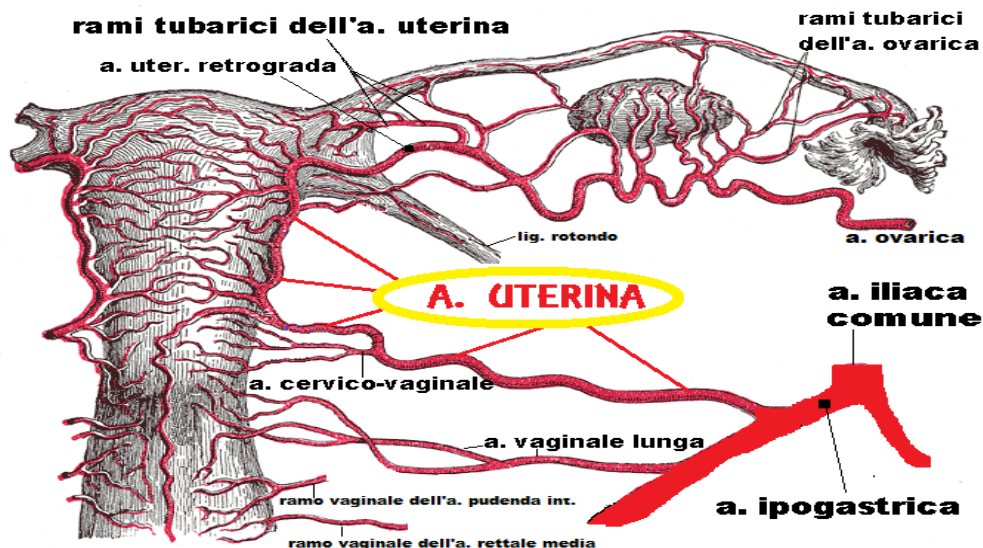




### 3.2.1 Të dhëna bazë për arteriet uterine

Arteria uterine është një arterie që furnizon uterusin me gjak tek femrat, del nga ndarja e përparme e arteries iliaca interna, prej ketej drejtohet medialisht ndermjet dy fletëve të ligamentum latum uteri, kalon përpara ureterit dhe arrinë në pjesën supravaginale të cerviks uterit, prej nga vazhdon në mënyrë spirale deri në fundus uteri ku mbaron duke dhënë ramus tubarius dhe ramus ovaricus. Arteria uterine jep degë për ureterin, vezikën urinare dhe vaginen[30]. **Foto 5.**

**Foto 5.**Anatomia e arteries uterine



Ky fakt përmendet për të theksuar aftësinë e jashtëzakonshme të kësaj pjese të veçantë të sistemit vaskular për të krijuar rritje të rrjedhës së gjakut gjatë shtatzënisë. Arteriet uterine zbresin me një distancë të shkurtër (rreth 4 cm) pasi të ndahen nga arteriet iliake interne[43].

Ekzaminimi me ECHO Doppler i arteries uterine (UtA) është bërë një metodë e vlefshme për vlerësimin indirekt të qarkullimit të uterusit, nga fillimi i shtatzënisë dhe është konsideruar si një mjet i mundshëm ekzaminimi për zhvillimin e preeklampsisë, kufizimit të rritjes së fetusit, defektit të placentës dhe vdekjes[50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60].

Gjetjet jonormale të ECHO Dopplerit të arterieve uterine të pacientet me hipertension të indikuar nga shtatzënia dhe/ose me fetus të vogël (SGA) nga 12-16 javë, lidhet direkt me rezultate të pafavorshme të nënës dhe / ose perinatale[44,45,46,47,48,49].

Përdorimi klinik i imazheve me ECHO Doppler të UtA kërkon ekzistencën e vlerave të referencës, por asnjë lloj i tillë nuk ekziston pavarësisht përdorimit të zakonshëm të ekzaminimit UtA me Doppler gjatë shtatzënisë.

Indeksi Pulsativ (PI) aktualisht është indeksi më i përdorur për vlerësimin e ECHO Dopplerit të arterieve uterine.

Sidoqoftë, studimet e publikuara më parë mbi vlerësimin e ECHO dopplerit të arterieve uterine gjatë gjithë shtatzënisë kanë përdorur një sërë indeksesh[60-75], ose sisteme të pikëve[68,69,70].

Në gjendjen e shtatzënisë së hershme, Doppleri i arterieve uterine zakonisht tregon shpejtësi të ulët-diastolike. Pulsime të arteries uterine mund të ndryshohen nga faktorë të ndryshëm si ritmi i zemrës së nënës, përdorimi i antihipertensivëve, ndryshimet hormonale në ciklin menstrual dhe hiperandrogenizmi kronik në sindromën e vezores policistike.

Rezistenca ndaj fluksit të gjakut brenda qarkullimit placentar të uterusit transmetohet në rrjedhën e sipërme të arteries uterine dhe mund të matet si një indeks i rritur pulsativ (PI) ose indeksi i rezistencës (RI).

Vlerat e PI të arteries uterine mund të ndryshojnë tek gratë me indeks të lartë të masës trupore (BMI).

Studime të shumta kanë përcaktuar referenca për parametrat e Dopplerit të arteries uterine nga 11-14 javë, deri në 41 javë në popullata të ndryshme [71-74].

Vlerat e PI dhe RI të arteries uterine zvogëlohen me rritjen e moshës gestacionale, pas javës së 20, kur niveli diastolik përjeton një rënie prej të paktën 50 cm/s nga shpejtësia maksimale diastolike [75], por shumica e studimeve kanë përdorur kritere subjektive.

Aktualisht, shumica e protokolleve të punës në shtatzëni bazohen në monitorimin intensiv të nënave dhe fetusit. Skriminimi i hershëm në shtatzëni do të lejonte që gratë me rrezik të madh të monitorohen në përputhje me rrethanat, të bëhen ndërhyrje të hershme dhe të fillojnë terapinë profilaktike.

Saktësia parashikuese me Doppler të arteries uterine në tremujorin e parë është metodë më e mirë për zbulimin e preeklampsisë së hershme dhe FGR-së.

Ndjeshmëria dhe specifiteti i Dopplerit të arteries uterine, indekset Doppler për parashikimin e preeklampsisë ndryshojnë nga 34% në 76% dhe nga 83% në 93%.

Algoritmet e punës që kombinojnë karakteristikat e nënës, Dopplerin e arteries uterine dhe markuesit biokimikë në tremujorin e parë kanë potencial për të përmirësuar shkallën e zbulimit të preeklampsisë me fillimit të hershëm në mbi 90% [80,81].

#### **4. QËLLIMI I STUDIMIT:**

Vlerësimi i ndikimit të parametrave të PIGF dhe Dopplerit uterin në tremujorin e parë, me fetusin SGA/IUGR.

#### **Objektiva specifike**

- Vlerësimi i shpërndarjes së parametrave të PIGF dhe ECHO Doppler i arterieve uterine.
- Klasifikimi i të porsalindurve SGA/IUGR

#### **Hipotezat e studimit**

**Hipoteza 1.A** ka ndryshime në biometrinë (antropometrinë) e të porsalindurit varësisht nga ndryshimet në parametrat e PIGF dhe ECHO Doppler të arterieve uterine tek nëna.

**Hipoteza 2.A** ka ndryshime në biometrinë (antropometrinë) e të porsalindurit varësisht ndryshimeve në faktorët tjerë tek nënat.

## **5. MATERIALI DHE METODA:**

Studimi është prospektiv, i realizuar në Spitalin Special për Obstetrik-Gjinekologji “Nëna Terezë”, Çair- Shkup, dhe në Institutin për Imunobiologji dhe Gjenetikë Humane në kuadër të Qendrës Klinike Universitare Shkup, R.e Maqedonisë së Veriut, në periudhën Shkurt 2018 - Janar 2019.

Në studim u përfshinë 319 shtatzëna, madje të gjitha shtatzënat ishin të informuara për studimin në fjalë, nga të cilat u mor edhe pëlqim me shkrim.

Projekti u prezentua edhe para komisionit të Etikës pranë Spitalit Special për Obstetrik - Gjinekologji “Nëna Terezë” Çair - Shkup. Shtatzënat ishin të moshës nga 17-42 vjeç, moshë mesatare  $28 \text{ vjece} \pm 3,5 \text{ muaj}$ . Në studim u përfshinë të gjitha shtatzënat pavarësisht nga shenja dhe/ose simptoma të preeklampsisë, të periudhës midis 11+0 dhe 15+1 javë të shtatzënisë, mesatarja moshe shtatzënie e të studiuarave ka qenë 12,79 javë, mënyra e fekondimit në shumicën e rasteve ka qenë spontane.

**Metoda e PLGF:** Është marrë gjak venoz, serumi ishte i ndarë sipas procedurave standarde dhe i ruajtur në temperaturë -20C deri në përcaktimin e PIGF. Matja e këtyre u bë në Institutin e Imunobiologjisë dhe Gjenetikës Humane pranë Fakultetit të Mjekësisë- Shkup, nga Prof. Dr. Aleksandar Petliçkovski. Mostrat e serumit u transportuan deri në Institut të ngrira, “cold chain rule”, për analizën kuantitative të PIGF u shfrytëzua kiti Human PIGF Quantikine HS ELISA kit (R&D Systems, Minneapolis, Minnesota, USA). U punua me metodën ELISA e aftë të matë prej 3.1-200pg/ml, me senzitivitet prej 0.326pg/ml. Leximi i valëve u bë në gjatësi prej 650nm, prej

Victor aparatit Wallac 1420 2 (Perkin Elmer, Waltham, Massachusetts, USA). Përlllogaritja e koncentrimin është kryer me ndihmën e 4 parametrave, kurbave logjistike. Vlera e PIGF u llogarit në kufij nga 3-200 pg/ml, cutt-of u llogarit=> 40 pg/ml, u përdor metoda kuantitative e llogaritjes së vlerave të PIGF.

**Per realizimin e ECHO Doplerit** uterin u shfrytezua ECHO model VOLUSON 8.

PI dhe ECHO Doppler i arterieve uterine u llogarit si pozitive ose me rezistencë të ulur >1,8 dhe negative me rezistencë normale <1,9.

Përcaktimi antropometrik i fetusit u llogarit sipas metodës CRL dhe të dhënave anamnestike, pas lindjes së të porsalindurit u vlerësuan sipas protokollit nga Neonatolog. LBW u llogarit pesha më < 2500 gramë pa marrë parasysh moshën e barrës.

## **6. REZULTATET:**

Nga pacientet të kontrolluara në periudhën kohore Shkurt 2018- Janar 2019, janë studiuar gjithsejt 319 shtatzëna me moshë mesatare 28 vjece ± 3,5muaj. Moshë më e vogël e të studiuarave ka qenë 17 vjeç, më e madhja 42 vjeç.

Nga të gjithë 319 të studjuara në 277 ose 86,83 % raste shtatzënia ka mbaruar me fetus eutrofik, 31 ose 9,71% ka mbaruar SGA/IUGR, 8 ose 2,50 % raste lindja ka mbaruar me missed abortion, në 3 ose 0,94 % raste shtatzënat janë shpërngulur nga vendi, respektivisht të porsalindur për studim kanë ngelur 308 raste.

Nga gjithsej 319 shtatzëna të studiuara, moshë e shtatzënie mesatare në javë ka rezultuar 12.6 javë, sipas matjeve të CRL dhe të dhënave anamnestike, minimale 11 javë, maximale 15,3 javë.

**Me preeklampsi rezultuan 7 ose 2.19 %.**

Rezultatet e matjeve të PIGF rezultuan me vlera nga minimale 7,98 pg/ml, maksimale 188,69pg/ml dhe vlerë mesatare me 48,32 pg/ml të PIGF.

Tek të 31 rastet që kanë rezultuar SGA/IUGR në 14 (45,16%) raste nuk kemi rritje të vlerave të PIGF, në 17 (54,83 %) raste me SGA kemi vlera në rritje të PIGF.

Niveli i PIGF  $\leq$ cut-off 40 pg/ml ka rezultuar në 189 (59,24 %) raste dhe në 130 (40,75%) raste kemi vleratë PIGF  $\geq$ cut-off 40 pg/ml.

Nga të gjithatë studjuarat gjithsej 319, në 147 (46,08%) raste PI i ECHO Doppler i arteries uterine rezulton me rritje të rezistencës në arteriet uterine dhe në 172 (53,91 %) raste PI rezulton me rezistencë normale...

Rezultatet e fituara nga të dhënat me ECHO Doppler tek arteriet uterine te pacientet që kanë rezultuar me SGA/IUGR në 14 (45,16 %) raste ka rritje të rezistencës dhe në 17 (54,83%) raste nuk ka pasur rritje të rezistencës.

Tek të 31 rastet që kanë rezultuar SGA/IUGR në 6 (19,35 %) raste kemi vlera patologjike të PIGF dhe ECHO Doppler të arterieve uterine të marra së bashku; në 25(80,64 %) raste vlerat janë normale.

Të porsalindur me SGA/IUGR kanë rezultuar 31 (10,06 %) të porsalindur nga 308 të porsalindurit që kanë ngelur për studim, sipas kriterit për vlerësim të gestacionit.

Te të gjithë të studiuarat është llogaritur edhe mënyra e fekondimit e cila ka rezultuar nga gjithsej 319 shtatzëna te studjuara: në 312 (97,80%) në mënyrë spontane, në 5 (1,56%) raste me IVF, në 2 (0,62%) raste me inseminim.

Te gjithsej 319 rastet e analizuara, shtatzëna për konsumim të substancave siç janë: duhani, alkooli, opiatet rezulton që 230 (72,10%) e shtatzënave nuk kanë përdorur dhe 89 (27,89 %) kanë konsumuar: duhan, alkool, opiate.

Nga 89 raste tek të cilat kanë konsumuar këto substanca, si duhan, alkool, opiate rezulton që në 1 (1,12 %) rast është konstatuar përdorimi i opiateve, 13 (14,60%) raste konsumuese të alkoolit dhe 75 (84,26 %) raste me konsumim të duhanit.

Në rastet të cilat kanë rezultuar të porsalindur SGA/IUGR, shtatzëna të cilat kanë konsumuar: duhan, alkool, opiate janë konstatuar 2 (0.62%) raste.



Ndarje e pacienteve sipas përkatësisë etnike nga gjithsej 319 paciente të analizuara është konstatuar me sa vijon: 224 (70,21 %) janë të përkatësisë etnike shqiptare, 85(26,64%) të përkatësisë etnike maqedone, 6 (1,88%) të përkatësisë etnike turke, 2 (0,62 %) të përkatësisë etnike rome, 1(0,31 %) të përkatësisë etnike boshnjake, 1 (0,31%) të përkatësisë etnike kroate.

Nga 319 rastet e analizuara, shtatzëna sipas shkallës së arsimimit janë: me arsim fillor, të mesëm, të lartë, pa arsimim: dhe rezulton që 1 ose (0,31 %) është pa arsimim, 56 (17,55%) shtatzëna kanë arsim fillor, 119 (37,30 %) arsim të mesëm, 143(19,62 %) me arsim superior. Nga gjithsej 319 shtatzëna të analizuara BMI indeksi mesatar ka rezultuar 28.

## **6.1. PËRPUNIMI STATISTIKOR I TË DHËNAVE**

Të dhënat e mbledhura janë regjistruar në bazën kompjuterike (Microsoft Access), e llogaritur me formularë të veçantë Microsoft Exel 2007 dhe Windows 7. Përpunimi kompjuterik i të dhënave është realizuar me STATISTICA for Windows 8.0 dhe SPSS 8.0 për MS Windows. Testi Fischer është përdorur për krahasimin e grupeve[82,83], MANN-Whitney testi është përdorur për të krahasuar variablat[84].

## 6.2. PARAQITJE TABELARE DHE GRAFIKE E TË DHËNAVE TË FITUARA

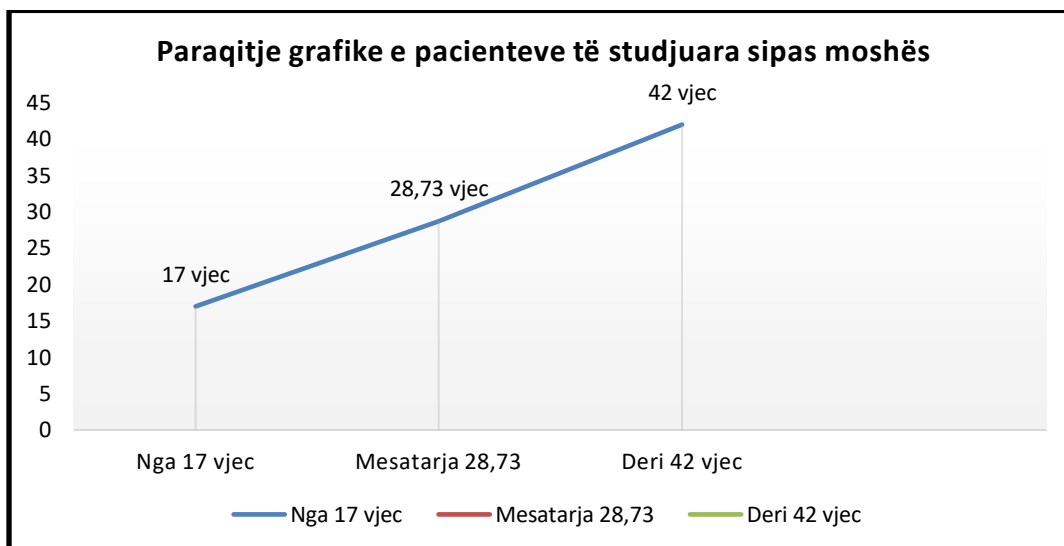
Paraqitje grafike e moshës mesatare e pacienteve të studiuara. Në studim u përfshinë 319 shtatzëna, nga 17-42 vjeç, moshë mesatare 28 vjeç  $\pm$  3,5 muaj. **Tabela 1.**

**Tabela 1.**

<b>Gjithsej paciente që janë studiuar sipas moshës</b>	<b>319</b>
<b>Minimale</b>	17 vjeç
<b>Mesatare</b>	28,73 vjeç
<b>Maksimale</b>	42 vjeç

Paraqitja grafike e moshës mesatare e pacienteve të studiuara. Në studim u përfshinë 319 shtatzëna, nga 17-42 vjeç, moshë mesatare 28 vjeç  $\pm$  3,5 muaj. **Grafiku 1**

**Grafiku 1.**



Paraqitje tabelare e pacienteve sipas përkatësisë etnike rezulton me sa vijon: 224 (70,21 %) janë të përkatësisë etnike shqiptare, 85 (26,64%) të përkatësisë etnike maqedone, 6 (1,88 %) të përkatësisë etnike turke, 2 (0,62 %) të përkatësisë etnike rome, 1 ose (0,31 %) të përkatësisë etnike boshnjake, 1 (0,31 %) të përkatësisë etnike kroate. **Tabela 2.**

**Tabela 2.**

<b>Ndarje sipas përkatësisë etnike</b>	<b>319</b>	<b>100%</b>
<b>Shqiptare</b>	224	70,21
<b>Maqedonase</b>	85	26,64
<b>Turke</b>	6	1,88
<b>Rome</b>	2	0,62
<b>Boshnjake</b>	1	0,31
<b>Kroate</b>	1	0,31

Paraqitje grafike e pacienteve sipas përkatësisë etnike rezulton me sa vijon:224 (70,21 %) janë të përkatësisë etnike shqiptare,85 (26,64%) të përkatësisë etnike maqedone,6 (1,88 %) të përkatësisë etnike turke,2 (0,62 %) të përkatësisë etnike rome,1 ose (0,31 %) të përkatësisë etnike boshnjake, 1 (0,31 %) të përkatësisë etnike kroate.**Grafiku2 .**

**Grafiku 2.**



Paraqitje tabelare e të studiuarave. Nga gjithsej 319 rastet e analizuara sipas arsimimit të tyre rezultojnë: Nga 319 rastet e analizuara, shtatzëna sipas shkallës së arsimimit janë: me arsim fillor, të mesëm, të lartë, pa arsimim: dhe rezulton që 1 ose (0,31 %) është pa arsimim, 56 (17,55%) shtatzëna kanë arsim fillor, 119 (37,30 %) arsim të mesëm, 143 (19,62 %) me arsim superior. **Tabela 3.**

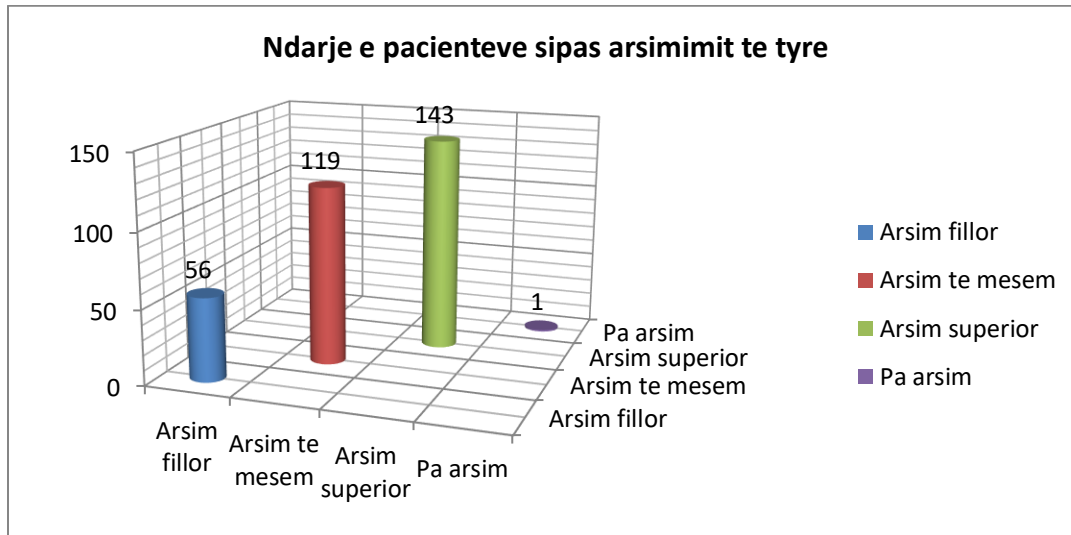
**Tabela 3.**

Ndarje sipas arsimimit të pacienteve	319	100 %
Arsim fillor	56	17,55
Arsim të mesëm	119	37,30
Arsim te larte	143	19,62
Pa arsim	1	0,31

Paraqitje grafike e gjithsej 319 rastevetë analizuara, shtatzëna sipas shkallës së arsimimit janë: me arsim fillor,të mesëm,të lartë,pa arsim: dhe rezulton që 1 ose (0,31 %) është pa arsim, 56

(17,55%) shtatzëna kanë arsim fillor, 119 (37,30 %) arsim të mesëm, 143 (19,62 %) me arsim të lartë. **Grafiku 3.**

**Grafiku 3.**



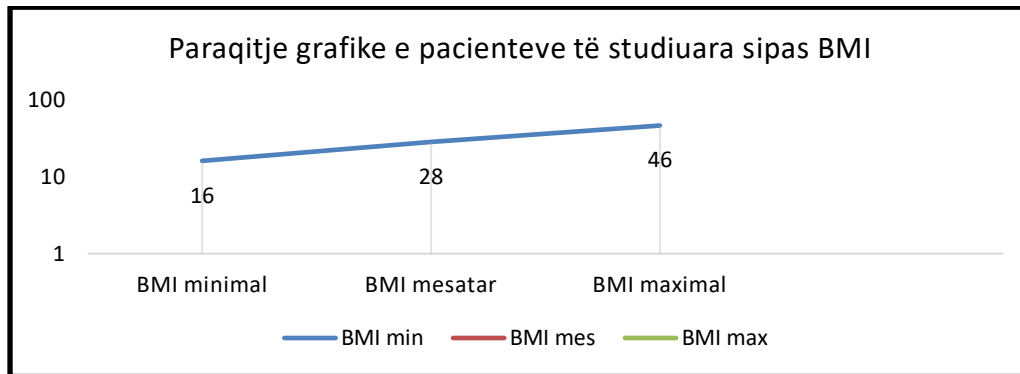
Paraqitje tabelare e të studiuarave nga gjithsej 319 shtatzëna, BMI indeksi ka rezultuar: minimal 16, mesatar 28 dhe maksimal 46. **Tabela 4.**

**Tabela 4.**

Llogaritja e BMI e pacienteve të studiuar	Nga gjithsej 319 paciente të studiuar
<b>BMI minimal</b>	16
<b>BMI mesatar</b>	28
<b>BMI maksimal</b>	46

Paraqitje grafike e të studiuarave nga gjithsej 319 shtatzëna, BMI indeksi mesatar ka rezultuar 28. **Grafiku 4.**

**Grafiku 4.**



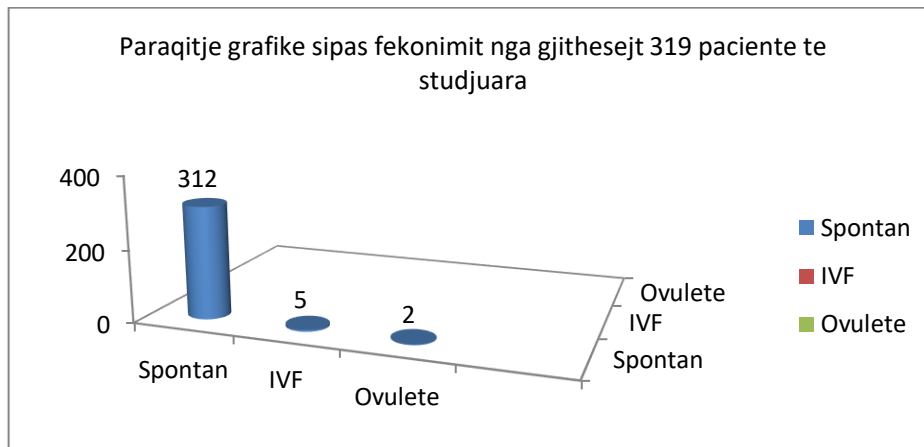
Paraqitje tabelare e të studiuarave sipas mënyrës së fekondimit e cila ka rezultuar në 312 (97,80%) në mënyrë spontane, 5 (1,56%) raste IVF, në 2 (0,62%) raste me ovulet. **Tabela 5.**

**Tabela 5.**

<b>Gjithsej paciente që kanë fekonduar</b>	<b>319</b>	<b>100 %</b>
<b>Fekondim spontan</b>	312	97,80 %
<b>IVF</b>	5	1,56 %
<b>Ovulet tableta</b>	2	0,62 %

Paraqitje grafike e të gjitha të studiuarave sipas mënyrës së fekondimit e cila ka rezultuar në 312 (97,80%) spontane, në 5 (1,56%) me IVF, 2 (0,62%) me ovulet. **Grafiku 5.**

**Grafiku 5.**



Paraqitje tabelare e gjithsej 319 shtatzënve të studiuara sipas matjeve të CRL dhe të dhënave anamnestike, ka rezultuar: shtatzenia minimale ka qenë 11 javë, shtatzenia mesatare ka qenë 12,6 javë dhe shtatzenia maksimale 15,3 javë. **Tabela 6.**

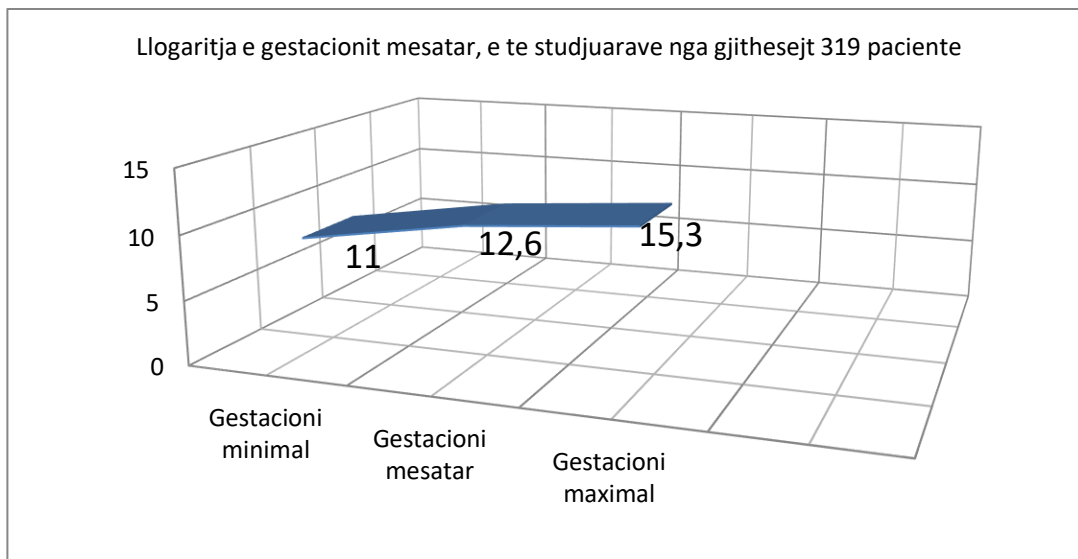
**Tabela 6.**

Llogaritja e gestacionit e pacienteve të studiuara	Nga gjithsej 319 paciente të studiuara
shtatzenia minimale	11
shtatzenia mesatare	12,6
shtatzenia maksimale	15,3



Paraqitje grafike e gjithsej 319 shtatzënave të studiuara sipas matjeve të CRL dhe të dhënave anamnestike, moshë e shtatzënise ka rezultuar me sa vijon: moshë e shtatzënise minimal ka qenë 11 javëshe, moshë e shtatzënise mesatare ka qenë 12,6 javësh dhe moshë e shtatzënise maksimale 15,3 javëshe. **Grafiku 6.**

**Grafiku 6.**



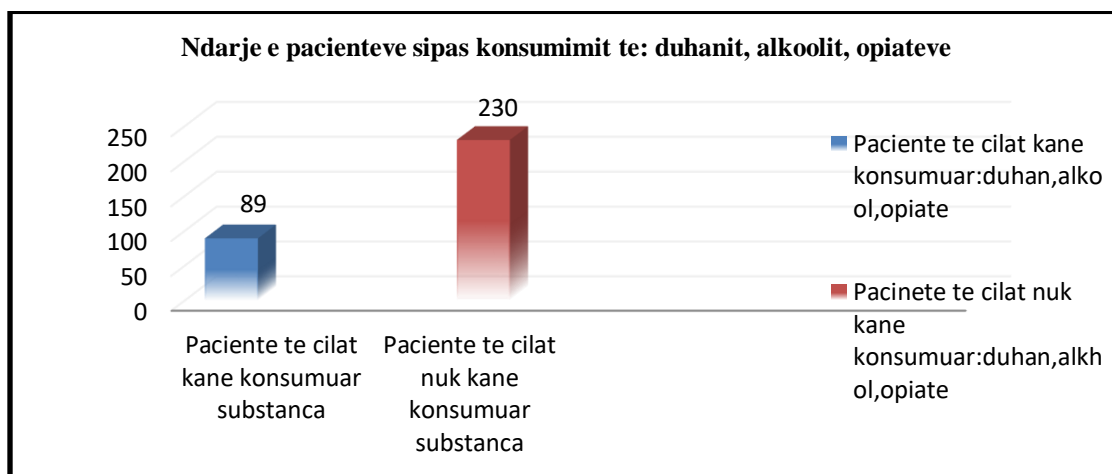
Paraqitje tabelare e gjithsejt 319 rastet e analizuara shtatzëna për konsumim të substancave siç janë: duhani, alkooli, opiate rezulton që 230 ose (72,10 %) shtatzëna nuk kanë përdorur dhe 89 ose (27,89 %), kanë konsumuar: alkohol, duhan, opiate. **Tabela 7.**

**Tabela 7.**

<b>Gjithsej paciente</b>	<b>319</b>	<b>100%</b>
<b>Pacientë të cilat kanë konsumuar duhan, alkool, opiate</b>	89	27,89%
<b>Pacientë të cilat nuk kanë konsumuar duhan,alkool,opiate</b>	230	72,10 %

Paraqitje grafike e gjithsej 319 rastevetë analizuara të shtatzënave lidhur me konsumimin e substancave siç janë: duhani, alkooli, opiate rezulton që 230 (72,10%) shtatzëna nuk kanë përdorur dhe 89 (27,89 %), kanë konsumuar: alkool, duhan, opiate. **Grafiku 7.**

**Grafiku 7.**



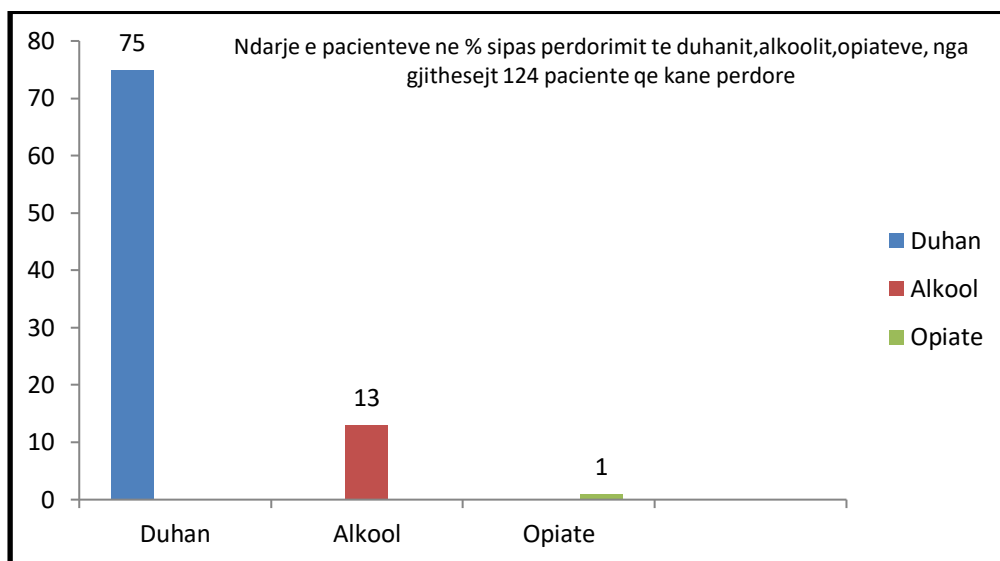
Paraqitje tabelare e të gjithë 89 rasteve tek të cilat kanë konsumuar substanca duhan,alkool, opiate rezulton që në 1 (1,12 %) rast me përdorim të opiateve, 13 (14,60 %) raste konsumuese të alkoolit,dhe 75 (84,26 %) raste me konsumim të duhanit. **Tabela 8.**

**Tabela 8.**

Gjithsej paciente që kanë konsumuar	89	100 %
<b>Duhan</b>	75	84,26 %
<b>Alkool</b>	13	14,60 %
<b>Opiate</b>	1	1,12 %

Paraqitje grafike e 89 rasteve të cilat kanë konsumuar substanca duhan, alkool, opiate rezulton që në 1 (1,12 %) rast me përdorim të opiateve, 13 (14,60 %) raste konsumuese të alkoolit dhe 75ose (84,26 %) raste me konsumim të duhanit. **Grafiku 8.**

**Grafiku 8.**



### 6.3. Paraqitje tabelare dhe grafike e të dhënave sipas rezultateve të fituara për PIGF

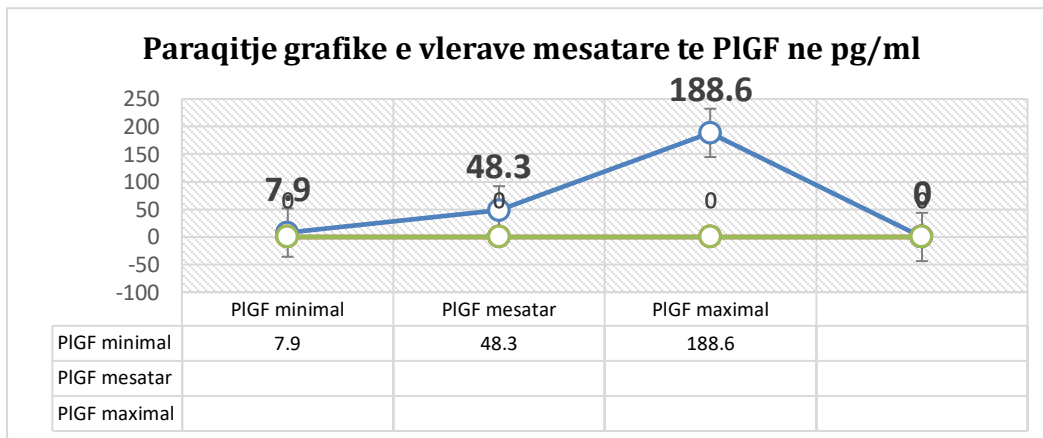
Paraqitje tabelare e rezultateve të PIGF nga gjithsej 319 të studiuara rezulton me vlera nga minimale 7,98 pg/ml, maksimale 188,69 pg/ml dhe vlerë mesatare me 48,32 pg/ml të PIGF. **Tabela 9.**

**Tabela 9.**

Llogaritja e PIGF pacienteve të studiuara	Nga gjithsej 319 paciente të studiuara
<b>PIGF minimale</b>	7,98 pg/ml
<b>PIGF mesatare</b>	48,32 pg/ml
<b>PIGF maksimale</b>	188,69 pg/ml

Paraqitje grafike e rezultateve të PIGF nga gjithsej 319 të studiuara rezulton me vlera nga minimale 7,98 pg/ml, maksimale 188,69 pg/ml dhe vlerë mesatare me 48,32 pg/ml të PIGF.

**Grafiku 9.**



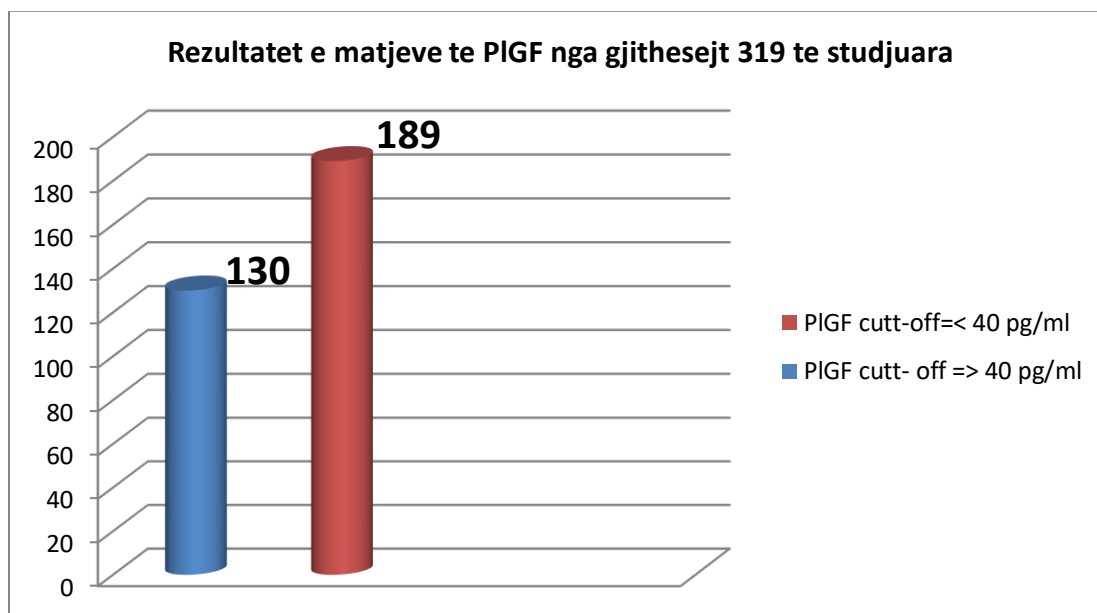
Paraqitje e rezultateve të matjeve të PIGF nga gjithsej 319 të studiuara rezulton me niveli i PIGF = >cut-off 40 pg/ml ka rezultuar në 189 (59,24 %) raste dhe në 130 (40,75%) raste kemi vlera të PIGF=<cut-off 40 pg/ml. **Tabela 10.**

**Tabela 10.**

Llogaritje e vlerave të PIGF	319 gjithsej të studiuara	100 %
Ulje të PIGF = <cut-off 40 pg/ml	130	40,75 %
Rritje të PIGF =>cut-off 40 pg/ml	189	59,24 %

Paraqitje grafike e rezultateve të matjeve të PIGF nga gjithsej 319 të studiuara rezulton me nivel i PIGF => cut-off 40 pg/ml në 189 (59,24 %) raste dhe në 130 (40,75%) raste kemi ulje të PIGF =<cut-off 40 pg/ml. **Grafiku 10.**

**Grafiku 10.**



#### 6.4. Paraqitje tabelare dhe grafike e të dhënave sipas rezultateve të fituara për PI Doppler të arterieve uterine

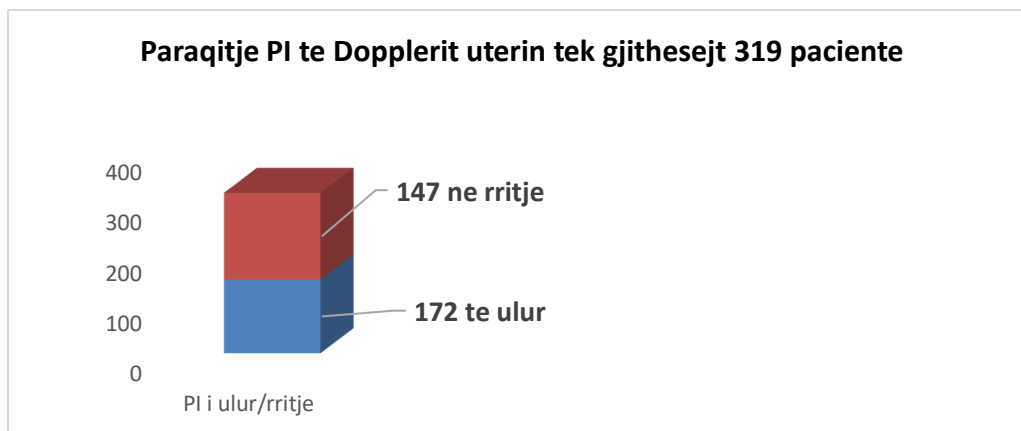
Paraqitje tabelare e të gjithatë studiuarave gjithsej 319, në 147 ose (46,08%) raste rezultojn PI i ECHO Doppler rezultojn me rritje të rezistencës në arteriet uterine dhe në 172 (53,91 %) raste PI rezultojn me rezistencë normale, tabela 11.

Tabela 11.

Llogaritja e pacienteve të studiuar sipas PI të Dopplerit uterin	Nga gjithsej 319 te studiuar	100 %
PI index i ulur	172	53,91 %
PI index në rritje	147	46,08 %

Paraqitje grafike e të gjitha të studiuarave gjithsej 319, në 147 (46,08%) raste rezultojn PI i ECHO Doppler te arterieve uterine me rritje të rezistencës, dhe në 172 (53,91 %) raste PI rezultojn me rezistencë normale. Grafiku 11.

Grafikoni 11.



## 6.5. PARAQITJE TABELARE DHE GRAFIKE E TË DHËNAVE TË TE GJITHE TE STUDIJUARAVE 319 NË RAPORT ME TË PORSALINDURIT.

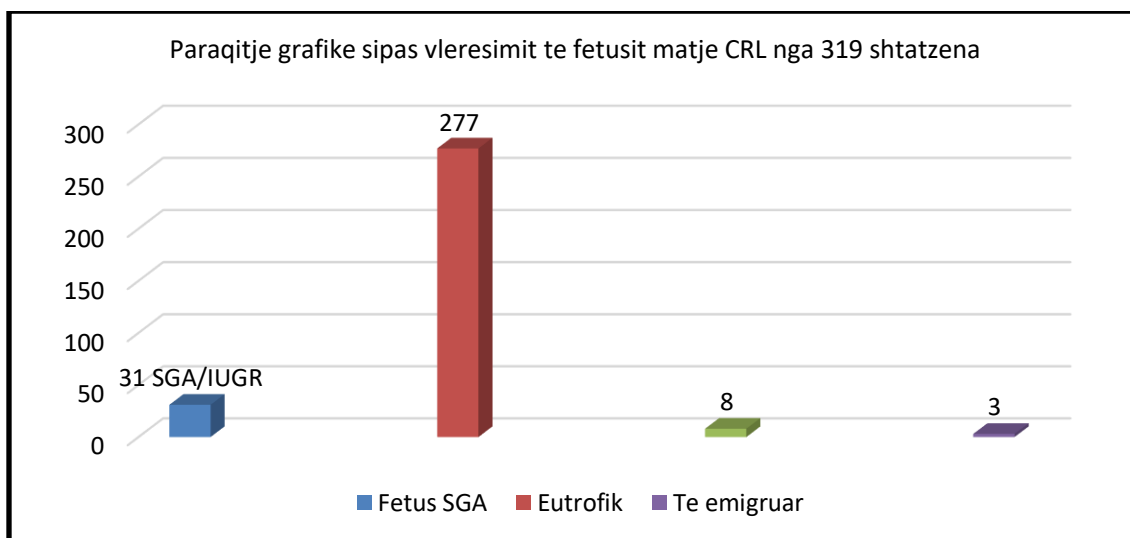
Paraqitje tabelare e të gjithë 319 të studjuara në 277 ose (86,83 %) raste shtatzania ka mbaruar me fetus eutrofik, 31 ose (9,71%) ka mbaruar SGA/IUGR, 8 ose (2,50 %) raste lindja ka mbaruar me missed abortion, në 3 (0,94 %) raste shtatzënat janë shpërngulur nga vendi **Tabela 12.**

**Tabela 12.**

<b>Të lindur SGA/IUGR</b>	<b>Gjithsej 319</b>	<b>100 %</b>
<b>SGA/IUGR</b>	31	9,71 %
<b>EUTROFIK</b>	277	86,83 %
<b>MISSED ABORTION</b>	8	2,50 %
<b>KANE EMIGRUAR</b>	3	0,94 %

Paraqitje grafike e të gjithë 319 të studjuara, në 277 ose (86,83 %) raste shtatzania ka mbaruar me fetus eutrofik, 31 ose (9,71%) ka mbaruar SGA/IUGR, 8 ose (2,50 %) raste lindja ka mbaruar me missed abortion, në 3(0,94 %) raste shtatzënat janë shpërngulur nga vendi. **Grafiku 12.**

**Grafiku 12.**



## 6.6. PIGF NË RAPORT ME SGA/IUGR

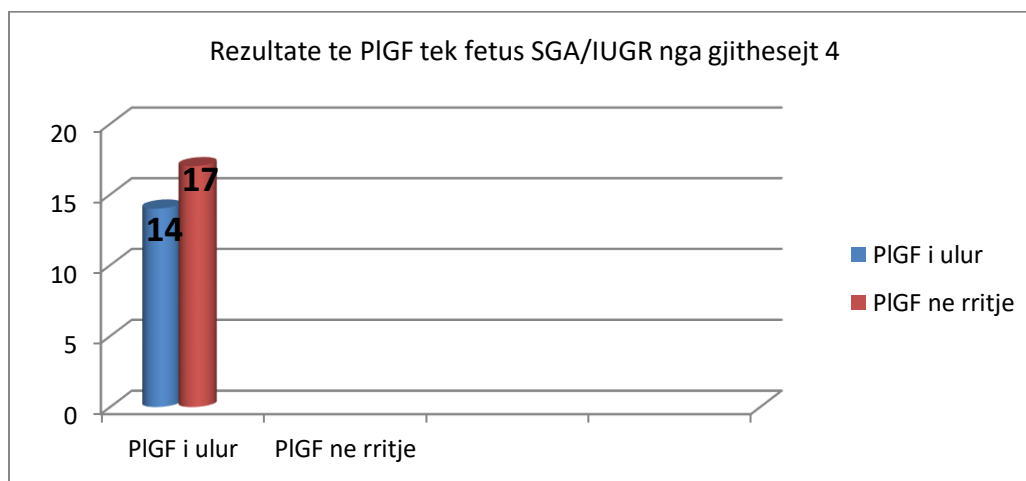
Paraqitje tabelare tek të 31 rastet që kanë rezultuar SGA/IUGR në 14 (45,16%) raste kemi vlera të ulta të PIGF cutt-off = <40 pg/ml, dhe në 17 (54,83 %) raste me SGA/IUGR kemi vlera normale të PIGF cutt-off=> 40. **Tabela 13.**

**Tabela 13.**

Fetus që kanë rezultuar SGA/IUGR	Nga gjithsej 31 SGA	100 %
Nuk ka rritje të PIGF	14	45,16 %
Ka rritje të PIGF	17	54,83 %

Paraqitje grafike të 31 rasteve që kanë rezultuar SGA/IUGR në 14 (45,16%) raste kemi vlera të ulta të PIGF, në 17 (54,83 %) rastme SGA kemi vlera mbi cutt-off të PIGF. **Grafiku 13.**

**Grafiku 13.**



Sensitiviteti i PIGF 45 %

Specifiteti i PIGF 54 %

PPV i PIGF 45 %

NPV i PIGF 54 % **P =0,46**      **R=0,55**



## 6.7. ECHO DOPPLER I ARTERIEVE UTERINE NË RAPORT ME SGA/IUGR

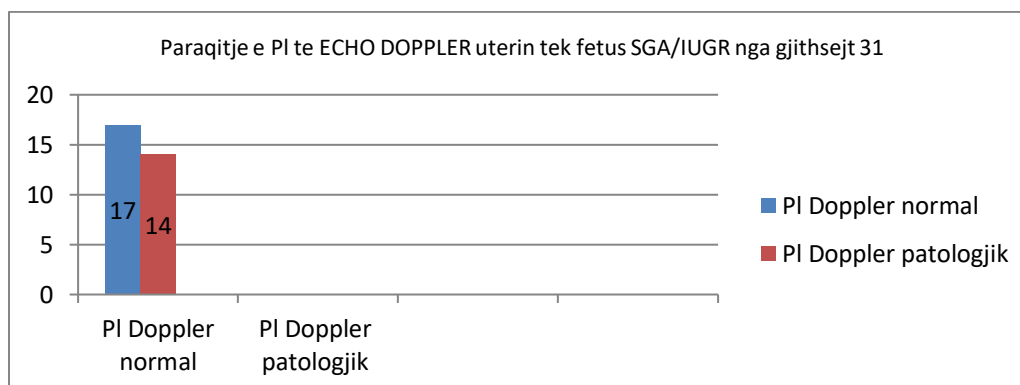
Paraqitje tabelare të 31 rasteve që kanë rezultuar SGA/IUGR në 14 (45,16 %) raste kemi vlera patologjike të PI të ECHO Doppler të arterieve uterine, në 17 (54,83 %) raste vlerat janë normale.

**Tabela 14.**

Gjithsej fetus SGA/IUGR	31	100 %
Vlera normale të PI te ECHO Doppler uterin	17	54,83 %
Vlera patologjike të PI te ECHO Doppler uterin	14	45,16 %

Paraqitje grafike të 31 rastet që kanë rezultuar SGA/IUGR në 14 (45,16 %) raste kemi vlera patologjike të PI të ECHO Doppler të arterieve uterine, në 17 (54,83 %) raste vlerat janë normale.

**Grafiku 14.**



Sensitiviteti i PI Doppler uterin	45 %
Specifiteti i PI Doppler uterin	54 %
PPV i PI Doppler uterin	45 %
NPV i PI Doppler uterin	54 % <b>P=0,46 R=0.55</b>

## 6.8. PIGF DHE PI I ECHO DOPPLER TË ARTERIEVE UTERINE NË RAPORT ME SGA/IUGR

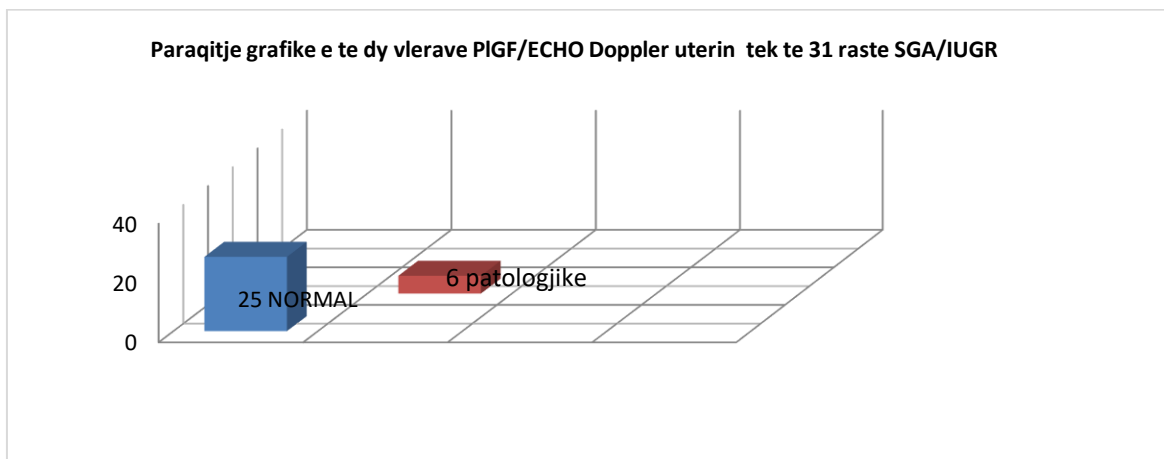
Paraqitje tabelare e të 31 rasteve që kanë rezultuar SGA/IUGR në 6 (19,35 %) raste kemi vlera patologjike të PIGF dhe ECHO Doppler të arterieve uterine të marra së bashku, në 25 (80,64 %) raste vlerat janë normale. **Tabela 15.**

**Tabela 15.**

Gjithsejftus SGA/IUGR	31	100 %
Vlera normale të PIGF dhe PI te ECHO Doppler uterin	25	80,64 %
Vlera patologjike të PIGF dhe PI te ECHO Doppler uterin	6	19,35 %

Paraqitje grafike e të 31 rasteve që kanë rezultuar SGA/IUGR në 6 (19,35 %) raste kemi vlera patologjike të PIGF dhe ECHO Doppler të arterieve uterine të marra së bashku, në 25 (80,64 %) raste vlerat janë normale.

**Grafiku 16.**



Sensitiviteti i PIGF dhe PI Doppler uterin 19 %  
Specifiteti i PIGF dhe PI Doppler uterin 80%  
PPV i PIGF dhe PI Doppler uterin 19 %  
NPV i PIGF dhe PI Doppler uterin 80 % **P=0.2 R=0.81**

## 7. DISKUTIMI

Vlerësimi i zhvillimit placentar gjatë shtatzënisë është një nga parashikuesit shumë të rëndësishëm të zhvillimit fetal dhe te preeklampsisë. Sot në protokollet bashkëkohore obstetrikale metodat e reja diagnostikuese marrin një rëndësi të veçantë .

Shfrytëzimi i këtyre metodave shpeshherë është i pamundur, nga që kosto e tyre është e lartë, prandaj mund të shërbejë që të përzgjidhen rastet në nevojë për t'u vlerësuar nëpërmjet PIGF, kërkohet gjithashtu një koordinim maksimal i mjekëve obstetër të nivelit ambulator dhe spitalor për të rritur efikasitetin diagnostikues.

Puna jonë 1 vjeçare ka pasur edhe vështirësitë e veta. Komunikimi me pacientet, gjithsesi duhet që të provohen të gjitha metodat të cilat mund të kenë rezultate parashikuese.

Në SHBA harxhimet vjetore për një të porsalindur SGA/IUGR arrin në shifrat deri 120.000 dollarë, te ne për shkak të organizimit të sistemit shëndetësor akoma nuk mundemi të llogarisim koston vjetore, por gjithsesi dihet fakti që një i porsalindur SGA/IUGR gjatë periudhës së hershme fëmijërore paraqet problem serioz.

Andaj duhet të bëjmë atë që është e mundur të parashikojmë dhe korrigjojmë në është e mundur rritjen dhe zhvillimin intrauterin.

Në bazë të rezultateve shihet që në të dy metodat diagnostikuese përkatësisht PIGF dhe ECHO Doppleri uterin (duke u kontrolluar dhe me faktorë tjerë që mund të ndikojnë) kanë rezultuar me:

PIGF: sensitivitet 45 %, specifiteti 54, PPV 45%, NPV 54%, P=0,46. R=0.55

ECHO Doppleri uterin: sensitiviteti 45 %, specifiteti 54 %, PPV 45 %, NPV 54 %, P=0,46 R=0.55

PIGF dhe ECHO Doppleri uterini dyanshem: sensitivitet 19%, specifiteti 80% , PPV 19 %, NPV 80 %,

**P=0.2 R=0.81**

Që të arrihen vlera të larta parashikuese të PIGF dhe ECHO Dopplerit uterin, gjithsesi që këto parametra duhet të kombinohen me faktorë tjerë diagnostikues të shtatzënisë dhe kërkohet akoma vazhdim i hulumtimeve të mëtejme në lidhje me këto dy parashikuese të shtatzënisë.

Tek të gjithë 31 fetus të rezultuar SGA/IUGR vlerësimi është konfirmuar me: të dhëna anamnestike, ekografike, CRL.

- Fetus SGA/IUGR në 31 ose 9,71 %.

Për diagnozën diferenciale të shtatzënisë jemi bazuar në: BHcg

Sipas studimit tonë përqindja e preeklampsisë sipas kriterit për diagnozë të preeklampsisë duke u bazuar në rritjen e PIGF, ECHO Dopplerit uterin, paraqitet në këto vlera:

- Preeklampsia rezulton në 7 raste ose 2.19 %

Duke u bazuar në grupin e pacienteve tek të cilët analizat e PIGF paraqiten me rezultate të matjeve të PIGF  $\leq$  cut-off 40 pg/ml në 130 (40,75 %) raste, dhe në 189 (59,24%) raste kemi rritje të PIGF  $\geq$  cut-off 40 pg/ml korelacioni i këtyre vlerave me paraqitjen të SGA/IUGR tregon përqindje jo të vogël.

Nga të gjitha të studiuarat (gjithsej 319), në 147 (46,08%) raste PI i ECHO Doppler i arterieve uterine rezulton me rritje të rezistencës në arteriet uterine dhe në 172 (53,91 %) raste PI rezulton me rezistencë normale.

Si pasojë e zbulimit të hershëm të preeklampsisë sipas të dhënave diagnostifikuese të hershme është i mundur zvogëlimi i kontroleve jo adekuate në spitale, monitorimi i duhur dhe adekuat i këtyre shtatzënave, zvogëlimi i ditë qëndrimit ose përjashtimi i nevojës së hospitalizimit.

Megjithëse kjo metodë ka vështirësitë e veta për shkak të kostos së lartë, duhet theksuar fakti se nga studimet e bëra nga autorë të tjerë, ashtu siç rezulton edhe nga studimi ynë, përfitimet janë shumë të mëdha si për pacientët, ashtu edhe për institucionet shëndetësore duke pasur parasysh përdorimin racional të kontroleve, hospitalizimeve- shkurtimin e ditëqëndrimeve në to dhe më e rëndësishmja parashikimi i të porsalindurve, për pasojë kostoja e ekzaminimit bie, këtu përfshihet dhe siguria për pacientin dhe personelin.

Prandaj diagnostikimi i hershëm dhe i saktë i preeklampsisë është i mundshëm në periudhë të hershme gestacionale duke përdorur metodën e PIGF dhe ECHO Dopplerin uterin, në mënyrë që të parandalohen të porsalindur SGA/IUGR.

Studimi ynë i lidhur me matjet e PIGF dhe ECHO Doppler i arterieve uterine dhe lidhja e tyre me të porsalindur SGA/IUGR paraqet studim të parë në institucionin tonë por edhe në nivel shtetëror.

Në bazë të rezultateve shihet qartë që vlerat e PIGF dhe EHO Doppleri i arteries uterine kanë parashikim direkt në ecurinë e zhvillimit të fetusit dhe njëkohësisht edhe në shëndetin e nënës, por gjithësesi studimet duhet të vazhdojnë akoma.

Rezultatet e fituara tregojnë për specifitet dhe sensitivitet relativisht të lartë, që vërteton se depistimi prenatal në tremujorin e parë është shumë i rëndësishëm në diagnostikimin e shtatzënive të rrezikshme dhe në parashikimin e zhvillimit të fetusit.

Rezultatet e fituara vërtetojnë nevojën e realizimit të skringut të hershëm me PIGF dhe ECHO Doppler të arterieve uterine dhe lidhja e tyre me fetus SGA/IUGR.

Autorë të tjerë si:

**Su MiKim<sup>a</sup>Hang GooYun<sup>a</sup>Ra YonKim<sup>a</sup>Yoo HyunChung<sup>a</sup>Ju YoungCheon<sup>a</sup>Jeong HaWie<sup>a</sup>Ji YoungKwon<sup>a</sup>Hyun SunKo<sup>a</sup>Yeon HeeKim<sup>a</sup>Eun HeeHan<sup>b</sup>Joon HongPark<sup>b</sup>Hyun JungKim<sup>b</sup>Myung ShinKim<sup>b</sup>Jong ChulShin<sup>a</sup>In YangPark<sup>a</sup>.**Në punimin me temë“Maternal serum placental growth factor combined with second trimester aneuploidy screening to predict small-for-gestation neonates without preeclampsia”.Në studimin e tyre të realizuar me 300 gra shtatzëna kanë përfunduar se nga java e 15-18 mund të identifikohen të porsalindur me SGA me këtë metodë.

**T. Kasdaglis,G.Aberdeen,O.Turan,J.Kopelman,R.Atlas,C.Jenkis,M.Blitzer,C.Harman and A.Baschat,**në temën “Placental growth factor in the first trimester: relationship with maternal factors and placental Doppler studies”, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD, USA.Në punimin e tyre me 110 paciente,kanë përfunduar që PIGF në tremujorin e parë lidhet me faktorët kardiovaskularë të nënës, dhe Dopplerët placentarë janë të lidhur me mosfunksionim të

mëvonshëm të placentës. Shfrytëzimi i këtyre parametrave si metodë pune nëtremujorine parë kërkojnë akoma hulumtime të mëtejshme.

**Krauss T<sup>1</sup>, Pauer HU, Augustin HG.** Në temën: “Prospective analysis of placenta growth factor (PIGF) concentrations in the plasma of women with normal pregnancy and pregnancies complicated by preeclampsia” të realizuar në tremujorin e dytë të shtatzënisë nga 22-25 jave në 1.543 shtatzëna. Kanë arritur në përfundimin që rritja e niveleve të PLGF në plazmë rezulton e zvogëluar dukshëm në shtatzënitë e komplikuar nga preeklampsia. Megjithatë, për shkak të ndjeshmërisë dhe specifitetit të ulët, nivelet plazmatike PIGF në gjysmën e dytë të shtatzënisë nuk kanë vlerë parashikuese për identifikimin e grave të destinuar për të zhvilluar preeklampsi.

**F Wortelboer EJ, Koster MP, Cuckle HS, Stoutenbeek PH, Schielen PC, Visser GH.** Në temën “First-trimester placental protein 13 and placental growth factor: markers for identification of women destined to develop early-onset pre-eclampsia”, në vitin 2010, konkluduan që PP13 dhe PIGF në tremujorin e parë mund të përdoren si vlera të rëndësishme për vlerësimin e rrezikut për sindromën e hershme të pre-eklampsisë.

**Kasdaglis T, Aberdeen G, Turan O, Kopelman J, Atlas R, Jenkins C, Blitzer M, Harman C, Baschat AA.** Në temën: “Placental growth factor in the first trimester: relationship with maternal factors and placental Doppler studies”, realizuar në vitin 2010, në periudhën nga 11-14 javë, në 110 paciente konkluduan që PIGF në tremujorin e parë është i lidhur me faktorët kardiovaskularë të nënës dhe gjetjet placentare Doppler që janë të lidhura me mosfunksionimin e mëvonshëm të placentës, mirëpo shfrytëzimi i këtij parametri kërkon hetime të mëtejshme.

**Poon LC, Zaragoza E, Akolekar R, Anagnostopoulos E, Nicolaides KH.** Në temën “Maternal serum placental growth factor (PIGF) in small for gestational age pregnancy at 11(+0) to 13(+6) weeks of gestation” Në v. 2008 u përdorën përqendrimet e faktorit të rritjes së placentës (PIGF) në 11 (+0) -13 (+6) javë, në 609 paciente, parashikimi për paraqitjen e SGA janë ndikuar nga faktorët e nënës, PIGF dhe PAPP-A, me shkallë të zbulimit 27%, duke konkluduar që pesha e lindjes është e paracaktuar nga zhvillimi i placentës gjatë tremujorit të parë të shtatzënisë.

**Erez O, Romero R, Espinoza J, Fu W, Todem D, Kusanovic JP, Gotsch F, Edwin S, Nien JK, Chaiworapongsa T, Mittal P, Mazaki-Tovi S, Than NG, Gomez R, Hassan SS. J.** Në temën “The change in concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal plasma between the first and second trimesters in risk assessment for the subsequent development of preeclampsia and smallfor-gestational age”, në vitin 2008 janë analizuar 402

shtatzëna. Janë marrë dy mostra të pacienteve: (1) mostër e parë e marrë në mes të 6-15 javëve të shtatzënisë ('mostër e tremujorit të parë') dhe (2) mostra e dytë e marrë në mes të 20-25 javëve të shtatzënisë),rrezultatet treguan rritje jonormale e përqendrimit PIGF në serum in e nënës midis tremujorit të parë dhe të dytë,dhe PIGF tregon një faktor rreziku për zhvillimin e mëvonshëm të Pre-eclampsisë dhe SGA.

## 8. KONKLUSIONE

- Në studimin tonë PIGF ka rezultuar me :  
Sensitivitet 45%, specifitet 54%, PPV 45 %, NPV 54 % .P=0,46 R=0,55
- ECHO Dopler i arterieve uterine ka rezultuar me :  
Sensitivitet 45%, specifitet 54%, PPV 45 %,NPV 54%. P=0,46 R=0,55
- PIGF dhe ECHO Doppler uterin së bashku: sensitivitet 19 %, specifiteti 80%,  
PPV 19%,NPV 80 %, P=0,2.R=0.81

Kjo vërteton besueshmërinë e lartë të PIGF dhe ECHO Dopplerin e arterieve uterine në detektimin e hershëm të preeklampsisë dhe ndikimi i sajë në të porsalindurit me SGA/IUGR.

- Studimi ynë konfirmon edhe njëherë gjetjet e studimeve të tjera që konkludojnë që përmasat antropometrike të foshnjës së porsalindur dhe sidomos të peshës në lindje, sipas moshës së shtatzënisë, mund të përcaktohet nga metodat e hershme, PIGF dhe ECHO Doppler uterin.

- Historia obstetrikale ka një efekt sinjifikativ në peshën e lindjes.

Njohja sa më e mirë e historisë obstetrikale është një tjetër aspekt i rëndësishëm për parandalimin e lindjeve SGA/IUGR. Kjo mund të arrihet vetëm me një anamnezë të kujdesshme që gjatë vizitës së parë prenatale dhe këshillimit përndjekjen e rregullt të shtatzënisë. Evidentimi i grave me risk për lindje me peshëtë ulët që gjatë vizitës së parë, ndihmon në menaxhimin më të mirë të rastit me qëllim përmirësimin e rezultateve të shtatzënisë. Ndërkohë është e nevojshme rritja e këshillimit dhe ndërgjegjësimin për të korrigjuar faktorin e mundshëm që ndikon në lindjet e bebeve SGA/IUGR, bindje të grave të moshës riprodhuese për rëndësinë e një distance kohore të caktuar midis lindjeve, mjekimit të infeksioneve seksualisht të transmetueshme në kohë, statusit nutricional para dhe gjatë shtatzënisë.

- Sjelljet me risk, sidomos duhanpirja pasive dhe aktive tek gratë është një faktor i rëndësishëm për lindjen me peshë të vogël për moshë të shtatzënisë SGA/IUGR. Kjo është e rëndësishme për këshillimin për ndërprerjen sa më të hershme të duhanpirjes dhe të mos frekuentimit të shpeshtë nga ana e gruas shtatzënë të ambienteve ku përdoret duhani.

- Përdorimi i duhur i shërbimeve shëndetësore është një faktor mbrojtës ndaj rezultateve të padëshiruara të shtatzënisë.



Kjo ndodh për shkak të identifikimit të hershëm të grave me risk për rezultate të padëshiruara të lindjes. Përdorimi i shërbimeve shëndetësore jep ndihmesë edhe në identifikimin e gjendjes psikologjike të gruas dhe dhënien e këshillave për përballimin e tyre, me qëllim lehtësimi të efektit të tyre negativ në peshën e lindjes së foshnjave.

- Jo vetëm statusi nutricional i parashatzënisë por edhe statusi gjatë shtatzënisë ka një efekt të dukshëm në peshën në lindje të foshnjave.
- Lindja SGA është shumë e ndikueshme nga faktorë socio-ekonomikë dhe demografikë dhe haset më shpesh në mes grave të reja, të cilat jetojnë në zonat rurale, më paktë edukuara dhe i përkasin nivelit të ulët socio-ekonomik. Kjo do të thotë që ndaj këtij grupi të grave duhet të kushtohet sa më shumë kujdes me qëllim ndjekjen e tyre sa më të kujdesshme dhe edukimin e tyre në rastet me risk gjatë shtatzënisë me qëllim të shmangies së lindjeve me SGA.
- Gjendja shëndetësore gjatë shtatzënisë është një faktor që ndikon në peshën e lindjes në të dyja drejtimet si në SGA apo IUGR. Evidentimi i hershëm i prezencës së gjendjeve shëndetësore ndihmon jo vetëm në përcaktimin e grupeve me risk, por gjithashtu ndihmon edhe në menaxhimin dhe ndjekjen e rregullt të pacienteve meçrregullime të placentës dhe prezencë të hipertensionit arterial.

## **9. REKOMANDIME**

**1.** Megjithëse metoda e PIGF dhe ECHO Doppler uterin kanë vështirësitë e veta për shkak të kostos së lartë të reagensve të PIGF dhe realizimi i ECHO Dopplerit sjell përfitime që janë të mëdha dhe praktike.

**2.** Fillimisht mund të ofrohet me përzgjedhje bazuar në shtatzënat me risk, më tej për të gjitha shtatzënat.

**3.** Hapet mundësi për studime të mëtutjeshme, sepse është formuar një bazë e re e të dhënave në këtë fushë obstetrike, nga paciente klinikisht të vërtetuara dhe diagnostikuara.

**4.** Formohet baza e të dhënave të evidentuara për këto probleme në formën kompjuterike.

**5.** Njohja e mirë e parametrave antropometrike të nënës ndihmon në prognozën e përmasave antropometrike të bebit dhe në përgatitjen e stafit mjekësor për menaxhimin e përshtatshëm të bebit SGA/IUGR.

**6.** Bazuar në mozaikun e faktorëve të riskut, lindja më peshe të vogël për moshën e shtatzënisë është pjesërisht e parandalueshme duke modifikuar ose duke parandaluar faktorët e riskut.

**7.** Modifikimi arrihet me anë të identifikimit sa më të hershëm të prezencës së faktorëve të riskut të tillë si anemia, statusi nutricional nëneshë/obeze, infeksionet urinare, diabeti i shtatzënisë, hipertensioni arterial, hemorragjia dhe çrregullime të placentës.

**8.** Parandalimi i lindjeve të bebeve të vogla për moshë shtatzënie, duhet të kryhet me anë të edukimit sa më të mirë të grave të moshës riprodhuese në lidhje me rëndësinë që kanë në

rezultatet e shtatzënisë statusi nutricional i paralindjes, hapësira midis shtatzënive, përdorimi i alkoolit dhe duhanit si dhe kujdesi prenatal. Vetëm një kujdes prenatal i rregullt mund të kontribuojë në identifikimin e grave në risk, në menaxhimin e tyre dhe në këtë mënyrë të ndikohet në përmirësimin e rezultateve të padëshiruara të shtatzënisë.

**9.** Menaxhimi i ditëqëndrimeve në spital dhe përdorimi racional i resurseve spitalore.

**10.** Për të futur në protokollet e përditshme të punës, gjithsesi që studimet me PIGF dhe Echo Doppleri uterin duhet të vazhdojnë akoma.

## 10. ABSTRAKT

HYRJE: Shtatzënia paraqet një gjendje shumë komplekse për gruan, në të gjitha aspektet si shëndetësore, emocionale, sociale, etj. Për nga kompleksiteti i saj jo rastësisht shtatzënia konsiderohet “gjendje tjetër”. Diagnostifikimi i gjendjes së shtatzënes dhe fetusit arrihet nëpërmjet disa metodave bashkëkohore klinike, biokimike, fizike dhe metodave elektronike për vendosjen e diagnozës së fetusit, respektivisht diagnozës fetoplacentare. Meqë disfunksioni i placentës paraqitet në tremujorin e parë të shtatzënisë, dekadën e fundit jepet mundësia që nëpërmjet markerëve të placentës të mundësohet parashikim i hershëm i pacienteve që janë në rrezik për sëmundje klinike obstetrike si dhe lidhshmëria e tyre me parashikimin e rritjes së fetusit.

Zhvillimi i kontrolleve efektive në tremujorin e parë për parashikimin e mosfunksionimit të placentës do të lejonte shfrytëzimin e duhur të burimeve dhe mundësinë e masave parandaluese. Diapazoni i të porsalindurit është 2500 deri 4000 gr me një gjatësi 51 cm. Termi “peshë e vogël në lindje” (LBW) i referohet peshës më < 2500 gr pa marrë parasysh moshën e barrës.

Shumica e fëmijëve me peshë < 2500 gr lindin parakohe (lindin përpara javës së 37 të shtatzënisë). Për dallim nga këto raste, termat prapambetje në rritje intrauterine (intrauterine growth restriction-IUGR) dhe fetus i vogël në raport me moshën e barrës (small for gestational age -SGA) llogariten duke iu referuar moshës së barrës.

SGA janë fetus të cilët kanë peshë në lindje më pak se 10% për moshën e tyre të shtatzënisë.

IUGR është një term që përdoret për fetus të cilët nuk arrijnë të bëjnë rritjen e tyre intrauterine optimale. Këta fëmijë janë patologjikisht të vegjël.

Faktori placentar i rritjes (PIGF). Përcaktimi i PIGF sot merr një rëndësi të veçantë klinike në përcaktimin e zhvillimit fetoplacentar. Faktori i rritjes placentare PIGF është një proteinë humane, e koduar gjenetikisht.

Në protokollet e praktikës së përditshme ekzistojnë një sërë metodash të cilat përdoren në formën e depistimeve për diagnostikimin dhe parashikimin e hershëm të shtatzënisë, njëkohësisht dhe në rritjen intrauterine të fetusit, padyshim se metoda e cila dekadën e fundit përdoret është ECHO Doppleri i arterieve uterine, metodë e cila është shumë domethënëse për detektimin e shtatzënieve të cilat kanë shenja të hershme për zhvillim të preeklampsisë.

**QËLLIMI I STUDIMIT:** Vlerësimi i ndikimit të parametrave të PIGF dhe Dopplerit uterin në tremujorin e parë, me fetusin SGA/IUGR.

**MATERIALI DHE METODA:** Studimi është prospektiv, i realizuar në Spitalin Special për Obstetri-Gjinekologji” Nëna Tereze”, Çair- Shkup, dhe në Institutin për Imunobiologji dhe Gjenetikë Humane pranë Qendrës Klinike Universitare Shkup R. e Maqedonisë së Veriut, në periudhën Shkurt 2018 – Janar 2019.

Në studim u përfshinë 319 shtatzëna, nga 17-41 vjeç, moshë mesatare 28 vjece  $\pm$  3,5muaj. Në këtë studim u përfshinë të gjitha shtatzënat pavarësisht nga shenja dhe/ose simptoma të pre-eklampsisë, të periudhës midis 11+0 dhe 15+1 javë të shtatzënisë, moshë mesatare e shtatzënisë e të studiuarave ka qenë 12,79 javë. Mënyra e fekondimit në shumicën e rasteve ka qenë spontane. Vlerat e PIGF u llogaritën në kufij nga 3-200 pg/ml, **cutt-of u llogaritë**> 40 pg/ml, u përdor metoda kuantitative e llogaritjes së vlerave të PIGF. PI i EHO Doppler i arterieve uterine u llogarit si pozitive ose me rezistencë të ulur >1,8 dhe negative me rezistencë normale <1,9.

Përcaktimi antropometrik i fetusit u llogarit sipas metodës CRL dhe të dhënave anamnesticke, pas lindjes së të porsalindurit u vlerësuan sipas protokollit nga Neonatolog.

**REZULTATET:** Nga paciente të kontrolluara në periudhën kohore shkurt 2018 - shkurt 2019, janë studiuar gjithsej 319 shtatzëna, me moshë mesatare 28 vjeç $\pm$  3,5muaj, moshë minimale e të studiuarave ka qenë 17 vjeç, maksimalja 42 vjeç.

Nga gjithsej 319 shtatzëna të studiuara moshë e shtatzënisë mesatar ka rezultuar 12.6 javë sipas matjeve të CRL dhe të dhënave anamnesticke, minimalja 11 javë, maksimalja 15,3 javë, me preeklampsi rezultuan 7 raste ose 2.19%.

Rezultatet e matjeve të PIGF rezulton me vlera nga minimale 7,98 pg/ml, maksimale 188,69 pg/ml dhe vlerë mesatare me 48,32 pg/ml të PIGF. Te të 31 rastet që kanë rezultuar SGA/IUGR në 14 raste ose 45,16% nuk kemi rritje të vlerave të PIGF, në 17 rast ose 54,83 % me SGA kemi vlera në rritje të PIGF.

Të porsalindur me SGA/IUGR kanë rezultuar 31 (ose 9,71% ) të porsalindur, sipas kriterit për vlerësim të gestacionit.

Nga të gjitha të studiuarat gjithsej 319, tek te porsalinurit SGA/IUGR respektishte 31 raste në 14 raste PI i ECHO Doppler i arterieve uterine rezulton me rritje të rezistencës në të dy arteriet uterine dhe në 17 raste PI rezulton me rezistencë normale.

Te të gjithë të studiuarat është llogaritur edhe mënyra e fekondimit e cila ka rezultuar nga gjithsej 319 shtatzëna te studiuara: në 312 (97,80%) në mënyrë spontane, në 5 (1,56%) raste me IVF, në 2 (0,62%) raste me stimulim.

Rezultatet e fituara nga të dhënat me ECHO Doppler të arterieve uterine të djathtë dhe të majtë te pacientet që kanë rezultuar me SGA/IUGR ka rezultuar që në 14 (ose 45,16 %) raste ka rritje të rezistencës dhe në 17 (ose 54,83%) raste nuk ka pasur rritje të rezistencës.

Te të 31 rastet që kanë rezultuar SGA/IUGR në 6 raste (ose 19,35 %) kemi vlera patologjike të PIGF dhe PI të ECHO Doppler të arterieve uterine të marra së bashku, në 25 raste (ose 80,64 %) vlerat janë normale.

Te gjithsej 319 rastet e analizuara, shtatzëna për konsumim të substancave siç janë: duhani, alkooli, opiate rezulton që 230 (72,10 %) e shtatzënave nuk kanë përdorur dhe 89 (27,89 %) kanë konsumuar: duhan, alkool, opiate.

Nga 89 raste tek të cilat kanë konsumuar këto substanca, si duhan, alkool, opiate rezulton që në 1 (1,12 %) rast është konstatuar përdorimi i opiateve, 13 (14,60 %) raste konsumuese të alkoolit, dhe 75 (84,26 %) raste me konsumim të duhanit.

Në rastet të cilat kanë rezultuar të porsalindur SGA/IUGR, shtatzëna të cilat kanë konsumuar: duhan, alkool, opiate janë konstatuar 2 (0.62%) raste.

Ndarje e pacienteve sipas përkatësisë etnike nga gjithsej 319 paciente të analizuara është konstatuar me sa vijon: 224 (70,21 %) janë të përkatësisë shqiptare, 85 (26,64%) të përkatësisë maqedone, 6 (1,88%) të përkatësisë turke, 2 (0,62 %) të përkatësisë rome, 1 (0,31 %) të përkatësisë boshnjake, 1 (0,31%) të përkatësisë kroate.

Të gjithsej 319 rastet e analizuara, shtatzëna sipas shkallës së arsimimit janë: me arsim fillor, të mesëm, të lartë, pa arsimim: dhe rezulton që 1 ose (0,31 %) është pa arsimim, 56 (17,55%) shtatzëna kanë arsim fillor, 119 (37,30 %) arsim të mesëm, 143 (45,22 %) me arsim superior.

Nga gjithsej 319 shtatzëna të analizuara BMI indeksi mesatar ka rezultuar 28.

**DISKUTIMI:** Vlerësimi i zhvillimit placentar gjatë shtatzënisë është një nga parashikuesit shumë të rëndësishëm të zhvillimit fetal dhe preeklampsisë. Sot në protokolet bashkëkohore obstetrikale metodat e reja diagnostifikuese marrin një rëndësi të veçantë. Shfrytëzimi i këtyre metodave shpeshherë është pamundur, ngaqë kosto e tyre është e lartë, kërkohet gjithashtu një koordinim maksimal.

**KONKLUSIONE:** Në studimin tonë PIGF ka rezultuar me: Sensitivitet 45%,specificitet54%, PPV 45 %,NPV 54 % .P=0,46 R=0,55.

ECHO Dopler i arterieve uterine ka rezultuar me :

sensitiviteti 45 %, specifitet 54%, PPV 45 %, NPV 54%. P=0,46 R=0.55.

PIGF dhe ECHO Doppler uterin së bashku: sensitivitet 19 %, specifiteti 80%, PPV 19%, NPV 80 %, P=0,2. R=0.81

**REKOMANDIME:** Megjithëse metoda e PIGF dhe ECHO Doppler uterin kanë vështirësitë e veta për shkak të koston së lartë të reagensave të PIGF dhe realizimi i ECHO Dopplerit sjell përfitime që janë të mëdha dhe praktike. Hapet mundësi për studime të më tutjeshme, sepse është formuar një bazë e re e të dhënave në këtë fushë obstetrike, nga paciente klinikisht të vërtetuara dhe të diagnostikuara.

## 11. ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Pregnancy is a very complex situation for women, in all aspects of health, emotional, social, etc. For its complexity, pregnancy is not considered to be "another condition". Diagnosis of pregnancy and fetal condition is achieved through several contemporary clinical, biochemical, physical and electronic methods for establishing a fetoplacental fetal diagnosis. As placental dysfunction occurs in the first trimester of pregnancy, the last decade provides the opportunity to placental markers early detection of patients at risk for clinical acupuncture and their association with prediction of fruit growth.

Developing effective first trimester controls to predict placental dysfunction would allow for the proper use of resources, and the possibility of preventive measures. The average weight of the newborn is 2500 to 4000 gr with a length of 51 cm. The term low birth weight (LBW) refers to weight <2500 grams regardless of the age of the pregnancy.

Most babies weighing <2500 g give birth prematurely (are born before week 37 of pregnancy). In contrast, the terms intrauterine growth restriction (IUGR) and small fetus relative to the gestational age (SGA) are calculated by reference to the gestational age.

SGAs are fetuses who have birth weight less than 10% for their gestational age.

IUGR is a term used for fetuses who fail to make their intrauterine growth optimal. These children are pathologically small.

Placental Growth Factor (PIGF) The determination of PIGF today takes on particular clinical relevance in determining fetal-placental development. Placental growth factor PIGF is a human, genetically encoded protein. ECHO Doppler Uterine Arteries In daily practice protocols there are a number of methods used in the form of screening for early diagnosis and prediction of fetal concomitant and intrauterine growth, undoubtedly the most recent method used is ECHO Doppler, which are very important methods for detecting pregnancies that have early signs of developing JH gestosis.

**PURPOSE:** Impact Assessment of PIGF and Uterine Doppler Parameters in the First trimester, with SGA / IUGR fetus.



**MATERIAL AND METHOD:** The study is a prospective study conducted at the Special Hospital for Ob-Gyn "Mother Teresa", Cair-Skopje and, Institute for Immunobiology and Human Genetics, Medical Faculty, Skopje, February 2018 –January 2019.

The study included 319 pregnant women, from 16-41 years of age, mean age 28.73 years  $\pm$  3.5 months, including all pre-eclampsia patients and / or symptoms of pre-eclampsia, between 11 + 0 and 15 + 1 week of pregnancy, the gestational mean of the studies was 12.79 gestational weeks, the method of fertilization in most cases was spontaneous. PIGF values were calculated in the range of 3-200 pg / ml, cutt-off was calculated  $> 40$  pg / ml, the quantitative method of calculating PIGF values was used.

The EHO Doppler PI of the uterine arteries was counted as positive or with a decrease  $> 1.8$  and a negative with a normal range  $<1.9$ .

Anthropometric determination of the fetus was calculated by CRL method and anamnestic data, after birth the newborns were assessed according to the protocol by Neonatolog.

**RESULTS:** Of the total number of patients screened in the period February 2018-February 2019, a total of 319 pregnancies were studied, mean age 28 years  $\pm$  3.5 months, minimum age of study was 17 years, maximum 42 years.

Of the total 319 pregnancies studied, average gestation resulted in 12.6 weeks gestation according to CRL measurements and anamnestic data, 11 weeks minimum, 15.3 weeks maximum, 18.4% with pre-eclampsia.

Results of PIGF measurements resulted in values of minimum 7.98 pg / ml, maximum 188.69 pg / ml and mean values of 48.32 pg / ml of PIGF. Of the 31 cases that resulted SGA / IUGR in 14 or (45,16 %) cases have no increase in PIGF values, and in 17 (54,83%) cases with SGA we have increased values of PIGF.

Newborns with SGA / IUGR resulted in 31 or (9.71%) newborns, according to gestational assessment criteria.

All studies also calculated fertilization method which resulted in 312 (97.80%) spontaneously, in 5 or (1.56%) cases with IVF, in 2 or (0.62%) cases. with ovules.

## **12. REFERENCAT:**

- 1.** Kingdom J, Huppertz B, Seaward G, Kaufmann P. Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 92: 35–43.
- 2.** Small for gestational age (SGA) at MedlinePlus. Update Date: 8/4/2009. Updated by: Linda J. Vorvick. Also reviewed by David Zieve.
- 3.** Kingdom J, Huppertz B, Seaward G, Kaufmann P. Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 92: 35–43.
- 4.** Maternal adaptations to pregnancy. In Williams Obstetrics, Cunningham FG, Hauth JC, WenstromKD, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Bloom SL(eds). McGraw-Hill: New York, 2005; 167–200.
- 5.** Papageorghiou AT, Yu C, Erasmus I, Cuckle H, Nicolaides K. Assessment of risk for the development of pre-eclampsia by maternal characteristics and uterine artery Doppler. *BJOG* 2005; 112: 703–709.
- 6.** Poon L, Kametas N, Pandeva I, Valencia C, Nicolaides K. Mean arterial pressure at 11(+0) to 13(+6) weeks in the prediction of preeclampsia. *Hypertension* 2008; 51: 1027–1033.
- 7.** Clark DE, Smith SK, Licence D, Evans AL, Charnock-Jones DS. Comparison of expression patterns for placenta growth factor, vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF-B and VEGFC in the human placenta throughout gestation. *J Endocrinol* 1998; 159: 459–467
- 8.** M. Shala, Faton Krasniqi. Percaktimi i moshës gjestacionale te të porsalindurit. M. Azemi .Pediatria. Prishtinë 2010. 176-183
- 9.** Tidwell SC, Ho HN, Chiu WH, Torry RJ, Torry DS. Low maternal serum levels of placenta growth factor as an antecedent of clinical preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1267–1272.

- 10.** Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sibai BM, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350: 672–683.
- 11.** Espinoza J, Romero R, Nien JK, Gomez R, Kusanovic JP, Goncalves LF, Medina L, Edwin S, Hassan S, Carstens M, Gonzalez R. Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 326.e1–326.e13.
- 12.** Savvidou MD, Akolekar R, Zaragoza E, Poon LC, Nicolaides KH. First trimester urinary placental growth factor and development of pre-eclampsia. *BJOG* 2009; 116: 643–647.
- 13.** Spencer K, Heath V, El-Sheikhah A, Ong CY, Nicolaides KH. Ethnicity and the need for correction of biochemical and ultrasound markers of chromosomal anomalies in the first trimester: a study of Oriental, Asian and Afro-Caribbean populations. *Prenat Diagn* 2005; 25: 365–369.
- 14.** Spencer K, Bindra R, Cacho AM, Nicolaides KH. The impact of correcting for smoking status when screening for chromosomal anomalies using maternal serum biochemistry and fetal nuchal translucency thickness in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2004; 24: 169–173.
- 15.** Nicolaides KH. First-trimester screening for chromosomal anomalies.
- 16.** Campbell S, Platt L. The publishing of papers on first-trimester Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 159–160.
- 17.** Akolekar R, Zaragoza E, Poon LC, Pepes S, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 732–739.

- 18.** Savvidou MD, Noori M, Anderson JM, Hingorani AD, Nicolaides KH. Maternal endothelial function and serum concentrations of placental growth factor and soluble endoglin in women with abnormal placentation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 871–876.
- 19.** Makrydimas G, Sotiriadis A, Savvidou MD, Spencer K, Nicolaides KH. Physiological distribution of placental growth factor and soluble Flt-1 in early pregnancy. *Prenat Diagn* 2008; 28: 175–179.
- 20.** Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, Kusanovic JP, Gotsch F, Erez O, Mazaki-Tovi S, Gomez R, Edwin S, Chaiworapongsa T, Levine RJ, Karumanchi SA. 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* 2008; 21: 9–23.
- 21.** Poon LC, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of *hypertensive disorders in pregnancy*. *Hypertension* 2009; 53: 812–818.
- 22.** Lawn JE, Cousens S, Zupan J (2005). "4 million neonatal deaths: when? Where? Why?". *The Lancet*. 365 (9462): 891–900. doi:10.1016/s0140-6736(05)71048-5 PMID15752534.
- 23.** Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010;376(9741):631–44. Epub 2010/07/06. 10.1016/S0140-6736(10)60279-6 S0140-6736(10)60279-6 [pii].[PubMed] [CrossRef][Google Scholar]
- 24.** Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Moawad AH, Miodovnik M, et al. The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development. *American Journal of*

Obstetrics & Gynecology. 1998;178(3):562–7. Epub 1998/04/16. S0002937898704399 [pii]. 10.1016/S0002-9378(98)70439-9.[PubMed] [CrossRef][Google Scholar]

**25.** Schnettler WT, Dukhovny D, Wenger J, Salahuddin S, Ralston SJ, Rana S. Cost and resource implications with serum angiogenic factor estimation in the triage of pre-eclampsia. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 2013;120:1224–32. 10.1111/1471-0528.12259 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

**26.** Chaiworapongsa T, Romero R, Savasan ZA, Kusanovic JP, Ogge G, Soto E, et al. Maternal plasma concentrations of angiogenic/anti-angiogenic factors are of prognostic value in patients presenting to the obstetrical triage area with the suspicion of preeclampsia. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet.* 2011;24(10):1187–207. Epub 2011/08/11. 10.3109/14767058.2011.589932 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

**27.** Knudsen UB, Kronborg CS, von Dadelszen, Kupfer K, Lee SW, Vittinghus E, et al. A single rapid point-of-care placental growth factor determination as an aid in the diagnosis of preeclampsia. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health* 2011;2:8–15. 10.1016/j.preghy.2011.08.117 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

**28.** Chappell LC, Duckworth S, Seed PT, Griffin M, Myers J, Mackillop L, et al. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation*. 2013;128(19):2121–31

**29.** Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2011;31(1):33–46. Epub 2011/01/27. 10.1016/j.semnephrol.2010.10.004 S0270-9295(10)00174-9 [pii]. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

- 30.** Pelage, J. P.; Walker, W. J.; Dref, O. Le; Rymer, R. (2003-06-01). "Ovarian Artery: Angiographic Appearance, Embolization and Relevance to Uterine Fibroid Embolization". *CardioVascular and Interventional Radiology*. **26** (3):227–233. doi:10.1007/s00270-002-1875-3. ISSN 0174-1551.
- 31.** "Entrez Gene: PGF placental growth factor, vascular endothelial growth factor-related protein".
- 32.** Maglione D, Guerriero V, Viglietto G, Ferraro MG, Aprelikova O, Alitalo K, Del Vecchio S, Lei KJ, Chou JY, Persico MG (April 1993). "Two alternative mRNAs coding for the angiogenic factor, placenta growth factor (PlGF), are transcribed from a single gene of chromosome 14". *Oncogene*. **8** (4): 925–31. PMID 7681160.
- 33.** Eiland, Elosha; Nzerue, Chike; Faulkner, Marquette (2012). "Preeclampsia 2012". *Journal of Pregnancy*. **2012**: 1–7. doi:10.1155/2012/586578. PMC 3403177. PMID 22848831.
- 34.** Jump up to:<sup>a b c d e f g h i j k l m n o</sup> Al-Jameil, N; Aziz Khan, F; Fareed Khan, M; Tabassum, H (February 2014). "A brief overview of preeclampsia". *Journal of Clinical Medicine Research*. **6** (1): 1–7. doi:10.4021/jocmr1682w. PMC 3881982. PMID 24400024.
- 35.** Jump up to:<sup>a b c d e f g h i j k l m</sup> American College of Obstetricians Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy (Nov 2013). "Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy"(PDF). *Obstet. Gynecol* **122**(5):1122–31. doi:10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88.
- 36.** Hypertension in pregnancy. ACOG. 2013. p. 2. ISBN 9781934984284. Archived from the original on 2016-11-18.
- 37.** Arulkumaran, N.; Lightstone, L. (December 2013). "Severe pre-eclampsia and hypertensive crises". *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. **27** (6): 877–884.

- 38.** Mustafa, Reem; Ahmed, Sana; Gupta, Anu; Venuto, Rocco C. (2012). "A Comprehensive Review of Hypertension in Pregnancy". *Journal of Pregnancy*. **2012**: 1–19.
- 39.** Williams obstetrics (24th ed.). McGraw-Hill Professional. 2014.
- 40.** Fernstrom, I., 1955, Arteriography of the uterine artery, *Acta Radiol. [Suppl.]* **122**: 7 – 128. [Google Scholar](#)
- 41.** Itskovitz, Lindenbaum, S., and Brandes, M., 1980, Arterial anastomoses in the pregnant human uterus, *Obstet. Gynecol.* **55**: 67 – 71. [PubMed](#) [Google Scholar](#)
- 42.** Burchell, R. C., Creed, F., Rasoulpour, M., and Whitcomb, M., 1978, Vascular anatomy of the human uterus and pregnancy wastage, *Br. J. Obstet. Gynecol.* **85**: 698 – 706. [CrossRef](#) [Google Scholar](#).
- 43.** Brosens, I., Robertson, W. B., and Dixon, H. G., 1967, The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy, *J. Pathol. Bacteriol.* **93**: 569 – 579. [PubMed](#) [CrossRef](#) [Google Scholar](#).
- 44.** J. Lefebvre, S. Demers, E. Bujold et al., "Comparison of two different sites of measurement for transabdominal uterine artery Doppler velocimetry at 11–13 weeks," *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 40, no. 3, pp. 288–292, 2012. [View at Publisher](#) · [View at Google Scholar](#) · [View at Scopus](#)
- 45.** W. Plasencia, M. A. Barber, E. E. Alvarez, J. Segura, L. Valle, and J. A. Garcia-Hernandez, "Comparative study of transabdominal and transvaginal uterine artery doppler pulsatility indices at 11–13 + 6 weeks," *Hypertension in Pregnancy*, vol. 30, no. 4, pp. 414–420, 2011. [View at Publisher](#) · [View at Google Scholar](#) ·

- 46.** View at ScopusG. Ridding, P. J. Schluter, J. A. Hyett, and A. C. McLennan, “Uterine artery pulsatility index assessment at 11–13 weeks' gestation,” *Fetal Diagnosis & Therapy*, vol. 36, pp. 299–304, 2014. View at Google Scholar
- 47.** A. C. Sciscione and E. J. Hayes, “Uterine artery doppler flow studies in obstetric practice,” *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, vol. 201, no. 2, pp. 121–126, 2009. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
- 48.** L. Y. L. Mo, P. A. J. Bascom, K. Ritchie, and L. M. E. McCowan, “A transmission line modelling approach to the interpretation of uterine Doppler waveforms,” *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 14, no. 5, pp. 365–376, 1988. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
- 49.** J. S. Cnossen, R. K. Morris, G. Ter Riet et al., “Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis,” *Canadian Medical Association Journal*, vol. 178, no. 6, pp. 701–711, 2008. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus.
- 50.** R. Cantwell, T. Clutton-Brock, G. Cooper et al., “Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom,” *BJOG*, vol. 118, supplement 1, pp. 1–203, 2011. View at Google Scholar · View at Scopus
- 51.** S. C. Kane, F. Da Silva Costa, and S. Brennecke, “First trimester biomarkers in the prediction of later pregnancy complications,” *BioMed Research International*, vol. 2014, Article ID 807196, 6 pages, 2014. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus



**52.**A. E. Wallace, A. J. Host, G. S. Whitley, and J. E. Cartwright, “Decidual natural killer cell interactions with trophoblasts are impaired in pregnancies at increased risk of preeclampsia,” *The American Journal of Pathology*, vol. 183, no. 6, pp. 1853–1861, 2013. View at [Publisher](#) · [View at Google Scholar](#) · [View at Scopus](#)

**53.**A. E. Wallace, G. S. Whitley, B. Thilaganathan, and J. E. Cartwright, “Decidual natural killer cell receptor expression is altered in pregnancies with impaired vascular remodeling and a higher risk of pre-eclampsia,” *Journal of Leukocyte Biology*, vol. 97, no. 1, pp. 79–86, 2015. View at [Publisher](#) · [View at Google Scholar](#)

**54.**I. Brosens, R. Pijnenborg, L. Vercruyssen, and R. Romero, “The ‘great Obstetrical Syndromes’ are associated with disorders of deep placentation,” *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 204, no. 3, pp. 193–201, 2011. View at [Publisher](#) · [View at Google Scholar](#) · [View at Scopus](#)

**55.** L. Carbillon, J. C. Challier, S. Alouini, M. Uzan, and S. Uzan, “Uteroplacental circulation development: doppler assessment and clinical importance,” *Placenta*, vol. 22, no. 10, pp. 795–799, 2001. View at [Publisher](#) · [View at Google Scholar](#) · [View at Scopus](#)

**56.**T. R. Everett and C. C. Lees, “Beyond the placental bed: placental and systemic determinants of the uterine artery Doppler waveform,” *Placenta*, vol. 33, no. 11, pp. 893–901, 2012. View at [Publisher](#) · [View at Google Scholar](#) · [View at Scopus](#)

**57.** M. G. Tuuli and A. O. Odibo, “First- and second-trimester screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction,” *Clinics in Laboratory Medicine*, vol. 30, no. 3, pp. 727–746, 2010. View at [Publisher](#) · [View at Google Scholar](#) · [View at Scopus](#)

- 58.**Y. Zhong, M. Tuuli, and A. O. Odibo, “First-trimester assessment of placenta function and the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction,” *Prenatal Diagnosis*, vol. 30, no. 4, pp. 293–308, 2010. [View at Publisher](#) · [View at Google Scholar](#) · [View at Scopus](#)
- 59.**J. A. G. Alves, B. Y. D. C. Silva, P. C. P. D. Sousa, S. B. Maia, and F. D. S. Costa, “Reference range of uterine artery Doppler parameters between the 11th and 14th pregnancy weeks in a population sample from Northeast Brazil,” *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, vol. 35, no. 8, 2013. [View at Publisher](#) · [View at Google Scholar](#) · [View at Scopus](#)
- 60.**O. Gómez, F. Figueras, S. Fernández et al., “Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11–41 weeks of gestation,” *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, vol. 32, no. 2, pp. 128–132, 2008. [View at Publisher](#) · [View at Google Scholar](#) · [View at Scopus](#).
- 61.**Harrington K, Goldfrad C, Carpenter RG, Campbell S. Transvaginal uterine and umbilical artery Doppler examination of 12–16 weeks and the subsequent development of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; **9**: 94– 100. [Wiley Online Library](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [@Google Scholar](#)
- 62.**Harrington K, Carpenter RG, Goldfrad C, Campbell S. Transvaginal Doppler ultrasound of the uteroplacental circulation in the early prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; **104**: 674– 681. [Wiley Online Library](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [@Google Scholar](#)
- 63.**Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; **18**: 583– 586. [Wiley Online Library](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [@Google Scholar](#)

- 64.**Gómez O, Martínez J, Figueras F, del Río M, Borobio V, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. Uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; **26**: 490– 494. Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science@**Google Scholar**.
- 65.**Papageorghiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; **18**: 441– 449. Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science@Google Scholar
- 66.**Becker R, Vonk R, Vollert W, Entezami M. Doppler sonography of uterine arteries at 20–23 weeks: risk assessment of adverse pregnancy outcome by quantification of impedance and notch. *J Perinat Med* 2002; **30**: 388– 394. CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar
- 67.**Hofstaetter C, Dubiel M, Gudmundsson S, Marsal K. Uterine artery color Doppler assisted velocimetry and perinatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; **75**: 612– 619. Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science@Google Scholar
- 68.**Hernandez-Andrade E, Brodzki J, Lingman G, Gudmundsson S, Molin J, Marsál K. Uterine artery score and perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; **19**: 438– 442. Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science@Google Scholar
- 69.**Vergani P, Roncaglia N, Andreotti C, Arreghini A, Teruzzi M, Pezzullo JC, Ghidini A. Prognostic value of uterine artery Doppler velocimetry in growth-restricted fetuses delivered near term. *Am J Obstet Gynecol* 2002; **187**: 932– 936. CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar

- 70.** Frusca T, Soregaroli M, Platto C, Enterri L, Lojaco A, Valcamonica A. Uterine artery velocimetry in patients with gestational hypertension. *Obstet Gynecol* 2003; **102**: 136–140. [Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [@Google Scholar](#)
- 71.** Sekizuka N, Hasegawa I, Takakuwa K, Tanaka K. Scoring of uterine artery flow velocity waveforms in the assessment of fetal growth restriction and/or pregnancy-induced hypertension. *J Matern Fetal Invest* 1997; **7**: 197–200. [Web of Science](#) [@Google Scholar](#)
- 72.** Severi FM, Bocchi C, Visentin A, Falco P, Cobellis L, Florio P, Zagonari S, Pilo G. Uterine and fetal cerebral Doppler predict the outcome of third-trimester small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; **19**: 225–228. [Wiley Online Library](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [@Google Scholar](#)
- 73.** Gudmundsson S, Korszun P, Olofsson P, Dubiel M. New score indicating placental vascular resistance. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; **82**: 807–812. [Wiley Online Library](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [@Google Scholar](#)
- 74.** Joern H, Funk A, Goetz M, Kuehlwein H, Klein A, Fendel H. Development of quantitative Doppler indices for uteroplacental and fetal blood flow during the third trimester. *Ultrasound Med Biol* 1996; **22**: 823–835. [Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [@Google Scholar](#)
- 75.** Joern H, Rath W. Comparison of Doppler sonographic examinations of the umbilical and uterine arteries in high-risk pregnancies. *Fetal Diagn Ther* 1998; **13**: 150–153. [Crossref](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [@Google Scholar](#).
- 76.** Jurkovic D, Jauniaux E, Kurjak A, Hustin J, Campbell S, Nicolaides KH. Transvaginal color Doppler assessment of the uteroplacental circulation in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; **36**: 365–369. [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [@Google Scholar](#).

- 77.**Harrington K, Cooper D, Lees C, Hecher K, Campbell S. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; **7**: 182– 188.Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar
- 78.**Kurdi W, Campbell S, Aquilina J, England P, Harrington K. The role of color Doppler imaging of the uterine arteries at 20 weeks' gestation in stratifying antenatal care. *Ultrasound Obstet Gynecol*1998; **12**: 339– 345.Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar
- 79.**Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 2000; **96**: 559– 564.CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar.
- 80.** Vvan den Elzen HJ, Cohen-Overbeek TE, Grobbee DE, Quartero RW, Wladimiroff JW. Early uterine artery Doppler velocimetry and the outcome of pregnancy in women aged 35 years and older.*Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; **5**: 328– 333.Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science®Google Scholar
- 81.**Park YW, Cho JS, Choi HM, Kim TY, Lee SH, Yu JK, Kim JW. Clinical significance of early diastolic notch depth: uterine artery Doppler velocimetry in the third trimester. *Am J Obstet Gynecol* 2000;**182**: 1204– 1209.CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar.
- 82.** Fisher, R. A. (1922). "On the interpretation of  $\chi^2$  from contingency tables, and the calculation of P". *Journal of the Royal Statistical Society* **85** (1)8794.doi:10.2307/2340521.JSTOR 2340521.

- 83.** Fisher, R.A. (1954). *Statistical Methods for Research Workers*. Oliver and Boyd. ISBN 0-05-002170-2.
- 84.** Mann, Henry B.; Whitney, Donald R. (1947). "On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other". *Annals of Mathematical Statistics* **18**(1):50–60.
- 85.** Eriksson J, Forsen T, Tuomilehto J, Jaddoe V, Osmond C, Barker D: Effect of size at birth and childhood growth on the insulin resistance syndrome in elderly individuals. *Diabetologia* 45:342–348, 2002, [PubMed].
- 86.** Harder T, Rodekamp E, Schellong K, Dudenhausen J, Plagemann A: Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 165:849–857, 2007, [PubMed].
- 87.** Johnston LB, Clark AJ, Savage MO. Genetic factors contributing to birth weight. *ADC* 2002; 86:2-3.
- 88.** A. M. Guihard-Costa, E. Papiernik, and S. Kolb, "Maternal predictors of subcutaneous fat in the term newborn," *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, vol. 93, no. 3, pp. 346–349, 2004.
- 89.** S. Muthayya, "Maternal nutrition & low birth weight—what is really important?" *Indian Journal of Medical Research*, vol. 130, no. 5, pp. 600–608, 2009.
- 90.** Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR (June 1999). "Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy". *N. Engl. J. Med.* 340 (23): 1796–9. doi: 10.1056/NEJM199906103402304. PMID 10362823.

- 91.** Kone E, Çeka Xh, Dedja E. T.W.Sadler Embriologjia mjekësore e Langman, 2013. 10. Chamberlain G, Phillip E, Howlett BC, Masters K 1978 British births 1970. Vol 2. Obstetric care. London: William Heinemann Medical
- 92.** Bogaert YE, Linas S. The role of obesity in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008 Dec 23. [Epub ahead of print] PMID: 19107106.
- 93.** James WP. WHO recognition of the global obesity epidemic. *Int J Obes (Lond).* 2008 Dec; 32 Suppl 7:S120-6. PMID: 19136980.
- 94.** Liu Y, Dai W, Dai X, Li Z. Prepregnancy body mass index and gestational weight gain with the outcome of pregnancy: 2012 Oct; 286 (4):905-11. doi: 10.1007/s00404012-2403-6. Epub 2012 Jun 14.
- 95.** El-Gilany AH, Hammad S: Body mass index and obstetric outcomes in pregnant in Saudi Arabia: a prospective cohort study. *Ann Saudi Med* 2010, 30:376-380.
- 96.** Radulescu L, Munteanu O, Popa F, Cirstoiu M. 2013 Sep 15; 6(3):292-8. Epub 2013 Sep 25
- 97.** Naeye RL, Blanc W, Paul C 1973 Effects of maternal nutrition on the human fetus. *Pediatrics* 52:494–503.
- 98.** Stein ZA, Susser MW, Saenger G, Marolla F 1975 Famine and human development: Dutch Hunger Winter of 1944–45. New York: Oxford University Press.
- 99.** Rush D 1989 Effects of changes in maternal energy and protein intake during pregnancy, with special reference to fetal growth. In: Sharp F, Fraser R, Milner RDG, eds. Fetal growth. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 203–229.

- 100.** Harding JE, Bauer MK, Kimble RM 1997 Antenatal therapy for intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr Suppl* 423:196–200; discussion, 201.
- 101.** Freemark M 2006 Regulation of maternal metabolism by pituitary and placental hormones: roles in fetal development and metabolic programming. *Horm Res* 65(Suppl 3):41–59.
- 102.** Ota E1, Tobe-Gai R, Mori R, Farrar D Antenatal dietary advice and supplementation to increase energy and protein intake.. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;9:CD000032. doi: 10.1002/14651858. CD000032.pub2.
- 103.** Bayol SA, Farrington SJ, Stickland NC. A maternal “junk food” diet in pregnancy and lactation promotes an exacerbated taste for “junk food” and a greater propensity for obesity in rat offspring. *Br J Nutr* 2007; 98:843–851.
- 104.** Wilkinson SA, Miller YD, Watson B. Prevalence of health behaviours in pregnancy at service entry in a Queensland health service district. *Aust N Z J Public Health* 2009;33(3): 228–233.
- 105.** Wen LM, Baur LA, Rissel C, et al. Early intervention of multiple home visits to prevent childhood obesity in a disadvantaged population: A home-based randomised controlled trial (Healthy Beginnings Trial). *BMC Public Health* 2007;7:76.
- 106.** Wen LM, Simpson JM, Baur LA, et al. Family functioning and obesity risk behaviors: Implications for early obesity intervention. *Obesity* 2011;19:1252–1258.
- 107.** R. Skjaerven, H. K. Gjessing, and L. S. Bakketeig, “New standards for birth weight by gestational age using family data,” *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 183, no. 3, pp. 689–696, 2000.



- 108.** R. Usher and F. McLean, “Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks,” *The Journal of Pediatrics*, vol. 74, no. 6, pp. 901–910, 1969.
- 109.** M. S. Kramer, R. Platt, S. W. Wen et al., “A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age,” *Pediatrics*, vol. 108, no. 2, p. E35, 2001.
- 110.** G. R. Alexander, J. H. Himes, R. B. Kaufman, J. Mor, and M. Kogan, “A United States National reference for fetal growth,” *Obstetrics and Gynecology*, vol. 87, no. 2, pp. 163–168, 1996.
- 111.** S. L. Johnsen, S. Rasmussen, T. Wilsgaard, R. Sollien, and T. Kiserud, “Longitudinal reference ranges for estimated fetal weight,” *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, vol. 85, no. 3, pp. 286.
- 112.** R. Bukowski, D. Gahn, J. Denning, and G. Saade, “Impairment of growth in fetuses destined to deliver preterm,” *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 185, no. 2, pp. 463–467, 2001.
- 113.** Thomas R Moore, MD et al. Diabetes Mellitus and Pregnancy. med/2349 at Medicine. Version: Jan 27, 2005 update. 37. Sargoor R. Veena *Journal of Diabetes Care* 35:1884–1890, 2012.
- 114.** Kessel, S; Staboulidou, I; Oehler, K; Hillemanns, P; Scharf, A; Gunter, HH Gestational diabetes under clinical conditions despite achieving normoglycemia: Investigation of fetometric ultrasound parameters between the 20th and 40th week of gestation *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*, 67(6): 644-649. 10.1055/s-2007.965285.
- 115.** Xiong X, Buekens P, Pridjian G, Fraser ED. *J Reprod Med*. 2007 May;52(5):402-6.

- 116.** Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, Esterlitz JR, Sibai B, Curet LB et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 24–28, |Article|PubMed|ChemPort|.
- 117.** Villar J, Carroli G, Wojdyla D, Abalos E, Giordano D, Ba'aqeel H et al. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 921–931, |Article|PubMed|
- 118.** Groom KM, North RA, Poppe KK, Sadler L, McCowan LM. The association between customised small for gestational age infants and pre-eclampsia or gestational hypertension varies with gestation at delivery. *BJOG* 2007; 114: 478–484, |PubMed|ChemPort|.
- 119.** Alexander JM, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Selective magnesium sulfate prophylaxis for the prevention of eclampsia in women with gestational hypertension. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 826–832, |PubMed|.
- 120.** Xiong X, Demianczuk NN, Saunders LD, Wang FL, Fraser WD. Impact of preeclampsia and gestational hypertension on birth weight by gestational age. *Am J Epidemiol* 2002;155: 203–209, |Article|PubMed|.
- 121.** Ohkuchi A, Iwasaki R, Suzuki H, Hirashima C, Takahashi K, Usui R et al. Normal and high-normal blood pressures, but not body mass index, are risk factors for the subsequent occurrence of both preeclampsia and gestational hypertension: a retrospective cohort study. *Hypertens Res* 2006; 29: 161–167, |Article|PubMed|.
- 122.** England LJ, Levine RJ, Qian C, Morris CD, Sibai BM, Catalano PM et al. Smoking before pregnancy and risk of gestational hypertension and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 1035–1040, |Article|PubMed|.

- 123.** Loucks EB, Rehkopf DH, Thurston RC, Kawachi I. Socioeconomic disparities in metabolic syndrome differ by gender: evidence from III NHANES. *Ann Epidemiol* 2007;17: 19–26, |Article|PubMed|.
- 124.** Mackenbach JP, Cavelaars AE, Kunst AE, Groenhouf F. Socioeconomic inequalities in cardiovascular disease mortality; an international study. *Eur Heart J* 2000; 21: 1141– 1151, |Article|PubMed|ChemPort|.
- 125.** Vargas CM, Ingram DD, Gillum RF. Incidence of hypertension and educational attainment: the NHANES I epidemiologic followup study. First National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 272–278, |Article|PubMed|ChemPort|.
- 126.** American College of Obstetrics and Gynecology Practice Bulletin 33 Diagnosis and Management of Preeclampsia and Eclampsia, January 2002.
- 127.** Kaufman P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod.* 2003;69:1–7 [PubMed].
- 128.** Ounsted M, Moar V, Scott WA. Perinatal morbidity and mortality in small-for-dates babies: the relative importance of some maternal factors. *Early Hum Dev.* 1981;5:367– 375 [PubMed].
- 129.** Samimi M, Asemi Z, Taghizadeh M, Azarbad Z, Rahimi-Foroushani A, Sarahroodi S. Concentrations of Serum Zinc, Hemoglobin and Ferritin among Pregnant Women and their Effects on Birth Outcomes in Kashan, Iran. *Oman Med J.* 2012 Jan;27(1):40-5. doi: 10.5001/omj.2012.08.
- 130.** Telatar B, Comert S, Vitrinel A, Erginoz E, Akin Y. The effect of maternal anemia on anthropometric measurements of newborns. *Saudi Med J.* 2009 Mar;30(3):409-12.

- 131.** Sabah M Ali MBChB FICPS, Ali M Murad MBChB, FICOG, Adiba M Murad MBChB CAB Dept. of Pediatrics, College of Medicine, Dayala University, Dayala, Dept. of Gynecology & Obstetrics, Al-Mustansiriya University, Baghdad Effect of Maternal Hemoglobin on Anthropometric Measurements of Full Term Newly Born Babies Published by Al-Nahrain College of Medicine ISSN 1681-6579.
- 132.** Mazor-Dray E, Levy A, Schlaeffer F, Sheiner E. Maternal urinary tract infection: is it independently associated with adverse pregnancy outcome? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22: 124-8.
- 133.** [http://www. Right diagnosis.com/pregnancy/tuberculosis-and-pregnancy.htm](http://www.Rightdiagnosis.com/pregnancy/tuberculosis-and-pregnancy.htm). 58. Knoblauch H, Tennstedt C, Brueck W, et al. (July 2003). "Two brothers with findings resembling congenital intrauterine infection-like syndrome (pseudo-TORCH syndrome)". *Am. J. Med. Genet. A* 120A (2): 261–5. doi: 10.1002/ajmg.a.20138. PMID 12833411.
- 134.** Little RE, Sing CF 1987 Genetic and environmental influences on human birth weight. *Am J Hum Genet* 40:512–526.
- 135.** Magnus P 1984 Causes of variation in birth weight: a study of offspring of twins. *Clin Genet* 25:15–24.
- 136.** Casteels K, Ong K, Phillips D, Bendall H, Pembrey M 1999 Mitochondrial 16189 variant, thinness at birth, and type-2 diabetes. ALSPAC study team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. *Lancet* 353:1499–1500.
- 137.** Petry CJ, Ong KK, Barratt BJ, Wingate D, Cordell HJ, Ring SM, Pembrey ME, Reik W, Todd JA, Dunger DB; ALSPAC Study Team 2005 Common polymorphism in H19 associated with birthweight and cord blood IGF-II levels in humans. *BMC Genet* 6:22.

- 138.** Innes KE, Byers TE, Marshall JA, Baron A, Orleans M, Hamman RF 2002. Association of a woman's own birth weight with subsequent risk for gestational diabetes. *JAMA* 287:2534–2541
- 139.** Dunger DB, Ong KK, Huxtable SJ, Sherriff A, Woods KA, Ahmed ML, Golding J, Pembrey ME, Ring S, Bennett ST, Todd JA 1998 Association of the INS VNTR with size at birth. ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. *Nat Genet* 19:98–100.
- 140.** A. M. Thomson, W. Z. Billewicz, and F. E. Hytten, "The assessment of fetal growth", *The Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth*, vol. 75, no. 9, pp. 903–916, 1968.
- 141.** Pringle PJ, Geary MP, Rodeck CH, Kingdom JC, Kayamba-Kay's S, Hindmarsh PC 2005. The influence of cigarette smoking on antenatal growth, birth size, and the insulin-like growth factor axis. *J Clin Endocrinol Metab* 90:2556–2562.
- 142.** Butler NR, Goldstein H, Ross EM 1972. Cigarette smoking in pregnancy: its influence on birth weight and perinatal mortality. *Br Med J* 2:127–130.
- 143.** Cliver SP, Goldenberg RL, Cutter GR, Hoffman HJ, Davis RO, Nelson KG 1995 The effect of cigarette smoking on neonatal anthropometric measurements. *Obstet Gynecol* 85:625–630.
- 144.** Williams LA, Evans SF, Newnham JP 1997. Prospective cohort study of factors influencing the relative weights of the placenta and the newborn infant. *BMJ* 314:1864–1868.
- 145.** Geary M, Crowley D, Boylan P 1997. Passive cigarette smoking in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 17:264–265. 71. Salmasi G, Grady R, Jones J, McDonald SD; Knowledge Synthesis

Group. Environmental tobacco smoke exposure and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analyses. 2010;89 (4):423-41. doi: 10.3109/00016340903505748.

**146.** Hayashi K, Matsuda Y, Kawamichi Y, Shiozaki A, Saito S Smoking during pregnancy increases risks of various obstetric complications: a case-cohort study of the Japan Perinatal Registry Network database.. J Epidemiol. 2011;21 (1):61-6. Epub 2010 Nov 13.

**147.** Kharrazi M, DeLorenze GN, Kaufman FL, et al. Environmental tobacco smoke and pregnancy outcome. Epidemiology. 2004;15 (6):660–670 [PubMed].

**148.** Le, Julia (26 July 2011). "Scale-tipping triplets set world record". Mississauga News (Mississauga ON). Retrieved 26 July 2011; note that the record wasn't confirmed until July 2011.

**149.** Does fetal sex affect pregnancy outcome? Gend Med. 2007;4(1):19-30 (ISSN: 15508579) Department of Obstetrics and Gynecology and Center for Perinatal and Reproductive Medicine, Univesity of Perugia, Perugia, Italy.

**150.** Bonnie Brenseke, 1, 2 M. Renee Prater, 1 , 3 ,\* Javiera Bahamonde, 1 and J. Claudio Gutierrez 1 J Pregnancy. 2013; 2013: 368461. Published online Feb 14, 2013. doi: 10.1155/2013/368461PMCID: PMC3586494.

**151.** Definitions from Georgia Department of Public Health. Date: 12/04/2008. Original citation: "Birthweight: Infant's weight recorded at the time of birth".

**152.** Small for gestational age (SGA) at MedlinePlus. Update Date: 8/4/2009. Updated by: Linda J. Vorvick. Also reviewed by David Zieve.

**153.** Intrauterine Growth Retardation: Article by Vikram S Dogra, MD". Retrieved 2007.11-28.

**154.** Fetal Growth Restriction: Article by Michael G Ross, MD, MPH". Retrieved 201002-25.

- 155.** Bodnar LM, Catov JM, Zmuda JM, Cooper ME, Parrott MS, Roberts JM, Marazita ML, SimhanHN. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with small-for-gestational age births in white women. *J Nutr.* 2010 May; 140(5):999-1006."
- 156.** "Large-for-gestational-age infant" at Dorland's Medical Dictionary.
- 157.** Pregnancy - Experts: How accurate are fetal weight estimates? at *Pregnancy & Baby*". Retrieved 2007.11-28.
- 158.** Leipold H, Worda C, Gruber CJ, Kautzky-Willer A, Husslein PW, Bancher-Todesca D (August 2005). "Large-for-gestational-age newborns in women with insulin-treated gestational diabetes under strict metabolic control". *Wien. Klin. Wochenschr.* 117 (1516):521-5. doi:10.1007/s00508-005-0404-1. PMID 16160802.
- 159.** Kids health.com.
- 160.** Bogaert YE, Linas S. The role of obesity in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008 Dec 23. [Epub ahead of print] PMID: 19107106
- 161.** Stoikov S, Popov I. The intrauterine Ponderal Index as a prognostic factor in fetal retardation. *Akush Ginekol (Sofia)* 1994;33: 3-5.
- 162.** Yagel, S, Zacut D. In utero ponderal index as a prognostic factor in the evaluation of intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157: 415-19.
- 163.** Dombrowski MP, Berry SM. Birth weight-length ratios, ponderal indexes, placental weights and birth weight-placental ratios in a large population. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:508-12.
- 164.** Blick-Stein I, Manor M. The intrauterine ponderal index in relation to birth weight discordance in twin gestations, *Int J Gynaecol Obstet* 1995;50: 253-5.

- 165.** Tamim H, Beydoun H, Intani M. Predicting neonatal outcomes: birth weight, body mass index or ponderal index?. *J. Perinat Med* 2004;32: 509-13.
- 166.** Rasmussen F, Johansson M. The relation of weight, length and ponderal index at birth to body mass index and overweight among 18-year-old males in Sweden. *Eur J Epidemiol*, 1998;14:373-80.
- 167.** Yudkin JS, Martyn CN. Association of micro-albuminuria with intrauterine growth retardation. *Nephron* 2001; 89:309-14.
- 168.** Mello G et al. Risk factors for fetal macrosomia: the importance of a positive oral glucose challenge test. *European Journal of Endocrinology* .1997; 137 :27–33.
- 169.** Walsh C. A, Foley M. E, Daly L, O'Herlihy C. Recurrence of fetal macrosomia in non-diabetic pregnancies. *Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2007, Vol. 27, No.4 Pages 374-378.
- 170.** McCowan, R.P. Horgan Risk factors for small for gestational age infants *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 23 (2009) 779–793.
- 171.** Tsukamoto H ,Fukuoka H, Koyasu M, Nagai Y, Takimoto H. Risk factors for SGA. *Pediatr Int. Japan*, 2007; 49: 985-90.
- 172.** Conde-Agudelo A, Rosas-Bermudez A & Kafury-Goeta AC. Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a metaanalysis. *J Am Med Assoc* 2006; 295: 1809–1823.
- 173.** Basso O, Olsen J & Christensen K. Risk of preterm delivery, low birthweight and growth retardation following spontaneous abortion: a registry-based study in Denmark. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 642–646.
- Vlerësimi i parametrave biometrikë të të porsalindurit dhe faktorët ndikues Ela Peto
- 174.** Spinillo A, Capuzzo E, Piazzini G et al. Maternal high-risk factors and severity of growth deficit in small for gestational age infants. *Early Hum Dev* 1994; 38: 35–43. 165. Lang JM,



Lieberman E & Cohen A. A comparison of risk factors for preterm labor and term small-for-gestational-age birth. *Epidemiol* 1996; 7: 369–376.

**175.** Forman L, Michele R, Heinz W. Effect of age, parity& smoking on pregnancy outcome. *American Journal of Obstetrics& Gynecology* 1993; 168: 16-21.