

Universitatea de Medicină și Farmacie
“Carol Davila”
București

TEZĂ DE DOCTORAT

MODIFICĂRI OCULARE, SUPRAFAȚĂ ȘI POL POSTERIOR OCULAR
LA FEMEILE GRAVIDE CU SAU FĂRĂ HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ
SAU INDUSĂ SI AGRAVATĂ DE SARCINĂ

-REZUMAT-

Conducător de doctorat:
Prof. Univ.Dr Liliana-Mary Voinea

Student doctorand:
Vanessa Andrada C. Păun

ABREVIERI

AHC- antecedente heredo-colateral
CRF- factor de rezistență corneeană
cGMP- ciclic guanozin-monofosfatul
FO-fund de ochi
Cav-1, Cav-2-cavcoline
GC- guanilat ciclaza
GCAP- proteinele activatoare ale guanilat ciclazei
GAT-tonometru de aplanatie Goldmann
HITA- Hipertensiune arterială
HC- histerezis corneean
HTAG- hipertensiune arterială gestațională
IS- Indusă de sarcină
IMC-indice de masă corporală
ITU-infecții de tract urinar
LCPUFA- acizi grasi polinesaturati last lung
NO-oxid nitric
ORA- analizatorul de reacție oculară
OCT- tomografie în coerență optică
PE-preeclampsie
PDE- fosfodiesteraza
PGE2- prostaglandin E2
PGI2- prostaglandin I2
RCIU- restricție de creștere intrauterină
TSH- hormon de stimulare tiroidiană
TA- tensiune arterială

CUPRINS

ABREVIERI.....	Error! Bookmark not defined.
CAPITOLUL I - CONCEPT – ETIMOLOGIE – EVOLUȚIE ÎN TIMP	6
1. Introducere	7
1.1 Concept. Etimologie	7.
1.2. Istoric.....	9.
CAPITOLUL II – ASPECTE SELECTIVE DESPRE MORFOFIZIOLOGIA ANALIZATORULUI VIZUAL, SUPRAFAȚĂ ȘI POL POSTERIOR OCULAR..	14
1. Noțiuni generale.....	8
2. Noțiuni de anatomie	14.
3. Morfologia, histologia și fiziologia corneei.....	9
4. Dezvoltarea embriologică a globului ocular	10
5. Morfologia, histologia și fiziologia retinei	10
CAPITOLUL III – MODIFICĂRI FIZIOLOGICE ÎN NORMOGRAVIDITATE	10
CAPITOLUL IV - HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ASOCIATĂ SARCINII – AFECȚIUNE PLURIFACTORIALĂ	12
1. Definiție	12
2. Diagnosticul clinic al preeclampsiei.	12
3. Patogenie:	13
CAPITOLUL V – TEHNICI DE EVALUARE A BIOMECHANICII CORNEENE ȘI RETINEI LA GRAVIDE, CU ȘI FĂRĂ HTA	Error! Bookmark not defined.
CAPITOLUL VI. - MODIFICĂRI OCULARE ÎN SARCINĂ.....	43.
CAPITOLUL VII - MODIFICĂRI RETINIENE ÎN HIPERTENSIUNEA INDUSĂ DE SARCINĂ	18
4. Modificări retiniene	18
CAPITOLUL VIII - SCOPUL ȘI OBIECTIVELE STUDIULUI.....	57.
CAPITOLUL IX - MATERIAL ȘI METODĂ	24
CAPITOLUL X – EVALUAREA CLINICO-STATISTICĂ OBSTETRICĂ A PACIENTELOR INCLUSE ÎN STUDIU	26
5. Normalitatea lotului general	71.

6. Statistica descriptivă a valorilor tensiunii arteriale din lotul general.....	73.
7. Statistica descriptivă a greutateii materne în lotul studiat	79.
8. Statistica generală și corelativă a antecedentelor familiale ale pacientelor din lotul studiat	83
9. Analiza statistică a antecedentelor gestaționale la pacientele incluse în studiu ...	85
10. Analiza statistică a recurenței preeclampsie la pacientele incluse în studiu ..	87
11. Analiza statistică a restricției de creștere intrauterină (RCIU) la gestația prezentă la pacientele incluse în studiu.	88.
12. Studiul statistic al antecedentelor coagulopatiile – trombofilie – la pacientele diagnosticate cu forme de preeclampsie.	Error! Bookmark not defined.
13. Studiul statistic al asocierii infecțiilor de tract urinar acute (ITUa) cu formele de preeclampsie diagnosticate la pacientele incluse în studiu.	90.
CAPITOLUL XI – REZULTATELE STATISTICE ALE EVALUĂRII POLULUI ANTERIOR OCULAR.....	
.....32	
1. Examenul biomicroscopic.....	93.
2. Perimetrie computerizată standard.....	93.
3. Testarea simțului cromatic	95.
4. Pahimetrie corneeană	96.
5. Presiunea intraoculară	99.
CAPITOLUL XII – REZULTATELE EVALUĂRII RETINOPATIEI ÎN CADRUL PATOLOGIEI HIPERTENSIVE LA FEMEIA GRAVIDĂ	
..... 103.	
1. Criterii de evaluare a retinei prin examinarea fund de ochi la pacientele din lotul studiat	103.
2. Simptomatologie vizuală a pacientelor în lotul studiat.....	104.
3. Analiza leziunilor de retinopatie Keith-Wagener-Baker	106.
4. Recuperarea percepției vizuale și regresia leziunilor de retinopatie hipertensivă la pacientele studiate	112.
5. Corelația statistică între gradul afectării percepției vizuale și vârsta gestațională de debut a retinopatiei hipertensive.....	113.
6. Corelația statistică a gradului de retinopatie cu vârsta gestațională parturientă a pacientelor incluse în studiu.	116.
7. Corelația statistică a mediei valorilor tensiunii arteriale sistolice și diastolice cu gradul de retinopatie hipertensivă la pacientele din lotul studiat.....	117.

DISCUȚII.....	121.
CONCLUZII.....	127.
BIBLIOGRAFIE	131.
LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE	144.
PUBLIȚĂȚII ÎN EXTENSO.....	145.

**PARTEA GENERALĂ
STADIUL CUNOAȘTERII**

CAPITOLUL I - CONCEPT – ETIMOLOGIE – EVOLUȚIE ÎN TIMP

1. Introducere

Analizatorul vizual este un organ puțin investigat din punct de vedere al cercetării fundamentale dar și clinic, la ora actuală, mai ales la pacientele gravide, având în vedere limitarea experimentelor și a manevrelor la aceste paciente. Morfologia globului ocular variază semnificativ pe parcursul celor nouă luni gestaționale, atât la nivelul polului anterior – cornee – cât și posterior – retina, vascularizație arterio-venoasă, nerv optic. La pacientele gravide hipertensive, aceste variații sunt mai pregnante și au semnificație patologică, prefigurându-se posibilitatea cuantificării factorilor biomecanici oculari pentru diagnosticul și prevenția ulterioară a modificărilor patologice oftalmologice.

1.1 Concept. Etimologie

Sarcina (termeni similari: graviditate, gestație) este definită ca totalitatea fenomenelor care se desfășoară între fecundație și naștere, în timpul cărora embrionul apoi fătul se dezvoltă în uterul matern. În evoluția sarcinii, la nivelul organelor și sistemelor au loc modificări hormonale, metabolice, cardiovasculare, imonologice și altele, care sunt fiziologice și pot să afecteze și funcția vizuală. Cele mai frecvent întâlnite modificări oculare fiziologice sunt cele de suprafață (pol anterior): modificări la nivelul corneei care interesează sensibilitatea, grosimea, elasticitatea, viciile de refracție, hemeralopie, scăderea presiunii intraoculare. În același context sunt și modificările de pol posterior: corioretinopatie centrală severă, agravarea retinopatiei diabetice, distrofie vitreocorioretiniană periferică și dezlipirea de retină. Modificările oculare sunt cel mai frecvent tranzitorii, dar în unele cazuri pot să fie permanente și să persiste post-partum ducând la dezvoltarea unei noi patologii oculare sau la modificările unei patologii preexistente [1]

Scopul acestui studiu a fost de a determina prevalența modificărilor oculare, suprafață și pol posterior ocular la femeile gravide cu sau fără tensiune arterială sau la femeile gravide cu hipertensiune arterială indusă și agravată de sarcină.

Sarcina poate determina modificări tranzitorii sau permanente la nivelul globului ocular, atât la gravidele sănătoase precum și la cele cu hipertensiune arterială. Managementul modificărilor oculare la

gravide trebuie efectuat cu toată seriozitatea de o echipă mixtă alcătuită din oftalmologi, obstetricieni, cardiologi, astfel încât tratamentul instituit corect și la timp, precum și nașterea fătului să ducă la reversibilitatea și / sau reducerea manifestărilor oculare dar și a eventualelor sechele vizuale postpartum asociate cu această afecțiune.

Noțiunea de hipertensiune arterială indusă de sarcină este o noțiune generală care se adresează acelor gravide care au ca simptom comun, creșterea valorilor tensiunii arteriale, dar care au cauze multiple: hipertensiunea arterială cronică, preeclampsia pură și/sau afecțiuni renale și vasculare [2]. Conceptul patogenetic al afecțiunilor hipertensive gravidice nu este unanim acceptat de diversele școli medicale ceea ce a dus la diverse denumiri care se întâlnesc în literatura de specialitate. Școala franceză și țările francofone folosesc următorii termeni: disgravidie tardivă, disgravidie din trimestrul III sau disgravidie de ultim trimestru [3,4]. Școala germană utilizează următorii termeni: gestoză/gestozis, gestoză EPH (edeme, proteinurie, hipertensiune), tip B sau tip A (preeclampsie), nefropatie gravidică, sindrom vasculo-renal de sarcină, hipertensiune indusă de sarcină, hipertensiune asociată sarcinii, sindrom preeclampsie/eclampsie (Federația Internațională pentru studiul gestozelor – congresul al 28-lea, 1996). Școala anglosaxonă a acceptat termenii: toxicoză, toxemie, toxicoză gravidică pură și/sau toxemie gravidică extinsă [5]. Școala americană a acceptat următorii termeni: hipertensiune arterială indusă de sarcină/preeclampsie - HTA/IS/PE. [6].

CAPITOLUL II – ASPECTE SELECTIVE DESPRE MORFOFIZIOLOGIA ANALIZATORULUI VIZUAL, SUPRAFAȚĂ ȘI POL POSTERIOR OCULAR

1. Noțiuni generale

Ochiul este o structură multifuncțională a unui complex anatomic în care fiecare structură funcționează în strânsă legătură cu următoarea și care transformă modelele de lumină în imagini perceptibile, prin refracție, constricție, dilatare și prin reacții chimice. Vederea noastră este asigurată de mai multe structuri care constituie aparatul vizual sau analizatorul vizual. De la nivelul ochiului, semnalele neuronale procesate inițial de retină, trec prin axonul celulelor ganglionare prin nervii optici, se încrucișează la nivelul chiasmei optice, apoi urmează tracturile optice spre corpii laterali geniculați. De la acești nuclei semnalul informațional este transmis în anumite zone ale lobului occipital al scoarței cerebrale, care este considerat cortexul vizual primar, loc unde are loc procesarea vizuală. Prin

intermediul celor doi ochi vederea umană este stereoscopică. Ochiul este cel mai complex aparat optic, care își realizează această performanță prin următoarele funcții: sistemul optic, la nivelul căruia se formează imaginea; sistemul de primire și codare a informației transmise la creier; sistemul de deservire, de asigurare a necesității vitale (American Society of ophthalmology).

2. Noțiuni de anatomie

Analizatorul vizual este format din trei segmente: segmentul periferic (globul ocular); segmentul de conducere; segmentul central.

I. Segmentul periferic – globul ocular – este format din: învelișurile globului ocular, aparatul optic și receptorul.

II. Învelișurile globului ocular sau tunicile globului sunt:

III. Tunica externă fibroasă [19].

Dezvoltarea embriologică a corneei este ultima etapă din formarea secvențială a ochiului. Acest eveniment este localizat în a 36^a zi de vârstă gestațională. Formarea corneei este indusă de cristalin și de cupa optică. Ectodermul superficial este cel care este la originea epitelului corneean, celelalte elemente histologice ale corneei provin din mezenchim și celulele neurale crestale.

3. Morfologia, histologia și fiziologia corneei

Corneea, împreună cu sclera, formează tunica fibroasă externă a ochiului, la limita dintre ele se află limbul sclero – corneean. (Sutphin et al. 2008; DelMonte & Kim 2011).

Endoteliul corneean acoperă partea posterioară a corneei. Celulele endoteliale se înmulțesc în perioada prenatală, în timpul embriogenezei. Inervarea corneeană este realizată de nervii ciliari care provin din ramura oftalmică a trigemenului.

Tunica mijlocie, vasculară – tractul uveal – este formată din: (a) irisul, care formează partea anterioară a tunicii vasculare; (b) corpul ciliar este implicat în secreția umorii apoase, acomodare și sinteza fibrelor zonulare și a bazei vitrosului; (c) coroida este compusă din vase conjunctive și țesut conjunctiv bogat în melanocite și fibre nervoase Tunica nervoasă – retina – este formată din celulele fotoreceptoare. Ea are trei porțiuni: iriană, ciliară și coroidiană.

4. Dezvoltarea embriologică a globului ocular

Dezvoltarea ochiului începe în săptămâna a treia a perioadei embrionare (a 22^a zi) el fiind o expansiune a creierului, dezvoltarea lui este în strânsă legătură cu dezvoltarea sistemului nervos central. La dezvoltarea ochiului participă două foițe embrionare: ectodermul superficial și mezodermul.

5. Morfologia, histologia și fiziologia retinei

Embriogeneza retiniană își are punctul de inițiere la nivelul cupei optice, a cărei origine se află la nivelul invaginării veziculei optice aceasta fiind o excrescență a creierului embrionic anterior. Menținerea retinei în poziția potrivită este realizată de sclerotica și corneea înconjurătoare [43,44].

CAPITOLUL III – MODIFICĂRI FIZIOLOGICE ÎN NORMOGRAVIDITATE

Graviditatea sau sarcina reprezintă starea în care se află femeia între momentul fertilizării ovulului și cel al nașterii. Normograviditatea este caracterizată de un echilibru biologic gestațional între trei entități distincte: (a) matern – organism gazdă; (b) embrion – făt – care are rol de allogrefă, reprezentând zestrea genetică a celor doi genitori; (c) anexele ovulare/ fetale.

Aceste modificări fiziologice și morfologice afectează tot organismul femeii cu variații de la minimum la predominant în anumite sectoare.

1. Sistemul cardiovascular - în contextul modificărilor fiziologiei morfo-funcționale gestaționale sistemul cardiovascular este cel mai solicitat în scop anticipativ și adaptativ la creșterea fetală și la nevoile nutriționale și metabolice fetale[52].

Modificări cardiace anatomice - datorită modificărilor volumetrice progresive din timpul sarcinii se produce o ascensionare a cupolelor diafragmatice ceea ce duce la orizontalizarea cordului și la rotația anterioară în axul transversal[6].

2. Debitul cardiac - este produsul a două variabile: volumul sistolic și frecvența cardiacă. În sarcină creșterea lui este graduală, debitul creșterii fiind în săptămâna a 10-a și atingând un maxim în perioada 20-24 săptămâni.

3. Tensiunea arterială - poate manifesta fluctuații față de starea de non-graviditate în sensul scăderii valorilor tensionale. [53].

4. Volumul sanguin circulant – creșterea lui cu 30 - 45 % este gradată începând cu săptămânile 6-8 de sarcină pentru a ajunge la o valoare de vârf în săptămâna 32. Concomitent crește și viteza de circulație [54].

5. Rezistența vasculară sistemică - scade raportat cu vârsta de sarcină și atinge un maximum de scădere 14-24 săptămâni, urmată de o creștere lentă până la sfârșitul perioadei de sarcină, fără a mai ajunge la valorile medii din afara gestației. Cel mai important element hemodinamic în normogravăditate este vasodilatația secundară hipotoniei centralizate musculotrope [51].

6. Sistemul hormonal - În perioada de gestație organismul matern este suprasolicitat de multiplele modificări ale sistemului hormonal, care au efecte asupra organelor și sistemelor cu scopul primordial de a asigura necesitățile fătului.

6.1. Progesteronul - este produs în afara sarcinii la nivelul ovarului de către corpus luteum (corpul galben) în faza luteală a ciclului menstrual și de către placentă, în timpul gestației [57].

6.2. Estrogenul - Alături de progesteron, estrogenul este hormonul de bază al sarcinii.

6.3. Gonadatropina corionică - rolul gonadotropinei corionice, hormon secretat de celulele placentare, în sarcină se manifestă prin oprirea involuției corpului luteal; stimulează secreția de progesteron de către celulele granuloase ovariene; modulează sistemul imunitar matern în sensul scăderii acestuia pentru a preveni rejețul fetal.

6.4. Hormonii tiroidieni - Hipotiroidismul este disfuncția tiroidiană cu efectele adverse cele mai severe asupra mamei și fătului. Acestea pe parcursul sarcinii, se împart în: (a) efecte materne – avort spontan, naștere prematură, hipertensiune arterială, preeclampsie, dezlipire de placentă, anemie, hemoragie postpartum – și (b) efecte fetale – întârzierea dezvoltării neuromotorii – IQ cu 7 puncte mai mic decât la copiii născuți de mame eutiroidiene sau tratate cu tiroxina pe parcursul sarcinii.

6.5. Relaxina - este un hormon peptidic secretat de corpul luteal ovarian, de placentă, de țesutul mamar în ultimele săptămâni de sarcină. Rolul primordial este acela de pregătire a organismului matern pentru naștere (relaxarea ligamentelor pelvine și a simfizei pubiene pentru a facilita expulzia fătului)[59,60].

6.6. Alte proteine hormonale - hormonul lactogen placentar, adrenocorticotropina, calcitonina, peptidul atrial natriuretic, hormonul eliberator al tirotropinei, hormonul eliberator al corticotropinei, alfafetoproteina, prolactina [58].

6.7. Sistemul renină - angiotensină – aldosteron - este implicat în bilanțul hidroelectrolitic și asigură echilibrul balanței hidrosodate și al tensiunii arteriale.

6.8. Sistemul arahidonic – prostaglandine – în normogravitate - este implicat în homeostazia echilibrului hidroelectrolitic, în reglarea presiunii arteriale și controlează tonusul muscular.

7. Sistemul renal - este unul din principalii beneficiari, alături de uter, al modificărilor cardiovasculare din sarcina normală, deoarece creșterea debitelor vasculare viscerale se reflectă în mod special în teritoriul utero –placentar (debitul uterin crește de la 50ml pe minut în a 10-a săptămână, la 500 ml/min în sarcina la termen) și teritoriul renal (fluxul sanguin renal crește cu 25-35% iar filtrarea glomerulară crește cu 50%) [61].

8. Sistemul hematologic - modificările fiziologice hematologice mai importante cu rol adaptativ și reversibil interesează: (a) volumul sanguin , (b) leucocitele; (c) trombocitele. Sarcina cu evoluție fiziologică normală poate fi considerată o stare de hipercoagulabilitate cu risc crescut de tromboembolism venos, dar nici tromboembolismul arterial nu trebuie omis [65].

CAPITOLUL IV - HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ASOCIATĂ SARCINII – AFECȚIUNE PLURIFACTORIALĂ

1. Definiție

Hipertensiunea indusă de sarcină este definită ca fiind debutul hipertensiunii după vârsta de 20 săptămâni gestaționale, cu valori tensionale sistolice egale sau mai mult de 140 mmHg sau diastolice egale sau mai mult de 90 mmHg. Preeclampsia este un sindrom heterogen cu diferite prezentări la paciente, fiind ușor confundată cu alte afecțiuni, fiind mai mult decât o stare hipertensivă sau care complică sarcină. Acest sindrom afectează fiecare organ și sistem din organismul matern.

2. Diagnosticul clinic al preeclampsiei.

Se poate face și în absența decelării proteinuriei, dacă valorile tensionale crescute sunt însoțite de unul din criteriile din Tabelul 1 [66]. Simptomatologia hipertensiunii induse de sarcină și cea a preeclampsiei apar în prima săptămână post-partum la majoritatea femeilor, cu o descreștere semnificativă a valorilor tensionale în primele 48 de ore, dar se citează frecvent creșterea acestora în primele 3-6 zile postpartum, la unele paciente fiind prima manifestare de preeclampsie.

3. Patogenie:

În privința patogeniei, întrebarea care se pune este dacă hipertensiunea indusă de sarcină este identică cu preeclampsia. Se pare că diferențierea între cele două entități se face din punct de vedere al histopatologiei placentare.

3.1 Modificări histologice placentare

3.2 Modificări în endoteliul vascular

3.3 Modificări la nivel hepatic

3.4 Modificări la nivel renal

3.5 Modificări cerebrovasculare

3.6 Factori de risc

În sarcinile gemelare, hipertensiunea indusă de sarcină pare să nu influențeze în niciun fel creșterea fetală intrauterină și nici prognosticul ulterior al supraviețuirii fetale, fiind totuși observată o tendință către greutatea mai mari la naștere a nou-născuților, comparativ cu situațiile similare în contextul preeclampsiei și al tensiunii normale [78].

CAPITOLUL V – TEHNICI DE EVALUARE A BIOMECANICII CORNEENE ȘI RETINEI LA GRAVIDE, CU ȘI FĂRĂ HTA

Țesutul corneean uman este o structură complexă vâsco-elastică ale cărei proprietăți biomecanice influențează variații parametri investigaționali oftalmologici, capacitatea de a cuantifica aceste variații, permite medicului de a identifica, într-un interval optim, apariția diverselor patologii oculare [79]. Înainte de introducerea analizorului de reacție oculară („ocular response analyser”-ORA), specialiștii nu puteau efectua măsurători detaliate pe pacienți în afara aprecierii modificărilor de geometrie corneeană, cum ar fi grosimea și topografia.

1.Sistemul ORA modern – a fost acceptat pentru practica medicală oftalmologică, în anul 2005, ca fiind singurul sistem de apreciere a biomecanicii corneene in vivo[81].

2.Pahimetria corneeană – a devenit un standard în examenul oftalmologic curent, fiind utilizat de către specialiștii în diagnosticul, evoluția și tratamentul glaucomului, pentru a evalua factorii de risc,

pentru a evalua integritatea corneei și de către oftalmochirurgi, pentru a evalua capacitatea refractivă, planificare și management chirurgical[83].

3. Tomografia în coerență optică (OCT) – s-a dovedit a fi un instrument valoros pentru evaluarea și managementul afecțiunilor oculare cum sunt unghiul îngust și închiderea angulară primară, dar și în situațiile acute, mai ales în traumatologia de pol anterior.

În preeclampsie, în faza acută, OCT a demonstrat o creștere în grosimea maculară, cât și apariția punctelor Elsching prin intermediul protruziilor focale ale epiteliului pigmentar retinian, fiind singura investigație care a demonstrat persistența edemului macular. [88].

4. Tonometria. Evaluarea presiunii intraoculare poate fi influențată atât prin proprietăți corneene morfologice, cum este grosimea centrală corneeană și curbura corneei, dar și prin proprietățile biomecanice corneene, cum ar fi histerezisul, vâscozitatea, elasticitatea, hidratarea și compoziția țesutului conjunctiv[89]. Astfel, cu cât corneea este mai subțire, cu atât presiunea este mai mare. Presiunea intraoculară este scăzută la femeile gravide, revenind la normal, într-o perioadă cuprinsă de la 72 ore la 3 luni post-partum. Aceasta se produce prin creșterea drenajului umorii apoase în timpul sarcinii, având în vedere că rata de producere a acesteia este constantă. Valorile normale ale presiunii intraoculare se află în limita a 10-22 mmHg, la o grosime corneeană de 520-540 μm , depășirea acestor valori peste 22-23 mmHg definind hipertensiunea oculară. Gravitatea preeclampsiei se pare că nu se corelează cu presiunea intraoculară, ea fiind aparent, neinfluențată de valorile presiunii arteriale. Cel mai probabil, se pare că valoarea presiunii intraoculare poate fi crescută la gravide hipertensive în loturile cu putere statistică, mai ales că aceasta reflectă și volumul de lichid extracelular crescut în preeclampsie. Având în vedere relația glaucomului cu preeclampsia la gravide, s-a putut identifica prezența unei reduceri a presiunii maxime sistolice în artera oftalmică, însă nu s-a depistat nici-un mecanism etiopatogenic între cele două entități – glaucom, preeclampsie sau hipertensiune agravată de sarcină [90].

5. Refractometria – reprezintă determinarea refracției oculare prin ansamblul deviațiilor razelor de lumină la trecerea lor prin mediile transparente refringente ale ochiului. [91].

Viciile de refracție în sarcină nu diferă semnificativ între pacientele hipertensive și non-hipertensive suferind variații în raport cu cantitățile circulante hormonale specifice sarcinii. Având în vedere faptul că, pe parcursul sarcinii, grosimea corneei se modifică, apar implicit și variații ale indicelui de refracție corneeană, mai semnificativă în trimestrul al doilea și al treilea de gestație.

Majoritatea autorilor nu recomandă obținerea de noi lentile de contact și a unei prescripții medicale până după 2-3 săptămâni post-partum [92,93].

CAPITOLUL VI. - MODIFICĂRI OCULARE ÎN SARCINĂ

Sarcina este o provocare importantă pentru organele sistemului uman. Modificările fiziologice progresive care au loc sunt esențiale în susținerea și protejarea embriogenezei fetale, dar și în pregătirea maternă în vederea nașterii. Organele care suferă modificări fiziologice sunt parte din cele ale sistemului cardiovascular, renal, pulmonar, hematologic, imunologic și ocular. Astfel, remodelarea fiziologică a organelor va conduce, în unele situații, la amplificarea manifestărilor subclinice a patologiilor preexistente din corpul mamei, rezultând afecțiuni care până la momentul sarcinii, erau subclinice.

1.Modificări la nivelul pleoapelor – se descrie prezența cloasmei sau a melasmei în contextul pigmentării care crește pe parcursul gestației ca urmare a supraactivării hormonului melanocitostimulator și a expunerii intense solare. Această hiperpigmentare se diminuează după naștere, dar ulterior poate persista timp mai îndelungat [94].

2.Modificări la nivel corneean - există o creștere semnificativă a curburii acesteia, mai ales în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru, care dispare postpartum sau la întreruperea alăptării la sân. Sarcina este, de asemenea, asociată cu o creștere semnificativă a sensibilității corneene. Astfel, se modifică indicele de refracție corneean, fiind necesară o prescripție temporară pe parcursul sarcinii. Fusurile Krukenberg, observabile pe suprafața internă a corneei ca urmare a depunerii celulelor pigmentare din iris în condițiile fluxului umorii apoase, se înmulțesc semnificativ în sarcina timpurie și tind să descrească în dimensiuni în timpul trimestrului al treilea și postpartum. Creșterea ușoară a grosimii corneene duce la apariția edemului la acest nivel, dar se pare că apar modificări la un nivel mult mai avansat: de obicei, pacientele care prezintă retenție hidrică la nivelul membrelor, au și modificări corneene. Scăderea pragului de sensibilitate corneeană este proporțională cu avansarea gestației, hidratarea din sarcină fiind universală. Astfel, se constituie un predictor pozitiv pentru depistarea precoce a sarcinii, edemul corneean fiind un detector timpuriu. La pacientele sănătoase, presiunea intraoculară scade în timpul gestației umane, indiferent de trimestrul de embriogeneză, comparativ cu pacientele non-gravide. Astfel se produce o descreștere rapidă a presiunii de la primul trimestru către parturiție. Așadar, femeile cu hipertensiune intraoculară vor avea o descreștere constantă, treptată, a

tensiunii, aceasta fiind multifactorială, unele teorii explicând-o prin mecanismul mai multor factori, cum ar fi fluctuațiile multiple ale estrogenilor, relaxinei, progesteronului, gonadotropinei corionice umane care ar avea ca efect descreșterea presiunii venoase episclerale. În general, glaucomul preexistent se ameliorează, uneori impunându-se chiar oprirea tratamentului antiglaucomatos pe parcursul sarcinii datorită unor valori normale sau scăzute ale tensiunii intraoculare [97].

3.Modificările secreției lacrimale - Secreția lacrimală este afectată de sarcină, filmul lacrimal fiind redus, fiind astfel descris sindromul de ochi uscat [98].

4.Modificările la nivelul cristalinului – pierderea fugace a acomodării vizuale a fost citată la mai multe cazuri, în timpul sarcinii și alăptării [99].

5.Modificări ale câmpului vizual – există diverse teorii privind variabilitatea modificărilor câmpului vizual care pot avea loc în sarcină. Tipuri de pierderi ale câmpului vizual includ hemianopsie bitemporală, îngustare concentrică, scotoame lărgite [100].

6.Modificări la nivelul retinian - cea mai frecventă anomalie citată este corioretinopatia seroasă centrală (CRSC) care este definită drept detașare localizată a retinei prin intermediul unei acumulări de tip seros, cauzată de dezlipirea focală a epiteliului pigmentar. Această patologie poate fi descoperită oricând în timpul sarcinii, cu o predilecție mai mare către al treilea trimestru (50%) [107].

7.Hipertensiunea intracraniană benignă – este definită ca o presiune intracraniană crescută dezvoltată în absența unei mase intracraniene sau a dilatării ventriculilor, în contextul unei hidrocefalii. Este caracterizată de edem papilar, cefalee, fără anomalii neurologice de focar – uneori însoțită de o paralizie a nervului oculomotor extern – la o pacientă, altminteri într-o stare bună de sănătate clinică. Această afecțiune este mai frecventă la pacientele gravide, tinere, adolescente, care au obezitate, cu debutul mai frecvent, în primul trimestru de sarcină (82%) dar poate surveni oricând pe parcursul gestației [108].

7.1.Meningiomul – este o tumoră fibroasă încapsulată benignă care se dezvoltă lent, dar care poate în cele din urmă, comprima și eroda structuri anatomice învecinate.. Până acum s-a sugerat implicarea unui mecanism hormonal, fiind observată o variație volumetrică tumorală și simptomatologică în raport cu fazele ciclului menstrual, incidența nefiind crescută în sarcină, însă cu creștere accelerată în timpul gestației explicându-se, astfel acutizarea manifestărilor vizuale. S-a putut observa remisiunea manifestărilor vizuale și ameliorarea meningioamelor post-partum [111].

7.2.Tumorile selare – adenomul hipofizar este similar ca manifestare clinică cu meningiomul, mai ales că hipofiza suferă o creștere în volum odată cu evoluția gestațională. Studiile autopsice indică

faptul că, greutatea glandei crește cu 30% până la 100%, pe baza unei hiperplazii celulare lactotrofile și care se corelează imagistic cu o creștere de până la 45% în timpul primului trimestru [112]. Gravidele care prezintă macroprolactinoame peste 1 cm, tratate anterior cu bromocriptină, au un risc de creștere semnificativă a acestor tumori, cu cel puțin 15%. Din punct de vedere chirurgical, în cazul unui eșec medical, se poate apela la decompresia chiasmei optice și a nervului optic pe cale transsfenoidală, însă acest tip de abordare este riscant pe parcursul sarcinii [115].

CAPITOLUL VII - MODIFICĂRI RETINIENE ÎN HIPERTENSIUNEA INDUSĂ DE SARCINĂ

Societatea americană de Obstetrică și Ginecologie preferă un model nou al clasificării clinice a bolii hipertensive în sarcină, propus inițial în anul 1972 și adoptat de Programul Statelor Unite ale Americii pentru Educația privind Hipertensiunea arterială. Așadar, termenul de hipertensiune gestațională a fost înlocuit cu cel de hipertensiune indusă de sarcină, pentru a indica acele cazuri în care presiunea arterială ridicată se dezvoltă, în absența proteinuriei, la pacientele care au vârsta gestației de peste 20 de săptămâni și la care presiunea arterială revine la normal în perioada imediată postpartum. Aproximativ o pătrime din femeile gravide hipertensive vor dezvolta proteinurie, i.e. preeclampsie. Acesta este un sindrom specific sarcinii definit de prezența hipertensiunii și a proteinuriei și care poate fi însoțit de o pleiadă de alte simptome cum ar fi tulburările vizuale, cefaleea și durerea epigastrică. Preeclampsia, o afecțiune multisistemică, poate include anomalii hepatice și de coagulare.

3.. 1. Modificări retiniene

a. Dezlipirea de retină – este de obicei asociată cu preeclampsia severă – T.A > 160/110 mmHg – și este o cauză bine documentată de pierdere a vederii; această complicație apare în mai puțin de 1% dintre pacientele preeclamptice, totuși fiind mai frecventă la cele eclamptice [116,117].

b. Dezlipirile retiniene bilaterale – seroase au fost raportate la pacientele cu sindrom HELLP și preeclampsie. Astfel, s-a postulat că patogeneza ischemiei epiteliului pigmentar retinian este de fapt secundară ischemiei coroidiene.

c. Pierderea completă a vederii – în condițiile preeclampsiei cu recuperare completă în 48-72 de ore postpartum, deși pacientele cu retinopatie Purtscher-like nu mai beneficiază de o recuperare integrală a câmpului vizual [120]. Examenul oftalmoscopic și angiografia cu fluoresceină au arătat multiple arii peripapilare, superficiale și maculare de ischemie retiniană, sugerând un mecanism micro-embolic.

d. Modificări vasculare retiniene - cea mai timpurie modificare vasculară retiniană este constricția localizată, focală, a arteriolelor retiniene, care poate să progreseze către o generalizare a îngustării lumenului vascular, pe măsură ce preeclampsia se agravează. Anomaliile vasculare retiniene implică, predominant, polul posterior și se pot asocia cu arii de edem retinian focal și peripapilar. Capilarele retiniene pot fi dilatate, iar arii vasculare neperfuzate pot fi detectate la fundul de ochi.

Mecanismul patogenic este unul de tip vasospastic, se corelează cu gravitatea hipertensiunii arteriale induse de sarcină, iar leziunile sunt reversibile în imediată perioadă post-partum [126].

e. Modificări retiniene în sindromul HELLP – definită prin hipertensiune, nivelul crescut al enzimelor hepatice și reducerea populației trombocitare este cunoscută ca o complicație amenințătoare de viață în cursul sarcinii, atât pentru mamă cât și pentru făt. Astfel, în decursul evoluției sindromului HELLP sunt citate dezlipiri de retină bilaterale, seroase, detașarea stratului retinal neurosenzorial, modificări chistice, cu pierderea acuității vizuale până la percepția bilaterală a prezenței luminii. Astfel, hipoxia placentară din cadrul preeclampsiei favorizează mecanismul de declanșare al sdr. HELLP și deci apariția complicațiilor retiniene [127].

f. Asocierea leziunilor placentare cu leziuni oculare – a fost descrisă o relație între ruptura placentară și ischemia coroidiană. Astfel, trofoblastul este bogat în tromboplastină, iar 90-95% din activitatea procoagulantă este întâlnită la suprafața celulelor. Tromboplastina, în condițiile rupturii placentare, este eliberată în circulația maternă, unde prin interacțiunea cu factorul de coagulare VII și ionii de Ca^{++} se produce activarea căii extrinseci a cascadei coagulării. Acest mecanism poate fi considerat responsabil pentru ischemia coroidiană și dezlipirea retiniană secundară [129].

Secreția placentară de prostaglandine, dar și efectele trofoblastice de hipercoagulabilitate, presiunea osmotică scăzută determină o afecțiune, recunoscută sub numele de corioretinopatie centrală seroasă, frecventă în trimestrul al treilea de gestație și care se manifestă prin diminuarea treptată a acuității vizuale centrale, scotoame, metamorfopsii și care este reversibilă peri-partum [130]. Coagularea intravasculară diseminată, în cazul rupturii placentare, împreună cu retenția fetală intrauterină și preeclampsia severă, determină modificări trombotice generalizate la nivelul circulației retiniene cu apariția corioretinopatiei seroase centrale [131].

În preeclampsie, atât la nivelul vaselor retiniene cât și placentar, endoteliul influențează profund răspunsul la agenții circulanți vasoactivi, dilatatori și constrictori.[133].

**PARTEA SPECIALĂ
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ**

CAPITOLUL VIII - SCOPUL ȘI OBIECTIVELE STUDIULUI

1. Premise

Afecțiunile hipertensive din timpul sarcinii afectează atât mama cât și fătul, ochiul fiind în unele cazuri sever afectat, fiind necesară o abordare terapeutică și diagnostică interdisciplinară – obstetrician și oftalmolog. Există numeroase studii care citează complicații oftalmologice intrapartum, cu potențial sever în cazul eclampsiei și al preeclampsiei. Astfel, complicațiile oftalmologice citate ca fiind asociate cu preeclampsia la pacientele gravide sunt: cecitatea corticală, retinopatia Purtscher și varianta similară, dezlipirea de retină, ocluzia venoasă centrală retiniană, hemoragii vitreene și hemoragia retiniană. Din punctul de vedere al simptomatologiei, manifestările cele mai frecvente care caracterizează debutul patologiei oculare sunt vederea încețoșată, amauroza fugace, fotopsiile și scotoamele. În cele din urmă, acestea evoluează la afectarea sistemului nervos central cu apariția hemianopsiilor. În unele situații, apariția unor simptome oftalmologice „pe cer senin” pot constitui cu siguranță un semnal de alarmă pentru obstetrician în vederea declanșării unei stări hipertensive legate de evoluția sarcinii.

Actualmente, literatura existentă privind afecțiunile de suprafață și pol posterior ocular în preeclampsie este redusă, oferindu-se puține concluzii și indicații concrete privind acest tip de patologie. În principal, afectarea vascularizației oculare din cadrul hipertensiunii arteriale induse sau agravate de sarcină este promotorul apariției anomaliilor oftalmologice la aceste paciente. Se cunoaște faptul că stresul oxidativ determină creșterea sintezei de prostaglandine endogene și a factorului endovascular vasodilatator – oxidul nitric - declanșându-se astfel, mecanismul vasoconstrictor ce stă la baza alterărilor retiniene.

Având în vedere aceste premise, am elaborat lucrarea cu titlul „Modificări oculare, suprafață și pol posterior ocular, la femeile gravide cu sau fără hipertensiune arterială sau indusă și agravată de sarcină” scopul studiului efectuat fiind determinarea prevalenței anomaliilor suprafeței oculare și ale retinei, atât la pacientele gravide cu o evoluție normală a sarcinii, non-hipertensive cât și ale gravidelor cu preeclampsie (i.e. indusă și agravată de sarcină). Au fost studiate gravide aflându-se în trimestrul I, al II-lea și al III-lea de sarcină, în cadrul unui consult standard oftalmologic ce implică examinarea polului anterior ocular și al retinei, atât prenatal cât și în perioada imediat postpartum.

Obiectivele studiului :

Studiul (teza de doctorat) prezentat este structurat în jurul următoarelor obiective :

i. Evaluarea corelației dintre parametrii mășurați ai polului anterior ocular la pacientele cu hipertensiune arterială indusă sau agravată de sarcină;

ii. Evaluarea modificărilor patologice retiniene în relație cu modificările biomecanice ale polului anterior ocular, la pacientele cu hipertensiune arterială indusă sau agravată de sarcină;

iii. Evaluarea relației dintre parametrii biomecanici ai polului anterior ocular și gradul de severitate al hipertensiunii induse sau agravate de sarcină;

Având în vedere cele enunțate mai sus, s-au efectuat următoarele faze de studiu pe investigațiile prelevate de la pacientele gravide cu hipertensiune arterială indusă de sarcină, aflate în trimestrul al III-lea :

a. Analiza statistică descriptivă a loturilor de studiu – reprezentări grafice, teste de interferență statistică, studii de corelație a parametrilor biomecanici, cu stabilirea veridicității obiectivelor lucrării;

b. Verificarea corelațiilor statistice între parametrii biomecanici ai polului anterior ocular, atât la loturile cu pacienți hipertensivi cât și fără preeclampsie ;

c. Verificarea interdependenței statistice între prezența anomaliilor vasculare retiniene detectate prin examenul polului posterior la gravidele hipertensivi și gradul de gravitate al modificărilor de suprafață și pol posterior ocular.

CAPITOLUL IX - MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul retrospectiv-prospectiv efectuat a cuprins un lot de 158 paciente studiate în perioada iulie 2016 – martie 2017, acesta desfășurându-se în Clinica de Obstetrică și Ginecologie și în Clinica de Oftalmologie ale Spitalului Universitar de Urgență din București.

Cele 158 de gravide selecționate din totalul gravidelor internate au fost împărțite, conform datelor clinice, în 115 gravide cu hipertensiune arterială indusă de sarcină și un lot de 43 de gravide cu evoluție normală a sarcinii, considerate lot martor.

Cele 115 gravide cu hipertensiune indusă de sarcină au fost repartizate, conform datelor clinice în 3 loturi:

- a) 32 cazuri gravide cu hipertensiune arterială indusă de sarcină ușoară;
- b) 83 cazuri: gravide cu hipertensiune arterială indusă de sarcină severă;

Lotul martor a fost reprezentat de 43 de gravide cu tensiune arterială în limite normale și care au îndeplinit aceleași criterii de includere ca și celelalte gravide hipertensive.

Pacientele au intrat în studiul efectuat prin semnarea unui consimțământ informat privind participarea la studiu, manevrele și procedurile diagnostice ce se vor efectua asupra lor fiind supuse unui protocol standard clinic de investigare care stabilește setul de parametri cuantificabili, specifici de urmărire a cazurilor, anexat lucrari didactice.

Evaluarea clinică

Pentru a avea un studiu cu un nivel de ambiguitate cât mai mic s-au definit o serie de criterii de includere și excludere în studiu, fiind mai bine delimitat și centrat pe ipoteza statistică predefinită. Astfel, pentru întregul lot de 158 gravide criteriile de includere și excludere sunt următoarele:

1) Criterii de includere în studiu:

- a. paciente gravide, cu o vârstă gestațională între 4 și 41 săptămâni
- b. prezența preeclampsiei – moderată sau severă – sau a hipertensiunii arteriale induse de sarcină.
- c. gravidele să fie nefumătoare.

2) Criterii de excludere din studiu

- a. Diagnosticul confirmat de diabet zaharat antegestațional
- b. Diagnosticul confirmat de Cataractă
- c. Opacități corneene
- d. Istoric de traumatism corneean

- e. Intervenție chirurgicală oculară în antecedente
- f. Tratamente ocular cu laser efectuate antepartum

Împărțirea cazurilor pe loturi

Hipertensiunea arterială gestațională severă se suprapune, conform criteriilor Societății Internaționale pentru Studiul Hipertensiunii Arteriale din timpul Sarcinii, peste termenul de preeclampsie, acestea fiind: tensiunea arterială sistolică și diastolică mai mare de 140 mmHg, respectiv 90 mmHg, la minimum două măsurători consecutive, cu un decalaj de cel puțin 6 ore, valori care sunt relevante după cea de-a 20-a săptămână de gestație. Astfel, preeclampsia ușoară este dată de valorile TA sistolice mai mari de 140 mmHg și respectiv diastolică mai mari de 90 mmHg, cu proteinurie documentată de peste 3 g/24h, pe când preeclampsia severă prezintă TA sistolică mai mare de 160 mmHg și, respectiv, diastolică mai mare de 110 mmHg, cu o proteinurie documentată de peste 5 g/24h.

Astfel, pentru o mai bună reprezentare a cazurilor, cât și pentru un studiu mai amănunțit asupra impactului hipertensiv am împărțit preeclampsia în două forme, spre deosebire de cele 4 descrise – preeclampsia-eclampsia, hipertensiunea arterială cronică, preeclampsia supraadăugată pe o hipertensiune cronică și gestațională.

Tabel 1. Caracteristicile definatorii pentru împărțirea loturilor de studiu în funcție de etiologia hipertensivă

	Hipertensiune arterială gestațională	Preeclampsia ușoară	Preeclampsie severă
T.A. sistolică	140 mmHg	141-159 mmHg	≥ 160 mmHg
T.A. diastolică	90 mmHg	100-109 mmHg	≥ 110 mmHg
Proteinurie	Absentă	0,3 - 4,9 g/24 h	≥ 5 g / 24 h

Examenul oftalmologic

Constă în măsurarea acuității vizuale cu ajutorul optotipului Snellen, examinarea segmentului anterior al ochiului cu biomicroscopului Slit-lamp Zeiss, evaluarea tensiunii intraoculare cu tonometru

Goldmann, evaluarea grosimii corneene – pahimetrie cu dispozitivul Alcon OCUSCAN RXP dar și cu ajutorul tomografiei în coerență optică prin intermediul CIRRUS OCT ZEISS, în care se urmărește grosimea centrală a corneei cât și unghiul iridocorneean; evaluarea refractometriei cu keratorefractometrul TOPCON cât și evaluarea polului posterior al globului ocular cu oftalmoscopul Keeler Professional de 3,6 V , lentila VOLK DIGITAL WIDE FIELD și cu ajutorul ZEISS VISUCAM fundus camera.

Astfel, pacientele gravide atât diagnosticate cu o formă de hipertensiune arterială indusă sau agravată de sarcină, cât și normotensive, au fost examinate prin prisma unei foi de consult interdisciplinare. Datele rezultate au fost introduse într-o bază de date informatică de tip calcul tabelar, asigurată de softul Microsoft Office® Excel.

Studiul clinico-statistic

Pentru prelucrarea datelor s-au folosit programul Microsoft Office® Excel, împreună cu modulul activ RealStatistics®, pentru efectuarea statisticii descriptive a datelor, atât din lotul general, cât și a subloturilor rezultate în urma departajării pe criteriile clinice adoptate. Prelucrarea secundară a datelor, calcularea parametrilor statistici fundamentali, media și deviația standard, a coeficientului de variație, a varianței dar și a reprezentării grafice – Pivot Tables, Intervals, Charts – a fost efectuată tot cu ajutorul modulului RealStatistics® din cadrul softului Microsoft Excel.

CAPITOLUL X – EVALUAREA CLINICO-STATISTICĂ OBSTETRICALĂ A PACIENTELOR INCLUSE ÎN STUDIU

1. Statistica descriptivă a valorilor tensiunii arteriale din lotul general

Valorile tensiunii arteriale sistemice la lotul general s-au situat între 60 și 120 mmHg pentru presiunea diastolică cu o medie de 85,179 mmHg și o deviație standard de $\pm 14,8171$ mmHg, respectiv între 120 și 180 mmHg pentru cea sistolică, cu o medie de 144,693 mmHg și o deviație standard $\pm 16,9480$ mmHg.

Repartiția cazurilor pe grupe de diagnostic ale formelor de hipertensiune arterială ocazională de sarcină a arătat că predominanța cazurilor cu PE ușoară implică cel puțin în studiul nostru, apariția unor modificări de pol anterior ocular.

Tabel 6. Repartiția cazurilor pe grupe diagnostice.

LOT	NR. CAZURI	
Tensiune arterială normală	43	2 2%
Hipertensiune arterială indusă gestațional	32	2 5%
Preeclampsie ușoară	64	4 1%
Preeclampsie severă	19	1
Total	15	1 %

Așadar, cazurile cu preeclampsie ușoară au dominat în procent de 40,51%, urmate de cazurile cu hipertensiune arterială indusă gestațional (20,25%), urmate de cele diagnosticate cu preeclampsie severă în procent de 12%. Procentele formei ușoare de preeclampsie sunt mai mici față de cele citate în literatura de specialitate, fapt care se datorează supravegherii perinatale și monitorizării sarcinii amănunțite, la loturile studiate.

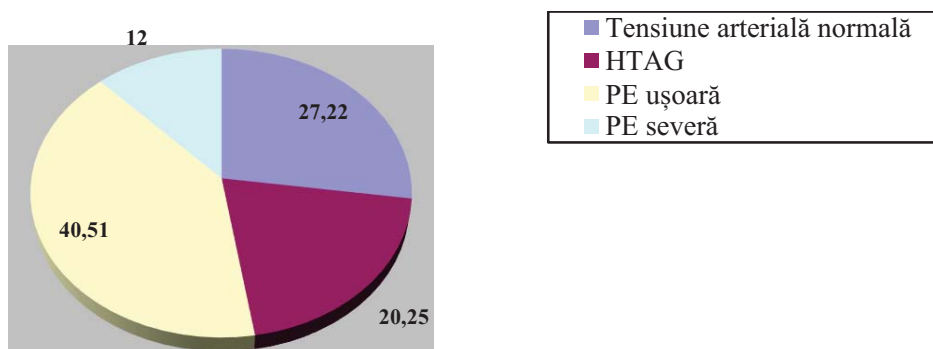


Figura 2. Distribuția cazurilor pe grupe de diagnostic.

Cele discutate mai sus, sunt vizibile și grafic fiind ușor identificabilă tendința către valori extreme ale presiunii arteriale sistolice, pe când majoritatea măsurătorilor diastolice s-au „îngrămădit” în jurul unei tendințe centrale în intervalul de 75-85 mmHg. Aceasta ar indica stresul hemodinamic crescut la care este supusă circulația aorto-arterială în timpul sistolei din ciclul cardiac la pacientele preeclampsice și cu hipertensiune arterială indusă sau agravată de sarcină. Valoarea mediană diastolică de 85 mmHg, conform ghidurilor diagnostice în vigoare, fiind considerată ridicată, determină reducerea difuziunii oxigenului la nivel transmembranar .

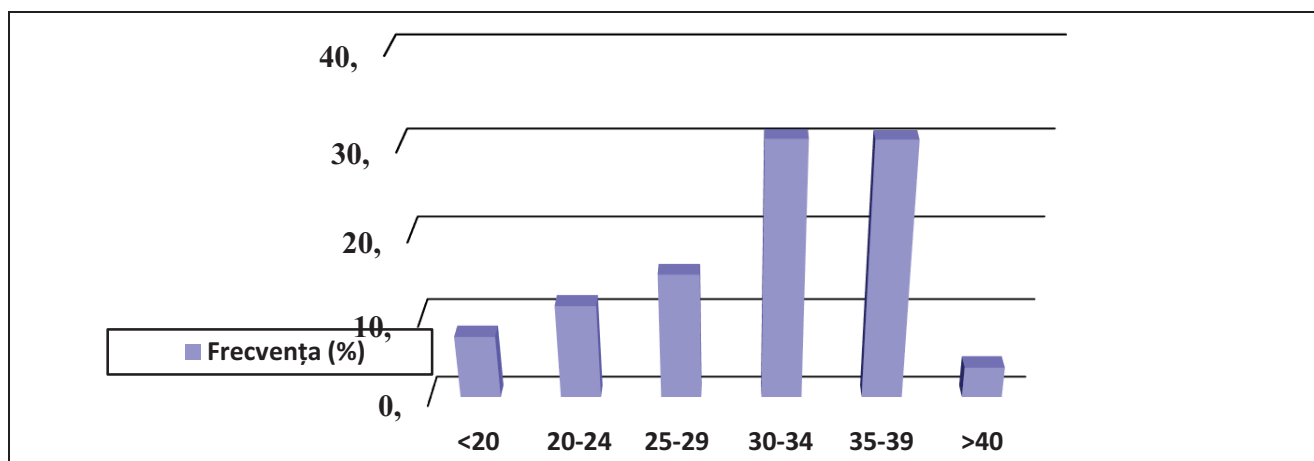


Figura 5. Distribuția cazurilor bolnave pe grupa de vârstă (simplificată)

Corelarea statistică a vârstei materne cu tipul de hipertensiune arterială indusă gestațional a demonstrat faptul că vârsta maternă este corelată nesemnificativ cu valorile tensionale arteriale, potențialitatea cauzală a acesteia fiind nesemnificativă ca factor de risc etiologic, cu o valoare de test p ANOVA mai mare de 0,05 ($p=0.06981635$) pentru toate grupele de vârstă discutate.

2. Statistica descriptivă a greutatei materne în lotul studiat

Se pare că în studiul nostru greutatea maternă a avut o influență semnificativă asupra valorilor presiunii sanguine. Calcularea indicelui de masă corporală (IMC) înainte de sarcină, a arătat că toate efectele unui IMC contribuie convergent potențând riscul apariției preeclampsiei. Clasificarea pe care am folosit-o este conformă standardului Societății Americane de Chirurgie Bariatrică, derivată din clasificarea OMS. Astfel:

- Subponderal : $IMC < 18,5$ definind o greutate corporală mai mică decât greutatea normală;
- Normal : $18,5 < IMC < 24,9$;
- Supraponderal: $27 < IMC < 29,9$;
- Obezitate gradul 1: $30 < IMC < 34,9$;
- Obezitate gradul 2: $35 < IMC < 39,9$;
- Obezitate gradul 3: $40 < IMC$.

Obezitatea maternă este asociată cu un risc crescut de complicații obstetricale indesezirabile, inclusiv creșterea valorilor presiunii arteriale care pot duce la apariția preeclampsiei ușoare sau severe.

Astfel, am luat în calcul greutatea gravidei din primul trimestru de sarcină pentru a fi cât mai aproape de obținerea datelor care să reflecte starea a priori dezvoltării ulterioare gestației, care evident modifică greutatea pacientei. Prin corelația IMC mediu cu tipul de hipertensiune arterială, am observat că HTAG a debutat la un IMC de 26,34, o greutate aproximativ normală, acesta fiind mai ridicat ca IMC calculat la pacientele diagnosticate cu PE ușoară (25,68). Preeclampsia severă a fost identificată la gravidele cu un IMC mediu de 30,26 comparativ cu IMC calculat la lotul martor care a avut o valoare medie de 24,12.

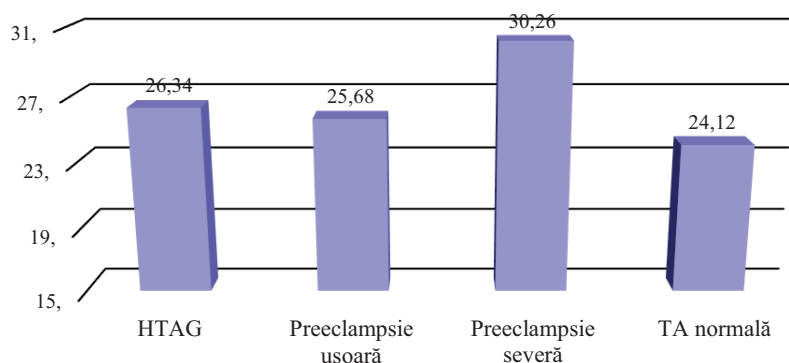


Figura 7. Valoarea medie a IMC în funcție de tipul hipertensiunii arteriale la pacientele bolnave.

Totodată, am constatat că valoarea minimă IMC la care s-a instalat PE severă a fost de 24.2, în timp ce valoarea absolută maximă a IMC a fost 44,2 cu o medie de 30.11 ± 2.17 , pe când PE ușoară corespunde unui IMC minim de 20,32 și maxim de 36.03, cu o medie de 29.97 ± 3.12 . Hipertensiunea arterială indusă gestațional a avut un minim al IMC de 24.2, în timp ce valoarea maximă absolută a fost de 36.8 cu o medie de 26.46 ± 2.33 .

Efectuând testul pANOVA pe datele obținute cu scopul de a compara media valorilor IMC la care s-au instalat diversele forme de hipertensiune arterială indusă de sarcină, se poate observa o diferență statistică înalt semnificativă între PE severă și celelalte tipuri de preeclampsie și hipertensiune arterială. Așadar, un indice IMC crescut se poate corela pozitiv cu o rată mai mare de preeclampsie și cu un risc crescut de apariție a acestei patologii, mai ales cu inducerea unei preeclampsii severe. Mai mult decât atât se poate observa că obezitatea de gradul III (10,46%) nu a fost întâlnită decât la cazurile cu PE severă, această preeclampsie fiind identificată și la cazuri cu obezitate de gradul II (22%).

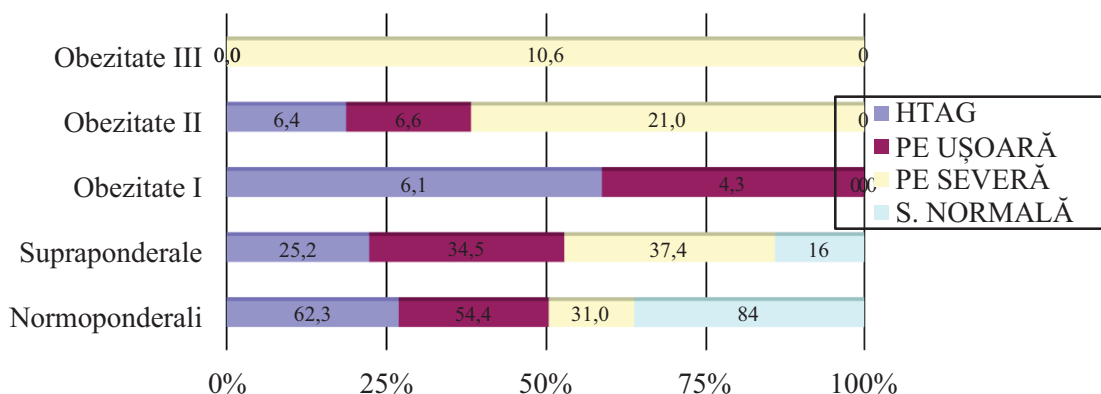


Figura 8. Reprezentarea grafică a gradului de obezitate la loturile studiate

Putem așadar afirma că femeile gravide supraponderale sau obeze au un risc crescut substanțial de dezvoltare a preeclampsiei, patologia respectivă fiind considerată factor de risc independent de preeclampsie. Rezultatul testului χ^2 (chi pătrat) pentru comparația statistică a tipului de greutate între pacientele care au prezentat diverse tipuri de preeclampsie și cele cu o sarcină normală, am observat că diferența era înalt semnificativă statistic, $p=0,00009$ fiind o valoare $p < 0,05$.

3. Statistica generală și corelativă a antecedentelor familiale ale pacienților din lotul studiat

Antecedentele heredocolaterale familiale (AHC) de hipertensiune, patologie cardiovasculară și a accidentelor vasculare cerebrale predispun femeile la dezvoltarea HTAG și a formelor de preeclampsie. Acest fapt se datorează fie conjunctural, pe un fond hipertensiv preexistent sarcinii, fie etiopatogenic, sarcina fiind doar un agent cauzal exponențial al valorilor presionale, departajarea netă etiologică a mecanismelor cauzale pentru apariția valorilor crescute ale TA fiind imposibilă.

În lotul studiat riscul cardiovascular familial a fost definit de prezența sau absența următoarelor criterii de delimitare, rudele investigate fiind cele de gradul I:

- a) Patologia cardiacă;
- b) Accidentul vascular cerebral;
- c) Hipertensiune arterială;
- d) Diabetul zaharat;
- e) Patologie renală.

Tabel 11. Repartiția procentuală a AHC cardiovasculare la rudele de gradul I

%	Cu AHC cardiovasculare	Fără AHC cardiovasculare
HTAG	15,83	84,53
PE UȘOARĂ	6,20	94,8
PE SEVERĂ	42,15	57,93
TA NORMALĂ	4,35	95,40
Total	13,03	88,96

Cazurile diagnosticate cu PE severă au avut un istoric heredocolateral mai important (42,15%). La cazurile cu PE ușoară, aceste AHC au fost documentate doar la 6,2% din cazuri, pe când la cei cu HTAG, AHC cardiovasculare au putut fi documentate la 15,83% din pacientele incluse în lotul nostru.

La sarcinile cu evoluție normală a tensiunii arteriale pe parcursul gestației s-a putut calcula un procent de 4,35%.

Corelând statistic AHC cardiovasculare cu tipul de preeclampsie documentat la selecția cazurilor, s-a putut observa faptul că AHC au o influență semnificativă în debutul PE dar și în tipul de PE, rezultând un $p < 0,05$.

Putem spune astfel că rezultatele studiului se corelează cu studiile prezentate în literatura de specialitate, care menține aceeași afirmație. Asocierea AHC cardiovasculare cu debutul și evoluția PE severe este de asemenea semnificativă statistic. Toate aceste rezultate contribuie la teoria conform căreia existența riscului cardiovascular cât și a hipertensiunii arteriale, respectiv antecedente personale heredocolaterale cresc susceptibilitatea pacientelor de a dezvolta o formă de preeclampsie pe parcursul gestației.

CAPITOLUL XI – REZULTATELE STATISTICE ALE EVALUĂRII POLULUI ANTERIOR OCULAR

Cele 115 gravide cu hipertensiune indusă de sarcină care au fost repartizate conform datelor clinice în 3 loturi – 32 cazuri gravide cu hipertensiune arterială indusă de sarcină ușoară, 83 cazuri: gravide cu hipertensiune arterială indusă de sarcină severă – și lotul martor reprezentat de celelalte 43 de gravide cu tensiune arterială în limite normale, au fost evaluate din punct de vedere oftalmologic pe parcursul sarcinii și anterior – pentru efectuarea comparațiilor de evoluție clinico-biometrică – din punct de vedere al pahimetriei corneene, tulburărilor de sfericitate corneeană, prescripție optică, modificările apărute la nivelul polului posterior ocular și presiune intraoculară.

1. Examenul biomicroscopic

Examinarea pacientelor a avut ca scop determinarea modificărilor patologice ale structurilor de pol anterior ocular, care pot însoți independent sau în interrelație consecințele oftalmologice ale hipertensiunii arteriale induse și / sau agravate de sarcină. Așadar, toate pacientele examinate biomicroscopic la polul anterior au prezentat, în afara variațiilor de sfericitate corneeană, aspect normal

al structurilor anatomice oculare. O verificare amănunțită în acest sens a conținut și evaluarea acuității vizuale.

2. Perimetrie computerizată standard

Perimetria a fost realizată cu ajutorul perimetrului computerizat Optopol PTS cu câmp Full, prin tehnologia Fast Threshold. Așadar au fost executate câte două perimetrii vizuale consecutive, a doua examinare fiind folosită pentru calcularea deviației mediei per pacientă și a deviației pattern standard.

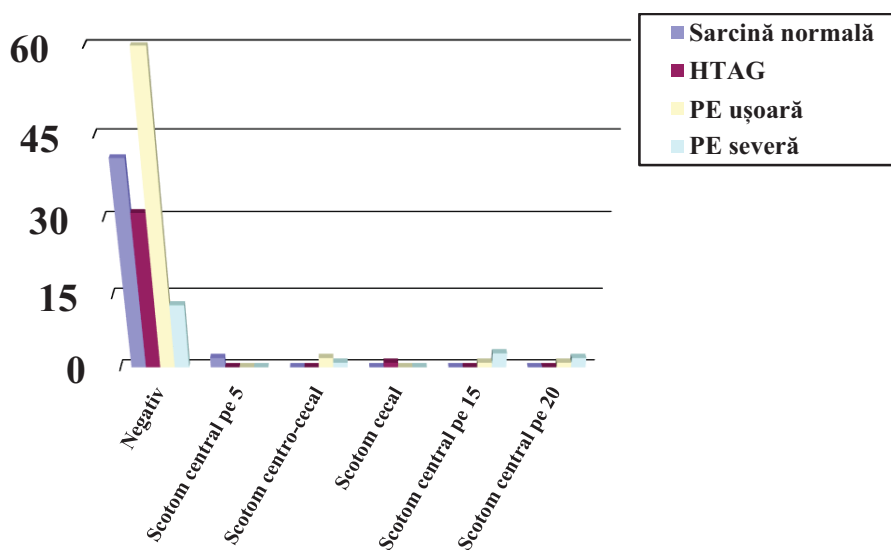


Figura 15. Reprezentarea grafică a distribuției defectelor perimetrice în funcție de incidența în rândul pacienților

Am constatat că cea mai mare proporție a pacienților luate în observație nu a prezentat modificări perimetrice, cu excepția unui total de 13 pacienți care au prezentat defecte de tipul scotoamelor pe 5° (2 pacienți), centro-cecal (3 pacienți), cecal (1 pacientă), pe 15° (4 pacienți) și pe 20° (3 pacienți), acestea fiind identificate pentru prima dată în cadrul consultației interdisciplinare, urmând a fi investigate ulterior post-partum pentru excluderea sau confirmarea prezenței nevritei optice. Totodată, aceste defecte au fost predilecte la pacientele cu PE ușoară și severă (10 pacienți), probabil în contextul retinopatiei hipertensive induse gestațional.

3.

Testarea simțului cromatic

Testarea simțului cromatic a fost executată la toate pacientele incluse în studiu cu ajutorul testelor Ishihara, care ar conține 38 de planșe dar, având în vedere statutul special al pacientelor însărcinate, am folosit varianta restrânsă a acestora, i.e cea cu 14 hărți, primele 11 fiind folosite în evaluarea pacientelor, decizie pe care am luat-o în concordanță cu literatura de specialitate care afirmă că se consideră în limite normale citirea corectă a primelor 10 hărți din cele 11 ale ediției restrânse.

Tabel 19. Rezultatele testării Ishihara a pacientelor incluse în studiu.

	Negativ	Planșa 7	Planșa 8	Planșa 9	Planșa 10
Sarcină normală	42	0	0	0	1
HTAG	30	0	2	0	0
PE ușoară	60	1	0	3	0
PE severă	15	0	0	0	4

Pacientele au fost rugate să plaseze testele la o distanță de circa 75 de cm de planul ochilor, în axul vizual. Ordinea în care au fost citite planșele a fost inscripționată pe spatele fiecărui test. Au fost luate în considerație acele planșe care au fost citite rapid, fiind acceptate răspunsurile care nu depășesc 3 secunde întârziere ca timp de răspuns.

Am constatat că cele mai multe erori au fost făcute de pacientele cu PE severă (4 cazuri), la planșa numărul 10, în schimb erorile care au fost pe multiple planșe au predominat la pacientele cu PE ușoară. Din punct de vedere statistic datele sunt insuficiente pentru a putea trage o concluzie pertinentă privind creșterea acestor erori în contextul hipertensiunii arteriale ocazionate de sarcină.

4.

Pahimetrie corneeană

Efectuarea calculelor statistice a fost efectuată cu ajutorul metodelor de corelație numerică - Kendall's τ și Spearman's ρ – între mai multe șiruri de valori ale unor variabile definite similare între

două loturi diferite pentru a identifica variația atât între normal și patologic cât și la aceeași pacientă, între ochiul drept și ochiul stâng.

Am observat, atât la pacientele hipertensive grupate pe tipul de preeclampsie cât și la pacientele cu valori normale ale TA, valorile pahimetrice la un glob ocular nu diferă semnificativ față de cele măsurate la nivel contralateral.

Tabel 20. Analiza statistică a grosimii corneene la pacientele incluse în prezentul studiu doctoral (valori medii corectate pentru ambii ochi).

(μm)	HTAG	PE ușoară	PE severă	Sarcină normală
Nr paciente	32	64	19	43
Minimum	316	318	319	310
Cuartila Q ₁	317	319	322	310
Mediana	319	320	323	313
Cuartila Q ₃	322	324	323	315
Maximum	324	325	327	320
Media	322,4	323,5	324,4	313,2
Deviația standard	0,86	2,04	1,07	0,26
pANOVA \approx 0,1165783957				

Totodată, se poate observa cu ușurință interrelația semnificativă ($p < 0.005$) între bilateralitatea măsurătorilor, punând în evidență atât precizia și autenticitatea acestora, cât și afectarea bilaterală oculară la pacientele hipertensive.

Se pare că există o corelație negativă atât între valorile tensiunii arteriale diastolice și sistolice cât și cele obținute în urma investigațiilor de pahimetrie, însă demonstrarea unei asemenea legături necesită un lot mare de cazuri.

Metodele statistice au relevat o corelație statistică negativă între grosimea corneeană și valorile tensiunii arteriale sistolice, sugerând o creștere a presiunii în camera anterioară oculară cât și la nivelul întregului glob ocular. În mod paradoxal, creșterea tensiunii arteriale diastolice este corelată pozitiv cu creșterea valorilor pahimetrice – ne semnificativă statistic ($p > 0,05$, coeficient de corelație apropiat de unu) – la nivelul ochiului stâng la toate pacientele incluse în studiu.

Mai mult decât atât, vârsta gestațională la pacientele hipertensive este corelată negativ și semnificativ statistic ($p < 0,05$) cu valorile pahimetrice pentru ambii ochii cât și valorile medii ale pacientelor investigate. Acest ultim fapt indică prezența unei creșteri semnificative atât a presiunii intraoculare cât și a impregnării hidrice a țesuturilor ce se accentuează odată cu evoluția sarcinii, astfel corneea reducându-și grosimea.

5. Presiunea intraoculară

Valorile presiunii intraoculare au fost măsurate la pacientele incluse în studiu prin intermediul aplanotonometrului Goldmann, această metodă având la bază tonometria prin aplanatie - se măsoară forța ce produce o aplatizare standard. Măsurătorile efectuate pentru ambii ochi, au fost stocate și centralizate într-un program tip foaie de calcul. În studiul nostru, cea mai mare valoare a fost înregistrată la o pacientă diagnosticată cu PE severă, în vârsta de 38 de ani, ca fiind de 21 mmHg la ochiul stâng cu o sarcină în primul trimestru – 4 săptămâni gestaționale. Totodată, altă pacientă hipertensivă (HTAG) a prezentat valori normale (12 mmHg) la 30 de ani cu o gestație de 20 de săptămâni.

Pentru a simplifica analiza statistică s-au calculat valorile medii între ambii ochi nefiind paciente diagnosticate cu glaucom în lotul general studiat și nici diferențe semnificative între ochiul drept și stâng, cu unele excepții care au fost excluse pentru a evita bias-ul statistic.

Analiza statistică pANOVA efectuată pentru a observa diferențele între șirurile discrete de valori ale acestor variabile, între grupele de diagnostic pentru pacientele investigate, a relevat o valoare ($p < 0,005$) cu înaltă semnificație statistică, sugerând o creștere a presiunii intraoculare în raport cu mărirea valorilor tensiunii arteriale în cadrul preeclamsiilor.

Așadar, se pare că presiunea intraoculară crește la pacientele însărcinate în ritm ascendent odată cu evoluția sarcinii. Totodată, creșterea presiunii intraoculare este semnificativă în contextul agravării hipertensiunii arteriale induse de sarcină, cum ar fi în cazul PE severe. Acest fapt este documentat și în literatura de specialitate actuală, sugerându-se un mecanism de transvazare a lichidului interstițial și a apei circulante sanguin la nivelul plexurilor coroidiene și a vaselor retiniene, cel puțin în faza inițială în care nu apar modificări adaptative ale structurilor murale vasculare cum ar fi arterioscleroza.

Astfel, se constată că există o corelație numerică pozitivă semnificativă între vârsta gestațională și presiunea intraoculară măsurată la ambii ochi la pacientele investigate și diagnosticate

hipertensiv, cel mai semnificativ factor implicat în etiopatogenia hipertensiunii intraoculare contextuale fiind valoarea ridicată a presiunii arteriale sistolice, permițându-ne să speculăm faptul că abia în acel moment vasele sanguine prezintă distensie maximală având cea mai ridicată presiune aplicată asupra peretelui vascular și tranzare de lichid interstițial.

CAPITOLUL XII – REZULTATELE EVALUĂRII RETINOPATIEI ÎN CADRUL PATOLOGIEI HIPERTENSIVE LA FEMEIA GRAVIDĂ

Preeclampsia provoacă multiple modificări secundare oculare și poate avea un impact asupra retinei, rezultând un examen al polului posterior ocular anormal. În acest studiu, am încercat să determinăm o corelație între gradul retinopatiei hipertensive și gradul de severitate al preeclampsiei.

O consultație oftalmologică completă, care a inclus măsurarea acuității vizuale (AV), examenul polului anterior ocular, măsurarea presiunii intraoculare și examenul segmentului posterior prin oftalmoscopie directă, lentila VOLK, scanari ale retinei cu ajutorul VISUCAM.

1. Criterii de evaluare a retinei prin examinarea fund de ochi la pacientele din lotul studiat.

Ulterior examinării polului posterior ocular, femeile diagnosticate cu preeclampsie care prezentau retinopatie hipertensivă au fost clasificate în patru grupe, în funcție de sistemul de clasificare Keith-Wagner-Barker privind modificările de la nivel ocular. Periodic, pacientele au fost consultate oftalmologic, pentru a documenta evoluția leziunilor retiniene și astfel a stabili un context în evoluția clinică a gravidelor cu PE, precum și monitorizarea efectelor tratamentului specific efectuat. Urmărirea oftalmologică a acestora a avut loc și în perioada postpartum, până la regresia modificărilor retiniene.

Astfel, modificările oculare identificate la pacientele preeclamptice s-au clasificat în patru grade, după cum urmează:

Gradul	Criterii de clasificare
I	Ușoară îngustare arteriolară generalizată, la nivelul vaselor de bru mic; reflex luminos amplificat; venă ascunsă.
II	Îngustare arteriolară generalizată; constricții focale; venă în unghi ot față de arteră (Salus sign)

III	Prezența modificărilor de gradul II; arteriole în „fir de cupru”; oro-hemoragii înainte de încrucișare (Bonnet sign); îngustarea venelor în unele părți ale încrucișării
IV	Elementele identificate la Gradul III; arteriole „în fir de argint”; papile papilar

Criterii de clasificare a pacientelor preeclamptice.

4. Simptomatologie vizuală a pacientelor în lotul studiat

Simptomele vizuale nu sunt foarte pregnante, în general, la pacientele cu PE. Dintre cele mai frecvente simptome, menționăm: vederea încețoșată, fotopsie, scotoame și diplopia. Modificarea cea mai des întâlnită la pacientele PE la nivelul fundului de ochi, este îngustarea arteriolară focală sau generalizată. În literatura de specialitate s-au citat complicații oftalmologice ocazionate de preeclampsie cum ar fi retinopatia hipertensivă severă, dezlipirea seroasă de retină, leziunile pigmentare epiteliale retiniene sau cecitatea corticală.

Analizând aspectul clinic al pacientelor incluse în studiu, am încercat o analiză a acuzelor subiective cât și a manifestărilor oculare descrise de paciente cât și sistematizarea lor.

Se pare că cele mai multe acuze subiective au fost semnalate de pacientele diagnosticate cu preeclampsie, în funcție de tipul acestora, predominând fosfenele cât și scăderea acuității vizuale la pacientele cu PE severă (64,37%, respectiv, 16,44%) durerea perioculară și diplopia având un procent mai mic, întrucât relatarea simptomelor oftalmologice ale pacientelor cu PE, astfel încât să fie încadrabile inechivoc, este dependentă de presupusa capacitate a gravidelor de a fi cât mai precise asupra percepției lor vizuale.

5. Analiza leziunilor de retinopatie Keith-Wagener-Baker

În cazul hipertensiunii arteriale induse gestațional, am identificat doar 5 gravide (20,46%) cu retinopatie Keith-Wagener-Baker de gradul I la gravidele cu PE ușoară, la 23 dintre acestea (37,52%) s-au identificat manifestări de retinopatie KWB de gradul I pe când modificările de gradul II au fost clasificabile la doar 5 gravide (9,25%). În situația pacientelor cu PE severă, manifestările au fost mai complexe, incluzând toate tipurile de retinopatie. Așadar, la 5 dintre acestea (23,14%) leziunile au fost

clasificate gradul I, la 8 gravide (42,11%%) gradul II, gradul III corespunzător la 7 paciente (36,84%) iar 4 gravide au prezentat leziuni de gradul IV (21,05%). Analiza statistică prin testul p „Chi-pătrat” efectuată cu scopul de a compara pacientele cu diverse forme de hipertensiune arterială indusă de sarcină a relevat o diferență înalt semnificativă statistic ($p < 0,0001$) , așadar indicând o asociere neîntâmplătoare între modificările retiniene și statusul hipertensiv.

Tabel 25. Repartiția cazurilor cu retinopatie KWB în funcție de forma de hipertensiune.

	Nor	Grad	Grad	Grad	Grad
H	30	5	0	0	0
PE ară	28	23	5	0	0
PE eră	0	5	8	7	4
Sa mă mală	43	0	0	0	0
To	101	33	13	7	4

Prin urmare, putem spune că, în aceste cazuri, gradul retinopatiei se corelează statistic pozitiv cu gradul hipertensiunii arteriale ocazionate de sarcină și implicit al tipului de PE: cu cât severitatea PE este mai mare cu atât mai mult crește șansa apariției retinopatiei hipertensive amplificându-se totodată și modificările retiniene.

6. Recuperarea percepției vizuale și regresia leziunilor de retinopatie hipertensivă la pacientele studiate

Astfel, cele mai multe paciente își recuperează acuitatea vizuala normală în termen de câteva săptămâni de la naștere, altele recuperându-și acuitatea vizuala chiar în imediata perioadă după parturiție, durata de timp fiind proporțională cu gradul de severitate al retinopatiei hipertensive. În

studiul nostru nu au fost identificate cazuri cu dezlipire de retină sau cecitate corticală. Nu au fost necesare intervenții chirurgicale.

Tabel 26. Recuperarea percepției vizuale normale în funcție de gradul severității hipertensiunii arteriale.

(zile)	Recuperare post-partum	HTAG	PE ușoară	PE severă	Sarcină normală
Nr paciente	54	7	29	16	-
Minimu	2	1	1	2	-
Cuartila	2,75	2,5	2	9,5	-
Mediana	4	3,5	3,5	14	-
Cuartila	11	4	5	28	-
Maximu	41	4	14	41	-
Media	12,39	3,00	3,87	16,58	
Deviația standard	10,11	0,82	4,05	13,07	-

Analiza efectuată cu ajutorul testului statistic ANOVA, pentru a cuantifica diferențele între cele două categorii într-un interval de încredere de 95%, a rezultat într-o înaltă semnificație statistică ($p < 0,0001$), confirmând astfel că numărul de zile – i.e. perioada de timp – diferă în funcție de severitatea preeclampsiei, în sensul creșterii acesteia.

7. Corelația statistică între gradul afectării percepției vizuale și vârsta gestațională de debut a retinopatiei hipertensive.

Am constatat că în funcție de momentul de debut al tulburărilor hipertensive traduse prin diversele forme de gravitate ale preeclampsiei, se poate prevedea gradul de afectare retiniană la pacientele cu simptomatologie vizuală. Cu cât vârsta gestațională coincidentă cu apariția acestor

simptome este mai mică, cu atât gradul retinopatiei hipertensive este mai sever în perioada peri-partum, fapt observabil chiar și la acele paciente responsive la tratamentul antihipertensiv. Spre exemplu, la pacientele cu preeclampsie debutată precoce, evoluția tensiunii arteriale crescute fiind mai îndelungată, gradul retinopatiei hipertensive este mult mai sever.

Efectuarea testului ANOVA prin analiza diferențelor între categoriile de mai sus într-un interval de încredere de 95%, a rezultat într-o înaltă semnificație statistică între tipul de retinopatie și vârsta gestațională la care s-au instalat diversele forme de preeclampsie, la loturile studiate. Mai mult decât atât există o diferență netă între grupele de vârstă gestațională pentru retinopatia de grad 0 și celelalte grade de afectare ($p < 0,0001$).

8. Corelația statistică a gradului de retinopatie cu vârsta gestațională parturientă a pacientelor incluse în studiu.

Având în vedere că în multe situații, vârsta gestațională minimă de instalare a retinopatiei hipertensive a debutat în imediata vecinătate a momentului nașterii, luând în calcul perioada de timp scursă de la momentul debutului preeclampsiei, am efectuat analiza corelației momentului nașterii cu gradul retinopatiei.

Media vârstei gestaționale la care s-a declanșat nașterea în corelație cu gradul retinopatiei, a fost mai mică la retinopatia de gradul IV, de numai 33 de săptămâni, vârsta gestațională de naștere fiind corelată negativ cu gradul retinopatiei, astfel încât pacientele cu retinopatie de gradul I au născut la 37 de săptămâni de evoluție a sarcinii. Aceste date ne permit să speculăm că în contextul unor tulburări hipertensive care pot fi ținute sub control terapeutic adecvat, sarcina poate evolua cvasinormal, iar retinopatia nu devine suficient de gravă încât să impună o declanșare a sarcinii cu scop terapeutic matern.

7. Corelația statistică a mediei valorilor tensiunii arteriale sistolice și diastolice cu gradul de retinopatie hipertensivă la pacientele din lotul studiat

Având în vedere relația dintre preeclampsie - hipertensiune arterială ocazionată de sarcină - și retinopatia hipertensivă ca și complicație, am încercat să obțin o corelație statistică între media valorilor tensiunii arteriale sistolice (TAs) și gradul de retinopatie hipertensivă la pacientele cu HTAG, PE ușoară și severă.

Valoarea medie a presiunii arteriale diastolice (TAd) la pacientele diagnosticate cu retinopatie de gradul I a fost de 104,30 mmHg, cu o minimă de 92 mmHg și o valoare maximă de 120 mmHg, înregistrate la 23 de paciente cu PE ușoară și 5 paciente cu PE severă. În cazul pacientelor diagnosticate cu retinopatie de gradul II, media valorilor TAd s-a ridicat la 111,96 mmHg. Aceste valori crescute sunt explicate de componența pacientelor diagnosticate cu acest grad de retinopatie: 5 paciente cu PE ușoară și 8 paciente în PE severă. Pacientele diagnosticate cu retinopatie de gradul III au prezentat o valoare medie a TAd de 117 mmHg pe când pacientele cu gradul IV au avut 120,32 mmHg, grup format doar din 4 paciente cu PE severă.

Așadar, am încercat să determinăm o corelație între gradul retinopatiei hipertensive și gradul de severitatea a preeclampsiei, descoperirile obținute fiind în concordanță cu datele citate din literatura de specialitate. Se pare că severitatea retinopatiei hipertensive este strâns legat de valorile presiunii sistolice și diastolice.

Datele obținute de noi ilustrează importanța diagnosticului și tratamentului prompt al sindromului preeclampsic care poate induce la reducerea manifestărilor oculare și a sechelelor vizuale asociate.

DISCUȚII

În acest studiu doctoral, populația țintă a fost exclusiv de gen feminin și a cuprins un număr total de 158 de paciente, dintre care 115 gravide diagnosticate cu diverse forme de hipertensiune arterială indusă de sarcină, cât și un lot de 43 de gravide cu evoluție normală a sarcinii, considerate ca lot martor folosit pentru comparație statistică între parametrii cuantificabili.

Afecțiunile hipertensive din timpul sarcinii afectează atât fătul cât și mama, globii oculari fiind în unele cazuri sever afectați, așadar impunându-se o abordare terapeutică și diagnostică interdisciplinară - între obstetrician și oftalmolog - cu atât mai mult cu cât investigațiile oftalmologice sunt non-invazive asupra femeii gravide.

În urma analizei statistice descriptive a lotului general, cele mai multe paciente s-au situat la vârsta maternală de 36 de ani (11,5%). Totodată, grupa cu cea mai mare incidență pentru diagnosticul unei preeclampsii se situează în intervalul dintre 30 și 39 de ani. Mai mult decât atât, grupa pacientelor cu vârste biologice extreme a fost slab reprezentată, fapt evidențiat prin calculul vârstei medii, ca fiind 28,95 ($\pm 3,12$) ani.

Menționat atât în literatura de specialitate cât și corelat cu rezultatele statistice în această teză de doctorat, vârsta maternă poate fi considerată un factor de risc semnificativ al apariției unor patologii materne. În schimb, între vârsta maternă și tipul de preeclampsie nu pare să existe o diferență notabilă din punct de vedere statistic. Se pare că vârsta maternă înaintată pare să fie cel mai notabil risc pentru debutul unei preeclampsii la care contribuie semnificativ sexul produsului de concepție, nuliparitatea și prezența diabetului zaharat, după cum menționează Lisonkova și colab. în "Incidența preeclampsiei: factori de risc și evoluție asociate cu boala cu debut timpuri față de cea cu debut tardiv" publicată în 2013 în Jurnalul American de Obstetrică și Ginecologie.

Totodată, se pare că valoarea presiunii sanguine este influențată și de greutatea maternă. Astfel, pe parcursul realizării acestei teze de doctorat, calcularea indicelui de masă corporală înainte și respectiv în timpul sarcinii a demonstrat că aceasta contribuie convergent cu ceilalți factori nefavorabili, putând conduce la creșterea riscului de debut al preeclampsiei. De asemenea, o legătură din punct de

vedere statistic există între obezitatea de grad III (10,46%) și diagnosticul de preeclampsie severă. Studiile de specialitate dovedesc faptul că obezitatea crește riscul global de preeclampsie de aproximativ două până la de trei ori. Conform unor publicații, riscul preeclampsiei crește progresiv, proporțional cu creșterea indicelui de masă corporeală chiar dacă aceasta din urmă rămâne într-un interval considerat acceptabil.¹

Preeclampsia poate fi considerată ca o patologie hipertensivă gestațională a primei sarcini. Cu toate acestea, ca urmare a studiului nostru, diagnosticul de preeclampsie la primipare nu este neapărat un factor predictiv absolut pentru apariția acestei afecțiuni și la sarcinile ulterioare la aceleași paciente. Nuliparitatea este un factor de risc care aproape triplează riscul preeclampsiei, două treimi din cazuri fiind diagnosticate ulterior primului trimestru al primei sarcini. Pe de altă parte, paternitatea nouă crește riscul preeclampsiei la multipare, probabil datorită lipsei de protecție la antigenicitatea paternă nouă a produsului de concepție².

Din punct de vedere oftalmologic, în urma distribuției defectelor perimetrice în funcție de incidența în rândul pacientelor studiate, un număr de 13 paciente au prezentat defecte de tipul scotoamelor cecale și centro-cecale, acestea fiind identificate pentru prima dată în cadrul consultului interdisciplinar oftalmologic. Nu au fost efectuate multe studii în literatura de specialitate, cu excepția unor prezentări de caz la paciente cu preeclampsie³. Aceste defecte au fost predilecte la pacientele cu preeclampsie ușoară și severă, probabil în contextual retinopatiei hipertensive induse gestațional, pe lângă retinopatia Purtscher, spasmul arteriolar focal sau detașarea seroasă retiniană.

Din punct de vedere al pahimetriei corneene, nu există diferențe semnificative la un glob ocular față de celălalt, atât la pacientele cu o formă de hipertensiune arterială, cât și la cele din lotul martor, fapt absolut rezonabil și demonstrat din punct de vedere statistic, întrucât nu există condiționarea vreunei patologii de lateralitate, afectarea vasculară din hipertensiune fiind generalizată, globii oculari fiind așadar, afectați în egală măsură. Un studiu similar pe 119 paciente însărcinate - 33 preeclamptice, 46 paciente cu sarcină normală și 40 de paciente fără sarcină și fără patologii asociate - a arătat că, în urma pahimetriei, grosimea medie a corneei a fost de $333,8 \pm 55,3 \mu\text{m}$ la pacientele cu preeclampsie, față de grosimea medie de $334,8 \pm 59,9 \mu\text{m}$ la pacientele normale non-gestante, pe când pacientele non-

¹ Bodnar LM, Catov JM, Klebanoff MA, et al. *Prepregnancy body mass index and the occurrence of severe hypertensive disorders of pregnancy*. *Epidemiology*. 2007;**18**:234–239.

² Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. *Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy*. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;**25**:391–403

³ ME Akar, C Apaydin, Y Akar. *Partial Recovery of the Visual Field Scotoma upon Early Retinal Photocoagulation and the Medical Therapy in a Preeclamptic Patient*. 2004; 24(6): 487-488.

hipertensive - cu evoluție normală a sarcinii - au avut o grosime medie de $368,6 \pm 67,6$, fapt care sugerează că, în aceste situații, grosimea corneeană la pacientele preeclampsice este mai subțire decât la pacientele cu sarcină normală. Aceste date confirmă corelația negativă dintre presiunea arterială sistolică și grosimea corneeană găsită în studiul nostru doctoral⁴.

Mai mult decât atât, s-au efectuat măsuratori ale presiunii intraoculare la pacientele incluse în studiu, cu ajutorul aplanotonometrului GOLDMANN care măsoară forța ce produce o aplatizare standard. În studiul nostru, valoarea cea mai mare a fost înregistrată la o pacientă cu preeclampsie severă în vârstă de 38 de ani, aceasta fiind de 21 mm Hg. Analiza statistică efectuată sugerează o creștere a presiunii intraoculare în raport cu creșterea valorilor tensiunii arteriale în cadrul preeclampsiei și pe care am demonstrat-o că este influențată în aceeași proporție la ambii ochi în contextul hipertensiunii arteriale induse de sarcină ($p < 0,05$).

În urma evaluării polului posterior-retina și a retinopatiei în cadrul patologiei hipertensive la femeile gravide, fofenele au fost cele mai frecvente acuze subiective la cele cu preeclampsie ușoară și severă. În funcție de sistemul de clasificare Keith – Wagner – Barker privind modificările vasculare la nivelul polului posterior ocular, gradul retinopatiei hipertensive este cu atât mai sever cu cât gravitatea hipertensiunii arteriale este mai crescută la pacientele însărcinate ($p < 0,05$).

În urma datelor obținute în acest studiu, s-a dovedit că pacientele gravide cu retinopatie în grad sever au născut mai devreme decât cele mai puțin afectate, uneori chiar cu o diferență între ele de 6 săptămâni dacă luăm în calcul vârsta gestațională maximă pentru fiecare categorie de paciente. Datele din literatura de specialitate nu relevă date specifice pentru această asocieră, fiind rezonabilă o naștere prematură la pacientele hipertensive, gradul retinopatiei fiind evident, proporțional cu severitatea implicării vasculare.

Ca urmare a prezentului studiu doctoral am scos în evidență o corelație direct proporțională între valorile tensiunii arteriale sistolice cât și cele diastolice cu gradul de afectare retiniană, în sensul în care primele cresc probabilitatea agravării și debutului timpuriu al retinopatiei hipertensive.

Concluzia principală, în opinia noastră, la această teză de doctorat este că promptitudinea și managementul consultației oftalmologice cât și al protocolului impus de aceasta pe parcursul sarcinii pot identifica, pot proteja și uneori chiar preveni agravarea unor patologii oculare preexistente, cât și

⁴ Nihat S, Necip K, et al. *Subfoveal Choroidal Thickness in Preeclampsia: Comparison with Normal Pregnant and Nonpregnant Women*, *Seminars in Ophthalmology* (2014); 29(1):11-17.

stoparea agravării leziunilor induse la nivel retinian, uneori cu influența asupra defectelor de câmp vizual.

CONCLUZII

1. Investigațiile oftalmologice, fiind non-invazive, se pot efectua la gravide generalizat, constituind un factor de detecție sensibil pentru patologia globului ocular asociată sarcinii, mai ales în contextul hipertensiunii arteriale induse de sarcină.
2. Vârsta maternă poate fi considerată, din punct de vedere oftalmologic, un factor de risc.
3. Am remarcat faptul că, în urma statisticilor, grupa de vârstă cu risc ridicat pentru apariția sau diagnosticul unei preeclampsii pare să fie între 30 și 39 de ani, încadrându-se ca „vârstă înaintată pentru sarcină”. Totodată, pacientele situate la extreme de vârstă în studiul nostru au fost rare, fapt susținut de vârsta medie a pacientelor incluse în studiul doctoral, ca fiind de $28,95 \pm 3,12$ ani.
4. Am observat că un indice de masă corporală crescut este direct proporțional cu probabilitatea apariției preeclampsiei.
5. Există o legătură semnificativă statistic între obezitatea de gradul III (10,46%) și diagnosticul de preeclampsie severă.
6. Am demonstrat că asocierea antecedentelor heredo-colaterale cardiovasculare cu debutul și evoluția preeclampsiei severe este semnificativă statistic crescând susceptibilitatea pacientelor gravide de a dezvolta, pe parcursul gestației, o formă de hipertensiune arterială severă.
7. Pacientele cu preeclampsie au avut mai multe defecte de câmp vizual sub forma scotoamelor centro-cecale, centrale pe 15° și pe 20° , posibil în contextul retinopatiei hipertensive care poate afecta nervul optic.
8. Testarea simțului cromatic pe primele 10 planșe ale testului Ishihara a arătat cele mai multe erori de citire la pacientele cu preeclampsie, sugerând implicarea retinopatiei hipertensive în favorizarea acestora. Pentru a dovedi o legătură semnificativă statistic este nevoie de un număr mai mare de paciente care să fie incluse într-un studiu multicentric cu follow-up postpartum.
9. La pacientele normale și cele diagnosticate cu o formă de hipertensiune arterială pe parcursul gestației nu există diferențe semnificative ale pahimetrii corneene la un glob ocular față de celălalt ($p < 0,05$).
10. În preeclampsia ușoară și severă, grosimea corneeană este influențată bilateral în aceeași proporție ($p < 0,005$).

11. Metodele statistice au relevat o corelație statistică negativă între grosimea corneeană și valorile tensiunii arteriale sistolice.
12. Creșterea tensiunii arteriale diastolice este corelată pozitiv cu creșterea valorilor grosimii corneene – ne semnificativă statistic ($p > 0,05$, coeficient de corelație apropiat de unu) – la nivelul ochiului stâng la toate pacientele incluse în studiu.
13. Presiunea intraoculară crește proporțional cu valorile tensiunii arteriale sistolice ($p < 0,05$);
14. Presiunea intraoculară este crescută semnificativ în contextul preeclampsiei – ușoară și severă – față de celelalte categorii de paciente ($p < 0,005$).
15. Gradul retinopatiei hipertensive Keith-Wagner-Barker este cu atât mai sever cu cât gravitatea hipertensiunii arteriale este mai mare la pacientele însărcinate ($p < 0,05$);
16. Frecvența leziunilor specifice retinopatiei hipertensive crește proporțional cu valorile tensiunii arteriale sistolice peste limita de diagnostic a hipertensiunii arteriale induse gestațional ($p < 0,05$).
17. La majoritatea pacientelor cu retinopatie Keith-Wagner-Barker, recuperarea post-partum a fost caracterizată de restitutio ad integrum, unele paciente prezentând sechele cum ar fi leziuni pseudo-distrofice.
18. Cu cât vârsta gestațională la care se instalează retinopatia hipertensivă la pacientele hipertensive este mai mică, cu atât severitatea ei este mai mare în perioada peripartum ($p < 0,0001$), vârsta gestațională medie de debut fiind de 30,65 de săptămâni pentru gradul IV de retinopatie.
19. Pacientele hipertensive cu gradul cel mai sever (IV) de afectare a retinopatiei hipertensive Keith-Wagner-Barker au născut cu până la 6 săptămâni mai devreme față de cele cu gradul cel mai ușor ($p < 0,0001$).
20. Atât valorile tensiunii arteriale sistolice cât și cele diastolice se corelează proporțional cu gradul de afectare retiniană, în sensul în care primele cresc probabilitatea agravării și a debutului timpuriu al retinopatiei hipertensive ($p < 0,0001$).
21. Managementul și consultația oftalmologică promptă pot identifica, proteja și preveni agravarea patologiei oculare preexistente cât și stoparea agravării leziunilor induse la nivel retinian și a defectelor de câmp vizual ($p < 0,0001$).

BIBLIOGRAFIE

1. Gotovac M, Kastelan S, Lukenda A. Eye and pregnancy. *Coll Antropol.* 2013 Apr;37 Suppl 1:189–93.
2. Donnellan NM, Kaminski RJ. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*, 5th edition. Steven G. Gabbe, MD, Jennifer R. Niebyl, MD, Joe Leigh Simpson, MD. ISBN 0-443-06930-7, Philadelphia, Churchill Livingstone Elsevier, 2007, 1391 pp. Vol. 21, *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2008. p. 159–60.
3. Alessandrescu D. *Biologia reproducției umane*. Bucharest: Editura Medicală; 1976. 433-435 p.
4. Eastman N, Hellman L. *Williams Obstetrics*. New York: Meredith Publishing Company; 1966.
5. Pritchard J, MacDonald P. *Williams Obstetrics*. 15th ed. New York: Appleton-Century-Crafts; 1976.
6. MacDonald P, Gant N, Gilstrap LC 3rd, Leveno K, Cunningham F. *Williams Obstetrics*. 19 th. Prentice-Hall International Inc.; 1993.
7. *Ophthalmology*. In: *Oxford Dictionary*. 2015.
8. Lindberg DC, Selin H. Technology and Medicine in non-Western cultures. In: *Encyclopedia of the History of Science*. Kluwer Academic Publishers; 1997. p. 410.
9. Lindberg DC. *Science in Middle Ages*. University of Chicago Press; 1997. 21 p.
10. Duane F, Duane E, Duane A. *Text-book of Ophthalmology*. Philadelphia, PA: J.B. Lippincot Company; 1908.
11. Chamberlain G. British maternal mortality in the 19th and early 20th centuries. *J R Soc Med* [Internet]. 2006 Nov ;99(11):559–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1633559/>
12. Green MH. *The Transmission of Ancient Theories of Female Physiology and Disease through the Early Middle Ages*. Princeton; 1985.
13. Thompson L. *The Wandering Womb: A Cultural History of Outrageous Beliefs about Women*. Illustrate. Prometheus Books; 1999. 204 p.
14. Rivie`re L, Culpeper N, Burton JL (John L, Britain) RC of O and G (Great, Riviere 1589-1655-L. “Six hundred miseries”: the seventeenth century womb : book 15 of the “Practice of physick.” London: RCOG Press; 2005.
15. Cianfrani T. *A Short History of Obstetrics and Gynecology*. Literary Licensing, LLC 2012,

editor. Illinois: Springfield; 2012. 464 p.

16. McMillen S. Eclampsia. In: Kiple K., editor. *The Cambridge historical dictionary of disease*. Cambridge University Press; 2003. p. 110–2.
17. Chesley L. Chapter 1 – Introduction, History, Controversies, and Definitions. In: *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 2015. p. 1–24.
18. Hibbard B. *Principles of obstetrics*. Boston, MA: Butterworth; 1988.
19. Copeland RA, Afshari NA, Dohlman CH. *Copeland and Afshari's principles and practice of cornea*. New Delhi; London: Jaypee-Highlights Medical Publishers, Inc.; 2013. pag 3.
20. Sutphin JE, *Ophthalmology*. AA of. External disease and cornea, 2008-2009. San Francisco, Calif.: American Academy of Ophthalmology; 2008.
21. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg*. 2011 Mar;37(3):588–98.
22. Sutphin JE, *Ophthalmology*. AA of, Foundation. External disease and cornea. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2002.
23. Seeho SK, Algert CS, Roberts CL, Ford JB. Early-onset preeclampsia appears to discourage subsequent pregnancy but the risks may be overestimated. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;
24. Mayes KR, Hodson S. An in vivo demonstration of the bicarbonate ion pump of rabbit corneal endothelium. *Exp Eye Res*. 1979 Jun;28(6):699–707.
25. Edelhauser HF. The balance between corneal transparency and edema: the Proctor Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 May;47(5):1754–67.
26. Liang H, Baudouin C, Dupas B, Brignole-Baudouin F. Live conjunctiva-associated lymphoid tissue analysis in rabbit under inflammatory stimuli using in vivo confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Feb;51(2):1008–15.
27. Rubsamen PE, McCulley J, Bergstresser PR, Streilein JW. On the Ia immunogenicity of mouse corneal allografts infiltrated with Langerhans cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 1984 May 1;25(5):513–8. Available from: <http://dx.doi.org/>
28. van Setten GB. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in normal human corneal epithelium: detection and physiological importance. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997 Dec;75(6):649–52.
29. Cursiefen C, Chen L, Saint-Geniez M, Hamrah P, Jin Y, Rashid S, et al. Nonvascular VEGF receptor 3 expression by corneal epithelium maintains avascularity and vision. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Jul;103(30):11405–10.

30. Ihanamaki T, Pelliniemi LJ, Vuorio E. Collagens and collagen-related matrix components in the human and mouse eye. *Prog Retin Eye Res.* 2004 Jul;23(4):403–34.
31. Zimmermann DR, Trueb B, Winterhalter KH, Witmer R, Fischer RW. Type VI collagen is a major component of the human cornea. *FEBS Lett.* 1986 Mar;197(1–2):55–8.
32. Murphy C, Alvarado J, Juster R, Maglio M. Prenatal and postnatal cellularity of the human corneal endothelium. A quantitative histologic study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1984 Mar;25(3):312–22.
33. Johnson DH, Bourne WM, Campbell RJ. The ultrastructure of Descemet’s membrane. I. Changes with age in normal corneas. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960).* 1982 Dec;100(12):1942–7.
34. Doughty MJ, Muller A, Zaman ML. Assessment of the reliability of human corneal endothelial cell-density estimates using a noncontact specular microscope. *Cornea.* 2000 Mar;19(2):148–58.
35. McKenna CC, Lwigale PY. Innervation of the mouse cornea during development. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Jan;52(1):30–5.
36. Muller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TMT. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res.* 2003 May;76(5):521–42.
37. Bron AJ, Tripathi RC, Tripathi BJ, Wolff E. Wolff’s anatomy of the eye and orbit. London; New York: Chapman & Hall Medical; 1997.
38. O’Rahilly R. The early development of the eye in staged human embryos. [Washington]: [Carnegie Institution of Washington]; 1966.
39. Duane T, Tasman W. Neuroophthalmology, diseases of the orbit. Philadelphia [u.a.]: Lippincott-Raven; 1996.
40. Sowden JC. Molecular and developmental mechanisms of anterior segment dysgenesis. *Eye.* 2007;21(10):1310–8.
41. Graw J. Eye development. 2010;90(C).
42. Schoenwolf GC, Larsen WJ. Larsen’s human embryology. New York [etc.]: Churchill Livingstone; 2009.
43. Miller N, Newman N. Embriology, anatomy and physiology of the afferent visual pathway. In: Miller N, Newman N, editors. *Walsh & Hoyt’s Clinical Neuroophthalmology.* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 3–82.
44. Schubert H. Structure and function of the neural retina. In: Yanoff M, Duker J, editors. *Ophthalmology.* 3rd ed. Mosby Elsevier: Elsevier Inc.; 2009. p. 511–21.
45. Dumitrache M. Oftalmologie. Bucharest: Editura Național; 1998.

46. Young RW. Visual cells and the concept of renewal. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1976 Sep;15(9):700–25.
47. Liang Y, Fotiadis D, Filipek S, Saperstein DA, Palczewski K, Engel A. Organization of the G protein-coupled receptors rhodopsin and opsin in native membranes. *J Biol Chem.* 2003 Jun;278(24):21655–62.
48. Baylor DA. Photoreceptor signals and vision. Proctor lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1987 Jan;28(1):34–49.
49. Belenky MA, Smeraski CA, Provencio I, Sollars PJ, Pickard GE. Melanopsin retinal ganglion cells receive bipolar and amacrine cell synapses. *J Comp Neurol.* 2003 Jun;460(3):380–93.
50. Dacheux RF, Raviola E. The rod pathway in the rabbit retina: a depolarizing bipolar and amacrine cell. *J Neurosci.* 1986 Feb;6(2):331–45.
51. Berceanu S. *Obstetrica și ginecologia - pentru studenți și medicii rezidenți.* 1st ed. Craiova: Editura Universitară Craiova; 2009.
52. Carlin A, Alfirevic Z. Physiological changes of pregnancy and monitoring. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008 Oct;22(5):801–23.
53. Cernea N, Cernea D. *Conduita terapeutică și anestezia la gravida cu risc crescut.* Editura Universitară Craiova; 2011. 123-157 p.
54. Duvkot JJ, Peeters LL. Renal hemodynamics and volume homeostasis in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 1994 Dec;49(12):830–9.
55. Crapo RO. Normal cardiopulmonary physiology during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 1996 Mar;39(1):3–16.
56. Csapo A. Actomyosin formation by estrogen action. *Am J Physiol Content.* 1950;162(2):406–10.
57. Szekeres-Bartho J, Wilczynski JR, Basta P, Kalinka J. Role of progesterone and progestin therapy in threatened abortion and preterm labour. *Front Biosci.* 2008;13:1981–90.
58. Kumar P, Magon N. Hormones in pregnancy. Vol. 53, *Nigerian Medical Journal : Journal of the Nigeria Medical Association.* India; 2012. p. 179–83.
59. Conrad KP, Novak J. Emerging role of relaxin in renal and cardiovascular function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004 Aug;287(2):R250-61.
60. Jeyabalan A, Shroff SG, Novak J, Conrad KP. The vascular actions of relaxin. *Adv Exp Med Biol.* 2007;612:65–87.
61. Conrad KP. Possible Mechanisms for Changes in Renal Hemodynamics During Pregnancy:

Studies From Animal Models. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 1987 Apr [cited 2016 Aug 8];9(4):253–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S027263868780118X>

62. Pitkin RM, Witte DL. Platelet and leukocyte counts in pregnancy. *JAMA*. 1979 Dec;242(24):2696–8.

63. Toyoda K. Antithrombotic therapy for pregnant women. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2013;53(8):526–30.

64. Jenkin G, Ward J, Hooper SB, O'Connor AE, De Kretser DM, Wallace EM. Feto-placental hypoxemia regulates the release of fetal activin A and prostaglandin E2. *Endocrinology*. 2001;142(2):963–6.

65. Dehkordi FR, Kamkhah AF. Antihypertensive effect of *Nigella sativa* seed extract in patients with mild hypertension. *Fundam Clin Pharmacol*. 2008;22(4):447–52.

66. Rouse CE, Eckert LO, Wylie BJ, Lyell DJ, Jeyabalan A, Kochhar S, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: Case definitions & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2016;

67. Sibai BM. Etiology and management of postpartum hypertension-preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(6):470–5.

68. Redman CWG, Sargent IL. Preeclampsia and the systemic inflammatory response. *Semin Nephrol* [Internet]. 2016 Aug 4;24(6):565–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2004.07.005>

69. Melamed N, Ray JG, Hladunewich M, Cox B, Kingdom JC. Gestational Hypertension and Preeclampsia: Are They the Same Disease? Vol. 36, *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2014. p. 642–7.

70. Brubaker DB, Ross MG, Marinoff D. The function of elevated plasma fibronectin in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1992 Feb;166(2):526–31.

71. VADHERA RB, SIMON M. Hypertensive Emergencies in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 2014;57(4). Available from: http://journals.lww.com/clinicalobgyn/Fulltext/2014/12000/Hypertensive_Emergencies_in_Pregnancy.18.aspx

72. Ito T, Sakai T, Inagawa S, Utsu M, Bun T. MR angiography of cerebral vasospasm in preeclampsia. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 1995 Jun 1 [cited 2016 Aug 8];16(6):1344–6. Available from: <http://www.ajnr.org/cgi/content/long/16/6/1344>

73. Schwartz RB. HYPERPERFUSION ENCEPHALOPATHIES: HYPERTENSIVE

ENCEPHALOPATHY AND RELATED CONDITIONS. *Neurologist* [Internet]. 2002;8(1). Available from: http://journals.lww.com/theneurologist/Fulltext/2002/01000/HYPERPERFUSION_ENCEPHALOPATHIES_HYPERTENSIVE.3.aspx

74. Mendola P, Wallace M, Liu D, Robledo C, Männistö T, Grantz KL. Air pollution exposure and preeclampsia among US women with and without asthma. *Environ Res*. 2016;148:248–55.
75. Alpoim PN, Godoi LC, Pinheiro M de B, Freitas LG, Carvalho M das G, Dusse LM. The unexpected beneficial role of smoking in preeclampsia. *Clin Chim Acta*. 2016;459:105–8.
76. Tsiakkas A, Saiid Y, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 30–34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(1):87.e1-87.e17.
77. Li X, Tan H, Huang X, Zhou S, Hu S, Wang X, et al. Similarities and differences between the risk factors for gestational hypertension and preeclampsia: A population based cohort study in south China. *Pregnancy Hypertens An Int J Women's Cardiovasc Heal*. 2016;6(1):66–71.
78. Ferrazzani S, Moresi S, De Feo E, Degennaro VA, Salvi S, Boccia S, et al. Is gestational hypertension beneficial in twin pregnancies? *Pregnancy Hypertens An Int J Women's Cardiovasc Heal*. 2015;5(2):171–6.
79. Hjortdal JO. On the biomechanical properties of the cornea with particular reference to refractive surgery. *Acta Ophthalmol Scand Suppl*. 1998;(225):1–23.
80. Shields MB. The non-contact tonometer. Its value and limitations. *Surv Ophthalmol*. 1980;24(4):211–9.
81. Luz A, Faria-Correia F, Salomão MQ, Lopes BT, Ambrósio Jr. R. Corneal biomechanics: Where are we? *J Curr Ophthalmol* [Internet]. 2016 Sep;28(3):97–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452232516301238>
82. Villavicencio O, Belin MW, Ambrósio Jr. R, Steinmueller A. Corneal pachymetry: New ways to look at an old measurement. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. 2014 May;40(5):695–701. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0886335014004325>
83. Chawla S, Chaudhary T, Aggarwal S, Maiti GD, Jaiswal K, Yadav J. Ophthalmic considerations in pregnancy. *Med J Armed Forces India*. 2013;69(3):278–84.
84. Akil H, Minasyan L, Francis BA, Chopra V. Utility of anterior segment swept-source optical coherence tomography for imaging eyes with antecedent ocular trauma. Vol. 3, *American Journal of Ophthalmology Case Reports*. 2016.

85. Avila C, Santorelli J, Mathai J, Ishkin S, Jabsky M, Willins J, et al. Anatomy of the fetal membranes using optical coherence tomography: Part 1. Placenta. 2014;35(12):1065–9.
86. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. Science. 1991 Nov;254(5035):1178–81.
87. Theodossiadis PG, Kollia AK, Gogas P, Panagiotidis D, Moschos M, Theodossiadis GP. Retinal disorders in preeclampsia studied with optical coherence tomography. Vol. 133, American Journal of Ophthalmology. 2002.
88. Gooding C, Hall DR, Kidd M, Ziskind A. Macular thickness measured by optical coherence tomography correlates with proteinuria in pre-eclampsia. Pregnancy Hypertens An Int J Women's Cardiovasc Heal. 2012;2(4):387–92.
89. Lanza M, Iaccarino S, Mele L, Carnevale UAG, Irregolare C, Lanza A, et al. Intraocular pressure evaluation in healthy eyes and diseased ones using contact and non contact devices. Contact Lens Anterior Eye. 2016;39(2):154–9.
90. Giannina G, Belfort MA, Abadejos P, Dorman K. Comparison of intraocular pressure between normotensive and preeclamptic women in the peripartum period. Am J Obstet Gynecol. 1997;176(5):1052–5.
91. Dumitrache M. Explorări și investigații în oftalmologie. 1st ed. Bucharest: Editura Universitară “Carol Davila”; 2011. 291-298 p.
92. Fatt I, Harris MG. Refractive index of the cornea as a function of its thickness. Am J Optom Arch Am Acad Optom. 1973 May;50(5):383–6.
93. Abu Samra K. The eye and visual system in the preeclampsia/eclampsia syndrome: What to expect? Saudi J Ophthalmol. 2013;27(1):51–3.
94. Rosen CF. Chapter 22 – The Skin in Pregnancy. In: Medical Complications During Pregnancy. 2004. p. 469–77.
95. Omoti AE, Waziri-Erameh JM, Okeigbemen VW. A review of the changes in the ophthalmic and visual system in pregnancy. Afr J Reprod Health. 2008 Dec;12(3):185–96.
96. Millodot M. The influence of pregnancy on the sensitivity of the cornea. Br J Ophthalmol [Internet]. 1977 Oct;61(10):646–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1043076/>
97. Samra KA. The eye and visual system in pregnancy, what to expect? An in-depth review. Oman J Ophthalmol [Internet]. 2013;6(2):87–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3779421/>
98. Schechter JE, Pidgeon M, Chang D, Fong Y-C, Trousdale MD, Chang N. Potential role of

disrupted lacrimal acinar cells in dry eye during pregnancy. *Adv Exp Med Biol.* 2002;506(Pt A):153–7.

99. Pilas-Pomykalska M, Czajkowskii J, Oszukowski P. [Ocular changes during pregnancy]. *Ginekol Pol.* 2005 Aug;76(8):655–60.

100. Mackensen F, Paulus WE, Max R, Ness T. Ocular Changes During Pregnancy. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2014 Aug 18;111(33–34):567–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4165189/>

101. Sunness JS, Haller JA, Fine SL. Central serous chorioretinopathy and pregnancy. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960).* 1993 Mar;111(3):360–4.

102. Inkeles DM, Walsh JB. Retinal fat emboli as sequela to acute pancreatitis. *Am J Ophthalmol.* 1975 Nov;80(5):935–8.

103. Jacob HS, Craddock PR, Hammerschmidt DE, Moldow CF. Complement-induced granulocyte aggregation: an unsuspected mechanism of disease. *N Engl J Med.* 1980 Apr;302(14):789–94.

104. Seddon JM, MacLaughlin DT, Albert DM, Gragoudas ES, Ference M. Uveal melanomas presenting during pregnancy and the investigation of oestrogen receptors in melanomas. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 1982 Nov;66(11):695–704. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1039903/>

105. Greven CM, Weaver RG, Owen J, Slusher MM. Protein S deficiency and bilateral branch retinal artery occlusion. *Ophthalmology.* 1991 Jan;98(1):33–4.

106. Sunness JS. The pregnant woman's eye. *Surv Ophthalmol.* 1988;32(4):219–38.

107. Marsh MS, Smith S. Differences in the pattern visual evoked potential between pregnant and non-pregnant women. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1994 Mar;92(2):102–6.

108. Digre KB, Varner MW, Corbett JJ. Pseudotumor cerebri and pregnancy. *Neurology.* 1984 Jun;34(6):721–9.

109. Wahab M, Al-Azzawi F. Meningioma and hormonal influences. *Climacteric.* 2003 Dec;6(4):285–92.

110. Berete R, Vignal-Clermont C, Boissonnet H, Héran F, Morax S. Méningiomes du nerf optique, questions diagnostiques et nouvelles réponses thérapeutiques. *J Fr Ophtalmol* [Internet]. 2006 Apr [cited 2016 Aug 18];29(4):426–31. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S018155120677704X>

111. Goldberg M, Rappaport ZH. Neurosurgical, obstetric and endocrine aspects of meningioma during pregnancy. *Isr J Med Sci.* 1987 Jul;23(7):825–8.

112. Thomas R, Shenoy K, Seshadri MS, Muliylil J, Rao A, Paul P. Visual field defects in non-

functioning pituitary adenomas. *Indian J Ophthalmol.* 2002 Jun;50(2):127–30.

113. Halle AA, Drewry RD, Robertson JT. Ocular manifestations of pituitary adenomas. *South Med J.* 1983 Jun;76(6):732–5.

114. Kupersmith MJ, Rosenberg C, Kleinberg D. Visual loss in pregnant women with pituitary adenomas. *Ann Intern Med.* 1994 Oct;121(7):473–7.

115. Bronstein MD, Salgado LR, de Castro Musolino NR. Medical management of pituitary adenomas: the special case of management of the pregnant woman. *Pituitary.* 2002;5(2):99–107.

116. Ober RR. Chapter 73 – Preeclampsia–Eclampsia Syndrome. In: *Retina.* 2006. p. 1367–76.

117. Errera MH, Kohly RP, da Cruz L. Pregnancy-associated Retinal Diseases and Their Management. *Surv Ophthalmol.* 2013;58(2):127–42.

118. Lanzetta P. Retinal pigment epithelium lesions associated with choroidal ischemia in preeclampsia. Vol. 19, *Retina (Philadelphia, Pa.). UNITED STATES;* 1999. p. 262–3.

119. Saito Y, Omoto T, Fukuda M. Lobular pattern of choriocapillaris in pre-eclampsia with aldosteronism. *Br J Ophthalmol.* 1990 Nov;74(11):702–3.

120. Saito Y, Tano Y. Retinal pigment epithelial lesions associated with choroidal ischemia in preeclampsia. *Retina.* 1998;18(2):103–8.

121. Blodi BA, Johnson MW, Gass JD, Fine SL, Joffe LM. Purtscher's-like retinopathy after childbirth. *Ophthalmology.* 1990 Dec;97(12):1654–9.

122. Shaikh S, Ruby AJ, Piotrowski M. Preeclampsia-related chorioretinopathy with Purtscher's-like findings and macular ischemia. *Retina.* 2003 Apr;23(2):247–50.

123. Gass DM, Pautler SE. Toxemia of pregnancy pigment epitheliopathy masquerading as a heredomacular dystrophy. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1985;83:114–30.

124. Fastenberg DM, Fetkenhour CL, Earl C, Shoch DE. Choroidal Vascular Changes in Toxemia of Pregnancy. *Am J Ophthalmol.* 1980 Mar;89(3):362–8.

125. CURI ALL, JACKS A, PAVESIO C. Choroidal neovascular membrane presenting as a complication of pre-eclampsia in a patient with the antiphospholipid syndrome. *Br J Ophthalmol.* 2000 Sep;84(9):1075.

126. Ostanek L, Modrzejewska M, Bobrowska-Snarska D, Brzosko M. [Ocular manifestations in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome]. *Pol Arch Med Wewn.* 2007;117 Suppl:18–23.

127. Schönfeld C-L. Bilateral Exudative Retinal Detachment in HELLP Syndrome. *Case Rep*

Ophthalmol. 2012 Jan;3(1):35–7.

128. Bjerknes T, Askvik J, Albrechtsen S, Skulstad SM, Dalaker K. Retinal detachment in association with preeclampsia and abruptio placentae. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995 May;60(1):91–3.

129. Ohno Y, Iwanaga K, Itakura A, Mizutani S. Increased intracranial blood flow volume in a preeclamptic woman with postpartum photophobia. Vol. 101, *Obstetrics & Gynecology.* 2003.

130. Rezai KA, Elliott D. Optical coherence tomographic findings in pregnancy-associated central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2004 Dec;242(12):1014–6.

131. Patchett RB, Wilson WB, Ellis PP. Ophthalmic complications with disseminated intravascular coagulation. *Br J Ophthalmol.* 1988 May;72(5):377–9.

132. Rani A, Chavan-Gautam P, Mehendale S, Wagh G, Joshi S. Differential regional fatty acid distribution in normotensive and preeclampsia placenta. *BBA Clin* [Internet]. 2015;4:21–6. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214647415000823>

133. Smith-Jackson K, Hentschke MR, Poli-de-Figueiredo CE, Pinheiro da Costa BE, Kurlak LO, Broughton Pipkin F, et al. Placental expression of eNOS, iNOS and the major protein components of caveolae in women with pre-eclampsia. Vol. 36, *Placenta.* 2015.

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

1. **Vanessa Andrada Paun**, Liliana Voinea, Monica Cîrstoiu, Alexandru Baros, Dănuț Vasile. Corneal pachymetric particularities during hypertensive pregnancies. A clinical study. *gineco.eu* 2017; [13] 9-12. DOI: 10.1863/gieu.2017.9 Romanian Society of Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology.

2. **Vanessa Andrada Păun**, Ionescu Zamfir-Radu, Voinea Liliana, Cîrstoiu Monica, Baros Alexandru, Pricopie Ștefan, Ciuluvică Radu. Ocular posterior pole pathological modifications related to complicated pregnancy. A review. 2017. *Romanian Journal of Ophthalmology*, Volume 61, Issue 2, April-June 2017. pp:83-89.

3. Alexandru Baros, **Vanessa Andrada Paun**, Roxana Bohiltea, Monica Cirstoiu. Use of 9-valent HPV vaccine. A review. *Gineco . Eu* Volume 13 Nr.47.

4. Ana-Maria Dascalu. **Vanessa Andrada Paun**. Tulburările motilității oculare. *Curs de oftalmologie pentru studenți.* Editura Carol Davila 2017. ISBN 978-973-708-924-3.9. Sub redacția: Popa-Cherecheanu Alina.