

HUBUNGAN EKSPRESI 8OH2DG SEBAGAI PENANDA STRES OKSIDATIF KERUSAKAN DNA DENGAN KEJADIAN PREEKLAMPSIA DAN LUARAN NEONATAL

Citra Maharani¹, Herlambang^{2,3}, Ahmad Syauqy¹, Anggelia Puspasari¹,
Huntari Harahap³, Betty Marlina⁴

¹Departemen Biologi dan Biokimia, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Jambi

²Divisi Fetomaternal, Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Jambi

³Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Jambi

⁴Departemen Patologi Anatomi, Rumah Sakit Umum Daerah H. Abdul Manap, Jambi

E-mail: angelia.puspasari@unja.ac.id

ABSTRACT

Background: Hypoxic conditions in preeclampsia cause oxidative stress in the placenta. Oxidative stress triggers endothelial dysfunction resulting in changes in placental parenchyma and vasculature, turn leads to clinical manifestations in maternal and neonatal. Previous studies reported that preeclampsia placental tissue increased the expression of the oxidative stress marker 8OH2dG.

Objective: This study aimed to observe the expression of the marker 8OH2dG on the incidence of preeclampsia and its association with neonatal outcome.

Methods: This study design was case-control, a number of 44 pregnant women participated in this study. The case group was preeclampsia women based on American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG) 2013 criteria and normotensive women as control group. The immunohistochemical was perform in placental tissue for expression of 8OH2dG in trophoblast nuclei. The results were positive when the trophoblast cell nuclei were stained $\geq 5\%$ with moderate and strong intensity; and negative if stained weakly $< 5\%$. Bivariate analysis was performed to determine the association of 8OH2dG expression with preeclampsia and neonatal outcome.

Results: This study reported the frequency of trophoblast nuclei with 8OH2dG positive staining was higher in the preeclampsia group than the control group. Expression of 8OH2dG positive staining also increased the risk of low birth weight and asphyxia.

Conclusion: The results of this study indicate that the marker 8OH2dG is associated with preeclampsia and adversely neonatal outcome.

Keywords: 8OH2dG, preeclampsia, oxidative stress, neonatal outcome

ABSTRAK

Pendahuluan: Preeklampsia didasari oleh kondisi hipoksia yang menyebabkan stress oksidatif pada plasenta. Stres oksidatif memicu terjadinya disfungsi endotel sehingga mengakibatkan perubahan pada parenkim dan vaskular plasenta, selanjutnya menimbulkan manifestasi klinis pada maternal dan neonatal. Penelitian terdahulu melaporkan pada jaringan plasenta preeklampsia terjadi peningkatan ekspresi senyawa penanda stres oksidatif 8OH2dG.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengamati ekspresi penanda 8OH2dG terhadap kejadian preeklampsia serta asosiasinya dengan luaran neonatal.

Metode: Penelitian ini menggunakan rancangan kasus-kontrol dan melibatkan 44 orang ibu hamil. Kelompok kasus merupakan ibu hamil dengan preeklampsia berdasarkan kriteria ACOG 2013 dan kelompok kontrol merupakan ibu hamil normotensi. Imunohistokimia digunakan untuk mengamati *marker* 8OH2dG pada inti sel trofoblas jaringan plasenta. Hasil positif apabila inti sel trofoblas terwarnai $\geq 5\%$

dengan intensitas kuat dan sedang, dan hasil negatif apabila terwarnai lemah <5%. Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui asosiasi ekspresi 8OH2dG dengan preeklampsia dan luaran neonatal.

Hasil: Hasil analisis didapatkan frekuensi sel trofoblas yang terwarnai positif 8OH2dG lebih banyak ditemukan pada kelompok preeklampsia dibandingkan kelompok kontrol. Ekspresi 8OH2dG positif juga meningkatkan risiko berat badan lahir rendah dan asfiksia.

Simpulan: Hasil penelitian menunjukkan bahwa penanda 8OH2dG berhubungan dengan kejadian preeklampsia dan luaran neonatal yang buruk.

Kata kunci: 8OH2dG, preeklampsia, stres oksidatif, luaran neonatal

PENDAHULUAN

Preeklampsia merupakan penyebab utama mortalitas dan morbiditas maternal dan neonatal pada negara berkembang. Berbagai penelitian dasar terkait berbagai jalur etiopatogenesis preeklampsia terus dikembangkan untuk memahami etiopatogenesis dan lebih lanjut intervensi terkait preeklampsia.^{1,2}

Kegagalan invasi trophoblast yang menyebabkan gangguan remodelling pada arteri spiralis endometrium pada plasenta menyebabkan hipoksia. Hipoksia yang terjadi memicu stres oksidatif pada plasenta. Stres oksidatif menyebabkan perubahan keseimbangan faktor proangiogenic dan antiangiogenic pada jaringan plasenta yang juga beredar pada sirkulasi. Hal tersebut memicu disfungsi endotel, lebih lanjut menimbulkan manifestasi klinis preeklampsia maternal.¹⁻⁴

Reactive oxygen species (ROS) yang dihasilkan dari stress oksidatif seperti gugus hidroksil radikal dapat menyerang berbagai molekul seperti komponen lipid pada membrane sel, berbagai macam protein

maupun basa pada *deoxyribonucleic acid* (DNA). Hal tersebut menyebabkan disfungsi berbagai jaringan dalam kasus preeklampsia menyebabkan disfungsi endotel. Gugus hidroksil radikal yang menyerang basa guanosine pada untai DNA menghasilkan senyawa 8 hidroksi 2 deoxyguanosine (8OH2dG). Senyawa 8OH2dG merupakan salah satu penanda stres oksidatif pada berbagai penyakit terkait stres oksidatif.^{5,6}

Penelitian terdahulu melaporkan peningkatan ekspresi 8OH2dG pada plasenta pasien preeklampsia. Peningkatan kadar senyawa ini juga terkait dengan onset dini preeklampsia, stress oksidatif yang berlebihan memicu awitan dini preeklampsia. Sebagai lanjutan juga ditemukan bahwa peningkatan senyawa 8OH2dG juga terkait dengan keadaan *fetal growth restriction* (FGR).⁷⁻¹⁰ Penelitian-penelitian tersebut belum ada yang mengkaitkan secara bersamaan ekspresi senyawa 8OH2dG dengan kejadian preeklampsia dan luaran maternal maupun neonatal terkait preeklampsia.

METODE

Rancangan dan subyek penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian kasus-kontrol dan melibatkan 44 orang ibu hamil. Kelompok pada penelitian ini terdiri dari ibu hamil dengan preeklampsia sebagai kelompok kasus (23 orang) dan ibu hamil dengan tekanan darah normal sebagai kelompok kontrol (21 orang). Sampel penelitian menggunakan jaringan plasenta yang diperoleh dari pasien RSUD Raden Mattaher, Mitra *Hospital* dan RS Theresia Jambi. Pengelolaan sampel dan pembuatan blok paraffin dilakukan di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi (FKIK UNJA) dan pemeriksaan imunohistokimia dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi RS Mohamad Hoesin Palembang. Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik FKIK UNJA dengan nomor surat 1493/UN21.8/PG/2020.

Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu ibu hamil dengan preeklampsia dan ibu hamil dengan tekanan darah normal. Diagnosis preeklampsia ditegakkan berdasarkan kriteria ACOG 2013 apabila ibu hamil memiliki tekanan darah tinggi ditandai dengan tekanan sistolik ≥ 140 mmHg atau tekanan diastolik ≥ 90 mmHg, pada usia kehamilan diatas 20 minggu disertai dengan minimal tanda-tanda gangguan endotel seperti proteinuria $> +1$; cedera ginjal akut ditandai dengan kreatinin plasma $> 1,1$ gr/dL; Serum Glutamate Oxaloacetate transferase (SGOT) and or

Serum Glutamate pyruvate transferase (SGPT) > 40 lu/dL; atau trombosit < 100.000 cell/mm³. Kriteria eksklusinya yaitu ibu hamil yang mengalami penyakit infeksi, penyakit metabolik dan memiliki penyakit penyerta lain. Seluruh subyek penelitian bersedia mengikuti penelitian setelah diberikan informasi mengenai tujuan penelitian ini dan telah menandatangani lembar *informed consent*.

Pemeriksaan Imunohistokima

Sampel pemeriksaan berasal dari jaringan plasenta *full thicknes* pada bagian dekat perlekatan umbilikal dan diambil sesaat setelah melahirkan. Jaringan plasenta dimasukkan ke dalam larutan formaldehid 10%, kemudian dilakukan pembuatan blok paraffin. Sampel blok paraffin dipotong setebal 4 μ m kemudian dilakukan pemanasan pada *slide* dengan suhu 56°C – 60°C. Dilakukan deparafinisasi dan rehidrasi sebanyak 2 kali pada *slide* sampel, kemudian dilakukan blocking peroxidase dalam larutan H₂O₂ 0,5% dengan *pretreatment* menggunakan antigen *retrieval solution*. *Slide* kemudian dicuci dengan larutan phosphate buffer saline, area yang diwarnai dilingkari kemudian ditetaskan dengan antibodi primer 8OH2dG (Thermofisher) lalu dilakukan inkubasi. Pemeriksaan dilanjutkan dengan pemberian larutan *horseradish proxidase conjugated streptavidin*. *Slide* diberi tetesan larutan *diaminobenzidine tetrahydrochloride*,

kemudian *counterstaining* pada *slide* menggunakan Mayer's Hematoksilin. *Slide* dibilas dengan larutan litium karbonat jenuh 5%, kemudian dilakukan *clearing*, *mounting* dengan kaca penutup kemudian diberi label.

Slide hasil pemeriksaan imunohistokimia diamati pada mikroskop dengan perbesaran 40x untuk melihat inti sel trofoblas yang terwarnai antibodi 8OH2dG. Pewarnaan imunohistokimia 8OH2dG positif apabila inti sel trofoblas terwarnai $\geq 5\%$ dengan intensitas sedang dan kuat, dan negatif apabila terwarnai lemah $< 5\%$, *cut-off point* skor berdasarkan penelitian An AR, *et al.*¹¹

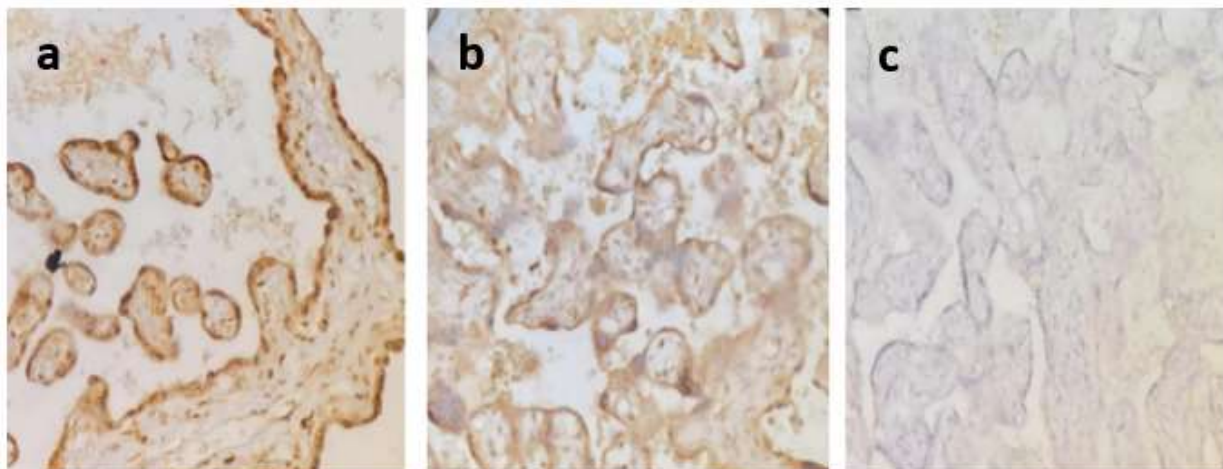
Analisis Statistik

Analisis karakteristik dasar subyek disajikan dalam skala numerik dan kategorik. Jika data skala numerik terdistribusi normal,

analisis menggunakan uji t tidak berpasangan ($\text{mean} \pm \text{deviasi}$). Jika data tidak terdistribusi normal, dilakukan analisis menggunakan uji non-parametrik Mann-Whitney dengan sajian data median dan nilai minimum dan maksimum. Data skala nominal dilakukan uji Chi-square, dan bila tidak memenuhi syarat dilakukan uji Fisher. Analisis bivariat dilakukan untuk menganalisis asosiasi ekspresi imunohistokimia 8OH2dG dengan kejadian preeklampsia dan luaran neonatal.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini melibatkan 23 ibu hamil dengan preeklampsia sebagai kelompok kasus dan 21 ibu hamil dengan tekanan darah normal sebagai kelompok kontrol. Sajian gambar mikroskopis hasil pewarnaan imunohistokimia ditampilkan pada **Gambar 1**.



Gambar 1. Sajian gambar mikroskopis (perbesaran 40x) pewarnaan imunohistokimia 8OH2dG pada inti sel trofoblas plasenta; a) terwarnai dengan intensitas kuat (positif); b) terwarnai dengan intensitas sedang (positif); dan c) terwarnai dengan intensitas lemah (negatif).

Tampilan data karakteristik subjek ibu hamil ditunjukkan pada **Tabel 1**. Rerata usia kelompok preeklampsia lebih muda dibandingkan kelompok kontrol, jumlah subjek nullipara lebih banyak dibandingkan kelompok kontrol, akan tetapi perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik. Tekanan darah sistolik dan diastolik ibu yang menderita preeklampsia lebih tinggi dibandingkan kontrol dan bermakna secara statistik. Luaran neonatal menunjukkan frekuensi bayi yang asfiksia dan memiliki berat badan lahir rendah lebih banyak pada kelompok preeklampsia dan bermakna secara statistik.

Analisis luaran neonatal pada karakteristik dasar subyek menunjukkan

kelompok preeklampsia memiliki frekuensi bayi yang mengalami asfiksia dan memiliki berat badan lahir rendah lebih banyak dibandingkan kelompok kontrol. Kegagalan remodeling arteri spiralis menyebabkan kondisi hipoksia, stress oksidatif pada plasenta. Hal tersebut menyebabkan keadaan hipoperfusi plasenta sehingga pertumbuhan dan perkembangan janin tidak optimal. Studi epidemiologi terdahulu melaporkan peningkatan risiko pertumbuhan janin terhambat, janin lahir dengan berat badan rendah, kelahiran premature dan asfiksi pada bayi yang dilahirkan oleh ibu yang menderita preeklampsia.^{10,12,13}

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek

Karakteristik subjek	Preeklampsia (n=23)	Kontrol (n=21)	p-nilai
Usia, tahun	28.52 ± 6.00	29.00 ± 6.14	0,738 ^a
Tekanan sistolik, mmHg	170.00 (130.00-210.00)	110.00 (100.00-130.00)	<0,001 ^b
Tekanan diastolik, mmHg	100.00 (80.00-130.00)	80.00 (60.00-80.00)	<0,001 ^b
Usia kehamilan, minggu	38.00 (31.00-40.00)	38.00 (36.00-40.00)	0,633 ^b
Primigravida, n	10	10	1,00 ^c
Nullipara, n	11	9	0,537 ^c
Berat lahir, Gram	2700 (900-3800)	3100 (2300-4690)	0,089 ^b
Asfiksia, n	6	0	0,010 ^d
Berat Badan lahir rendah, n	9	2	0,014 ^c

^a uji student t-test, ^b tes non-parametrik dilakukan karena data yang tidak terdistribusi secara normal, ^c uji chi-square, ^d Uji Fisher.

Asosiasi gambaran immuno-histopatologi yang dinyatakan dengan ekspresi *marker* kerusakan oksidatif 8OH2dG

dengan kejadian preeklampsia ditampilkan pada **Tabel 2**. Frekuensi subjek dengan pewarnaan positif lebih banyak pada

kelompok preeklampsia dibandingkan kontrol. Perbedaan tersebut bermakna secara statistik dan memberikan risiko 10.5 kali lebih besar untuk terjadinya preeklampsia.

Asosiasi gambaran immuno-histopatologi yang dinyatakan dengan ekspresi *marker* kerusakan oksidatif 8OH2dG dengan luaran neonatal berupa berat badan lahir rendah ditampilkan pada **Tabel 3**. Pewarnaan 8OH2dG positif meningkatkan

risiko untuk bayi lahir dengan berat badan lahir rendah 13.85 kali lipat dibandingkan hasil pewarnaan negatif.

Asosiasi gambaran immuno-histopatologi yang dinyatakan dengan ekspresi *marker* kerusakan oksidatif 8OH2dG dengan luaran neonatal berupa asfiksia ditampilkan pada **Tabel 4**. Pewarnaan 8OH2dG positif meningkatkan risiko untuk bayi lahir asfiksia 2.12 kali lipat dibandingkan hasil pewarnaan negatif.

Tabel 2. Asosiasi ekspresi 8OH2dG dengan preeklampsia

Ekspresi 8OH2dG	Preeklampsia	Kontrol	Nilai p 95% CI
Pewarnaan positif	21	2	<0.001
Pewarnaan negatif	2	19	10.50 (2.81-39.24)

Uji statistik yang digunakan adalah uji chi-square

Tabel 3. Asosiasi ekspresi 8OH2dG dengan berat badan lahir rendah

Ekspresi 8OH2dG	Berat Badan Lahir Rendah	Berat Badan Bayi Normal	Nilai p 95% CI
Pewarnaan positif	10	13	0.005
Pewarnaan negatif	1	18	13.85 (1.57-121.98)

Uji statistik yang digunakan adalah uji Fisher

Tabel 4. Asosiasi ekspresi 8OH2dG dengan asfiksia

Ekspresi 8OH2dG	Asfiksia	Non-asfiksia	Nilai p 95% CI
Pewarnaan positif	6	17	0.019
Pewarnaan negatif	0	19	2.12 (1.50-2.00)

Uji statistik yang digunakan adalah uji Fisher

Disfungsi endotel vaskular akibat iskemik dan kerusakan oksidatif plasenta berkaitan dengan manifestasi hipertensi kehamilan. Hasil pewarnaan positif terhadap 8OH2dG pada nukleus sel trofoblas plasenta penelitian ini didapatkan lebih banyak pada kelompok ibu hamil dengan preeklampsia. Selain itu juga, pada pewarnaan 8OH2dG positif meningkatkan risiko untuk bayi lahir dengan berat badan lahir rendah 13.85 kali lipat dibandingkan hasil pewarnaan positif.

Hal ini selaras dengan hasil studi sebelumnya yang melaporkan bahwa proporsi nukleus sel trofoblas pada plasenta yang positif terhadap 8OH2dG ditemukan lebih tinggi secara signifikan pada ibu hamil dengan preeklampsia dibandingkan dengan wanita tanpa preeklampsia. Selain itu, pada ibu hamil preeklampsia dengan FGR, didapati proporsi nukleus positif terhadap 8OH2dG secara signifikan ditemukan lebih tinggi dibandingkan pada ibu hamil preeklampsia tanpa FGR. Hal ini menunjukkan bahwa hipoperfusi plasenta yang mendasari terjadinya FGR yang dapat menyebabkan berat badan lahir rendah berkaitan dengan terjadinya proses stress oksidatif pada plasenta.⁷⁻⁸

Hasil penelitian serupa juga ditunjukkan pada studi yang dilakukan oleh Kimura, *et al.* (2012). Pada studi tersebut menunjukkan proporsi nukleus yang positif terwarnai untuk 8OH2dG pada sel sitotrofoblas plasenta ditemukan lebih tinggi secara statistik pada

kelompok onset dini dan onset lambat preeklampsia dibandingkan pada kelompok kontrol. Proporsi nukleus yang positif terwarnai 8OH2dG pada kelompok onset dini didapatkan lebih tinggi secara signifikan dibandingkan kelompok onset lambat preeklampsia. Hal ini menunjukkan bahwa kondisi preeklampsia kronis seperti yang terjadi pada onset dini akan mengganggu aliran arteri pada uterus dan menyebabkan penurunan aliran darah plasenta. Penurunan aliran darah plasenta pada onset dini preeklampsia menyebabkan kondisi hipoksia dan kerusakan oksidatif DNA yang lebih besar pada plasenta sehingga meningkatkan kejadian FGR.⁹

Kerusakan oksidatif DNA sel plasenta pada preeklampsia juga meningkatkan risiko asfiksia neonatorum. Hasil penelitian didapatkan pada pewarnaan 8OH2dG positif meningkatkan risiko untuk bayi lahir asfiksia. Preeklampsia atau penyakit hipertensi pada kehamilan meningkatkan risiko janin untuk memiliki skor Apgar yang rendah.^{15,16} Mekanisme yang mungkin disebabkan oleh adanya perubahan vaskulatur pulmoner dan disfungsi vaskuler sistemik yang dapat menyebabkan hipertensi pulmonal dan menginduksi gangguan respirasi pada neonatal.¹⁵

Kegagalan remodeling arteri spiralis menyebabkan invasi trofoblas yang tidak normal. Hal tersebut menyebabkan kondisi hipoksia yang dapat memicu stres oksidatif.

Pada preeklampsia ditemukan peningkatan ekspresi *marker* stres oksidatif ditingkat membran sel maupun nukleus. Senyawa 8OHdG yang merupakan penanda stres oksidatif ditingkat DNA juga ditemukan pada preeklampsia maupun pertumbuhan janin terhambat. Hal ini dapat dikarenakan stres oksidatif ditingkat DNA dapat merubah ekspresi gen yang berperan pada proses konsepsi, plasentasi maupun gen yang berperan pada pertumbuhan dan perkembangan janin lebih lanjut.¹³

SIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan adanya kejadian preeklampsia dan luaran neonatal

yang buruk berhubungan dengan peningkatan stres oksidatif ditingkat DNA yang ditandai dengan peningkatan frekuensi inti sel trofoblas yang terwarnai 8OH2dG positif pada plasenta.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti ucapkan terima kasih kepada FKIK dan Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat UNJA yang telah mendanai penelitian ini dengan nomor kontrak 190/UN21.18/PG/SPK/2020. Peneliti juga mengucapkan terima kasih kepada seluruh subyek yang berpartisipasi pada penelitian ini.

REFERENSI

1. Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: updates in pathogenesis, definitions, and guidelines. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;11(6):1102-13. doi:10.2215/CJN.12081115
2. Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2010;5:173-92. doi:10.1146/annurev-pathol-121808-102149
3. Andraweera PH. *Angiogenesis regulating gene polymorphisms in adverse pregnancy outcomes (Doctoral dissertation)*.
4. Gathiram PE, Moodley JJ. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology: review articles. *Cardiovascular journal of Africa*. 2016;27(2):71-8. doi:10.5830/CVJA-2016-009
5. Poston L, Rajmakers MT. Trophoblast oxidative stress, antioxidants and pregnancy outcome—a review. *Placenta*. 2004;25:S72-8. doi:10.1161/01.HYP.0000141085.98320.01
6. Tenório MB, Ferreira RC, Moura FA, Bueno NB, de Oliveira AC, Goulart MO. Cross-talk between oxidative stress and inflammation in preeclampsia. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2019;2019. doi: 10.1155/2019/8238727
7. Fujimaki A, Watanabe K, Mori T, Kimura C, Shinohara K, Wakatsuki A. Placental oxidative DNA damage and its repair in preeclamptic women with fetal growth restriction. *Placenta*. 2011;32(5):367-72. doi:10.1016/j.placenta.2011.02.004
8. Fukushima K, Murata M, Tsukimori K, Eisuke K, Wake N. 8-Hydroxy-2-deoxyguanosine staining in placenta is associated with maternal serum uric acid levels and gestational age at diagnosis in pre-eclampsia. *American journal of hypertension*. 2011;24(7):829-34. doi:10.1038/ajh.2011.40

9. Kimura C, Watanabe K, Iwasaki A, Mori T, Matsushita H, Shinohara K, Wakatsuki A. The severity of hypoxic changes and oxidative DNA damage in the placenta of early-onset preeclamptic women and fetal growth restriction. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2013;26(5):491-6. doi:10.3109/14767058.2012.733766
10. Yoshida A, Watanabe K, Iwasaki A, Kimura C, Matsushita H, Wakatsuki A. Placental oxidative stress and maternal endothelial function in pregnant women with normotensive fetal growth restriction. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2018;31(8):1051-7. doi:10.1080/14767058.2017.1306510
11. An AR, Kim KM, Park HS, Jang KY, Moon WS, Kang MJ, et al. Association between expression of 8-OHdG and cigarette smoking in non-small cell lung cancer. *Journal of Pathology and Translational Medicine*. 2019;53(4):217-224.
12. Matyas M, Hasmasanu M, Silaghi CN, Samasca G, Lupan I, Orsolya K, Zaharie G. Early Preeclampsia Effect on Preterm Newborns Outcome. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(2):452. doi:10.3390/jcm11020452
13. Aouache R, Biquard L, Vaiman D, Miralles F. Oxidative Stress in Preeclampsia and Placental Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(5):1496. doi:10.3390/ijms19051496
14. Tian T, Wang L, Ye R, Liu J, Ren A. Maternal hypertension, preeclampsia, and risk of neonatal respiratory disorders in a large-prospective cohort study. *Pregnancy Hypertension*. 2020;19:131–137. doi:10.1016/j.preghy.2020.01.006
15. Levy M, Mor L, Kovo M, Schreiber L, Marfogel T, Bar J, Weiner E. Histologic Chorioamnionitis in Pregnancies Complicated by Preeclampsia and the Effect on Neonatal Outcomes. *Reproductive Sciences*. 2021;28(7):2029–2035. doi:10.1007/s43032-021-00469-7