



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ
ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ**

ΠΜΣ: ΠΡΟΗΓΜΕΝΗ ΚΑΙ ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ

ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ:

**«Πρόληψη προεκλαμψίας στο πρώτο τρίμηνο της κύησης με screening.
Συστηματική ανασκόπηση και μετά- ανάλυση».**

Συγγραφέας:

Γκουτζιούλη Χριστίνα

A.M. 20019

Επιβλέπουσα καθηγήτρια:

Λυκερίδου Αικατερίνη

Αθήνα, Οκτώβριος 2022



**UNIVERSITY OF WEST ATTICA
SCHOOL OF HEALTH & CARE
SCIENCES
DEPARTMENT OF MIDWIFERY**

MSc in ADVANCED & EVIDENCED BASED MIDWIFERY CARE

Diploma Thesis

Title:

«Prevention of preeclampsia with screening at first trimester of pregnancy. A systematic review and meta-analysis»

Student name and surname:

Gkoutziouli Christina

Registration Number:

20019

Supervisor name and surname:

Lykeridou Aikaterini

Athens, October 2022



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ
ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΜΣ: ΠΡΟΗΓΜΕΝΗ ΚΑΙ ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ

ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ:

«Πρόληψη προεκλαμψίας στο πρώτο τρίμηνο της κύησης με screening. Συστηματική ανασκόπηση και μετά- ανάλυση»

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή

Λυκερίδου Αικατερίνη

Γουρουντή Κλεάνθη

Διαμάντη Αθηνά

Η διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

Α/α	ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΑΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
	ΛΥΚΕΡΙΔΟΥ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ (ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ)	ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ-ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΜΗΜΑΤΟΣ	
	ΓΟΥΡΟΥΝΤΗ ΚΛΕΑΝΘΗ	ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	
	ΔΙΑΜΑΝΤΗ ΑΘΗΝΑ	ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Γκουτζιούλη Χριστίνα του Σπυρίδων, με αριθμό μητρώου 20019 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Προηγμένη και Τεκμηριωμένη Μαιευτική Φροντίδα» του Τμήματος Μαιευτικής της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα

Γκουτζιούλη Χριστίνα



Ευχαριστίες

Με την παρούσα διπλωματική εργασία ολοκληρώνω τις σπουδές μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών «Προηγμένη και Τεκμηριωμένη Μαιευτική Φροντίδα» του τμήματος μαιευτικής της σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής.

Οφείλω να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στους καθηγητές του μεταπτυχιακού προγράμματος που με την καθοριστική συμβολή τους μέσα από τα γνωστικά αντικείμενα που παρακολούθησα, βοήθησαν να διεκπεραιώσω τις σπουδές μου.

Ιδιαίτερα επιθυμώ να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου και πρόεδρο του Τμήματος Μαιευτικής κα. Λυκερίδου Αικατερίνη, για την πολύτιμη υποστήριξη, τις γνώσεις και την επιστημονική καθοδήγηση που μου παρείχε καθ' όλη την διάρκεια της εργασίας.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη της εξεταστικής επιτροπής, την κα. Γουρουντή Κλεάνθη και την κα. Διαμάντη Αθηνά για τις εύστοχες παρατηρήσεις τους και τις προσπάθειες που κατέβαλαν για να με βοηθήσουν στην κατάκτηση της γνώσης.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου.

Περιεχόμενα

Abstract	9
Εισαγωγή	10
Κεφάλαιο 1	12
Προεκλαμψία	12
1.1 Ορισμός	12
1.2 Παθοφυσιολογία	13
1.3 Επιδημιολογία	14
1.4 Προδιαθεσιακοί παράγοντες	15
1.5 Ενδείξεις και συμπτώματα	21
1.6 Διάγνωση	22
1.7 Επιπτώσεις.....	25
1.7.1 Επιπτώσεις για τη μητέρα	26
1.7.2 Επιπτώσεις για το παιδί	27
1.8 Πρόληψη προεκλαμψίας στο πρώτο τρίμηνο της κύησης μέσω προσυμπτωματικού ελέγχου.....	30
1.8.1 Υφιστάμενες μέθοδοι προσυμπτωματικού ελέγχου	30
1.8.2 Προσυμπτωματικός έλεγχος με τη χρήση βιοδεικτών	31
1.8.3 Κατευθυντήριες οδηγίες της Διεθνούς Ομοσπονδίας Γυναικολογίας και Μαιευτικής (International Federation of Gynecology and Obstetrics- FIGO).....	32
Κεφάλαιο 2	34
Μεθοδολογία	34
2.1 Σημασία της έρευνας	34
2.2 Σκοπός και επιμέρους στόχοι.....	35
2.3 Μεθοδολογία της έρευνας.....	35
2.3.1 Ορισμός συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης.....	35
2.3.2 Στρατηγική αναζήτησης	36
2.3.3 Κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού μελετών	37
2.4 Μετα- ανάλυση	38
2.4.1 Μοντέλο σταθερών και τυχαίων επιδράσεων.....	38
2.4.2 Στατιστική ετερογένεια μελετών (Statistical heterogeneity).....	39

2.4.2.1 Έλεγχος I^2	40
2.4.3 Συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης (Publication bias).....	40
Κεφάλαιο 3	42
Αποτελέσματα	42
Διάγραμμα Ροής.....	43
3.1 Αποτελέσματα συστηματικής ανασκόπησης.....	44
3.2 Αποτελέσματα μετα- ανάλυσης.....	62
3.2.1 Αποτελέσματα πρώτου μέρους μετα- ανάλυσης	62
Κεφάλαιο 4	64
Συζήτηση	64
4.1 Συζήτηση συμπερασμάτων συστηματικής ανασκόπησης.....	64
4.2 Συζήτηση συμπερασμάτων μετα- ανάλυσης	68
Συμπεράσματα	70
Βιβλιογραφία:	74

Περίληψη

Η προεκλαμψία συνιστά μία συχνή και σοβαρή επιπλοκή της κύησης, η οποία συνδέεται με υψηλούς δείκτες νοσηρότητας και θνησιμότητας τόσο για τη μητέρα όσο και για το παιδί. Η έγκαιρη διάγνωση της εν λόγω διαταραχής συνδέεται με βελτιωμένα κλινικά αποτελέσματα μέσω της προφυλακτικής δράσης της ασπιρίνης με αποτέλεσμα η ανάπτυξη αποτελεσματικών πρωτοκόλλων προσυμπτωματικού ελέγχου για την πρόγνωση του κινδύνου ανάπτυξης της συγκεκριμένης διαταραχής να προσλαμβάνει τεράστια σημασία.

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα- ανάλυση περιλαμβάνει έντεκα (11) μελέτες της πρόσφατης διεθνούς βιβλιογραφίας και στοχεύει στην αξιολόγηση της αποδοτικότητας των υφιστάμενων πρωτοκόλλων προσυμπτωματικού ελέγχου πρώτου τριμήνου καθώς και στον προσδιορισμό των παραγόντων που προσθέτουν τη μεγαλύτερη προγνωστική αξία σε αυτά.

Αρχικά, γίνεται μία αναλυτική εξέταση της επιπλοκής της προεκλαμψίας μέσω της αναλυτικής περιγραφής όλων των βασικών πτυχών της καθώς και των υφιστάμενων πρωτοκόλλων προσυμπτωματικού ελέγχου. Στη συνέχεια, γίνεται περιγραφή της μεθοδολογίας που ακολουθείται για τη διεξαγωγή της συστηματικής ανασκόπησης και μετα- ανάλυσης. Επιπλέον, στα πλαίσια του τρίτου κεφαλαίου παρουσιάζονται αναλυτικά τα αποτελέσματα της ανάλυσης και αξιολογείται η σύγκλιση ή απόκλισή τους από τα προηγούμενα ερευνητικά δεδομένα. Τέλος, επιχειρείται η διατύπωση χρήσιμων συμπερασμάτων για τη βελτίωση της αποδοτικότητας των εφαρμοζόμενων πρωτοκόλλων προσυμπτωματικού ελέγχου.

Λέξεις- κλειδιά: προεκλαμψία, προσυμπτωματικός έλεγχος, πρώτο τρίμηνο, βιοδείκτες, προδιαθεσιακοί παράγοντες

Abstract

Preeclampsia constitutes a common and serious complication of pregnancy, which is associated with high morbidity and mortality rates for both mother and child. Early diagnosis of this disorder is associated with improved clinical outcomes through the prophylactic effect of aspirin, so the development of effective screening protocols to predict the risk of developing this disorder is of paramount importance.

The present systematic review and meta-analysis includes eleven (11) studies of the recent international literature and aims to evaluate the effectiveness of existing first trimester screening protocols, as well as to identify the factors that add the greatest prognostic value to them.

First, a detailed examination of the complication of preeclampsia is performed through a detailed description of all its basic aspects, as well as the existing screening protocols. Next, the methodology followed for conducting the systematic review and meta-analysis is described. In addition, in the framework of the third chapter, the results of the analysis are presented in details and their convergence or deviation from the previous research data is evaluated. Finally, useful conclusions are drawn to improve the efficiency of the screening protocols applied.\

Keywords: preeclampsia, screening, first trimester, biomarkers, predisposing factors

Εισαγωγή

Τα σύγχρονα επιτεύγματα στο χώρο της Γυναικολογίας και της Μαιευτικής έχουν οδηγήσει στο σημαντικό περιορισμό των δεικτών περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Ωστόσο, ακόμα και σήμερα υπάρχουν ορισμένες επιπλοκές που σχετίζονται με την κύηση και οι οποίες μπορούν να θέσουν σε σημαντικό κίνδυνο την εξέλιξη της, καθώς και την υγεία και τη ζωή της μητέρας και του βρέφους. Μία από τις σημαντικότερες και συχνότερες τέτοιες επιπλοκές είναι η προεκλαμψία, η οποία, συνήθως αναπτύσσεται σε αρχικό στάδιο της κύησης αλλά μπορεί να αναπτυχθεί ακόμα και προχωρημένο στάδιο αυτής.

Η έγκαιρη διάγνωση της εν λόγω επιπλοκής καθώς και ο προσδιορισμός των γυναικών που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξή της έχουν τεράστια σημασία, δεδομένου ότι, μέσα από σχετικές έρευνες, έχει διαπιστωθεί πως η προληπτική χορήγηση χαμηλών δόσεων ασπιρίνης μπορεί να έχει θετικά αποτελέσματα όσον αφορά την πρόληψη ανάπτυξης της προεκλαμψίας καθώς και τον περιορισμό των επιπτώσεών της.

Μέχρι πρόσφατα, ο προσυμπτωματικός έλεγχος για την πρόγνωση της εν λόγω επιπλοκής βασιζόταν αποκλειστικά στην αξιολόγηση των προδιαθεσιακών παραγόντων της μητέρας, όπως το δημογραφικό της προφίλ και το ιατρικό της ιστορικό. Ωστόσο, η ιδέα ότι η συνδυαστική αξιολόγηση και άλλων βιοδεικτών στα πλαίσια του προσυμπτωματικού ελέγχου μπορεί να ενισχύσει την προγνωστική του απόδοση, κερδίζει συνεχώς ευρύτερη αποδοχή στους κόλπους της επιστημονικής κοινότητας.

Η παρούσα εργασία διερευνά τη σημασία του προσυμπτωματικού ελέγχου στο πρώτο τρίμηνο της κύησης για τον έγκαιρο εντοπισμό των γυναικών που έχουν υψηλή προδιάθεση για την ανάπτυξη της συγκεκριμένης διαταραχής και τη συνεπαγόμενη αποτελεσματική αντιμετώπισή της. Επιπροσθέτως, διερευνά την αποδοτικότητα των διαφόρων πρωτοκόλλων που βασίζονται στην αξιολόγηση διαφόρων παραγόντων και επιδιώκει τον προσδιορισμό των παραγόντων που χαρακτηρίζονται από την υψηλότερη προγνωστική αξία.

Με στόχο να επιτευχθούν οι προαναφερθέντες στόχοι, στα πλαίσια της παρούσας εργασίας διεξήχθη μία συστηματική ανασκόπηση της πρόσφατης διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με το εξεταζόμενο θέμα, καθώς και μετα- ανάλυση με στόχο την ενίσχυση της εγκυρότητας και της αξιοπιστίας των αποτελεσμάτων. Μετά από συστηματική αναζήτηση σε αξιόπιστες επιστημονικές βάσεις δεδομένων επιλέχθηκαν έντεκα (11) μελέτες που ανταποκρίνονταν περισσότερο στο αντικείμενο της παρούσας μελέτης και διερευνούσαν διάφορες πτυχές της.

Η παρούσα μελέτη δομείται σε πέντε (5) κεφάλαια, τα οποία οργανώνονται ως εξής:

Το πρώτο κεφάλαιο συνιστά το θεωρητικό μέρος της παρούσας εργασίας και διερευνά τις διάφορες πτυχές της προεκλαμψίας, δηλαδή την περιγραφή της διαταραχής και της παθοφυσιολογίας της, ανάλυση των προδιαθεσιακών παραγόντων και των συμπτωμάτων που συνδέονται με την ανάπτυξή της, τα βασικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωσή της καθώς και παρουσίαση των επιπτώσεών που αυτή μπορεί να επιφέρει στη μητέρα και το παιδί. Επιπλέον, γίνεται αναφορά στα βασικά πρωτόκολλα προσυμπτωματικού ελέγχου για την πρόγνωση του κινδύνου ανάπτυξης της συγκεκριμένης διαταραχής.

Στα πλαίσια του δευτέρου κεφαλαίου γίνεται αναλυτική παρουσίαση της μεθοδολογίας που υιοθετήθηκε για την πραγματοποίηση της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης και μετα- ανάλυσης.

Το τρίτο κεφάλαιο περιλαμβάνει την αναλυτική παρουσίαση των αποτελεσμάτων που προέκυψε από τη συστηματική ανασκόπηση και τη μετα- ανάλυση των επιλεγμένων μελετών ενώ, στα πλαίσια του επόμενου κεφαλαίου γίνεται συζήτηση των εν λόγω αποτελεσμάτων. Τέλος, επιχειρείται η εξαγωγή χρήσιμων συμπερασμάτων μέσω της απάντησης των ερευνητικών ερωτημάτων που έχουν τεθεί στα πλαίσια της παρούσας εργασίας.

Κεφάλαιο 1

Προεκλαμψία

1.1 Ορισμός

Με τον όρο «προεκλαμψία» περιγράφεται μία διαταραχή της κύησης, η οποία επηρεάζει μία σειρά οργανικών συστημάτων της γυναίκας, με κυριότερα το καρδιαγγειακό σύστημα, το ήπαρ και τα νεφρά. Μέχρι πρότινος, βασικούς δείκτες της εν λόγω διαταραχής αποτελούσαν η ανάπτυξη υψηλής αρτηριακής πίεσης και υψηλά επίπεδα πρωτεϊνουρίας σε γυναίκες με φυσιολογικά προγενέστερα επίπεδα πίεσης, μετά την ολοκλήρωση της 20^{ης} εβδομάδας της κύησης. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια, ο ορισμός της εν λόγω επιπλοκής της εγκυμοσύνης έχει διευρυνθεί, συμπεριλαμβάνοντας και άλλους δείκτες (Tranquilli et al., 2014; Lowe et al., 2014; Brown et al., 2019).

Πιο αναλυτικά, ο πρόσφατος ορισμός της προεκλαμψίας την περιγράφει ως μία συνθήκη όπου η υπέρταση κύησης συνοδεύεται από τουλάχιστον μία από τις παρακάτω καταστάσεις, οι οποίες δεν προϋπάρχουν αλλά εμφανίζονται κατά την 29ή εβδομάδα της εγκυμοσύνης ή και αργότερα (Poop et al., 2019):

- Πρωτεϊνουρία: Για παράδειγμα αναλογία πρωτεΐνης/ κρεατίνης ≥ 30 mg/mol ή ≥ 300 mg/24ωρο
- Δυσλειτουργία έτερων οργανικών συστημάτων της μητέρας, όπως η οξεία νεφρική βλάβη (κρεατινίνη ≥ 90 $\mu\text{mol/L}$, 1 mg/dL), η ηπατική βλάβη (αυξημένες τρανσαμινάσες, π.χ., αμινοτρανσφεράση αλανίνης ή ασπαρτική αμινοτρανσφεράση >40 IU/L), με παράλληλη ύπαρξη επιγαστρίου κοιλιακού άλγους, νευρολογικές επιπλοκές (όπως, μεταξύ άλλων, εκλαμψία, μεταβολή πνευματικής κατάστασης, τύφλωση, εγκεφαλικό επεισόδιο, έντονοι πονοκέφαλοι) ή αιματολογικές επιπλοκές (όπως θρομβοπενία)
- Μητροπλακουντιακή δυσλειτουργία (όπως περιορισμένη ανάπτυξη του εμβρύου, μη φυσιολογική ανάλυση Dopple της μορφής της ομφαλικής αρτηρίας ή θνησιγένεια)

Διακρίνονται τέσσερα (4) είδη προεκλαμψίας (Poop et al., 2019):

- Προεκλαμψία πρώιμης έναρξης με τοκετό πριν από τις 34+0 εβδομάδες
- Πρόωρη προεκλαμψία, με τοκετό πριν από τις 37 + 0 εβδομάδες
- Προεκλαμψία όψιμης έναρξης, με τοκετό σε χρόνο μεγαλύτερο ή ίσο των 34 +0 εβδομάδων
- Όψιμη προεκλαμψία, με τοκετό σε χρόνο μεγαλύτερο ή ίσο των 37 + 0 εβδομάδων

Σημειώνεται πως οι προαναφερθείσες κατηγορίες δεν είναι αλληλοαποκλειόμενες. Σε γενικές γραμμές, η πρόωρη ανάπτυξη προεκλαμψίας συνδέεται με υψηλούς δείκτες βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης περιγεννητικής θνησιμότητας και νοσηρότητας (Lisoknova & Joseph, 2013; Lisonkova et al., 2014).

Η ανάπτυξη προεκλαμψίας συνιστά μία σοβαρότατη επιπλοκή της εγκυμοσύνης, δεδομένου ότι θέτει σε υψηλό κίνδυνο την υγεία και τη ζωή της μητέρας και του βρέφους. Μάλιστα, υπολογίζεται ότι 76.000 γυναίκες και 500.000 βρέφη χάνουν τη ζωή τους ετησίως σε παγκόσμιο επίπεδο, ως συνέπεια της προεκλαμψίας (Kuklina, Ayala & Gallagher, 2009), κατατάσσοντάς την εν λόγω διαταραχή στη λίστα με τις βασικότερες αιτίες μητρικής και περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας (Villar et al., 2003), πρόωρου τοκετού και περιορισμού της ανάπτυξης του εμβρύου εντός της μήτρας. Σημειώνεται ότι σε σπάνιες περιπτώσεις, είναι δυνατή η ανάπτυξη προεκλαμψίας σε λεχώιδες (Saito, 2018).

1.2 Παθοφυσιολογία

Βασικό στοιχείο της παθοφυσιολογίας της προεκλαμψίας συνιστά η μη φυσιολογική ανάπτυξη του πλακούντα κατά τη διάρκεια της κύησης. Πιο αναλυτικά, η ανάπτυξη της εν λόγω διαταραχής έχει συσχετισθεί με εσφαλμένη εισβολή κυττάρων της κυτταροτροφοβλάστησης στις ελικοειδείς αρτηρίες. Οι Fischer, McMaster & Roberts (2009) διαπίστωσαν πως σε συνθήκες προεκλαμψίας, παρατηρείται μη ορθή διαφοροποίηση των εμβρυικών κυττάρων κατά την είσοδο της κυτταροτροφοβλάστης στη μήτρα.

Για την εξήγηση της μη φυσιολογικής ανάπτυξης του πλακούντα κατά την προεκλαμψία έχουν διατυπωθεί δύο αλληλένδετες θεωρίες. Αρχικά, η γενετική θεωρία αναφέρει πως τα γονίδια που συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης προεκλαμψίας, είναι δυνατό να αλληλεπιδράσουν στα πλαίσια των αιμοστατικών και καρδιαγγειακών συστημάτων και στη φλεγμονώδη απόκριση (Valenzuela et al., 2012). Από την άλλη πλευρά, η γενετική θεωρία αναφέρει πως η ανάπτυξη προεκλαμψίας προκύπτει ως αποτέλεσμα εσφαλμένης λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος της γυναίκας, που οδηγεί σε αδυναμία αναγνώρισης της εμβρυοπλακουντιακής μονάδας (Fischer, 2015).

Σε περιπτώσεις όψιμης έναρξης της διαταραχής της προεκλαμψίας, ο πλακούντας, κατά κανόνα, έχει αναπτυχθεί φυσιολογικά. Ωστόσο, η μη κάλυψη των αναγκών του εμβρύου από αυτόν, οδηγεί σε αυξημένη λειτουργία του πλακούντα, γεγονός που ενεργοποιεί τον κλινικό φαινότυπο της προεκλαμψίας (Poorn et al., 2019).

Ωστόσο, παρά τον αδιαμφισβήτητο ρόλο του πλακούντα στην ανάπτυξη της προεκλαμψίας, τα πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι το καρδιαγγειακό σύστημα της μητέρας μπορεί να συμβάλλει καθοριστικά στην ανάπτυξη της διαταραχής (Thilaganathan, 2018).

1.3 Επιδημιολογία

Όπως αναφέρθηκε και σε προηγούμενη ενότητα της παρούσας εργασίας, η προεκλαμψία συνιστά μία αρκετά συχνή επιπλοκή της κύησης, με το ποσοστό των κήσεων που επηρεάζονται από αυτή στις χώρες του δυτικού κόσμου να κυμαίνεται μεταξύ 3% και 8% (Carty, Delles, & Dominiczak, 2010). Επιπροσθέτως, η εν λόγω διαταραχή συνιστά μία σοβαρότατη απειλή για τη ζωή των εγκύων, με το ποσοστό των θανάτων της εν λόγω πληθυσμιακής ομάδας, ως συνέπεια προεκλαμψίας ή εκλαμψίας να ανέρχεται σε 10%-15% των συνολικών θανάτων.

Σημειώνεται πως τα επιδημιολογικά δεδομένα διαφοροποιούνται ανάλογα με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των εγκύων. Πιο αναλυτικά, η συχνότητα ανάπτυξης της συγκεκριμένης διαταραχής είναι χαμηλότερη για τις γυναίκες που έχουν κυοφορήσει ξανά σε σύγκριση με τις γυναίκες που διανύουν την πρώτη τους κύηση, με τα

αντίστοιχα ποσοστά να ανέρχονται σε 1%-3% έναντι 3%-7% (Uzan et al., 2011). Επιπλέον, έχει βρεθεί πως οι γυναίκες που έχουν ιστορικό ανάπτυξης προεκλαμψίας στα πλαίσια προηγούμενης κύησης διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο (κατά ένα παράγοντα που κυμαίνεται μεταξύ 2-5) για την ανάπτυξη της διαταραχής αυτής σε μεταγενέστερη κύηση (Williams & Broughton Pipkin, 2011). Τέλος, σύμφωνα με τα διαθέσιμα στοιχεία, ο επιπολασμός της εν λόγω διαταραχής είναι υψηλότερος σε περιπτώσεις γυναικών που προέρχονται από χώρες που διαθέτουν χαμηλούς πόρους (Poon et al., 2019).

1.4 Προδιαθεσιακοί παράγοντες

Η μελέτη της προεκλαμψίας αποτελεί ένα δημοφιλές ερευνητικό αντικείμενο της επιστημονικής κοινότητας. Μέσα από τις πολυάριθμες μελέτες της διεθνούς βιβλιογραφίας που εξετάζουν τη συγκεκριμένη διαταραχή, έχουν αναδειχθεί μία σειρά παραγόντων που σχετίζονται με τη μητέρα και αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης προεκλαμψίας κατά την κύηση (Magee et al., 2014; Khalil et al., 2013; Lowe et al., 2009; Lowe et al., 2014).

Ηλικία μητέρας

Σύμφωνα με τα διαθέσιμα ερευνητικά δεδομένα, οι γυναίκες που υποβάλλονται σε τοκετό σε προχωρημένη ηλικία, δηλαδή ανώτερη ή ίση των 35 ετών, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης προεκλαμψίας κατά ένα παράγοντα που κυμαίνεται μεταξύ 1-3 (Khalil et al., 2013; Lamminpää et al., 2012; Yogeve et al., 2010; Balasch & Gratacos, 2012). Μάλιστα, ο κίνδυνος αυτός ενισχύεται σημαντικά σε περιπτώσεις γυναικών που έχουν υπερβεί τα σαράντα (40) έτη κατά τη στιγμή του τοκετού (Khalil et al., 2013).

Μάλιστα, μία σχετική μελέτη υπολόγισε πως ο κίνδυνος για ανάπτυξη προεκλαμψίας πρώιμης έναρξης αυξάνεται κατά 4% για κάθε έτος της ηλικίας της μητέρας μετά την ηλικία των 32. Σημειώνεται, πως δεν έχουν υπάρξει ενδείξεις ότι η προχωρημένη ηλικία της μητέρας αυξάνει τον κίνδυνο πρώιμης ανάπτυξης της εν λόγω διαταραχής (Poon et al., 2010).

Αριθμός κήσεων

Όπως αναφέρθηκε και σε προηγούμενη ενότητα της παρούσας εργασίας, οι γυναίκες που διανύουν την πρώτη τους εγκυμοσύνη διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης προεκλαμψίας σε σχέση με τις γυναίκες που διανύουν τη δεύτερη ή επόμενη κύηση. Πιο αναλυτικά, τα αποτελέσματα μίας συστηματικής ανασκόπησης υπέδειξαν πως οι άτοκες γυναίκες διατρέχουν σχεδόν τριπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης προεκλαμψίας σε σχέση με τις γυναίκες που έχουν κυοφορήσει ξανά στο παρελθόν (Duckitt & Harrington, 2005), ενώ μία άλλη συστηματική ανασκόπηση διαπίστωσε πως ο αυξημένος κίνδυνος των γυναικών χωρίς προγενέστερες κήσεις παραμένει ακόμα και εάν ληφθεί υπόψη η επίδραση έτερων παραγόντων, όπως η μητρική ηλικία, η φυλή και ο Δείκτης Μάζας Σώματος. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί πως οι προηγούμενες κήσεις δε φαίνεται να επιδρούν στον κίνδυνο ανάπτυξης προεκλαμψίας σε περιπτώσεις όπου η επόμενη σύλληψη έχει γίνει από διαφορετικό σύντροφο (Robillard et al., 1993).

Ιστορικό ανάπτυξης προεκλαμψίας σε προηγούμενη κύηση

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μίας σχετικής έρευνας που διεξήχθη με δείγμα ένα μεγάλο αριθμό γυναικών (763.795), ο κίνδυνος ανάπτυξης προεκλαμψίας στα πλαίσια της πρώτης κύησης ήταν 4,1% ενώ μειωνόταν σε 1,7% σε μεταγενέστερες κυήσεις. Αντιθέτως, σε περιπτώσεις γυναικών που είχαν αναπτύξει προεκλαμψία κατά τη διάρκεια της πρώτης τους εγκυμοσύνης, διέτρεχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο, της τάξης του 14,7% στη δεύτερη εγκυμοσύνη, ενώ στην περίπτωση γυναικών που είχαν αναπτύξει την εν λόγω διαταραχή σε δύο προηγούμενες εγκυμοσύνες, ο σχετικός κίνδυνος εκτοξευόταν στο 31,9%. Από την άλλη πλευρά, ο κίνδυνος ανάπτυξης προεκλαμψίας για γυναίκες που είχαν διανύσει προηγούμενη κύηση χωρίς την ανάπτυξη της εν λόγω επιπλοκής, ήταν εξαιρετικά χαμηλός, της τάξης του 1,1%. Με βάση τα παραπάνω, συνάγεται πως στην κατηγορία των γυναικών με προηγούμενες εγκυμοσύνες, το επίπεδο κινδύνου ανάπτυξης προεκλαμψίας αποτελεί άμεση συνάρτηση του προηγούμενου ιστορικού τους αναφορικά με τη συγκεκριμένη διαταραχή (Hernandez- Diaz, Toh & Cnattingius, 2009). Σε περιπτώσεις ύπαρξης

σχετικού ιστορικού, ο κίνδυνος μπορεί να αυξηθεί κατά ένα παράγοντα που κυμαίνεται μεταξύ 7-10 (Lie et al., 1998).

Επιπροσθέτως, μία έρευνα που διερεύνησε την προεκλαμψία αναφορικά με την σοβαρότητα της διαταραχής, διαπίστωσε πως η ύπαρξη προηγούμενου ιστορικού ανάπτυξης της συγκεκριμένης διαταραχής συσχετίστηκε με την πρόωμη ανάπτυξη προεκλαμψίας (σε ηλικία κύησης μικρότερη των 32 εβδομάδων) στα πλαίσια μίας μεταγενέστερης κύησης, ενώ δεν υπήρξαν ενδείξεις για μία αντίστοιχη συσχέτιση με την όψιμη ανάπτυξη της διαταραχής (Odegard et al., 2000). Το συμπέρασμα αυτό επιβεβαιώθηκε και από ακόμα μία σχετική έρευνα, η οποία υπολόγισε πως ο σχετικός κίνδυνος αυξανόταν κατά 5%-17% σε γυναίκες με προηγούμενο ιστορική πρόωμης προεκλαμψίας (van Rijn et al., 2006; Langenveld et al., 2010).

Χρονικό διάστημα μεταξύ δύο κυήσεων

Το χρονικό διάστημα φαίνεται να επιδρά σημαντικά στον κίνδυνο ανάπτυξης προεκλαμψίας, τόσο σε περιπτώσεις που αυτό είναι μικρό, δηλαδή μικρότερο των 12 μηνών, όσο και σε περιπτώσεις που αυτό είναι μεγάλο, δηλαδή μεγαλύτερο των 72 μηνών (King, 2003; Conde- Agudelo et al., 2007). Μάλιστα, μία σχετική έρευνα με μεγάλο δείγμα γυναικών (894.479) διαπίστωσε πως ο κίνδυνος ανάπτυξης προεκλαμψίας είναι σημαντικά μικρότερος όταν το μεσοδιάστημα μεταξύ δύο κυήσεων κυμαίνεται μεταξύ 12-23 μήνες (Mignini, Carroli & Betran, 2016). Σε γενικές γραμμές, έχει διαπιστωθεί πως η αύξηση του μεσοδιαστήματος μεταξύ δύο κυήσεων συσχετίζεται θετικά με την αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης προεκλαμψίας.

Ο λόγος που η διάρκεια του μεσοδιαστήματος μεταξύ δύο κυήσεων επιδρά στον κίνδυνο ανάπτυξης προεκλαμψίας δεν έχει απολύτως αποσαφηνιστεί, ωστόσο έχουν διατυπωθεί αρκετές υποθέσεις. Από τη μία πλευρά, οι παράγοντες που σχετίζονται με ένα σύντομο μεσοδιάστημα και οι οποίοι επιδρούν στον προαναφερθέν κίνδυνο περιλαμβάνουν (Klebanoff, 1999):

- την κοινωνικο-οικονομική κατάσταση της γυναίκας,
- τις επιλογές αγχώδεις διαταραχές,
- τον υποσιτισμό και
- την ανεπαρκή πρόσβαση σε υπηρεσίες ιατρικής περίθαλψης.

Από την άλλη πλευρά, οι παράγοντες που σχετίζονται με ένα μεγάλο μεσοδιάστημα και οι οποίοι μπορεί να επιδράσουν στον κίνδυνο προεκλαμψίας περιλαμβάνουν (Klebanoff et al., 1999):

- Προχωρημένη ηλικία γυναίκας
- Υπογονιμότητα
- Υποκείμενες ιατρικές παθήσεις

Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή

Όπως προκύπτει από τα διαθέσιμα ερευνητικά δεδομένα, οι κυήσεις που προκύπτουν ως προϊόν τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής χαρακτηρίζονται από διπλάσιο κίνδυνο της επιπλοκής της προεκλαμψίας (Pandey et al., 2012; Thomopoulos, et al., 2013). Πιο αναλυτικά, τα αποτελέσματα μίας πρόσφατης μελέτης κοορτής έδειξαν πως οι γυναίκες που είχαν λάβει φάρμακα υπερ-οιστρογονικών ωοθηκών, ανεξάρτητα από το είδος της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής που είχαν υιοθετήσει, διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης προεκλαμψίας σε σχέση με τις γυναίκες που είχαν συλλάβει φυσιολογικά. Αντιθέτως, οι γυναίκες που είχαν λάβει μη υπερ-οιστρογονικών φαρμάκων διέγερσης των ωοθηκών αντιμετώπιζαν τον ίδιο κίνδυνο με τις γυναίκες που είχαν συλλάβει φυσιολογικά (Martin et al., 2016).

Οι προαναφερθείσες διαφοροποιήσεις οφείλονται στο γεγονός πως τα υψηλά επίπεδα οιστρογόνων είναι δυνατό να προκαλέσουν διαταραχή στην ανάπτυξη του πλακούντα και να περιορίσουν τη μητροπλακουντιακή κυκλοφορία καθώς και τον αριθμό των σπειροειδών αρτηριών της μήτρας (Martin et al., 2016; Imudia et al., 2012). Επιπλέον, τα διαθέσιμα ερευνητικά δεδομένα υποδεικνύουν πως οι γυναίκες που υποβάλλονται σε ενδομήτρια σπερματέγχυση, ιδιαίτερα όταν αυτή γίνεται από σπέρμα δότη, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της εξεταζόμενης διαταραχής κύησης (Fischer, 2015; Hoy et al., 1999), ενώ και η εξωσωματική γονιμοποίηση με χρήση ωαρίου δότη έχει συσχετισθεί με υψηλότερο κίνδυνο προεκλαμψίας σε σχέση με τη χρήση αυτόλογου ωαρίου (Simeone et al., 2016).

Οικογενειακό ιστορικό προεκλαμψίας

Παρά το γεγονός ότι, κατά κανόνα, οι περιπτώσεις προεκλαμψίας εμφανίζονται σποραδικά, τα διαθέσιμα ερευνητικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι οι γυναίκες που έχουν κάποιο στενό συγγενή (μητέρα ή αδελφή) που έχει αναπτύξει προεκλαμψία, είναι περισσότερο επιρρεπείς στην ανάπτυξη της ίδιας επιπλοκής κύησης, με τον σχετικό κίνδυνο να υπολογίζεται σε 3-4 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τον υπόλοιπο γυναικείο πληθυσμό. Ο τρόπος που επιδρά η κληρονομικότητα στην πιθανότητα ανάπτυξης προεκλαμψίας είναι αρκετά περίπλοκος και περιλαμβάνει την επίδραση αρκετών μεταβλητών, οι οποίες, αν και έχουν περιορισμένη επίδραση, λειτουργούν σωρευτικά (Poon et al., 2019).

Παχυσαρκία

Στη διεθνή βιβλιογραφία απαντάται μία σειρά μελετών που έχουν συσχετίσει τη παχυσαρκία, δηλαδή την συνθήκη Δείκτης Μάζας Σώματος μεγαλύτερου ή ίσου με Kg/m^2 με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης προεκλαμψίας στην κύηση κατά ένα παράγοντα που κυμαίνεται μεταξύ 2 και 3 (Syngelaki et al., 2011; Liu, Hong & Zhang, 2015; Rahman et al., 2015; Wei et al., 2016). Ωστόσο, οι ακριβείς μηχανισμοί της προαναφερθείσας συσχέτισης δεν έχουν ακόμα αποσαφηνιστεί (Poon et al., 2019).

Η παχυσαρκία περιγράφεται ως μία κατάσταση χρόνιας, χαμηλού βαθμού φλεγμονής (η λεγόμενη μετα-φλεγμονή) (Catalano, 2010; Gregor & Hotamisligil, 2011). Μία τέτοια συνθήκη είναι δυνατό να αποτελέσει την αιτία για εμφάνισης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και ισχαιμίας του πλακούντα μέσω της λειτουργίας ανοσολογικών μηχανισμών. Οι εν λόγω μηχανισμοί έχουν ως συνέπεια την παραγωγή φλεγμονώδων μεσολαβητών, οι οποίοι, στη συνέχεια, προκαλούν αυξημένη φλεγμονώδη απόκριση στον οργανισμό της μητέρας και ανάπτυξη προεκλαμψίας (Spradley, Palei, & Granger, 2015).

Φυλή και εθνικότητα

Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχει ένας σημαντικός αριθμός μελετών που έχουν διαπιστώσει ότι ο βαθμός του κινδύνου που αντιμετωπίζει μία γυναίκα να αναπτύξει προεκλαμψία στην κύηση επηρεάζεται σημαντικά από τη φυλή και την εθνικότητα

της. Πιο αναλυτικά, τα διαθέσιμα ερευνητικά δεδομένα υποδεικνύουν πως οι γυναίκες με καταγωγή από περιοχές της Αφρικής και της Καραϊβικής διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης προεκλαμψίας, κατά 20%-50% (Caughey & et al., 2005; Ghosh et al., 2014). Επιπροσθέτως, οι γυναίκες που κατάγονται από κράτη της Νότιας Ασίας είναι περισσότερο επιρρεπείς στην ανάπτυξη προεκλαμψίας από τις μη Ισπανόφωνες λευκές γυναίκες (Russel et al., 2007). Επιπροσθέτως, τα αποτελέσματα μίας προοπτικής μελέτης κοορτής με δείγμα 79.000 γυναίκες με μονές κύσεις, έδειξαν ότι αυτές με καταγωγή από την Αφρική, την Καραϊβική και τη Νότια Ασία διέτρεχαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο σε σχέση με τις Καυκάσιες γυναίκες (Khalil et al., 2013).

Υποκείμενα νοσήματα

Οι γυναίκες που αντιμετωπίζουν συγκεκριμένα ζητήματα υγείας αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης προεκλαμψίας κατά την κύηση. Τα ζητήματα αυτά περιλαμβάνουν (Bartsch et al., 2016):

- Υπεργλυκαιμία στην εγκυμοσύνη (ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1 ή 2 πριν από την κύηση, διαβήτη κύησης)
- Προϋπάρχουσα χρόνια υπέρταση
- Νεφρική νόσος
- Αυτοάνοσα νοσήματα, συμπεριλαμβανομένου του συστηματικού ερυθηματώδους λύκου (ΣΕΛ) και του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου

Αξίζει να σημειωθεί πως πολλοί από τους προαναφερθέντες παράγοντες κινδύνου, όπως η προχωρημένη ηλικία της μητέρας, η μη ύπαρξη τέκτων, η μη κατάταξη στη λευκή φυλή, η υπογονιμότητα, η παχυσαρκία και η πολλαπλή κύηση, είναι κοινοί τόσο για τον σακχαρώδη διαβήτη (που προϋπάρχει της κύησης) και την προεκλαμψία (Mudd et al., 2013; Schneider et al., 2011). Επιπλέον, η ανάπτυξη προεκλαμψίας κατά την κύηση συνιστά προδιαθεσιακό παράγοντα για μεταγενέστερη ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (Engeland et al., 2011; Mannisto et al., 2013). Τόσο οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, όσο και οι γυναίκες που αναπτύσσουν προεκλαμψία χαρακτηρίζονται από αντίσταση στην ινσουλίνη (Sierra- Laguado et al., 2007;

Soonthornorun, et al., 2009), ενώ οι τελευταίες χαρακτηρίζονται από αυξημένο κίνδυνο μεταβολικού συνδρόμου μετά τον τοκετό (Ray, 2004).

Τέλος, πέραν από τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη μητέρα, και το υψηλό υψόμετρο έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης προεκλαμψίας λόγω της αυξημένης πλακουντιακής υποξίας, της μικρότερης διαμέτρου των μητρικών αγγείων και τη χαμηλότερη μητρική αρτηριακή πίεση (Zamudio, 2007).

1.5 Ενδείξεις και συμπτώματα

Η βασικότερη αιτία που η προεκλαμψία είναι δύσκολο να διαγνωστεί γρήγορα είναι η πλήρης απουσία συμπτωματολογίας, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, πέραν της υψηλής αρτηριακής πίεσης, η οποία είναι δυνατό να προκύψει σταδιακά ή να προκύψει ξαφνικά σε κάποιο σημείο της κύησης (Uzan et al., 2011). Στα επιπλέον συμπτώματα και ενδείξεις που παραπέμπουν στη συγκεκριμένη διαταραχή της κύησης περιλαμβάνουν:

- Μη φυσιολογική αύξηση της πρωτεϊνουρίας (πρωτεΐνη στα ούρα) ή άλλα σημεία νεφρικής δυσλειτουργίας
- Πονοκέφαλοι ή ημικρανίες
- Χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων (θρομβοπενία)
- Διαταραχές στη λειτουργία του ήπατος
- Ανεξήγητο οίδημα, με έμφαση στα άκρα και το πρόσωπο
- Χαμηλή παραγωγή ούρων
- Μεταβολές στην όραση, όπως θολή όραση, προσωρινή απώλεια όραση, φωτοευαισθησία
- Απότομη πρόσληψη βάρους
- Πόνος στο πάνω μέρος της κοιλιάς, κυρίως κάτω από τον δεξιό πνευμονικό θώρακα
- Ναυτία ή εμετός
- Δύσπνοια ως συνέπεια της συσσώρευσης υγρού και φλεμάτων στους πνεύμονες (NHS, 2018).

Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι όλα τα προαναφερθέντα συμπτώματα δεν παραπέμπουν αποκλειστικά στη προεκλαμψία αλλά, αντιθέτως, σχετίζονται με αρκετές καταστάσεις μίας κύησης, είτε φυσιολογικής είτε με επιπλοκές (NHS, 2018)

1.6 Διάγνωση

Η έγκαιρη διάγνωση της προεκλαμψίας, καθώς και ο εντοπισμός των γυναικών που χαρακτηρίζονται από αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της συγκεκριμένης διαταραχής, συνιστούν ζητήματα κομβικής σημασίας, δεδομένου ότι καθιστούν εφικτή την παροχή προληπτικής αγωγής και της διαμόρφωσης της περιγεννητικής φροντίδας της εγκύου με στόχο να προστατευθεί η υγεία της εγκύου και του εμβρύου. Στη διεθνή βιβλιογραφία συναντώνται ποικίλες έρευνες οι οποίες διερευνούν τη σημασία συγκεκριμένων διαγνωστικών δεικτών για την έγκαιρη διάγνωση της προεκλαμψίας σε γυναίκες που δεν παρουσιάζουν τη συμπτωματολογία που σχετίζεται με την εν λόγω διαταραχή. Για την επίτευξη μίας πρώιμης διάγνωσης αξιολογείται μία σειρά από βιοχημικούς δείκτες, οι οποίοι παραπέμπουν στην παθοφυσιολογία της προεκλαμψίας, συμπεριλαμβανομένων ανωμαλιών στη λειτουργία του πλακούντα, της ανάπτυξης συστηματικής φλεγμονής και της απρόσκοπτης ενεργοποίησης ενδοθηλιακών κυττάρων (Μπουχλαριώτου, Λιακόπουλος & Στεφανίδης, 2011).

Με στόχο την επίτευξη έγκαιρης διάγνωσης της προεκλαμψίας σε έγκυες που δεν παρουσιάζουν την αναμενόμενη συμπτωματολογία, απαιτείται, αρχικά, η λήψη ενός λεπτομερούς ιατρικού και οικογενειακού ιστορικού. Με βάση το οικογενειακό ιστορικό, στην ομάδα υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη προεκλαμψίας, και οι οποίες πρέπει να λάβουν προσαρμοσμένη προγεννητική φροντίδα, ανήκουν:

- Με επιβαρυνμένο προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό με ένα τουλάχιστον περιστατικό προεκλαμψίας ή πρόωρου τερματισμού κύησης λόγω αυτής (Μπουχλαριώτου, Λιακόπουλος & Στεφανίδης, 2011)
- Οι γυναίκες που έχουν το ιατρικό τους ιστορικό περιλαμβάνει κάποια ιατρική κατάσταση που αποτελεί προδιαθεσιακό παράγοντα της συγκεκριμένης

διαταραχής, όπως οι νόσοι του κολλαγόνου, οι νεφρικές παθήσεις, η θρομβοφιλία και η παχυσαρκία (Ταμπακούδης & Μπόντης, 2006).

- Οι γυναίκες που παρουσιάζουν σημαντικές μεταβολές της αρτηριακής τους πίεσης κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της εγκυμοσύνης (Γρουζή & Κατσαρού, 2015).

Σημειώνεται πως το κάπνισμα και η ύπαρξη μίας φυσιολογικής τελειόμηνης κύησης, χωρίς την επιλοκή της προεκλαμψίας, κατατάσσονται στους παράγοντες περιορισμού του κινδύνου ανάπτυξης προεκλαμψίας, ενώ εικάζεται πως δρουν ανασταλτικά προς άλλους προδιαθεσιακούς παράγοντες (Ταμπακούδης & Μπόντης, 2006).

Τα κριτήρια που είναι απαραίτητα για τη διάγνωση της προεκλαμψίας στην κύηση έχουν παραμείνει αμετάβλητα κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας και περιλαμβάνουν (Uzan et al., 2011):

- Μέτρηση 24ωρης πρωτεϊνουρίας ≥ 30 mg ή, σε περιπτώσεις όπου δεν είναι εφικτή η 24ωρη παρακολούθηση της πρωτεϊνουρίας, μέτρηση συγκέντρωσης πρωτεΐνης ≥ 30 mg (≥ 1 + στο δείκτη) σε τουλάχιστον δύο δείγματα ούρων που συλλέχθηκαν τυχαία με χρονική απόσταση τουλάχιστον 4-6 ωρών και η οποία δεν υπερβαίνει τις επτά (7) ημέρες. Οι προαναφερθείσες μετρήσεις λαμβάνουν χώρα από την 20ή εβδομάδα κύησης και αργότερα.
- Τιμή αρτηριακής πίεσης > 140 mmHg ή διαστολικής αρτηριακής πίεσης ≥ 90 mmHg σε δύο διακριτές μετρήσεις που απέχουν χρονικά τουλάχιστον 4-6 ώρες και όχι περισσότερο από επτά (7) ημέρες μεταξύ τους, σε συνδυασμό με εξάλειψη των προαναφερθέντων ανωμαλιών πριν την ολοκλήρωση της έκτης εβδομάδας πριν τον τοκετό

Στις γυναίκες που διαθέτουν φυσιολογικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η τιμή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης πριν την 20ή εβδομάδα δεν υπερβαίνει τα 75mmHg. Παρά το γεγονός ότι μία αύξηση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης άνω των 90mmHg συνιστά μία σαφή ένδειξη, η προγνωστική της αξία δεν υπερβαίνει το 20% και η αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης (ΜΑΠ) πάνω από 90 mmHg κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης στις γυναίκες που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης προεκλαμψίας, παρατηρείται

μόνο το 10% των περιπτώσεων (Γρουζή & Κατσαρού, 2015). Αντιστοίχως, και η μέτρηση υψηλής αρτηριακής πίεσης (>140/90mmHg) αποτελεί μία σαφή ένδειξη για την ανάπτυξη προεκλαμψίας χωρίς, ωστόσο, να συνιστά σαφή διαγνωστικό παράγοντα. Ως εκ τούτου, για τη διάγνωση της προεκλαμψίας απαιτείται η υποβολή της εγκύου σε περαιτέρω διαγνωστικές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων των επαναληπτικών μετρήσεων της πίεσης, εντός διαστήματος 4-6 ωρών σε θέση ηρεμίας και η διενέργεια εξέτασης ούρων για την αξιολόγηση των επιπέδων πρωτεΐνουρίας.

Γενικά, για τη διάγνωση της προεκλαμψίας διενεργούνται οι εξής διαγνωστικές εξετάσεις:

- Γενική εξέταση αίματος
- Γενική εξέταση ούρων
- Έλεγχος ηπατικής λειτουργίας (SGOT – SGPT – ALP-γGT)
- Έλεγχος νεφρικής λειτουργίας μέσω μέτρησης επιπέδων ουρίας και κρεατινίνης
- Έλεγχος επιπέδων ουρικού οξέος
- Έλεγχος επιπέδων ηλεκτρολυτών
- Έλεγχος πήκτικότητας αίματος
- Συλλογή ούρων 24ώρου για την αξιολόγηση των πρωτεϊνικών επιπέδων

Ο αυξημένος δείκτης παλμικότητας (pulsatility index, PI), ο οποίος αντιπροσωπεύει αυξημένη αντίσταση της κυκλοφορίας του αίματος στις μηριαίες αρτηρίες κατά το διάστημα μεταξύ 20^η-25^η εβδομάδας κύησης, συνιστά ένα ακόμα χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο για την ανάπτυξη προεκλαμψίας, αφού σύμφωνα με τα διαθέσιμα ερευνητικά δεδομένα, η προγνωστική του ισχύ ανέρχεται σε 45% (Lee et al., 2016). Πιο αναλυτικά, έχει βρεθεί πως οι γυναίκες που διαθέτουν αυξημένο δείκτη παλμικότητας κατά τη διενέργεια Doppler μητριαίων αρτηριών μετά την 12^η εβδομάδα της εγκυμοσύνης και συνολικά κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης προεκλαμψίας κατά ένα παράγοντα ίσο με έξι (6) σε σχέση με τις εγκύους των οποίων ο συγκεκριμένος δείκτης παραμένει σε φυσιολογικά επίπεδα. Λαμβάνοντας υπόψη τους το δεδομένο αυτό, οι Lopez-Mendez et al (2013) διατύπωσαν την άποψη ότι η διενέργεια Doppler μητριαίων

αρτηριών, και η παράλληλη λήψη ενός λεπτομερούς ιστορικού της εγκύου, συμβάλουν καθοριστικά στον έγκαιρο εντοπισμό των εγκύων που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης προεκλαμψίας. Επιπροσθέτως, άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν πως κατά την ολοκλήρωση του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης, η διενέργεια Doppler μητριάας αρτηρίας, PIGF και PAPP-A (pregnancy associated plasma protein-A) στο αίμα της εγκύου παρέχουν τη δυνατότητα πρόβλεψης της ανάπτυξης της συγκεκριμένης επιπλοκής σε ποσοστό που ανέρχεται υπερβαίνει το 90% (Allen et al., 2014).

Επιπροσθέτως, στη διάγνωση της προεκλαμψίας εμπλέκεται και το σύνδρομο HELLP (Hemolysis/ αιμόλυση- Elevated Liver enzymes-/ αυξημένα ηπατικά ένζυμα- Low Platelets/ θρομβοπενία), αφού αυτό εντοπίζεται στο 5%-8% των περιπτώσεων προεκλαμψίας. Ως εκ τούτου, ο έγκαιρος εντοπισμός του συνδρόμου επιτρέπει την άμεση εφαρμογή θεραπείας με βελτιωμένα κλινικά αποτελέσματα για την κύηση (Leeman, Dresang, & Fontaine, 2016).

Ο έλεγχος Triage PIGF (Quidel Triage PLGF Test), σε συνδυασμό με την αναλογία ανοσοδοκιμασίας sFlt-1 / PIGF και τον τυπικό κλινικό έλεγχο και παρακολούθηση, παρέχουν τη δυνατότητα αποκλεισμού της προεκλαμψίας σε γυναίκες που παρουσιάζουν μικρές ενδείξεις της εν λόγω επιπλοκής κατά το διάστημα μεταξύ 20^{ης}- 34^{ης} εβδομάδας + 6 ημέρες κύησης. Σημειώνεται πως παρά το γεγονός ότι οι δύο προαναφερθέντες έλεγχοι εντάσσονται στις κατευθυντήριες οδηγίες του NICE για τις γυναίκες που έχουν προδιάθεση για την ανάπτυξη προεκλαμψίας, ωστόσο δε συμπεριλαμβάνονται στα τυπικά διαγνωστικά πρωτόκολλα ρουτίνας των εθνικών συστημάτων υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο (NICE Pathway, 2020).

1.7 Επιπτώσεις

Όπως αναφέρθηκε και σε προηγούμενη ενότητα της παρούσας εργασίας, η προεκλαμψία συνιστά μία σοβαρή επιπλοκή της κύησης, η οποία σχετίζεται με υψηλούς δείκτες νοσηρότητας και θνησιμότητας τόσο αναφορικά με τη μητέρα όσο και το έμβρυο. Επιπροσθέτως, τα διαθέσιμα ερευνητικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η συγκεκριμένη διαταραχή της κύησης σχετίζεται με την εμφάνιση μακροπρόθεσμων

προβλημάτων υγείας στη μετέπειτα ζωή της μητέρας και του παιδιού (Poon et al., 2019; Riise et al., 2017)

1.7.1 Επιπτώσεις για τη μητέρα

Η συνηθέστερη αιτία θανάτου των γυναικών που αναπτύσσουν προεκλαμψία είναι η ενδοκρανιακή αιμορραγία (Beck & Menezes, 1981), ενώ άλλες σοβαρές επιπλοκές που σχετίζονται με τη συγκεκριμένη διαταραχή και θέτουν σε κίνδυνο τη ζωή της μητέρας περιλαμβάνουν την αποκόλληση του πλακούντα, το σύνδρομο HELLP, το οξύ πνευμονικό οίδημα, το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας και την οξεία νεφρική ανεπάρκεια (Zhang, Meikle & Trumble, 2003). Σημειώνεται πως σύμφωνα με τα διαθέσιμα ερευνητικά δεδομένα, οι μεγαλύτεροι κίνδυνοι για την υγεία της μητέρας, τόσο σε βραχυπρόθεσμο όσο και σε μακροπρόθεσμο επίπεδο, σχετίζονται με την πρόωμη ανάπτυξη της προεκλαμψίας (McDonald et al., 2008).

Επιπλέον, σχετικές έρευνες υποδεικνύουν ότι οι γυναίκες που δεν αναπτύσσουν προεκλαμψία κατά τη διάρκεια της κύησης διατρέχουν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου στο μέλλον σε σύγκριση με το γενικό γυναικείο πληθυσμό. Αντιστοίχως, οι γυναίκες που αναπτύσσουν προεκλαμψία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους διατρέχουν παρόμοιο κίνδυνο μελλοντικής ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου με τις γυναίκες με άγνωστο ιστορικό εγκυμοσύνης. Με βάση τα παραπάνω, προκύπτει πως παρόλο που η εμφάνιση προεκλαμψίας δεν αποτελεί γενεσιουργό αιτία μίας πιθανής μελλοντικής καρδιαγγειακής νόσου, ωστόσο η εγκυμοσύνη συνιστά μία εξαιρετική δοκιμασία για τον εντοπισμό υποκείμενων προδιαθεσιακών παραγόντων που αυξάνουν την πιθανότητα μελλοντικής πρόκλησης αθηροσκλήρωσης και καρδιαγγειακής νόσου (Chesley, Annitto, & Cosgrove, 1976). Οι προαναφερθέντες παράγοντες περιλαμβάνουν (Chesley, Annitto & Cosgrove, 1976; Garovic & Hayman, 2007; Craici, Wagner & Garovic, 2008):

- Παχυσαρκία
- Αντίσταση στην ινσουλίνη
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Υποκείμενη υπέρταση
- Δυσλιπιδαιμία

Επιπροσθέτως, οι γυναίκες που αναπτύσσουν προεκλαμψία στην κύηση διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης μικρολευκωματινουρίας, η οποία συνιστά ένα σαφή δείκτη νεφρικής δυσλειτουργίας, σε διάστημα 3-5 ετών μετά τον τοκετό, σε σχέση με τις γυναίκες που έχουν φυσιολογική αρτηριακή πίεση (McDonald et al., 2010). Το προαναφερθέν εύρημα έχει επιβεβαιωθεί και από μία προοπτική μελέτη κοορτής, η οποία διαπίστωσε μία ισχυρή συσχέτιση μεταξύ ανάπτυξης προεκλαμψίας στην κύηση και της μελλοντικής ανάπτυξης νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (Vikse et al., 2008).

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω, συνάγεται πως οι γυναίκες που αναπτύσσουν προεκλαμψία κατά τη διάρκεια της κύησης πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με την ένταξή τους σε ομάδα υψηλού κινδύνου σχετικά με τη μελλοντική ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου (Brown et al., 2013; Mc Donald et al., 2008), μεταβολικού συνδρόμου (Callaway et al., 2007; Carr et al., 2009) και χρόνιας ή τελικού σταδίου νεφρικής νόσου (Vikse et al., 2008). Το κατά πόσο η υιοθέτηση ενός περισσότερο υγιεινού τρόπου ζωής και η συχνή παρακολούθηση για τον εντοπισμό ενδείξεων μεταβολικών συνδρόμων μετά τον τοκετό, σε γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας, μπορούν να επιφέρουν βελτιωμένα κλινικά αποτελέσματα, δεν έχει ακόμα πλήρως αποσαφηνιστεί (Carty, Delles, Dominiczak, 2010).

1.7.2 Επιπτώσεις για το παιδί

Πέραν των σημαντικών κινδύνων που συνεπάγεται για την υγεία της μητέρας, η επιπλοκή της προεκλαμψίας σχετίζεται με ποικίλες βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες περιγεννητικές και νεογνικές παθολογικές καταστάσεις, ενώ μπορεί να προκαλέσει ακόμα και το θάνατο του παιδιού. Οι βασικότερες επιπλοκές που σχετίζονται με την ανάπτυξη προεκλαμψίας, ιδιαίτερα στην περίπτωση πρώιμης ανάπτυξης της διαταραχής, αφορούν το βάρος γέννησης και την ηλικία κύησης κατά τον τοκετό.

Η προεκλαμψία, κατά κανόνα, συνεπάγεται βλάβες στον πλακούντα, ενώ ύπαρξη υποκείμενων αγγειακών εκδηλώσεων, οξειδωτικού στρες και βλάβης του ενδοθηλίου, συχνά προκαλούν περιορισμό της ανάπτυξης του εμβρύου με υποκείμενη υποξία και οξέωση. Επιπροσθέτως, σύμφωνα με τα αποτελέσματα μίας σχετικής πολυκεντρικής

προοπτικής μελέτης, η προεκλαμψία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για μικρό βάρος κατά τον τοκετό (Yu et al., 2008).

Επιπροσθέτως, έχει διαπιστωθεί αυξημένη δυσφορία του εμβρύου πριν ή/και κατά τη διάρκεια του τοκετού ως συνέπεια της υποκείμενης υποξίας και της μεγάλης συχνότητας περιορισμένης ανάπτυξης του εμβρύου και των συνεπαγόμενων περιορισμένων εμβρυικών αποθεμάτων για να αντέξει το άγχος του τοκετού. Το συμπέρασμα αυτό αποδεικνύεται από τα υψηλά επίπεδα ερυθροποιητίνης και εμπύρηνων ερυθρών αιμοσφαιρίων, τα οποία συνιστούν δείκτες χρόνιας υποξίας και τα οποία καταγράφηκαν στο αίμα του ομφάλιου λώρου των νεογνών των οποίων οι μητέρες είχαν αναπτύξει προεκλαμψία (Teramo et al., 2004; Aali et al., 2007).

Η πλέον σοβαρή απειλή που θέτει η προεκλαμψία στο έμβρυο σχετίζεται με τον ενδομήτριο εμβρυικό θάνατο (Intrauterine Fetal Death- IUFD) ενώ ο κίνδυνος πρόκλησης της συγκεκριμένης επιπλοκής αποτελεί συνάρτηση πολλών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της καταγωγής της μητέρας, της σοβαρότητας της προεκλαμψίας και της ύπαρξης υποκείμενων νοσημάτων (Yukesoy et al., 2005). Πιο αναλυτικά, σύμφωνα με τα διαθέσιμα ερευνητικά δεδομένα, οι γυναίκες που αναπτύσσουν προεκλαμψία σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος διατρέχουν τρεις φορές υψηλότερο κίνδυνο να έρθουν αντιμέτωπες με το θάνατο του βρέφους από τις γυναίκες που προέρχονται από χώρες υψηλού εισοδήματος (Duley, 2009). Επιπλέον, οι υποκείμενες αιτίες ενδομήτριο βρεφικού θανάτου που έχουν συσχετισθεί με την προεκλαμψία περιλαμβάνουν οξεία και χρόνια υποξία, ανεπάρκεια ή αποκόλληση του πλακούντα, περιορισμένη ενδομήτρια ανάπτυξη του εμβρύου (Poon et al., 2019).

Δεδομένου ότι ο τοκετός συνιστά τη μοναδική θεραπεία για την προεκλαμψία, τα βρέφη των γυναικών που αναπτύσσουν τη συγκεκριμένη διαταραχή διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο πρόωρης γέννησης, με τον κίνδυνο αυτό να αυξάνεται ακόμα περισσότερο σε περιπτώσεις πρόωμης ή σοβαρής προεκλαμψίας. Υπολογίζεται ότι περίπου το ¼ των περιστατικών προεκλαμψίας καταλήγουν σε τοκετό πριν την ολοκλήρωση 37 εβδομάδων κύησης, καθώς και ότι η προεκλαμψία αποτελεί τη βασικότερη ένδειξη που προκρίνει ιατρογενή πρόωρο τοκετό (Moutquin, 2003; Pekis, Reddy & Roberts, 2007). Σημειώνεται πως ως έμμεσες επιπτώσεις της προεκλαμψίας μπορούν να θεωρηθούν και οι αυξημένοι κίνδυνοι που αντιμετωπίζουν τα βρέφη που

γεννιούνται πρόωρα, οι οποίοι σχετίζονται με αυξημένη νεογνική θνησιμότητα και νοσηρότητα. Τα συχνότερα ζητήματα υγείας που αντιμετωπίζουν αυτά τα βρέφη, σε μεγαλύτερη συχνότητα από τα τελειόμηνα βρέφη, περιλαμβάνουν τη νεκρωτική εντεροκολίτιδα, την αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας, τη βρογχοπνευμονική δυσπλασία, την ενδοκοιλιακή αιμορραγία και τις νευροαναπτυξιακές διαταραχές, σε σύγκριση με τα τελειόμηνα βρέφη. Σημειώνεται πως ο κίνδυνος ανάπτυξης των προαναφερθέντων προβλημάτων υγείας μειώνεται όσο αυξάνεται η ηλικία κατά τον τοκετό (Poorn et al., 2019).

Πέραν των βραχυπρόθεσμων επιπτώσεων της προεκλαμψίας στ βρέφος, τα αποτελέσματα σχετικών ερευνών της διεθνούς βιβλιογραφίας έχουν δείξει πως η εν λόγω επιπλοκή της κύησης μπορεί να έχει σημαντική επίδραση στη νευροαναπτυξιακή ανάπτυξη του παιδιού κατά την προσχολική και σχολική ηλικία. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα μίας τέτοιας μελέτης αποτελεί η έρευνα *Epicure*, η οποία είχε ως δείγμα το σύνολο των παιδιών που γεννήθηκαν στην Αγγλία πριν τη συμπλήρωση 26 εβδομάδων κύησης σε ένα πενταετές διάστημα. Τα αποτελέσματα της εν λόγω έρευνας έδειξαν ότι πως το 6% των εξεταζόμενων παιδιών ανέπτυξε εγκεφαλική παράλυση ενώ το 41% συγκέντρωσε βαθμολογία κάτω του μέσου όρου της τάξης σε ένα τεστ IQ (Marlow et al., 2005). Επιπλέον, σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξε και μία αντίστοιχη έρευνα που διεξήχθη στη Βρετανική Κολομβία με δείγμα 341 παιδιά που είχαν γεννηθεί μεταξύ της 22ας και της 25^{ης} εβδομάδας κύησης. Το 20% των συμμετεχόντων υπέφερε από μέτρια αναπηρία, δηλαδή εγκεφαλική παράλυση ή IQ που υπολείπεται δύο μονάδες τυπικής απόκλισης κάτω του μέσου όρου, ή νευροαισθητήρια απώλεια ακοής που διορθώνεται με βοηθήματα ή οπτική αναπηρία χειρότερη από 20/70. Επιπλέον, το 10% των συμμετεχόντων αντιμετώπιζε σοβαρή αναπηρία, δηλαδή μη περιπατητική εγκεφαλική παράλυση, IQ που υπολείπεται τουλάχιστον 3 μονάδες τυπικής απόκλισης του μέσου όρου των συνομηλίκων, απώλεια ακοής που δε διορθώνεται με βοηθήματα ή τύφλωση (Khasu et al., 2009).

Τέλος, η προεκλαμψία κατά την κύηση είναι δυνατό να επηρεάσει ακόμα και την ενήλικη ζωή των παιδιών. Πιο αναλυτικά, σύμφωνα με τους Osmond & Barker (Osmond & Barker, 2000), η μη ύπαρξη βέλτιστων συνθηκών εντός της μήτρας, όπως η απουσία βέλτιστης παροχής θρεπτικών συστατικών, ως συνέπεια της ανεπάρκειας του πλακουντα, αυξάνει τον κίνδυνο για το παιδί αναφορικά μία μελλοντική

ανάπτυξη παθολογικών καταστάσεων, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη, ο σακχαρώδης διαβήτης, η στεφανιαία νόσος και η υπέρταση.

1.8 Πρόληψη προεκλαμψίας στο πρώτο τρίμηνο της κύησης μέσω προσυμπτωματικού ελέγχου

1.8.1 Υφιστάμενες μέθοδοι προσυμπτωματικού ελέγχου

Θεμελιώδες στοιχείο της υφιστάμενης προσέγγισης αποτελεί ο προσδιορισμός των προδιαθεσιακών παραγόντων της μητέρας με βάση τα δημογραφικά της χαρακτηριστικά και το ιατρικό της ιστορικό (Magee et al., 2014; Lowe et al., 2015; Bibbins- Domingo et al., 2017). Σταδιακά έχουν αναπτυχθεί δύο βασικά συστήματα κατευθυντήριων οδηγιών. Αρχικά, οι κατευθυντήριες οδηγίες που έχει θεσπίσει το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας και Κλινικής Αριστείας, αναφέρουν πως βασικά κριτήρια που κατατάσσουν μία γυναίκα στην ομάδα υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη προεκλαμψίας είναι (Roop et al., 2019):

- Η ύπαρξη ενός τουλάχιστον παράγοντα υψηλού κινδύνου: ανάπτυξη υπερτασικής νόσου σε προηγούμενη κύηση, χρόνια υπέρταση, χρόνια νεφρική νόσο, σακχαρώδη διαβήτη ή κάποιο αυτοάνοσο νόσημα
- Η ύπαρξη τουλάχιστον δύο παραγόντων μέτριου κινδύνου: πρώτη κύηση, ηλικία ίση ή μεγαλύτερη των 40 ετών, ΔΜΣ ίσο ή μεγαλύτερο των 35 kg/m, οικογενειακό ιστορικό προεκλαμψίας ή διάστημα από την προηγούμενη ξύση μεγαλύτερο των δέκα (10) ετών.

Από την άλλη πλευρά, το Αμερικάνικο Κολέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων (American College of Obstetricians and Gynecologists- ACOG) έχει εκδώσει συστάσεις οι οποίες αφορούν τη λήψη, εκ μέρους των γυναικών που διαθέτουν ιστορικό πρώιμης έναρξης προεκλαμψίας και πρόωρου τοκετού (πριν την 34^η εβδομάδα κύησης) ή ιστορικού προηγούμενων κυήσεων με ανάπτυξη προεκλαμψίας, μίας μικρής δόσης ασπιρίνης σε καθημερινή βάση από το τέλος του πρώτου τριμήνου της κύησης (ACOG Committee Opinion No. 743). Παρόμοιες συστάσεις έχει εκδώσει και η Ειδική Ομάδα Προληπτικών Υπηρεσιών των ΗΠΑ, με τη διαφορά ότι σε αυτή

συμπεριλαμβάνεται μία ευρύτερη λίστα ενδείξεων για τη χρήση χαμηλής καθημερινής δόσης ασπιρίνης (LeFevre, 2014). Η τελευταία έκδοση των συστάσεων αυτών έχουν πλέον λάβει έγκριση από μία σειρά επίσημους θεσμούς, συμπεριλαμβανομένης της ACOG, της Εταιρείας Μητρικής- Εμβρυϊκής Ιατρικής και της Αμερικανικής Ένωσης Διαβήτη (American Diabetes Association, 2018).

Και οι δύο προαναφερθείσες προσεγγίσεις του προσυμπτωματικού ελέγχου για ανάπτυξη προεκλαμψίας, αντιλαμβάνονται τον κάθε προδιαθεσιακό παράγοντα ως διακριτή εξέταση προσυμπτωματικού ελέγχου. Ωστόσο, παρά το γεγονός ότι ο εντοπισμός των προδιαθεσιακών παραγόντων της μητέρας για ανάπτυξη προεκλαμψίας συνιστά μία χρήσιμη κλινική πρακτική, δε θεωρείται ότι δίνει επαρκή αποτελέσματα (Wallenburg, 2001). Πιο αναλυτικά, το ποσοστό ανίχνευσης της διαταραχής της προεκλαμψίας με τη διενέργεια προσυμπτωματικού ελέγχου με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της NICE ανέρχεται σε 39% για πρόιμη προεκλαμψία και 34% για όψιμη προεκλαμψία, ενώ το ποσοστό ψευδώς θετικού αποτελέσματος ανέρχεται σε 10,3%. Από την άλλη πλευρά, τα αντίστοιχα ποσοστά ανίχνευσης προεκλαμψίας με τη διενέργεια προσυμπτωματικού ελέγχου με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ειδικής Ομάδας Προληπτικών Υπηρεσιών των ΗΠΑ ανέρχεται σε 90% και 89%, με το ποσοστό των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων να ανέρχεται σε 64,3% (O' Gorman et al., 2017).

1.8.2 Προσυμπτωματικός έλεγχος με τη χρήση βιοδεικτών

Η συγκεκριμένη μέθοδος προσυμπτωματικού ελέγχου για την ανάπτυξη προεκλαμψίας δίνει τη δυνατότητα συνδυαστικής αξιολόγησης των επιμέρους ειδικών προδιαθεσιακών παραγόντων του ατόμου (δημογραφικά χαρακτηριστικά και ιατρικό ιστορικό) και των αποτελεσμάτων διαφόρων βιοφυσικών και βιοχημικών ελέγχων μέσω της εφαρμογής του θεωρήματος Bayes. Η εν λόγω μέθοδος αναπτύχθηκε από το Fetal Medicine Foundation (FMF), ενώ τα ποσοστά της αναφορικά με την ανίχνευση προεκλαμψίας ανέρχονται σε 75% για πρόιμη προεκλαμψία, σε 47% για όψιμη προεκλαμψία, ενώ το ποσοστό των ψευδώς θετικών υπολογίζεται σε 10% (O' Gorman et al., 2016). Όπως προκύπτει από τα διαθέσιμα ερευνητικά δεδομένα, διακρίνονται τέσσερις (4) βασικοί βιοδείκτες κατά το διάστημα μεταξύ 11^{ης} και 13^{ης} εβδομάδας της κύησης, που μπορούν, δυνητικά, να προσφέρουν χρήσιμα στοιχεία για τον κίνδυνο προεκλαμψίας:

- Μέση αρτηριακή πίεση (MAP)
- Δείκτης παλμικής αρτηρίας της μήτρας (UTPI)
- Σχετιζόμενη με την εγκυμοσύνη πρωτεΐνη πλάσματος Α (PAPP-A)
- Ορός αυξητικού παράγοντα του πλακούντα(PLGF)

Η αποτελεσματικότητα της συγκεκριμένης μέθοδος προσυμπτωματικού ελέγχου, και το πλεονέκτημά της έναντι της απλής αξιολόγησης των προδιαθεσιακών παραγόντων της μητέρας, έχει αξιολογηθεί μέσα από ποικίλες έρευνες με θετικά αποτελέσματα ενώ, σταδιακά, αρχίζει να εφαρμόζεται και σε μη ευρωπαϊκά κράτη (Park et al., 2013; Oliveira et al., 2014; Lobo et al., 2019; Rocha et al., 2017).

1.8.3 Κατευθυντήριες οδηγίες της Διεθνούς Ομοσπονδίας Γυναικολογίας και Μαιευτικής (International Federation of Gynecology and Obstetrics- FIGO)

Οι συστάσεις της Διεθνούς Ομοσπονδίας Γυναικολογίας και Μαιευτικής (FIGO) σχετικά με τον προσυμπτωματικό έλεγχο για προεκλαμψία περιλαμβάνουν τις ακόλουθες εξετάσεις:

A. Μητρικά χαρακτηριστικά και ιατρικό ιστορικό

Τα στοιχεία που πρέπει να αξιολογούνται στα πλαίσια λήψης ενός πλήρους και ακριβούς ιστορικού της γυναίκας περιλαμβάνουν:

- Ηλικία μητέρας
- Βάρος μητέρας
- Ύψος μητέρας
- Εθνικότητα μητέρας
- Ιστορικό παλαιότερων κυήσεων
- Διάστημα που έχει παρέλθει από τη γέννηση του τελευταίου παιδιού
- Ηλικία και βάρος κατά τον τοκετό για προηγούμενες κυήσεις μεγαλύτερες των 24 εβδομάδων
- Οικογενειακό ιστορικό προεκλαμψίας
- Μέθοδος σύλληψης

- Κάπνισμα
- Ιστορικό χρόνιας υπέρτασης
- Ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, τύπου 1 ή 2 και πρόσληψης ινσουλίνης
- Ιστορικό συστηματικού ερυθματώδους λύκου ή αντιφωσολιπιδικού συνδρόμου

Κεφάλαιο 2

Μεθοδολογία

2.1 Σημασία της έρευνας

Η προεκλαμψία συνιστά ένα συχνό πρόβλημα στην εγκυμοσύνη, το οποίο μπορεί να δημιουργήσει σημαντικές επιπλοκές στην εξέλιξη της κύησης και, ως εκ τούτου, αποτελεί ένα δημοφιλές αντικείμενο μελέτης από την επιστημονική κοινότητα. Ωστόσο, μέσα από την αναζήτηση που διεξήχθη στην ελληνική και διεθνή βιβλιογραφία, δεν κατέστη δυνατό να εντοπιστεί κάποια μελέτη, η οποία να υιοθετεί τη μεθοδολογία της συστηματικής ανασκόπησης και μετα- ανάλυσης, η οποία να εστιάζει στην πρόληψη της εν λόγω νόσου κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Το κενό αυτό στη βιβλιογραφία επιχειρεί να καλύψει η παρούσα εργασία.

Πιο αναλυτικά, στα πλαίσια της παρούσας εργασίας εφαρμόστηκε ένα πρωτόκολλο συστηματικής ανασκόπησης για την αναζήτηση όλων των πρόσφατων μελετών της διεθνούς βιβλιογραφίας, οι οποίες μελετούν τις μεθόδους πρόληψης της προεκλαμψίας, σε γυναίκες που διανύουν το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης τους και, στη συνέχεια, επιδιώχθηκε η διατύπωση ενός συγκεντρωτικού συμπεράσματος μέσω της σύνθεσης των αποτελεσμάτων τους.

Η συστηματική μελέτη της πρόληψης της προεκλαμψίας στο πρώτο τρίμηνο της κύησης και η εξαγωγή συμπερασμάτων έχει τεράστια σημασία, δεδομένου ότι ο έγκαιρος εντοπισμός των γυναικών που αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της εν λόγω διαταραχής, δίνει τη δυνατότητα άμεσης παρέμβασης των ιατρών με στόχο την αποτελεσματικότερη διαχείρισή της και την επίτευξη βελτιωμένων αποτελεσμάτων για την υγεία τόσο των γυναικών όσο και των εμβρύων. Συνεπώς, η παρούσα εργασία συνιστά μία εξαιρετικά χρήσιμη προσθήκη στην υπάρχουσα βιβλιογραφία και δίνει το έναυσμα για τη διεξαγωγή και άλλων αντίστοιχων μελετών στο εγγύς μέλλον που θα επιτρέψουν μία καλύτερη κατανόηση και εμφάνιση της εν λόγω διαταραχής κύησης. .

2.2 Σκοπός και επιμέρους στόχοι

Σκοπό της παρούσας εργασίας αποτελεί η συστηματική ανασκόπηση της πρόσφατης ελληνικής και διεθνούς βιβλιογραφίας αναφορικά με τους αποτελεσματικότερους τρόπους πρόληψης της προεκλαμψίας σε γυναίκες που διανύουν το πρώτο τρίμηνο κύησης με βάση τα διαθέσιμα ερευνητικά δεδομένα.

Οι επιμέρους στόχοι που τίθενται στα πλαίσια της παρούσας μελέτης είναι:

- Η αξιολόγηση των υφιστάμενων μελετών που διερευνούν τους τρόπους πρόληψης της ανάπτυξης προεκλαμψίας σε γυναίκες που διανύουν το πρώτο τρίμηνο κύησης
- Προσδιορισμός του πλέον αποτελεσματικού πρωτοκόλλου προσυμπτωματικού ελέγχου πρώτου τριμήνου για την πρόγνωση της πρώιμης, πρόωρης και όψιμης προεκλαμψίας
- Προσδιορισμός των παραγόντες που η αξιολόγηση τους αποδίδει τα καλύτερα προγνωστικά αποτελέσματα στα πλαίσια του προσυμπτωματικού ελέγχου πρώτου τριμήνου για τον κίνδυνο ανάπτυξης προεκλαμψίας

2.3 Μεθοδολογία της έρευνας

2.3.1 Ορισμός συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης

Με τον όρο συστηματική ανασκόπηση περιγράφεται το είδος μελέτης που αφορά τη συστηματική αναζήτηση σε έγκυρες επιστημονικές βάσεις δεδομένων, μέσω της εφαρμογής ενός αυστηρού ερευνητικού πρωτοκόλλου (Uman, 2011) για τον εντοπισμό των μελετών που ανταποκρίνονται στο ερευνητικό αντικείμενο της μελέτης και πληρούν κάποια συγκεκριμένα κριτήρια που έχουν τεθεί.

Πιο αναλυτικά, στόχο μίας συστηματικής ανασκόπησης αποτελεί ο εντοπισμός, η αξιολόγηση και επιλογή των πλέον έγκυρων μελετών (Γαλάνη, 2006) από τη διεθνή βιβλιογραφία προκειμένου να επιτευχθεί η αποσαφήνιση ζητημάτων για τα οποία υπάρχουν αντικρουόμενα ερευνητικά δεδομένα και ο εμπλουτισμός της διαθέσιμης επιστημονικής γνώσης (Καράσσα, 2006).

Η συστηματική ανασκόπηση θεωρείται πως αποτελεί μία περισσότερο έγκυρη μέθοδο σε σχέση με την αφηγηματική ανασκόπηση (Γαλάνης, 2009). Πιο αναλυτικά, στα βασικότερα πλεονεκτήματα της εν λόγω ερευνητικής μεθόδου συγκαταλέγονται η υψηλή ποιότητα αναζήτησης βιβλιογραφικών δεδομένων, ο σημαντικός περιορισμός της μεροληψίας και των σφαλμάτων κατά την αναζήτηση αυτών, η δυνατότητα σύνθεσης δεδομένων και ο εντοπισμός ενδεχόμενων κενών στην υπάρχουσα επιστημονική γνώση (Vrontis & Christofi, 2019). Βασικά βήματα για τη διεξαγωγή μίας έγκυρης συστηματικής ανασκόπησης αποτελεί η σαφής διατύπωση των ερευνητικών ερωτημάτων και των κριτηρίων εισαγωγής και αποκλεισμού μελετών, η συστηματική αναζήτηση της βιβλιογραφίας που ανταποκρίνεται στο εξεταζόμενο ζήτημα και η αξιολόγηση της ποιότητας των ερευνητικών δεδομένων των επιλεγμένων μελετών, αναφορικά με τη μεθοδολογική τους ποιότητα (Γαλάνης, 2009; Πατελάρου & Μπροκαλάκη, 2010).

Από την άλλη πλευρά, η έννοια της μετα-ανάλυσης χρησιμοποιείται για την περιγραφή μίας μαθηματικής διαδικασίας που στοχεύει στο στατιστικό συσχετισμό των αποτελεσμάτων των ερευνών που έχουν ενταχθεί στη συστηματική ανασκόπηση λόγω της πλήρωσης των τεθέντων κριτηρίων εισαγωγής (Γαλάνης, 2009). Η συγκεκριμένη μεθοδολογία βρίσκει ευρεία εφαρμογή στον τομέα της Ιατρικής και, σε συνδυασμό με μία καλά σχεδιασμένη συστηματική ανασκόπηση, παρέχει τη δυνατότητα διατύπωσης συμπερασμάτων υψηλής αξιοπιστίας (Γαλάνης, 2008).

2.3.2 Στρατηγική αναζήτησης

Στα πλαίσια της παρούσας μελέτης εφαρμόστηκε η μέθοδος της συστηματικής ανασκόπησης της ελληνικής και ξένης βιβλιογραφίας, η οποία έχει δημοσιευθεί κατά τη διάρκεια της τελευταίας πενταετίας με στόχο να εντοπιστούν τα πλέον πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα αναφορικά με το εξεταζόμενο θέμα. Η αναζήτηση των ερευνών που εντάχθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση έγινε στις επιστημονικές βάσεις δεδομένων PubMed και Google Scholar με την εφαρμογή κατάλληλων λέξεων-κλειδιών στην ελληνική και αγγλική γλώσσα

Πιο αναλυτικά, οι λέξεις- κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν είναι:

- προεκλαμψία/ preeclampsia,
- πρώτο τρίμηνο κύησης/ first trimester of gestation,
- screening,
- πρόληψη/ prevention

Επιπλέον, έγινε αναζήτηση και με φράσεις που προκύπτουν από το συνδυασμό των παραπάνω λέξεων:

- προεκλαμψία στο πρώτο τρίμηνο κύησης/ preeclampsia during 1st trimester of gestation
- πρόληψη προεκλαμψίας/ prevention of preeclampsia
- screening στο πρώτο τρίμηνο για πρόληψη προεκλαμψίας/ screening during first trimester of gestation for prevention of preeclampsia

2.3.3 Κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού μελετών

Κριτήρια εισαγωγής μελετών

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν όλες οι μελέτες που αναφέρονται στην πρόληψη της προεκλαμψίας κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης και είναι δημοσιευμένες στις επιλεγμένες επιστημονικές βάσεις δεδομένων κατά τη διάρκεια των τελευταίων πέντε (5) ετών. Επιπλέον, ως γλώσσες δημοσίευσης επιλέχθηκαν η Ελληνική και η Αγγλική, ενώ επιλέχθηκαν μελέτες που παρείχαν πρωτογενή ερευνητικά δεδομένα.

Κριτήρια εισαγωγής μελετών
Αναφορά σε εξετάσεις για πρόληψη προεκλαμψίας στο πρώτο τρίμηνο κύησης
Έτος δημοσίευσης: 2018-2022
Γλώσσα δημοσίευσης: Ελληνικά, Αγγλικά
Παροχή πρωτογενών δεδομένων

Κριτήρια αποκλεισμού μελετών

Από την άλλη πλευρά, από την παρούσα συστηματική ανασκόπηση αποκλείστηκαν όλες οι μελέτες που είναι δημοσιευμένες πριν από το 2018, σε γλώσσα πέραν της

ελληνικής και της αγγλικής. Επιπροσθέτως, δεν συμπεριλήφθηκαν μελέτες που δεν παρείχαν πρωτογενή ερευνητικά δεδομένα καθώς και μελέτες που δεν αναφέρονταν αποκλειστικά σε γυναίκες που διανύουν το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Τέλος, από την ανασκόπηση αποκλείστηκαν μελέτες των οποίων το πλήρες κείμενο δεν ήταν διαθέσιμο.

Κριτήρια αποκλεισμού μελετών
Έτος δημοσίευσης: Πριν το 2018
Γλώσσα δημοσίευσης: Πέραν της Αγγλικής και Ελληνικής
Μη παροχή πρωτογενών δεδομένων
Αναφορά σε γυναίκες που δε διανύουν το πρώτο τρίμηνο κύησης
Μη διαθεσιμότητα του πλήρους κειμένου

2.4 Μετα- ανάλυση

2.4.1 Μοντέλο σταθερών και τυχαίων επιδράσεων

Διακρίνονται δύο βασικά μοντέλα που εφαρμόζονται στα πλαίσια μίας μετα-ανάλυσης με βάση την προσέγγιση της στατιστικής ετερογένειας των ανασκοπούμενων μελετών. Τα δύο αυτά μοντέλα δομούνται με βάση διαφορετικές υποθέσεις, ωστόσο, σε πολλές περιπτώσεις καταλήγουν σε παρεμφερή αποτελέσματα με αποτέλεσμα οι μεταξύ τους διαφορές να είναι δυσδιάκριτες (Hedges & Veneva, 1998).

Αρχικά, το μοντέλο σταθερών επιδράσεων (Fixed-effect model) βρίσκει ευρεία εφαρμογή σε μετα- αναλύσεις που διεξάγονται στον τομέα της Ψυχολογίας (Schmidt & Hayes, 2009). Βασική υπόθεση του εν λόγω μοντέλου αποτελεί η αποδοχή του κοινού μεγέθους επίδρασης των ανασκοπούμενων μελετών και η επεξήγηση των ενδεχόμενων διαφορών στην ύπαρξη σφαλμάτων στη διαδικασία δειγματοληψίας (Chaimani, Mavridis, & Salanti, 2014). Επιπλέον, στα πλαίσια του μοντέλου

σταθερών επιδράσεων, η επιρροή της κάθε μελέτης στην έκβαση και το μέγεθος του αποτελέσματος συσχετίζεται θετικά με το μέγεθος του δείγματος της μελέτης. Το μοντέλο σταθερών επιδράσεων θεωρείται ως το πλέον κατάλληλο σε περιπτώσεις όπου τα αποτελέσματα των ανασκοπούμενων μελετών δεν παρουσιάζουν σημαντική ετερογένεια, χωρίς, ωστόσο, αυτό να είναι απολύτως δεσμευτικό (Hedges & Vevea, 1998).

Από την άλλη πλευρά, το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων (Random-effect model) εφαρμόζεται εάν οι μελέτες που έχουν συμπεριληφθεί στη συστηματική ανασκόπηση έχουν σημαντικές ενδείξεις ετερογένειας όσον αφορά τα αποτελέσματα που παρέχουν. Στα πλαίσια του εν λόγω μοντέλου, το βάρος της επίδρασης κάθε μελέτης ισούται με το αντίστροφο της διακύμανσης του μεγέθους του αποτελέσματος, σε συνδυασμό με την επίδραση ενός όρου που αντανάκλα την ετερογένεια (Nikolakopoulou, Mavridis & Salanti, 2014).

Στα πλαίσια της παρούσας μετα- ανάλυσης προκρίθηκε η υιοθέτηση του μοντέλου σταθερών επιδράσεων, δεδομένου ότι τα αποτελέσματα των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δε χαρακτηρίζονται από ιδιαίτερη ετερογένεια.

2.4.2 Στατιστική ετερογένεια μελετών (Statistical heterogeneity)

Η ποιότητα των αποτελεσμάτων της μετα- ανάλυσης, με όρους εγκυρότητας και αξιοπιστίας, συνιστά άμεση συνάρτηση του βαθμού ομοιογένειας στη μεθοδολογία που έχει υιοθετηθεί στα πλαίσια των ανασκοπούμενων μελετών (Πατελάρου & Μπροκαλάκη, 2010).

Η έννοια της στατιστικής ετερογένειας περιγράφει το βαθμό στον οποίο διαφέρουν οι παράμετροι που εμπλέκονται στη μεθοδολογική προσέγγιση των ανασκοπούμενων μελετών (Πατελάρου & Μπροκαλάκη, 2010). Η στατιστική ετερογένεια είναι άμεσα συνυφασμένη με άλλους δύο τύπους ετερογένειας (κλινική και μεθοδολογική ετερογένεια) και αντιπροσωπεύει μία διακύμανση των αποτελεσμάτων που υπερβαίνει την αναμενόμενη (Israel & Richter, 2011).

2.4.2.1 Έλεγχος I^2

Με στόχο τον προσδιορισμό του βαθμού στατιστικής ετερογένειας εφαρμόστηκε ο στατιστικός δείκτης ασυνέπειας I^2 . Ο βαθμός ετερογένειας των αποτελεσμάτων με την εφαρμογή του συγκεκριμένου δείκτη ερμηνεύεται ως εξής:

- 0-40%: Μη σημαντική ετερογένεια
- 30-60%: Μέτριος βαθμός ετερογένειας
- 50-90%: Ουσιαστική ετερογένεια
- 75-100% : Σημαντική ετερογένεια

Για την οπτική παρουσίαση του δείκτη ασυνέπειας I^2 χρησιμοποιείται το διάγραμμα δάσους (forest plot), ενώ η σημασία της τιμής του αξιολογείται με βάση το μέγεθος και την κατεύθυνση των επιδράσεων, καθώς και την ισχύ των αποτελεσμάτων αναφορικά με την ετερογένεια (Higgins & Thompson, 2002).

2.4.3 Συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης (Publication bias)

Η έννοια του συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης (publication bias) αναφέρεται στο γεγονός ότι οι εμπειρικές έρευνες που καταλήγουν σε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα είναι περισσότερο πιθανό να λάβουν έγκριση δημοσίευσης συγκριτικά με εμπειρικές έρευνες οι οποίες καταλήγουν σε μη στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Το γεγονός αυτό έχει δύο βασικές συνέπειες. Από τη μία πλευρά, το σύνολο των δημοσιευμένων ερευνών πάνω σε μία συγκεκριμένη θεματική δε συνιστούν αντιπροσωπευτικό δείγμα του συνόλου των ερευνών που έχουν διεξαχθεί. Στην πραγματικότητα, υπολογίζεται πως μόνο το 5% των διεξαχθέντων μελετών βλέπουν το φως της δημοσιότητας (Πατελάρου & Μπροκαλάκη, 2010). Από την άλλη πλευρά, στις συστηματικές ανασκοπήσεις συμπεριλαμβάνονται, κατά κύριο λόγο, μελέτες με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, γεγονός που έχει σημαντική επίδραση στα αποτελέσματα των μετα- αναλύσεων (Okoli & Schabram, 2010).

Επιπροσθέτως, ορισμένες έρευνες χαρακτηρίζονται και από σφάλμα επιλεκτικής αναφοράς (selective reporting bias), το οποίο προκύπτει από την επιλεκτική συμπερίληψη των στατιστικών αποτελεσμάτων που χαρακτηρίζονται από στατιστική σημαντικότητα και όχι του συνόλου των αποτελεσμάτων (Πατελάρου & Μπροκαλάκη, 2010).

Για τη γραφική παρουσίαση των σφαλμάτων των μελετών που εντάσσονται σε μία μετα-ανάλυση δημιουργείται το γράφημα funnel plot, το οποίο συνιστά ένα διάγραμμα σκέδασης (scatterplot), στον οριζόντιο άξονα του οποίου μετράται η μέση τυπική διαφορά (standardized mean difference) ενώ στον κάθετο άξονα μετράται το τυπικό σφάλμα (standard error) (Πατελάρου & Μπροκαλάκη, 2010).

Κεφάλαιο 3

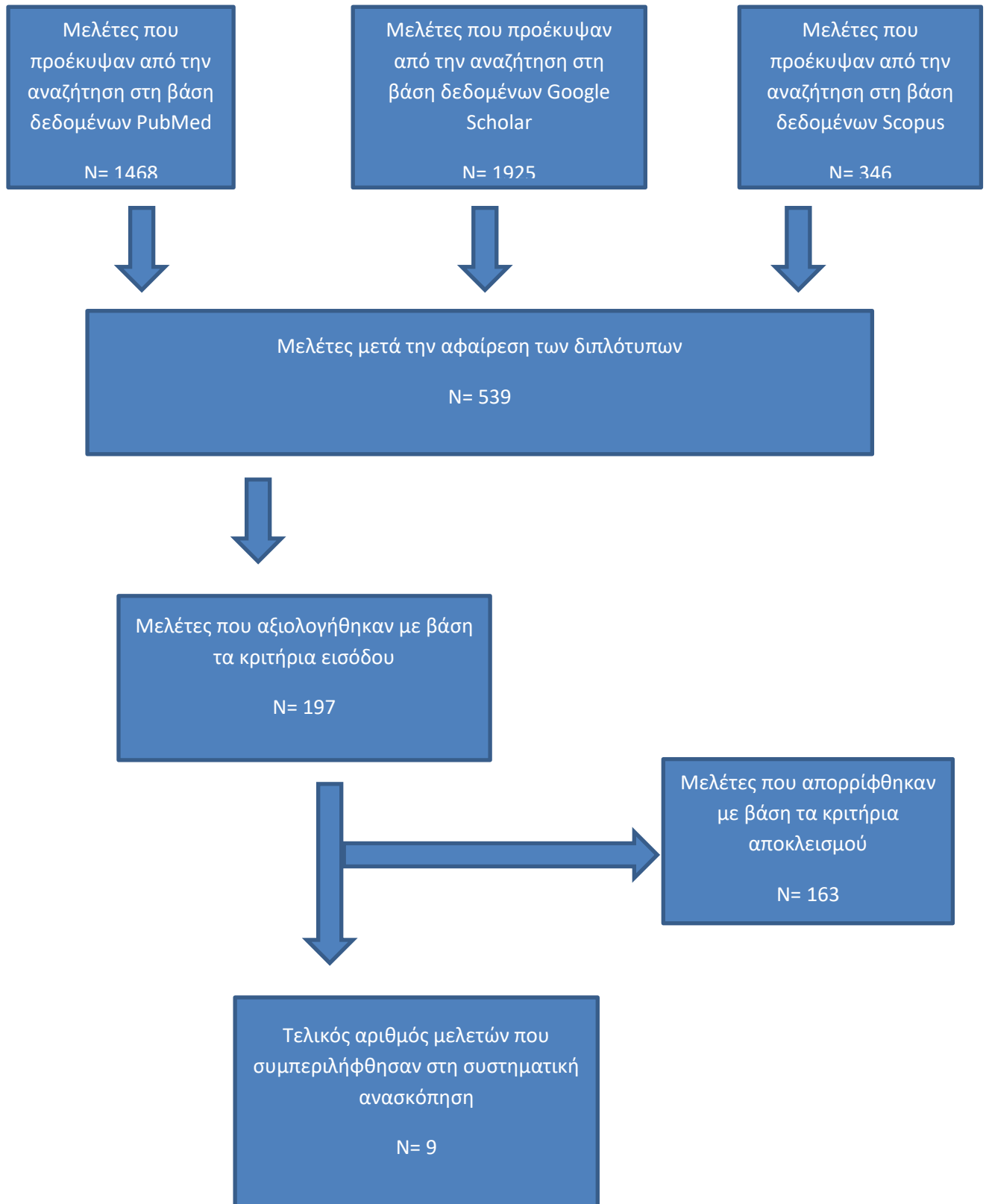
Αποτελέσματα

Μέσα από τη διαδικασία της συστηματικής ανασκόπησης της διεθνούς βιβλιογραφίας σε τρεις έγκυρες επιστημονικές βάσεις δεδομένων (PubMed, Google Scholar, Scopus) εντοπίστηκαν 3.739 μελέτες που αναφέρονται στον προγεννητικό έλεγχο για ανάπτυξη προεκλαμψίας στο πρώτο τρίμηνο της κύησης.

Κατόπιν, έγινε αξιολόγηση των εν λόγω μελετών με βάση τα κριτήρια εισόδου στην ανασκόπηση, όπως αυτά είχαν οριστεί στα πλαίσια της μεθοδολογίας, και προέκυψε ότι 87 από αυτές πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου ενώ, επιπλέον 21 μελέτες αποκλείστηκαν με βάση τα κριτήρια αποκλεισμού.

Τελικά, στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας εντάχθηκαν εννέα (9) μελέτες. Η γραφική απεικόνιση της διαδικασίας εντοπισμού και διαλογής των προς ανασκόπηση μελετών γίνεται μέσα από το ακόλουθο διάγραμμα ροής.

Διάγραμμα Ροής



3.1 Αποτελέσματα συστηματικής ανασκόπησης

Πίνακας 1: Πίνακας συνοπτικής παρουσίασης αποτελεσμάτων συστηματικής ανασκόπησης

Συγγραφείς	Έτος δημοσίευσης	Είδος μελέτης	Πληθυσμός-χαρακτηριστικά συμμετεχόντων	Ηλικία κύησης	Σκοπός	Βασικά αποτελέσματα
Wright et al.	2019	Προοπτικός μη παρεμβατικός προσυμπτωματικός έλεγχος προεκλαμψίας	61.174 γυναίκες σε μονήρη κύηση	11 ^η -13 ^η εβδομάδα	Αξιολόγηση αποτελεσματικότητας προσυμπτωματικού ελέγχου δύο σταδίων	Διενέργεια προσυμπτωματικού ελέγχου δύο σταδίων για μέρος του πληθυσμού είναι οικονομικά επωφελής
Wright et al.	2019	Τρεις προοπτικές μη παρεμβατικές, πολυκεντρικές μελέτες προσυμπτωματικού ελέγχου	Μελέτη ανάπτυξης μοντέλου :35.948 γυναίκες με μονή κύηση Μελέτες επικύρωσης: 8.775 και 16.451 έγκυες	11 ^η -13 ^η εβδομάδα	Αξιολόγηση προγνωστικής απόδοσης του μοντέλων προγνωστικών κινδύνων για προεκλαμψία	Υψηλή αποτελεσματικότητα και δυνατότητα αναπαραγωγής του μοντέλου ανταγωνιστικών κινδύνων για προεκλαμψία στο 1 ^ο τρίμηνο, εάν οι επιμέρους έλεγχοι γίνονται από εκπαιδευμένους επαγγελματίες.
Zumae ta et	2020	Μη παρεμβατική	60.875 γυναίκες	1 ^ο τρίμηνο κύησης	Αξιολόγηση πρόσθετης	Υψηλότερη προγνωστική

al.		κή μελέτη προσυμπτωματικού ελέγχου	με μονήρεις κυήσεις, εκ των οποίων το 2,9% ανέπτυξε προεκλαμψία		προγνωστικής αξίας των μεταβλητών PIGF και PAPP-A στον προσυμπτωματικό έλεγχο 1 ^{ου} τριμήνου	ή αξία του PIGF έναντι του PAPP-A. Η αντικατάσταση του PAPP-A από το PIGF οδηγεί σε υψηλότερο ποσοστό περιστατικών υψηλού κινδύνου
Tan et al.	2018	Τρεις προγενέστερες μη παρεμβατικές μελέτες προσυμπτωματικού ελέγχου	61.174 γυναίκες με μονήρη κύηση, εκ των οποίων το 2,9% ανέπτυξε προεκλαμψία	11 ^η -13 ^η εβδομάδα κύησης	Αξιολόγηση της απόδοσης του προσυμπτωματικού ελέγχου το 1 ^ο τρίμηνο με βάση μητρικούς παράγοντες και βιοδείκτες	Υψηλή αποτελεσματικότητα της συνδυαστικής μεθόδου προσυμπτωματικού ελέγχου στον εντοπισμό πρώιμης και πρόωρης προεκλαμψίας
Benko et al.	2021	Δύο προοπτικές μη παρεμβατικές πολυκεντρικές μελέτες	<ul style="list-style-type: none"> 3.938 γυναίκες με δίδυμη κύηση, εκ των οποίων το 8,6% ανέπτυξε προεκλαμψία 	11 ^η -13 ^η εβδομάδα κύησης	<ul style="list-style-type: none"> Επικύρωση μοντέλου για προσυμπτωματικό έλεγχο σε δίδυμες κυήσεις με βάση μητρικούς παράγοντες Σύγκριση 	<ul style="list-style-type: none"> Καταλληλότητα προγνωστικού μοντέλου με βάση τους μητρικούς παράγοντες σε δίδυμες κυήσεις Ανάγκη για συνδυαστικές

					<p>βιοδεικτών σε δίδυμες κύσεις με προεκλαμψία σε σχέση με μονήρεις κύσεις για ανάπτυξη νέων μοντέλων</p> <ul style="list-style-type: none"> • Αξιολόγηση προγνωστικής αποτελεσματικότητας των μοντέλων 	αξιολόγηση και των βιοδεικτών για την πρόγνωση των μελλοντικών κινδύνων
Sonek et al.	2018	Προοπτική μη παρεμβατική μελέτη κοορτής	1068 γυναίκες στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, εκ των οποίων το 4,3% ανέπτυξε προεκλαμψία	11 ^η - 13 ^η εβδομάδα κύησης. (1,22% πρώιμη προεκλαμψία και 3,09% όψιμη προεκλαμψία)	Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του προσυμπτωματικού ελέγχου για προεκλαμψία στο 1 ^ο τρίμηνο με βάση μητρικούς παράγοντες, βιοδείκτες και όγκο του πλακούντα	<ul style="list-style-type: none"> • Υψηλή απόδοση η προσυμπτωματικού ελέγχου με συνδυασμούς μητρικών παραγόντων και βιοδεικτών • Χαμηλότερη απόδοση η για πρόγνωση

						<p>όψιμης προεκλαμψίας</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ανάγκη για μεγαλύτερες μελέτες για την αξιολόγηση της προγνωστικής αξίας του όγκου του πλακούντα και της μέσης αρτηριακής πίεσης
Kim et al.	2021	Προοπτική μελέτη κοορτής	351 γυναίκες στο 1 ^ο τρίμηνο κύησης, εκ των οποίων το 3,7% ανέπτυξε προεκλαμψία	11 ^η - 13 ^η εβδομάδα κύησης για τη μέτρηση του υπερηχογραφήματος πλακούντα και του PAPP-A, 14 ^η -22 ^η εβδομάδα κύησης για τη μέτρηση των υπόλοιπων βιοδεικτών	Αξιολόγηση αποτελεσματικότητας προσυμπτωματικός ελέγχου για προεκλαμψία στο 1 ^ο τρίμηνο με συνδυασμό μητρικών παραγόντων και εκτιμώμενου όγκου πλακούντα	<ul style="list-style-type: none"> • Σημαντικές διαφορές στην ηλικία κατά τον τοκετό μεταξύ φυσιολογικών και κυήσεων με προεκλαμψία • Σημαντικά χαμηλότερος όγκος πλακούντα σε γυναίκες με

						<p>προεκλαμψία σε σύγκριση με τις άλλες με φυσιολογική κύηση</p> <ul style="list-style-type: none"> • Καταλληλότητα προγνωστικού μοντέλου που συνδυάζει μητρική ηλικία, ΔΜΣ και εκτιμώμενο όγκο πλακούντα για μονήρεις κύσεις
Serra et al.	2020	Προοπτική μελέτη κοορτής	6.893 γυναίκες με μονήρεις κύσεις, εκ των οποίων οι 2,3% νανέπτυξαν προεκλαμψία (0,2% πρώιμη προεκλαμψία)	8 ^η -13 ^η εβδομάδα κύησης	Αξιολόγηση της απόδοσης ενός γκαουσιανού μοντέλου διασποράς για πρόγνωση πρώιμης προεκλαμψίας στο 1 ^ο τρίμηνο με βάση μητρικούς παράγοντες και βιοδείκτες	<ul style="list-style-type: none"> • Υψηλή προγνωστική αξία μοντέλου που συνδυάζει μητρικούς παράγοντες, όγκο πλακούντα και βιοδείκτες • Ανάγκη σύγκρισης

						ης του μοντέλου με μοντέλα που βασίζονται σε ανάλυση παλινδρόμησης
Lourenco et al.	2020	Προοπτική μελέτη	1.272 γυναίκες στο 1 ^ο τρίμηνο κύησης, εκ των οποίων το 3,9% θεωρείται υψηλού ρίσκου για ανάπτυξη προεκλαμψίας	1 ^ο τρίμηνο κύησης	<ul style="list-style-type: none"> Αξιολόγηση αποτελεσματικότητας μοντέλου πρόγνωσης που βασίζεται σε συνδυαστικές αξιολόγηση παραμέτρων Αξιολόγηση προστατευτικής δράσης ασπιρίνης 	<ul style="list-style-type: none"> Χορήγηση ασπιρίνης σε γυναίκες υψηλού ρίσκου μειώνει τον επιπολασμό, ιδιαιτέρως της πρώιμης προεκλαμψίας Η εφαρμογή του εξεταζόμενου μοντέλου και της προληπτικής χορήγησης ασπιρίνης αποτελούν αποτελεσματικά εργαλεία
Noel	2021	Αναδρομική	1.094	11 ^η -14 ^η	<ul style="list-style-type: none"> Συγκριτική 	<ul style="list-style-type: none"> Οι

et al.		ή μελέτη	γυναίκες, εκ των οποίων 82 ανέπτυξαν προεκλαμψία, 111 ανέπτυξαν SGA, οι 53 ανέπτυξαν προεκλαμψία και SGA και οι 94 ανέπτυξαν τρισωμία 21	εβδομάδα κύησης	κή αξιολόγηση της απόδοσης των δεικτών PAPP-A και PIGF στα πλαίσια προσυμπτωματικού ελέγχου FMF 1 ^{ου} τριμήνου για την πρόγνωση προεκλαμψίας, SGA και τρισωμίας 21	δείκτες PAPP-A και PIGF στα πλαίσια προσυμπτωματικού ελέγχου πρώτου τριμήνου για την πρόγνωση προεκλαμψίας, SGA και τρισωμίας 21. <ul style="list-style-type: none"> • Δυνατή εφαρμογή του μοντέλου στα πλαίσια του δημόσιου συστήματος υγείας χωρίς αλλαγή των πρωτοκόλλων για την αξιολόγηση του δείκτη PAPP-A στο 1^ο τρίμηνο της κύησης
--------	--	----------	--	-----------------	--	---

Zwert broek et al.	2021	Προοπτική μελέτη	362 γυναίκες στο 1 ^ο τρίμηνο κύησης εκ των οποίων το 6% ήταν υψηλού κινδύνου	11 ^η -14 ^η εβδομάδα κύησης	<ul style="list-style-type: none"> • Αξιολόγηση απόδοσης πρωτοκόλλου FMF για προσυμπτωματικό έλεγχο πρώτου τριμήνου για πρόγνωση προεκλαμψίας σε πληθυσμό υψηλού ρίσκου 	<ul style="list-style-type: none"> • Ικανοποιητική απόδοση του πρωτοκόλλου για πρόγνωση πρώιμης και πρόωρης προεκλαμψίας • Λιγότερο ικανοποιητική απόδοση η πρωτοκόλλου για ομάδες υψηλού ρίσκου • Ανάγκη διεξαγωγής περαιτέρω ερευνών χωρίς τους περιορισμούς της παρούσας
--------------------------	------	---------------------	---	--	--	--

Το 2019, οι Wright et al. (2019) έθεσαν στο επίκεντρο της έρευνάς τους τη διενέργεια προσυμπτωματικού ελέγχου δύο σταδίων με στόχο να διερευνήσουν την αποτελεσματικότητα της διενέργειας του πρώτου σταδίου στο σύνολο του πληθυσμού των γυναικών που διανύουν το πρώτο τρίμηνο της κύησης και το δεύτερο στάδιο του ελέγχου σε ένα μόνο τμήμα του πληθυσμού, το οποίο έχει αναδειχθεί ως ομάδα υψηλού κινδύνου με βάση τα αποτελέσματα του ελέγχου του πρώτου σταδίου. Σημειώνεται πως το πρώτο στάδιο του προσυμπτωματικού ελέγχου περιλαμβάνει την αξιολόγηση αποκλειστικά των προδιαθεσιακών παραγόντων που σχετίζονται με τη μητέρα, τη συνδυαστική αξιολόγηση των προαναφερθέντων μητρικών παραγόντων, της μέσης αρτηριακής πίεσης και το δείκτη παλμικότητας της μηριαίας αρτηρίας, ή τη συνδυαστική αξιολόγηση των μητρικών παραγόντων σε συνδυασμό με τη μέση αρτηριακή πίεση και τον αυξητικό παράγοντα του πλακούντα. Επιπλέον, το δεύτερο στάδιο του προσυμπτωματικού ελέγχου περιλαμβάνει το τριπλό τεστ, δηλαδή τον έλεγχο των επιπέδων μέσης αρτηριακής πίεσης, του δείκτη παλμικότητας της μηριαίας αρτηρίας και του αυξητικού παράγοντα του πλακούντα. Με στόχο την επίτευξη του τεθέντος στόχου, διενεργήθηκε ένας προοπτικός μη παρεμβατικός προσυμπτωματικός έλεγχος σε δείγμα 61.174 γυναίκες που διένυαν την 11^η-13^η+6 εβδομάδα της μονήρης κύησεώς τους, ενώ για τον υπολογισμό του ειδικού κινδύνου για κάθε ασθενή για πρόωρο τοκετό πριν την 32^η ή την 37^η εβδομάδα χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο ανταγωνιστικών κινδύνων, με την αξιολόγηση των μητρικών παραγόντων κινδύνου σε συνδυασμό με κάποιον από τους υπόλοιπους παράγοντες του τριπλού τεστ του δεύτερου σταδίου (μέση αρτηριακή πίεση, δείκτης παλμικότητας μηριαίας αρτηρίας, αυξητικός παράγοντας πλακούντα). Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι εάν το πρώτο στάδιο του προσυμπτωματικού ελέγχου αξιολογεί μόνο τους μητρικούς παράγοντες, τότε οι μετρήσεις των υπόλοιπων τριών παραγόντων μπορούν να δεσμευτούν μόνο για το 70% του πληθυσμού, επιτυγχάνοντας παρόμοιο ποσοστό ανίχνευσης και ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων με τη διενέργεια του τριπλού τεστ στο σύνολο του πληθυσμού. Επίσης, εάν το πρώτο στάδιο του προσυμπτωματικού ελέγχου αξιολογεί τους μητρικούς παράγοντες, τη μέση αρτηριακή πίεση και το δείκτη παλμικότητας της μηριαίας αρτηρίας, τότε η μέτρηση του αυξητικού παράγοντα πλακούντα μπορεί να δεσμευτεί για το 30-40% του πληθυσμού, ενώ στην τρίτη περίπτωση, η μέτρηση του

δείκτη παλμικότητας της μητριάας αρτηρίας μπορεί να δεσμευτεί μόνο για το 20%-30% του πληθυσμού. Με βάση τα προαναφερθέντα αποτελέσματα, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η διενέργεια προσυμπτωματικού ελέγχου δύο σταδίων και η εφαρμογή ελέγχου βιοδεικτών μόνο σε ένα επιλεγμένο τμήμα του πληθυσμού αποτελεί μία οικονομικά συμφέρουσα λύση σε σύγκριση με τη διεξαγωγή του δεύτερου σταδίου σε όλο τον πληθυσμό.

Την ίδια χρονιά, άλλη μία ερευνητική ομάδα με επικεφαλής τον Wright (2019) διεξήγαγε μία έρευνα για την αξιολόγηση την απόδοση του μοντέλου ανταγωνιστικών κινδύνων, το οποίο βασίζεται στη συνδυαστική αξιολόγηση των μητρικών παραγόντων, μέσης αρτηριακής πίεσης, δείκτη παλμικότητας μητριάας αρτηρίας και αυξητικού παράγοντα πλακούντα, όσον αφορά τον προσυμπτωματικό έλεγχο για την πρόγνωση της προεκλαμψίας. Τα δεδομένα που αναλύθηκαν στα πλαίσια της παρούσας εργασίας, και τα οποία αφορούσαν τους μητρικούς προδιαθεσιακούς παράγοντες και τις τιμές επιλεγμένων βιοδεικτών, προέκυψαν από τρεις (3) προοπτικές, μη παρεμβατικές, πολυκεντρικές μελέτες προσυμπτωματικού ελέγχου με δείγμα γυναίκες που διένυαν την 11^η-13^η+6 εβδομάδα της μονήρους κύησης τους και αξιολογήθηκαν από κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό. Συνολικά, στις τρεις μελέτες συμμετείχαν 61.174 γυναίκες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας, τα οποία δε διαφοροποιήθηκαν μεταξύ των τριών μελετών, το ποσοστό ανίχνευσης προεκλαμψίας ανήλθε σε 90% για την πρώιμη προεκλαμψία, σε 75% για την πρόωρη προεκλαμψία και σε 50% για την ολική προεκλαμψία, ενώ το ποσοστό των περιστατικών υψηλού κινδύνου ανήλθε σε 10%. Στη μελέτη ανάπτυξης του μοντέλου και στη μία μελέτη επικύρωσης, τα αποτελέσματα όσον αφορά τα ποσοστά προεκλαμψίας δε διαφοροποιήθηκαν από τα προβλεπόμενα. Αντιθέτως, στην έτερη μελέτη επικύρωσης, το ποσοστό προεκλαμψίας ήταν υψηλότερο από το προβλεπόμενο. Τέλος, η μετρούμενη συχνότητα ανάπτυξης ολικής προεκλαμψίας ήταν χαμηλότερη από την προβλεπόμενη και για τις τρεις μελέτες, ίσως εξαιτίας του γεγονότος ότι πολλές περιπτώσεις υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη προεκλαμψία λήγουν με πρόωρο τοκετό πριν προλάβουν να αναπτύξουν τη συγκεκριμένη επιπλοκή. Συμπερασματικά, από τη μελέτη των Wright et al. (2019) προέκυψε ότι το μοντέλο ανταγωνιστικών κινδύνων είναι εξαιρετικά αποτελεσματικό για την ανίχνευση πρώιμης ή πρόωρης προεκλαμψίας, δεδομένου ότι

τα διαθέσιμα στοιχεία αξιολογούνται από κατάλληλα εκπαιδευμένους και πιστοποιημένους επαγγελματίες υγείας.

Το 2020, οι Zumaeta et al., λαμβάνοντας υπόψη τους ότι το βέλτιστο μοντέλο προσυμπτωματικού ελέγχου για ανάπτυξη προεκλαμψίας στο πρώτο τρίμηνο της κύησης είναι αυτό που βασίζεται στη συνδυαστική αξιολόγηση των προδιαθεσιακών παραγόντων της μητέρας και διαφόρων βιοδεικτών, διεξήγαγαν μία έρευνα με στόχο τη διερεύνηση της πρόσθετης προγνωστικής αξίας δύο βιοδεικτών, του αυξητικού παράγοντα του πλακούντα (PIGF) και της σχετιζόμενης με την εγκυμοσύνης πρωτεΐνη πλάσματος- A (PAPP-A), στα πλαίσια του προσυμπτωματικού ελέγχου του πρώτου τριμήνου για την πρόβλεψη της ανάπτυξης πρόωρης προεκλαμψίας. Επιπλέον, η έρευνα στόχευε στον προσδιορισμό του ποσοστού του ορίου κινδύνου (risk cut-off) και των περιστατικών υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη προεκλαμψίας με στόχο να επιτευχθεί το επιθυμητό ποσοστό ανίχνευσης προεκλαμψίας, εάν ο παράγοντας PAPP-A ληφθεί υπόψη αντί για τον παράγοντα PIGF στα πλαίσια του προσυμπτωματικού ελέγχου του πρώτου τριμήνου. Προκειμένου να επιτύχουν τους τεθέντες στόχους, οι ερευνητές συνέλεξαν δεδομένα από προοπτικούς προσυμπτωματικούς ελέγχους για μη επιθυμητές μαιευτικές εκβάσεις που διενεργήθηκαν στα πλαίσια τυπικών ελέγχων πρώτου τριμήνου σε 60.875 γυναίκες με μονήρεις κύσεις, εκ των οποίων το 2,9% ανέπτυξε προεκλαμψία. Για τον προσδιορισμό του κινδύνου που αντιμετώπιζε κάθε γυναίκα να γεννήσει πριν την ολοκλήρωση της 37^{ης} εβδομάδας της κύησης, χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο ανταγωνιστικών κινδύνων, με τη συνδυαστική αξιολόγηση των μητρικών παραγόντων κινδύνου και τεσσάρων βιοδεικτών (MAP, UtA-PI, PIGF, PAPP-A). Επιπλέον, αξιολογήθηκε η απόδοση του προσυμπτωματικού ελέγχου τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και σε τμήματα αυτού με διαφορετική φυλετική καταγωγή ενώ ο έλεγχος McNemar's εφαρμόστηκε για τη σύγκριση του ποσοστού ανίχνευσης του προσυμπτωματικού, για ένα συγκεκριμένο ποσοστό περιστατικών υψηλού κινδύνου, με ή χωρίς την αξιολόγηση των παραγόντων PIGF και PAPP-A. Τέλος, επιδιώχθηκε ο προσδιορισμός των ορίων κινδύνου και των ποσοστών περιστατικών αυξημένου κινδύνου με στόχο την επίτευξη των επιθυμητών ποσοστών ανίχνευσης στα πλαίσια του προσυμπτωματικού ελέγχου για την ανίχνευση της πρόωρης προεκλαμψίας, με ή χωρίς την αξιολόγηση των παραγόντων PIGF και PAPP-A. Η μελέτη κατέληξε σε τρία (3) βασικά ευρήματα. 1) Η αποδοτικότητα του προσυμπτωματικού ελέγχου είναι

μεγαλύτερη όταν οι βιοδείκτες που αξιολογούνται συνδυαστικά με τους μητρικούς προδιαθεσιακούς παράγοντες είναι οι MAP, UtA-PI, και PIGF, αντί για MAP, UtA-PI και PAPP-A. 2) Η προσθήκη ορού PAPP-A στο συνδυασμό μητρικών παραγόντων, MAP, UtA-PI, PIGF, δεν προσθέτει προγνωστική αξία στον προσυμπτωματικό έλεγχο για προεκλαμψία. 3) Τα ποσοστά ορίου κινδύνου και περιστατικών υψηλού κινδύνου για την επίτευξη ενός προκαθορισμένου ποσοστού ανίχνευσης πρόωρης προεκλαμψίας διαφοροποιείται ανάλογα με τη φυλετική σύνθεση του πληθυσμού και τους βιοδείκτες που χρησιμοποιούνται (MAP, UtA-PI, PIGF ή MAP, UtA-PI, PAPP-A). Ως εκ τούτου, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο δείκτης PIGF έχει υψηλότερη προγνωστική αξία σε σύγκριση με το δείκτη PAPP-A. Ωστόσο, εάν χρησιμοποιηθεί ο τελευταίος έναντι του πρώτου, είναι δυνατή η επίτευξη του ίδιου ποσοστού ανίχνευσης αλλά με υψηλότερο ποσοστό περιστατικών υψηλού κινδύνου.

Το 2018, οι Tan et al. διεξήγαγαν μία μελέτη με στόχο την αξιολόγηση της απόδοσης του προσυμπτωματικού ελέγχου στο διάστημα μεταξύ 11^{ης} και 13^{ης} εβδομάδας κύησης για πρόβλεψη πρώιμης, πρόωρης ή όψιμης προεκλαμψίας με τη συνδυαστική αξιολόγηση των μητρικών προδιαθεσιακών παραγόντων με τέσσερις (4) βιοδείκτες: μέση αρτηριακή πίεση (MAP), δείκτη παλμικότητας μητριάας αρτηρίας (UtA-PI), ορό αυξητικού παράγοντα πλακούντα (PIGF) και σχετιζόμενη με την εγκυμοσύνη πρωτεΐνη πλάσματος (PAPP-A). Τα δεδομένα που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη προέρχονταν από τρεις (3) προγενέστερες προοπτικές μη παρεμβατικές μελέτες προσυμπτωματικού ελέγχου, με συνολικό δείγμα 61.174 γυναίκες που διένυαν την 11^η-13^η εβδομάδα μονήρους κύησης. Το 2,9% του δείγματος της έρευνας ανέπτυξε προεκλαμψία. Για τη συνδυαστική αξιολόγηση των μητρικών παραγόντων και των βιοδεικτών εφαρμόστηκε το θεώρημα Bayer. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας, οι κύησεις που ανέπτυξαν προεκλαμψία, χαρακτηρίζονταν από υψηλότερες μέσες τιμές UtA-PI και MAP, καθ χαμηλότερες τιμές PAPP-A και PIGF, συγκριτικά με τις κύησεις που δεν ανέπτυξαν τη συγκεκριμένη επιπλοκή. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι οι αποκλίσεις στις τιμές όλων των δεικτών ήταν μεγαλύτερες σε περιπτώσεις πρώιμης παρά όψιμης προεκλαμψίας. Η συνδυαστική αξιολόγηση των μητρικών παραγόντων με τους δείκτες UtA-PI, MAP και PIGF είχαν ποσοστά πρόγνωσης 90% για πρώιμη προεκλαμψία, 75% για πρόωρη προεκλαμψία, 41% για όψιμη προεκλαμψία και 10% για περιστατικά υψηλού κινδύνου, ενώ η εισαγωγή του δείκτη PAPP-A, δεν προσέθεσε επιπλέον προγνωστική αξία στον προσυμπτωματικό

έλεγχου. Επιπλέον, διαπιστώθηκε πως η προγνωστική απόδοση του προσυμπτωματικού ελέγχου εξαρτιόταν από τη φυλετική καταγωγή των γυναικών. Με βάση τα παραπάνω, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο προσυμπτωματικός έλεγχος που βασίζεται στη συνδυαστική αξιολόγηση μητρικών παραγόντων και βιοδεικτών στο διάστημα μεταξύ 11^{ης}-13^{ης} εβδομάδας κύησης, έχει υψηλή απόδοση αναφορικά με τον εντοπισμό περιστατικών πρώιμης και πρόωρης προεκλαμψίας.

Την επόμενη χρονιά, οι Benko et al. (2021) διεξήγαγαν μία μελέτη με τριπλή στόχευση: 1) Επικύρωση ενός προϋπάρχοντος μοντέλου προσυμπτωματικού ελέγχου για προεκλαμψία που βασίζεται στην αξιολόγηση των χαρακτηριστικών της μητέρας και το ιατρικό της ιστορικό σχετικά με δίδυμες κύσεις, 2) Σύγκριση των κατανομών των τιμών MAP, UtA-PI, PIGF, PAPP-A μεταξύ δίδυμων κύσεων που ανέπτυξαν προεκλαμψία και μονήρων κύσεων και ανάπτυξη μοντέλων με βάση τα αποτελέσματα και 3) Αξιολόγηση της προγνωστικής απόδοσης αυτών των μοντέλων για προεκλαμψία που οδηγεί σε τοκετό πριν την ολοκλήρωση της 32^{ης} ή της 37^{ης} εβδομάδας κύησης. Τα δεδομένα που αναλύθηκαν στα πλαίσια της έρευνας ανακτήθηκαν από δύο προοπτικές μη παρεμβατικές πολυκεντρικές μελέτες προσυμπτωματικού ελέγχου προεκλαμψίας σε δίδυμες κύσεις ενώ το συνολικό δείγμα που χρησιμοποιήθηκε περιελάμβανε 3.398 γυναίκες σε κύηση, εκ των οποίων το 8,6% ανέπτυξε προεκλαμψία. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι το προϋπάρχον μοντέλο προσυμπτωματικού ελέγχου για προεκλαμψία, που βασίζεται στην αξιολόγηση των χαρακτηριστικών και το ιατρικό ιστορικό της μητέρας έχει καλή απόδοση αναφορικά με την εκτίμηση κινδύνου ανάπτυξης προεκλαμψίας σε δίδυμη κύηση, αν και η συμπερίληψη βιοδεικτών προσδίδει προγνωστική αξία. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι η αξιολόγηση των βιοδεικτών είναι απαραίτητη για την πρόγνωση των μελλοντικών κινδύνων.

Το 2018, η επιστημονική ομάδα με επικεφαλής τον Sonek διερεύνησε τη δυνατότητα υλοποίησης του προσυμπτωματικού ελέγχου για προεκλαμψία στο πρώτο τρίμηνο της κύησης με βάση τη συνδυαστική αξιολόγηση μητρικών παραγόντων, βιοδεικτών και του εκτιμώμενου όγκου του πλακούντα. Για την επίτευξη του εν λόγω στόχου, οι ερευνητές διεξήγαγαν μία προοπτική, μη παρεμβατική μελέτη κοορτής σε επιλεγμένο πληθυσμό εγκύων γυναικών στις ΗΠΑ. Πιο αναλυτικά, το δείγμα της έρευνας αποτελούνταν από 1068 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε υπέρηχο κατά το

διάστημα μεταξύ 11^{ης}-13^{ης} εβδομάδας κύησης. Το 4,3% του δείγματος ανέπτυξε προεκλαμψία, με το 1,22% να αντιστοιχεί σε πρώιμη προεκλαμψία και το 3,09% να αντιστοιχεί σε όψιμη προεκλαμψία. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι η συνδυαστική αξιολόγηση των μητρικών χαρακτηριστικών, βιοδεικτών ορού και του δείκτη παλμικότητας της μητριάας αρτηρίας, τα ποσοστά πρόγνωσης πρώιμης προεκλαμψίας ανήλθαν σε 85%, τόσο σε περιπτώσεις όπου τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα ανήλθαν σε 5% όσο και σε περιπτώσεις που αυτά ανήλθαν σε 10%. Επιπλέον, με βάση του ίδιου πρωτοκόλλου προσυμπτωματικού ελέγχου, τα ποσοστά ανίχνευσης προεκλαμψίας με τοκετό πριν την 37^η εβδομάδα κύησης, τα ποσοστά πρόγνωσης ανήλθαν σε 52% και 60% για ποσοστά ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων 5% και 10% αντίστοιχα. Όσον αφορά το προσυμπτωματικό έλεγχο με αξιολόγηση μόνο των μητρικών χαρακτηριστικών, τα ποσοστά ανίχνευσης πρώιμης προεκλαμψίας ανήλθαν σε 15% και 48% για ποσοστά ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων 5% και 10% αντίστοιχα, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά ανίχνευσης όψιμης προεκλαμψίας ανήλθαν σε 24% και 43%. Τέλος, διαπιστώθηκε πως τα τελευταία ποσοστά δε βελτιώθηκαν με την αξιολόγηση επιπλέον βιοδεικτών. Με βάση τα παραπάνω, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο προσυμπτωματικός έλεγχος για προεκλαμψία στο πρώτο τρίμηνο χαρακτηρίζεται από υψηλή απόδοση για χαμηλό ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων ενώ, στην περίπτωση ανίχνευσης όψιμης προεκλαμψίας, η απόδοση είναι σημαντικά χαμηλότερη. Η προθετική προγνωστική αξία των δεικτών του εκτιμώμενου όγκου πλακούντα και της μέσης αρτηριακής πίεσης δε διαπιστώθηκε αλλά αναδείχθηκε η ανάγκη περαιτέρω διερεύνησής της.

Το 2021, οι Kim et al. διερεύνησαν την απόδοση του προσυμπτωματικού ελέγχου για ανάπτυξη προεκλαμψίας, με ένα μοντέλο το οποίο βασίζεται στη συνδυαστική αξιολόγηση των ευρημάτων που προκύπτουν από υπερηχογράφημα του πλακούντα, τα χαρακτηριστικά της μητέρας και τους βιοδείκτες ορού. Η διενέργεια του υπερηχογραφήματος πλακούντα και η μέτρηση του δείκτη της σχετιζόμενης με την εγκυμοσύνη πρωτεΐνη πλάσματος Α (PAPP-A) έλαβαν χώρα στο διάστημα μεταξύ 11^{ης} και 13^{ης} εβδομάδας κύησης ενώ η μέτρηση των υπόλοιπων βιοδεικτών έλαβε χώρα στο διάστημα μεταξύ 14^{ης} και 22^{ης} εβδομάδας κύησης. Για την ανάλυση των δεδομένων υιοθετήθηκε η μέθοδος της ανάλυσης πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης. Στην έρευνα συμμετείχαν 351 γυναίκες με μονήρη εγκυμοσύνη, εκ

των οποίων το 3,9% ανέπτυξε προεκλαμψία,. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι η ηλικία κατά τη γέννηση παρουσίαζε σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ της ομάδας που ανέπτυξε προεκλαμψία και της ομάδας που δεν είχε επιπλοκές κύησης, ενώ, αντιθέτως, το βάρος του πλακούντα κατά τον τοκετό δε διαφοροποιήθηκε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων. Επιπλέον, βρέθηκε ότι ο εκτιμώμενος όγκος του πλακούντα ήταν αρκετά μικρότερος στην ομάδα που παρουσίασε προεκλαμψία κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Τελικά, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ένα μοντέλο προγεννητικού ελέγχου πρώτου τριμήνου για την πρόβλεψη κινδύνου ανάπτυξης προεκλαμψίας, το οποίο βασίζεται στη συνδυαστική αξιολόγηση της ηλικίας και του ΔΜΣ της μητέρας καθώς και του εκτιμώμενου όγκου του πλακούντα μπορεί να αποτελέσει ένα αποτελεσματικό προγνωστικό εργαλείο.

Το 2020, οι Serra et al. διεξήγαγαν μία μελέτη με στόχο την αξιολόγηση ενός μοντέλου πολυμεταβλητής κατανομής Gauss για τον προσυμπτωματικό έλεγχο πρώτου τριμήνου, το οποίο βασίζεται στην αξιολόγηση των μητρικών χαρακτηριστικών και βιοφυσικών/βιοχημικών παραμέτρων για τη διάγνωση της πρώιμης προεκλαμψίας στα πλαίσια μίας τυπικής περιγεννητικής φροντίδας χαμηλού κινδύνου. Με στόχο την επίτευξη του προαναφερθέντος στόχου, διενεργήθηκε μία προοπτική μελέτη κοορτής με δείγμα 6.893 γυναίκες με μονήρη κύηση που διένυαν το πρώτο τρίμηνο, εκ των οποίων το 2,3% ανέπτυξε προεκλαμψία ενώ το ποσοστό των γυναικών που ανέπτυξαν πρώιμη προεκλαμψία ανήλθε σε 0,2%. Εφαρμόστηκε ένα γκαουσιανό μοντέλο διασποράς στα δεδομένα τα οποία συλλέχθηκαν σε δύο στάδια και περιελάμβαναν μητρικά χαρακτηριστικά, σχετιζόμενη με την εγκυμοσύνη πρωτεΐνη πλάσματος και αυξητικός παράγοντας πλακούντα (μέτρηση στο διάστημα μεταξύ 8^{ης}-13^{ης} εβδομάδας) καθώς και μέση αρτηριακή πίεση και το δείκτη παλμικότητας της μητριαίας αρτηρίας (μέτρηση στο διάστημα μεταξύ 11^{ης}-13^{ης} εβδομάδας). Από τα αποτελέσματα της έρευνας προέκυψε ότι η συνδυαστική αξιολόγηση των μητρικών χαρακτηριστικών, βιοφυσικών παραμέτρων και του αυξητικού παράγοντα πλακούντα οδήγησαν στην επίτευξη του βέλτιστου ποσοστού ανίχνευσης, το οποίο ανήλθε σε 59% για ένα ποσοστό ψευδώς θετικών της τάξης του 5% και σε 94% για ένα ποσοστό ψευδώς θετικών της τάξης του 10%, καθώς και πως η συμπερίληψη του αυξητικού παράγοντα πλακούντα στους βιοφυσικούς δείκτες ενίσχυσε σημαντικά το ποσοστό ανίχνευσης από 59% σε 94%. Ως εκ τούτου, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η εφαρμογή ενός μοντέλου κατανομής

Gauss, το οποίο βασίζεται σε μητρικούς παράγοντες κινδύνου, πρώιμο προσδιορισμό του αυξητικού παράγοντα του πλακούντα (8^η-13^η εβδομάδα κύησης) και βιοφυσικές παραμέτρους (μέση αρτηριακή πίεση και δείκτης παλμικότητας της μητριάας αρτηρίας) συνιστά ένα χρήσιμο και εφαρμόσιμο εργαλείο προσυμπτωματικού ελέγχου για την ανίχνευση της πρώιμης προεκλαμψίας. Ωστόσο, διατυπώθηκε η άποψη ότι περαιτέρω έρευνες είναι απαραίτητες με στόχο τη σύγκριση του εν λόγω μοντέλου με άλλα προγνωστικά μοντέλα που βασίζονται σε ανάλυση παλινδρόμησης.

Το 2020, οι Lourenco et al. διεξήγαγαν μία έρευνα με στόχο την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του προσυμπτωματικού ελέγχου πρώτου τριμήνου για προεκλαμψία, ο οποίος βασίζεται στη συνδυαστική αξιολόγηση παραμέτρων καθώς και της προφυλακτικής δράσης της ασπιρίνης έναντι της συγκεκριμένης επιπλοκής. Για την επίτευξη των προαναφερθέντων στόχων διεξήχθη μία προοπτική μελέτη με δείγμα 1.272 γυναικών που διένυαν το πρώτο τρίμηνο κύησης και υποβλήθηκαν σε προσυμπτωματικό έλεγχο κατά το διάστημα μεταξύ Μαρτίου 2017 και Φεβρουαρίου 2018, ενώ από τη μελέτη αποκλείστηκαν γυναίκες με πολύδυμη κύηση και μείζονες εμβρυϊκές ανωμαλίες. Ο έλεγχος για πρόγνωση προεκλαμψίας βασίστηκε στη συνδυαστική αξιολόγηση των μητρικών χαρακτηριστικών, βιοφυσικών και βιοχημικών δεικτών. Το 3,9% των συμμετεχόντων χαρακτηρίστηκαν ως υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη προεκλαμψίας και υποβλήθηκαν σε μία προφυλακτική θεραπεία χορήγησης χαμηλών δόσεων ασπιρίνης (150mg/νύχτα) έως την 36^η εβδομάδα κύησης. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι η εφαρμογή προσυμπτωματικού ελέγχου και χορήγησης χαμηλών δόσεων ασπιρίνης σε γυναίκες που χαρακτηρίστηκαν υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη προεκλαμψίας περιόρισε τον επιπολασμό της συγκεκριμένης επιπλοκής, με τον περιορισμό αυτό να χαρακτηρίζεται ως στατιστικά σημαντικός στις περιπτώσεις πρώιμης προεκλαμψίας. Ως εκ τούτου, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η εφαρμογή ενός συνδυαστικού μοντέλου προσυμπτωματικού ελέγχου πρώιμης προεκλαμψίας και της προφυλακτικής θεραπείας με ασπιρίνη αποτελούν αποτελεσματικά εργαλεία για την πρόγνωση και τον περιορισμό της εμφάνισης της εν λόγω επιπλοκής στα πλαίσια μία τυπικής περιγεννητικής φροντίδας.

Στόχος της έρευνας των Noel et al. (2021) υπήρξε η συγκριτική αξιολόγηση της απόδοσης του προσυμπτωματικού ελέγχου που βασίζεται στην αξιολόγηση της σχετιζόμενης με την εγκυμοσύνη πρωτεΐνης πλάσματος (PAPP-A) και του αυξητικού

παράγοντα πλακούντα (PIGF) στα πλαίσια ελέγχου ρουτίνας πρώτου τριμήνου για ανίχνευση προεκλαμψίας, μικρού βάρους για την ηλικία κύησης (SGA) κατά τη γέννησης και τρισωμίας 21. Για την επίτευξη του προαναφερθέντος στόχου, διενεργήθηκε μία αναδρομική μελέτη κήσεων που υποβλήθηκαν σε συνδυαστικό έλεγχο πρώτου τριμήνου για ανίχνευση προεκλαμψίας και τρισωμίας 21 με τη χρήση του αλγορίθμου του FMF, ο οποίος βασίζεται στη συνδυαστική αξιολόγηση των μητρικών χαρακτηριστικών, του πάχους της αυχενικής διαφάνειας, της σχετιζόμενης με την εγκυμοσύνη πρωτεΐνης πλάσματος, της ελεύθερης βήτα-ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης, αρτηριακής πίεσης και ελέγχου Doppler μητριαίας αρτηρίας. Οι γυναίκες υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη πρόωρης προεκλαμψίας έλαβαν μία δόση 150mg ασπιρίνης την ημέρα, υποβλήθηκαν σε έλεγχο εμβρυϊκής ανάπτυξης κατά την 28^η και την 36^η εβδομάδα κύησης και σε επιλεκτικό τοκετό στις 40 εβδομάδες κύησης. Για την αξιολόγηση της απόδοσης του προσυμπτωματικού ελέγχου πρώτου τριμήνου για ανίχνευση προεκλαμψίας και μικρού βάρους κατά τη γέννηση για την ηλικία κύησης εφαρμόστηκε συνδυαστική αξιολόγηση του μητρικού ιστορικού, της αρτηριακής πίεσης, του δείκτη παλμικότητας της μητριαίας αρτηρίας και των δεικτών PAPP-A ή PIGF, ενώ για την αξιολόγηση της απόδοσης του προσυμπτωματικού ελέγχου για την ανίχνευση τρισωμίας 21 εφαρμόστηκε συνδυαστική αξιολόγηση της ηλικίας της μητέρας, το πάχος της αυχενικής διαφάνειας, η ελεύθερη β-ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη και οι δείκτες PAPP-A και PIGF. Το δείγμα της έρευνας αποτελούνταν από 1094 γυναίκες στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, εκ των οποίων οι 82 ανέπτυξαν προεκλαμψία, οι 111 χαμηλό για την ηλικία κύησης βάρος γέννησης, 53 με προεκλαμψία και χαμηλό για την ηλικία κύησης βάρος γέννησης και 94 με εμβρυϊκή τρισωμία 21. Από τα αποτελέσματα της έρευνας δεν προέκυψαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά την απόδοση του προσυμπτωματικού ελέγχου με βάση το δείκτη PAPP-A ή PIGF, τόσο για την ανάπτυξη πρόωμης όσο και όψιμης προεκλαμψίας καθώς ούτε για την ανίχνευση SGA ή τρισωμίας 21. Ως εκ τούτου, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τόσο η χρήση του δείκτη PAPP-A όσο και η χρήση του δείκτη PIGF οδηγούν σε παρόμοια απόδοση του τυπικού προσυμπτωματικού ελέγχου πρώτου τριμήνου για ανίχνευση προεκλαμψίας ή SGA, ο οποίος βασίζεται στη συνδυαστική αξιολόγηση των μητρικών χαρακτηριστικών, της αρτηριακής πίεσης και του ελέγχου Doppler μητριαίας αρτηρίας. Η έρευνα έδειξε πως ο συνδυαστικός προσυμπτωματικός έλεγχος για ανίχνευση προεκλαμψίας είναι εφαρμόσιμος στα πλαίσια της δημόσιας υγειονομικής περίθαλψης χωρίς να απαιτείται

η αλλαγή των ισχυόντων πρωτοκόλλων για την αξιολόγηση του δείκτη PAPP-A στο πρώτο τρίμηνο.

Τέλος, οι Zwertbroek et al. (2021) έθεσαν στο επίκεντρο της έρευνάς τους την απόδοση του αλγόριθμου προσυμπτωματικού ελέγχου πρώτου τριμήνου που αναπτύχθηκε από το Fetal Medicine Foundation (FMF) ο οποίος βασίζεται στη συνδυαστική αξιολόγηση ποικίλων μεταβλητών, όπως τα χαρακτηριστικά και το ιατρικό ιστορικό της μητέρας, η αρτηριακή πίεση, η σχετιζόμενη με την εγκυμοσύνη πρωτεΐνη πλάσματος Α, ο αυξητικός παράγοντας του πλακούντα, το κεφαλουραίο μήκος, και ο δείκτης παλμικότητας της μητριαίας αρτηρίας, για την ανίχνευση προεκλαμψίας σε πληθυσμό υψηλού κινδύνου. Προκειμένου να επιτύχουν τον προαναφερθέν στόχο, οι ερευνητές διεξήγαγαν μία προοπτική μελέτη κοορτής με δείγμα 362 γυναίκες από την Ολλανδία, οι οποίες διένυαν την 11^η-14^η εβδομάδα της κύησης και εκ των οποίων το 6% ανέπτυξε προεκλαμψία. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι ο εξεταζόμενος αλγόριθμος απέδωσε ικανοποιητικά αποτελέσματα αναφορικά με την πρόβλεψη της πρώιμης και πρόωρης προεκλαμψίας και λιγότερο ικανοποιητικά αποτελέσματα για την πρόβλεψη προεκλαμψίας σε έναν πληθυσμό υψηλού ρίσκου. Ωστόσο, οι ερευνητές επεσήμαναν ότι η απάλειψη ορισμένων από τους περιορισμούς της μελέτης, ενδεχομένως, να καθιστούσε δυνατή την ενίσχυση της απόδοσης του αλγορίθμου και τόνισαν ότι χρειάζονται περαιτέρω έρευνες για να διαπιστωθεί αυτό.

3.2 Αποτελέσματα μετα- ανάλυσης

3.2.1 Αποτελέσματα πρώτου μέρους μετα- ανάλυσης

Πίνακας 2: Συνοπτική παρουσίαση αποτελεσμάτων πρώτου μέρους της μετα-ανάλυσης

Μελέτη	d (Cohen)	Effect size (g)	Κατώτατο όριο	Ανώτατο όριο	p- value	Στατιστική σημαντικότητα
Wright et al. (2019)	0,241	0,240	-0,144	1,004	0,110	NAI
Wright et al. (2019)	0,018	0,018	-0,05	1,107	0,048	NAI
Zumaeta et al. (2020)	2,194	2,092	1,237	3,548	0,002	NAI
Tan et al. (2018)	0,022	0,022	-0,102	0,431	0,739	OXI
Benko et al. (2021)	-0,18	-0,17	-0,642	0,327	0,000	NAI
Sonet et al. (2018)	1,522	1,499	0,522	2,184	0,801	OXI
Kim et al. (2021)	0,029	0,029	-0,035	0,528	0,150	OXI
Serra et al. (2020)	-0,423	-0,423	-0,786	0,127	0,113	OXI
Lourenco et al. (2020)	0,123	0,123	-0,194	0,398	0,052	OXI
Noel et al. (2021)	0,018	0,017	-0,257	0,307	0,844	OXI
Zwerbroek et al. (2021)	1,238	1,238	0,721	2,932	0,047	NAI

Πίνακας 3: Συνοπτική παρουσίαση αποτελεσμάτων ως προς τη στάθμιση κάθε ανασκοπούμενης μελέτης για τον υπολογισμό της συνολικής επίδρασης

Μελέτη	Wi	Wi*g	Wi%
Wright et al. (2019)	214,74	16,76	19,49%
Wright et al. (2019)	26,39	-3,02	11,7%
Zumaeta et al. (2020)	27,62	11,87	3,04%
Tan et al. (2018)	110,04	4,48	21,02%
Benko et al. (2021)	43,78	4,37	4,23%
Sonet et al. (2018)	130,32	-2,18	14,27%
Kim et al. (2021)	15,04	3,27	3,7%
Serra et al. (2020)	127,23	26,02	17,07%
Lourenco et al. (2020)	28,53	10,58	3,13%
Noel et al. (2021)	8,02	3,27	0,96%
Zwertbroek et al. (2021)	120,23	-1,27	1,39%
Άθροισμα	851,94	74,15	100%

Κεφάλαιο 4

Συζήτηση

4.1 Συζήτηση συμπερασμάτων συστηματικής ανασκόπησης

Όπως αναφέρθηκε και σε προηγούμενες ενότητες της παρούσας εργασίας, σήμερα αποτελεί κοινή παραδοχή ότι για την επίτευξη καλύτερης προγνωστικής απόδοσης του προσυμπτωματικού ελέγχου πρώτου τριμήνου αναφορικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης προεκλαμψίας, είναι απαραίτητη η συνδυαστική αξιολόγηση και άλλων παραγόντων πέρα από αυτών που σχετίζονται με τη μητέρα, όπως τα δημογραφικά της χαρακτηριστικά και το ιατρικό της ιστορικό. Στα πλαίσια της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης εξετάστηκαν μελέτες της διεθνούς βιβλιογραφίας που εστιάζουν στη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας των πρωτοκόλλων προσυμπτωματικού ελέγχου πρώτου τριμήνου για την πρόγνωση διαφόρων τύπων προεκλαμψίας και την προγνωστική αξία των διαφόρων παραγόντων που αξιολογούνται στα πλαίσιά τους.

Σκοπός της συντριπτικής πλειοψηφίας των μελετών που εντάχθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση υπήρξε η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας των διαφόρων πρωτοκόλλων προσυμπτωματικού ελέγχου πρώτου τριμήνου για ανίχνευση του κινδύνου ανάπτυξης προεκλαμψίας τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και σε ειδικές πληθυσμιακές ομάδες, όπως οι γυναίκες που θεωρούνται υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη προεκλαμψίας και οι γυναίκες σε δίδυμη κύηση.

Πιο αναλυτικά, τόσο οι Tan et al. (2018) όσο και οι Serra et al. (2020) διαπίστωσαν υψηλή αποδοτικότητα του εξεταζόμενου μοντέλου για συγκεκριμένα είδη προεκλαμψίας και, ειδικότερα για την πρόωμη (Tan et al., 2018; Serra et al. 2020) και την πρόωρη προεκλαμψία (Tan et al., 2018). Επιπλέον, τα αποτελέσματα των μελετών που διεξήχθησαν από τους Tan et al. (2018) και Benko et al. (2020)

κατέληξαν σε αντικρουόμενα αποτελέσματα όσον αφορά την πρόσθετη προγνωστική αξία που προκύπτει από τη συμπερίληψη του δείκτη της σχετιζόμενης με την εγκυμοσύνη πρωτεΐνης πλάσματος Α (PAPP-A), αφού οι μεν πρώτοι δε διαπίστωσαν κάποια σημαντική διαφορά στην απόδοση του μοντέλου με την συνδυαστική αξιολόγηση του εν λόγω δείκτη, ενώ οι δεύτεροι διαπίστωσαν μία ενίσχυση της προγνωστικής απόδοσης του μοντέλου σε αυτή την περίπτωση. Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί ότι, σε αντίθεση με τις άλλες δύο μελέτες, η έρευνα των Benko et al. (2020) αφορούσε την αποδοτικότητα του μοντέλου προσυμπτωματικού ελέγχου στο πρώτο τρίμηνο δίδυμων κυήσεων.

Δύο έρευνες που εντάχθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση είχαν ως στόχο την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας ενός πρωτοκόλλου προσυμπτωματικού ελέγχου για την πρόγνωση του κινδύνου ανάπτυξης προεκλαμψίας, το οποίο βασίζεται, όπως και το προηγούμενο μοντέλο, στη συνδυαστική αξιολόγηση μητρικών παραγόντων και βιοδεικτών (Sonek et al., 2018; Kim et al., 2021). Η διαφορά των εν λόγω μοντέλων είναι ότι συμπεριλαμβάνουν το δείκτη που αφορά τον εκτιμώμενο όγκο πλακούντα (EPV) ενώ τα αποτελέσματα των σχετικών ερευνών ανέδειξαν μία ικανοποιητική προγνωστική απόδοσή τους στα πλαίσια του προσυμπτωματικού ελέγχου πρώτου τριμήνου για την πρόβλεψη προεκλαμψίας. Ωστόσο, σε αντίθεση με τους Sonek et al. (2018), οι Kim et al. (2021) επεσήμαναν ότι δεν προέκυψαν επαρκή στοιχεία σχετικά με την επιπρόσθετη προγνωστική αξία του δείκτη που αφορά τον εκτιμώμενο όγκο του πλακούντα και ανέδειξαν την ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση του ζητήματος.

Από την άλλη πλευρά, η έρευνα των Zwertbroek et al. (2021) διερεύνησε την αποτελεσματικότητα ενός αλγορίθμου σχετικό με τον προσυμπτωματικό έλεγχο πρώτου τριμήνου για πρόγνωση προεκλαμψίας σε πληθυσμό υψηλού κινδύνου. Ο εν λόγω αλγόριθμος βασιζόταν στη συνδυαστική αξιολόγηση των προδιαθεσικών παραγόντων της μητέρας, της μέσης αρτηριακής πίεσης, της σχετιζόμενης με την εγκυμοσύνη πρωτεΐνη πλάσματος, τον αυξητικό παράγοντα του πλακούντα, της παλμικότητας της μητριάας αρτηρίας και του κεφαλουριαίου μήκους του εμβρύου. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι, παρόλο που ο εξεταζόμενος αλγόριθμος είχε ικανοποιητική απόδοση αναφορικά με την πρόβλεψη του κινδύνου ανάπτυξης πρόωρης και πρώιμης προεκλαμψίας, η αποδοτικότητά του ήταν περιορισμένη όταν εφαρμόστηκε σε γυναίκες που ανήκαν σε ομάδα υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη

προεκλαμψίας. Αντιθέτως, οι Lourenco et al. (2020) διαπίστωσαν υψηλή προγνωστική απόδοση ενός πρωτοκόλλου προσυμπτωματικού ελέγχου το οποίο βασίζεται στη συνδυαστική αξιολόγηση μητρικών παραγόντων, βιοφυσικών και βιοχημικών δεικτών, κατά την εφαρμογή του σε γυναίκες που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης πρώιμης προεκλαμψίας,

Οι κυριότεροι βιοδείκτες που συμπεριλήφθηκαν στα πρωτόκολλα προσυμπτωματικού ελέγχου πρώτου τριμήνου των προαναφερθέντων ερευνών (προδιαθεσιακοί παράγοντες που σχετίζονται με τη μητέρα, μέση αρτηριακή πίεση, δείκτης παλμικότητας μητριάας αρτηρίας, αυξητικός παράγοντας πλακούντα) χρησιμοποιήθηκαν και στα πλαίσια του πρωτοκόλλου προσυμπτωματικού ελέγχου που εξετάστηκε στα πλαίσια της έρευνας των Wright et al. (2019), με τη διαφορά ότι οι συγκεκριμένοι ερευνητές διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα διενέργειας προσυμπτωματικού ελέγχου δύο σταδίων. Πιο αναλυτικά, στα πλαίσια της μελέτης τους διερευνήθηκε η αποδοτικότητα ενός πρωτοκόλλου προσυμπτωματικού ελέγχου δύο σταδίων, εκ των οποίων το πρώτο αξιολογεί αποκλειστικά τους μητρικούς προδιαθεσιακούς παράγοντες, ή τους παράγοντες αυτούς, τη μέση αρτηριακή πίεση και έναν από τους υπόλοιπους βασικούς βιοδείκτες (δείκτης παλμικότητας μητριάας αρτηρίας ή αυξητικός παράγοντας πλακούντα), ενώ το δεύτερο, το οποίο εφαρμόζεται μόνο στις γυναίκες που χαρακτηρίστηκαν ως υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη προεκλαμψίας με βάση τα αποτελέσματα του πρώτου σταδίου, περιλαμβάνει την αξιολόγηση και των τριών βιοδεικτών (μέση αρτηριακή πίεση, δείκτης παλμικότητας μητριάας αρτηρίας, αυξητικός παράγοντας πλακούντα). Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι η εφαρμογή του συγκεκριμένου πρωτοκόλλου στα πλαίσια του προσυμπτωματικού ελέγχου πρώτου τριμήνου για την πρόγνωση του κινδύνου ανάπτυξης προεκλαμψίας, μπορεί να αποδώσει ικανοποιητικά αποτελέσματα, περιορίζοντας το σχετικό κόστος που θα προέκυπτε από την εφαρμογή και των δύο σταδίων στο σύνολο του πληθυσμού.

Άλλη μία σημαντική θεματική που καλύπτουν οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση αφορά τη σύγκριση της προγνωστικής απόδοσης διαφορετικών βιοδεικτών και, ειδικότερα, του δείκτη που σχετίζεται με τον αυξητικό παράγοντα του πλακούντα (PIGF) και το δείκτη που σχετίζεται με τη σχετιζόμενη με την εγκυμοσύνη πρωτεΐνη ορού Α (PAPP-A).

Πιο αναλυτικά, τέσσερις από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση περιελάμβαναν συγκριτική αξιολόγηση διαφόρων βιοδεικτών αναφορικά με την προγνωστική τους αξία ((Zumaeta et al., 2020; Tan et al., 2018; Benko et al. 2021; Noel et al., 2021). Η έρευνα των Zumaeta et al. (2020) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η αξιολόγηση του δείκτη που αναφέρεται στον αυξητικό παράγοντα του πλακούντα (PIGF) σχετίζεται με υψηλότερη προγνωστική απόδοση αναφορικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης προεκλαμψίας συγκριτικά με την αντίστοιχη απόδοση που προκύπτει από την αξιολόγηση του δείκτη που σχετίζεται με τη σχετιζόμενη με την εγκυμοσύνη πρωτεΐνη πλάσματος Α (PAPP-A). Επιπλέον, τρεις από τις προαναφερθείσες έρευνες διαπίστωσαν πως η συμπερίληψη του δείκτη PAPP-A στον προσυμπτωματικό έλεγχο πρώτου τριμήνου, συνδυαστικά με τους δείκτες MAP, UtA-PI και PIGF, δεν προσδίδει περαιτέρω προγνωστική αξία στην αποδοτικότητα του εφαρμοζόμενου πρωτοκόλλου (Zumaeta et al., 2020; Tan et al., 2018; Benko et al., 2021).

Αντιθέτως, μέσα από τα αποτελέσματα της έρευνας των Noel et al. (2021) δε διαπιστώθηκε κάποια διαφορά στην προγνωστική αξία του πρωτοκόλλου αναλόγως με το εάν σε αυτό αξιολογούνταν ο δείκτης PIGF ή ο δείκτης PAPP-A. Μάλιστα, η προγνωστική απόδοση του πρωτοκόλλου προσυμπτωματικού ελέγχου πρώτου τριμήνου ήταν παρόμοια και για τις τρεις επιπλοκές που εξετάστηκαν στα πλαίσια της μελέτης, δηλαδή της προεκλαμψίας, του χαμηλού βάρους κατά τη γέννηση σε σχέση με την ηλικία κύησης και της τρισωμίας 21.

Ένας ακόμα παράγοντας που αναδείχθηκε μέσα από την παρούσα συστηματική ανασκόπηση όσον αφορά την επίδρασή του στην προγνωστική απόδοση των πρωτοκόλλων προσυμπτωματικού ελέγχου πρώτου τριμήνου για την πρόγνωση κινδύνου προεκλαμψίας είναι η φυλετική καταγωγή της μητέρας. Ο παράγοντας αυτός αναδείχθηκε μέσα από τη μελέτη των Tan et al. (2018). Επιπλέον, η διαπίστωση σημαντικών αποκλίσεων στις τιμές διαφόρων βιοδεικτών, όπως ο εκτιμώμενος όγκος πλακούντα και το βάρος κατά τη γέννηση, ανάμεσα στις γυναίκες που αναπτύσσουν προεκλαμψία και τις γυναίκες που ολοκληρώνουν την κύηση χωρίς επιπλοκές, οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η αξιολόγηση τους μπορεί να ληφθεί υπόψη στα πλαίσια του προσυμπτωματικού ελέγχου (Kim et al., 2021).

Τέλος, μία από τις ανασκοπούμενες έρευνες μελέτησε την προφυλακτική δράση της ασπιρίνης απέναντι στον κίνδυνο ανάπτυξης προεκλαμψίας, διαπιστώνοντας ότι η προληπτική χορήγηση χαμηλών καθημερινών δόσεων ασπιρίνης στις γυναίκες που κατά την κύηση θεωρούνται υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη της εν λόγω επιπλοκής, σε συνδυασμό με την εφαρμογή ενός συνδυαστικού μοντέλου προσυμπτωματικού ελέγχου, οδηγούν σε περιορισμό της συγκεκριμένης επιπλοκής της κύησης (Lourenco et al., 2020).

4.2 Συζήτηση συμπερασμάτων μετα- ανάλυσης

Στόχος της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης υπήρξε ο προσδιορισμός της αποδοτικότητας των υφιστάμενων πρωτοκόλλων προσυμπτωματικού ελέγχου πρώτου τριμήνου στην πρόγνωση του κινδύνου ανάπτυξης προεκλαμψίας. Κατόπιν της εφαρμογής των προεπιλεγμένων κριτηρίων συμπερίληψης και αποκλεισμού, έντεκα (11) μελέτες εντάχθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση. Προκειμένου να διατυπωθούν χρήσιμα και ασφαλή συμπεράσματα, διεξήχθη στατιστική ανάλυση των δεδομένων μέσω της χρήσης του προγράμματος excel, μέσω της οποίας διαπιστώθηκε ότι πέντε (5) από το σύνολο των έντεκα (11) ανασκοπούμενων μελετών κατέληξαν σε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα με αποτέλεσμα να αναδειχθεί μία σχέση μεταξύ προσδιοριστή και έκβασης.

Μέσα από τα αποτελέσματα της παρούσας μετα- ανάλυσης προέκυψε μία ισχυρή ένδειξη του γεγονότος ότι η εφαρμογή πρωτοκόλλων προσυμπτωματικού ελέγχου πρώτου τριμήνου, τα οποία βασίζονται στη συνδυαστική αξιολόγηση των προδιαθεσιακών παραγόντων της μητέρας και συγκεκριμένων βιοδεικτών, έχουν σημαντική απόδοση στην πρόγνωση του κινδύνου ανάπτυξης προεκλαμψίας κατά την κύηση. Το εν λόγω συμπέρασμα προκύπτει από το γεγονός ότι συνολικός συντελεστής επίδρασης των ανασκοπούμενων μελετών είναι θετικός (0,218) και η στατιστική σημαντικότητά του ανέρχεται σε 96%.

Σημειώνεται ότι λόγω των μεγάλων αποκλίσεων που καταγράφονται στα μεγέθη των δειγμάτων που χρησιμοποιήθηκαν στα πλαίσια των ανασκοπούμενων μελετών,

δόθηκε μεγαλύτερη έμφαση στα αποτελέσματα που προέκυψαν από τις μελέτες που χρησιμοποίησαν τα μεγαλύτερα δείγματα.

Συμπεράσματα

Με βάση τα στοιχεία που αναλύθηκαν στις προηγούμενες ενότητες της παρούσας εργασίας προκύπτει πως η προεκλαμψία συνιστά μία σοβαρή επιπλοκή της κύησης, η οποία θέτει σε σημαντικό κίνδυνο τόσο την υγεία όσο και την ίδια τη ζωή της μητέρας και του εμβρύου ενώ, επιπλέον, είναι δυνατό να επηρεάσει την ομαλή εξέλιξη της κύησης και να έχει και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στην υγεία της μητέρας και του παιδιού. Η συγκεκριμένη επιπλοκή είναι δυνατό να αναπτυχθεί σε πρώιμο ή όψιμο στάδιο της κύησης και σχετίζεται άμεσα με την ανάπτυξη του πλακούντα ενώ, βασικό στοιχείο διάγνωσής της αποτελεί η ανάπτυξη υψηλής αρτηριακής πίεσης, η οποία δεν προϋπάρχει της κύησης. Ωστόσο, η παθοφυσιολογία της προεκλαμψίας δεν έχει ακόμα πλήρως αποσαφηνιστεί.

Ο σημαντικός επιπολασμός της συγκεκριμένης διαταραχής της κύησης την έχει καταστήσει ένα δημοφιλές ερευνητικό αντικείμενο για την επιστημονική κοινότητα. Μέσα από τις πολυάριθμες έρευνες που εντοπίζονται στη διεθνή βιβλιογραφία και αφορούν στην επιπλοκή της διαταραχής έχει διαπιστωθεί ότι ο έγκαιρος εντοπισμός των γυναικών που αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της εν λόγω επιπλοκής και η εφαρμογή μίας προφυλακτικής θεραπείας με χαμηλές δόσεις ασπιρίνης, είναι δυνατό να περιορίσουν σημαντικά τόσο την πιθανότητα ανάπτυξης της διαταραχής όσο και τις επιπτώσεις της. Συνεπώς, η ανάπτυξη αποτελεσματικών πρωτοκόλλων προσυμπτωματικού ελέγχου πρώτου τριμήνου για την πρόγνωση του κινδύνου ανάπτυξης προεκλαμψίας συνιστά ένα ζήτημα υψίστης σημασίας για τον περιορισμό του επιπολασμού της διαταραχής.

Μέχρι πρόσφατα, τα μοναδικά κριτήρια που αξιολογούνταν στα πλαίσια του προσυμπτωματικού ελέγχου πρώτου τριμήνου για την πρόγνωση του κινδύνου ανάπτυξης προεκλαμψίας ήταν οι προδιαθεσιακοί παράγοντες της μητέρας, δηλαδή τα δημογραφικά και κοινωνικο-οικονομικά της χαρακτηριστικά καθώς και το ιατρικό της ιστορικό. Ωστόσο, μέσα από νεότερες έρευνες έχει διαπιστωθεί πως η συνδυαστική αξιολόγηση συγκεκριμένων βιοδεικτών είναι δυνατό να αυξήσει την

προγνωστική αποδοτικότητα των πρωτοκόλλων προσυμπτωματικού ελέγχου για την πρόγνωση προεκλαμψίας. Στα πλαίσια της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης και μετα- ανάλυσης επιχειρήθηκε η αξιολόγηση της αποδοτικότητας του προσυμπτωματικού ελέγχου στην έγκαιρη διάγνωση του κινδύνου ανάπτυξης προεκλαμψίας και ο προσδιορισμός των βασικών μεταβλητών που πρέπει να αξιολογούνται στα πλαίσιά του για την ενίσχυση της προγνωστικής αξίας των εφαρμοζόμενων πρωτοκόλλων.

Μέσα από τα αποτελέσματα των ανασκοπούμενων μελετών προέκυψε ότι η εφαρμογή πρωτοκόλλων προσυμπτωματικού ελέγχου πρώτου τριμήνου, τα οποία βασίζονται στη συνδυαστική αξιολόγηση των μητρικών παραγόντων κινδύνου ανάπτυξης προεκλαμψίας με τις τιμές άλλων βιοδεικτών οδηγεί σε σημαντική ενίσχυση των ποσοστών ανίχνευσης περιστατικών προεκλαμψίας. Πιο αναλυτικά, οι βιοδείκτες με την υψηλότερη προγνωστική αξία στα πλαίσια του προσυμπτωματικού ελέγχου πρώτου τριμήνου, όπως προέκυψε μέσα από τις εξεταζόμενες μελέτες, περιλαμβάνουν τη μέση αρτηριακή πίεση (MAP), το δείκτη παλμικότητας της μητριάας αρτηρίας (UtA-PI) και τον αυξητικό παράγοντα του πλακούντα (PIGF).

Επιπροσθέτως, σε ένα σημαντικό τμήμα των ανασκοπούμενων μελετών διερευνήθηκε η ενδεχόμενη πρόσθετη προγνωστική αξία του δείκτη που αφορά τη σχετιζόμενη με την εγκυμοσύνη πρωτεΐνη πλάσματος Α (PAPP-A), ωστόσο τα αποτελέσματα υπήρξαν αντιφατικά. Πιο αναλυτικά, ενώ η πλειοψηφία των μελετών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η συμπερίληψη του δείκτη PAPP-A στον προσυμπτωματικό έλεγχο πρώτου τριμήνου για ανάπτυξη προεκλαμψίας δεν προσδίδει περαιτέρω προγνωστική αξία στο πρωτόκολλο και πως η αντικατάσταση του δείκτη PIGF με αυτό δεν οδηγεί σε βελτιωμένη αποδοτικότητα των πρωτοκόλλων, μία από τις έρευνες κατέληξε στο συμπέρασμα ότι και οι δύο προαναφερθέντες δείκτες σχετίζονται με παρόμοια ποσοστά ακριβούς πρόγνωσης της προεκλαμψίας. Μάλιστα, δεδομένης της υφιστάμενης αξιολόγησης του δείκτη PAPP-A στα πλαίσια του τυπικού προσυμπτωματικού ελέγχου κύησης, συνάγεται ότι είναι εφικτή η περαιτέρω αξιολόγηση του και για την πρόγνωση προεκλαμψίας.

Όσον αφορά την αποδοτικότητα των συνδυαστικών πρωτοκόλλων προσυμπτωματικού ελέγχου, τα αποτελέσματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης έδειξαν ότι αυτή είναι υψηλότερη στις περιπτώσεις διάγνωσης πρώιμης

και πρόωρης προεκλαμψίας και χαμηλότερη σε περιπτώσεις όψιμης προεκλαμψίας. Επιπλέον, η εκτιμώμενη αποδοτικότητα είναι ικανοποιητική τόσο σε περιπτώσεις μονήρων όσο και δίδυμων κυήσεων ενώ, σύμφωνα με τα αποτελέσματα μίας έρευνας, η αποδοτικότητα των πρωτοκόλλων μειώνεται αυτά εφαρμόζονται σε πληθυσμούς που χαρακτηρίζονται ως υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη της συγκεκριμένης επιπλοκής.

Τέλος, δύο ακόμα σημαντικά συμπεράσματα που εξάγονται μέσα από την παρούσα ανασκόπηση και μετα- ανάλυση αφορούν έναν τρόπο περιορισμού του κόστους του προσυμπτωματικού ελέγχου πρώτου τριμήνου για την πρόγνωση του κινδύνου προεκλαμψίας και την προφυλακτική δράση της ασπιρίνης. Πιο αναλυτικά, μία από τις ανασκοπούμενες έρευνες απέδειξε πως η εφαρμογή του ελέγχου σε δύο στάδια, εκ των οποίων το πρώτο εφαρμόζεται στο γενικό πληθυσμό των γυναικών στο πρώτο τρίμηνο κύησης και το δεύτερο σε όσες ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου, μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική περικοπή του κόστους για το σύστημα υγείας. Επιπροσθέτως, μία ακόμα έρευνα επιβεβαίωσε τα ευρήματα παλαιότερων ερευνών αναφορικά με τη σημαντική προφυλακτική δράση μίας ημερήσιας χαμηλής δόσης ασπιρίνης στις γυναίκες που χαρακτηρίζονται από υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης προεκλαμψίας κατά την κύηση.

Συμπερασματικά, μέσα από την παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα- ανάλυση προκύπτει ότι η αποδοτικότητα των πρωτοκόλλων προσυμπτωματικού ελέγχου πρώτου τριμήνου για την πρόγνωση του κινδύνου ανάπτυξης προεκλαμψίας ενισχύεται σημαντικά όταν αυτά βασίζονται σε συνδυαστική αξιολόγηση των προδιαθεσιακών παραγόντων της μητέρας με συγκεκριμένους βιοδείκτες, με βασικότερους τη μέση αρτηριακή πίεση, την παλμικότητα της μητριάας αρτηρίας και τον παράγοντα αύξησης πλακούντα. Ωστόσο, δεδομένης της κομβικής σημασίας του έγκαιρου εντοπισμού των γυναικών που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της συγκεκριμένης διαταραχής, είναι σημαντική η διεξαγωγή περαιτέρω ερευνών, με μεγαλύτερο εύρος δείγματος, ώστε να διερευνηθεί περαιτέρω η προγνωστική αξία των διαφόρων βιοδεικτών ώστε να προσδιοριστεί ο καταλληλότερος συνδυασμός παραγόντων, η συνδυαστική αξιολόγηση των οποίων συνδέεται με τη μέγιστη δυνατή προγνωστική απόδοση και το ελάχιστο δυνατό κόστος.

Επιπροσθέτως, οι μελλοντικές έρευνες είναι σημαντικό να εστιάσουν και στις πολύδυμες κυήσεις, δεδομένου ότι η συντριπτική πλειοψηφία των υφιστάμενων μελετών εστιάζει σε μονήρεις κυήσεις. Τέλος, ιδιαίτερη έμφαση πρέπει να δοθεί στην ανάπτυξη αποτελεσματικών πρωτοκόλλων προσυμπτωματικού ελέγχου πρώτου τριμήνου που να χαρακτηρίζονται από υψηλή αποδοτικότητα αναφορικά με την πρόγνωση της όψιμης προεκλαμψίας και της πρόγνωσης του κινδύνου προεκλαμψίας σε γυναίκες που ανήκουν στην ομάδα αυξημένου κινδύνου, δεδομένου ότι διαπιστώθηκε περιορισμένη αποδοτικότητα των υφιστάμενων πρωτοκόλλων στις συγκεκριμένες περιπτώσεις.

Βιβλιογραφία:

Aali, B.S., Malekpour, R., Sedig, F., & Safa, A. (2007). Comparison of maternal and cord blood nucleated red blood cell count between pre-eclamptic and healthy women. *J Obstet Gynaecol Res*, 33, 274–8.

ACOG Committee Opinion No. 743 (2018). Summary: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstet Gynecol*, 132, 254–6.

American Diabetes Association (2018). Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*, 41, S137–S143.

Balash, J., & Gratacos, E. (2012). Delayed childbearing: effects on fertility and the outcome of pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 24, 187–93

Bartsch, E., Medcalf, K.E., Park, A.L., & Ray, J.G. (2016). Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*, 353, i1753

Beck, D.W. (1981). Menezes AH. Intracerebral hemorrhage in a patient with eclampsia. *JAMA*, 246, 1442–3

Benko, Z., Wright, A., Rehal, A., Cimpoa, B., Syngelaki, A., Delgado, J.L., Tsokaki, T., et al. (2021). Prediction of pre-eclampsia in twin pregnancy by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: data from EVENTS trial. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 57(2), 257-265.

Bibbins-Domingo, K., Grossman, D.C., Curry, S.J., et al. (2017). Screening for Preeclampsia: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, 317, 1661–7

Brown, M.C., Best, K.E., Pearce, M.S., Waugh, J., Robson, S.C., & Bell, R. (2013). Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*, 28, 1–19.

Brown, M.A., Magee, L.A., Kenny, L.C., et al. (2018). The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*, 13, 291–310.

Callaway, L.K., Lawlor, D.A., O'Callaghan, M., Williams, G.M., Najman, J.M., & McIntyre, H.D. (2007). Diabetes mellitus in the 21 years after a pregnancy that was complicated by hypertension: findings from a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*, 197, 492.e1–7.

Carr, D.B., Newton, K.M., Utzschneider, K.M., et al. (2009). Preeclampsia and risk of developing subsequent diabetes. *Hypertens pregnancy*, 28, 435–47

Carty, D.M., Delles, C., & Dominiczak, A.F. (2010). Preeclampsia and future maternal health. *Journal of Hypertension*, 28(7), 1349-1355.

Catalano, P.M. (2010). Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome. *Reproduction* 2010, 140, 365–71

Caughey, A.B., Stotland, N.E., Washington, A.E., & Escobar, G.J. (2005). Maternal ethnicity, paternal ethnicity, and parental ethnic discordance: predictors of preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 106, 156–61

Chesley, L.C., Annitto, J.E., & Cosgrove, R.A. (1976). The remote prognosis of eclamptic women. Sixth periodic report. *Am J Obstet Gynecol*, 124, 446–59

Conde-Agudelo, A., Rosas-Bermudez, A., & Kafury-Goeta, A.C. (2007). Effects of birth spacing on maternal health: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*, 196, 297–308.

Craici, I., Wagner, S., & Garovic, V.D. (2008). Preeclampsia and future cardiovascular risk: formal risk factor or failed stress test? *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2, 249–59.

Duckitt, K., & Harrington, D. (2005). Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*, 330, 565.

Duley, L. (2009). The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia. *Semin Perinatol*, 33, 130–7.

Engeland, A., Bjorge, T., Daltveit, A.K., et al. (2011). Risk of diabetes after gestational diabetes and preeclampsia. A registry-based study of 230,000 women in Norway. *Eur J Epidemiol*, 26, 157–63.

Fisher, S. J. (2015). Why is placentation abnormal in preeclampsia? *American journal of obstetrics and gynecology*, 213(4 Suppl), S115–S122. doi:10.1016/j.ajog.2015.08.042

Fisher, S.J., McMaster, M., & Roberts, M. (2009). *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. Amsterdam, the Netherlands: Academic Press Elsevier. The placenta in normal pregnancy and preeclampsia.

Garovic, V.D., & Hayman, S.R. (2007). Hypertension in pregnancy: an emerging risk factor for cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Nephrol*, 3, 613–22.

Ghosh, G., Grewal, J., Mannisto, T., et al. (2014). Racial/ethnic differences in pregnancy-related hypertensive disease in nulliparous women. *Ethn Dis*, 24, 283–9.

Gregor, M.F., & Hotamisligil, G.S. (2011). Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*, 29, 415–45.

Hernandez-Diaz, S., Toh, S., & Cnattingius, S. (2009). Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ*, 338, b2255.

Hoy, J., Venn, A., Halliday, J., Kovacs, G., & Waalwyk, K. (1999). Perinatal and obstetric outcomes of donor insemination using cryopreserved semen in Victoria, Australia. *Hum Reprod*, 14, 1760–4.

Ilekis, J.V., Reddy, U.M., & Roberts, J.M. (2007). Preeclampsia--a pressing problem: an executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Reprod Sci*, 14, 508–23

Imudia, A.N., Awonuga, A.O., Doyle, J.O., et al. (2012). Peak serum estradiol level during controlled ovarian hyperstimulation is associated with increased risk of small for gestational age and preeclampsia in singleton pregnancies after in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 97, 1374–9.

Khalil, A., Rezende, J., Akolekar, R., Syngelaki, A., & Nicolaides, K.H. (2013). Maternal racial origin and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 41, 278–85.

Khalil, A., Syngelaki, A., Maiz, N., Zinevich, Y., & Nicolaides, K.H. (2013). Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 42, 634–43.

Khashu, M., Narayanan, M., Bhargava, S., & Osioviich, H. (2009). Perinatal outcomes associated with preterm birth at 33 to 36 weeks' gestation: a population-based cohort study. *Pediatrics*, 123, 109–13.

King, J.C. (2003). The risk of maternal nutritional depletion and poor outcomes increases in early or closely spaced pregnancies. *J Nutr*, 133, 1732S–1736S.

Klebanoff, M.A. (1999). The interval between pregnancies and the outcome of subsequent births. *N. Engl. J. Med*, 340, 643–4

Kuklina, E.V., Ayala, C., & Callaghan, W.M. (2009). Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States. *Obstet Gynecol*, 113, 1299–306.

Lamminpaa, R., Vehvilainen-Julkunen, K., Gissler, M., & Heinonen, S. (2012). Preeclampsia complicated by advanced maternal age: a registry-based study on primiparous women in Finland 1997–2008. *BMC Pregnancy Childbirth*, 12, 47.

Langenveld, J., Jansen, S., van der Post, J., Wolf, H., Mol, B.W., & Ganzevoort, W. (2010). Recurrence risk of a delivery before 34 weeks of pregnancy due to an early onset hypertensive disorder: a systematic review. *Am J Perinatol*, 27, 565–71.

LeFevre, M.L. (2014). Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*, 161, 819–26.

Lie, R.T., Rasmussen, S., Brunborg, H., Gjessing, H.K., Lie-Nielsen, E., & Irgens, L.M. (1998). Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population based study. *BMJ*, 316, 1343–7

Lisonkova, S., & Joseph, K.S. (2013). Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol*, 209, 544.e1–544.e12.

- Lisonkova, S., Sabr, Y., Mayer, C., Young, C., Skoll, A., & Joseph, K.S. (2014). Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 124, 771–81
- Liu, L., Hong, Z., & Zhang, L. (2015). Associations of prepregnancy body mass index and gestational weight gain with pregnancy outcomes in nulliparous women delivering single live babies. *Sci Rep*, 5, 12863.
- Lobo, G.A.R., Nowak, P.M., Panigassi, A.P., et al. (2019). Validation of Fetal Medicine Foundation algorithm for prediction of pre-eclampsia in the first trimester in an unselected Brazilian population. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 32, 286–92
- Lourenco, I., Gomes, H., Ribeiro, J., Caeiro, F., Rocha, P., & Francisco, C. (2020). Screening for Preeclampsia in the First Trimester and Aspirin Prophylaxis: Our First Year. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*, 24(7).
<https://www.scielo.br/j/rbgo/a/pqXSmpLBk4MwffGdy4TkW3h/?lang=en>
- Lowe, S.A., Brown, M.A., Dekker, G.A., et al. (2009). Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 49, 242–6.
- Lowe, S.A., Bowyer, L., Lust, K., et al. (2015). SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 55, e1–29.
- Magee, L.A., Pels, A., Helewa, M., Rey, E., & von Dadelszen, P. (2014). Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working G. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens*, 4, 105–45
- Mannisto, T., Mendola, P., Vaarasmaki, M., et al. (2013). Elevated blood pressure in pregnancy and subsequent chronic disease risk. *Circulation*, 127, 681–90.
- Marlow, N., Wolke, D., Bracewell, M.A., & Samara, M. (2005). Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med*, 352, 9–19

- Martin, A.S., Monsour, M., Kawwass, J.F., Boulet, S.L., Kissin, D.M., & Jamieson, D.J. (2016). Risk of Preeclampsia in Pregnancies After Assisted Reproductive Technology and Ovarian Stimulation. *Matern Child Health J*, 20, 2050–6.
- McDonald, S.D., Han, Z., Walsh, M.W., Gerstein, H.C., & Devereaux, P.J. (2010). Kidney disease after preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 55, 1026–39.
- McDonald, S.D., Malinowski, A., Zhou, Q., Yusuf, S., & Devereaux, P.J. (2008). Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J*, 156, 918–30.
- Mignini, L.E., Carroli, G., Betran, A.P., et al. (2016). Interpregnancy interval and perinatal outcomes across Latin America from 1990 to 2009: a large multi-country study. *BJOG*, 123, 730–7.
- Mosimann, B., Amylidi- Mohr, S., Surbel, D., & Raio, L. (2019). First trimester screening for preeclampsia- A systematic review. *Hypertension in Pregnancy*, 39(1), 1-11.
- Moutquin, J.-M. (2003). Classification and heterogeneity of preterm birth. *BJOG*, 110 Suppl, 30–3.
- Mudd, L.M., Owe, K.M., Mottola, M.F., & Pivarnik, J.M. (2013). Health benefits of physical activity during pregnancy: an international perspective. *Med Sci Sports Exerc*, 45, 268–77.
- Noel, L., Guy, G.P., Jones, S., Forenc, K., Buck, E., Papageorghiou, A.T., & Thilaganathan, B. (2021). Routine first-trimester combined screening for pre-eclampsia: pregnancy-associated plasma protein-A or placental growth factor? *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 58(4), 540-545.
- Odegard, R.A., Vatten, L.J., Nilsen, S.T., Salvesen, K.A., & Austgulen, R. (2000). Risk factors and clinical manifestations of pre-eclampsia. *BJOG*, 107, 1410–6.
- O’Gorman, N., Wright, D., Poon, L.C., et al. (2017). Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks’ gestation: comparison

with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 49, 756–60.

Oliveira, N., Magder, L.S., Blitzer, M.G., & Baschat, A.A. (2014). First-trimester prediction of pre-eclampsia: external validity of algorithms in a prospectively enrolled cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 44, 279–85

Osmond, C., & Barker, D.J. (2000). Fetal, infant, and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes, and hypertension in adult men and women. *Environ Health Perspect*, 108 Suppl, 545–53.

Pandey, S., Shetty, A., Hamilton, M., Bhattacharya, S., & Maheshwari, A. (2012). Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 18, 485–503.

Park, F.J., Leung, C.H.Y., Poon, L.C.Y., Williams, P.F., Rothwell, S.J., & Hyett, J.A. (2013). Clinical evaluation of a first trimester algorithm predicting the risk of hypertensive disease of pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 53, 532–9.

Poon, L.C.Y., Kametas, N.A., Chelemen, T., Leal, A., & Nicolaides, K.H. (2010). Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. *J Hum Hypertens*, 24, 104–10.

Rahman, M.M., Abe, S.K., Kanda, M., et al. (2015). Maternal body mass index and risk of birth and maternal health outcomes in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*, 16, 758–70

Ray, J.G. (2004). Dysmetabolic syndrome, placenta-mediated disease and future risk of cardiovascular disease. *Fetal Matern Med Rev*, 15, 231–46.

Robillard, P.Y., Hulsey, T.C., Alexander, G.R., Keenan, A., de Caunes, F., & Papiernik, E. (1993). Paternity patterns and risk of preeclampsia in the last pregnancy in multiparae. *J Reprod Immunol*, 24, 1–12.

Rocha, R.S., Alves, J.A.G., Maia, E. Holanda, Moura, S.B., et al. (2017). Simple approach based on maternal characteristics and mean arterial pressure for the prediction of preeclampsia in the first trimester of pregnancy. *J Perinat Med*, 45, 843–9.

Russell, R.B., Green, N.S., Steiner, C.A., et al. (2007). Cost of hospitalization for preterm and low birth weight infants in the United States. *Pediatrics*, 120, e1–9.

Schneider, S., Freerksen, N., Rohrig, S., Hoefl, B., & Maul, H. (2012). Gestational diabetes and preeclampsia--similar risk factor profiles? *Early Hum Dev*, 88, 179–84.

Serra, B., Mendoza, M., Scuzzochio, E., Meler, E., Nolla, M., Sabria, E., Rodriguez, I., & Carreras, E. (2020). A new model for screening for early-onset preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 222(6), 608e1-608e18.

Sierra-Laguado, J., Garcia, R.G., Celedon, J., et al. (2007). Determination of insulin resistance using the homeostatic model assessment (HOMA) and its relation with the risk of developing pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens*, 20, 437–42.

Simeone, S., Serena, C., Rambaldi, M.P., Marchi, L., Mello, G., & Mecacci, F. (2016). Risk of preeclampsia and obstetric outcome in donor oocyte and autologous in vitro fertilization pregnancies. *Minerva Ginecol*, 68, 9–14

Sonek, J., Krantz, D., Carmichael, J., Downing, C., Jessup, K., Haidar, Z., Ho, S., et al. (2018). First-trimester screening for early and late preeclampsia using maternal characteristics, biomarkers, and estimated placental volume. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 218(1), 126.e1-126.e13

Soonthornpun, K., Soonthornpun, S., Wannaro, P., Setasuban, W., & Thamprasit, A. (2009). Insulin resistance in women with a history of severe pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*, 35, 55–9.

Spradley, F.T., Palei, A.C., & Granger, J.P. (2015). Immune Mechanisms Linking Obesity and Preeclampsia. *Biomolecules*, 5, 3142–76.

Syngelaki, A., Bredaki, F.E., Vaikousi, E., Maiz, N., & Nicolaidis, K.H. (2011). Body mass index at 11–13 weeks' gestation and pregnancy complications. *Fetal Diagn Ther*, 30, 250–65.

Tan, M.Y., Syngelaki, A., Poon, L.C., Rolnik, D.L., O’Gorman, N., Delgado, G.L., Akolekar, R., et al. (2018). Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 52(2), 186-195.

Teramo KA, Hiilesmaa VK, Schwartz R, Clemons GK, Widness JA. Amniotic fluid and cord plasma erythropoietin levels in pregnancies complicated by preeclampsia, pregnancy-induced hypertension and chronic hypertension. *J Perinat Med* 2004; 32: 240–7.

Thomopoulos C, Tsioufis C, Michalopoulou H, Makris T, Papademetriou V, Stefanadis C. Assisted reproductive technology and pregnancy-related hypertensive complications: a systematic review. *J Hum Hypertens* 2013; 27: 148–57.

Thilaganathan B Pre-eclampsia and the cardiovascular-placental axis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51: 714–7

Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens.* 2014; 4: 97–104.

Uzan, J., Carbonnel, M., Piconne, O., Asmar, R., & Ayoubi, J. M. (2011). Preeclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vascular health and risk management*, 7, 467–474

Valenzuela, F. J., Pérez-Sepúlveda, A., Torres, M. J., Correa, P., Repetto, G. M., & Illanes, S. E. (2012). Pathogenesis of preeclampsia: the genetic component. *Journal of pregnancy*, 2012, 632732. doi:10.1155/2012/632732

Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen BM. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 800–9.

van Rijn BB, Hoeks LB, Bots ML, Franx A, Bruinse HW. Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 723–8.

Villar J, Say L, Gulmezoglu AM, Meraldi M, Lindheimer MD, Betran APPG. Eclampsia and pre-eclampsia: a health problem for 2000 years In *Pre-eclampsia*. Critchly H, MacLean A, Post L, Walk J, eds London, RCOG Press; 2003; : 189–207.

Wallenburg, H.C. (2001). Prevention of pre-eclampsia: status and perspectives 2000. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 94, 13–22.

Wei Y-M, Yang H-X, Zhu W-W, et al. Risk of adverse pregnancy outcomes stratified for pre-pregnancy body mass index. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29: 2205–9.

Williams, P. J., & Broughton Pipkin, F. (2011). The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 25(4), 405–417. doi:10.1016/j.bpobgyn.2011.02.007

Wright, D., Tan, M.Y., O' Gorman, N., Poon, L.C., Syngelaki, A., Wright, A., & Nicolaides, H.C. (2019). Predictive performance of the competing risk model in screening for preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 220(2), 199.e1-199.e13.

Wright, A., Wright, D., Syngelaki, A., Georgantzi, A., & Nicolaides, K.H. (2019). Two-stage screening for preterm preeclampsia at 11-13 weeks' gestation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 220(2), 197.e1-197.e11.

Yogev Y, Melamed N, Bardin R, Tenenbaum-Gavish K, Ben-Shitrit G, Ben-Haroush A. Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 558.e1–7.

Yu CKH, Khouri O, Onwudiwe N, Spiliopoulos Y, Nicolaides KH. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler imaging: relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 310–3

Yucesoy G, Ozkan S, Bodur H, et al. Maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with hypertensive disorder of pregnancy: a seven year experience of a tertiary care center. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 273: 43–9.

Zhang J, Meikle S, Trumble A. Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States. *Hypertens pregnancy* 2003; 22: 203–12.

Zamudio S. (2007). High-altitude hypoxia and preeclampsia. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*, 12, 2967–2977.

Zumaeta, A.M., Wright, A., Syngelaki, A., Maritsa, V.A., Da Silva, A.B., & Nicolaides, K.H. (2020). Screening for pre-eclampsia at 11-13 weeks' gestation: use

of pregnancy-associated plasma protein-A, placental growth factor or both. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 56(3), 400-407.

Zwertbroek, E.F., Groen, H., Fontanella, F., Maggio, L., Marchi, L., & Bilardo, C.M. (2021). First-Trimester Preeclampsia-Screening Algorithm in a High-Risk Population in The Netherlands. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 48(2), 103-111.