



Εθνικό και Καποδιστριακό  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**Ιωάννης Δ. Παπαστεφάνου**

**Μαιευτήρας – Γυναικολόγος**

**ΟΓΚΟΣ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ ΚΑΙ ΕΠΙΠΕΔΑ ΑΝΤΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ  
ΣΕ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ ΚΑΙ IUGR**

ΙΟΥΝΙΟΣ 2017

ΑΘΗΝΑ

***Στους γονείς μου Δημήτριο και Έλλη***

## **ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ**

ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΧΡΕΛΙΑΣ

ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

## **ΣΥΝΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΕΣ**

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΚΑΣΣΑΝΟΣ

ΟΜ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΣΥΡΙΣΤΑΤΙΔΗΣ

ΕΠΙΚ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

| <b>ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ</b>                                                   |           |
|----------------------------------------------------------------------|-----------|
| Ευχαριστίες                                                          | <b>6</b>  |
| Βιογραφικό                                                           | <b>7</b>  |
| Περίληψη - Λέξεις Κλειδιά                                            | <b>16</b> |
| Summary - Keywords                                                   | <b>17</b> |
| <b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>                                                  |           |
| 1. Υπερηχογράφημα πρώτου τριμήνου                                    | <b>19</b> |
| 1.1 Υπερηχογραφικοί δείκτες                                          | <b>22</b> |
| 1.2 Βιοχημικοί παράμετροι στο πρώτο τρίμηνο                          | <b>26</b> |
| 2. Προεκλαμψία                                                       | <b>30</b> |
| 2.1 Ορισμός                                                          | <b>30</b> |
| 2.2 Προβλεπτικά μοντέλα για την προεκλαμψία                          | <b>32</b> |
| 2.3 Κλινική διαχείριση                                               | <b>37</b> |
| 3. Ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης: νεότερα δεδομένα            | <b>39</b> |
| 3.1 IUGR & SGA: ορισμοί                                              | <b>40</b> |
| 3.2 Πρώιμης και όψιμης έναρξης IUGR                                  | <b>44</b> |
| 3.3 Προβλεπτικά μοντέλα για την ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης | <b>46</b> |
| 3.4 Μακροπρόθεσμες επιπλοκές                                         | <b>47</b> |
| 4. Όγκος πλακούντα                                                   | <b>49</b> |
| 4.1 Όγκος πλακούντα και βάρος γέννησης                               | <b>52</b> |

|                                                                                                                                                                       |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 4.2 Όγκος πλακούντα και προεκλαμψία                                                                                                                                   | <b>57</b>  |
| 5. Όγκος εμβρύου                                                                                                                                                      | <b>61</b>  |
| 6. Αντιπυρεκτική                                                                                                                                                      | <b>66</b>  |
| <b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>                                                                                                                                                   |            |
| 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά και παράμετροι πρώτου τριμήνου στην πρόβλεψη SGA κυήσεων                                                                                | <b>78</b>  |
| 2. Όγκος εμβρύου στις 11-14 εβδομάδες κύησης: Καμπύλες αναφοράς και συσχέτιση με βιοχημικούς και βιοφυσικούς δείκτες πρώτου τριμήνου                                  | <b>85</b>  |
| 3. Μελέτη της αναπαραγωγικότητας της μέτρησης του όγκου του εμβρύου στο πρώτο τρίμηνο: επίδραση του μεγέθους του εμβρύου και της γωνίας σάρωσης του λογισμικού VOCAL. | <b>98</b>  |
| 4. Όγκος πλακούντα στο πρώτο τρίμηνο: καμπύλες αναφοράς και η σημασία του στην πρόβλεψη της ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης και της προεκλαμψίας               | <b>113</b> |
| 5. Αντιπυρεκτική στις 11-14 εβδομάδες κύησης σε προεκλαμψία και IUGR                                                                                                  | <b>126</b> |
| 6. Βιβλιογραφία                                                                                                                                                       | <b>131</b> |

## Ευχαριστίες

Η παρούσα διδακτορική διατριβή πραγματοποιήθηκε στη μονάδα Εμβρυομητρικής Ιατρικής του Γ' τμήματος Μαιευτικής–Γυναικολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αττικών.

Με την ολοκλήρωσή της, θα ήθελα να ευχαριστήσω από βάθους ψυχής τον Καθηγητή Μαιευτικής – Γυναικολογίας κ. Χαράλαμπο Χρέλια ο οποίος δέκτηκε πρόθυμα να είναι επιβλέπων στη παρούσα διδακτορική διατριβή για τη στήριξη και το ενδιαφέρον. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Ομ. Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας κ. Δημήτριο Κασσάνο για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγηση κατά την εκπόνηση της παρούσας διατριβής καθώς και για τις υπόλοιπες πρωτότυπες ερευνητικές εργασίες οι οποίες εκπονήθηκαν κατά τα έτη 2011-2015 υπό τη διεύθυνση του στη Μονάδα Εμβρυομητρικής Ιατρικής (Γ' Πανεπιστημιακή Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών). Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Αν. Καθηγητή κ. Χαράλαμπο Συριστατίδη για την υποστήριξη και καθοδήγηση που παρείχε με την πολύτιμη εμπειρία του στη οργάνωση και εκπόνηση ερευνητικών πρωτοκόλλων. Επίσης, ευχαριστώ θερμά όλο το διοικητικό και επιστημονικό προσωπικό στη Μονάδα Εμβρυομητρικής Ιατρικής.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου Δημήτρη και Έλλη για την ηθική συμπαράσταση και την κατανόηση στα χρόνια των σπουδών μου και της μετέπειτα επαγγελματικής σταδιοδρομίας μου.

## ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Ιωάννης Δ. Παπαστεφάνου

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Ημερομηνία γέννησης | 7 Μαρτίου 1977     |
| Τόπος γέννησης      | Πάτρα Αχαΐας       |
| Κινητό              | 6972207784         |
| E-mail              | Jdpap2@yahoo.co.uk |

### Α. ΣΥΝΟΠΤΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΣΤΑΔΙΟΔΡΟΜΙΑΣ

#### Σπουδές

- 1994-2001: Πτυχιούχος Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών, (Καλώς)

#### Μεταπτυχιακές Σπουδές

- Μεταπτυχιακός τίτλος ειδίκευσης (MSc) – Διοίκηση Μονάδων Υγείας, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο, Πάτρα, Δεκέμβριος 2012
- Μεταπτυχιακός τίτλος ειδίκευσης (MSc) – "Παθολογία της Κύησης", Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών (2015)
- **Diploma in Fetal Medicine.** Fetal Medicine Foundation, London, UK

### Υπηρεσία ως ιατρός

|                     |                                                                                                                                                                                              |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 11/2001-02/2002     | Υπηρεσία υπαίθρου, Γενικό Νοσοκομείο Τρίπολης 'Πανακαρδικό'                                                                                                                                  |
| 04/2003-01/2004     | Ειδικότητα στη Γενική Χειρουργική, Γενικό Νοσοκομείο Τρίπολης 'Πανακαρδικό' [προς απόκτηση τίτλου ειδικότητας Μαιευτικής Γυναικολογίας]                                                      |
| 05/2005-05/2006     | Research Fellow in Fetal Medicine Unit at King's College Hospital, NHS trust, London, UK [Honorary Contract of Employment at King's College Hospital and University College Hospital (UCLH)] |
| 10/2007-10/2011     | Ειδικότητα στη Μαιευτική-Γυναικολογία, ΓΝ Πειραιά, "Τζάνειο", [προς απόκτηση τίτλου ειδικότητας Μαιευτικής Γυναικολογίας]                                                                    |
| 02/2012-03/2013     | Research Fellow in Fetal Medicine Unit at King's College Hospital, NHS trust, London, UK [Honorary Contract of Employment at King's College Hospital and University College Hospital (UCLH)] |
| 06/2013- έως σήμερα | Μαιευτήρας-Γυναικολόγος με εξειδίκευση στην εμβρυομητρική ιατρική                                                                                                                            |

### Ιατρική εκπαίδευση

- Σεμινάριο Advanced Trauma Life Support for Doctors [ATLS] (2003)
- Σεμινάριο Advanced Life Support in Obstetrics [ALSO] (2009)
- MRCOG part 1, Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG), London, UK, 2005

- Πιστοποιητικά Υπερηχογραφίας:
  - Certificate of Competence in Ultrasound Examination at 11-13<sup>+6</sup> weeks (Fetal Medicine Foundation, UK)
  - Certificate of Competence in 18-23 weeks scan (Fetal Medicine Foundation, UK)
  - Certificate of Competence in the cervical assessment (Fetal Medicine Foundation, UK)
  - Certificate of Competence in the Doppler ultrasound scan (Fetal Medicine Foundation, UK)
  - Certificate of Competence in the Fetal Echocardiography (Fetal Medicine Foundation, UK)
  - Certificate of Competence in the Fetal Invasive Procedures (Fetal Medicine Foundation, UK)

#### **Ξένες γλώσσες**

- Αγγλικά [Proficiency Certificate, University of Cambridge]

#### **Courses- Διεθνή Συνέδρια**

|    |                                                                                                                                                                                    |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | Theoretical course in Ultrasound Examination at 11 – 14 weeks. Fetal Medicine Foundation. London, UK, 19 March 2005.                                                               |
| 2  | 4 <sup>th</sup> World Congress in Fetal Medicine. Fetal Medicine Foundation, June 2005, Istanbul, Turkey                                                                           |
| 3  | The 7 <sup>th</sup> Athens Colposcopy Training Course. European Federation for Colposcopy. Hellenic Society of Colposcopy and Genital Pathology. 12 – 13 June 2009, Athens, Greece |
| 4  | 9 <sup>th</sup> World Congress in Fetal Medicine and Eurofetus meeting. Fetal Medicine Foundation. 20–24 June 2010, Rhodes, Greece                                                 |
| 5  | 10 <sup>th</sup> World Congress in Fetal Medicine and Eurofetus meeting. Fetal Medicine Foundation. 26–30 June 2011, Malta                                                         |
| 6  | 9 <sup>th</sup> International Scientific Meeting. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London, UK. 27-30 September 2011, Athens, Greece                              |
| 7  | 11 <sup>th</sup> World Congress in Fetal Medicine and Eurofetus meeting. Fetal Medicine Foundation. 24 – 28 June 2012, Kos, Greece                                                 |
| 8  | Advances in Fetal Medicine Course, Fetal Medicine Foundation, 1-2 December 2012, London, UK                                                                                        |
| 9  | Inter-professional Simulation in Maternity Course, King's College Hospital, 4-5 April 2012, London, UK                                                                             |
| 10 | 13 <sup>th</sup> World Congress in Fetal Medicine and Eurofetus meeting. Fetal Medicine Foundation. 29–3 July, 2014, Nice, France                                                  |

## B. ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΕΡΓΟΥ

### Πλήρεις δημοσιεύσεις σε διεθνή ιατρικά περιοδικά

|   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Samolis S, <b>Papastefanou I</b> , Panagopoulos P, Galazios G, Kouskoulis A, Maroulis G. Relation between first trimester maternal serum leptin levels and body mass index in normotensive and pre-eclamptic pregnancies--role of leptin as a marker of pre-eclampsia: a prospective case-control study. <i>Gynecol Endocrinol</i> . 2010 May;26(5):338-43. |
| 2 | <b>Papastefanou I</b> , Samolis S, Panagopoulos P, Tagia M, Bale C, Kouskoulis A, Galazios G. Correlation between maternal first trimester plasma leptin levels and birth weight among                                                                                                                                                                      |

---

normotensive and preeclamptic women. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23(12):1435-43.

---

3 **Papastefanou I**, Panagopoulos P, Samolis S, Karadaglis S, Katsoulis M. Minimal deviation adenocarcinoma of the cervix in a patient with a high-grade cervical squamous intraepithelial lesion: case report and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2010;31(2):227-9.

---

4 Samolis S, Panagopoulos P, Kanellopoulos N, **Papastefanou I**, Karadaglis S, Katsoulis M. Primary melanoma of the vagina: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2010;31(2):233-4.

---

5 Souka AP, **Papastefanou I**, Michalitsi V, Papadopoulos GK, Kassanos D. A predictive model of short cervix at 20-24 weeks using first-trimester cervical length measurement and maternal history. *Prenat Diagn.* 2011;31(2):202-6.

---

6 Souka AP, **Papastefanou I**, Michalitsi V, Salambasis K, Chrelias C, Salamalekis G, Kassanos D. Cervical length changes from the first to second trimester of pregnancy, and prediction of preterm birth by first-trimester sonographic cervical measurement. *J Ultrasound Med.* 2011;30(7):997-1002.

---

7 Souka AP, **Papastefanou I**, Pilalis A, Michalitsi V, Kassanos D. Performance of third-trimester ultrasound for prediction of small-for-gestational-age neonates and evaluation of contingency screening policies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(5):535-42

---

8 **Papastefanou I**, Souka AP, Pilalis A, Eleftheriades M, Michalitsi V, Kassanos D. First trimester prediction of small- and large-for-gestation neonates by an integrated model incorporating ultrasound parameters, biochemical indices and maternal characteristics. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(1):104-11.

---

9 **Papastefanou I**, Souka A, Eleftheriades M, Pilalis A, Kassanos D. First trimester fetal ultrasound parameters associated with PAPP-A and fβ-hCG. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(7):1029-33.

---

10 **Papastefanou I**, Souka AP, Pilalis A, Panagopoulos P, Kassanos D. Fetal intracranial translucency and cisterna magna at 11 to 14 weeks: reference ranges and correlation with chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn.* 2011;31(12):1189-92.

---

11 Pilalis A, Basagiannis C, Eleftheriades M, Faros E, Troukis E, Armelidou E, **Papastefanou I**, Souka AP. Evaluation of a two-step ultrasound examination protocol for the detection of major fetal structural defects. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(9):1814-7.

---

12 Pilalis A, Souka AP, **Papastefanou I**, Michalitsi V, Panagopoulos P, Chrelias C, Kassanos D. Third trimester ultrasound for the prediction of the large for gestational age fetus in low-risk

---

---

population and evaluation of contingency strategies. *Prenat Diagn.* 2012;32(9):846-53.

---

13 Souka AP, Pilalis A, **Papastefanou I**, Salamalekis G, Kassanos D. Reproducibility study of crown-rump length and biparietal diameter measurements in the first trimester. *Prenat Diagn.* 2012;32(12):1158-65.

---

14 Kavalakis I, Souka AP, Pilalis A, **Papastefanou I**, Kassanos D. Assessment of the posterior brain at 11-14 weeks for the prediction of open neural tube defects. *Prenat Diagn.* 2012;32(12):1143-6.

---

15 Souka AP, **Papastefanou I**, Pilalis A, Michalitsi V, Panagopoulos P, Kassanos D. Performance of the ultrasound examination in the early and late third trimester for the prediction of birth weight deviations. *Prenat Diagn.* 2013;33(10):915-20.

---

16 Souka AP, **Papastefanou I**, Michalitsi V, Pilalis A, Kassanos D. Specific formulas improve the estimation of fetal weight by ultrasound scan. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(7):737-42.

---

17 **Papastefanou I**, Kappou D, Souka AP, Chrelias C, Siristatidis C, Pilalis A, Kassanos D. Fetal volume at 11-14 gestational weeks: reference ranges and association with first trimester biochemical and biophysical markers. *J Perinat Med.* 2014;42(1):107-12.

---

18 **Papastefanou I**, Kappou D, Souka AP, Pilalis A, Chrelias C, Siristatidis C, Kassanos D. Reproducibility study of fetal 3-D volumetry in the first trimester: effect of fetal size and rotational angle of VOCAL software. *Ultrasound Med Biol.* 2014;40(5):877-83.

---

19 **Papastefanou I**, Pilalis A, Chrelias C, Kassanos D, Souka AP. Screening for birth weight deviations by second and third trimester ultrasound scan. *Prenat Diagn.* 2014;34(8):759-64.

---

20 Souka AP, **Papastefanou I**, Papadopoulos G, Chrelias C, Kassanos D. Cervical length in late second and third trimesters: a mixture model for predicting delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(3):308-12.

---

21 **Papastefanou I**, Souka AP, Eleftheriades M, Pilalis A, Chrelias C, Kassanos D. Predicting fetal growth deviation in parous women: combining the birth weight of the previous pregnancy and third trimester ultrasound scan. *J Perinat Med.* 2015;43(4):485-92.

---

22 **Eleftheriades M**, Papastefanou I, Lambrinouadaki I, Kappou D, Lavranos D, Akalestos A, Souka AP, Pervanidou P, Hassiakos D, Chrousos GP. Elevated placental growth factor concentrations at 11-14 weeks of gestation to predict gestational diabetes mellitus. *Metabolism.* 2014;63(11):1419-25.

---

- 
- 23 **Papastefanou I**, Kavalakis I, Pilalis A, Eleftheriades M, Souka AP. First trimester cervical length is associated with mid-trimester loss. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(1):51-4.
- 
- 24 Hassiakos D, Eleftheriades M, **Papastefanou I**, Lambrinoudaki I, Kappou D, Lavranos D, Akalestos A, Aravantinos L, Pervanidou P, Chrousos G. Increased Maternal Serum Interleukin-6 Concentrations at 11 to 14 Weeks of Gestation in Low Risk Pregnancies Complicated with Gestational Diabetes Mellitus: Development of a Prediction Model. *Horm Metab Res.* 2015 Jan 7. [Epub ahead of print]
- 
- 25 Kappou D, **Papastefanou I**, Pilalis A, Kavalakis I, Kassanos D, Souka AP. Towards detecting open spina bifida in the first trimester: the examination of the posterior brain. *Fetal Diagn Ther.* 2015;37(4):294-300.
- 
- 26 **Papastefanou I**, Eleftheriades M, Kappou D, Lambrinoudaki I, Lavranos D, Pervanidou P, Sotiropoulos A, Hassiakos D, Chrousos GP. Maternal serum osteocalcin at 11-14 weeks of gestation in gestational diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest.* 2015;45(10):1025-31.
- 
- 27 **Papastefanou I**, Pilalis A, Eleftheriades M, Souka AP. Prediction of Preterm Delivery by Late Cervical Length Measurement after 24 Weeks. *Fetal Diagn Ther.* 2015;38(3):200-4.
- 
- 28 Stott D, Bolten M, Paraschiv D, **Papastefanou I**, Chambers JB, Kametas NA. Maternal ethnicity and its impact on the haemodynamic and blood pressure response to labetalol for the treatment of antenatal hypertension. *Open Heart.* 2016 Mar 22;3(1):e000351.
- 
- 29 Kappou D, Chlapoutaki C, **Papastefanou I**, Theodorou G, Kassanos D, Souka AP. Second-Trimester Sonographic Diagnosis of Polymicrogyria. *J Ultrasound Med.* 2016;35(10):2296-9.
- 
- 30 Stott D, Bolten M, Paraschiv D, **Papastefanou I**, Chambers JB, Kametas NA. Longitudinal hemodynamics in acute phase of treatment with labetalol in hypertensive pregnant women to predict need for vasodilatory therapy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(1):85-94.
- 
- 31 Stott D, **Papastefanou I**, Paraschiv D, Clark K, Kametas NA. Serial hemodynamic monitoring to guide treatment of maternal hypertension leads to reduction in severe hypertension. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(1):95-103.
- 
- 32 **Papastefanou I**, Pilalis A, Kappou D, Souka AP. Cervical length at 11-40 weeks: unconditional and conditional longitudinal reference ranges. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95(12):1376-1382.
- 
- 33 Stott D, **Papastefanou I**, Paraschiv D, Clark K, Kametas NA. Longitudinal maternal hemodynamics in pregnancies affected by fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet*
-

Ανακοινώσεις σε διεθνή συνέδρια

- 
- |   |                                                                                                                                                                                                                                       |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Unrecognised uterine scars in a case report of third trimester spontaneous uterine rupture. 13 <sup>th</sup> World Congress on Human Reproduction. The international Academy of Human Reproduction. 5 – 8 March 2009, Venezia, Italy. |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
- 
- |   |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 | Prediction of preterm birth by first trimester cervical length. The effect of maternal demographics and obstetric history in cervical length evolution from 11-24 weeks. Birth clinical challenges in labor and delivery, 9 – 11 September 2011, Chicago, Illinois, USA |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
- 
- |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3 | First trimester prediction of small- and large-for-gestation neonates by an integrated model incorporating ultrasound parameters, biochemical indices and maternal characteristics. 10 <sup>th</sup> World Congress in Fetal Medicine and Eurofetus meeting, 26 – 30 June 2011, Malta |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
- 
- |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4 | Eleftheriades M, <b>Papastefanou I</b> , Lamprinoudaki I, Akalestos A, Kappou D, Polymerou V, Lavranos D, Pervanidou P, Hassiakos H, Chrousos G. Increased Maternal Serum Placental Growth Factor (PIGF) and Interleukin (IL)-6 at 11 to 14 weeks of gestation in low risk pregnancies are predictive of gestational diabetes mellitus. Endocrine Society's 96th Annual Meeting and Expo, June 21–24, 2014 - Chicago |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
- 
- |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5 | Eleftheriades M, <b>Papastefanou I</b> , Kappou D, Lamprinoudaki I, Lavranos D, Akalestos A, Pervanidou P, Chrousos G. Serum concentrations of 25-Hydroxy-Vitamin D at 11-14 gestational weeks in pregnancies that developed gestational diabetes mellitus. Endocrine Society's 98th Annual Meeting and Expo, April 1-4, 2016, Boston, Massachusetts. |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
-

## Ομιλίες - Παρουσιάσεις σε διεθνή συνέδρια

- 
- |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | <b>The value of cervical length measurement at 11-14 weeks for the prediction of short cervix &lt;15mm at 20 – 24 weeks of gestation.</b> 9 <sup>th</sup> World Congress in Fetal Medicine and Eurofetus meeting, Fetal Medicine Foundation, 20 – 24 June 2010, Rhodes, Greece |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
- 
- |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 | <b>A predictive model of short cervix at 20-24 weeks using first trimester cervical length measurement and maternal history.</b> 9 <sup>th</sup> International Scientific Meeting of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 28-30 September 2011, Athens, Greece |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
- 
- |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3 | <b>Cervical length changes from the first to the second trimester of pregnancy and prediction of preterm birth by first trimester sonographic cervical measurement.</b> 9 <sup>th</sup> International Scientific Meeting of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 28-30 September 2011, Athens, Greece |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
- 
- |   |                                                                                                                                                                                                           |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4 | <b>Fetal intracranial translucency and cisterna magna at 11 to 14 weeks.</b> 10 <sup>th</sup> World Congress in Fetal Medicine and Eurofetus meeting, Fetal Medicine Foundation, 26 – 30 June 2011, Malta |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
- 
- |   |                                                                                                                                                                                                                                            |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5 | <b>Assessment of the posterior brain at 11-14 weeks for the prediction of open neural tube defects.</b> 11 <sup>th</sup> World Congress in Fetal Medicine and Eurofetus meeting. Fetal Medicine Foundation, 24 – 28 June 2011, Kos, Greece |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
-

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ενώ ο κύριος και πρωταρχικός σκοπός του υπερηχογραφήματος πρώτου τριμήνου θεωρείται η πρώιμη ανίχνευση χρωμοσωμικών ανωμαλιών, ολόένα αυξανόμενος αριθμός μελετών τα τελευταία χρόνια αναδεικνύει τη σημαντική συμβολή που μπορεί να έχει ένα αναλυτικό υπερηχογράφημα ακόμα και σε αυτό το στάδιο της κύησης ως βάση του προγεννητικού ελέγχου αναφορικά με μία σειρά επιπλοκών που ανήκουν στην παθολογία της κύησης και εκδηλώνονται κλινικά στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο. Η εισαγωγή της τρισδιάστατης υπερηχογραφίας πρόσφερε τη δυνατότητα απεικόνισης του όγκου τόσο του εμβρύου όσο και του πλακούντα. Μικρός είναι ο αριθμός των μελετών στη βιβλιογραφία που εξετάζουν τους δύο αυτούς όγκους το πρώτο τρίμηνο και τη πιθανή συσχέτιση τους με την έκβαση της κύησης. Η προοπτική αυτή cross-sectional μελέτη πραγματοποιήθηκε στην εξειδικευμένη μονάδα Εμβρυομητρικής Ιατρικής (Γ' Πανεπιστημιακή Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική, Νοσοκομείο "Αττικόν"). Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής ήταν να δημιουργήσουμε καμπύλες αναφοράς για τον εμβρυικό και πλακουντιακό όγκο στις 11-14 εβδομάδες κύησης και να εξεταστούν πιθανές συσχετίσεις του όγκου του εμβρύου και του πλακούντα με δημογραφικά χαρακτηριστικά, βιοφυσικές και βιοχημικές παραμέτρους πρώτου τριμήνου. Επιπλέον, εξετάστηκε η πιθανή προβλεπτική αξία του όγκου του πλακούντα για επιπλοκές της κύησης πλακουντιακής αιτιολογίας όπως η προεκλαμψία και η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης.

## ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ

Προεκλαμψία, IUGR, SGA, 3D US, adiponectin, πρώτο τρίμηνο, προβλεπτικό μοντέλο, υπερηχογράφημα, εμβρυομητρική ιατρική

## **ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

### **SUMMARY**

At 11-14 weeks, recent evidence suggests that at time of nuchal translucency scan, data from the maternal history can be combined with the results of biophysical and bio- chemical tests to estimate the patient-specific risk for a wide variety of pregnancy complications. The introduction of three-dimensional ultrasound had made it possible to measure fetal and placental volume. Three-dimensional (3D) evaluation of fetal and placental growth in first trimester has still received little attention and published data on the correlation of fetal and placental volume with clinical outcomes are scarce. This is a prospective observational cross-sectional study conducted at the Fetal Medicine Unit of Attikon University Hospital, University of Athens. Our aims were: a) to establish reference ranges for placental and fetal volume at 11 to 14 weeks and b) to examine the possible associations between fetal/placental volume with first trimester biophysical parameters, biochemical indices and demographic characteristics. Moreover, we investigated the hypothesis that placental volume could have predictive value for pregnancy complications related to placental impairment such as preeclampsia and intrauterine growth restriction.

### **ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ**

Preeclampsia, IUGR, SGA, 3D US, adiponectin, first trimester, prediction model, ultrasound, fetal-maternal medicine

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

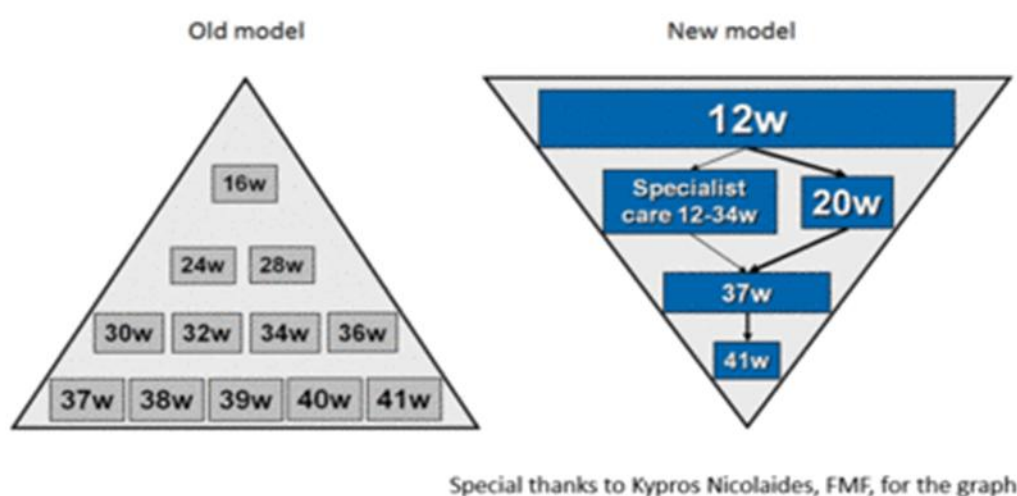
## 1. ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ ΠΡΩΤΟΥ ΤΡΙΜΗΝΟΥ

Το υπερηχογράφημα πρώτου τριμήνου πραγματοποιείται στις 11-13<sup>+6</sup> εβδομάδες κύησης ήδη από τη δεκαετία του 1990 έχει εισαχθεί ως εξέταση ρουτίνας στα πλαίσια της παρακολούθησης της κύησης και λειτουργεί ως η βάση του προγεννητικού ελέγχου. Παραδοσιακά, το τρίτο τρίμηνο θεωρούνταν το πιο σημαντικό για την προγεννητική παρακολούθηση επειδή οι περισσότερες επιπλοκές της κύησης εκδηλώνονται κλινικά σε αυτό το στάδιο και επίσης επικρατούσε η άποψη ότι ένα πτωχό περιγεννητικό αποτέλεσμα δεν είναι εφικτό να προβλεφθεί από το πρώτο ή ακόμα και από το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης [Nicolaides et al, 2011]. Σύμφωνα με πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες που έχουν δημοσιευτεί από την International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynaecology, το υπερηχογράφημα πρώτου τριμήνου έχει πολλαπλούς σκοπούς όπως: α) να επιβεβαιωθεί η βιωσιμότητα της κύησης, β) να καθοριστεί με ακρίβεια η ηλικία κύησης, γ) να καθοριστεί αν πρόκειται για μονήρη ή πολύδυμη κύηση και σε περίπτωση πολύδυμης κύησης να εξεταστεί η χοριονικότητα που αποτελεί καθοριστικό παράγοντα της έκβασης των κυήσεων αυτών, δ) να πραγματοποιηθεί έλεγχος διαλογής πληθυσμού (screening test) για χρωμοσωμικές ανωμαλίες και ε) να εξεταστεί η εμβρυική ανατομία ώστε να αποκλειστούν μείζονες εμβρυικές ανωμαλίες αφού είναι γνωστό ότι ορισμένες δομικές ανωμαλίες είτε αναπτύσσονται αργότερα στην κύηση ή δεν ανιχνεύονται από τα πρώτα στάδια της κύησης [ISUOG Practice Guidelines, 2013].

Ενώ ο κύριος και πρωταρχικός σκοπός του υπερηχογραφήματος πρώτου τριμήνου θεωρείται η πρώιμη ανίχνευση χρωμοσωμικών ανωμαλιών, ολόένα αυξανόμενος αριθμός μελετών τα τελευταία χρόνια αναδεικνύει τη σημαντική συμβολή που μπορεί να έχει ένα αναλυτικό υπερηχογράφημα ακόμα και σε αυτό το στάδιο της κύησης να λειτουργήσει ως βάση του προγεννητικού ελέγχου αναφορικά με μία σειρά επιπλοκών που ανήκουν στην παθολογία της κύησης και εκδηλώνονται κλινικά στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο [Nicolaides et al, 2011]. Η προσέγγιση αυτή έρχεται σε αντίθεση με την παραδοσιακή αντίληψη σύμφωνα με την οποία ο κύριος έλεγχος για την εκδήλωση επιπλοκών της κύησης με τη χρήση υπερηχογραφικών

δεικτών και βιοχημικών παραμέτρων διενεργείται στο δεύτερο και κυρίως στο τρίτο τρίμηνο. Η διαφορετικότητα των δύο αντιλήψεων απεικονίζεται σχηματικά ως ανεστραμμένη πυραμίδα [Εικόνα 1].

**Εικόνα 1.** Η πυραμίδα του προγεννητικού ελέγχου όπως ήταν στο παρελθόν και όπως διαμορφώνεται σήμερα [Nicolaides et al, 2011].



Οι πρώτες ερευνητικές μελέτες που εξέτασαν τη συμβολή του υπερηχογραφήματος πρώτου τριμήνου και της βιοχημείας στην πρώιμη ανίχνευση κυήσεων υψηλού κινδύνου για μία σειρά παθολογικών καταστάσεων που αναπτύσσονται στην κύηση, εστίαζαν σε υπερηχογραφικές μετρήσεις (π.χ. αυχενική διαφάνεια) και βιοχημικούς παράγοντες που ήδη υπολογίζονται για την εκτίμηση πιθανότητας για ανευπλοειδίες [Nicolaides et al, 2011]. Μετέπειτα, εξετάστηκε η πιθανή προβλεπτική αξία στο πρώτο τρίμηνο υπερηχογραφικών μετρήσεων με αποδεδειγμένη προγνωστική αξία στο δεύτερο τρίμηνο. Χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι η μέτρηση του μήκους τραχήλου για την πρόληψη του πρόωρου τοκετού και ο δείκτης παλμικότητας στις μητριάες αρτηρίες για τον

προσδιορισμό των κυήσεων που ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου για την εκδήλωση προεκλαμψίας ή/και ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης. Εκτός από τους υπερηχογραφικούς δείκτες, το ερευνητικό ενδιαφέρον μελετώνται βιοχημικοί παράγοντες που κυκλοφορούν στο μητρικό αίμα και παράγονται κατά κύριο λόγο από τον πλακούντα. Το ερευνητικό ερώτημα που καλούνται αυτές οι μελέτες να απαντήσουν είναι αν οι συγκεντρώσεις των βιοχημικών αυτών ουσιών τροποποιούνται στη μητρική κυκλοφορία σε παθολογικές κυήσεις και κατά δεύτερο αν μπορούν να προβλέψουν την εκδήλωση των επιπλοκών αυτών με ικανοποιητική ευαισθησία και ειδικότητα [Zhong et al, 2015].

Το έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον που έχει αναπτυχθεί στο τομέα αυτό της εμβρυομητρικής ιατρικής οδήγησε στην αύξηση του αριθμού των δημοσιεύσεων που παρουσιάζουν ειδικούς αλγόριθμους που λειτουργούν ως μοντέλα πρόβλεψης για μία σειρά επιπλοκών της κύησης (προεκλαμψία, ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, σακχαρώδης διαβήτης κύησης, μακροσωμία, πρόωρος τοκετός). Ο υπολογισμός του κινδύνου για την εμφάνιση αυτών των επιπλοκών εξατομικευμένα για κάθε κύηση αναμένεται να βελτιώσει την έκβαση της κύησης εντάσσοντας τις κυήσεις υψηλού κινδύνου σε ειδικό πλάνο παρακολούθησης από εξειδικευμένο ιατρικό προσωπικό. Ο απώτερος στόχος βέβαια είναι η ανάπτυξη προληπτικών ή και θεραπευτικών παρεμβάσεων για τα νοσήματα αυτά είτε με αλλαγές στον τρόπο ζωής είτε με χορήγηση φαρμακευτικών ουσιών ασφαλών για το έμβρυο. Χαρακτηριστικό παράδειγμα σε αυτή την κατεύθυνση που έχει ήδη εφαρμοστεί στην κλινική πράξη είναι η χορήγηση ασπιρίνης σε κυήσεις υψηλού κινδύνου για εμφάνιση προεκλαμψίας ή/και ενδομήτριας καθυστέρησης της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Μία μετά-ανάλυση έδειξε ότι η έναρξη χορήγησης χαμηλής δόσης ασπιρίνης σε κυήσεις υψηλού κινδύνου για προεκλαμψία/ενδομήτρια καθυστέρησης της ανάπτυξης μπορεί να μειώσει κατά πολύ την πιθανότητα εμφάνισης των επιπλοκών αυτών [Bujold et al, 2010]. Συνολικά, η προσέγγιση αυτή που βασίζεται στην κατηγοριοποίηση των γυναικών σε χαμηλού και υψηλού κινδύνου ήδη από το πρώτο τρίμηνο για μία σειρά νοσημάτων που σχετίζονται με νεογνική και εμβρυϊκή νοσηρότητα και θνητότητα αναμένεται να βελτιώσει το περιγεννητικό αποτέλεσμα [Nicolaidis et al, 2011].

## 1.1 ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Κατά τη διάρκεια της κύησης, είναι απαραίτητο να πραγματοποιείται ένα υπερηχογράφημα σε κάθε τρίμηνο όταν η κύηση ανήκει στην ομάδα χαμηλού κινδύνου και σε κάθε τρίμηνο οι κυήσεις που μεταπίπτουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου για κάποια επιπλοκή ακολουθούν ειδικό πρωτόκολλο παρακολούθησης [Nicolaides et al, 2011]. Το υπερηχογράφημα πρώτου τριμήνου θεωρείται σήμερα η βάση του προγεννητικού ελέγχου και πρέπει να πραγματοποιείται σε όλες τις κυήσεις μεταξύ 11-13+6 εβδομάδων κύησης [Nicolaides et al, 2011]. Το υπερηχογράφημα πρώτου τριμήνου συχνά αποκαλείται υπερηχογράφημα αυχενικής διαφάνειας και μέχρι πρότινος εθεωρείτο ότι ο κύριος σκοπός της εξέτασης αυτής είναι ο έλεγχος διαλογής για χρωμοσωμικές ανωμαλίες με βάση κυρίως τη μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας του εμβρύου. Σύμφωνα με την ισχύουσα πρακτική, η χρήση ενός αλγορίθμου που συνδυάζει τη μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας, την ηλικία της μητέρας και τα επίπεδα των ορμονών PAPP-A και β-hCG στη μητρική κυκλοφορία μπορεί να αναγνωρίσει τη μεγάλη πλειοψηφία των εμβρύων με χρωμοσωμικές ανωμαλίες [Nicolaides et al, 2011]. Η ευαισθησία του συνδυαστικού αυτού test προσεγγίζει το 90% για την τρισωμία 21 και άλλες σημαντικές ανευπλοειδίες με 5% ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων [Snijders et al, 1998]. Περαιτέρω βελτίωση στην ευαισθησία του υπερηχογραφήματος της αυχενικής διαφάνειας είναι εφικτή με την εισαγωγή νέων υπερηχογραφικών δεικτών (ροή στο φλεβώδη πόρο, την ηπατική αρτηρία και την τριγλώχινα βαλβίδα κ.α.) [Nicolaides et al, 2011].

- **ΑΥΧΕΝΙΚΗ ΔΙΑΦΑΝΕΙΑ**

Το 1866 ο Langdon Down παρατήρησε ότι κοινά χαρακτηριστικά των ασθενών με τρισωμία 21 είναι ότι το δέρμα τους υπολείπεται σε ελαστικότητα, δίνοντας την

εντύπωση ότι έχει πολύ μεγαλύτερη επιφάνεια σε σχέση με το σώμα, και το επίπεδο πρόσωπο με τη μικρή μύτη. Το 1990 έγινε αντιληπτό ότι η περίσσεια δέρματος των ασθενών με σύνδρομο Down μπορεί να ανιχνευθεί υπερηχογραφικά ως αύξηση του πάχους της αυχενικής διαφάνειας κατά τον τρίτο μήνα της ενδομήτριας ζωής. Σήμερα, είναι πλέον αποδεδειγμένο ότι το πάχος της αυχενικής διαφάνειας κατά το υπερηχογράφημα που πραγματοποιείται μεταξύ της 11ης–13ης+6 εβδομάδας κύησης μπορεί να συνδυαστεί με την ηλικία της μητέρας ώστε να παρέχει μια αποτελεσματική μέθοδο διαλογής πληθυσμού για την τρισωμία 21. Απαραίτητη προϋπόθεση βέβαια είναι η μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας να γίνεται τηρώντας συγκεκριμένα κριτήρια ώστε να είναι έγκυρη και να εξάγονται ασφαλή συμπεράσματα. Μία αυξημένη μέτρηση αυχενικής διαφάνειας δεν αυξάνει μόνο τον κίνδυνο για χρωμοσωμικές ανωμαλίες αλλά και για γενετικά σύνδρομα και ανωμαλίες του καρδιαγγειακού συστήματος. Η ηλικία κύησης πρέπει να είναι 11–13+<sup>6</sup> εβδομάδες και το κεφαλουραίο μήκος του εμβρύου πρέπει να είναι 45–84χιλ. Η μέτρηση πρέπει να γίνεται αφού ληφθεί μία μέση οβελιαία τομή του εμβρύου όπου θα πρέπει να περιλαμβάνονται μόνο η κεφαλή και το ανώτερο τμήμα του θώρακα του εμβρύου. Το έμβρυο πρέπει να βρίσκεται σε ουδέτερη θέση καθώς όταν ο εμβρυϊκός αυχένας είναι σε υπερέκταση η μέτρηση μπορεί να αυξηθεί κατά 0.6χιλ ενώ όταν ο αυχένας είναι σε κάμψη, η μέτρηση μπορεί να ελαττωθεί κατά 0.4 χιλ. Προσοχή πρέπει να δοθεί στην διάκριση μεταξύ του εμβρυϊκού δέρματος και της αμνιακής μεμβράνης επειδή, σε αυτή την ηλικία κύησης, και οι δυο δομές εμφανίζονται ως λεπτές μεμβράνες. Αυτό επιτυγχάνεται περιμένοντας μια αυτόματη εμβρυϊκή κίνηση μακριά από την αμνιακή μεμβράνη. Το μέγιστο πάχος της διαφάνειας μεταξύ του δέρματος και του μαλακού ιστού που καλύπτει την αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης πρέπει να μετράται [Εικόνα 2].

**Εικόνα 2.** Υπερηχογραφική μέτρησης της αυχενικής διαφάνειας. Το μέγιστο πάχος της υποδόριας διαφάνειας μεταξύ του δέρματος και του μαλακού ιστού που καλύπτει την αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης πρέπει να μετράται.



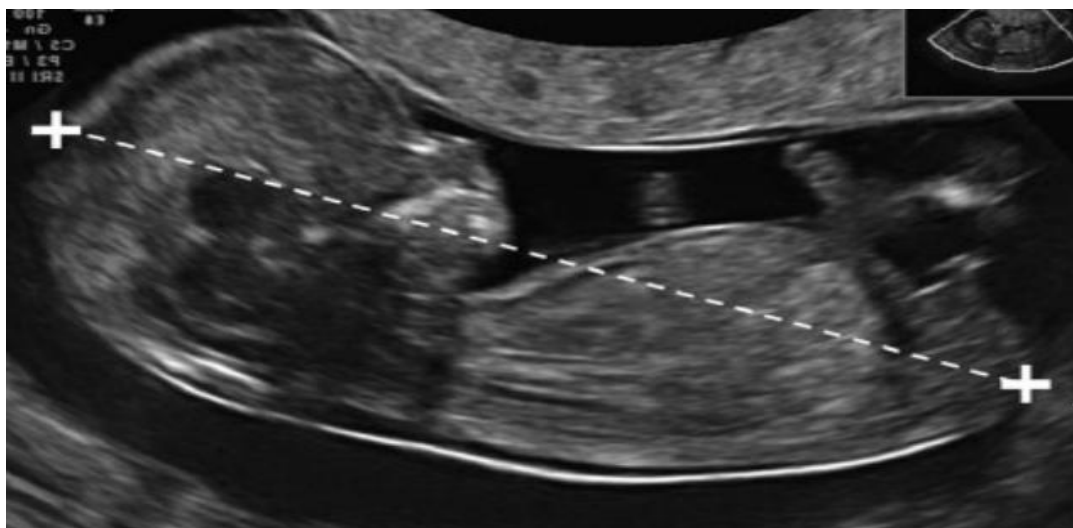
Η αυχενική διαφάνεια αυξάνει με το κεφαλουραίο μήκος του εμβρύου (CRL, crown rump length) και έτσι είναι βασικό να λαμβάνεται υπόψη η ηλικία κύησης για να πούμε ότι μία δεδομένη μέτρηση είναι αυξημένη. Σε μία έρευνα σε 96127 κυήσεις, η μέση και 95η εκατοστιαία θέση σε κεφαλουραίο μήκος 45χιλ ήταν 1,2 και 2,1 ενώ οι αντίστοιχες τιμές σε κεφαλουραίο μήκος 84χιλ ήταν 1,9 και 2,7 [Snijders et al, 1998]. Συνοπτικά, η μέτρηση του CRL του εμβρύου αποτελεί την καθιερωμένη μέθοδο για τον υπολογισμό της ηλικίας κύησης και επίσης τη βάση πάνω στην οποία γίνεται η προσαρμογή των βιοχημικών παραμέτρων και των υπερηχογραφικών δεικτών που συνεκτιμώνται για τον υπολογισμό του κινδύνου για την τρισωμία 21 στα πλαίσια του υπερηχογραφικού ελέγχου κατά τις 11-14 εβδομάδες κύησης [Kagan et al, 2008]. Η μέτρηση μπορεί να γίνεται είτε διακοιλικά ή διακοιλιακά αφού ληφθεί μία μέση οβελιαία τομή ολόκληρου του εμβρύου σε ουδέτερη θέση.

- **ΚΕΦΑΛΟΥΡΑΙΟ ΜΗΚΟΣ ΕΜΒΡΥΟΥ [CROWN-RUMP LENGTH, CRL]**

Η μέτρηση του CRL του εμβρύου μπορεί να δειξαχθεί διακοιλιακά ή διακοιλικά. Πρέπει να λαμβάνεται μια μέση επιμήκης τομή του συνόλου του κυήματος ή εμβρύου, ιδανικά με το κύημα προσανατολισμένο οριζόντια στην οθόνη [Salomon et al, 2013]. Η εικόνα πρέπει να μεγεθύνεται επαρκώς, ώστε να καλύψει το μεγαλύτερο μέρος του εύρους της οθόνης, ούτως ώστε η γραμμή μέτρησης ανάμεσα στο κεφάλι και τους γλουτούς να είναι περίπου σε 90° με τη δέσμη των

υπερήχων. Ηλεκτρονικά γραμμικά διαστημόμετρα (calipers) πρέπει να χρησιμοποιούνται για να μετρήσουν το έμβρυο σε ουδέτερη θέση (δηλαδή, ούτε σε κάμψη, ούτε σε υπερέκταση) [Εικόνα 3]. Τα ακραία σημεία της κεφαλής και των γλουτών πρέπει να προσδιορίζονται ευκρινώς [Salomon et al, 2013]. Πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα ώστε να αποφευχθεί η συμπερίληψη δομών όπως ο λεκιθικός σάκος. Η μέτρηση του CRL του εμβρύου αποτελεί μία πολύ σημαντική μέτρηση αφού α) αποτελεί την καθιερωμένη μέθοδο για τον υπολογισμό της ακριβούς ηλικίας κύησης του εμβρύου και β) αποτελεί τη βάση πάνω στην οποία γίνεται η προσαρμογή των βιοχημικών παραμέτρων και των υπερηχογραφικών δεικτών που συνεκτιμώνται για τον υπολογισμό του κινδύνου για την τρισωμία 21 και τις άλλες σημαντικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες κατά τις 11-14 εβδομάδες κύησης [Kagan et al, 2008]. Εκτός όμως από τον έλεγχο για χρωμοσωμικές ανωμαλίες, η μέτρηση του CRL φαίνεται να έχει σημασία και για την πρόβλεψη άλλων επιπλοκών της κύησης. Συγκεκριμένα, μία μελέτη σε 3000 κυήσεις έδειξε τη συσχέτιση του μικρότερου CRL του εμβρύου για την δεδομένη ηλικία κύησης με βάρος γέννησης κάτω από την 5η εκατοστιαία θέση [Leung et al, 2008]. Επιπλέον, μία μελέτη σε μικρότερο δείγμα πληθυσμού συνέδεσε το αυξημένο CRL του εμβρύου με βάρος γέννησης νεογνού πάνω από τη 90η εκατοστιαία θέση [Pardo et al, 2010].

**Εικόνα 3.** Μέτρηση του CRL του εμβρύου σε ένα έμβρυο με ηλικία κύησης 12+3 εβδομάδες (CRL=60mm].



## 1.2 ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΣΤΟ ΠΡΩΤΟ ΤΡΙΜΗΝΟ

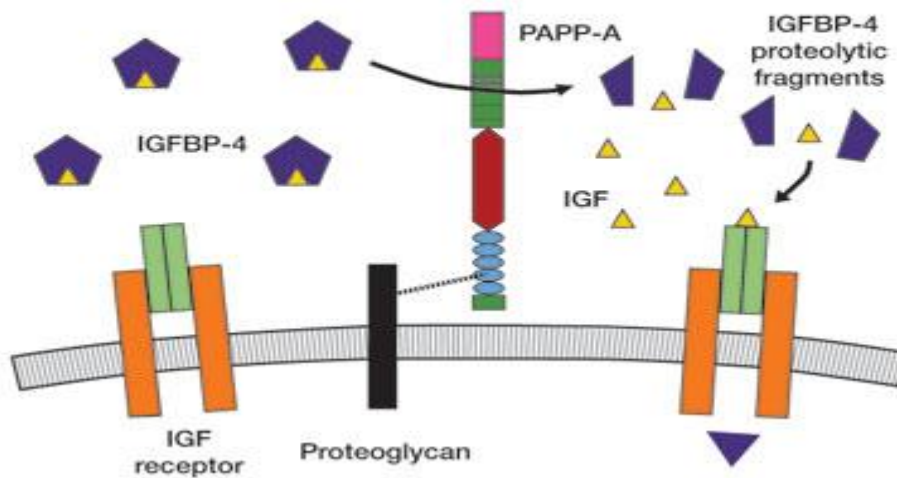
- **PAPP-A & β-hCG**

Οι ορμόνες PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein) και β-hCG (β υπομονάδα της χοριακής γοναδοτροπίνης) παράγονται από τον πλακούντα. Η μέτρηση των επιπέδων των ορμονών PAPP-A και β-hCG στη μητρική κυκλοφορία αποτελεί μέρος του ελέγχου διαλογής που γίνεται στο πρώτο τρίμηνο για τον καθορισμό του κινδύνου για τρισωμία 21. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι ο συνδυασμός των δύο αυτών βιοχημικών παραμέτρων με τη μητρική ηλικία και την αυχενική διαφάνεια μπορεί να ανιχνεύσει 90% των κυήσεων με τρισωμία 21 με 5% ψευδώς θετικά αποτελέσματα [Snijders et al, 1998].

Η πλακουντιακή ορμόνη PAPP-A λειτουργεί ως πρωτεάση για τη δεσμευτική πρωτεΐνη IGFBP-4 (insulin-like growth factor binding protein-4 [Lawrence et al. 1999]. Η δράση της αυτή έχει σαν αποτέλεσμα χαμηλά επίπεδα PAPP-A να σχετίζονται με υψηλά επίπεδα IGFBP-4 και χαμηλό ελεύθερο κλάσμα ινσουλινοεξαρτώμενου αυξητικού παράγοντα [insulin-like growth factor, IGF] [Εικόνα 4]. Ο άξονας IGF συμμετέχει στη ρύθμιση της εμβρυικής ανάπτυξης καθορίζοντας την πρόσληψη αμινοξέων και γλυκόζης και επίσης, έχει αυτοκρινή και παρακρινή δράση στην διαδικασία της τροφοβλαστικής διείσδυσης [Clemmons 1998]. Σε κυήσεις με έμβρυα με φυσιολογικό καρυότυπο, υπάρχουν πλέον ισχυρές ενδείξεις για το ότι η χαμηλή συγκέντρωση PAPP-A στη μητρική κυκλοφορία κατά το πρώτο και δεύτερο τρίμηνο της κύησης συσχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης προεκλαμψίας αργότερα στην κύηση.

**Εικόνα 4.** Η ορμόνη PAPP-A παράγεται από τη συγκυτιοτροφοβλάστη και ο ρόλος της είναι να επάγει τη μιτογόνο δράση των ινσουλινοεξαρτώμενων αυξητικών παραγόντων (IGFs).

## PAPP-A



Η πιθανή προβλεπτική αξία των επιπέδων των ορμονών PAPP-A και b-hCG στο μητρικό ορό το πρώτο τρίμηνο έχει μελετηθεί εκτενώς στο σχεδιασμό προβλεπτικών μοντέλων κυρίως για την προεκλαμψία και την ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης [Roos and Nicolaides, 2014]. Πολλές μελέτες στη βιβλιογραφία έχουν υποστηρίξει τη θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων PAPP-A στη μητρική κυκλοφορία και του βάρους γέννησης (δηλαδή χαμηλά επίπεδα PAPP-A σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για εμβρυική καθυστέρηση της ανάπτυξης) [Krantz et al. 2004]. Σε συμφωνία με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, τα αποτελέσματα προηγούμενης μελέτης σε ελληνικό πληθυσμό κατέδειξαν ότι τα μειωμένα επίπεδα της ορμόνης αυτής έχουν προβλεπτική αξία για καθυστερημένη εμβρυική ανάπτυξη [Papastefanou et al. 2012]. Συγκεκριμένα, στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε ότι η χρήση της PAPP-A ως συνεχόμενη μεταβλητή στην ανάλυση τονίζει την έντονη συσχέτιση της ορμόνης με την εμβρυική ανάπτυξη (μία αύξηση κατά 0.1 MoM στα επίπεδα της PAPP-A μειώνει τον κίνδυνο για γέννηση νεογνού με χαμηλό βάρος κατά 4.3%) [Papastefanou et al. 2012].

Η PAPP-A ως μεμονωμένη μέτρηση έχει χαμηλή προβλεπτική αξία για το χαμηλό βάρος γέννησης αλλά ικανοποιητικά αποτελέσματα έχουν δημοσιευτεί όταν

συνδυάζονται τα επίπεδα της ορμόνης με χαρακτηριστικά της μητέρας και εμβρυικές παραμέτρους. Η μελέτη BUN εξέτασε το συνδυασμό των ορμονών PAPP-A και  $\beta$ -hCG και της αυχενικής διαφάνειας στη πρόβλεψη του λιποβαρούς νεογνού σε 6276 μονήρεις κυήσεις και κατέληξε επίσης στο συμπέρασμα ότι η PAPP-A σχετίζεται με την εμβρυική αύξηση [Krantz et al. 2004]. Στην ίδια μελέτη, παρατηρήθηκε μία τάση συσχέτισης μεταξύ των χαμηλών επιπέδων της  $\beta$ -hCG και ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης αλλά η σχέση αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Σε άλλη μελέτη, αξιολογήθηκε η συμβολή των δημογραφικών χαρακτηριστικών της μητέρας, των ορμονών PAPP-A και  $\beta$ -hCG και του δείκτη παλμικότητας των μητριάων αγγείων σε 893 γυναίκες με ηλικία κύησης τις 11-14 εβδομάδες: για νεογνά με βάρος γέννησης κάτω από την 5η εκατοστιαία θέση προβλεπτική αξία είχαν το χαμηλό PAPP-A και οι αυξημένες αντιστάσεις στη ροή των μητριάων αγγείων ενώ για το βάρος γέννησης κάτω από την 10η εκατοστιαία θέση ήταν επίσης σημαντικά το ύψος της μητέρας και το ιστορικό καπνίσματος [Pilalis et al. 2007]. Μία πιο πρόσφατη μελέτη συν-εξέτασε τα χαρακτηριστικά της μητέρας με τα επίπεδα των PAPP-A και  $\beta$ -hCG σε 2.150 γυναίκες στις 11-14 εβδομάδες και βρήκε ότι το χαμηλό PAPP-A και η υψηλή  $\beta$ -hCG έχουν προβλεπτική αξία για τα νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης [Goetzinger et al. 2009]. Επίσης, έχει παρατηρηθεί ότι σε κυήσεις με έμβρυα με φυσιολογικό καρυότυπο, τα μειωμένα επίπεδα PAPP-A το πρώτο τρίμηνο συσχετίζονται και με αυξημένο κίνδυνο για άλλες επιπλοκές όπως η προεκλαμψία ενώ αντιφατικά είναι τα αποτελέσματα για τον πρόωρο τοκετό [Akolékar et al, 2011; Dane et al, 2013].

Η  $\beta$ -hCG παράγεται από τη συγκυτιοτροφοβλάστη από τα πρώτα στάδια της κύησης, ενεργοποιεί την αγγειογένεση και τον πολλαπλασιασμό των τροφοβλαστικών κυττάρων και ρυθμίζει την ανοσολογική απόκριση της μητέρας στο έμβρυο [Tsampalas et al. 2010]. Δεν υπάρχει ομοφωνία στη βιβλιογραφία αναφορικά με τη συσχέτιση της  $\beta$ -hCG με τη γέννηση ενός χαμηλού βάρους γέννησης νεογνού. Υπάρχουν πολλές αναφορές που υποστηρίζουν ότι τα χαμηλά επίπεδα της  $\beta$ -hCG στο πρώτο τρίμηνο είναι πιο συχνά σε κυήσεις με λιποβαρή νεογνά αλλά η συσχέτιση αυτή δε φαίνεται να επιβεβαιώνεται όταν εφαρμόζονται πολυπαραγοντικά μοντέλα [Krantz et al. 2004]. Οι Goetzinger et al. (2009)

παρατήρησαν ότι τιμές της β-hCG στο πρώτο τρίμηνο πάνω από την 90η θέση ήταν σημαντικός προβλεπτικός παράγοντας για το χαμηλού βάρους νεογνό. Αντιθέτως, μία μεγαλύτερη μελέτη για τη συμβολή των μητρικών χαρακτηριστικών, υπερηχογραφικών παραμέτρων και βιοχημικών δεικτών στις 11-14 εβδομάδες κύησης στη πρόβλεψη της ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα χαμηλά επίπεδα της β-hCG στην αρχή της εγκυμοσύνης μπορεί να σχετίζονται με αυτή την επιπλοκή [Pooh et al. 2011]. Αποτελέσματα από μελέτη σε ελληνικό πληθυσμό δείχνουν ότι όσο αυξάνεται η τιμή της β-hCG τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος για λιποβαρές νεογνό (συγκεκριμένα, μία αύξηση της τάξης του 0.1 MoM στη τιμή της β-hCG αυξάνει κατά 4.02% τον κίνδυνο για το SGA νεογνό) [Papastefanou et al. 2012]. Μία πιθανή εξήγηση για τα αντικρουόμενα αποτελέσματα μεταξύ μεγάλων καλά σχεδιασμένων μελετών είναι οι γενετικές διαφορές που χαρακτηρίζουν τους διάφορους πληθυσμούς.

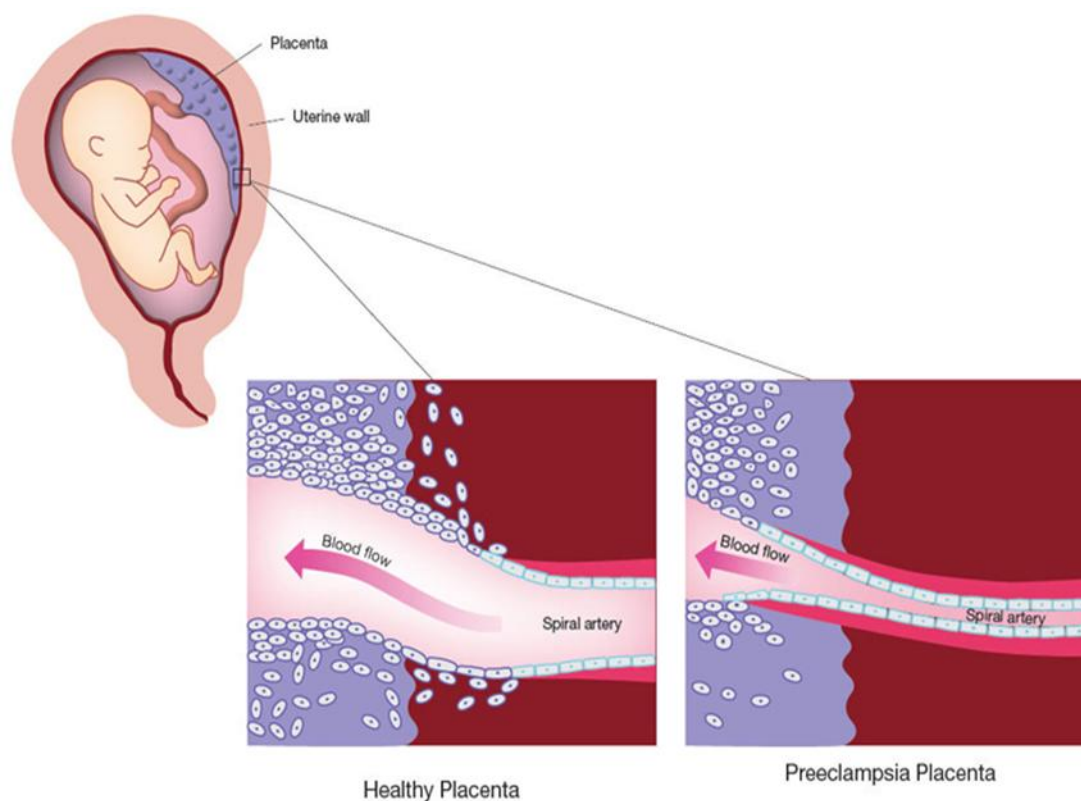
## 2. ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ

### 2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ

Η προεκλαμψία σύμφωνα με τα κριτήρια που έχει θέσει το American College of Obstetrics and Gynaecology ορίζεται ως η αύξηση της αρτηριακής πίεσης (140/90 mmHg) μετά την 20<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης σε συνδυασμό με παρουσία πρωτεινουρίας [ACOG 2013]. Ως πρωτεινουρία χαρακτηρίζεται η παρουσία λευκώματος >300mgσε συλλογή ούρων 24ώρου. Εναλλακτικά, η διαπίστωση ύπαρξης λευκώματος περισσότερο από δύο σταυρούς (++) σε stickούρων. Η νόσος αυτή εμφανίζεται στο 2-8% των κυήσεων παγκοσμίως και συγκαταλέγεται στις κυριότερες αιτίες μητρικής και νεογνικής νοσηρότητας και θνητότητα [Duley et al, 2009]. Ο ορισμός αυτός όμως είναι γενικός και δεν αποτυπώνει τη σημαντική διαφοροποίηση που υπάρχει στο βαθμό σοβαρότητας της κλινικής εκδήλωσης της νόσου και το πως αυτό επιδρά στη μητέρα και το έμβρυο. Επίσης, η ταξινόμηση που χρησιμοποιείται σήμερα δε λαμβάνει υπόψη ότι η ταχύτητα επιδείνωσης της κλινικής εικόνας της νόσου μπορεί να διαφέρει δραματικά μεταξύ των ασθενών με διαφορετικούς υποτύπους της προεκλαμψίας.

Η προεκλαμψία είναι μία νόσος που εκδηλώνεται ως αποτέλεσμα ανεπαρκούς πλακουντοποίησης, ελαττωματική αγγειογένεσης ή/και βλάβες στο ενδοθήλιο των αγγείων [Roberts et al, 2001]. Κατά τη διάρκεια της κύησης, οι ελικοειδείς αρτηρίες φυσιολογικά υφίστανται μία σειρά από μορφολογικές αλλαγές. Οι αλλαγές αυτές που συμβαίνουν στο αγγειακό δίκτυο της μήτρας μεταμορφώνουν τα αγγεία σε ένα σύστημα χαμηλής πίεσης και μεγάλης ροής ώστε να αυξηθεί η παροχή αίματος και να καλυφθούν οι δραματικά αυξανόμενες ανάγκες του εμβρύου και του πλακούντα. Στις κυήσεις με προεκλαμψία, η ανεπαρκής πλακουντοποίηση θεωρείται ότι συμβαίνει όταν αποτυγχάνει η διείσδυση του τροφοβλαστικού ιστού στις μητρικές ελικοειδείς αρτηρίες και συνεπακόλουθα αποτυγχάνει η μετατροπή των σπειροειδών αρτηριών από στενά αγγεία με μυϊκές ίνες σε ευρεία αγγεία χωρίς μυϊκές ίνες που είναι ανεξάρτητα από τον μητρικό αγγειοκινητικό έλεγχο [Εικόνα 5].

**Εικόνα 5.** Σχηματική αναπαράσταση της διαμόρφωσης του αγγειακού δικτύου όπως συμβαίνει στη φυσιολογική κύηση. Στις κυήσεις με προεκλαμψία, ο αυλός των αγγείων παραμένει μικρός και αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη μειωμένη αιματική παροχή [www.nichd.nih.gov].



Σύμφωνα με νεότερα δεδομένα, η προεκλαμψία διακρίνεται περαιτέρω σε πρώιμη (τοκετός πριν τις 34 εβδομάδες κύησης) και όψιμη (τοκετός μετά τις 34 εβδομάδες κύησης)[vonDadelszen et al, 2003]. Η διάκριση αυτή έχει μεγάλη κλινική σημασία γιατί δεδομένα από πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι ο κίνδυνος πτωχού περιγεννητικού αποτελέσματος είναι πολύ υψηλότερος σε περιστατικά με σοβαρή προεκλαμψία πρώιμης έναρξης όπου απαιτείται περάτωση της κύησης πριν τις 34 εβδομάδες συγκριτικά με την ομάδα των τελειόμηνων κυήσεων [vonDadelszen et al, 2003]. Η προεκλαμψία μπορεί επίσης να διακριθεί σε ήπια, μέτριας σοβαρότητας και σοβαρή ανάλογα με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων με τα οποία εκδηλώνεται. Ο παρακάτω Πίνακας παραθέτει επιγραμματικά τα κριτήρια της σοβαρής προεκλαμψίας.

**Πίνακας 1.** Κριτήρια σοβαρής προεκλαμψίας [ACOG 2013].

#### **Κριτήρια Σοβαρής Προεκλαμψίας**

- Συστολική αρτηριακή πίεση  $\geq 160$  mmHg ή διαστολική αρτηριακή πίεση  $\geq 110$  mmHg σε δύο διαδοχικές μετρήσεις που απέχουν τουλάχιστον 4 ώρες μεταξύ τους.
- Θρομβοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων  $< 100.000/\text{microliter}$ )
- Διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας (αυξημένη συγκέντρωση ηπατικών ενζύμων, επίμονο άλγος στο δεξιό υποχόνδριο και επιγάστριο που δεν αποδίδεται σε άλλο αίτιο)
- Προοδευτική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κρεατινίνη ορού  $> 1.1$  mg/dl ή διπλασιασμός της συγκέντρωσης της κρεατινίνης στον ορό όχι σε έδαφος νεφρικής νόσου)
- Πνευμονικό οίδημα
- Οπτικές διαταραχές

## **2.2 ΠΡΟΒΛΕΠΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ**

Τα τελευταία χρόνια, έχουν δημοσιευτεί στη βιβλιογραφία προβλεπτικά μοντέλα που έχουν ως στόχο την αναγνώριση των κυήσεων που ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου για εκδήλωση προεκλαμψίας ήδη από τα αρχικά στάδια της κύησης. Η ανάπτυξη του ερευνητικού ενδιαφέροντος σε αυτή την κατεύθυνση έχει αναπτυχθεί στα πλαίσια της γενικότερης θεώρησης που έχει επικρατήσει στον

πεδίο του προγεννητικού ελέγχου και στοχεύει στην πρώιμη ανίχνευση γυναικών με αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης μίας σειράς επιπλοκών που ανήκουν στην παθολογία της κύησης και εκδηλώνονται κλινικά σε μεταγενέστερο στάδιο [Nicolaides et al, 2011]. Οι αλγόριθμοι πρόβλεψης που έχουν δημοσιευτεί βασίζονται στο συνδυασμό βιοφυσικών και βιοχημικών παραμέτρων και στόχος είναι να βελτιωθεί η ευαισθησία πρόβλεψης των κυήσεων υψηλού κινδύνου για εμφάνιση προεκλαμψίας που βασίζεται μόνο στα δημογραφικά χαρακτηριστικά και γνωστούς παράγοντες κινδύνου όπως αυτοί παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 [Wright et al, 2012].

**Πίνακας 2.** Παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση προεκλαμψίας.

#### Παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση προεκλαμψίας

- Πρωτοτόκος
- Ιστορικό προεκλαμψίας στην προηγούμενη κύηση
- Χρόνια υπέρταση ή/και νεφρική νόσος
- Ιστορικό θρομβοφιλίας
- Πολύδυμη κύηση
- Εξωσωματική γονιμοποίηση
- Οικογενειακό ιστορικό προεκλαμψίας
- Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 ή 2
- Παχυσαρκία
- Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
- Ηλικία της μητέρας > 40 έτη

Ολοένα αυξανόμενος είναι ο αριθμός των μελετών που έχουν ως αντικείμενο να διερευνήσουν την πιθανή προβλεπτική αξία βιοχημικών παραμέτρων στην προεκλαμψία [Πίνακας 3]. Η πλειονότητα των δεικτών που μελετώνται σχετίζονται με τη λειτουργία του πλακούντα. Άλλοι βιοχημικοί παράγοντες που έχουν εξεταστεί

σχετίζονται με τη διαδικασία της φλεγμονής ή του οξειδωτικού stress, δύο καταστάσεις που επίσης υπεισέρχονται στην παθοφυσιολογία της νόσου.

**Πίνακας 3.** Βιοχημικοί δείκτες που έχουν μελετηθεί στο μητρικό ορό για την πρόβλεψη της προεκλαμψίας [Poon and Nicolaides, 2014].

|                                               |                                                     |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| A disintegrin and metalloprotease 12 (ADAM12) | Neurokinin B                                        |
| Activin-A                                     | Neuropeptide Y                                      |
| <b>Adiponectin</b>                            | P-selectin                                          |
| A-fetoprotein                                 | Placental growth factor (PlGF)                      |
| A-1-microglobulin                             | Placental protein 13                                |
| Angiopoietin-2                                | Platelet activation                                 |
| C-reactive protein                            | <b>Pregnancy associated plasma protein (PAPP-A)</b> |
| Ferritin                                      | Soluble endoglin                                    |
| Fetal DNA                                     | Soluble fms-like tyrosine kinase                    |
| Insulin-like growth factor                    | Tumour necrosis factor receptor-1                   |
| L-arginine                                    | Vascular endothelial growth factor                  |
| Leptin                                        | Visfatin                                            |

Εκτενέστερη είναι η βιβλιογραφία που υπάρχει για τους βιοχημικούς δείκτες PAPP-A και PlGF και τα αποτελέσματά που έχουν παρουσιαστεί φαίνεται να είναι αρκετά υποσχόμενα αναφορικά με την πρώιμη πρόβλεψη της προεκλαμψίας. Το σημαντικό πλεονέκτημα που έχουν οι δύο παράγοντες συγκριτικά με άλλες ουσίες που έχουν μελετηθεί είναι ότι ήδη συμμετέχουν στον έλεγχο διαλογής πρώτου τριμήνου για

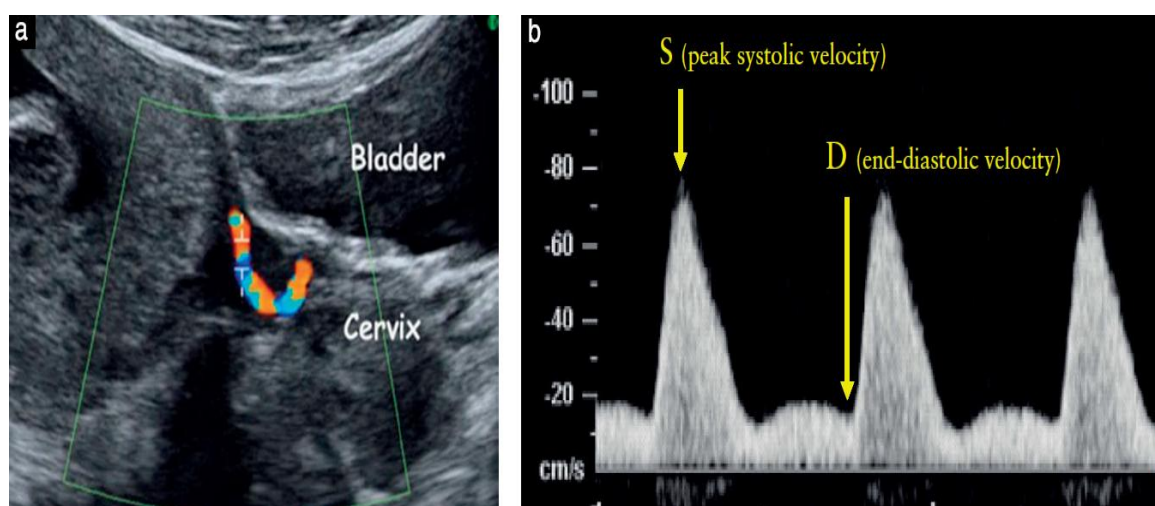
χρωμοσωμικές ανωμαλίες που είναι μέρος της κλινικής πράξης.Όποτε με το ίδιο κόστος και χρόνο εξέτασης που απαιτείται για το υπερηχογράφημα ρουτίνας πρώτου τριμήνου, έχουμε και μία χρήσιμη πληροφορία για την προδιάθεση που έχει η γυναίκα να εκδηλώσει προεκλαμψία.

Όμως, πρέπει να σημειωθεί ότι η τιμή της ορμόνης PAPP-A στον ορό της μητέρας ως μεμονωμένη μέτρηση δεν αποτελεί αποτελεσματική μέθοδο διαλογής για την προεκλαμψία αφού μόνο το 8-23% των παθολογικών περιστατικών έχουν επίπεδα στον ορό κάτω από την 5<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση (δηλαδή περίπου 0.4 MoM) [Poorn and Nicolaides, 2014]. Αντίστροφα, για τιμές PAPP-A που αντιστοιχούν στην 5<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση, ο σχετικός κίνδυνος για προεκλαμψία ποικίλλει μεταξύ 1.5-4.6% [Spencer et al, 2007]. Οι πιο πρόσφατες μελέτες έχουν κυρίως επικεντρωθεί στον PIGF, μία διμερή γλυκοπρωτεΐνη μέλος της οικογένειας του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα, η οποία φαίνεται να είναι ένας δυνητικά χρήσιμος δείκτης για την πρώιμη ανίχνευση της προεκλαμψίας. Κατά τη διάρκεια της κύησης, ο PIGF συμμετέχει στην ανάπτυξη του πλακούντα και πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα του παράγοντα αυτού είναι μειωμένα στο μητρικό ορό σε κύσεις με κλινικά εγκατεστημένη προεκλαμψία αλλά και πριν την εκδήλωση της νόσου [Akolekar et al, 2008]. Η προσθήκη του PAPP-A και του PIGF στα δημογραφικά στοιχεία βελτιώνει το ποσοστό ανίχνευσης από 36% σε 60% και από 33% σε 43% (5% ψευδώς θετικά αποτελέσματα) για προεκλαμψία που απαιτείται τοκετός πριν τις 34 και 37 εβδομάδες κύησης αντίστοιχα [Poorn and Nicolaides, 2014].

Εκτός από τις βιοχημικές παραμέτρους, ιδιαίτερα χρήσιμο εργαλείο για την πρόβλεψη της προεκλαμψίας είναι ο δείκτης παλμικότητας των μητριάων αρτηριών.Είναι γνωστό ότι οι σπειροειδείς αρτηρίες υπόκεινται σε μία σειρά μορφολογικών αλλαγών στη διάρκεια της κύησης ώστε να διασφαλιστεί η παροχή αίματος στη μεσολάχνιο χώρο. Πιθανή διαταραχή στη διαδικασία της πλακουντοποίησης αποτυπώνεται στον αυξημένο δείκτη παλμικότητας (PI) στις μητριάες αρτηρίες και σχετίζεται με την εμφάνιση προεκλαμψίας. Αυτή η συσχέτιση επιβεβαιώνεται από τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών Doppler στο πρώτο και δεύτερο τρίμηνο καθώς και ιστολογικών μελετών στις μητριάες

αρτηρίες της μητέρας. Τεχνικά, η δυνατότητα απεικόνισης του δείκτη παλμικότητας (PI) των μητριάων αρτηριών με αξιόπιστο τρόπο ώστε η μέτρηση να είναι αναπαραγώγιμη και να μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα, απαιτεί ο ιατρός που διενεργεί το υπερηχογράφημα να έχει την κατάλληλη εκπαίδευση και να ακολουθεί αυστηρά συγκεκριμένα κριτήρια [Poon and Nicolaides, 2014] [Εικόνα 5].

**Εικόνα 5.** Α) Απεικόνιση του ανιόντος κλάδου της μητριάας αρτηρίας παρατραχηλικά στο σημείο που είναι πιο κοντά στο έσω τραχηλικό στόμιο με τη χρήση colour Doppler. Β) Το PI υπολογίζεται ως η διαφορά μεταξύ μέγιστης συστολικής ταχύτητας (S) και της τελοδιαστολικής ταχύτητας (D) διαιρούμενη με τη μέση ταχύτητα (Vm) [Khalil and Nicolaides, 2013].



Η προσθήκη της τιμής PI στα μητρικά χαρακτηριστικά βελτιώνει την ευαισθησία από 36% σε 59% και από 33% σε 40% για πρώιμη και όψιμη προεκλαμψία με 5% ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων [Poon and Nicolaides, 2014]. Συνολικά, η προβλεπτική ικανότητα των διαφόρων αυτών παραμέτρων ως μεμονωμένων παραγόντων καθώς και των μεταξύ τους συνδυασμών αποτυπώνεται στον Πίνακα 4.

**Πίνακας 4.** Το ποσοστό ανίχνευσης των κυήσεων με προεκλαμψία όπου ο τοκετός πραγματοποιήθηκε πριν τις 34, 37 και 42 εβδομάδες κύησης με ποσοστό 5% και 10% ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, με βάση μητρικά χαρακτηριστικά, βιοφυσικούς και βιοχημικούς παράγοντες [Poon and Nicolaides, 2014].

| Screening test                                 | FPR (%) | Detection rate (%) |               |               |
|------------------------------------------------|---------|--------------------|---------------|---------------|
|                                                |         | PE < 34 weeks      | PE < 37 weeks | PE < 42 weeks |
| Maternal characteristics                       | 5.0     | 36                 | 33            | 29            |
|                                                | 10.0    | 51                 | 43            | 40            |
| Uterine artery pulsatility index (Ut-PI)       | 5.0     | 59                 | 40            | 31            |
|                                                | 10.0    | 75                 | 55            | 42            |
| Mean arterial pressure (MAP)                   | 5.0     | 58                 | 44            | 37            |
|                                                | 10.0    | 73                 | 59            | 54            |
| Pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) | 5.0     | 44                 | 37            | 32            |
|                                                | 10.0    | 55                 | 48            | 42            |
| Placental growth factor (PlGF)                 | 5.0     | 59                 | 41            | 29            |
|                                                | 10.0    | 72                 | 54            | 40            |
| MAP and Ut-PI                                  | 5.0     | 80                 | 55            | 35            |
|                                                | 10.0    | 90                 | 72            | 57            |
| PAPP-A and PlGF                                | 5.0     | 60                 | 43            | 30            |
|                                                | 10.0    | 74                 | 56            | 41            |
| Ut-PI, MAP, and PAPP-A                         | 5.0     | 82                 | 53            | 36            |
|                                                | 10.0    | 93                 | 75            | 60            |
| Ut-PI, MAP, and PlGF                           | 5.0     | 87                 | 61            | 38            |
|                                                | 10.0    | 96                 | 77            | 53            |
| Ut-PI, MAP, PAPP-A, and PlGF                   | 5.0     | 93                 | 61            | 38            |
|                                                | 10.0    | 96                 | 77            | 54            |

### 2.3 ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Στην ενότητα αυτή παρουσιάζονται συνοπτικά οι κύριοι άξονες κλινικής διαχείρισης των κυήσεων με προεκλαμψία. Η παράγραφος αυτή έχει γραφτεί σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του RCOG για την κλινική διαχείριση κυήσεων με προεκλαμψία (NICE Guideline, 2011) [Πίνακας 5].

**Πίνακας 5.** Κλινική διαχείριση κυήσεων με προεκλαμψία (NICE Guideline, 2011)

| Βαθμός Προεκλαμψίας | Ήπια | Μέτρια | Βαριά |
|---------------------|------|--------|-------|
|---------------------|------|--------|-------|

|                                | (140/90-149/99 mmHg)                                                                                                                                                    | (150/100 -159/109 mmHg)                            | (≥160/110 mmHg) |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Θεραπεία</b>                |                                                                                                                                                                         | Πρώτης γραμμής: Λαβηταλόλη, Νιφεδιπίνη, Μεθυλντόπα |                 |
| <b>Παρακολούθηση Α.Υ</b>       | ≤ 4 φορές/24ώρο                                                                                                                                                         | ≤ 4 φορές/24ώρο                                    | ≥ 4 φορές/24ώρο |
| <b>Αιματολογικές εξετάσεις</b> | Νεφρική λειτουργία, ηλεκτρολύτες, γενική αίματος, ηπατικά ένζυμα, ηλεκτρολύτες (η συχνότητα εξαρτάται από τη σοβαρότητα της υπέρτασης και τη γενικότερη κλινική εικόνα) |                                                    |                 |

Επίσης, η κυριότερη πρόκληση που αντιμετωπίζει ο μαιευτήρας όταν πρέπει να διαχειριστεί μία κύηση με προεκλαμψία είναι η απόφαση για το ποια είναι η καταλληλότερη χρονική στιγμή που θα γίνει ο τοκετός. Τα πιο σημαντικά σημεία στη λήψη της απόφασης αυτής είναι:

- Το πιο σημαντικό όριο που πρέπει να φτάσει μία κύηση με προεκλαμψία είναι οι 34 εβδομάδες κύησης. Σε αντίθετη περίπτωση, πρέπει να καταγράφονται σαφώς τα κριτήρια με βάση τα οποία αποφασίστηκε να γίνει ο τοκετός πριν από αυτό το χρονικό όριο είτε αφορούν τη μητέρα (βιοχημικά αποτελέσματα, κλινικά σημεία, σοβαρή υπέρταση ανθεκτική στη θεραπεία, αιματολογική εκτίμηση) είτε το έμβρυο. Ειδικό πλάνο πρέπει να έχει διαμορφωθεί και για την παρακολούθηση του εμβρύου κατά τον τοκετό και να έχει χορηγηθεί σχήμα κορτιζόνης.
- Σε γυναίκες με ήπια ή μέτριας βαρύτητας προεκλαμψία μετά τις 37 εβδομάδες κύησης, πρέπει να συστήνεται τοκετός σε διάστημα 24-48 ωρών. Μετά τη γέννηση πρέπει να συνεχίζεται η παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης ακόμα και μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Πρέπει να μειώνεται η αντί-υπερτασική αγωγή αν οι μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης είναι ≤130/80 mmHg.

### 3. ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ: ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης ορίζεται ως η “αποτυχία” σε μία κύηση να επιτύχει το έμβρυο να ακολουθήσει την αναπτυξιακή δυναμική που του αναλογεί. Η διάγνωση ενός μικρού εμβρύου τίθεται όταν το εκτιμώμενο βάρος του εμβρύου (estimated fetal weight, EFW) βρίσκεται κάτω από ένα συγκεκριμένο όριο και συγκεκριμένα ως όριο πιο συχνά χρησιμοποιείται η 10<sup>η</sup> ή η 5<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση [Figueras and Gratacos, 2014]. Είναι βέβαια πιθανό ότι ακόμα και αν εφαρμοστεί αυστηρά αυτός ο ορισμός στην κλινική πράξη, ορισμένα περιστατικά περιορισμού της εμβρυικής ανάπτυξης όπου όμως το εκτιμώμενο βάρος δε βρίσκεται κάτω από την 10<sup>η</sup> εκ. θέση, δε θα διαγνωστούν αλλά θα αναγνωριστεί η υπό-ομάδα των κυήσεων που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για πτωχό περιγεννητικό αποτέλεσμα.

Μελέτες στον γενικό πληθυσμό έχουν δείξει ότι η αναγνώριση ενός λιποβαρούς (SGA, small-for-gestational age) εμβρύου πριν τη γέννηση έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του κινδύνου για ενδομήτριο θάνατο και κακό περιγεννητικό αποτέλεσμα [Lidqvist and Molin, 2005]. Παρότι όμως έχει αναγνωριστεί το πόσο χρήσιμη είναι η έγκαιρη διάγνωση ενός SGA εμβρύου, είναι αξιοσημείωτο ότι τα περισσότερα έμβρυα δε διαγιγνώσκονται παρά μόνο στη γέννηση ακόμα και αν έχει πραγματοποιηθεί υπερηχογράφημα τρίτου τριμήνου [Figueras et al, 2008]. Επιπλέον, υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι τα περισσότερα περιστατικά ενδομήτριου θανάτου σχετίζονται με αποτυχία να αναγνωριστεί κατά την προγεννητική περίοδο ένα έμβρυο που είναι SGA [Richardus et al, 2003]. Βασική προϋπόθεση για το σχεδιασμό στρατηγικών επιτυχούς ανίχνευσης αυτών των περιστατικών, είναι η βαθιά κατανόηση των διαφορετικών κλινικών μορφών της ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης και των παραγόντων κινδύνου που προδιαθέτουν σε αυτή. Εκτός όμως από το κομμάτι της διάγνωσης, παρατηρείται μεγάλη ετερογένεια στο πως πρέπει κάποιος να διαχειριστεί κλινικά αυτές τις κυήσεις όσον αφορά τόσο την παρακολούθηση της κύησης και ποια είναι η καταλληλότερη ηλικία κύησης στην οποία πρέπει να γίνει ο τοκετός κυρίως σε κυήσεις με πρώιμης έναρξης ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης [Figueras and Gratacos, 2014].

### 3.1 IUGR & SGA: ΟΡΙΣΜΟΙ

Αν και είναι πλέον τεκμηριωμένο ότι το μικρό βάρος γέννησης σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα για πτωχό περιγεννητικό αποτέλεσμα, νεότερα κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι υπάρχουν τουλάχιστον δύο υποομάδες μικρών εμβρύων με διακριτά χαρακτηριστικά. Η μία υπό-ομάδα περιλαμβάνει έμβρυα με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (IUGR) και η δεύτερη υπό-ομάδα περιλαμβάνει έμβρυα ιδιοσυστασιακά μικρά για την ηλικία κύησης (constitutionalSGA).

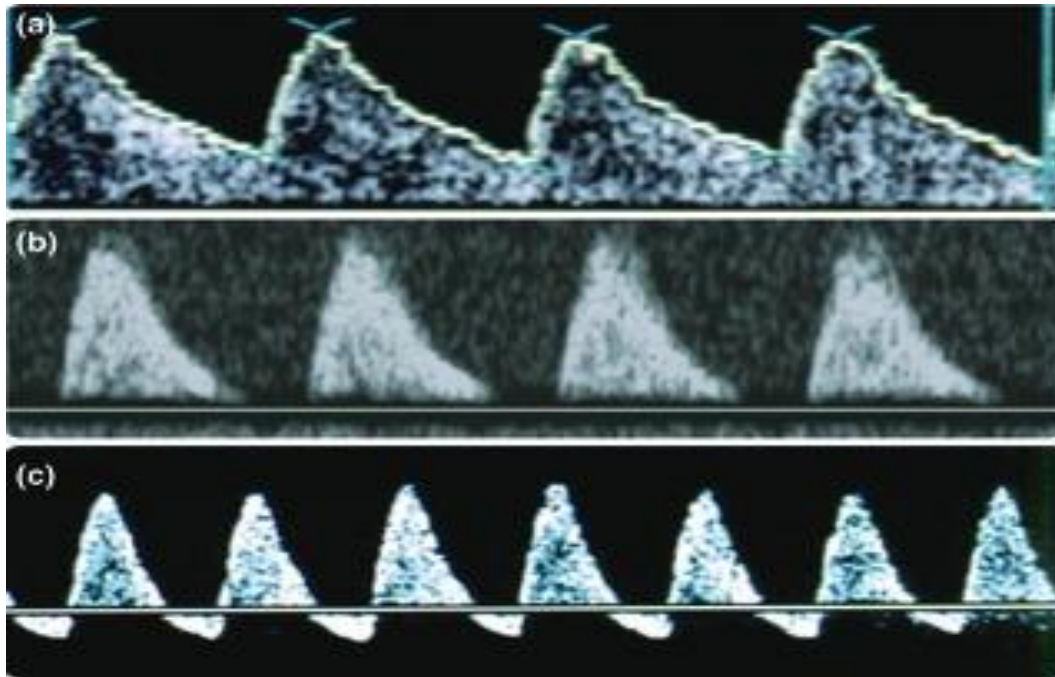
Ο όρος IUGR συνήθως χρησιμοποιείται για να χαρακτηρίσει έμβρυα που είναι μικρά και έχουν υψηλότερο κίνδυνο για επιδείνωση της εμβρυικής κατάστασης ενδομήτρια, ενδομήτριο θάνατο και μεγαλύτερη πιθανότητα για πτωχή έκβαση της κύησης σε σύγκριση με έμβρυα που αναπτύσσονται φυσιολογικά. Σε γενικές γραμμές, ο τύπος αυτός περιορισμού της εμβρυικής ανάπτυξης συνυπάρχει με μη φυσιολογικά Doppler που καταδεικνύουν ανακατανομή της αιμοδυναμικής κυκλοφορίας του εμβρύου. Η ανακατανομή είναι αποτέλεσμα της προσαρμογής του εμβρύου στις συνθήκες υποθρεψίας και υποξίας εντός της μήτρας. Οι κυήσεις αυτές χαρακτηρίζονται επίσης από ιστολογικά αλλά και βιοχημικά σημεία πλακουντιακής νόσου και υψηλότερο κίνδυνο για εκδήλωση προεκλαμψίας. Εν συνεχεία, ο όρος SGA χρησιμοποιείται για να χαρακτηρίσει την ομάδα των εμβρύων εκείνων που είναι μεν μικρά αλλά δεν παρουσιάζουν τις αλλαγές που περιγράψαμε για τα FGR έμβρυα και το περιγεννητικό αποτέλεσμα είναι παρόμοιο με έμβρυα τα οποία αναπτύσσονται φυσιολογικά.

- **DOPPLER ΟΜΦΑΛΙΚΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΣ**

Τα τελευταία 20 περίπου έτη, η μέτρηση της ροής στην ομφαλική αρτηρία είναι πλέον ευρέως αποδεκτή ως η καθιερωμένη εξέταση για να χαρακτηριστεί ένα έμβρυο ως IUGR [Εικόνα 6]. Κατά τις δεκαετίες του 1980 και 1990, ένας σημαντικός αριθμός μελετών υποστήριξε ότι οι μη φυσιολογικές Doppler μετρήσεις στην ομφαλική αρτηρία αυξάνουν την πιθανότητα πτωχής έκβασης της κύησης σε κυήσεις με μικρά έμβρυα. Επιπλέον, μετά-αναλύσεις έχουν δείξει ότι η μέτρηση της ροής στην ομφαλική αρτηρία με τη χρήση Doppler μπορεί να βελτιώσει το περιγεννητικό αποτέλεσμα σε IUGR κυήσεις [Alfirevic et al, 2010]. Οι παρατηρήσεις

αυτές οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι η ροή στην ομφαλική αρτηρία αποτελεί οδηγό σημείο που υποδεικνύει υποκείμενη πλακουντιακή νόσο. Επιπλέον, η κυματομορφή που προκύπτει στην απεικόνιση της ροής στο αγγείο αυτό (απουσία ή αναστροφή τελοδιαστολικού κύματος (Εικόνα 6) συνδέεται και με το βαθμό σοβαρότητας της πλακουντιακής ανεπάρκειας. Σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα δεδομένα, τα έμβρυα με εκτιμώμενο βάρος κάτω από την 5η ή 10η εκ θέση για τη δεδομένη ηλικία κύησης και φυσιολογικό Doppler ομφαλικής αρτηρίας χαρακτηρίζονται ως SGA. Η γενική αυτή όμως κατηγοριοποίηση φαίνεται να μην επαληθεύεται σε όλες τις περιπτώσεις και η πιθανότερη αιτία για αυτό είναι ότι γενικεύει παρατηρήσεις που προήλθαν από την μικρή ομάδα εμβρύων με σοβαρού βαθμού IUGR σε όλη την ομάδα των IUGR κυήσεων. Αναλυτικά, ενώ η εξέταση της αιματικής ροής στην ομφαλική αρτηρία μπορεί να ανιχνεύσει τη σοβαρή πλακουντιακή νόσο, δεν είναι το ίδιο αποτελεσματική στο να ανιχνεύει περιστατικά με ήπια πλακουντιακή νόσο τα οποία απαρτίζουν ένα ποσοστό των IUGR κυήσεων με πρόωμη έναρξη και σχεδόν όλες τις περιπτώσεις IUGR όψιμης έναρξης. Ερευνητικά δεδομένα που έχουν δημοσιευτεί τις τελευταίες δύο δεκαετίες καταδεικνύουν ότι κάτω από τον ορισμό SGA (δηλαδή ένα μικρό μωρό με φυσιολογικό δείκτη παλμικότητας στην ομφαλική αρτηρία) περικλείεται ένα μεγάλο ποσοστό εμβρύων με κακό περιγεννητικό αποτέλεσμα σε σύγκριση με έμβρυα με φυσιολογική ανάπτυξη [Figueras et al, 2008]. Συμπερασματικά, το Doppler ομφαλικής αρτηρίας δε μπορεί να χρησιμοποιείται ως μοναδικό και απόλυτο κριτήριο για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ IUGR και SGA και νεότεροι παράμετροι πρέπει να συνεκτιμώνται ώστε να είναι αρτιότερη η κλινική εκτίμηση και διαχείριση του περιστατικού.

**Εικόνα 6.** Απεικόνιση της φυσιολογικής κυματομορφής και της μη φυσιολογικής κυματομορφής (απουσία ή αναστροφή τελοδιαστολικού κύματος) στο Doppler της ομφαλικής αρτηρίας.



- **DOPPLER ΜΕΣΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΣ**

Η ροή αίματος στη μέση εγκεφαλική αρτηρία μας δίνει πληροφορίες για την αγγειοδιαστολή στον εγκέφαλο του εμβρύου, ένα δείκτη με πολύ μεγάλη σημασία για την υποξία. Η διαταραχή στην αιματική ροή στη μέση εγκεφαλική αρτηρία θεωρείται μία μάλλον όψιμη εκδήλωση της εμβρυικής δυσπραγίας με αποδεκτή ειδικότητα αλλά χαμηλή ευαισθησία. Προηγούμενες μελέτες έχουν καταγράψει συσχέτιση μεταξύ μη φυσιολογικού Doppler στη μέση εγκεφαλική αρτηρία και κακού περιγεννητικού αποτελέσματος καθώς και νευρολογικών επιπλοκών για το έμβρυο. Ο έλεγχος της αιματικής ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία είναι ιδιαίτερος χρήσιμη για την αναγνώριση και την πρόβλεψη της έκβασης των κυήσεων με όψιμης έναρξης ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης ανεξάρτητα από το Doppler της ομφαλικής αρτηρίας το οποίο είναι συχνά φυσιολογικό σε αυτά τα έμβρυα. Έχει επίσης αποδειχθεί ότι τα έμβρυα με όψιμης έναρξης περιορισμό της ανάπτυξης και μη φυσιολογικό δείκτη παλμικότητας στη μέση εγκεφαλική

αρτηρία έχουν ελλειπτική νευροσυμπεριφορική ικανότητα τόσο στη γέννηση όσο και στα 2 έτη [Eixarch et al, 2008].

- **DOPPLER ΦΛΕΒΩΔΗ ΠΟΡΟΥ**

Η αιματική ροή στο φλεβώδη πόρο είναι η πιο σημαντική παράμετρος Doppler για την πρόβλεψη του βραχυπρόθεσμου κινδύνου ενδομήτριου θανάτου σε έμβρυα με πρώιμης έναρξης περιορισμό της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Μελέτες που βασίζονται σε διαδοχικές μετρήσεις έχουν δείξει ότι η κυματομορφή της ροής στο φλεβώδη πόρο γίνεται μη φυσιολογική μόνο σε προχωρημένα στάδια εμβρυϊκής δυσπραγίας [Cosmi et al, 2005]. Απουσία η ανάστροφη ροή στο φλεβώδη πόρο σχετίζεται με περιγεννητική θνησιμότητα ανεξάρτητα από την ηλικία κύησης με το κίνδυνο να κυμαίνεται από 40% έως 100% σε έμβρυα με πρώιμης έναρξης ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης. Με βάση τα παραπάνω δεδομένα, ο δείκτης αυτός θεωρείται αρκετός ώστε να συστηθεί άμεση περάτωση του τοκετού αφού προηγηθεί χορήγηση σχήματος στεροειδών. Μία συστηματική ανασκόπηση που βασίζεται σε 18 μελέτες παρατήρησης σε σύνολο 2.267 εμβρύων κατέληξε στην παρατήρηση ότι το Doppler του φλεβώδους πόρου έχει σημαντική προβλεπτική αξία για την περιγεννητική θνησιμότητα [Morris et al, 2010]. Αξιοσημείωτο είναι επίσης ότι σε ποσοστό περίπου 50%, η μη φυσιολογική Doppler κυματομορφή στο φλεβώδη πόρο προηγείται της απουσίας μεταβλητότητας στο κάρδιοτοκογράφημα. Επιπλέον, στο 90% των περιστατικών, το Doppler στο φλεβώδη πόρο γίνεται παθολογικό 48-72 ώρες πριν επηρεαστεί το βιοφυσικό προφίλ.

- **ΝΕΟΤΕΡΟΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ**

Σύμφωνα με σύγχρονα δεδομένα, δεν υπάρχει μόνο μία παράμετρος βάσει της οποίας να γίνεται η διάκριση μεταξύ IUGR και SGA. Η καλύτερη όμως μεμονωμένη “υποψήφια” παράμετρος που μπορεί να χρησιμοποιηθεί είναι η Doppler μέτρηση

του λόγου CPR (cerebro-placental ratio). Ο λόγος CPR υπολογίζεται διαιρώντας το δείκτη παλμικότητας (PI) της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας με το PI της ομφαλικής αρτηρίας. Ο δείκτης αυτός αποτυπώνει με ένα συνδυαστικό τρόπο μία ήπια αύξηση της αντίστασης στον πλακούντα με μία ήπια μείωση στην αγγειακή αντίσταση στον εγκέφαλο του εμβρύου. Πειραματικές και κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο λόγος αυτός είναι πιο ευαίσθητος στο να δείχνει την υποξία συγκριτικά με την κάθε παράμετρο ξεχωριστά και παρουσιάζει πιο άμεση συσχέτιση με την έκβαση της κύησης [Baschat and Gembruch, 2003].

Εκτός από το CPR, ο δείκτης παλμικότητας (PI) στις μητριάιες αρτηρίες μπορεί να βρίσκεται εκτός των φυσιολογικών ορίων σε έμβρυα που είναι μικρά ακόμα και σε περιστατικά όπου η ροή στη ομφαλική αρτηρία είναι φυσιολογική. Το εύρημα αυτό συνδυάζεται με πτωχότερο περιγεννητικό αποτέλεσμα στην ομάδα των μικρών εμβρύων. Αν αξιολογηθεί σε συνδυασμό με το Doppler της μέσης εγκεφαλικής ή ομφαλικής αρτηρίας, η ανεξάρτητη προγνωστική αξία αυτής της μέτρησης μειώνεται. Υπάρχουν όμως και ερευνητικά δεδομένα που δείχνουν ότι ακόμα και σε αυτή την περίπτωση, η μέτρηση του PI των μητριάιων αρτηριών μπορεί να βελτιώσει οριακά την ευαισθησία πρόβλεψης ενός κακού περιγεννητικού αποτελέσματος [Ghosh and Gudmundsson, 2009]. Επιπλέον, όταν το εκτιμώμενο βάρος του εμβρύου (EFW) είναι πολύ μικρό, μπορεί να λειτουργήσει και ως μεμονωμένος δείκτης ο οποίος σχετίζεται με πτωχή έκβαση της κύησης. Συγκεκριμένα, στην ομάδα των εμβρύων με EFW κάτω από την 10<sup>η</sup> εκ. θέση, τα έμβρυα που βρίσκονται κάτω από την 3<sup>η</sup> εκ. θέση, έχουν πολύ μεγαλύτερο κίνδυνο για επιπλοκές στην περιγεννητική περίοδο ανεξάρτητα από Doppler παραμέτρους όπως το CPR και το PI των μητριάιων αρτηριών [Savchev et al, 2012; Savchev et al, 2014].

### **3.2 ΠΡΩΙΜΗΣ ΚΑΙ ΟΨΙΜΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ IUGR**

Η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης είναι γνωστό ότι εκδηλώνεται σε έδαφος πλακουντιακής ανεπάρκειας. Κάτω όμως από αυτή την κοινή παθοφυσιολογία, ο

περιορισμός της εμβρυικής ανάπτυξης εκδηλώνεται κλινικά με δύο διαφορετικούς φαινοτύπους ανάλογα με το αν εμφανίζεται σε πρώιμο ή όψιμο στάδιο της κύησης. Ο Πίνακας 7 παρουσιάζει σχηματικά τις κυριότερες διαφορές μεταξύ των δύο κλινικών αυτών υποτύπων.

**Πίνακας 7.** Συνοπτική παρουσίαση των κυριότερων διαφορών μεταξύ πρώιμης και όψιμης έναρξης IUGR [Figueras and Gratacos, 2014].

| Early-onset IUGR (1-2%)               | Late-onset IUGR (3-5%)          |
|---------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Πρόβλημα: Κλινική διαχείριση</b>   | Πρόβλημα: Διάγνωση              |
| <b>Σοβαρή πλακουντιακή νόσος</b>      | Ήπια πλακουντιακή νόσος         |
| <b>Υψηλή συσχέτιση με προεκλαμψία</b> | Χαμηλή συσχέτιση με προεκλαμψία |
| <b>Υποξία ++</b>                      | Υποξία +/-                      |
| <b>Ανώριμο έμβρυο</b>                 | Ώριμο έμβρυο                    |
| <b>Αυξημένη νοσηρότητα/θνητότητα</b>  | Χαμηλότερα ποσοστά θνητότητας   |

Η πρώιμης έναρξης ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (early-onset FGR) αποτελεί το 20-30% των περιστατικών IUGR και είναι επίσης σημαντικό ότι εκδηλώνεται σε συνδυασμό με πρώιμη προεκλαμψία σε ποσοστό περίπου 50% [Crovetto et al, 2014]. Η κλινική αυτή οντότητα συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με σοβαρή πλακουντιακή ανεπάρκεια και χρόνια υποξία του εμβρύου. Η κατάσταση του εμβρύου με πρώιμη μορφή IUGR επιδεινώνεται προοδευτικά και καταλήγει σε υποξία και οξέωση του εμβρύου το οποίο αποτυπώνεται στο παθολογικό Doppler της ομφαλικής αρτηρίας και στο αυξημένο PI φλεβώδη πόρου και η κλινική απόφαση για τη διεκπεραίωση του τοκετού είναι πολλές φορές δύσκολη.

Η όψιμης έναρξης ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (late-onset IUGR) αποτελεί το 70-80% του συνόλου των IUGR κυήσεων. Μία πρώτη διάκριση με το πρώιμης εκδήλωσης IUGR είναι ότι η συσχέτιση με την όψιμη προεκλαμψία είναι χαμηλή, περίπου 10% [Crovetto et al, 2014]. Παρατηρείται μόνο ήπια πλακουντιακή

ανεπάρκεια με αποτέλεσμα το Doppler της ομφαλικής αρτηρίας να είναι φυσιολογικό σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις. Παρότι όμως το PI της ομφαλικής αρτηρίας μετράται εντός φυσιολογικών ορίων, παρατηρείται ισχυρή συσχέτιση με μη φυσιολογικές τιμές του δείκτη CPR [Oros et al, 2011]. Επίσης, αγγειοδιαστολή στον εγκέφαλο του εμβρύου το οποίο δείχνει χρόνια υποξία και αποτυπώνεται στη μέτρηση του PI της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας κάτω από την 5η εκ. θέση, μπορεί να συμβεί στο 25% των εμβρύων με late-onset IUGR [Oros et al, 2011]. Η κλινική αυτή μορφή του IUGR δεν έχει τη σταδιακή εξέλιξη που χαρακτηρίζει το πρώιμης έναρξης IUGR και μπορεί να έχει άμεση επιδείνωση οδηγώντας ακόμα και σε ενδομήτριο θάνατο χωρίς να έχει προηγηθεί επιδείνωση των Doppler μετρήσεων στο έμβρυο.

### **3.3 ΠΡΟΒΛΕΠΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ**

Η έγκαιρη διάγνωση ενός λιποβαρούς νεογνού προγεννητικά συνεπάγεται βελτίωση του περιγεννητικού αποτελέσματος αφού δίνει τη δυνατότητα επιλογής του κατάλληλου τρόπου και χρόνου διεκπεραίωσης του τοκετού καθώς και της διαμόρφωσης του κατάλληλου πλάνου για την προγεννητική παρακολούθηση [Lindqvist and Molin, 2005].

Μία πολύ σημαντική δημοσίευση στο πεδίο αυτό συμπεριέλαβε στοιχεία από περισσότερες από 30.000 κυήσεις κατά το χρόνο διεξαγωγής του υπερηχογραφήματος πρώτου τριμήνου και παρουσίασε έναν αλγόριθμο για την πρόβλεψη γέννησης ενός SGA νεογνού σε κυήσεις χωρίς συνυπάρχουσα προεκλαμψία [Pooh et al, 2011]. Οι συγγραφείς στη μελέτη αυτή δεν προσδιορίζουν ποιο ποσοστό από τις κύησεις με SGA νεογνά που συμπεριέλαβαν είχαν και παθολογικά Doppler. Ο αλγόριθμος αυτός συνυπολόγιζε ορισμένα μητρικά χαρακτηριστικά, τη μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας καθώς και τη μέτρηση των επιπέδων των ορμονών PAPP-A και  $\beta$ -hCG στο μητρικό ορό [Pooh et al, 2011]. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά της μητέρας που παρατηρήθηκε να έχουν προβλεπτική αξία για τη γέννηση ενός SGA νεογνού είναι το βάρος και το ύψος της

μητέρας, το κάπνισμα, το ιστορικό προϋπάρχουσας υπέρτασης, γέννησης προηγούμενου SGA νεογνού και η κύηση με εξωσωματική γονιμοποίηση. Η πιθανότητα γέννησης ενός SGA νεογνού βρέθηκε να είναι αντιστρόφως ανάλογη με την αυχενική διαφάνεια και τα επίπεδα των δύο ορμονών (PAPP-A και  $\beta$ -hCG) στο μητρικό ορό. Η ανάλυση των δεδομένων της μελέτης αυτής έδειξε ότι μόνο με βάση τα μητρικά χαρακτηριστικά μπορούν να προβλεφθεί το 34% των παθολογικών κυήσεων με 10% ψευδώς θετικά αποτελέσματα και αυτό το ποσοστό μπορεί να αυξηθεί σε 37% αν προστεθούν οι υπόλοιπες μετρήσεις (αυχενική διαφάνεια, PAPP-A,  $\beta$ -hCG).

Μία επόμενη μελέτη από το ίδιο ερευνητικό κέντρο προσέθεσε σε αυτόν τον αλγόριθμο τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, την τιμή του PI στις μητριάιες αρτηρίες καθώς και τις τιμές από τρεις βιοχημικούς δείκτες (PIGF, ADAM12, PP13) [Karagiannis et al, 2011]. Ο ρόλος αυτών των πρωτεϊνών που παράγονται από τον πλακούντα είναι πολύ σημαντικός τόσο για την ανάπτυξη του εμβρύου όσο και για την ανάπτυξη και λειτουργία του ίδιου του πλακούντα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, τα επίπεδα όλων των βιοχημικών δεικτών που μετρήθηκαν (ADAM12, PIGF, PAPP-A, PP13,  $\beta$ -hCG) ήταν μειωμένα στην ομάδα των SGA κυήσεων. Το μοντέλο αυτό πρόβλεψης έχει ευαισθησία 73% με 10% ψευδώς θετικά αποτελέσματα για κυήσεις με SGA νεογνά όπου ο τοκετός έγινε πριν τις 37 εβδομάδες κύησης και 46% για τις τελειόμηνες κυήσεις [Karagiannis et al, 2011].

### **3.4 ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ**

Ολοένα αυξανόμενος είναι ο αριθμός των μελετών που πραγματοποιούνται με αντικείμενο τις επιπλοκές που μπορεί να σχετίζονται με τον περιορισμό της εμβρυϊκής ανάπτυξης ενδομήτρια και να εκδηλώνονται κλινικά όμως κατά την ενήλικη ζωή. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι οι διαταραχές του καρδιαγγειακού συστήματος που συνιστούν την κυρίαρχη αιτία θνησιμότητας στις ανεπτυγμένες χώρες. Στην πλειοψηφία των ασθενών, προηγείται μία υποκλινική φάση της νόσου η διάρκεια της οποίας μπορεί να είναι και μακροχρόνια προτού εμφανιστούν τα πρώτα συμπτώματα. Εκτός από τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής και το γενετικό υπόβαθρο, πρόσφατα

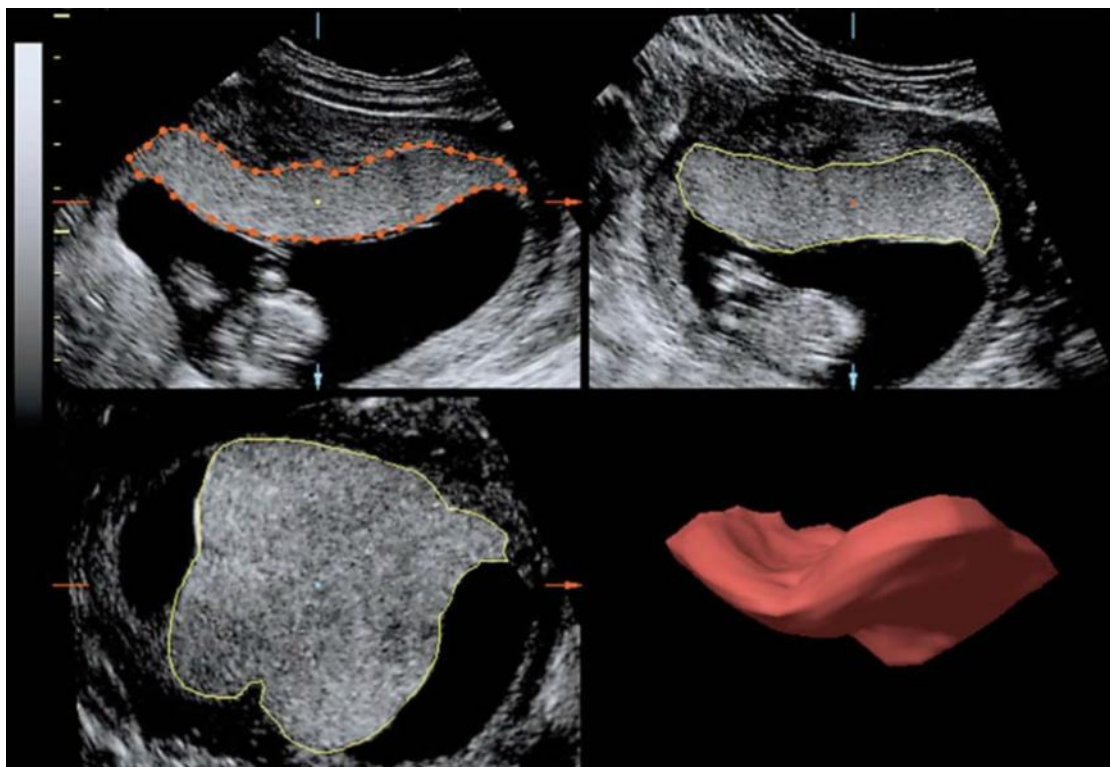
ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η προδιάθεση μπορεί σε μερικές περιπτώσεις να έχει της ρίζα της στην ενδομήτριο ζωή. Συγκεκριμένα, στοιχεία από κλινικές και πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του χαμηλού βάρους γέννησης και αυξημένης θνησιμότητας που οφείλεται σε νόσο του καρδιαγγειακού συστήματος καθώς και αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση υπέρτασης, διαβήτη, δυσλιπιδαιμίας και διαταραχών πήξης [Demicheva and Crispi, 2014]. Σημαντική είναι επίσης η διεξαγωγή μελετών που εξετάζουν το πιθανό όφελος που μπορεί να έχει η μακροχρόνια καρδιολογική παρακολούθηση σε άτομα με ιστορικό περιορισμού της εμβρυικής ανάπτυξης με στόχο τη μείωση της επίπτωσης των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Εκτός από τις επιπτώσεις που μπορεί να έχει το χαμηλό βάρος γέννησης στο καρδιαγγειακό σύστημα, αρκετές μελέτες έχουν εξετάσει την πιθανή επίδραση στην νευροαναπτυξιακή συμπεριφορά του ατόμου και παρουσιάζουν αντιφατικά αποτελέσματα [Levine et al, 2015]. Μία πρόσφατη ανασκόπηση η οποία βασίστηκε σε 16 μελέτες έδειξε ότι τα παιδιά με ιστορικό περιορισμού της εμβρυικής ανάπτυξης βρίσκονται σε κίνδυνο να εκδηλώσουν νευροαναπτυξιακές διαταραχές στην ηλικία 6 μηνών-3 ετών [Levine et al, 2015]. Συγκεκριμένα, σε 10 μελέτες αναφέρθηκαν κινητικές διαταραχές, σε 7 μελέτες αναφέρθηκαν γνωσιακές διαταραχές και σε 7 μελέτες αναφέρθηκε καθυστέρηση στο λόγο. Πιθανές εξηγήσεις για την ετερογένεια μεταξύ των δημοσιευμένων αποτελεσμάτων είναι ότι στην πλειοψηφία των μελετών οι συγγραφείς δε διαχωρίζουν τα περιστατικά με πρώιμη και όψιμη ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης και ότι σε αρκετές μελέτες υπεισέρχεται και ο παράγοντας προωρότητα.

## 7. ΟΓΚΟΣ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ

Κατά το υπερηχογράφημα πρώτου τριμήνου, η εξέταση του πλακούντα γίνεται κυρίως με τη χρήση δισδιάστατης απεικόνισης και περιλαμβάνει τον έλεγχο της μορφολογίας, της ανατομίας, της θέσης και του μεγέθους του πλακουντιακού ιστού. Επίσης, με την εφαρμογή color/power Doppler εξετάζεται η αιμάτωση του πλακούντα που εμμέσως αντανακλά την πλακουντιακή λειτουργία [Hata et al, 2011]. Αν και θεωρείται δεδομένη η χρησιμότητα της δισδιάστατης απεικόνισης στην εξέταση του πλακούντα σε φυσιολογικές και παθολογικές κυήσεις, η τρισδιάστατη απεικόνιση προσφέρει επιπρόσθετες πληροφορίες για τη δομή και το όγκο του πλακούντα καθώς και τη δομή του αγγειακού δικτύου [Εικόνα 7].

**Εικόνα 7.** Τρισδιάστατη (3D) απεικόνιση του όγκου του πλακούντα με τη χρήση του λογισμικού VOCAL



Κατά τις 11-13 εβδομάδες κύησης, ο όγκος του πλακούντα αυξάνεται όπως είναι αναμενόμενο και έχει θετική συσχέτιση τόσο με την ηλικία κύησης όσο και με το βάρος της μητέρας [Plasencia et al, 2011]. Συγκεκριμένα, προηγούμενες μελέτες έχουν περιγράψει μία αύξηση του πλακουντιακού όγκου από 45 ml όταν το CRL του εμβρύου είναι 45mm σε 90 ml όταν το CRL του εμβρύου είναι 84 mm [Plasencia et al, 2011]. Μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση παρουσίασε τις μέσες τιμές του όγκου του πλακούντα για έμβρυα με φυσιολογικό βάρος γέννησης για τη δεδομένη ηλικία κύησης [Farina et al, 2015]. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 8, στο διάστημα μεταξύ 11ης και 14ης εβδομάδας, το εύρος της τιμής της μέτρησης του πλακουντιακού όγκου είναι κατά προσέγγιση 45-60 ml στις διάφορες μελέτες.

**Πίνακας 8.** Η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση ( $\pm$ SD) του όγκου του πλακούντα σε μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί το πρώτο τρίμηνο.

| Συγγραφέας                    | Αριθμός περιστατικών | Όγκος πλακούντα (mL) | Ηλικία κύησης             |
|-------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------------|
| <b>Odeh et al (2001)</b>      | 191                  | 55.74 $\pm$ 20.45    | 12 (11-13 <sup>+6</sup> ) |
| <b>Hafner et al (2003)</b>    | 1110                 | 51.5 $\pm$ 17.2      | 12                        |
| <b>Rizzo et al (2008)</b>     | 348                  | 63.6 $\pm$ 8.37      | 11-14                     |
| <b>Plasencia et al (2011)</b> | 2811                 | 61.7 (49.8-73.9)     | 11-13                     |
| <b>Odibo et al (2011)</b>     | 357                  | 45.9 $\pm$ 19        | 11-14                     |
| <b>Yigiter et al (2011)</b>   | 310                  | 63.01 $\pm$ 17.54    | 11-14                     |

Η ετερογένεια που παρατηρείται μεταξύ των μελετών μπορεί εν μέρει να οφείλεται στο γεγονός ότι αρκετές μελέτες αναφέρουν μόνο μία μέση τιμή στο χρονικό παράθυρο μεταξύ 11ης και 14ης εβδομάδας κύησης ενώ είναι γνωστό ότι στο διάστημα αυτό ο όγκος του πλακούντα σχεδόν διπλασιάζεται [Farina et al, 2015]. Είναι επίσης σημαντικό ότι η αύξηση του όγκου του πλακούντα με την ηλικία κύησης αποτυπώνεται και σε μία αναλογική αύξηση στα επίπεδα της ορμόνης PAPP-A στο μητρικό ορό. Όπως θα παρουσιαστεί αναλυτικά στις επόμενες παραγράφους, υπάρχουν μελέτες που έχουν εξετάσει την πιθανή αξία της μέτρησης του όγκου του πλακούντα στα αρχικά στάδια της κύησης ως προβλεπτικό παράγοντα εκδήλωσης επιπλοκών της κύησης. Η πλειονότητα των μελετών αφορούν κυήσεις με προεκλαμψία ή ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης στις οποίες ο όγκος πλακούντα έχει μελετηθεί ως μεμονωμένος δείκτης είτε σε συνδυασμό με άλλες παραμέτρους όπως ο δείκτης παλμικότητας στις μητριάιες αρτηρίες [Hafner et al, 2003; Hafner et al, 2006; Rizzo et al, 2008]. Αναφορά έχει γίνει επίσης στη βιβλιογραφία για την πιθανή αξία της μέτρησης του όγκου του πλακούντα στο πρώτο τρίμηνο σε συνδυασμό με βιοχημικές παραμέτρους στην πρόβλεψη των χρωμοσωμικών ανωμαλιών [Metzenbauer et al, 2002].

#### 4.1 ΟΓΚΟΣ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ ΚΑΙ ΒΑΡΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ

Είναι πλέον αποδεδειγμένο ότι το βάρος γέννησης του εμβρύου επηρεάζεται από την ηλικία κύησης κατά τον τοκετό και ένα σύνολο μητρικών χαρακτηριστικών όπως είναι η εθνικότητα, ο δείκτης μάζας σώματος, ο τόκος και το κάπνισμα [Roos et al, 2011]. Επίσης, το μέγεθος του πλακούντα στον τοκετό έχει ισχυρή συσχέτιση με το βάρος γέννησης. Επιπλέον, υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι το βάρος γέννησης σχετίζεται με τη λειτουργία του πλακούντα ακόμα και στο πρώτο τρίμηνο της κύησης και η συσχέτιση αυτή αποτυπώνεται στη συγκέντρωση της ορμόνης PAPP-A που παράγεται από τον πλακούντα και εισέρχεται στη μητρική κυκλοφορία. Τα δεδομένα αυτά οδήγησαν στην υπόθεση ότι η μέτρηση του όγκου του πλακούντα μπορεί να έχει καλύτερη προβλεπτική αξία για το βάρος γέννησης συγκριτικά με βιοχημικές παραμέτρους που παράγονται από τον πλακούντα. Υπάρχουν επίσης μελέτες στη βιβλιογραφία που συσχετίζουν τον όγκο του πλακούντα όπως αυτός μετράται με τη χρήση της τρισδιάστατης υπερηχογραφίας στις 11-13 εβδομάδες κύησης με το βάρος του νεογνού κατά τη γέννηση [Hafner et al, 2003; Law et al, 2009; Metzenbauer et al, 2002].

Από τη δεκαετία του 1980, είχε παρατηρηθεί ότι στις κυήσεις με μικρό πλακούντα κατά το πρώτο τρίμηνο είναι πιο πιθανό να εμφανιστεί ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης [Hoogland et al, 1980]. Παρομοίως, παλαιότερες μελέτες είχαν δείξει ότι το μέγεθος του πλακούντα κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης όπως αυτό μετράται με τη χρήση δισδιάστατης υπερηχογραφίας μπορεί να προβλέψει ένα κακό περιγεννητικό αποτέλεσμα με ικανοποιητική ευαισθησία και ειδικότητα [Wolf et al, 1989]. Μία πρόσφατη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 3,104 μονήρεις κυήσεις οι οποίες εξετάστηκαν στα πλαίσια του υπερηχογραφήματος πρώτου τριμήνου είχε ως σκοπό να εξετάσει α) ποια μητρικά χαρακτηριστικά επηρεάζουν τον πλακουντιακό όγκο, β) αν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του όγκου του πλακούντα και των τιμών της ορμόνης PAPP-A στο μητρικό ορό και γ) αν ο όγκος του πλακούντα το πρώτο τρίμηνο διαφέρει στις κυήσεις με διαταραχές της εμβρυικής ανάπτυξης (γέννηση λιποβαρούς ή μακροσωμικού νεογνού) [Plasencia et al, 2011]. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι υπάρχει μία στατιστικά σημαντική συσχέτιση

μεταξύ του όγκου του πλακούντα και της τιμής της ορμόνης PAPP-A στη μητρική κυκλοφορία. Ο όγκος του πλακούντα καθώς και τα επίπεδα της PAPP-A, όπως εκφράζονται σε MoM (multiples of the median), ήταν μειωμένα στην ομάδα των κυήσεων με λιποβαρή νεογνά συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (0.88 MoM vs. 1.00 MoM για τον πλακουντιακό όγκο και 0.92 MoM vs. 1.00 MoM για τα επίπεδα της PAPP-A). Αντιστρόφως, ο όγκος του πλακούντα καθώς και τα επίπεδα της PAPP-A παρατηρήθηκε να είναι αυξημένα στην ομάδα των κυήσεων με μακροσωμικά νεογνά συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (1.09 MoM vs. 1.00 MoM για τον πλακουντιακό όγκο και 1,15 MoM vs. 1.00 MoM για τα επίπεδα της PAPP-A) [Plasencia et al, 2011].

Πρέπει να σημειωθεί ότι αυτή είναι η πρώτη μελέτη που εξετάζει την πιθανότητα πρόβλεψης της εμβρυικής μακροσωμίας από το πρώτο τρίμηνο μετρώντας τον όγκο του πλακούντα. Επίσης, οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι τα μητρικά χαρακτηριστικά σε συνδυασμό είτε με τον όγκο του πλακούντα είτε με την τιμή PAPP-A μπορούν να ανιχνεύσουν περίπου το 30% των κυήσεων με διαταραχές της εμβρυικής ανάπτυξης με 10% ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Όμως, η εκτίμηση του όγκου του πλακούντα δεν επέφερε σημαντική βελτίωση στην απόδοση του προβλεπτικού μοντέλου για το βάρος γέννησης που βασίζεται στο συνδυασμό των μητρικών παραγόντων με τις τιμές PAPP-A καταδεικνύοντας τη στενή σχέση μεταξύ του όγκου και της λειτουργίας του πλακούντα. Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι επειδή τα επίπεδα PAPP-A στο μητρικό ορό μετρώνται σε όλες τις κυήσεις ως μέρος του ελέγχου για χρωμοσωμικές ανωμαλίες ενώ η προσθήκη της μέτρησης του όγκου του πλακούντα βελτιώνει ελάχιστα την ευαισθησία του αλγορίθμου πρόβλεψης των διαταραχών της εμβρυικής ανάπτυξης, δεν είναι πιθανό να ενταχθεί η μέτρηση αυτή στην κλινική πράξη για τον σκοπό αυτό.

Δύο προγενέστερες μελέτες έχουν επίσης εξετάσει την πιθανή προβλεπτική αξία της μέτρησης του όγκου του πλακούντα στο πρώτο τρίμηνο στις κυήσεις με νεογνά χαμηλού βάρους γέννησης [small - for- gestational age, SGA]. Οι Hafner et al (2006) εξέτασαν 2.489 μονήρεις κυήσεις κατά τις 11-13 εβδομάδες κύησης και αναφέρουν ότι το ποσοστό ανίχνευσης κυήσεων με SGA νεογνά μόνο με τη μέτρηση του όγκου του πλακούντα ήταν 27% με 10% ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Είναι

σημαντικό ότι οι μελέτες που προαναφέρθηκαν [Plasencia et al, 2011; Hafner et al, 2006] κατέληξαν σε παρόμοια ποσοστά ανίχνευσης των SGA κυήσεων ενώ υπάρχουν διαφορές στη μεθοδολογία, στην εκατοστιαία θέση με βάση την οποία ορίζεται το SGA (5η εκατοστιαία θέση για την πρώτη μελέτη και 10η εκατοστιαία θέση για τη δεύτερη μελέτη) καθώς και στους αλγορίθμους που χρησιμοποίησαν οι δύο ερευνητικές ομάδες. Επίσης, οι Plasencia et al (2011) μετέτρεψαν τις απόλυτες τιμές που προέκυψαν από τη μέτρηση του όγκου του πλακούντα σε MoM και όχι σε ml. Παρομοίως, οι Law et al (2009) συμπεριέλαβαν 601 κυήσεις στη μελέτη τους και ανέφεραν ότι η εκτίμηση του όγκου του πλακούντα ως μεμονωμένη μέτρηση μπορεί να ανιχνεύσει το 23% των κυήσεων με SGA νεογνά σε ποσοστό 10% ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων και η ευαισθησία αυτή δε βελτιώθηκε με την προσθήκη του CRL του εμβρύου ή του δείκτη παλμικότητας των μητριάων αρτηριών.

Μία πιο πρόσφατη προοπτική μελέτη επίσης εξέτασε τον όγκο του πλακούντα σε 543 μονήρεις κυήσεις στις 11-13 εβδομάδες κύησης και υποστήριξε ότι υπάρχει μία στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση τόσο με το βάρος γέννησης του νεογνού όσο και με το βάρος του πλακούντα κατά τον τοκετό προσαρμοσμένο για την ηλικία κύησης [Effendi et al, 2014]. Συνεπώς, ο όγκος του πλακούντα το πρώτο τρίμηνο βρέθηκε να είναι μικρότερος στις κυήσεις με SGA νεογνά και αντιστρόφως βρέθηκε να είναι μεγαλύτερος στις κυήσεις με LGA νεογνά συγκριτικά με τις κυήσεις που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Υπάρχουν όμως και μελέτες στη βιβλιογραφία που υποστηρίζουν ότι ο όγκος του πλακούντα στο πρώτο τρίμηνο δεν αποτελεί ικανό προβλεπτικό παράγοντα για τη γέννηση νεογνού με χαμηλό βάρος γέννησης [Odibo et al, 2011; Odeh et al, 2011]. Η αντίθεση αυτών των αποτελεσμάτων δεν είναι εύκολο να ερμηνευθεί αλλά και στις δύο μελέτες υπήρχε μεγάλη τυπική απόκλιση και το μέγεθος του πληθυσμού (κυρίως στην εργασία των Odibo et al.) ήταν μικρό και μείωνε τη στατιστική δύναμη της μελέτης. Επιπλέον, στην εργασία των Odibo et al. υπήρχε μεγάλο ποσοστό γυναικών που κάπνιζαν καθώς και με προϋπάρχων διαβήτη, δύο χαρακτηριστικά που μπορεί να επηρεάσουν τα αποτελέσματα.

**Πίνακας 9.** Συνοπτική παρουσίαση των κυριότερων μελετών που έχουν εξετάσει τον όγκο του πλακούντα σε κυήσεις με SGA έμβρυα.

| Συγγραφέας       | SGA κυήσεις | Όγκος πλακούντα (ml) |                  | P value | SGA cut-off |
|------------------|-------------|----------------------|------------------|---------|-------------|
| Hafner (2003)    | 89          | 51.5±17.2            | 40.7±15.6        | <0.001  | <10η ε.θ.   |
| Odeh (2011)      | 10          | 55.74±20.45          | 48.09±21.43      | 0.251   | -           |
| Odibo (2011)     | 31          | 45.9±19.0            | 40.6±18.2        | 0.14    | <10η ε.θ.   |
| Plasencia (2011) | 144         | 61.7 (49.8-73.9)     | 52.4 (43.4-65.5) | <0.025  | <5η ε.θ.    |
| Schwartz (2014)  | 28          | 69.3±22              | 52.5±16          | <0.001  | <5η ε.θ.    |

Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν αρκετές μελέτες που υποστηρίζουν ότι ο όγκος του πλακούντα είναι μικρότερος ήδη από το πρώτο τρίμηνο σε κυήσεις με λιποβαρή έμβρυα, πολύ μικρός είναι ο αριθμός μελετών που αναφέρουν τις απόλυτες τιμές του όγκου του πλακούντα στην ομάδα αυτών των εμβρύων και ακόμα λιγότερες είναι οι δημοσιεύσεις που αναφέρουν το ποσοστό ανίχνευσης των SGA κυήσεων με βάση τον πλακουντιακό όγκο το πρώτο τρίμηνο [Farina et al, 2015]. Μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας μέχρι και το 2015 συμπεριέλαβε 12 μελέτες που είχαν ως αντικείμενο τη μέτρηση του όγκου του πλακούντα σε έμβρυα με χαμηλό βάρος γέννησης συγκριτικά με έμβρυα με φυσιολογικό βάρος γέννησης για τη δεδομένη ηλικία κύησης. Στη μελέτη αυτή επισημαίνεται το ότι είναι δυσχερής η εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων καθώς οι πληθυσμοί των διαφόρων

μελετών δεν είναι απόλυτα συγκρίσιμοι και η παρουσία συμπαραγόντων (confounding factors) μπορεί επίσης να επηρεάζει τη μέτρηση του όγκου του πλακούντα. Για παράδειγμα, σε όλες τις μελέτες που έχουν γίνει σε κυήσεις με SGA έμβρυα, δε γίνεται διάκριση μεταξύ με ή χωρίς παθολογικά Doppler και αυτό είναι σημαντικό γιατί είναι μία λογική υπόθεση ότι τα έμβρυα με παθολογικά Doppler μπορεί να αποτελούν έναν υποπληθυσμό με ακόμα μικρότερες τιμές του όγκου του πλακούντα. Πολλοί άλλοι παράγοντες όπως η φυλή, ο τόκος, το βάρος της μητέρας καθώς και η συνύπαρξη νοσημάτων όπως η χρόνια υπέρταση είναι επίσης πιθανό να συμβάλλουν στην ανομοιογένεια που παρατηρείται στα δημοσιευμένα αποτελέσματα. Συμπερασματικά, τα στοιχεία που υπάρχουν στη βιβλιογραφία δεν επαρκούν ώστε να υποστηριχθεί η μέτρηση του όγκου του πλακούντα στην κλινική πράξη ως μέσο αναγνώρισης των κυήσεων υψηλού κινδύνου για εκδήλωση περιορισμού της εμβρυικής ανάπτυξης. Περισσότερες μελέτες που θα πραγματοποιηθούν σε μεγάλους πληθυσμούς και θα συμπεριλάβουν στην ανάλυση τους την επίδραση πιθανών συμπαραγόντων απαιτούνται ώστε να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

## 4.2 ΟΓΚΟΣ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ

Η προεκλαμψία επιπλέκει το 2-8% των κυήσεων παγκοσμίως και είναι κύρια αιτία μητρικής και νεογνικής νοσηρότητας και θνητότητας. Παρά την έντονη ερευνητική δραστηριότητα, οι παθογενετικοί μηχανισμοί της νόσου δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί. Ωστόσο, υπάρχουν πλέον ισχυρά ερευνητικά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η προεκλαμψία, κυρίως η πρώιμη μορφή της νόσου, εκδηλώνεται σε έδαφος ανεπαρκούς πλακουντοποίησης και μη φυσιολογικής διαμόρφωσης του αγγειακού δικτύου στη μητροπλακουντιακή μονάδα. Μία μεγάλη πρόκληση στη σύγχρονη μαιευτική είναι η αναγνώριση ήδη από το πρώτο τρίμηνο των κυήσεων υψηλού κινδύνου για εμφάνιση προεκλαμψία ώστε να ενταχθούν σε ειδικό πλάνο ιατρικής παρακολούθησης με απώτερο στόχο τη βελτίωση του περιγεννητικού αποτελέσματος.

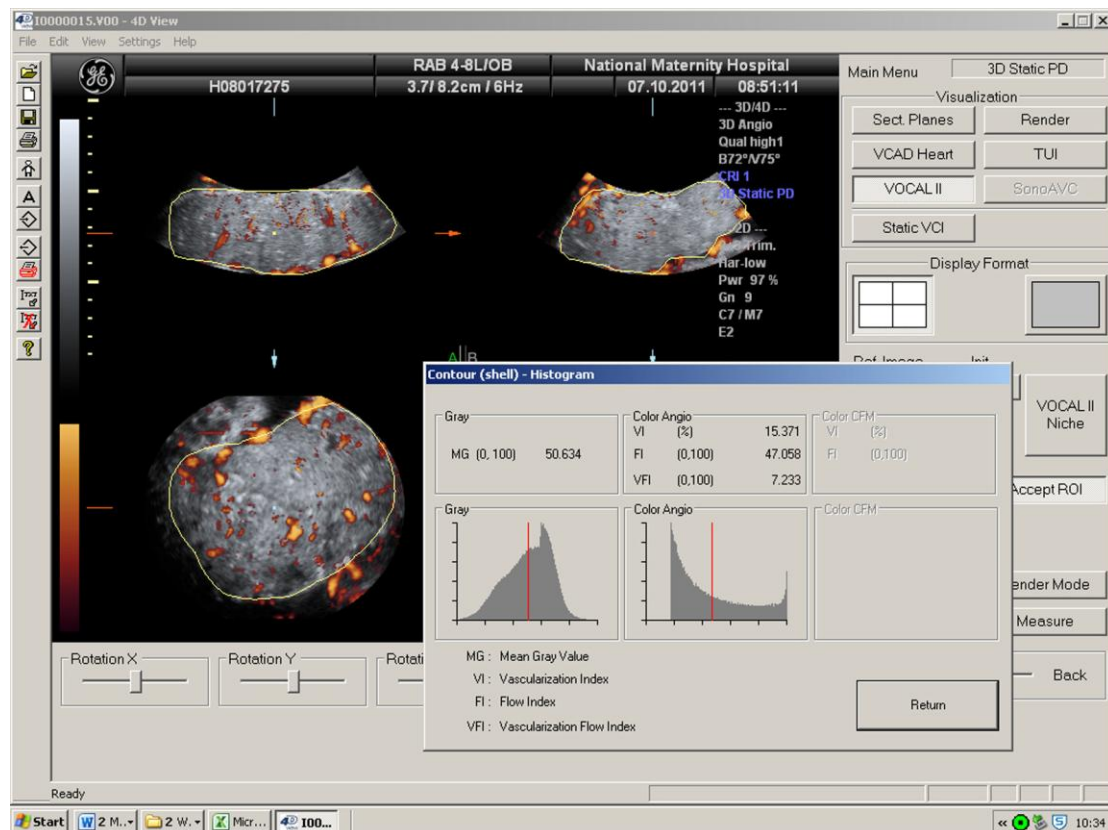
Προηγούμενη μελέτη έχει δείξει ότι ο όγκος του πλακούντα όπως αυτός μετράται στις 11-13 εβδομάδες είναι μικρότερος σε κυήσεις με υψηλό δείκτη παλμικότητας στις μητριάιες αρτηρίες στις 21-22 εβδομάδες κύησης [Hafner et al, 2001]. Με βάση τα αποτελέσματα αυτά, οι συγγραφείς προτείνουν ότι η μέτρηση του όγκου πλακούντα το πρώτο τρίμηνο είναι δυνητικά μία χρήσιμη μέθοδος για την αναγνώριση κυήσεων με ανεπαρκή πλακουντοποίηση πριν την εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων. Επόμενες μελέτες εξέτασαν επίσης την πιθανή συμβολή της μέτρησης του μεγέθους και του όγκου του πλακούντα στην πρόβλεψη της προεκλαμψίας και παρουσιάζουν αντιφατικά αποτελέσματα [Effendi et al, 2014; Rizzo et al, 2008]. Αναλυτικά, μία πρόσφατη προοπτική μελέτη που συμπεριέλαβε 543 κυήσεις κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η μέτρηση του όγκου του πλακούντα το πρώτο τρίμηνο δε μπορεί να προβλέψει την εκδήλωση προεκλαμψίας ενώ παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση με το βάρος του πλακούντα και του νεογνού κατά τη γέννηση [Effendi et al, 2014]. Οι συγγραφείς επισημαίνουν ότι υπήρχαν μόνο 12 (2.2%) περιστατικά προεκλαμψίας στη μελέτη τους και κανένα από αυτά δεν αφορούσε πρώιμη προεκλαμψία. Σε συμφωνία με τα δεδομένα αυτά, μία πιο πρόσφατη προοπτική μελέτη σε σύνολο 50 κυήσεων με προεκλαμψία ή/και ενδομήτρια

καθυστέρηση της ανάπτυξης έδειξε ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του όγκου του πλακούντα και της ηλικίας κύησης στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο καθώς και ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στις τιμές του όγκου του πλακούντα μεταξύ των παθολογικών κυήσεων και της ομάδας ελέγχου [Moran et al, 2015]. Η ερευνητική αυτή ομάδα επίσης υποστήριξε ότι μία τιμή όγκου του πλακούντα πάνω από την 50<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση στο διάστημα μεταξύ 24<sup>ης</sup>-30<sup>ης</sup> εβδομάδας κύησης σχετίζεται με την παρουσία εμφράκτων κατά την ιστολογική εξέταση του πλακούντα, το οποίο πιθανά αποτυπώνει το μεγαλύτερο μέγεθος του πλακούντα με έμφρακτα. Αντιθέτως, μία προγενέστερη μελέτη υποστήριξε ότι ο μικρός όγκος πλακούντα το πρώτο τρίμηνο αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα για εμφάνιση προεκλαμψίας χωρίς τη συνύπαρξη νεογνού με χαμηλό βάρος γέννησης [Rizzo et al, 2008]. Αυτές οι διαφορές μπορεί να οφείλονται α) στο διαφορετικό ποσοστό εμφάνισης προεκλαμψίας στους πληθυσμούς των δύο μελετών (2.2% στην πρώτη μελέτη συγκριτικά με 4.5% στη δεύτερη μελέτη) και β) στην απουσία περιστατικών σοβαρής προεκλαμψίας στην πρώτη μελέτη ενώ η μελέτη των Rizzo et al (2008) συμπεριέλαβε 6 περιστατικά (38%) σοβαρής προεκλαμψίας. Συνεπώς, η αντίφαση μεταξύ των αποτελεσμάτων των δύο μελετών μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι η σοβαρή προεκλαμψία που εκδηλώνεται πριν τις 34 εβδομάδες κύησης σχετίζεται περισσότερο με διαταραχή στην πλακουντοποίηση συγκριτικά με την όψιμη μορφή της νόσου [Ogge et al, 2011]. Άλλοι πιθανοί λόγοι για την ετερογένεια των αποτελεσμάτων είναι η διαφορά στη γωνία μέτρησης που χρησιμοποιούν οι διαφορετικές ερευνητικές ομάδες [15<sup>ο</sup> vs. 30<sup>ο</sup>] καθώς και η διαφορά στην κατανομή του όγκου του πλακούντα σε σχέση με το CRL του εμβρύου μεταξύ των πληθυσμών.

Εκτός από τη μέτρηση του όγκου του πλακούντα, η εξέταση της αιματικής ροής στον πλακούντα με τη χρήση της τρισδιάστατης υπερηχογραφίας (three-dimensional power Doppler, 3D-PD) εφαρμοζόμενη είτε σε ολόκληρο τον όγκο του πλακούντα είτε σε μεμονωμένα τμήματα (placental vascular sonobiopsy) έχει επίσης πραγματοποιηθεί σε κυήσεις με προεκλαμψία [Odeh et al, 2011]. Σημαντικό είναι επίσης ότι η μέτρηση των παραμέτρων που αξιολογούνται με τη χρήση 3D-PD χαρακτηρίζονται από καλή αναπαραγωγικότητα, το οποίο αποτελεί βασικό στοιχείο για την πιθανή κλινική εφαρμογή μίας μέτρησης [Bujold et al, 2009]. Με τη χρήση

του λογισμικού VOCAL, η 3DPD εικόνα του πλακούντα που έχει αποθηκευτεί μπορεί να αναλυθεί ώστε να υπολογιστούν οι δείκτες VI (vascularisation index), FI (flow index) και VFI (vascularisation-flow index). Μετά την περιστροφή της κάθε εικόνας 180°, σχηματίζεται το περίγραμμα και υπολογίζεται αυτόματα ο όγκος. Το επόμενο βήμα είναι να επιλεγεί το contour histogram από το λογισμικό VOCAL και να υπολογιστούν οι δείκτες VI, FI και VFI [Εικόνα 8].

**Εικόνα 8.** 3D power Doppler ιστόγραμμα που δείχνει τους πλακουντιακούς αγγειακούς δείκτες VI, FI και VFI.



Προηγούμενες μελέτες που έχουν εξετάσει την ένταση της αιματικής ροής στον όγκο του πλακούντα έδειξαν ότι ο δείκτης ροής FI είναι μειωμένος στα περισσότερα περιστατικά με σοβαρού βαθμού πλακουντιακή ανεπάρκεια [Guiot et al, 2008]. Στη συγκεκριμένη μελέτη, οι Guiot et al (2008) χρησιμοποίησαν 3D-PD υπερηχογραφία

για να για να εξετάσουν την αιματική ροή στον πλακούντα σε κυήσεις με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης και φυσιολογικές κυήσεις μεταξύ της 23ης και 37ης εβδομάδας και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η εφαρμογή 3D-PD υπερηχογραφίας μπορεί να προσφέρει πολύ χρήσιμες πληροφορίες αναφορικά με την παθοφυσιολογία της πλακουντιακής λειτουργίας [Guiot et al, 2008]. Μία πιο πρόσφατη προοπτική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 50 κυήσεις με προεκλαμψία ή/και ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο (24-40 εβδομάδες κύησης) εξέτασε το πώς διαμορφώνεται τόσο ο πλακουντιακός όγκος όσο και οι δείκτες VI, FI και VFI συγκριτικά με την ομάδα των φυσιολογικών κυήσεων [Moran et al, 2015]. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι ο FI αυξάνεται με την ηλικία κύησης και είναι ελαττωμένος στην ομάδα των παθολογικών κυήσεων σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Παρομοίως, οι δείκτες VI, FI και VFI έχει παρατηρηθεί ότι είναι σημαντικά μειωμένοι σε κυήσεις με περιορισμό της εμβρυικής ανάπτυξης μετά τις 32 εβδομάδες κύησης [Guiot et al, 2008]. Επίσης, οι δείκτες VI και VFI δε φάνηκε να μεταβάλλονται με την ηλικία κύησης, παρατήρηση η οποία έρχεται σε αντίθεση με μελέτες από άλλες ερευνητικές ομάδες που δείχνουν αύξηση αυτών των παραμέτρων με την ηλικία κύησης [Yu et al, 2003].

Στην ομάδα των κυήσεων με προεκλαμψία ανεξάρτητα από το εάν συνυπήρχε περιορισμός της ανάπτυξης του εμβρύου, και οι τρεις δείκτες (VI, FI και VFI) ήταν μειωμένοι σε σχέση με τις φυσιολογικές τιμές στο διάστημα μεταξύ 24<sup>ης</sup> και 30<sup>ης</sup> εβδομάδας κύησης. Η μείωση του FI μπορεί να ερμηνευτεί από το γεγονός ότι στην προεκλαμψία τα αγγεία σε διαστολή με χαμηλές αντιστάσεις (ως αποτέλεσμα της ανεπαρκούς αναδιαμόρφωσης του αγγειακού δικτύου) μπορεί να οδηγήσουν σε υποξία του πλακούντα. Αξιοσημείωτο είναι επίσης ότι οι δείκτες FI και VFI ήταν ελαττωμένοι στην ομάδα κυήσεων με αμφοτερόπλευρη εντομή στην κυματομορφή των μητριαίων αρτηριών. Τα αντικρουόμενα αποτελέσματα που έχουν δημοσιευτεί μλεχρι τώρα στη βιβλιογραφία δείχνουν ότι είναι απαραίτητη η διεξαγωγή περισσότερων μελετών για τη χρήση της τρισδιάστατης υπερηχογραφίας στην πρόβλεψη επιπλοκών της κύησης ώστε να γίνει εφικτή η εφαρμογή αυτών των μετρήσεων στην κλινική πράξη.

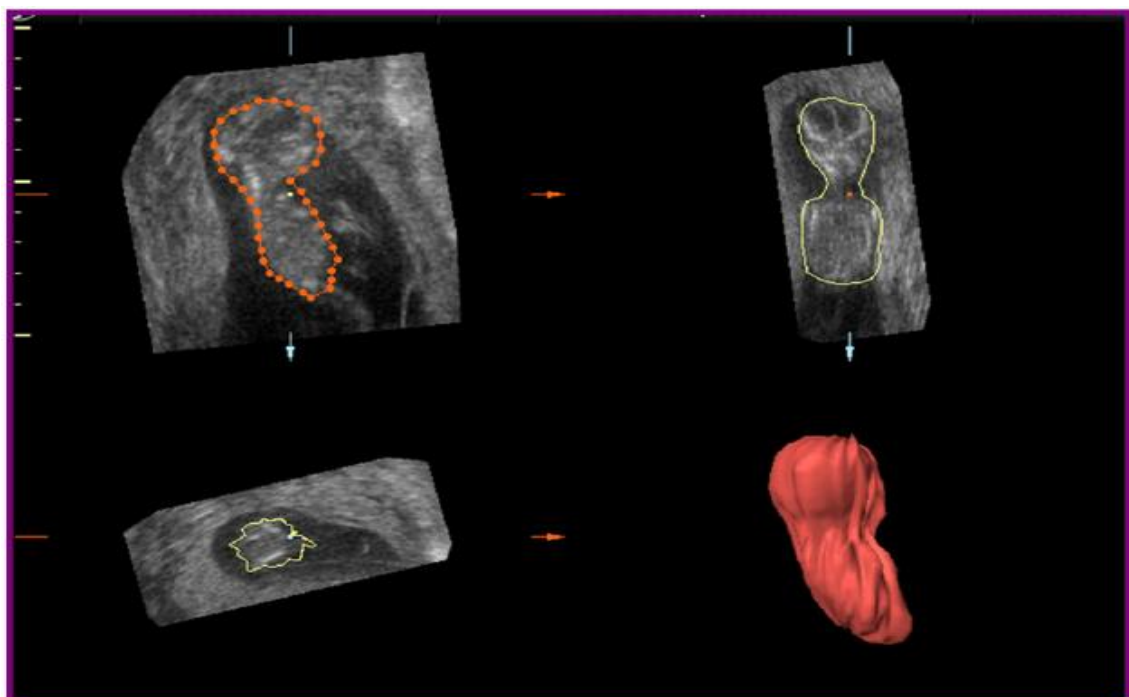
## 8. ΟΓΚΟΣ ΕΜΒΡΥΟΥ

Κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, η μέτρηση του κεφαλοουριαίου μήκους του εμβρύου (crown-rump length, CRL) αποτελεί την καθιερωμένη μέθοδο για τον υπολογισμό της ηλικίας κύησης και επίσης τη βάση πάνω στην οποία γίνεται η προσαρμογή των βιοχημικών παραμέτρων και των υπερηχογραφικών δεικτών που συνεκτιμώνται για τον υπολογισμό του κινδύνου για την τρισωμία 21 στα πλαίσια του υπερηχογραφικού ελέγχου κατά τις 11-14 εβδομάδες κύησης [Kagan et al, 2008]. Επίσης, πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η διαφορά του μετρούμενου CRL με το αναμενόμενο CRL για την ηλικία κύησης αποτελεί ανεξάρτητο και σημαντικό παράγοντα πρόβλεψης διαταραχών της εμβρυικής ανάπτυξης (εμβρυική μακροσωμία και καθυστέρηση της εμβρυικής ανάπτυξης). Συγκεκριμένα, μία μελέτη σε 3000 κυήσεις έδειξε τη συσχέτιση του μικρότερου CRL του εμβρύου για τη δεδομένη ηλικία κύησης με βάρος γέννησης κάτω από την 5<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση [Leung et al, 2008]. Αντίστροφα, μία μελέτη σε μικρότερο δείγμα πληθυσμού συνέδεσε το αυξημένο CRL του εμβρύου με βάρος γέννησης νεογνού πάνω από τη 90<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση [Pardo et al, 2010].

Η μέτρηση του CRL κατά το υπερηχογράφημα πρώτου τριμήνου γίνεται με τη χρήση δισδιάστατης απεικόνισης. Η εισαγωγή της τρισδιάστατης υπερηχογραφίας έδωσε τη δυνατότητα υπολογισμού του εμβρυικού όγκου. Δύο μελέτες που συμπεριέλαβαν μετρήσεις σε 106 έμβρυα περιέγραψαν τη σχέση μεταξύ του εμβρυικού όγκου και της ηλικίας κύησης στο διάστημα μεταξύ 6-12 εβδομάδας [Blaas et al, 1998; Aviram et al, 2004]. Συγκεκριμένα, η πρώτη μελέτη συμπεριέλαβε 34 κυήσεις στο διάστημα 7-10 εβδομάδες και η δεύτερη συμπεριέλαβε 72 κυήσεις στο διάστημα 6-12 εβδομάδες. Και στις δύο αυτές μελέτες, τα υπερηχογραφήματα ήταν διακολλικά και στον υπολογισμό του εμβρυικού όγκου με τη βοήθεια είτε της τεχνικής VOCAL είτε της multiplanar τεχνικής συμπεριλαμβάνονταν και τα άκρα. Σε μία μεταγενέστερη μελέτη, οι Falcon et al., (2005) επιχείρησαν να περιγράψουν το πώς εξελίσσεται η μέτρηση του εμβρυικού όγκου με την ηλικία κύησης στο στενά χρονικό διάστημα που πραγματοποιείται η αυχενική διαφάνεια, δηλαδή στις 11-13

εβδομάδες κύησης, πραγματοποιώντας μετρήσεις σε 417 μονήρεις κυήσεις με φυσιολογικό καρυότυπο. Οι μετρήσεις έγιναν με την τεχνική VOCAL και σε κάθε έμβρυο αντιστοιχούσε η λήψη 6 τομών και η κάθε μία είχε διαφορά περιστροφής  $30^\circ$  σε σχέση με την προηγούμενη. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η τεχνική VOCAL είναι αρκετά ακριβής και αξιόπιστη για τη μέτρηση *in vitro* αντικειμένων με όγκο μεγαλύτερο από 20 ml [Raine-Fenning et al, 2003]. Τα άκρα του εμβρύου δε συμπεριλαμβανόντουσαν στον υπολογισμό του εμβρυϊκού όγκου γιατί σε αυτό το στάδιο της εγκυμοσύνης τα κάτω άκρα συνήθως διασταυρώνονται μεταξύ τους και τα άνω άκρα είναι συνήθως σε επαφή με το πρόσωπο καθιστώντας τη μέτρηση αρκετά πολύπλοκη και λιγότερο αναπαραγωγική. Σε όλα τα περιστατικά, ήταν εφικτή η λήψη ικανοποιητικών εικόνων με τη χρήση διακουλιακού υπερηχογραφήματος. Επίσης, σε 40 τυχαία επιλεγμένα περιστατικά, ο όγκος του εμβρύου υπολογιζόταν από τον ίδιο εξεταστή δύο φορές καθώς και από δύο διαφορετικούς εξεταστές ώστε να εκτιμηθεί η αναπαραγωγικότητα της μέτρησης.

**Εικόνα 9.** Τρισδιάστατη (3D) απεικόνιση του όγκου του εμβρύου με τη χρήση του λογισμικού VOCAL



Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, ο όγκος του εμβρύου αυξάνεται γραμμικά με την ηλικία κύησης και μία γραμμική επίσης συσχέτιση παρατηρείται με το CRL. Αξιοσημείωτο είναι όμως ότι μέσα σε αυτό το στενό χρονικό διάστημα, το CRL περίπου διπλασιάζεται από μία μέση τιμή 48χιλ στις 11 εβδομάδες σε 79χιλ στις 13<sup>+6</sup> εβδομάδες ενώ παρατηρείται αύξηση του εμβρυικού όγκου κατά 5-6 φορές. Μία σημαντική παρατήρηση που προκύπτει είναι ότι στα πρώτα στάδια της κύησης, η εμβρυική ανάπτυξη ακολουθεί *in vivo* ένα διφασικό μοντέλο. Το εύρημα αυτό έχει αναφερθεί και από μελέτες βασισμένες στη δισδιάστατη απεικόνιση που περιγράφουν το διάγραμμα της εμβρυικής ανάπτυξης σε σχέση με την ηλικία κύησης ως ένα γράμμα S με το γραμμικό κομμάτι να εξελίσσεται από τις 10-30 εβδομάδες κύησης. Οπότε, οι πρώτες 10 εβδομάδες της κύησης είναι κυρίως αφιερωμένες στην εμβρυογένεση με το σχηματισμό των διαφόρων οργάνων και ακολούθως η έμφαση μετατοπίζεται στην ανάπτυξη του εμβρύου και στην ωρίμανση των διαφόρων συστημάτων. Στην ίδια μελέτη, οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η χρήση της τρισδιάστατης υπερηχογραφίας προσφέρει τη δυνατότητα υπολογισμού του εμβρυικού όγκου με αξιόπιστο τρόπο και ικανοποιητική αναπαραγωγικότητα ήδη από τα πρώτα στάδια της κύησης [Falcon et al, 2005]. Αν και δεν υπάρχουν στοιχεία για την ακρίβεια της τεχνικής VOCAL στον υπολογισμό του όγκου αντικειμένων κάτω από 20 ml, οι μετρήσεις έδειξαν ότι στο 95% των περιστατικών οι διαφορές στις τιμές μεταξύ διαφορετικών εξεταστών καθώς και δύο διαδοχικών μετρήσεων από τον ίδιο εξεταστή, ήταν μικρότερες από 4ml. Η διαφορά αυτή είναι στην πραγματικότητα πολύ μικρότερη από τον όγκο του εμβρύου στο πρώτο τρίμηνο.

Όπως προαναφέρθηκε, υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι το μικρό μέγεθος του εμβρύου το πρώτο τρίμηνο όπως αυτό αποτυπώνεται στην τιμή CRL έχει συσχετιστεί με αυξημένη πιθανότητα για εκδήλωση επιπλοκών της κύησης όπως η προωρότητα, η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης και το χαμηλό βάρος γέννησης [Smeets et al, 2013]. Η υπόθεση ότι ο εμβρυικός όγκος είναι πιο ευαίσθητη μέτρηση στο να αποτυπώσει την εμβρυική ανάπτυξη βασίζεται στην παρατήρηση ότι αυξάνεται κατά 5-6 φορές κατά το διάστημα μεταξύ 11<sup>ης</sup> και 13<sup>ης</sup> εβδομάδας κύησης ενώ το CRL μόνο διπλασιάζεται στο ίδιο χρονικό διάστημα

[Falcon et al, 2005]. Η ίδια ερευνητική ομάδα έδειξε ότι σε κυήσεις με χρωμοσωμικές ανωμαλίες ο εμβρυικός όγκος το πρώτο τρίμηνο ήταν σημαντικά μικρότερος (10-15%) συγκριτικά με κυήσεις με φυσιολογικό καρυότυπο ενώ οι τιμές CRL δε διέφεραν [Falcon et al, 2005]. Δημοσιεύσεις από άλλη ερευνητική ομάδα επίσης έδειξαν ότι η μέτρηση του εμβρυικού όγκου μπορεί να προσδιορίσει με μεγαλύτερη ακρίβεια την ηλικία κύησης συγκριτικά με το CRL στο διάστημα μεταξύ 7-14 εβδομάδων κύησης [Martins et al, 2008; Martins et al, 2009]. Στον ίδιο πληθυσμό, η σχετική αύξηση του εμβρυικού όγκου ήταν μεγαλύτερη μέσα στις εβδομάδες αυτές υποδεικνύοντας ότι η τρισδιάστατη υπερηχογραφία μπορεί να αποτυπώνει με πιο πιστό τρόπο την ανάπτυξη του εμβρύου [Martins et al, 2008; Martins et al, 2009]. Μία προηγούμενη μελέτη έδειξε ότι οι μετρήσεις του εμβρυικού όγκου είχαν μεγαλύτερη ευαισθησία σε σχέση με το CRL στο να προβλέπουν διαφορές στην εμβρυική ανάπτυξη μεταξύ των εμβρύων σε δίδυμες κυήσεις [Fajardo et al, 2011]. Συγκεκριμένα, η μελέτη αυτή βασίστηκε σε στοιχεία από 46 δίδυμες κυήσεις (35 διχοριονικές δίδυμες κυήσεις και 11 μονοχοριονικές δίδυμες κυήσεις). Σημαντική οριζόταν η διαφορά μεταξύ των δύο εμβρύων αναφορικά με το εμβρυικό όγκο, το CRL και το βάρος γέννησης όταν ήταν πάνω από 15%. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι υπήρχαν 17 περιστατικά (37%) με σημαντική διαφορά στον όγκο μεταξύ των δύο εμβρύων. Ακολούθως, η διαφορά στο βάρος των εμβρύων κατά τη γέννηση ήταν πιο συχνή στην ομάδα των κυήσεων στις οποίες τα έμβρυα είχαν διαφορά στη μέτρηση του εμβρυικού όγκου ήδη από το πρώτο τρίμηνο συγκριτικά με τις δίδυμες κυήσεις χωρίς σημαντική διαφορά στη μέτρηση του εμβρυικού όγκου το πρώτο τρίμηνο [11/17 (64.7%) vs 4/29 (13.8%)]. Ένα άλλο σημαντικό συμπέρασμα είναι ότι η δυνατότητα ανίχνευσης των δίδυμων κυήσεων με σημαντική διαφοροποίηση στο βάρος γέννησης είναι μεγαλύτερη όταν αξιολογούμενο τον όγκο των εμβρύων και όχι το CRL στις 11-14 εβδομάδες κύησης.

Μία πιλοτική μελέτη σε ελληνικό πληθυσμό υποστήριξε ότι ο όγκος του εμβρύου έχει πολύ καλύτερη συσχέτιση με το βάρος γέννησης σε σύγκριση με το CRL και τον όγκο του σάκου κύησης [Antsaklis et al, 2011]. Η προοπτική αυτή μελέτη βασίστηκε σε στοιχεία από 199 μονήρεις κυήσεις που συλλέχθηκαν κατά το χρόνο του υπερηχογραφήματος πρώτου τριμήνου. Ο όγκος του εμβρύου εμφανίζει την

ισχυρότερη συσχέτιση με το βάρος γέννησης κατά τον τοκετό ( $\beta=0.24$ ) και ακολουθεί η μέτρηση του CRL ( $\beta=0.20$ ) και ο όγκος του εμβρυικού σάκου ( $\beta=0.20$ ). Στον ίδιο πληθυσμό, ο όγκος του πλακούντα εμφανίζει την πιο ασθενή συσχέτιση με το βάρος γέννησης κατά τον τοκετό. Αύξηση κατά δέκα κυβικά χιλιοστά στον όγκο του εμβρύου αντιστοιχούν σε μία μέση αύξηση του βάρους γέννησης κατά 75 γραμ. ενώ ένα χιλιοστό αύξηση στο CRL αντιστοιχεί σε αύξηση του βάρους γέννησης κατά 113 γραμ. Σύμφωνα με τα συμπεράσματα της μελέτης αυτής, η μέτρηση του όγκου του εμβρύου ήδη από το πρώτο τρίμηνο μπορεί να σημαντική προβλεπτική αξία στην ανίχνευση κύησεων που σε μεταγενέστερο χρόνο θα εμφανίσουν διαταραχές στην εμβρυική ανάπτυξη.

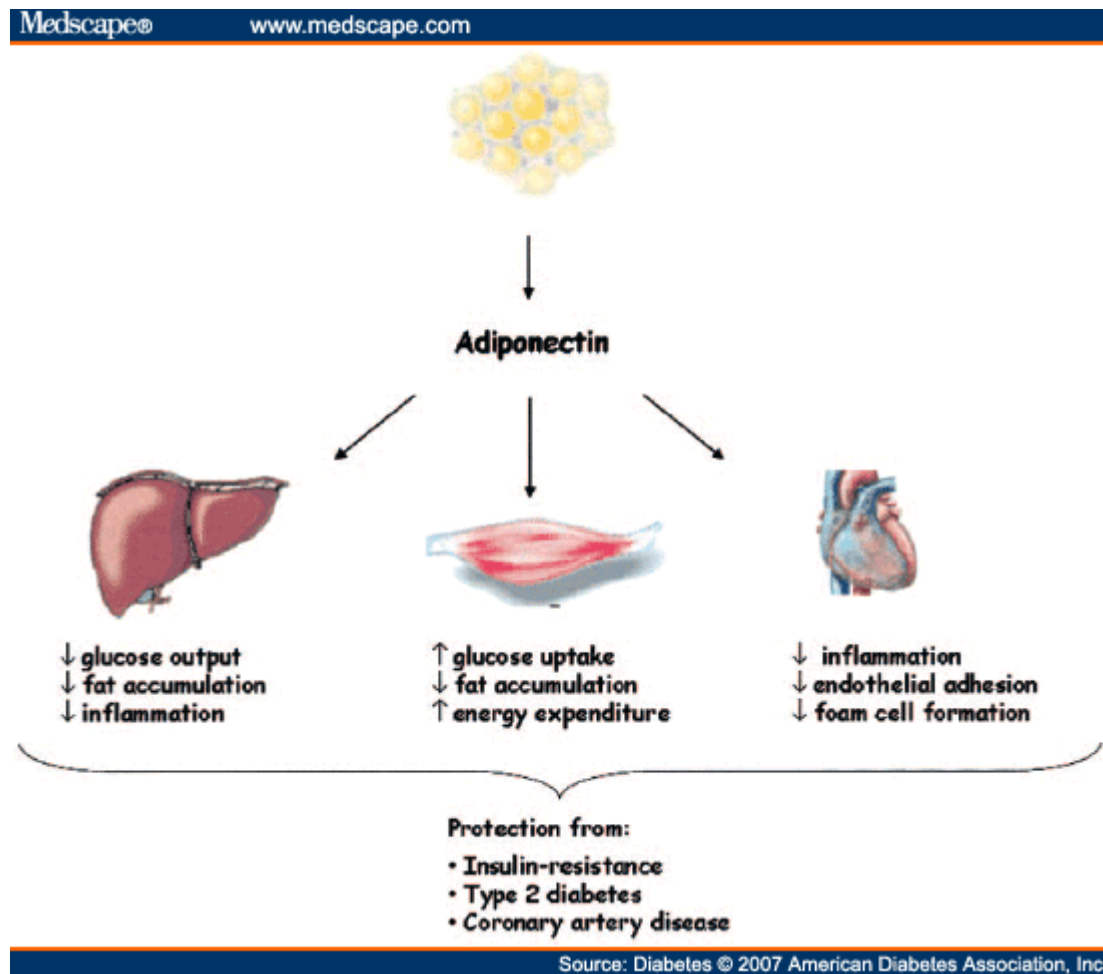
Επόμενες μελέτες είχαν ως σκοπό να εξετάσουν το κατά πόσο ο υπολογισμός του εμβρυικού όγκου στο πρώτο τρίμηνο μπορεί να ανιχνεύσει την ομάδα των κύησεων που ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου για εκδήλωση επιπλοκών της κύησης. Μία προοπτική μελέτη σε 538 κύησεις εξέτασε αν η μέτρηση του όγκου του εμβρύου με τη χρήση του λογισμικού VOCAL το πρώτο τρίμηνο μπορεί να μπορεί να αναγνωρίσει τις κύησεις υψηλού κινδύνου για πρόωρο τοκετό και γέννηση νεογνού με χαμηλό βάρος γέννησης [Smeets et al, 2013]. Σε κάθε έμβρυο, η λήψη γινόταν στη θέση που γίνεται και η μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας με γωνία περιστροφής  $90^\circ$  με αποτέλεσμα ο υπολογισμός του όγκου να βασίζεται σε μία σειρά από 20 τομές που περιελάμβαναν το κεφάλι και τον κορμό αλλά όχι τα άκρα. Η στατιστική ανάλυση των μετρήσεων έδειξε ότι ο υπολογισμός του εμβρυικού όγκου το πρώτο τρίμηνο δεν αποτελεί χρήσιμο εργαλείο πρόβλεψης πρόωρου τοκετού και γέννησης νεογνού με χαμηλό βάρος για την ηλικία κύησης [Smeets et al, 2013]. Όπως ήταν αναμενόμενο, η ίδια παρατήρηση ισχυε και για τη μέτρηση του CRL. Σημαντικό είναι ότι υπάρχει μεγάλη εύρος και επικάλυψη στις τιμές του όγκου του εμβρύου τόσο στις φυσιολογικές όσο και στις παθολογικές κύησεις καθιστώντας δύσκολη τη διάκριση μεταξύ των δύο ομάδων.

## 6. ΑΝΤΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗ

Ο λιπώδης ιστός όπως είναι πλέον αποδεδειγμένο έχει σημαντικές ιδιότητες και λειτουργεί ως μεταβολικό και ενδοκρινές όργανο. Τα κύτταρα του λιπώδους ιστού παράγουν πληθώρα ουσιών που έχουν ενεργό ρόλο στο μεταβολισμό των λιπιδίων και των υδατανθράκων. Η αντιπονεκτίνη είναι μία πρωτεΐνη με μοριακό βάρος 30-kDa η οποία παράγεται σχεδόν αποκλειστικά από το λιπώδη ιστό και ανευρίσκεται στην κυκλοφορία σε σχετικά μεγάλες συγκεντρώσεις (5-30 μικρογραμμάρια/ml, 0.01% της ολικής πρωτεΐνης [Fasshauer and Blüher, 2015] (Εικόνα 10). Η αντιπονεκτίνη έχει πολλαπλούς ρόλους οι σημαντικότεροι των οποίων είναι η ενεργοποίηση της πρόσληψης γλυκόζης από τους σκελετικούς μύες, η μείωση της παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ μέσω του μονοπατιού AMP-πρωτεϊνική κινάση, η αντι-φλεγμονώδης και αντί-αθηρωματική δράση της [Miehle et al, 2012]. Επίσης, τα επίπεδα της αντιπονεκτίνης έχουν αντιστρόφως ανάλογη σχέση με τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα ενώ έχουν θετική συσχέτιση με τη συγκέντρωση της HDL χοληστερόλης.

Τα επίπεδα αντιπονεκτίνης στο πλάσμα επηρεάζονται από πολλούς παράγοντες όπως η ηλικία και το φύλο. Παράγοντες οι οποίοι ασκούν ανασταλτική δράση στην έκφραση του γονιδίου της αντιπονεκτίνης είναι τα γλυκοκορτικοειδή, ο παράγοντας TNFα και οι αγωνιστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων [Miehle et al, 2012]. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι χαμηλά επίπεδα αντιπονεκτίνης στον ορό παρατηρούνται συχνότερα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, παχυσαρκία, υπέρταση και υπερτροφία αριστερής κοιλίας [Weyer et al, 2001; Hotta et al, 2000]. Επίσης, υπάρχουν δεδομένα από προηγούμενες μελέτες που υποστηρίζουν ότι η αντιπονεκτίνη έχει αρνητική συσχέτιση με την αντίσταση στην ινσουλίνη ακόμα και σε άτομα που δεν έχουν σακχαρώδη διαβήτη [Matsubara et al, 2003].

**Εικόνα 10.** Σχηματική αναπαράσταση των πολλαπλών ρόλων της αντιπονεκτίνης καθώς συμμετέχει στην ενεργοποίηση της πρόσληψης γλυκόζης από τους σκελετικούς μύες, στη μείωση της παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ και έχει αντι-φλεγμονώδη και αντί-αθηρωματική δράση.



Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η έκκριση της αντιπονεκτίνης στη μητέρα σταδιακά μειώνεται. Αυτή η μείωση σχετίζεται με μία ελάττωση κατά 60% στα επίπεδα mRNA της αντιπονεκτίνης στο λιπώδη ιστό [Catalano et al, 2006]. Τα επίπεδα mRNA καθώς και πρωτεϊνικής έκφρασης της αντιπονεκτίνης έχουν αρνητική συσχέτιση με τη μάζα του λιπώδη ιστού οπότε η αύξηση του λίπους

οδηγεί στη μείωση της παραγωγής της αντιπονεκτίνης ακόμα και χωρίς να συνυπάρχει παχυσαρκία [Catalano et al, 2006]. Σημαντική είναι επίσης η παρατήρηση ότι η συγκέντρωση της αντιπονεκτίνης στην ομφαλική φλέβα είναι υψηλότερη από τη συγκέντρωση στο μητρικό ορό. Επίσης, υπάρχει μία εντυπωσιακή αύξηση στα επίπεδα της αντιπονεκτίνης στον ομφάλιο λώρο κατά τη διάρκεια της κύησης. Χαρακτηριστικό είναι ότι η συγκέντρωση σε μία τελειόμηνη κύηση είναι 20 φορές υψηλότερη σε σχέση με μία κύηση 24 εβδομάδων. Οι Chen et al (2006) έδειξαν ότι η αντιπονεκτίνη εκφράζεται και από τον πλακούντα, κυρίως από τη συγκυτιοτροφοβλάστη. Επίσης, *in vitro* μελέτες έδειξαν ότι η έκφραση της αντιπονεκτίνης και των υποδοχέων της ρυθμίζεται από μία σειρά παραγόντων όπως η λεπτίνη, η ιντερλευκίνη-6 και ο TNFα. Δεν έχει όμως ακόμα αποσαφηνιστεί το αν και πόσο η αντιπονεκτίνη που συντίθεται και εκκρίνεται από τον πλακούντα συμβάλλει στη συγκέντρωση της στην κυκλοφορία δεδομένου ότι η έκφραση mRNA της αντιπονεκτίνης στον πλακούντα έχει βρεθεί να είναι ασθενέστερη συγκριτικά με την έκφραση στο λιπώδη ιστό.

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει στενή σχέση που συνδέει την αντίσταση στην ινσουλίνη με την υπέρταση και επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι τα μειωμένα επίπεδα αντιπονεκτίνης στο πλάσμα είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για εκδήλωση υπέρτασης σε άνδρες [Iwashima et al, 2004]. Είναι γνωστό ότι η κύηση είναι μία κατάσταση που χαρακτηρίζεται από σταδιακή αύξηση στην αντίσταση στην ινσουλίνη η οποία εν μέρει οφείλεται στην αύξηση του λιπώδους ιστού της μητέρας καθώς και στη δράση ορισμένων ορμονών που παράγονται από τον πλακούντα. Σε μία φυσιολογική κύηση, τα επίπεδα αντιπονεκτίνης στο πλάσμα της μητέρας μειώνονται σταδιακά και έχουν αντίστροφη πορεία με δείκτες αντίστασης στην ινσουλίνη καθώς και με τις τιμές ινσουλίνης στη νηστεία [Cseh et al, 2004]. Η υπέρταση συχνά συνυπάρχει με την αντίσταση στην ινσουλίνη και κατά τη διάρκεια της κύησης αλλά τα αποτελέσματα που έχουν δημοσιευτεί είναι αντιφατικά αναφορικά με τη συσχέτιση της αντίστασης στην ινσουλίνη με την προεκλαμψία. Εκτός από τη σχέση της αντιπονεκτίνης με την αντίσταση στην ινσουλίνη, η μείωση των επιπέδων της ορμόνης αυτής έχει συσχετιστεί και με διαταραχή στην αγγειοδιαστολή και με ελάττωση της αιματικής παροχής με

αποτέλεσμα να δρα ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για εκδήλωση υπέρτασης [Dalamaga et al, 2011].

Περιορισμένος είναι ο αριθμός των μελετών που εξετάζουν τα επίπεδα της αντιπονεκτίνης σε κυήσεις με προεκλαμψία σε αντίθεση με την έρευνα που έχει πραγματοποιηθεί στις κυήσεις με σακχαρώδη διαβήτη. Η πλειοψηφία των μελετών αυτών αφορούν το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο και αναφέρουν μία σημαντική αύξηση κατά 30-87% στη συγκέντρωση αντιπονεκτίνης στην κυκλοφορία στην ομάδα κυήσεων με προεκλαμψία [Kajantie et al, 2005; Lappas et al, 2005]. Μία παρόμοια αύξηση έχει περιγραφεί και για την αντιπονεκτίνη υψηλού μοριακού βάρους που αποτελεί την πιο ενεργό μορφή της αντιπονεκτίνης. Πιθανή εξήγηση για την αύξηση της αντιπονεκτίνης στις κυήσεις με προεκλαμψία είναι ότι αποτελεί μέρος ενός feedback μηχανισμού που στοχεύει στην βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και της λειτουργίας του αγγειακού δικτύου στις κυήσεις αυτές. Επίσης, η αντιπονεκτίνη μπορεί να δρα προστατευτικά στην ισχυρή φλεγμονώδη αντίδραση που αναπτύσσεται στα τοιχώματα των αγγείων στις κυήσεις με προεκλαμψία αναστέλλοντας τον παράγοντα NF-kB και αυξάνοντας την παραγωγή νιτρικού οξειδίου (NO). Συνολικά, οι δράσεις αυτές της αντιπονεκτίνης είναι πιθανό να αναπτύσσονται αντιρροπιστικά στοχεύοντας στη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης της μητέρας εντός φυσιολογικών ορίων και ενισχύοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Αντιθέτως, οι Haugen et al (2006) βρήκαν ότι δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην mRNA έκφραση της αντιπονεκτίνης στο λιπώδη ιστό μεταξύ γυναικών με προεκλαμψία και γυναικών με ανεπίπλεκτες κυήσεις. Επιπλέον, μία μελέτη που εξέτασε τη συγκέντρωση της αντιπονεκτίνης στο μητρικό ορό κατά το τρίτο τρίμηνο κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχουν διαφορές μεταξύ των κυήσεων με προεκλαμψία και των κυήσεων με φυσιολογική αρτηριακή πίεση [Dalamaga et al, 2011]. Στην ομάδα των κυήσεων με προεκλαμψία, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη συγκέντρωση της πρωτεΐνης μεταξύ των γυναικών που είχαν εκδηλώσει την ήπια ή τη σοβαρή μορφή της νόσου [Dalamaga et al, 2011].

**Πίνακας 10.** Μελέτες που αναφέρονται στη συγκέντρωση της αντιπυονεκτίνης στη μητρική κυκλοφορία το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο σε κυήσεις με προεκλαμψία.

| Συγγραφέας&Έτος         | Μεθοδολογία | Ηλικία Κύησης | Προεκλαμψία |                        | Ομάδα Ελέγχου |                        | P value |
|-------------------------|-------------|---------------|-------------|------------------------|---------------|------------------------|---------|
|                         |             |               | n           | Αντιπυονεκτίνη (μg/ml) | n             | Αντιπυονεκτίνη (μg/ml) |         |
| Kajantie et al., 2005   | ELISA       | 29-39         | 22          | 10.3                   | 15            | 7.9                    | 0.04    |
| D'Anna et al., 2006     | ELISA       | 33-40         | 36          | 9.2                    | 36            | 7.8                    | 0.04    |
| Savvidou et al, 2008    | ELISA       | 23-25         | 13          | 8.8                    | 44            | 10.8                   | 0.3     |
| Mazaki-Tovi et al, 2009 | ELISA       | 29-38         | 111         | 5.0                    | 225           | 6.4                    | <0.001  |
| Mori et al, 2010        | ELISA       | 28-31         | 15          | 7.3                    | 17            | 10.2                   | <0.01   |

Ακόμα μικρότερος είναι ο αριθμός των μελετών που εξετάζουν την πιθανή προβλεπτική αξία της αντιπυονεκτίνης στο πρώτο τρίμηνο και παρουσιάζουν αντιφατικά αποτελέσματα. Οι Nanda et al (2011) μέτρησαν τη συγκέντρωση της αντιπυονεκτίνης στη μητρική κυκλοφορία κατά τις 11-13 εβδομάδες κύησης σε 90 κυήσεις στις οποίες αργότερα εκδηλώθηκε προεκλαμψία (30 περιστατικά με πρώιμη προεκλαμψία όπου ο τοκετός πραγματοποιήθηκε πριν τις 34 εβδομάδες κύησης) και σε 300 φυσιολογικές κυήσεις. Η συγκέντρωση της αντιπυονεκτίνης στον ορό της μητέρας φαίνεται να επηρεάζεται από την ηλικία και το βάρος της μητέρας, την εθνικότητα και το κάπνισμα. Συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν αυξημένα επίπεδα αντιπυονεκτίνης μόνο στην ομάδα των κυήσεων με πρώιμη προεκλαμψία. Η διαφορά αυτή υπήρχε και μετά την εξομάλυνση των συγκεντρώσεων της αντιπυονεκτίνης ως προς τα δημογραφικά χαρακτηριστικά που προαναφέρθηκαν. Επίσης, οι συγγραφείς αναφέρουν ότι δεν υπήρχε σημαντική

συσχέτιση μεταξύ της αντιπονεκτίνης και των επιπέδων της ορμόνης PAPP-A ή του δείκτη παλμικότητας στις μητριάιες αρτηρίες. Η προσθήκη των τιμών της αντιπονεκτίνης δε φαίνεται να βελτιώνει την ευαισθησία πρόβλεψης της προεκλαμψίας που βασίζεται στα επίπεδα PAPP-A, στο δείκτη παλμικότητας στις μητριάιες αρτηρίες και σε μητρικούς παράγοντες [Nanda et al, 2011].

Σε μία προγενέστερη μελέτη, οι D'Anna et al. (2005) έδειξαν ότι τα επίπεδα αντιπονεκτίνης στη μητρική κυκλοφορία κατά τις 9-13 εβδομάδες είναι μειωμένα σε κυήσεις στις οποίες εκδηλώθηκε προεκλαμψία ή υπέρταση κυήσεως συγκριτικά με την ομάδα των φυσιολογικών κυήσεων [D'Anna et al, 2005]. Οι συγγραφείς επίσης παρατήρησαν ότι αν η συγκέντρωση της αντιπονεκτίνης σε μία γυναίκα είναι κάτω από 6.4 mg/ml ο κίνδυνος για εμφάνιση υπέρτασης γίνεται 6 φορές μεγαλύτερος. Υπάρχουν όμως και δημοσιευμένα στοιχεία από άλλες ερευνητικές ομάδες που υποστηρίζουν ότι δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά στη συγκέντρωση της αντιπονεκτίνης στην κυκλοφορία κατά το πρώτο και δεύτερο τρίμηνο σε κυήσεις με προεκλαμψία [Odden et al, 2006]. Η αιτία της ετερογένειας που υπάρχει μεταξύ των δημοσιευμένων μελετών δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί αλλά στις πιθανές εξηγήσεις συγκαταλέγονται διαφοροποιήσεις στον ορισμό της προεκλαμψίας που υιοθετεί η κάθε ομάδα καθώς και διαφορές στα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της κάθε μελέτης όπως στην εθνικότητα, το BMI και τη νεφρική λειτουργία [Miehle et al, 2012].

Σε μία επόμενη μελέτη από την ίδια ερευνητική ομάδα, οι συγγραφείς εξέτασαν το πως μεταβάλλονται τα επίπεδα της αντιπονεκτίνης στο πρώτο τρίμηνο σε κυήσεις με προεκλαμψία (πρώιμη και όψιμη) [D'Anna et al, 2006]. Επίσης εξετάστηκε η αντίσταση στην ινσουλίνη στις δύο ομάδες όπως αυτή υπολογίζεται σύμφωνα με το μοντέλο HOMA-IR. Το όριο διάκρισης μεταξύ πρώιμης και όψιμης προεκλαμψίας σε αυτή τη μελέτη ήταν οι 37 εβδομάδες κύησης κατά τον τοκετό και όλα τα έμβρυα στην ομάδα της πρώιμης προεκλαμψίας εμφάνισαν ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, τα επίπεδα αντιπονεκτίνης στο πρώτο τρίμηνο ήταν σημαντικά ελαττωμένα στις κυήσεις με προεκλαμψία ενώ οι τιμές HOMA-IR ήταν σημαντικά αυξημένες. Αξιοσημείωτο είναι ότι οι συγκεντρώσεις αντιπονεκτίνης στο πλάσμα κατά τον

τοκετό ήταν αυξημένες στις κυήσεις με προεκλαμψία σε σύγκριση με τις φυσιολογικές κυήσεις. Μετά τη διάκριση των κυήσεων με προεκλαμψία σε πρώιμη και όψιμη μορφή, παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα αντιπυονεκτίνης ήταν χαμηλότερα σε κυήσεις με όψιμη μορφή προεκλαμψίας συγκριτικά με τις κυήσεις με πρώιμη μορφή προεκλαμψίας αλλά και την ομάδα ελέγχου της μελέτης. Η ίδια διαφοροποίηση καταγράφηκε και για τις τιμές HOMA-IR που αντιπροσωπεύουν την αντίσταση στην ινσουλίνη. Τα ευρήματα αυτά οδήγησαν τους συγγραφείς στο συμπέρασμα ότι τα επίπεδα αντιπυονεκτίνης στο πρώτο τρίμηνο καθώς και οι τιμές HOMA-IR φαίνεται να διακρίνουν μεταξύ δύο διαφορετικών από παθοφυσιολογική άποψη κλινικών οντοτήτων, της πρώιμης και όψιμης προεκλαμψίας [D'Anna et al, 2006]. Επιπλέον, μία πιθανή εξήγηση που προτείνουν για το πώς συσχετίζεται η αντιπυονεκτίνη με την εμφάνιση προεκλαμψίας είναι η αντίστροφη σχέση της αντιπυονεκτίνης με την αντίσταση στην ινσουλίνη η οποία είναι αυξημένη στις γυναίκες με υπέρταση [Cseh et al, 2004]. Η παρατήρηση ότι η αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη το πρώτο τρίμηνο είναι πιο συχνή στις γυναίκες που αργότερα εμφάνισαν προεκλαμψία έχει επιβεβαιωθεί και από άλλες ερευνητικές ομάδες [Wolf et al, 2002].

Το πιο ενδιαφέρον στοιχείο αυτής της μελέτης είναι το πώς η συγκέντρωση της αντιπυονεκτίνης στο πρώτο τρίμηνο φαίνεται να διαχωρίζει δύο πληθυσμούς με διαφορετικά χαρακτηριστικά μέσα στην ομάδα των κυήσεων με προεκλαμψία. Δηλαδή, τα επίπεδα αντιπυονεκτίνης ήταν χαμηλότερα στις κυήσεις με όψιμη προεκλαμψία συγκριτικά με τις κυήσεις με πρώιμη προεκλαμψία καθώς και την ομάδα ελέγχου. Υπάρχουν πλέον ισχυρά ερευνητικά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι κυρίαρχο στοιχείο στην πρώιμη προεκλαμψία όπου ο τοκετός πραγματοποιείται πριν τις 34 εβδομάδες κύησης, είναι η ανεπάρκεια στη δομή και τη λειτουργία του πλακούντα. Η συσχέτιση αυτή εκδηλώνεται έμμεσα από τις αυξημένες αντιστάσεις στις μητριάιες αρτηρίες και στη μείωση της συγκέντρωσης της ορμόνης PAPP-A στο μητρικό ορό ήδη από το πρώτο τρίμηνο. Οι γυναίκες που άνηκαν στις δύο υπό-ομάδες δε διέφεραν όσον αφορά τις τιμές της συστολικής και διαστολικής πίεσης καθώς και τις τιμές της πρωτεϊνουρίας αν και η έκβαση τους ήταν πολύ διαφορετική. Μεγάλη διαφορά όμως υπήρχε στο BMI το οποίο ήταν αυξημένο στις

κυήσεις με όψιμη προεκλαμψία. Ο συνδυασμός αυξημένου BMI, διαταραχής του μεταβολισμού, αντίστασης στην ινσουλίνη και χαμηλών επιπέδων αντιπονεκτίνης χαρακτηρίζει τις κυήσεις με όψιμη προεκλαμψία. Αντιθέτως, οι κυήσεις με πρώιμη προεκλαμψία χαρακτηρίζονται από τιμές BMI και αντίστασης στην ινσουλίνη εντός των φυσιολογικών ορίων, αλλά ανεπαρκή πλακουντοποίηση από το πρώτο τρίμηνο που μπορεί να οδηγήσει σε πτωχό περιγεννητικό αποτέλεσμα. Όμως, στις μελέτες αυτές δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην αντίσταση στην ινσουλίνη μεταξύ φυσιολογικών και παθολογικών κυήσεων καθώς και μεταξύ των συγκεντρώσεων της αντιπονεκτίνης με τις τιμές HOMA-IR. Πιθανό είναι στο τρίτο τρίμηνο αυτή η συσχέτιση να μην υπάρχει και η συγκέντρωση της αντιπονεκτίνης να επηρεάζεται από άλλους παράγοντες.

**Πίνακας 11.** Μελέτες που αναφέρονται στη συγκέντρωση της αντιπονεκτίνης στη μητρική κυκλοφορία το πρώτο τρίμηνο σε κυήσεις με προεκλαμψία.

| Συγγραφέας&Έτος     | Μεθοδολογία | Ηλικία<br>Κύησης | Προεκλαμψία |                          | Ομάδα Ελέγχου |                          | P value |
|---------------------|-------------|------------------|-------------|--------------------------|---------------|--------------------------|---------|
|                     |             |                  | n           | Αντιπονεκτίνη<br>(μg/ml) | n             | Αντιπονεκτίνη<br>(μg/ml) |         |
| D'Anna et al., 2005 | ELISA       | 9-13             | 34          | 6.6                      | 82            | 13.3                     | 0.001   |
| D'Anna et al., 2006 | ELISA       | 9-13             |             |                          | 36            | 14,8                     |         |
| Πρώιμη προεκλαμψία  |             |                  | 16          | 11,1                     |               |                          | 0,3     |
| Όψιμη προεκλαμψία   |             |                  | 20          | 6,2                      |               |                          | <0,001  |
| Odden et al, 2006   | RIA         | 8-13             | 43          | 13.4                     | 86            | 15.1                     | 0.22    |
| Nanda et al, 2011   | ELISA       | 11-13            |             |                          | 300           | 12.035                   |         |
| Πρώιμη προεκλαμψία  |             |                  | 30          | 12,692                   |               |                          | 0,3     |
| Όψιμη προεκλαμψία   |             |                  | 60          | 11,459                   |               |                          | <0.05   |

Σε αντίθεση με την προεκλαμψία, ελάχιστες είναι οι μελέτες οι οποίες έχουν εξετάσει τα επίπεδα της αντιπονεκτίνης σε κυήσεις με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης. Η υπόθεση ότι η αντιπονεκτίνη ενδέχεται να συμμετέχει στην εμβρυική ανάπτυξη βασίζεται στο ότι ενισχύει την ευαισθησία στην ινσουλίνη η οποία με τη σειρά της ενισχύει την ανάπτυξη του εμβρύου [Briana et al, 2010]. Η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης έχει επίσης συσχετιστεί με μεγαλύτερο κίνδυνο για εκδήλωση αντίστασης της ινσουλίνης στην ενήλικη ζωή [Street et al, 2009]. Σε κυήσεις με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, έχει παρατηρηθεί μειωμένη έκφραση αντιπονεκτίνης στον πλακούντα καθώς και ελάττωση της συγκέντρωσης στη μητρική κυκλοφορία το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο [Street et al, 2009; Kyriakakou et al, 2008]. Επίσης, η συγκέντρωση της αντιπονεκτίνης στον πλακούντα είχε θετική συσχέτιση τόσο με βάρος του πλακούντα όσο και του νεογνού κατά τη γέννηση δείχνοντας ότι και ο πλακούντας συμμετέχει στη ρύθμιση της αντιπονεκτίνης [Street et al, 2009].

Επιπρόσθετα, τα επίπεδα της αντιπονεκτίνης είναι μειωμένα στο αίμα ομφαλίου λώρου νεογνών με χαμηλό βάρος γέννησης αλλά και σε παιδιά τα οποία είχαν ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης [Kamoda et al, 2004]. Συγκεκριμένα, μία μελέτη σε 28 νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης έδειξε ελάττωση της συγκέντρωσης της αντιπονεκτίνης το πρώτο 24ώρο συγκριτικά με νεογνά με φυσιολογικό βάρος γέννησης για την εβδομάδας κύησης καθώς και συσχέτιση της ορμόνης αυτής με το βάρος γέννησης αλλά όχι με την ηλικία κύησης ή άλλους παράγοντες όπως τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και το φύλο [Kamoda et al, 2004]. Με βάση τα αποτελέσματα αυτά, οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι τα χαμηλά επίπεδα αντιπονεκτίνης στα χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά δεν είναι πιθανό να δείχνουν αντίσταση στην ινσουλίνη στη νεογνική περίοδο αλλά μπορεί να αποτελούν προδιαθεσικό παράγοντα για εκδήλωση αντίστασης στην ινσουλίνη ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στην ενήλικη ζωή.

Στο πρώτο τρίμηνο, οι Nanda et al (2011) εξέτασαν τα επίπεδα αντιπονεκτίνης σε 50 κυήσεις στις οποίες μετέπειτα εκδηλώθηκε ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης και τα συνέκριναν με τα αντίστοιχα επίπεδα σε 300 κυήσεις με νεογνά με φυσιολογικό βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης. Κάθε απόλυτη τιμή που

προέκυψε μετατράπηκε σε MoM αφού έγινε προσαρμογή για μία σειρά μητρικών χαρακτηριστικών όπως η ηλικία της μητέρας, το βάρος, το κάπνισμα και η εθνικότητα [Nanda et al, 2011]. Μέσα στο στενά καθορισμένο διάστημα της κύησης που αφορά η μελέτη, δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της αντιπυονεκτίνης και του CRL του εμβρύου. Μία προγενέστερη επιμήκης μελέτη σε 11 φυσιολογικές κυήσεις ανέφερε ότι τα επίπεδα αντιπυονεκτίνης της μητέρας είναι αντιστρόφως ανάλογα με το δείκτη μάζας σώματος, αυξάνουν σταδιακά από τις 7 έως τις 17 εβδομάδες κύησης και μετέπειτα μειώνονται μέχρι το πέρας της κύησης [Fuglsang et al, 2006]. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα που προέκυψαν, τα επίπεδα αντιπυονεκτίνης δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων που μελετήθηκαν καθιστώντας απίθανο το γεγονός η αντιπυονεκτίνη να αποτελεί χρήσιμη βιοχημική παράμετρο για την πρόβλεψη της γέννησης χαμηλού βάρους νεογνού [Nanda et al, 2011]. Στην ίδια μελέτη επιβεβαιώθηκε ότι στις κυήσεις με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης υπάρχει ήδη από το πρώτο τρίμηνο διαταραχή στην πλακουντοποίηση όπως αυτή αποτυπώνεται στη μειωμένη συγκέντρωση PAPP-A στη μητρική κυκλοφορία στις 11-13 εβδομάδες.

Κατά την ανασκόπηση των κυριότερων μελετών στη διεθνή βιβλιογραφία που έχουν πραγματοποιηθεί με στόχο να εξετάσουν τα επίπεδα αντιπυονεκτίνης κατά την κύηση, τη νεογνική περίοδο και παιδική ηλικία σε σχέση με το χαμηλό βάρος γέννησης, παρατηρείται ότι δεν υπάρχει ομοφωνία μεταξύ των διαφόρων ερευνητικών ομάδων και τα επίπεδα της αντιπυονεκτίνης αναφέρονται ως μειωμένα ή αμετάβλητα συγκριτικά με τις φυσιολογικές κυήσεις. Παρομοίως, μελέτες που έχουν ερευνήσει τη σχέση μεταξύ αντιπυονεκτίνης και βάρους γέννησης σε κυήσεις χωρίς επιπλοκές παρουσιάζουν αντιφατικά αποτελέσματα με κάποιες να υποστηρίζουν ότι υπάρχει θετική συσχέτιση [Pardo et al, 2004] και κάποιες να υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση [Verhaeghe et al, 2006]. Η ανομοιογένεια μεταξύ των δημοσιευμένων αποτελεσμάτων μπορεί να οφείλεται σε μεθοδολογικές διαφορές συμπεριλαμβανομένης της τεχνικής που εφαρμόζει η κάθε μελέτη καθώς και διαφορές στα κριτήρια επιλογής του πληθυσμού. Επίσης, πρέπει να παρατηρήσουμε ότι στις περισσότερες μελέτες δε γίνεται διόρθωση των

τιμών που προκύπτουν από τη μέτρηση της αντιπονεκτίνης ως προς τα μητρικά χαρακτηριστικά.

Η μείωση στη συγκέντρωση της αντιπονεκτίνης σε σχέση με την ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης που υποστηρίζεται από ορισμένες ερευνητικές ομάδες, είναι πιθανό να αντανακλά το σημαντικό ρόλο που έχει η πρωτεΐνη αυτή στην αγγειογένεση, στη φλεγμονή και στην αντίσταση στην ινσουλίνη. Η ίδια ερευνητική ομάδα που δε βρήκε διαφορά στα επίπεδα αντιπονεκτίνης στο πρώτο τρίμηνο σε κυήσεις με νεογνά χαμηλού βάρους γέννησης, παρατήρησε μεταβολές σε κυήσεις με προεκλαμψία και σακχαρώδη διαβήτη κύησης [Nanda et al, 2011]. Με δεδομένο ότι στα νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης, είναι πιο πιθανό να εκδηλωθεί μεταβολικό σύνδρομο και στην παιδική ηλικία η σύσταση του σώματος τους χαρακτηρίζεται από αυξημένο ποσοστό σπλαχνικού λίπους, ήταν αναμενόμενο να παρατηρηθεί μία συσχέτιση μεταξύ επιπέδων αντιπονεκτίνης και διαταραχής της εμβρυικής ανάπτυξης. Αυτή η συσχέτιση όμως ακόμα και αν υφίσταται, δε φαίνεται να έχει προβλεπτική αξία, δηλαδή τα επίπεδα της πρωτεΐνης αυτής στο αίμα της μητέρας δε μεταβάλλονται πριν την κλινική εκδήλωση της καθυστέρησης στην εμβρυική ανάπτυξη. Μελλοντικές μελέτες πρέπει να εξετάσουν το ίδιο συσχέτιση στο πρώτο τρίμηνο ώστε να αποσαφηνιστεί το ερώτημα αυτό.

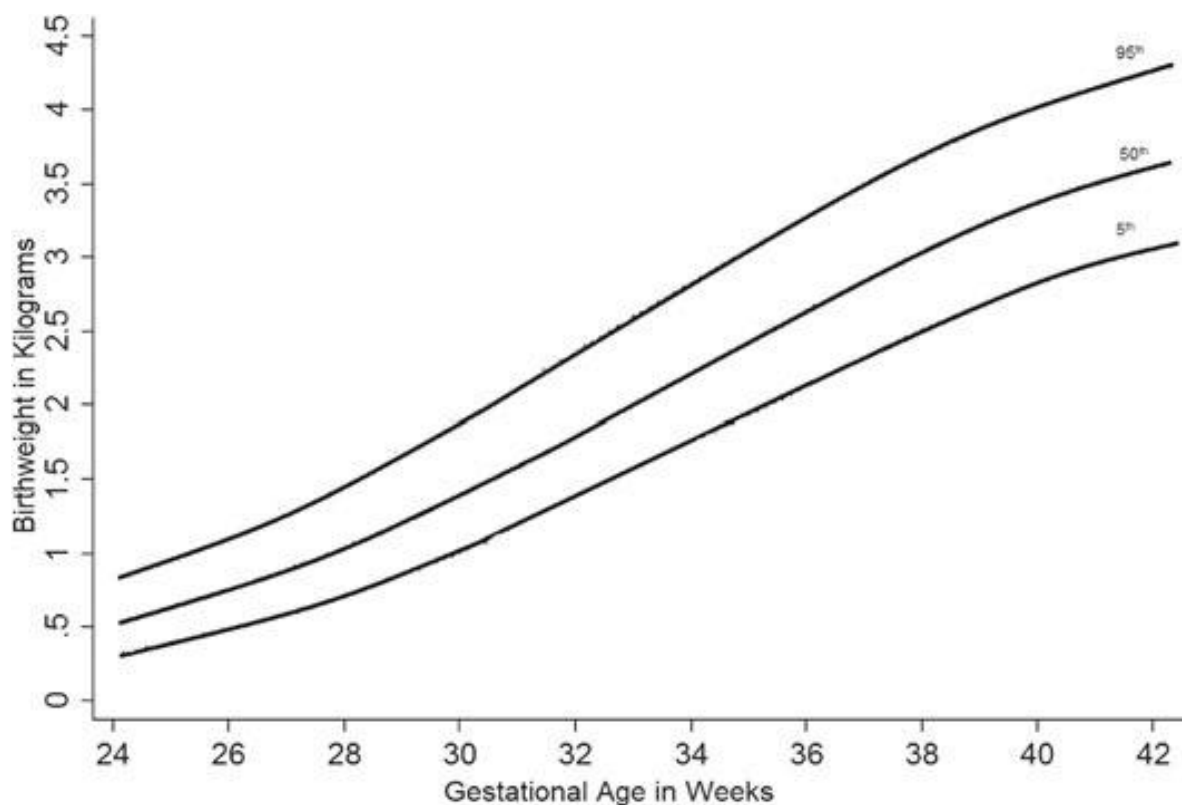
## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## 1. ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΠΡΩΤΟΥ ΤΡΙΜΗΝΟΥ ΣΤΗΝ ΠΡΟΒΛΕΨΗ SGA ΚΥΗΣΕΩΝ

Ως μέρος του πρωτοκόλλου της διδακτορικής διατριβής, εξετάσαμε την πιθανή αξία των δημογραφικών χαρακτηριστικών, καθώς και υπερηχογραφικών και βιοχημικών παραμέτρων του πρώτου τριμήνου στην έγκαιρη πρόβλεψη των κυήσεων στις οποίες αργότερα θα εκδηλωθεί περιορισμός της εμβρυικής ανάπτυξης. Τα στοιχεία αυτά μελετήθηκαν αναδρομικά και αντιστοιχούν σε πληθυσμό αποτελούμενο από 4702 μονήρεις κυήσεις και η συλλογή τους πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του υπερηχογραφήματος πρώτου τριμήνου που πραγματοποιήθηκε στη Μονάδα Εμβρυομητρικής Ιατρικής στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο "Αττικών".

Το πρώτο σημαντικό βήμα ήταν η δημιουργία καμπύλων αναφοράς για το βάρος γέννησης που αντιστοιχεί στον Ελληνικό πληθυσμό σύμφωνα με τη μέθοδο των Royston & Wright [Εικόνα 1]. Κατά δεύτερο σκοπό, εφαρμόστηκε ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης (multiple logistic regression) για να δημιουργηθεί ένα προβλεπτικό μοντέλο αποτελούμενο από παράγοντες πρώτου τριμήνου για γέννηση ενός SGA νεογνού. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα που προέκυψαν, τα δημογραφικά χαρακτηριστικά που λειτούργησαν ως ανεξάρτητοι προβλεπτικοί παράγοντες για τις SGA κυήσεις ήταν το ύψος και το βάρος της μητέρας, το κάπνισμα και ο τόκος καθώς και η μέθοδος σύλληψης αναφορικά με το ιστορικό. Εκτός από τα δημογραφικά στοιχεία, στο προβλεπτικό μοντέλο συμμετείχαν οι μετρήσεις του CRL και της αυχενικής διαφάνειας καθώς και τα επίπεδα των πλακουντιακών ορμονών PAPP-A και  $\beta$ -HCG στη μητρική κυκλοφορία [Papastefanou et al, 2012]. Το μοντέλο που προέκυψε [AUC= 0.7296, CI:0.69-0.76,  $p < 0.0001$ ] μπορεί να εφαρμοστεί στο γενικό πληθυσμό με εύκολο τρόπο αφού εμπεριέχει δεδομένα τα οποία καταγράφονται ως ρουτίνα στην κλινική πράξη στα πλαίσια της εξέτασης του πρώτου τριμήνου. Η ευαισθησία του αλγορίθμου αυτού φτάνει στο 55% με 20% ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων.

**Εικόνα 1:** Καμπύλες αναφοράς για το βάρος γέννησης προερχόμενες από τον Ελληνικό πληθυσμό σύμφωνα με τη μέθοδο κατά Royston και Wright



Αναλυτικά, τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι γυναίκες με χαμηλότερο ύψος, άτοκες και καπνίστριες όπου η σύλληψη είναι αποτέλεσμα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου για τη γέννηση ενός SGA νεογνού. Η συσχέτιση των δημογραφικών χαρακτηριστικών της μητέρας με το βάρος γέννησης είναι γνωστή και έχει παρατηρηθεί ότι η συμμετοχή τους σε διαγράμματα ανάπτυξης βελτιώνει την ευαισθησία. Μία πολύ σημαντική μελέτη που εξέτασε τη σημασία των δημογραφικών σε συνδυασμό με καθιερωμένες υπερηχογραφικές και βιοχημικές παραμέτρους του πρώτου τριμήνου στην πρόβλεψη του SGA παρουσίασε αποτελέσματα παρόμοια με τα δικά μας [Poon et al, 2011]. Αναλυτικά, οι Poon et al (2011) εξέτασαν 33.000 κυήσεις και

παρατήρησαν ότι ο κίνδυνος για γέννησης ενός λιποβαρούς νεογνού είναι αντιστρόφως ανάλογος με το βάρος και το ύψος της μητέρας, τον τόκο, την αυχενική διαφάνεια (d-NT), τα επίπεδα των ορμονών PAPP-A &  $\beta$ -HCG ενώ αυξάνεται με το κάπνισμα, τη φυλή (μικρότερος κίνδυνος έχουν οι Καυκάσιες), την υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, το ιστορικό χρόνιας υπέρτασης καθώς και το ιστορικό προηγούμενης γέννησης SGA νεογνού [AUC = 0.747]. Περιορισμό της παρούσας μελέτης αποτελεί ότι ο πληθυσμός εμπεριέχει αποκλειστικά Καυκάσιες γυναίκες οπότε δεν είναι εφικτό να εξεταστεί η επίδραση που μπορεί να έχει η διαφορετική φυλή στα αποτελέσματα. Αντιθέτως, δυνατό στοιχείο της μελέτης είναι ότι εξετάστηκε η συμβολή που μπορεί να έχει η μέτρηση του CRL στη δημιουργία ενός τέτοιου πολυπαραγοντικού μοντέλου. Ενδιαφέρον είναι ότι παρόμοιες μεταβλητές οδήγησαν σε συγκρίσιμα αποτελέσματα ακόμα και ενώ αποκλείσαμε από τη μελέτη γυναίκες με ιατρικά προβλήματα που σχετίζονται με την εμβρυική ανάπτυξη όπως η υπέρταση και ο διαβήτης.

**Πίνακας 1:** Ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη του SGA < 5<sup>th</sup> εκ θέση. Model  $R^2 = 0.10$

| Adjusted odds ratio (95% CI) |                      | p- value |
|------------------------------|----------------------|----------|
| Δημογραφικά Χαρακτηριστικά   |                      |          |
| Ύψος μητέρας                 | 0.919 (0.890-0.947)  | <0.001   |
| Βάρος μητέρας                |                      | 0.072    |
| Ηλικία μητέρας               |                      | 0.881    |
| Τόκος                        | 0.591 (0.402-0.869)  | 0.007    |
| Κάπνισμα                     | 2.439 (1.771-3.359)  | < 0.001  |
| IVF κύηση                    | 2.495 (1.434- 4.340) | 0.001    |
| Υπερηχογραφικοί δείκτες      |                      |          |

|                       |                      |         |
|-----------------------|----------------------|---------|
| d CRL                 | 0.893 (0.866- 0.920) | <0.001  |
| d NT                  | 0.568 (0.377-0.855)  | 0.007   |
| d FHR                 |                      | 0.543   |
| Βιοχημικοί παράμετροι |                      |         |
| PAPP-A (MoM)          | 0.463 (0.323-0.665)  | < 0.001 |
| β HCG (MoM)           | 1.460 (1.220-1.747)  | < 0.001 |

Μικρός είναι ο αριθμός των μελετών στη βιβλιογραφία που έχουν εξετάσει τη συμβολή που μπορεί να έχει το CRL του εμβρύου στη πρόβλεψη διαταραχών της εμβρυικής ανάπτυξης. Μία ενδιαφέρουσα μελέτη που πραγματοποιήθηκε με βάση στοιχεία από 3000 κύσεις, εξέτασε το CRL του εμβρύου όπως αυτό εκφράζεται σε z score σε συνδυασμό με τα επίπεδα PAPP-A ως προβλεπτικούς παράγοντες για το βάρος γέννησης του νεογνού και έδειξε ότι οι δύο αυτοί παράγοντες είχαν χαμηλή προβλεπτική αξία για τις SGA κύσεις [Leung et al, 2008]. Αντιθέτως, μία πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι το d-CRL συνδέεται με τη μακροσωμία του εμβρύου (> 90<sup>η</sup> εκ θέση) με αναφερόμενο odds ratio 1.6 [Pardo et al, 2010]. Στην παρούσα μελέτη, υπολογίσαμε το d CRL το οποίο εκφράζει τη διαφορά που υπάρχει μεταξύ της τιμής CRL του εμβρύου που εξετάζουμε και της αναμενόμενης τιμής CRL και βρήκαμε ότι το d CRL σχετίζεται με τις διαταραχές στην εμβρυική ανάπτυξη (SGA & LGA νεογνά). Επιπλέον, το d CRL λειτουργεί ως ανεξάρτητος προβλεπτικός παράγοντας για τη γέννησης ενός SGA νεογνού στα πλαίσια ενός πολύπαραγοντικού μοντέλου. Τα δεδομένα αυτά είναι πολύ σημαντικά γιατί δείχνουν ότι η μέτρηση του CRL εκτός από τη χρησιμότητα που έχει για την ακριβή χρονολόγηση της κύησης και την εξομάλυνση των δεικτών που συμμετέχουν στο screening του πρώτου τριμήνου, μπορεί να δείχνει το δυναμικό ανάπτυξης που έχει το κάθε έμβρυο και να λειτουργεί ως προβλεπτικός παράγοντας για τις διαταραχές της εμβρυικής ανάπτυξης οι οποίες εκδηλώνονται σε μεταγενέστερο στάδιο.

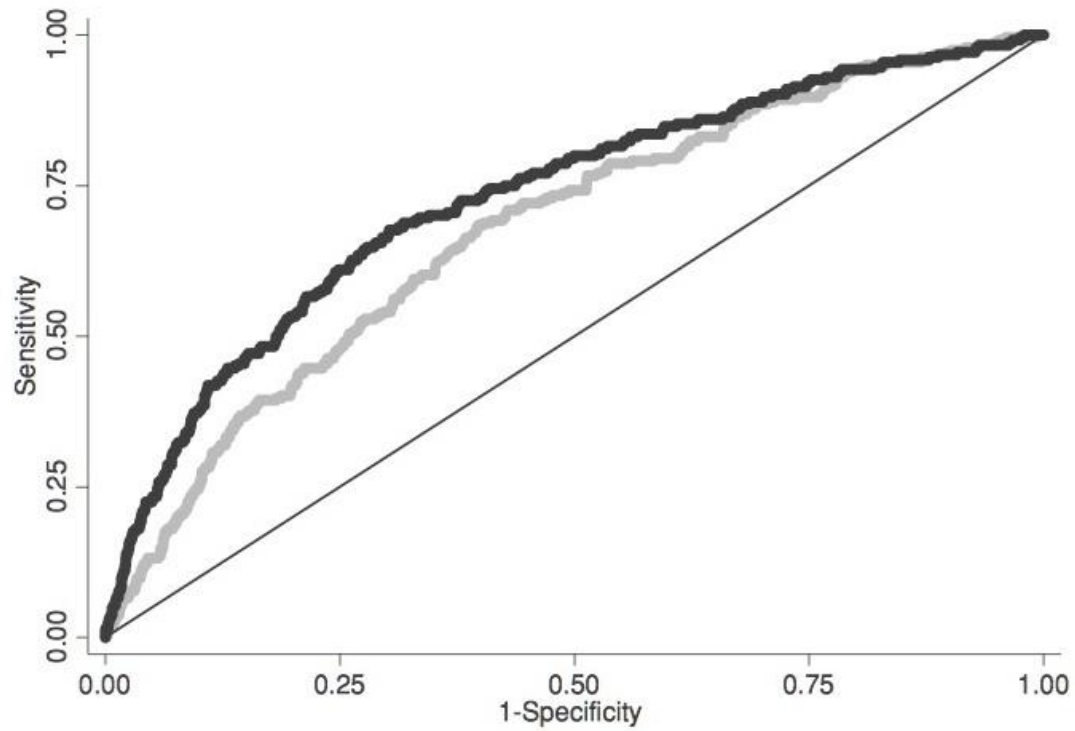
Αξιοσημείωτη είναι επίσης η συσχέτιση που παρατηρήθηκε μεταξύ της μέτρησης της αυχενικής διαφάνειας και του βάρους γέννησης του εμβρύου. Προγενέστερες μελέτες υποστήριξαν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της αυχενικής διαφάνειας και της γέννησης ενός SGA νεογνού [Krantz et al, 2004]. Σύμφωνα όμως με πιο πρόσφατα δημοσιευμένα στοιχεία, η αυχενική διαφάνεια έχει αντίστροφη συσχέτιση με την πιθανότητα γέννησης ενός SGA νεογνού ενώ έχει θετική συσχέτιση με την πιθανότητα γέννησης ενός LGA νεογνού [Roos et al, 2011]. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός που ενέχεται στη συσχέτιση της αυχενικής διαφάνειας με το βάρος γέννησης δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί.

Εκτός από τους υπερηχογραφικούς δείκτες, μελετήσαμε και πως μεταβάλλονται οι δύο βασικές βιοχημικές παράμετροι (PAPP-A & β- HCG) στο πρώτο τρίμηνο στις κυήσεις με SGA νεογνά. Πολλές μελέτες στη βιβλιογραφία υποστηρίζουν ότι τα επίπεδα της πλακουντιακής ορμόνης PAPP-A είναι ελαττωμένα στη μητρική κυκλοφορία ήδη από το πρώτο τρίμηνο σε κυήσεις με SGA νεογνά [Ong et al, 2000; Roos et al, 2011]. Στην ίδια γραμμή με τη βιβλιογραφία, βρήκαμε ότι τα χαμηλά επίπεδα PAPP-A στο μητρικό ορό είναι προβλεπτικός παράγοντας για την εκδήλωση ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης σε μεταγενέστερο στάδιο της κύησης. Συγκεκριμένα, η χρήση της τιμής PAPP-A ως συνεχόμενη μεταβλητή στην ανάλυση των αποτελεσμάτων μας υπογραμμίζει τη στενή σχέση της ορμόνης αυτής με την εμβρυική ανάπτυξη; αύξηση κατά 0.1 MoM στην τιμή PAPP-A μειώνει την πιθανότητα για γέννηση ενός SGA νεογνού κατά 4.3%. Η ορμόνη PAPP-A έχει χαμηλή προβλεπτική αξία ως μεμονωμένη μεταβλητή για την αναγνώριση της ομάδας των κυήσεων υψηλού κινδύνου για περιορισμό της εμβρυικής ανάπτυξης αλλά μπορεί να λειτουργήσει καλά ως μέρος ενός αλγορίθμου που εμπεριέχει δημογραφικά χαρακτηριστικά και άλλες παραμέτρους. Η μελέτη BUN εξέτασε τα επίπεδα των PAPP-A, β- HCG και την τιμή της αυχενικής διαφάνειας στην πρόβλεψη των SGA κυήσεων σε ένα πληθυσμό 6.276 κυήσεων και έδειξαν ότι τα χαμηλά επίπεδα PAPP-A σχετίζονται με τη μειωμένη εμβρυική ανάπτυξη [Krantz et al, 2004]. Στην ίδια μελέτη, καταγράφηκε μία τάση όπου τα χαμηλά επίπεδα β- HCG σχετίζονται με τη γέννηση SGA νεογνού αλλά η συσχέτιση αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Αντιθέτως με τη μεγάλη ομοφωνία που υπάρχει στη βιβλιογραφία για τα επίπεδα της ορμόνης PAPP-A στις κυήσεις με SGA νεογνά, αντιφατικά είναι τα αποτελέσματα αναφορικά με τη συσχέτιση που υπάρχει μεταξύ επιπέδων β-HCG και SGA κυήσεων. Κάποιες μελέτες στο παρελθόν ανέφεραν μία τάση τα επίπεδα της β-HCG να είναι χαμηλότερα στις κυήσεις με SGA νεογνά αλλά η συσχέτιση αυτή δεν παρέμενε στατιστικά σημαντική όταν εξεταζόταν ως μέρος ενός πολυπαραγοντικού μοντέλου [Tul et al, 2003]. Οι Goetzinger et al (2009) βρήκαν ότι όταν η τιμή της β-HCG ήταν πάνω από την 90η εκ θέση, είχε προβλεπτική αξία για τη γέννηση ενός SGA νεογνού. Αντιθέτως, μία μεγαλύτερη μελέτη για τη συμβολή των δημογραφικών χαρακτηριστικών και υπερηχογραφικών/βιοχημικών παραμέτρων στις 11-14 εβδομάδες στην πρόβλεψη των SGA κυήσεων, υποστήριξε ότι οι κυήσεις αυτές χαρακτηρίζονται από χαμηλά επίπεδα β-HCG [Poon et al, 2011]. Στην παρούσα μελέτη, παρατηρήσαμε ότι για όσο αυξάνεται η τιμή αυτού του βιοδείκτη αυξάνεται και ο κίνδυνος για γέννηση ενός SGA νεογνού; συγκεκριμένα, μία αύξηση κατά 0.1 MoM στην τιμή της β-HCG συνεπάγεται αύξηση κατά 4.02% στο ρίσκο για εκδήλωση SGA. Η ετερογένεια αυτή μεταξύ των δημοσιευμένων αποτελεσμάτων επιβάλλει τη διεξαγωγή μελετών με καλό σχεδιασμό και μεγαλύτερο πλυθυσμιακό δείγμα οι οποίες θα αποσαφηνίσουν την ακριβή συσχέτιση μεταξύ της β-HCG και της εμβρυικής ανάπτυξης.

Η δημιουργία ενός προβλεπτικού μοντέλου που θα εφαρμόζεται ήδη από το πρώτο τρίμηνο, είναι πολύ σημαντική και για τη διαμόρφωση ενός πλάνου παρακολούθησης για όλη την κύηση (contingency screening). Μία επόμενη μελέτη από την ερευνητική μας ομάδα έδειξε το πως μπορεί να διαμορφωθεί μία αποτελεσματική στρατηγική screening για τις SGA κυήσεις όπου με βάση τα αποτελέσματα του πρώτου τριμήνου, θα επιλέξουμε σε ποιες κυήσεις θα κάνουμε και υπερηχογράφημα τρίτου τριμήνου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι αν κάνει υπερηχογράφημα τρίτου τριμήνου το 50% του πληθυσμού με κριτήρια επιλογής που θα προκύπτει από το ρίσκο με βάση τον προβλεπτικό αλγόριθμο του πρώτου τριμήνου, θα ανιχνευθεί το 79% των SGA κυήσεων με 25% ψευδώς θετικά αποτελέσματα [Souka et al, 2012].

**Εικόνα 2:** Καμπύλη ROC για το προβλεπτικό μοντέλο για τις SGA κυήσεις (< 5<sup>η</sup> εκ θέση)



Black line: combined model. Gray line: maternal and pregnancy characteristics alone.

## **2. ΟΓΚΟΣ ΕΜΒΡΥΟΥ ΣΤΙΣ 11-14 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΚΥΗΣΗΣ: ΚΑΜΠΥΛΕΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΥΣ ΚΑΙ ΒΙΟΦΥΣΙΚΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΡΩΤΟΥ ΤΡΙΜΗΝΟΥ**

### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, η μέτρηση του CRL είναι πολύ σημαντική για να προσδιοριστεί η ανάπτυξη του εμβρύου, να χρονολογηθεί με ακρίβεια η κύηση και επίσης είναι η βάση για την εξομάλυνση των βιοφυσικών και βιοχημικών παραμέτρων που αξιολογούνται στα πλαίσια του υπερηχογραφήματος της αυχενικής διαφάνειας. Η εισαγωγή της τρισδιάστατης υπερηχογραφίας κατέστησε δυνατή τη μέτρηση του εμβρυικού όγκου (fetal volume, FV). Προγενέστερες μελέτες έχουν επισημάνει τη σημαντική συσχέτιση που υπάρχει μεταξύ του όγκου του εμβρύου και την ηλικία κύησης στις 6-14 εβδομάδες κύησης τόσο σε μονήρεις όσο και σε δίδυμες κυήσεις [Aviram et al, 2004; Martins et al, 2009]. Στο στενά καθορισμένο χρονικό διάστημα που πραγματοποιείται το υπερηχογράφημα αυχενικής διαφάνειας (11-14 εβδομάδες κύησης), υπάρχουν τρεις μόνο μελέτες που έχουν περιγράψει πως μεταβάλλεται η μέτρηση του εμβρυικού όγκου και πως συσχετίζεται με τη μέτρηση του CRL τόσο σε ευπλοειδικές όσο και σε ανευπλοειδικές κυήσεις [Falcon et al, 2005; Smeets et al, 2012].

Επίσης, η μέτρηση του εμβρυικού όγκου έχει αποδειχθεί ότι είναι μία αξιόπιστη μέτρηση με ικανοποιητική αναπαραγωγικότητα κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης [Blaas et al, 2006]. Μία προηγούμενη μελέτη έδειξε ότι στο διάστημα μεταξύ 11-14ης εβδομάδας κύησης, ο όγκος του εμβρύου αυξάνεται κατά 5-6 φορές ενώ παρατηρείται μόνο διπλασιασμός του CRL στις φυσιολογικές κυήσεις [Falcon et al, 2005]. Άλλη ερευνητική ομάδα επισήμανε ότι ο εμβρυικός όγκος καθορίζει με μεγαλύτερη ακρίβεια την ηλικία κύησης στο διάστημα μεταξύ 7ης-14ης εβδομάδας συγκριτικά με το CRL [Martins et al, 2008]. Στη μελέτη αυτή, οι συγγραφείς επίσης έδειξαν ότι η σχετική αύξηση του όγκου του εμβρύου είναι μεγαλύτερη και

κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η τρισδιάστατη υπερηχογραφία μπορεί να περιγράψει με πιο αποδοτικό τρόπο την εμβρυική ανάπτυξη. Αξιοσημείωτο είναι ότι καμία από τις προηγούμενες μελέτες στη βιβλιογραφία δεν εξέτασε το πως συσχετίζεται η μέτρηση του όγκου του εμβρύου το πρώτο τρίμηνο με άλλες βιοφυσικές και βιοχημικές παραμέτρους.

Ο σκοπός του πρώτους μέρους της μελέτης μας ήταν να δημιουργήσουμε καμπύλες αναφοράς για τον εμβρυικό όγκο στις 11-14 εβδομάδες κύησης και να εξεταστούν πιθανές συσχετίσεις μεταξύ του όγκου του εμβρύου και δημογραφικά χαρακτηριστικά, βιοφυσικές και βιοχημικές παραμέτρους πρώτου τριμήνου.

## **ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ**

Η προοπτική αυτή cross-sectional μελέτη παρατήρησης πραγματοποιήθηκε στην εξειδικευμένη μονάδα Εμβρυομητρικής Ιατρικής (Γ' Πανεπιστημιακή Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική, Νοσοκομείο "Αττικόν"). Η μελέτη βασίστηκε στη συλλογή στοιχείων από μονήρεις, βιώσιμες κυήσεις με CRL μεταξύ 44 και 84 χιλ οι οποίες συμμετείχαν στο καθιερωμένο υπερηχογράφημα πρώτου τριμήνου. Στα πλαίσια του ελέγχου διαλογής για χρωμοσωμικές ανωμαλίες, μετρήθηκε η αυχενική διαφάνεια σύμφωνα με τα κριτήρια του Fetal Medicine Foundation και έγινε λήψη αίματος ώστε να υπολογιστούν τα επίπεδα των βιοχημικών παραμέτρων PAPP-A και β-HCG στην κυκλοφορία της μητέρας.

Τα μητρικά δημογραφικά χαρακτηριστικά (βάρος, ύψος, τόκος, κάπνισμα), ο τρόπος σύλληψης (αυτόματη ή με υποβοηθούμενη αναπαραγωγή συμπεριλαμβάνοντας περιστατικά με πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας ή εξωσωματική γονιμοποίηση) και υπερηχογραφικές μετρήσεις (αυχενική διαφάνεια και CRL) κατεγράφησαν σε ηλεκτρονική βάση δεδομένων [Astraia software; Astraia GmbH, Munich, Germany]. Ο καθορισμός της ηλικίας κύησης σε ημέρες (gestational age, GA) γινόταν με βάση την τελευταία έμμηνο ρύση. Στις γυναίκες οι οποίες δεν ήταν σίγουρες για την ημερομηνία τελευταίας περιόδου και στα περιστατικά όπου η ηλικία κύησης με βάση την τελευταία έμμηνο ρύση διέφερε πάνω από 7 ημέρες

από την ηλικία κύησης με βάση το CRL, η ηλικία κύησης διορθωνόταν ως προς το CRL. Ο τόκος καθοριζόταν με βάση το ιστορικό ενός ή περισσότερων τοκετών με ηλικία κύησης πάνω από 24 εβδομάδες.

Μετά τη συλλογή των δειγμάτων, ακολούθησε ανάλυση τους σε Kryptor (Kryptor system; Brahms, Berlin, Germany) ώστε να προσδιοριστούν οι συγκεντρώσεις PAPP-A και  $\beta$ -HCG. Οι τιμές που προέκυψαν, μετατράπηκαν σε πολλαπλάσια του μέσου όρου [multiples of the median, MoM] σύμφωνα με το λογισμικό του FMF ([www.fetalmedicine.com](http://www.fetalmedicine.com)). Η μελέτη αυτή έχει εγκριθεί από την επιτροπή Βιοηθικής του Νοσοκομείου (αριθμός πρωτοκόλλου:8/20-7-2011).

### **Μέτρηση εμβρυικού όγκου με τρισδιάστατη υπερηχογραφία**

Οι μετρήσεις του εμβρυικού όγκου πραγματοποιήθηκαν off-line σε ηλεκτρονικά αποθηκευμένες εικόνες με τη χρήση του λογισμικού VOCAL (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis). Η τρισδιάστατη απεικόνιση του όγκου του εμβρύου σε μέση οβελιαία τομή γινόταν με διακοιλιακό υπερηχογράφημα (RAB 4-8Lprobe, MedisonXQ, Seoul, South Korea) και η εικόνα αποθηκεύονταν ηλεκτρονικά. Η γωνία σάρωσης ήταν  $75^{\circ}$ . Το πρόγραμμα VOCAL χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη αυτή. Το έμβρυο έχει ανώμαλο περίγραμμα και για αυτό το λόγο χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση το manual mode το οποίο είναι διαθέσιμο στο λογισμικό του προγράμματος VOCAL. Σε κάθε έμβρυο αντιστοιχούσε η λήψη έξι επιμηκών εικόνων γύρω από έναν καθορισμένο άξονα. Κάθε λήψη διέφερε κατά  $30^{\circ}$  μοίρες από την προηγούμενη. Το περίγραμμα του εμβρύου (εξαιρώντας τα άκρα) σχεδιαζόταν με τη βοήθεια του manual mode σε κάθε μία από τις διαφορετικές λήψεις και το πρόγραμμα VOCAL υπολόγιζε τον όγκο του εμβρύου. Ο υπολογισμός του εμβρυικού όγκου γινόταν μόνο εφόσον η εικόνα που είχε ληφθεί είχε την απαιτούμενη ποιότητα, δηλαδή το περίγραμμα του εμβρύου ήταν σαφές σε όλες τις γωνίες περιστροφής.

## Μέτρηση του δείκτη παλμικότητας στις μητριάιες αρτηρίες

Μετά την ολοκλήρωση του διακοιλιακού υπερηχογραφήματος, ακολουθούσε διακολπικό υπερηχογράφημα με τη γυναίκα σε θέση λιθοτομής αφού της είχε ζητηθεί να είναι άδεια η ουροδόχος κύστη. Τεχνικά, η δυνατότητα απεικόνισης του δείκτη παλμικότητας (PI) των μητριάιων αρτηριών με αξιόπιστο τρόπο ώστε η μέτρηση να είναι αναπαραγώγιμη και να μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα, απαιτεί ο ιατρός που διενεργεί το υπερηχογράφημα να έχει την κατάλληλη εκπαίδευση και να ακολουθεί αυστηρά συγκεκριμένα κριτήρια [Poon and Nicolaides, 2014]. Κατά την είσοδο στον κόλπο, ο ηχοβολέας τοποθετούνταν στον πρόσθιο κοιλιακό θόλο και αναγνωρίζονταν το τραχηλικό κανάλι και το έσω τραχηλικό στόμιο. Ο ηχοβολέας πρέπει να μετακινείται με λεπτές κινήσεις από τη μία στην άλλη πλευρά και με τη χρήση color flow mapping να αναγνωρίζεται η μητριάια αρτηρία στην κάθε πλευρά κατά μήκος του πλάγιου τμήματος του τραχήλου και της μήτρας στο επίπεδο του έσω τραχηλικού στομίου. Έπειτα, χρησιμοποιείται pulsed wave Doppler (gate set at 2mm) με τρόπο ώστε να καλύπτεται ολόκληρο το αγγείο και πρέπει να δίνεται προσοχή στο ότι η γωνία σάρωσης πρέπει να είναι μικρότερη από  $30^{\circ}$ . Όταν απεικονιστούν τρία συνεχόμενα και παρόμοια κύματα, μετράται το PI άμφω και υπολογίζεται η μέση τιμή PI της δεξιάς και αριστερής μητριάιας αρτηρίας. Είναι σημαντικό να επιβεβαιωθεί ότι η μέγιστη συστολική ταχύτητα δεν είναι μεγαλύτερη από 60cm/s ώστε να είναι σίγουρο ότι δε μετράται η ροή στην τοξοειδή αρτηρία αντί για τη μητριάια αρτηρία [Poon and Nicolaides, 2014].

## Στατιστική Ανάλυση

Το Shapiro-Wilk test χρησιμοποιήθηκε για να εξεταστεί η κανονικότητα των γραμμικών μεταβλητών. Στις μεταβλητές FV, Mean Ut-PI, MoM-PAPP-A και MoM-f-βHCG έγινε  $\log_{10}$  μετατροπή για να προσεγγιστεί κατα Gauss. Ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης (Linear regression analysis) χρησιμοποιήθηκε για να καθοριστεί η σχέση μεταξύ  $\log_{10}$  FV και CRL.

Προκειμένου να διαμορφώσουμε νορμογράμματα για τον FV τα κάτωθι βήματα ακολουθήθηκαν:

1. Υπολογίσαμε τις προβλεπόμενες τιμές FV ( $FV_{\text{Predicted}}$ ) εφαρμόζοντας την αντι- $\log_{10}$  συνάρτηση στις προβλεπόμενες τιμές που προέκυψαν από την σχέση γραμμικής παλινδρόμησης  $\log_{10}$  FV και CRL.

2. Υπολογίσαμε τα τυπικά απόλυτα κατάλοιπα (standardized absolute residuals -  $SAR_S$ ) με βάση την εξίσωση:

$$SAR_S = 1.25 \mid FV_{\text{Observed}} - FV_{\text{Predicted}} \mid$$

Όπου  $FV_{\text{Observed}}$  ο μετρούμενος εμβρυϊκό όγκος.

3. Η σχέση  $SAR_S$  και CRL μας επέτρεψε να καθορίσουμε την τυπική απόκλιση του FV για την τιμή του CRL ( $SD_{FV}$ ).

Υπολογίσαμε τα z scores για τον FV (z-FV) με την εξίσωση:

$$z\text{-FV} = (FV_{\text{Observed}} - FV_{\text{Predicted}}) / SD_{FV}$$

Η ίδια ανάλυση έγινε και για το mean Ut-PI. Χρησιμοποιήσαμε δημοσιευμένες νόρμες για να υπολογίσουμε: delta values για την αυχενική διαφάνεια (d-NT) και τον εμβρυϊκό καρδιακό ρυθμό (d-FHR) [Papastefanou et al, 2012]. Pearson's correlation coefficient και regression analysis χρησιμοποιήθηκαν για να διερευνήσουμε την σχέση μεταξύ FV, παραμέτρων πρώτου τριμήνου και δημογραφικών χαρακτηριστικών.

## Αποτελέσματα

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείτο από 240 έμβρυα. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των γυναικών που συμμετείχαν στη μελέτη καθώς και η διανομή των παραμέτρων που εξετάστηκαν παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

**Πίνακας 1.** Δημογραφικά χαρακτηριστικά και κατανομές των παραμέτρων που εξετάστηκαν.

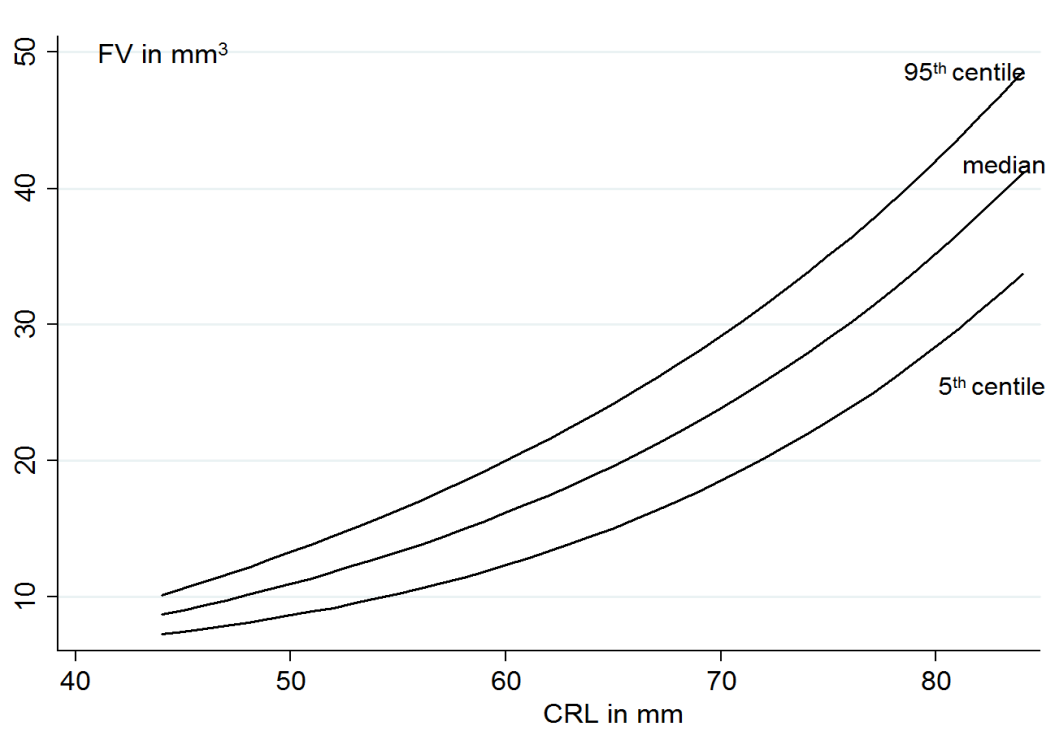
| Μεταβλητές                   | Διάμεση τιμή και εύρος |
|------------------------------|------------------------|
| Ηλικία μητέρας (έτη)         | 30.2(6)                |
| Βάρος μητέρας (kg)           | 67.9(16)               |
| Τόκος (πρωτοτόκος)           | 64.7%                  |
| Τρόπος σύλληψης (IVF)        | 2.5%                   |
| Κάπνισμα (ναι)               | 14.1%                  |
| d-NT                         | 0.11(0.49)             |
| d-FHR                        | -0.1(8.34)             |
| z-mean Ut-PI                 | 0.1 (1.21)             |
| log <sub>10</sub> MoM fβ-hCG | 0.03(0.31)             |
| log <sub>10</sub> MoM PAPP-A | 0.06(0.31)             |
| CRL(mm)                      | 62.3(12)               |
| z-FV                         | 0.08(1.31)             |

IVF, in vitro fertilization; d-NT, delta value of nuchal translucency; d-FHR, delta value of fetal heart rate; Ut-PI, uterine artery pulsatility index; fβ-hCG, free beta human chorionic gonadotrophin; PAPP-A, pregnancy-associated plasma protein A; CRL, crown-rump length; FV, fetal volume; SD, standard deviation

**Καμπύλες αναφοράς για τον όγκο του εμβρύου και το δείκτη παλμικότητας στις μητριαίες αρτηρίες.**

Ο εμβρυικός όγκος (FV) παρατηρήθηκε ότι αυξάνεται εκθετικά με το αυξανόμενο CRL:  $\log_{10} FV = 0.1948352 + 0.0168991 \text{ CRL}$  ( $R^2 = 0.8549$ ,  $p < 0.0001$ ). Ο FV μετράται σε  $\text{mm}^3$ . Ο  $SD_{FV}$  δίνεται από την εξίσωση:  $SD_{FV} = -3.135972 + 0.091013 \text{ CRL}$  ( $R^2 = 0.1017$ ,  $p < 0.0001$ ). Οι καμπύλες αναφοράς για τον όγκο του εμβρύου παρουσιάζονται στην εικόνα 1. Μετέπειτα υπολογίστηκε το z-score του όγκου του εμβρύου [z-FV]. Η μέση τιμή του δείκτη παλμικότητας στις μητριάιες αρτηρίες [Ut-PI] μειώνεται εκθετικά όσο αυξάνεται το CRL:  $\log_{10} \text{meanUt-PI} = 0.3858667 - 0.0031619 \text{ CRL}$  ( $R^2 = 0.0443$ ,  $p < 0.0001$ ,  $n = 3252$ ). Το  $SD_{\text{meanUt-PI}}$  μειώθηκε όσο αυξάνεται το CRL.  $SD_{\text{meanUt-PI}} = 0.6726785 - 0.0039335 \text{ CRL}$  ( $R^2 = 0.0078$ ,  $p < 0.0001$ ). Αναλόγως, υπολογίστηκε το z - mean Ut-PI.

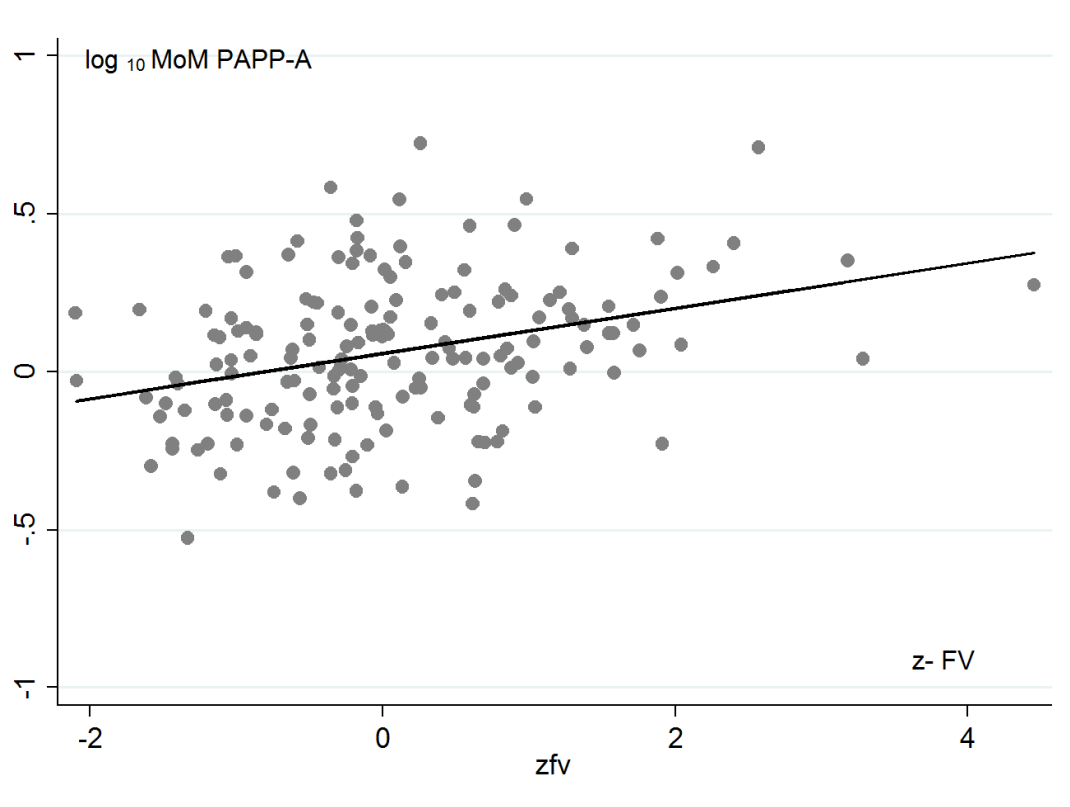
**Εικόνα 1.** Καμπύλες αναφοράς για τη μέτρηση του όγκου του εμβρύου (FV) στις 11-14 εβδομάδες.



**Συσχέτιση του όγκου του εμβρύου με παραμέτρους του πρώτου τριμήνου**

Pearson correlation coefficient (cc) ανάλυση έδειξε ότι ο z-FV δε σχετίζεται με το βάρος της μητέρας (cc=-0.137, p=0.071), την ηλικία της μητέρας (cc=0.009, p=0.899), το d-NT (cc=0.072, p=0.331), το d-FHR (cc=0.009, p=0.902), το z -mean Ut-PI (cc=-0.026, p=0.733) και το  $\log_{10}$  MoM fbhCG (cc=0.002, p=0.982). Μονοπαραγοντική ανάλυση που έγινε για να εξεταστεί η επίδραση των κατηγορικών μεταβλητών έδειξε ότι το κάπνισμα (t-test, p=0.149) και η μέθοδος σύλληψης (t-test, p=0.8) δε σχετίζονται με το z-FV. Το z-FV παρατηρήθηκε ότι έχει μία σημαντική συσχέτιση με το  $\log_{10}$  MoM PAPP-A (regression coefficient =1.420976,  $R^2 = 0.0957$ , p<0.0001). Η εξίσωση που περιγράφει αυτή τη συσχέτιση είναι:  $\log_{10}\text{MoMPAPP-A} = 0.0575876 + 0.0713515 \text{ z-FV}$  ( $R^2 = 0.0878$ , p<0.0001) [Εικόνα 2].

**Εικόνα 2.** Συσχέτιση μεταξύ των τιμών  $\log_{10}$  MoM PAPP-A and z – FV στις 11-14 εβδομάδες κύησης.



**Συζήτηση- Συμπεράσματα**

Η παρούσα μελέτη παρουσίασε καμπύλες αναφοράς για τον εμβρυικό όγκο στις 11-14 εβδομάδες κύησης αναδεικνύοντας μία εκθετική σχέση μεταξύ εμβρυικού όγκου και CRL [Εικόνα 1]. Επιπρόσθετα, η μελέτη αυτή εξέτασε την πιθανή συσχέτιση του όγκου του εμβρύου με μητρικά χαρακτηριστικά καθώς και βιοχημικές και βιοφυσικές παραμέτρους της εμβρυικής ανάπτυξης που επίσης εξετάζονται το πρώτο τρίμηνο. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν υποστηρίζουν ότι υπάρχει μία δυνατή συσχέτιση μεταξύ του όγκου του εμβρύου (z-FV) και των επιπέδων της ορμόνης PAPP-A ενώ ταυτόχρονα ο όγκος του εμβρύου δε φαίνεται να σχετίζεται με το δείκτη παλμικότητας στις μητριάιες αρτηρίες ή τα επίπεδα της β-hCG στη μητρική κυκλοφορία. Τα μητρικά χαρακτηριστικά όπως το βάρος της μητέρας, η μέθοδος σύλληψης και ο τόκος που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την εμβρυική ανάπτυξη, δε φαίνεται να συνδέονται με τον όγκο του εμβρύου.

Προγενέστερες μελέτες έχουν δείξει ότι η εξέταση του όγκου του εμβρύου με τη βοήθεια της τρισδιάστατης υπερηχογραφίας εφαρμόζοντας το πρόγραμμα VOCAL είναι μία ακριβής μέθοδος με ικανοποιητική αναπαραγωγιμότητα [Blaas et al, 2006; Falcon et al, 2005]. Οι πρώτες μελέτες που διεξήχθησαν για τον εμβρυικό όγκο, συμπεριελάμβαναν μετρήσεις των άκρων του εμβρύου [Blaas et al, 2006]. Με το πρόγραμμα VOCAL δεν είναι εφικτό να συμπεριληφθούν τα άκρα στον υπολογισμό του εμβρυικού όγκου καθώς υπάρχει πάντα μία λήψη σε κάποια γωνία περιστροφής όπου τα άκρα του εμβρύου δεν περιλαμβάνονται στην εικόνα. Παρομοίως, οι πιο πρόσφατες μελέτες που εξετάζουν τον όγκο του εμβρύου με το λογισμικό VOCAL ορίζουν το περίγραμμα του εμβρύου ξεχωριστά σε κάθε γωνία περιστροφής αποκλείοντας τα άκρα [Falcon et al, 2005; Martins et al, 2008]. Επίσης, πρέπει να αναφερθεί ότι υπάρχει σημαντική ετερογένεια μεταξύ των δημοσιευμένων εργασιών αναφορικά με τη γωνία περιστροφής που χρησιμοποιείται για την ανάλυση της εικόνας. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι με γωνία περιστροφής 30° μπορεί να μετρηθεί ικανοποιητικά ο εμβρυικός όγκος αν και η γωνία περιστροφής 9° θεωρείται πιο αξιόπιστη [Falcon et al, 2005]. Στην παρούσα μελέτη επελέγη η γωνία περιστροφής να είναι 30° ώστε να απαιτείται

λιγότερος χρόνος εξέτασης, κάτι που διευκολύνει την εφαρμογή της μέτρησης αυτής στην κλινική πράξη.

Στο διάστημα μεταξύ 11-14ης εβδομάδας, προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει μία γραμμική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας κύησης με βάση την τελευταία έμμηνο ρύση και το CRL του εμβρύου [Smeets et al, 2011]. Στην ίδια περίοδο, έχει αναφερθεί ότι ο διπλασιασμός του CRL σχετίζεται με αύξηση του εμβρυικού όγκου κατά 5-6 φορές [Falcon et al, 2005]. Σύμφωνα με την παρατήρηση αυτή, ο όγκος του εμβρύου μπορεί να αποτελεί έναν πιο ευαίσθητο δείκτη της εμβρυικής ανάπτυξης το πρώτο τρίμηνο. Οι Falcon et al (2005) συνέκριναν τα στοιχεία τους με τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών και πρότειναν την ύπαρξη ενός διφασικού μοντέλου για την εμβρυική ανάπτυξη όπως εξελίσσεται στις 8-14 εβδομάδες κύησης με το γραμμικό τμήμα να αφορά το διάστημα μεταξύ 11ης-14ης εβδομάδας. Οι Blaas et al (2006) παρατήρησαν ότι ένας μετασχηματισμός σε τετραγωνική ρίζα περιγράφει καλύτερα τη σχέση μεταξύ εμβρυικού όγκου και CRL με την τιμή του CRL να ποικίλλει μεταξύ 9-58 χιλ. Οι συγγραφείς δηλαδή πρότειναν ότι η σχέση μεταξύ εμβρυικού όγκου και CRL είναι μη γραμμική. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από το δικό μας πληθυσμό συνηγορούν υπέρ της ύπαρξης μίας μη γραμμικής εκθετικής σχέσης μεταξύ του όγκου του εμβρύου και του CRL στις 11-14 εβδομάδες κύησης [Εικόνα 1]. Ο ρυθμός εμβρυικής ανάπτυξης όπως αυτός αποτυπώνεται στη μέτρηση του όγκου του εμβρύου είναι πιο αργός στην πρώτη φάση και στη συνέχεια παρατηρείται μία επιτάχυνση μέχρι τα 84χιλ. Το διάγραμμα του εμβρυικού όγκου που παρουσιάζεται στην παρούσα μελέτη επιβεβαιώνει τις υποθέσεις προηγούμενων μελετών που αφορούν προγενέστερο στάδιο της κύησης [Aviram et al, 2004; Blaas et al, 2006].

Το γεγονός ότι ο εμβρυικός όγκος μπορεί να αποτυπώσει με πιο αποδοτικό τρόπο την ανάπτυξη του εμβρύου το πρώτο τρίμηνο έχει δυνητικά μεγάλη σημασία αν ληφθούν υπόψη δεδομένα από πρόσφατες μελέτες που υποστηρίζουν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της εμβρυικής ανάπτυξης το πρώτο τρίμηνο όπως αυτή εκφράζεται στη μέτρηση του CRL με την εκδήλωση επιπλοκών της κύησης όπως πρόωρος τοκετός και ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης [Papastefanou et al, 2012]. Σε προηγούμενη μελέτη που έχει δημοσιευτεί στα πλαίσια της παρούσας

διατριβής, έχει δημοσιευτεί ότι διαφοροποιήσεις στο βάρος γέννησης μπορούν να προβλεφθούν με βάση ένα μοντέλο πρόβλεψης στο οποίο συμμετέχει η μέτρηση του CRL, βιοχημικές και υπερηχογραφικές παράμετροι και μητρικά χαρακτηριστικά [Papastefanou et al, 2012]. Επίσης, έχει παρατηρηθεί ότι η ανάπτυξη του εμβρύου στο πρώτο τρίμηνο όπως αυτή ποσοτικοποιείται με τη μέτρηση του CRL, σχετίζεται με την ηλικία της μητέρας, το κάπνισμα και τον τόκο [Mook-Kanamori et al, 2010]. Αξιοσημείωτο είναι ότι σύμφωνα με τις παρατηρήσεις μας, ο εμβρυικός όγκος ως μέτρο της πρώιμης εμβρυικής ανάπτυξης, είναι ανεξάρτητος από μητρικά χαρακτηριστικά. Συνεπώς, ο όγκος του εμβρύου θα μπορούσε να λειτουργήσει ως ένας νέος υποσχόμενος δείκτης ήδη από το πρώτο τρίμηνο για την εμβρυική ανάπτυξη ανεξάρτητα από άλλες παραμέτρους.

Νέο στοιχείο που προκύπτει από τη μελέτη αυτή είναι το ότι εξετάστηκε η σχέση του εμβρυικού όγκου με άλλες παραμέτρους για την εμβρυική ανάπτυξη το πρώτο τρίμηνο. Από την ενδελεχή ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, δεν προέκυψε κάποια προγενέστερη μελέτη που να εξέτασε τη συσχέτιση αυτή. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, υπάρχει μία άμεση συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ορμόνης PAPP-A και της ανάπτυξης του εμβρύου όπως αυτή προσδιορίζεται με την τρισδιάστατη υπερηχογραφία [Εικόνα 2]. Ενδιαφέρον είναι επίσης ότι η σχέση αυτή είναι ανεξάρτητη από τη λειτουργία του πλακούντα. Οι καμπύλες αναφοράς του εμβρυικού όγκου που παρουσιάζουμε σχεδιάστηκαν αντιπαραβάλλοντας τις τιμές του εμβρυικού όγκου σε σχέση με το CRL του εμβρύου. Οπότε, η σχέση μεταξύ του PAPP-A και του όγκου του εμβρύου αφού έγινε και εξομάλυνση ως προς το CRL δείχνει ότι η τρισδιάστατη απεικόνιση του εμβρύου μπορεί να αποτυπώσει την εμβρυική ανάπτυξη σε αυτό το πρώιμο στάδιο της κύησης που σχετίζεται με το PAPP-A χωρίς την επίδραση του CRL. Αυτό μπορεί να συνέβαινε αν χρησιμοποιούσαμε τιμές με βάση την ηλικία κύησης όπως αυτή προσδιορίζεται από την τελευταία έμμηνο ρύση. Συνεπώς, η μέτρηση του όγκου του εμβρύου μπορεί να μας προσφέρει μία χρήσιμη πληροφορία για το μοτίβο της εμβρυικής ανάπτυξης στο πρώτο τρίμηνο το οποίο σχετίζεται με τη λειτουργία του πλακούντα όπως αυτή εκφράζεται με τα επίπεδα της πρωτεΐνης PAPP-A.

Η ορμόνη PAPP-A θεωρείται ότι έχει ενεργό ρόλο στη ρύθμιση του συστήματος IGF (insulin growth factor) το οποίο συμμετέχει στις αναβολικές λειτουργίες. Η οικογένεια των αυξητικών αυτών παραγόντων έχει καθοριστική σημασία για την ανάπτυξη του εμβρύου και τη λειτουργία του πλακούντα [Forbes and Westwood, 2008]. Συγκεκριμένα, η ορμόνη PAPP-A προάγει τη δράση των παραγόντων IGFs απελευθερώνοντας τους από τις δεσμευτικές πρωτεΐνες IGFBPs [Forbes and Westwood, 2008]. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν, οι υψηλότερες τιμές PAPP-A σχετίζονταν με μεγαλύτερες μετρήσεις εμβρυικού όγκου ακόμα και μετά από εξομάλυνση για το CRL. Μία πιθανή εξήγηση για αυτή τη σχέση είναι ότι μεσολαβείται από τη δράση των παραγόντων IGFs στο αναπτυσσόμενο έμβρυο.

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα του παράγοντα IGF και της δεσμευτικής πρωτεΐνης IGFBP-1 στις 11-14 εβδομάδες κύησης στη μητρική κυκλοφορία μεταβάλλονται στις κυήσεις που εκδηλώνεται προεκλαμψία ή ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης [Forbes and Westwood, 2008]. Η μεταβολή αυτή φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από την ανεπαρκή πλακουντοποίηση η οποία είναι ήδη γίνεται εμφανής μέσω του αυξημένου δείκτη παλμικότητας στις μητριάιες αρτηρίες σε αυτό το διάστημα της κύησης. Είναι πλέον αποδεδειγμένο ότι οι Doppler μετρήσεις στις μητριάιες αρτηρίες στο πρώτο τρίμηνο δείχνουν έμμεσα την πλακουντιακή λειτουργία και έχουν σημασία στην πρόβλεψη επιπλοκών της κύησης που θεωρούνται πλακουντιακής αιτιολογίας όπως η υπέρταση της κύησης, η προεκλαμψία και η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης [Roos et al, 2013]. Στην παρούσα μελέτη, ο δείκτης παλμικότητας στις μητριάιες αρτηρίες δε σχετίζεται με τον όγκο του εμβρύου στο πρώτο τρίμηνο. Παρομοίως, οι Yigiter et al (2011) έδειξαν ότι υπάρχει μία ασθενής συσχέτιση μεταξύ του δείκτη παλμικότητας στις μητριάιες αρτηρίες και του όγκου του πλακούντα όπως αυτός υπολογίζεται με τη χρήση τρισδιάστατης υπερηχογραφίας. Η συσχέτιση αυτή δεν παρατηρούνταν όταν οι συγγραφείς έκαναν ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης. Στην ίδια μελέτη, αναφέρεται μία σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των παραγόντων PAPP-A και IGF-1 στη μητρική κυκλοφορία. Από τα παραπάνω στοιχεία φαίνεται ότι ο όγκος τόσο του εμβρύου όσο και του πλακούντα δε σχετίζονται με τη διαδικασία

της διάχυσης στον πλακούντα όπως αυτή αποτυπώνεται στην αιματική ροή στις μητριάιες αρτηρίες στις 11-14 εβδομάδες κύησης. Όπως, παρατηρήθηκε στη παρούσα μελέτη ότι υπάρχει σχέση μεταξύ PAPP-A και εμβρυικού όγκου, μία άλλη ερευνητική ομάδα έχει αναφέρει ανάλογη συσχέτιση μεταξύ της ορμόνης αυτής και του όγκου του πλακούντα [Plasencia et al, 2011]. Επίσης, οι συγγραφείς αναφέρουν ότι η προσθήκη των μετρήσεων του PAPP-A και του όγκου του πλακούντα μπορεί να βελτιώσει την πρόβλεψη των διαταραχών εμβρυικής ανάπτυξης (ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης και μακροσωμία).

Συμπερασματικά, αυτή είναι η πρώτη μελέτη που εξετάζει την πιθανή συσχέτιση του όγκου του εμβρύου με βιοφυσικές και βιοχημικές παραμέτρους της ανάπτυξης του εμβρύου και του πλακούντα το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, ο όγκος του εμβρύου στις 11-14 εβδομάδες έχει σημαντική συσχέτιση με τα επίπεδα της ορμόνης PAPP-A με ένα μηχανισμό που δεν εξαρτάται με την αιματική ροή στον πλακούντα. Η παρατήρηση αυτή αν ερμηνευτεί σύμφωνα με την παθοφυσιολογία δείχνει ότι η ανάπτυξη του εμβρύου στα πρώτα στάδια της κύησης εξαρτάται κυρίως από την αναβολική δράση μίας ομάδας πρωτεϊνών που παράγονται από τον πλακούντα παρά με την αιματική ροή στη μήτρο-πλακουντιακή μονάδα. Επιπρόσθετα, η αύξηση του εμβρυικού όγκου στις 11-14 εβδομάδες κύησης είναι εκθετική. Σε επίπεδο κλινικής έρευνας θα πρέπει να εξεταστεί αν η μέτρηση του όγκου του εμβρύου το πρώτο τρίμηνο μπορεί να έχει ρόλο στην πρόβλεψη επιπλοκών που σχετίζονται με την ανεπαρκή πλακουντοποίηση.

### **3. Μελέτη της αναπαραγωγιμότητας της μέτρησης του όγκου του εμβρύου στο πρώτο τρίμηνο: επίδραση του μεγέθους του εμβρύου και της γωνίας σάρωσης του λογισμικού VOCAL.**

#### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Η εξέταση της εμβρυικής ανάπτυξης το πρώτο τρίμηνο με τη χρήση της τρισδιάστατης υπερηχογραφίας αποτελεί ένα σχετικά νέο αντικείμενο στην έρευνα που διεξάγεται στο πεδίο της εμβρυομητρικής ιατρικής και τα δεδομένα που έχουν δημοσιευτεί αναφορικά με τη συσχέτιση του εμβρυικού όγκου με την έκβαση της κύησης είναι περιορισμένα [Antsaklis et al, 2011; Falcon et al, 2005; Smeets et al, 2013]. Ακόμα λιγότερες είναι οι μελέτες που έχουν εξετάσει την αναπαραγωγιμότητα της τρισδιάστατης απεικόνισης του εμβρυικού όγκου στο πρώτο τρίμηνο [Blaas et al, 2006; Falcon et al, 2005; Smeets et al, 2011]. Οι προηγούμενες απόπειρες να καθοριστεί το πως πρέπει να γίνεται αυτή η μέτρηση επικεντρώθηκαν στη χρήση του λογισμικού VOCAL (Virtual Organ Computer-Aided Analysis) που επιτρέπει τη λήψη επιμηκών εικόνων του εμβρύου κατά την περιστροφή του γύρω από έναν καθορισμένο άξονα. Μία πειραματική μελέτη έδειξε ότι η τεχνική αυτή είναι καλύτερη συγκριτικά με την multiplanar τεχνική σε ισχύ και αξιοπιστία για τον υπολογισμό του όγκου αντικειμένων με ανώμαλο σχήμα [Raine-Fenning et al, 2003].

Επιπλέον, σημαντική ετερογένεια παρατηρείται μεταξύ των διαφορετικών μελετών αναφορικά με τη γωνία περιστροφής που πρέπει να χρησιμοποιηθεί στην off-line ανάλυση της εικόνας και το βέλτιστο στάδιο της κύησης που πρέπει να εφαρμόζεται η μέτρηση του εμβρυικού όγκου [Antsaklis et al, 2011; Aviram et al, 2004; Falcon et al, 2005]. Επίσης, δεν υπάρχουν δημοσιευμένα στοιχεία τόσο για την επίδραση που μπορεί να έχει η γωνία περιστροφής κατά την off-line ανάλυση της εικόνας στην αναπαραγωγιμότητα της μέτρησης του εμβρυικού όγκου όσο και για το πως μπορεί το μέγεθος του εμβρύου να επηρεάζει την αξιοπιστία της μεθόδου.

Σκοπός του δεύτερου μέρους της μελέτης είναι να εξεταστεί η αναπαραγωγικότητα της μέτρησης του όγκου του εμβρύου με τη χρήση του λογισμικού VOCAL το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Επίσης, στην παρούσα μελέτη εξετάστηκε αν η γωνία περιστροφής που χρησιμοποιεί το λογισμικό VOCAL και το μέγεθος του εμβρύου επιδρούν στη διακύμανση της μέτρησης.

## ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η προοπτική αυτή cross-sectional μελέτη πραγματοποιήθηκε στην εξειδικευμένη μονάδα Εμβρυομητρικής Ιατρικής (Γ' Πανεπιστημιακή Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική, Νοσοκομείο "Αττικόν"). Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν μονήρεις κυήσεις κατά το υπερηχογράφημα ρουτίνας πρώτου τριμήνου οι οποίες επιλέχθηκαν με τυχαίο τρόπο για να πραγματοποιηθεί η ανάλυση. Οι μετρήσεις του όγκου του εμβρύου έγιναν off-line σε αποθηκευμένες εικόνες με τη χρήση του λογισμικού VOCAL. Μία τρισδιάστατη απεικόνιση του όγκου του εμβρύου σε μέση οβελιαία τομή γινόταν κατά τη διάρκεια διακοιλιακού υπερηχογραφήματος (RAB 4-8 L probe, Medison XQ, Seoul, South Korea) και η εικόνα αποθηκεύονταν ηλεκτρονικά. Το πρόγραμμα VOCAL χρησιμοποιήθηκε για τη μελέτη αυτή. Η εικόνα του εμβρύου έχει ανώμαλο περίγραμμα και για αυτό χρησιμοποιήθηκε το manual mode το οποίο διατίθεται στο λογισμικό του VOCAL. Μία σειρά από επιμήκεις τομές του εμβρύου γύρω από έναν σταθερό άξονα ελήφθησαν μέσω συνεχόμενων βημάτων. Το περίγραμμα του εμβρύου (εξαιρώντας τα άκρα) σχεδιαζόταν με το manual mode σε κάθε μία από τις διαφορετικές τομές και ο όγκος του εμβρύου υπολογιζόταν με το πρόγραμμα VOCAL. Το λογισμικό αυτό δίνει τη δυνατότητα να αλλάξει κάποιος τη γωνία με την οποία το εκάστοτε αντικείμενο περιστρέφεται και να αποκτήσει διαφορετικά πλάνα κατά την περιστροφή. Οι μετρήσεις επανελήφθησαν αλλάζοντας τη γωνία περιστροφής σε  $12^{\circ}$ ,  $18^{\circ}$  και  $30^{\circ}$  μοίρες (οι επιλογές αυτές ήταν διαθέσιμες στον εξοπλισμό που χρησιμοποιούνταν). Εικόνες τρισδιάστατης απεικόνισης του εμβρύου με αποδεκτή ποιότητα θεωρούνταν αυτές στις οποίες ο υπολογισμός του εμβρυϊκού όγκου ήταν εφικτός δηλαδή το περίγραμμα του εμβρύου ήταν σαφές σε κάθε βήμα περιστροφής.

Το επόμενο βήμα ήταν να επαναληφθεί κάθε μέτρηση δύο φορές από έναν παρατηρητή ώστε να υπολογιστεί ημεταβλητότητα για τον ίδιο παρατηρητή (intra-observer variability). Επίσης, υπολογίστηκε η μεταβλητότητα της μέτρησης μεταξύ δύο διαφορετικών παρατηρητών (inter-observer variability) συγκρίνοντας το μέσο όρο των μετρήσεων από έναν παρατηρητή με μία μοναδική μέτρηση από δεύτερο παρατηρητή. Τα δημογραφικά στοιχεία της μητέρας (βάρος, ύψος, τόκος, κάπνισμα) και η μέθοδος σύλληψης (αυτόματη ή υποβοηθούμενη σύλληψη) αποθηκεύονταν στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων (Astraia software; Astraia, Munich, Germany) κατά την πρώτη επίσκεψη. Η μελέτη αυτή έχει εγκριθεί από την επιτροπή Βιοηθικής του Νοσοκομείου (αριθμός πρωτοκόλλου:8/20-7-2011).

### **Στατιστική Ανάλυση**

Περιγραφική στατιστική ανάλυση, το Shapiro-Wilk test, επισκόπηση διαγραμμάτων πιθανοτήτων και ιστογράμματα πιθανοφάνειας χρησιμοποιήθηκαν στο αρχικό στάδιο της ανάλυσης μας. Για την μεταβλητότητα μεταξύ δυο χειριστών (inter-observer variability - IOV) ο μέσος όρος των 2 μετρήσεων του χειριστή 1 χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυσή μας. Για να ελέγξουμε την απόλυτη συμφωνία χρησιμοποιήσαμε τον συντελεστή συσχέτισης (intra-class correlation coefficient - ICC).

Ανάλυση κατά Bland - Altman analysis χρησιμοποιήθηκε και διαγράμματα της διαφοράς των δυο μετρήσεων έναντι του μέσου όρου αυτών δημιουργήθηκαν. [Bland and Altman 1986, 2003]. Τα όρια συμφωνίας (LOA) υπολογίστηκαν προκειμένου να εκτιμηθεί η συμφωνία και το συστηματικό 'λάθος' στον ίδιο αλλά και σε δυο διαφορετικούς χειριστές.

Τα 95% όρια συμφωνίας (95% limits of agreement -95% LOA) υπολογίστηκαν με βάση την εξίσωση:

$$\text{Eq\#1: } 95\% \text{ LOA} = \text{mean difference} \pm 1.96 \times \text{SD}$$

όπου mean difference η μέση διαφορά των δυο μετρήσεων και SD η τυπική απόκλιση αυτών.

Το τυπικό σφάλμα (standard error - SE) των LOA υπολογίστηκαν με βάση την εξίσωση:

$$\text{Eq\#2: SE} = \sqrt{(3\text{SD}^2/n)}.^8$$

Οι παρακάτω υποθέσεις εξετάστηκαν δεδομένου ότι ανάλυση κατά Bland - Altman τις απαιτεί.

1. Η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση των διαφορών πρέπει να είναι σταθερή σε όλο το εύρος των δεδομένων.
2. Η κατανομή των διαφορών πρέπει να είναι κανονική κατά Gauss distribution [Bland and Altman 1986, 2003].

Ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκε για να διερευνήσουμε την σχέση μεταξύ CRL και της αναπαραγωγής - μεταβλητότητας της μεθόδου. Αρχικά είδαμε την σχέση μεταξύ d-FV και CRL και έπειτα την σχέση μεταξύ SAR<sub>S</sub> (Scaled absolute differences) και CRL.

$$\text{Eq\#3: SAR}_S = 1.25 \mid \text{FV}_{\text{measurement 1}} - \text{FV}_{\text{measurement 2}} \mid$$

Paired t-test χρησιμοποιήθηκε για να συγκριθούν οι απόλυτες διαφορές στον ίδιο και μεταξύ δύο διαφορετικών χειριστών. One sample t-test χρησιμοποιήθηκε για να ανιχνευθούν στατιστικά σημαντικές διαφορές των διαφορών από το 0. Να σημειωθεί ότι διαφορές που τείνουν στο 0 υποδεικνύουν μέθοδο με μεγάλη ακρίβεια και στενά όρια εμπιστοσύνης υποδεικνύουν αναπαράξιμη μέθοδο.

Το όριο σημαντικότητας ετέθει στο  $p < 0.05$  και όλες οι τιμές  $p$  ήταν δίπλευρες.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η ανάλυση της μελέτης αυτής πραγματοποιήθηκε με βάση μετρήσεις που έγιναν σε 27 έμβρυα. Η μέση τιμή CRL ήταν 52.6mm (εύρος 19.1 mm- 74.9 mm), η μέση τιμή του βάρους της μητέρας ήταν 61 kg, 10 γυναίκες είχαν ήδη έναν τοκετό στο ιστορικό

τους και σε όλες τις κυήσεις η σύλληψη ήταν αυτόματη. Η εικόνα η οποία χρησιμοποιήθηκε για την offline μέτρηση του όγκου του πλακούντα είχε την απαιτούμενη ποιότητα σε όλα τα περιστατικά τα οποία συμπεριελήφθησαν στη μελέτη.

#### **Μελέτη της αναπαραγωγιμότητας της μέτρησης μεταξύ μετρήσεων από τον ίδιο παρατηρητή (intra-observer reproducibility)**

Ανάλυση αξιοπιστίας για τη διαφοροποίηση των μετρήσεων όταν αυτές πραγματοποιούνται από τον ίδιο μελετητή έδειξε ότι το ICC ήταν 0.998 (CI=0.997-0.999,  $p<0.001$ ) για τη γωνία περιστροφής  $12^{\circ}$ , 0.997 (CI=0.993-0.999,  $p<0.001$ ) για τη γωνία περιστροφής  $18^{\circ}$  και 0.996 (CI=0.992-0.998,  $p<0.001$ ) για τη γωνία περιστροφής  $30^{\circ}$ .

Τα αποτελέσματα από την ανάλυση Bland-Altman για όλες τις γωνίες περιστροφής παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Το αντίστοιχο διάγραμμα παρουσιάζεται στην Εικόνα 1.

**Πίνακας 1.** Intra-observer (Intra OR) and inter observer αναπαραγωγιμότητα (Inter OR) για διαφορετικές γωνίες περιστροφής για τον όγκο εμβρύου.

| <b>Rotational angle<br/>Intra OR</b> | <b>Average of the<br/>differences<br/>Intra OR</b> | <b>SD of the<br/>differences<br/>Intra OR</b> | <b>95% LOA<br/>Intra OR</b>      |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------|
| 12 degrees                           | 0.0967778                                          | 0.4928691                                     | -0.869245636 to<br>+1.062801236  |
| 18 degrees                           | 0.0673333                                          | 0.7050957                                     | -1.314654272 to<br>+ 1.449320872 |

|                                      |                                                    |                                               |                                   |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------|
| 30 degrees                           | -0.0704643                                         | 0.7572906                                     | -1.554753876 to +<br>1.413825276  |
| <b>Rotational angle<br/>Inter OR</b> | <b>Average of the<br/>differences<br/>Inter OR</b> | <b>SD of the<br/>differences<br/>Inter OR</b> | <b>95% LOA<br/>Inter OR</b>       |
| 12 degrees                           | 0.1469423                                          | 0.917975                                      | -1.6522887 to<br>+1.9461733       |
| 18 degrees                           | 0.0416538                                          | 0.934794                                      | - 1.79054244 to +<br>1.87385004   |
| 30 degrees                           | 0.1892963                                          | 0.7304653                                     | - 1.242415688 to +<br>1.621008318 |

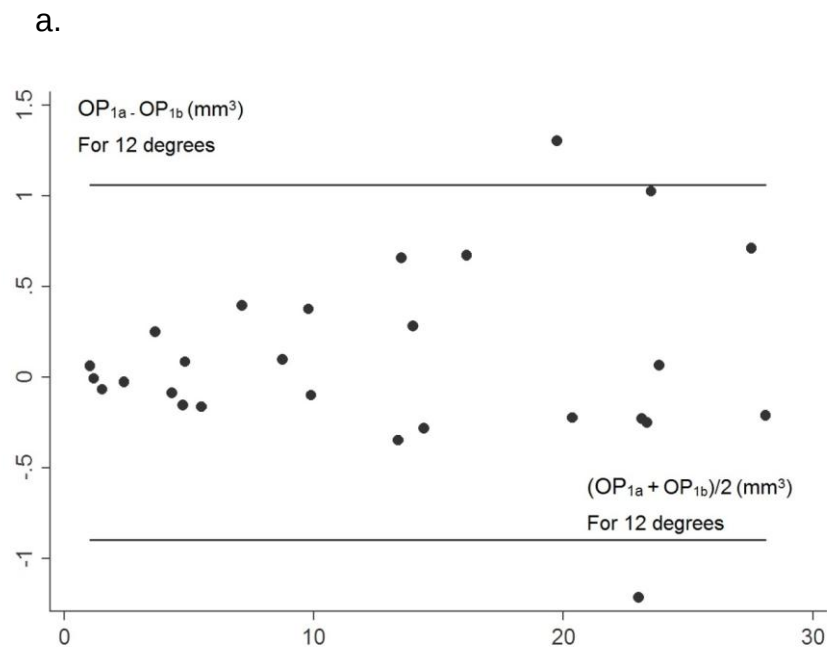
SD=standard deviation, LOA=limits of agreement

Το samplet-test που πραγματοποιήθηκε έδειξε ότι ο μέσος όρος των διαφορών για την αναπαραγωγικότητα της μέτρησης όταν επαναλαμβάνεται από το ίδιο άτομο δεν ήταν σημαντικά διαφορετικός από το 0 (DIF-intra<sub>12</sub> p=0.3170, DIF-intra<sub>18</sub> p=0.6239 και DIF-intra<sub>30</sub> p=0.6264) για οποιαδήποτε γωνία περιστροφής. Paired samples t –test έδειξε ότι το DIF-intra<sub>12</sub> δε διέφερε σημαντικά από το DIF-intra<sub>18</sub> (p=0.854), το DIF-intra<sub>12</sub> δε διέφερε από το DIF-intra<sub>30</sub> (p=0.331) και το DIF-intra<sub>18</sub> δε διέφερε από το DIF-intra<sub>30</sub> (p=0.590).

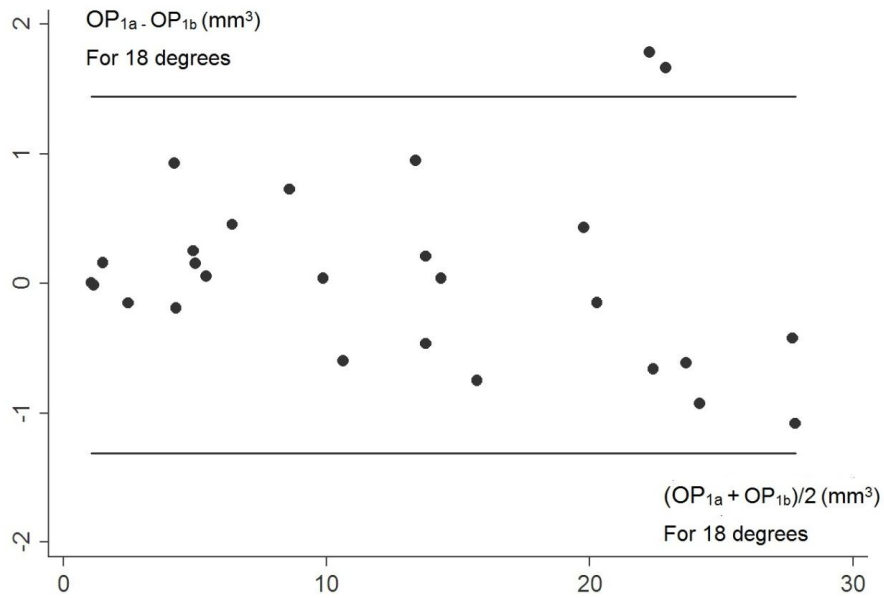
Ο μέσος όρος των διαφορών (bias) για την αναπαραγωγικότητα της μέτρησης του όγκου του εμβρύου όταν επαναλαμβάνεται από τον ίδιο μελετητή παρέμεινε αμετάβλητος ως προς το CRL. Ανάλυση παλινδρόμησης (regression analysis) έδειξε ότι οι scaled απόλυτες διαφορές οι οποίες αποτυπώνουν την ακρίβεια της μέτρησης για την intra-observer reproducibility, αυξάνονται σημαντικά με την αύξηση του CRL και για τις τρεις γωνίες περιστροφής (12° rotational angle regression coefficient=0.0147771,  $R^2$  =0.3350, P=0.0016; 18° rotational angle regression

coefficient=0.0202019,  $R^2 = 0.3525$ ,  $P=0.0011$ ; 30° rotational angle regression coefficient=0.01159701,  $R^2 = 0.1796$ ,  $P=0.02$ ).

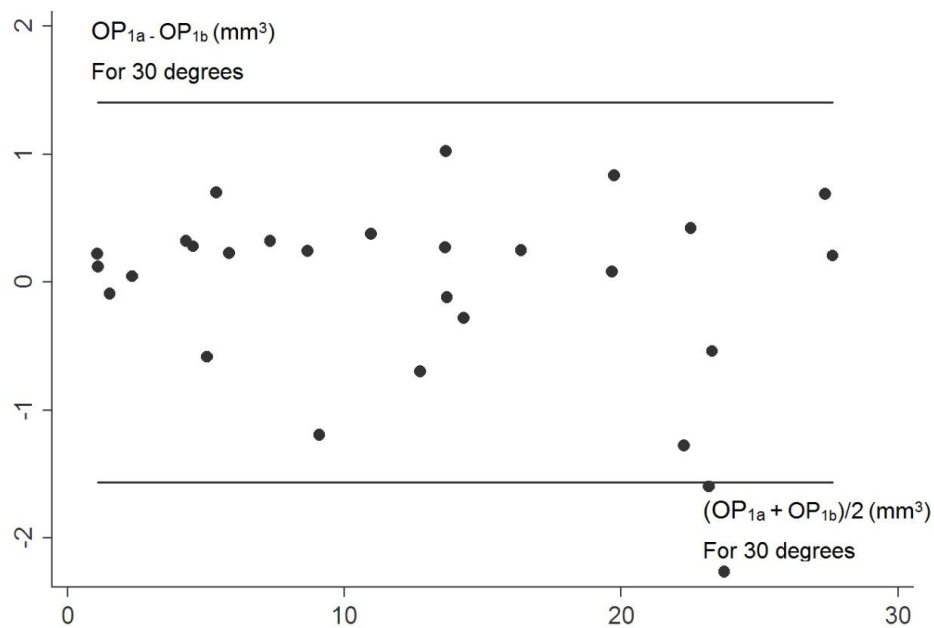
**Εικόνα 1.** Intra-observer αναπαραγωγιμότητα του εμβρυικού όγκου για διαφορετικές γωνίες περιστροφής a.12 degrees rotational angle, b.18 degrees rotational angle, c. 30 degrees rotational angle.  $OP_{1a}$ ; first measurement by operator 1.  $OP_{1b}$ ; second measurement by operator 1.



b.



C.



**Μελέτη της αναπαραγωγιμότητας της μέτρησης μεταξύ μετρήσεων από δύο διαφορετικούς παρατηρητές (inter-observer reproducibility)**

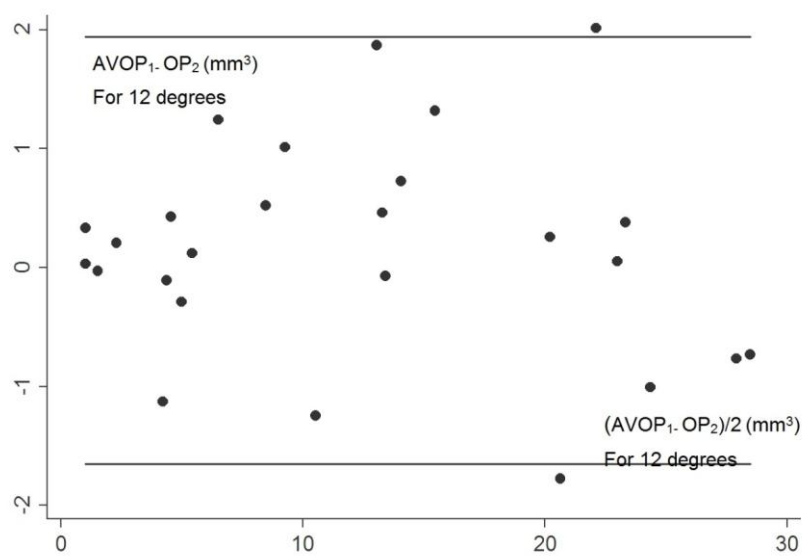
Ανάλυση αξιοπιστίας (reliability analysis) για τη διαφοροποίηση της μέτρησης μεταξύ διαφορετικών παρατηρητών έδειξε ότι το ICC ήταν 0.995 (CI=0.988-0.998,  $p<0.001$ ) για 12° γωνία περιστροφής, 0.995 (CI=0.988-0.998,  $p<0.001$ ) για 18° γωνία περιστροφής και 0.992 (CI=0.992-0.998,  $p<0.001$ ) για 30° γωνία περιστροφής. Τα αποτελέσματα από την ανάλυση Bland-Altman για όλες τις γωνίες περιστροφής παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Το αντίστοιχο διάγραμμα παρουσιάζεται στην Εικόνα 2.

Το samplet-test που πραγματοποιήθηκε έδειξε ότι ο μέσος όρος των διαφορών για την αναπαραγωγικότητα των μετρήσεων όταν γίνονται από δύο διαφορετικούς μελετητές δεν ήταν σημαντικά διαφορετικός από το 0 για οποιαδήποτε γωνία περιστροφής (DIF-inter<sub>12</sub>  $p=0.4221$ , DIF-inter<sub>18</sub>  $p=0.8221$ , DIF-inter<sub>30</sub>  $p=0.1897$ ). Η σύγκριση που έγινε με τη βοήθεια paired samples t-test επίσης δεν έδειξε καμία διαφορά μεταξύ των γωνιών περιστροφής. Συγκεκριμένα, το DIF-inter<sub>12</sub> δε διέφερε σημαντικά από το DIF-inter<sub>18</sub> ( $p=0.03$ ), το DIF-inter<sub>12</sub> δε διέφερε σημαντικά από το DIF-inter<sub>30</sub> ( $p=0.122$ ) και το DIF-inter<sub>18</sub> δε διέφερε από το DIF-inter<sub>30</sub> ( $p=0.135$ ).

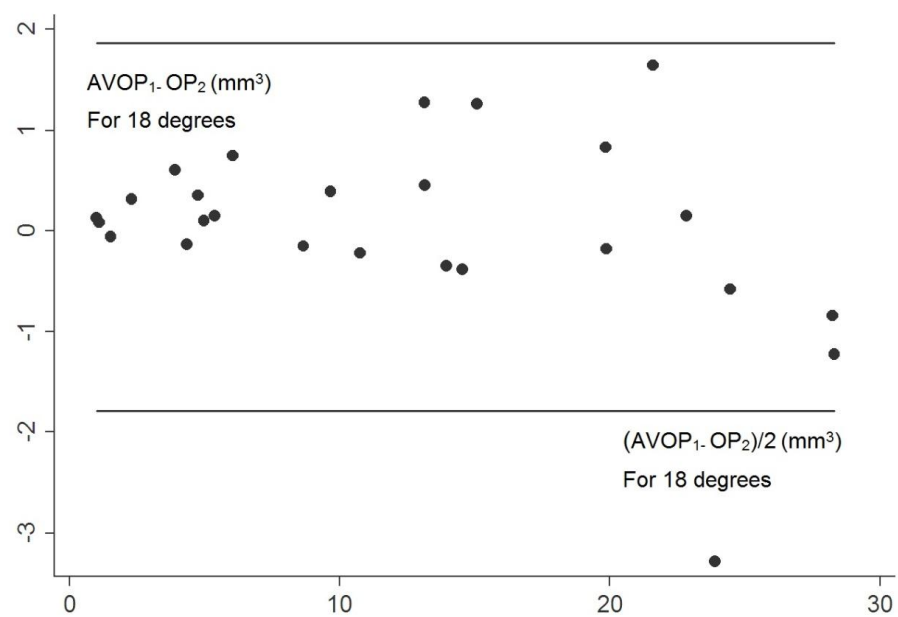
Ο μέσος όρος των διαφορών για τη διαφοροποίηση της μέτρησης του όγκου του εμβρύου μεταξύ δύο διαφορετικών μελετητών παρέμεινε αμετάβλητος ως προς το CRL. Ανάλυση παλινδρόμησης (regression analysis) έδειξε ότι οι scaled απόλυτες διαφορές μεταξύ των μετρήσεων δε διέφεραν σημαντικά με το αυξανόμενο CRL για τις 12° γωνία περιστροφής ( $P=0.06$ ). Αντιθέτως, οι scaled απόλυτες διαφορές παρατηρήθηκε να αυξάνονται με το αυξανόμενο CRL στις 18° γωνία περιστροφής (regression coefficient=0.02253682,  $R^2=0.2561$ ,  $P=0.0084$ ) και στις 30° γωνία περιστροφής (regression coefficient=0.0179117,  $R^2=0.2544$ ,  $P=0.0073$ ).

**Εικόνα 2.** Inter-observer αναπαραγωγικότητα του εμβρυικού όγκου για διαφορετικές γωνίες περιστροφής a. 12 degrees rotational angle, b. 18 degrees rotational angle, c. 30 degrees rotational angle. AVOP<sub>1</sub>; average of the measurements by operator 1. OP<sub>2</sub>; measurement by operator 2.

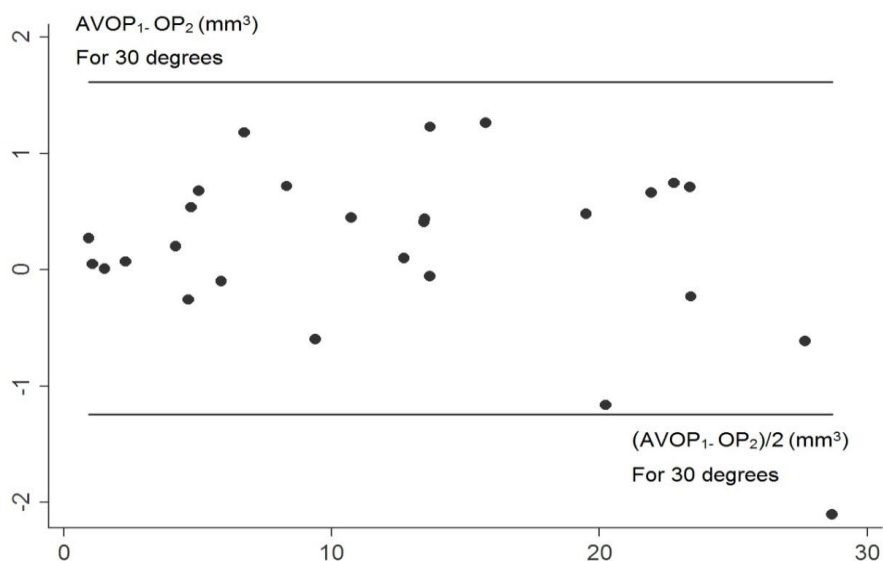
a.



b.



c.



## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη εξέτασε την αναπαραγωγιμότητα της μέτρησης του όγκου του εμβρύου το πρώτο τρίμηνο όταν αυτή επαναλαμβάνεται από έναν εξεταστή ή ανάμεσα σε δύο διαφορετικούς εξεταστές (intra- και inter-observer reproducibility). Ο υπολογισμούς του εμβρυικού όγκου έγινε με τη χρήση του λογισμικού VOCAL σε αποθηκευμένες εικόνες. Επίσης, εξετάστηκε η επίδραση που μπορεί να έχει η γωνία περιστροφής καθώς και το μέγεθος του εμβρύου όπως αυτό εκφράζεται στη μέτρηση του CRL.

Η ανάλυση Bland-Altman που εφαρμόστηκε, εξέτασε την αναπαραγωγιμότητα ως έκφραση του μέσου όρου των διαφορών (bias) και του LOA. Είναι γνωστό ότι τα bias ποσοτικοποιούν την ακρίβεια της μέτρησης (accuracy) ενώ το LOA εκφράζει την ακρίβεια της μέτρησης με την έννοια της επαναληπτικότητας (precision). Τα στοιχεία της μελέτης αυτής υποστηρίζουν ότι η εκτίμηση του όγκου του εμβρύου είναι ακριβής σε όλο το εύρος του μεγέθους του εμβρύου και για όλες τις γωνίες περιστροφής. Οι διαφορές φαίνεται να διασπείρονται γύρω από το μηδέν με μία μέση τιμή όχι σημαντικά διαφορετική από το μηδέν για όλες τις γωνίες περιστροφής και για τους δύο τύπους αναπαραγωγιμότητας [Πίνακας 1]. Αντιθέτως, η επαναληψιμότητα/ακρίβεια (LOA) της μέτρησης του όγκου του εμβρύου

μειωνόταν όσο αυξανόταν η γωνία περιστροφής όπως η διαφορά αυτή εκδηλώνεται στη σύγκριση μεταξύ διαφορετικών εξεταστών [Πίνακας 1]. Γραμμική μείωση επίσης καταγράφηκε όσο αυξανόταν το CRL. Συμπερασματικά, ο υπολογισμός του όγκου του εμβρύου σύμφωνα με τα δεδομένα αυτά, είναι ακριβής αλλά η επαναληψιμότητα (precision) της μέτρησης επηρεάζεται αρνητικά από τη γωνία περιστροφής του λογισμικού VOCAL και το μέγεθος του εμβρύου. Σημαντική είναι επίσης η παρατήρηση ότι η εμπειρία του εξεταστή δε φαίνεται να επηρεάζει την αξιοπιστία του υπολογισμού του όγκου του εμβρύου.

Προγενέστερες μελέτες έχουν επίσης υποστηρίξει ότι ο καθορισμός του όγκου του εμβρύου με τη χρήση τρισδιάστατης υπερηχογραφίας και τη βοήθεια του προγράμματος VOCAL είναι ακριβής και αναπαραγώγιμη [Falcon et al, 2005; Smeets et al, 2013]. Όμως, δεν υπάρχει ομοφωνία αναφορικά με το ποια είναι η ιδανική γωνία περιστροφής που πρέπει να χρησιμοποιείται καθώς και τον τρόπο με τον οποία επιδρά η ηλικία κύησης στην οποία γίνεται η μέτρηση. Οι πρώτες μελέτες για τον όγκο του εμβρύου περιελάμβαναν μέτρηση των άκρων [Aviram et al, 2004; Blaas et al, 2006]. Οι Blaas et al (2006) ανέφεραν ότι η διαφοροποίηση της μέτρησης των άκρων του εμβρύου μεταξύ δύο διαφορετικών παρατηρητών δεν ήταν ικανοποιητική σε σύγκριση με τον κορμό του εμβρύου. Επίσης με τη χρήση του λογισμικού VOCAL δεν είναι εφικτό να συμπεριληφθούν τα άκρα του εμβρύου στον υπολογισμό του εμβρυικού όγκου γιατί υπάρχει πάντα μία λήψη κατά την περιστροφή της εικόνας στην οποία τα άκρα δεν απεικονίζονται.

Δύο πρόσφατες μελέτες εξέτασαν τον εμβρυικό όγκο περιγράφοντας το περίγραμμα του εμβρύου σε κάθε περιστροφή της εικόνας χωρίς να συμπεριλαμβάνουν όμως τα άκρα [Falcon et al, 2005; Smeets et al, 2011]. Οι Falcon et al. (2005) χρησιμοποίησαν τη γωνία περιστροφής 30° στη μελέτη τους και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μέση διαφορά μεταξύ μετρήσεων από τον ίδιο εξεταστή είναι -0,87 cm<sup>3</sup> και το 95%LOA είναι -2,31-4,05 cm<sup>3</sup>. Τα αντίστοιχα στοιχεία από την παρούσα μελέτη όχι μόνο είναι συγκρίσιμα αλλά δείχνουν καλύτερη ακρίβεια (mean difference = -0.0704643) και επαναληψιμότητα (LOA: -1.554753876 to + 1.413825276) [Πίνακας 1]. Παρομοίως, τα αποτελέσματα μας για τη διαφοροποίηση της μέτρησης μεταξύ δύο εξεταστών στη γωνία περιστροφής 30°

έδειξαν υψηλότερη ακρίβεια και επαναληψιμότητα σε σχέση με τη μελέτη των Falcon et al. (2005)[Πίνακας 1]. Μία άλλη ερευνητική ομάδα χρησιμοποίησε 9 βήματα περιστροφής και ανέφερε 95% LOA-1.29 cm<sup>3</sup>-1.5 cm<sup>3</sup> και μέση διαφορά κοντά στο 0 (+0.11 cm<sup>3</sup>) για τη διαφοροποίηση μεταξύ δύο μετρήσεων από τον ίδιο εξεταστή [Smeets et al, 2011]. Στην ίδια μελέτη, ανέφερε 95% LOA-5.76 cm<sup>3</sup>-2.93 cm<sup>3</sup> και μέση διαφορά -1.42 cm<sup>3</sup> για τη διαφοροποίηση μεταξύ μετρήσεων από διαφορετικούς εξεταστές [Smeets et al, 2011]. Όταν επιλέξαμε τη γωνία περιστροφής των 12°, παρατηρήθηκε καλύτερη επαναληψιμότητα για την αναπαραγωγικότητα της μέτρησης μεταξύ δύο εξεταστών και πιο ικανοποιητική επαναληψιμότητα αλλά και ακρίβεια για την αναπαραγωγικότητα μετρήσεων του ίδιου εξεταστή [Πίνακας 1].

Στη μελέτη αυτή, εξετάστηκε η αξιοπιστία της μέτρησης του όγκου του εμβρύου σε ένα ευρύ χρονικό φάσμα και ένα σημείο κριτικής που μπορεί να ασκηθεί είναι αν τα αποτελέσματα είναι συγκρίσιμα με προηγούμενες μελέτες. Μία σημαντική παρατήρηση είναι ότι η ακρίβεια παραμένει σταθερή ενώ η επαναληψιμότητα της μέτρησης γίνεται λιγότερο ικανοποιητική όσο αυξάνεται το CRL. Οι διαφορές αυτές παραμένουν ακόμα και αν λάβει κανείς υπόψη το πώς μεταβάλλεται η επαναληψιμότητα όσο αλλάζει το CRL. Αν ερμηνευτεί η παρατήρηση αυτή στην κλινικά πράξη, η μέτρηση του όγκου του εμβρύου μπορεί να είναι χρήσιμη στον καθορισμό της ηλικίας κύησης, ως σημείο αναφοράς για την εξομάλυνση των βιοχημικών παραμέτρων στο πρώτο τρίμηνο ή ως πρώιμος δείκτης της εμβρυικής ανάπτυξης. Σε κάθε περίπτωση, πρέπει να επιλέγεται αν το πιο σημαντικό κριτήριο είναι η ακρίβεια ή η επαναληψιμότητα της μέτρησης. Για παράδειγμα, αν αυτό που θέλουμε να επιτευχθεί είναι η καλύτερη δυνατή ακρίβεια, το οποίο μπορεί να είναι σημαντικό για τον καθορισμό της ηλικίας κύησης και την εξομάλυνση των άλλων παραμέτρων, η μέτρηση του όγκου του εμβρύου λειτουργεί καλά σε όλο το πρώτο τρίμηνο και όλες οι γωνίες περιστροφής μπορεί να χρησιμοποιηθούν εναλλάξ. Αντιθέτως, η εκτίμηση της εμβρυικής ανάπτυξης πρέπει να γίνει σε μία πρώιμη ηλικία κύησης και να χρησιμοποιηθεί μικρή γωνία περιστροφής. Είναι αξιοσημείωτο ότι προηγούμενες μελέτες δείχνουν ότι ο όγκος του εμβρύου καθορίζει με μεγαλύτερη ακρίβεια σε σχέση με το CRL την ηλικία κύησης στο διάστημα μεταξύ

7<sup>ης</sup>-14<sup>ης</sup> εβδομάδας κύησης [Martins et al, 2008, 2009]. Η ίδια ερευνητική ομάδα αναφέρει επίσης ότι η σχετική αύξηση του όγκου του εμβρύου είναι υψηλότερη αναδεικνύοντας ότι η τρισδιάστατη υπερηχογραφία περιγράφει με πιο αποδοτικό τρόπο την ανάπτυξη του εμβρύου [Martins et al, 2008, 2009].

Πρέπει όμως να σημειώσουμε ότι η ομάδα αυτή δεν εξέτασε την αναπαραγωγικότητα του όγκου του εμβρύου και την επίδραση που μπορεί να έχει η γωνία περιστροφής που επιλέγεται καθώς και το μέγεθος του εμβρύου. Τα στοιχεία που προκύπτουν από την παρούσα μελέτη υποστηρίζουν ότι η μέτρηση του όγκου του εμβρύου μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να καθοριστεί με ακρίβεια η ηλικία κύησης και για την εξομάλυνση των βιοχημικών παραμέτρων αλλά η ακρίβεια αυτή γίνεται λιγότερο ικανοποιητική όταν το έμβρυο είναι μεγάλο ή όταν επιλέγεται μεγαλύτερη γωνία περιστροφής. Παρομοίως, σε μία προηγούμενη μελέτη από το τμήμα μας έχει φανεί ότι το σφάλμα στη μέτρηση του CRL αυξάνεται όσο αυξάνεται η ηλικία κύησης [Souka et al, 2012]. Μία πιθανή εξήγηση που μπορεί να δοθεί είναι ότι η μείωση στην ακρίβεια της μέτρησης που καταγράφεται στα μεγαλύτερα έμβρυα και σε μεγαλύτερες γωνίες περιστροφής οφείλεται στην κινητικότητα του εμβρύου και στη λειτουργικότητα του συστήματος VOCAL. Ένα έμβρυο που βρίσκεται στην 13η ή στη 14η εβδομάδα κύησης είναι πιο κινητό, και μικρές αποκλίσεις από την ουδέτερη θέση μπορεί να έχουν πολύ σημαντική επίδραση στον υπολογισμό του όγκου του εμβρύου. Επίσης, η χρήση μεγαλύτερης γωνίας περιστροφής προφανώς οδηγεί σε πιο αδρή περιγραφή του εμβρύου σε σχέση με μία μικρότερη γωνία.

Μικρός είναι ο αριθμός των μελετών στη βιβλιογραφία που έχουν εξετάσει τη συσχέτιση του όγκου του εμβρύου με την έκβαση της κύησης και τα αποτελέσματα που παρουσιάζουν είναι αντιφατικά [Antsaklis et al, 2011; Falcon et al, 2005; Smeets et al, 2013]. Οι Falcon et al (2005) σε μία αναδρομική μελέτη με off-line υπολογισμό του εμβρυικού όγκου υποστήριξαν ότι μεταβολές στο λόγο της κεφαλής του εμβρύου με τον κορμό μπορεί να είναι ενδεικτικές χρωμοσωμικής ανωμαλίας. Η διαφορά αυτή που παρατηρήθηκε σε έμβρυα με ανευπλοειδίες μπορεί να οφείλονται σε έναν τύπο πρώιμης καθυστέρησης της ανάπτυξης που χαρακτηρίζει τα έμβρυα αυτά. Οι συγγραφείς δε σχολίασαν όμως την κλινική αξία που μπορεί να

έχει αυτή η παρατήρηση και το αν ο υπολογισμός του εμβρυικού όγκου μπορεί να συμπεριληφθεί στον έλεγχο διαλογής που γίνεται το πρώτο τρίμηνο για χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Οι Smeets et al (2013) εξέτασαν την πιθανή συσχέτιση του όγκου του εμβρύου το πρώτο τρίμηνο με την εκδήλωση επιπλοκών κατά τη διάρκεια της κύησης σε έναν πληθυσμό αποτελούμενο από 538 κυήσεις χαμηλού κινδύνου και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει σχέση μεταξύ αυτής της μέτρησης και της εκδήλωσης πρόωρου τοκετού ή ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης. Αντιθέτως, μία μελέτη που έγινε σε ελληνικό πληθυσμό σε ένα δείγμα 200 εμβρύων αναφέρει μία σημαντική συσχέτιση μεταξύ εμβρυικού όγκου και βάρους γέννησης και η συσχέτιση αυτή είναι πιο ισχυρή για τον όγκο του εμβρύου συγκριτικά με το CRL, τον όγκο του πλακούντα και τον όγκο του εμβρυικού σάκου [Antsaklis et al, 2011]. Πρέπει όμως να παρατηρήσουμε ότι τόσο ο εμβρυικός όγκος όσο και το βάρος γέννησης δεν είχαν προσαρμοστεί ως προς την ηλικία κύησης και η επίδραση διαφόρων παραμέτρων που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την εμβρυική ανάπτυξη δεν είχαν εξεταστεί [Papastefanou et al, 2012].

Προτού εισαχθεί η μέτρηση του εμβρυικού όγκου το πρώτο τρίμηνο στην κλινική πράξη, απαραίτητο βήμα είναι να καθοριστεί ποια είναι η πιο κατάλληλη περίοδος για να πραγματοποιείται η μέτρηση αυτή και ποια είναι η γωνία περιστροφής που πρέπει να χρησιμοποιείται. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας ανάλυσης, η καταλληλότερη περίοδος για τον υπολογισμό του εμβρυικού όγκου είναι κάτω από τις 12 εβδομάδες κύησης για δύο λόγους: α) η μέτρηση είναι πιο ακριβής και β) απαιτεί λιγότερο εξεταστικό χρόνο καθώς το περίγραμμα του εμβρύου είναι μικρότερο. Επίσης, η επιλογή της γωνίας περιστροφής στις 30° εξασφαλίζει την απαραίτητη ακρίβεια σε λιγότερο χρόνο. Μελλοντικές μελέτες απαιτούνται ώστε να καθοριστεί το πως θα χρησιμοποιείται η μέτρηση του εμβρυικού όγκου στα πλαίσια του αναλυτικού υπερηχογραφήματος πρώτου τριμήνου για την εκτίμηση της εμβρυικής ανάπτυξης και της πρώιμης ανίχνευσης των κυήσεων υψηλού κινδύνου για την εκδήλωση διαταραχών της εμβρυικής ανάπτυξης.

Συμπερασματικά, αυτή είναι η πρώτη μελέτη που εξετάζει την αναπαραγωγικότητα της μέτρησης του εμβρυικού όγκου στις 7-13 εβδομάδες

κύησης επικεντρώνοντας στη σημασία που έχουν η γωνία περιστροφής και το μέγεθος του εμβρύου. Η μέτρηση του εμβρυικού όγκου φαίνεται να έχει ικανοποιητική αναπαραγωγικότητα αν και η ακρίβεια επηρεάζεται σε μεγαλύτερα έμβρυα και σε μεγαλύτερες γωνίες περιστροφής. Επιπλέον, η εμπειρία του χειριστή δε φαίνεται να επιδρά στη μέτρηση, στοιχείο που κάνει πιο εύκολη την εφαρμογή της σε ευρεία κλίμακα. Η σημασία της παρούσας μελέτης έγκειται στο να καθοριστεί πως πρέπει να γίνεται η μέτρηση αυτή ώστε να βελτιστοποιηθεί η κλινική εφαρμογή και αξία της.

#### **4. ΌΓΚΟΣ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ ΣΤΟ ΠΡΩΤΟ ΤΡΙΜΗΝΟ: ΚΑΜΠΥΛΕΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΚΑΙ Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΣΤΗΝ ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑΣ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑΣ**

##### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Το υπερηχογράφημα πρώτου τριμήνου δεν λειτουργεί πλέον μόνο ως δοκιμασία διαλογής για τις χρωμοσωμικές ανωμαλίες αλλά αποτελεί πλέον τη βάση του προγεννητικού ελέγχου αφού καθορίζει την ομάδα των κυήσεων που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνου για μία σειρά επιπλοκών της κύησης που εκδηλώνονται κλινικά σε μεταγενέστερο στάδιο. Κατά το υπερηχογράφημα πρώτου τριμήνου, η εξέταση του πλακούντα γίνεται κυρίως με τη χρήση δισδιάστατης απεικόνισης και περιλαμβάνει τον έλεγχο της μορφολογίας, της ανατομίας, της θέσης και του μεγέθους του πλακουντιακού ιστού. Η εισαγωγή της τρισδιάστατης υπερηχογραφίας στην κλινική πράξη επέτρεψε την απεικόνιση του όγκου του πλακούντα [Hata et al, 2011].

Μικρός είναι ο αριθμός των δημοσιευμένων μελετών στη βιβλιογραφία που εξετάζουν τη πιθανή συσχέτιση του όγκου του πλακούντα στο πρώτο τρίμηνο με επιπλοκές που θεωρείται ότι οφείλονται σε πλακουντιακή ανεπάρκεια όπως η προεκλαμψία και η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης. Επίσης, τα αποτελέσματα των μελετών αυτών είναι αντιφατικά. Μία πρόσφατη cross-sectional μελέτη από τους Hoormann et al (2014) έδειξε ότι η μέτρηση του όγκου του

πλακούντα το πρώτο τρίμηνο δε διέφερε μεταξύ των κυήσεων με SGA νεογνά και των κυήσεων όπου το βάρος γέννησης του νεογνού είναι εντός των φυσιολογικών ορίων για τη δεδομένη ηλικία κύησης [Hoormann et al, 2014]. Στην ίδια μελέτη, οι συγγραφείς παρατήρησαν μειωμένα επίπεδα της ορμόνης PAPP-A και αυξημένο δείκτη παλμικότητας στις μητριάιες αρτηρίες στο πρώτο τρίμηνο στην ομάδα των SGA κυήσεων. Αντιθέτως, άλλες ερευνητικές ομάδες υποστηρίζουν ότι ο όγκος του πλακούντα διαφέρει σημαντικά στις κυήσεις με SGA νεογνά. Συγκεκριμένα, οι Hafner et al (2006) βρήκαν ότι ο όγκος του πλακούντα το πρώτο τρίμηνο είναι σημαντικά ελλειπώμενος στις κυήσεις με SGA νεογνά αλλά η ευαισθησία που έχει όταν χρησιμοποιείται ως μεμονωμένος δείκτης δεν είναι ικανοποιητική (27.1%) ώστε να συμμετέχει στο screening πρώτου τριμήνου. Μεταγενέστερη μελέτη από τους Plasencia et al (2011) επίσης έδειξε μία παρόμοια μείωση του όγκου του πλακούντα στις SGA κυήσεις, η οποία παρέμεινε ακόμα και μετά την εξομάλυνση για το βάρος της μητέρας και το CRL του εμβρύου. Επιπλέον, οι συγγραφείς παρουσίασαν ενά πολυπαραγοντικό μοντέλο πρόβλεψης το οποίο περιελάμβανε μητρικά χαρακτηριστικά και τα επίπεδα της ορμόνης PAPP-A όπου η προσθήκη του όγκου του πλακούντα δε βελτίωνε αισθητά την ευαισθησία του αλγορίθμου. Παρόμοια ετερογένεια παρατηρείται και στις μελέτες που εξέτασαν την πιθανή συμβολή της μέτρησης του μεγέθους και του όγκου του πλακούντα στην πρόβλεψη της προεκλαμψίας [Effendi et al, 2014; Rizzo et al, 2008].

Σκοπός του τρίτου μέρους της μελέτης είναι: α) να δημιουργηθούν καμπύλες αναφοράς για τον όγκο του πλακούντα στις 11-14 εβδομάδες, 2) να εξεταστεί η πιθανή συσχέτιση του με δημογραφικά χαρακτηριστικά καθώς και βιοχημικές/βιοφυσικές παραμέτρους του πρώτου τριμήνου και γ) να εξεταστεί η πιθανή προβλπτική του αξία για επιπλοκές της κύησης πλακουντιακής αιτιολογίας.

## **ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ**

Κατά τον ίδιο χρόνο του υπερηχογραφήματος πρώτου τριμήνου εκτός από τον όγκο του εμβρύου, έγινε και υπολογισμός του όγκου του πλακούντα. Σε όλες τις κυήσεις που αποτέλεσαν τον πληθυσμό της μελέτης πραγματοποιήθηκε αναλυτικό

υπερηχογράφημα τρίτου τριμήνου. Η κατηγοριοποίηση των κυήσεων στις διαφορετικές ομάδες της μελέτης πραγματοποιήθηκε με βάση τους παρακάτω ορισμούς. Τα έμβρυα με βάρος γέννησης ίσο ή μικρότερο από την 10<sup>η</sup> εκ θέση για τη δεδομένη ηλικία κύησης που έγινε ο τοκετός κατηγοριοποιούνταν ως FGR-AD ή FGR αντίστοιχα ανάλογα με τον αν υπήρχαν ή όχι διαταραχές των Doppler. Είναι σημαντικό ότι οι καμπύλες αναφοράς που χρησιμοποιήσαμε βασίζονται σε στοιχεία προερχόμενα από τον Ελληνικό πληθυσμό [Souka et al, 2013]. Οι διαταραχές Doppler ορίζονταν ως αυξημένος δείκτης παλμικότητας στην ομφαλική αρτηρία (>95<sup>η</sup> εκ θέση) και/ή ελλειπτικό εγκεφαλό-πλακουντιακό δείκτη (ομφαλική αρτηρία/μέση εγκεφαλική αρτηρία) < 5<sup>η</sup> εκ θέση.

Ο ορισμός της προεκλαμψίας έγινε σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy [ACOG 2002]. Συγκεκριμένα, όταν η συστολική αρτηριακή πίεση ήταν >140 mmHg και η διαστολική αρτηριακή πίεση >90 mmHg σε τουλάχιστον δύο διαφορετικές μετρήσεις που απείχαν μεταξύ τους 4 ώρες σε κύησης που είχε περάσει την 20η εβδομάδα σε συνδυασμό με πρωτεινούρια σε γυναίκες χωρίς ανάλογο ιστορικό, τίθεται η διάγνωση της προεκλαμψίας. Η υπέρταση κύησης οριζόταν ως αυξημένη αρτηριακή πίεση σύμφωνα με τα παραπάνω κριτήρια χωρίς τη συνοδό πρωτεινουρία. Η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από γυναίκες με φυσιολογικό υπερηχογράφημα τρίτου τριμήνου οι οποίες δεν εκδήλωσαν επιπλοκές στην κύηση και το βάρος των νεογνών στη γέννηση ήταν εντός φυσιολογικών ορίων.

### **Μέτρηση όγκου πλακούντα**

Οι μετρήσεις του όγκου του πλακούντα πραγματοποιήθηκαν off-line σε ηλεκτρονικά αποθηκευμένες εικόνες με τη χρήση του λογισμικού VOCAL (Virtual Organ Computer-aided Analysis). Η τρισδιάστατη απεικόνιση του όγκου του πλακούντα πραγματοποιήθηκε με διακοιλιακό υπερηχογράφημα (RAB 4-8Lprobe, MedisonXQ, Seoul, South Korea) και η εικόνα αποθηκεύονταν ηλεκτρονικά. Η γωνία σάρωσης ήταν 85<sup>ο</sup> και ο ηχοβολές έπρεπε να είναι κάθετος στον πλακούντα. Με τη βοήθεια του προγράμματος VOCAL, έγινε η λήψη δώδεκα διαδοχικών λήψεων του

πλακούντα που προέκυπταν κατά την περιστροφή της εικόνας γύρω από καθορισμένο άξονα. Κάθε λήψη διέφερε κατά 15<sup>0</sup> μοίρες από την προηγούμενη. Σε κάθε μία από τις λήψεις, το περίγραμμα του πλακούντα σχεδιαζόταν με τη βοήθεια του manual mode σε κάθε μία από τις διαφορετικές λήψεις δίνοντας προσοχή να με συμπεριληφθεί το τοίχωμα της μήτρας το οποίο σε αυτό το στάδιο της κύησης εμφανίζεται πεπαχυσμένο κάτωθεν του πλακούντα είτε λόγω υπερτροφίας είτε λόγω σύσπασης. Κατόπιν, ο όγκος του πλακούντα υπολογιζόταν με τη βοήθεια του λογισμικού VOCAL και εμφανίζονταν στην οθόνη η τρισδιάστατη ανασύνθεση του πλακούντα και η απόλυτη τιμή της μέτρησης. Απαραίτητη προϋπόθεση για τη σωστή offline μέτρηση του όγκου πλακούντα είναι η εμπειρία του χειριστή στο υπερηχογράφημα πρώτου τριμήνου και η εκπαίδευση του στη τρισδιάστατη υπερηχογραφία.

## Αποτελέσματα

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείται από 314 κυήσεις, 34 FGR κυήσεις (6 κυήσεις με υπέρταση της κύησης, 5 κυήσεις με προεκλαμψία, 9 κυήσεις με FGR σε συνδυασμό με Doppler abnormalities). Οι υπόλοιπες 14 κυήσεις της ομάδας των FGR κυήσεων δεν είχαν άλλη συνοδό παθολογία. Επίσης, ο πληθυσμός της μελέτης μας περιελάμβανε 15 γυναίκες με υπέρταση της κύησης (GH), 12 γυναίκες με προεκλαμψία (PE) ως μεμονωμένη νόσο και 256 γυναίκες αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και οι κατανομές των παραμέτρων που εξετάστηκαν σε κάθε ομάδα παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

**Πίνακας 1.** Κατανομές των υπό εξέταση παραμέτρων του πρώτου τριμήνου και των δημογραφικών χαρακτηριστικών.

| Μεταβλητή | FGR<br>(N=34) | FGR - AD<br>(N=9) | GH<br>(N=15) | PE<br>(N=12) | Control<br>(N=265) |
|-----------|---------------|-------------------|--------------|--------------|--------------------|
|-----------|---------------|-------------------|--------------|--------------|--------------------|

|                                    |            |            |            |            |            |
|------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| <b>Βάρος μητέρας</b>               | 65(14.2)   | 65.3(19.5) | 78.8(13.3) | 79.9(12.2) | 68.5(13.6) |
| <b>Ύψος μητέρας</b>                | 162.8(6.2) | 163.8(2.3) | 163.4(7.5) | 164(6.4)   | 164.3(5.9) |
| <b>Τόκος</b>                       | 65%        | 77%        | 66%        | 66%        | 65%        |
| <b>Ηλικία μητέρας</b>              | 30.4(4.2)  | 29.7(5.5)  | 31.6(5.7)  | 31.9(3.7)  | 31(4.2)    |
| <b>Κάπνισμα</b>                    | 30%        | 33.3%      | 20%        | 7.6%       | 11.4%      |
| <b>d-CRL</b>                       | -2.1(5)    | -5.6(4.5)  | -2.4(5.2)  | 1.3(4.9)   | 0.3(4.9)   |
| <b>d-NT</b>                        | 0(0.3)     | 0(0.20)    | 0(0.2)     | 0(0.1)     | 0(0.3)     |
| <b>d-FHR</b>                       | -0.6(9)    | -3(10)     | -1.3(8.8)  | 3.4(7.9)   | 0.5(5.8)   |
| <b>log<sub>10</sub> MoM PAPP-A</b> | -0(0.2)    | -0.1(0.3)  | -0.1(0.3)  | 0(0.1)     | 0(0.2)     |
| <b>log<sub>10</sub> MoM b-hCG</b>  | 0(0.2)     | 0(0.2)     | -0.1(0.2)  | 0(0.2)     | 0(0.2)     |
| <b>z- BW</b>                       | -2.1(0.5)  | -2.2(0.8)  | -1(1.3)    | -0.64(1.5) | 0.3(1)     |
| <b>z-meanPI</b>                    | 1(1.3)     | 1.3(1.7)   | 0.69(0.9)  | 1(1.4)     | 0.19(1)    |
| <b>z-PV</b>                        | -0.7(0.7)  | -1.2(0.3)  | -0.4(0.9)  | -0.5(0.6)  | 0.7(1.1)   |

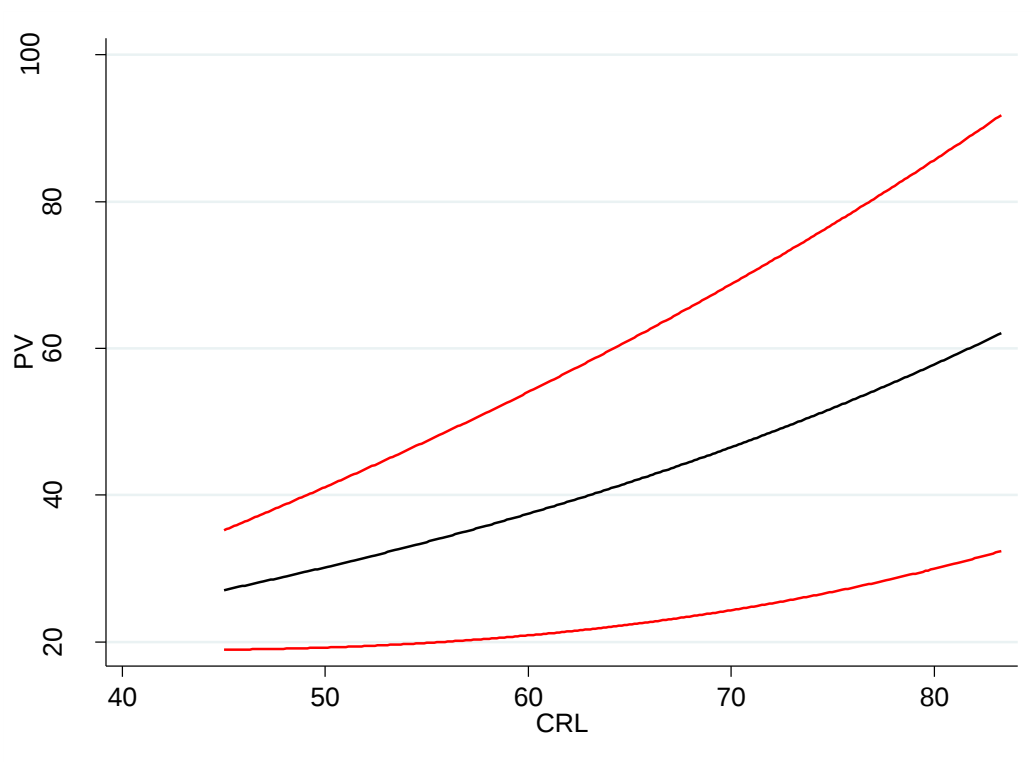
### Καμπύλες αναφοράς για τον όγκο του πλακούντα

Η σχέση μεταξύ όγκου πλακούντα και CRL περιγράφεται από τις παρακάτω σχέσεις και απεικονίζεται στο γράφημα (Εικόνα 1).

$$\log_{10}PV=1.009112+0.0094097*CRL$$

$$SD_{PV}=-17.23787+0.5636015*CRL$$

$$R^2=0.1559, p<0.001$$



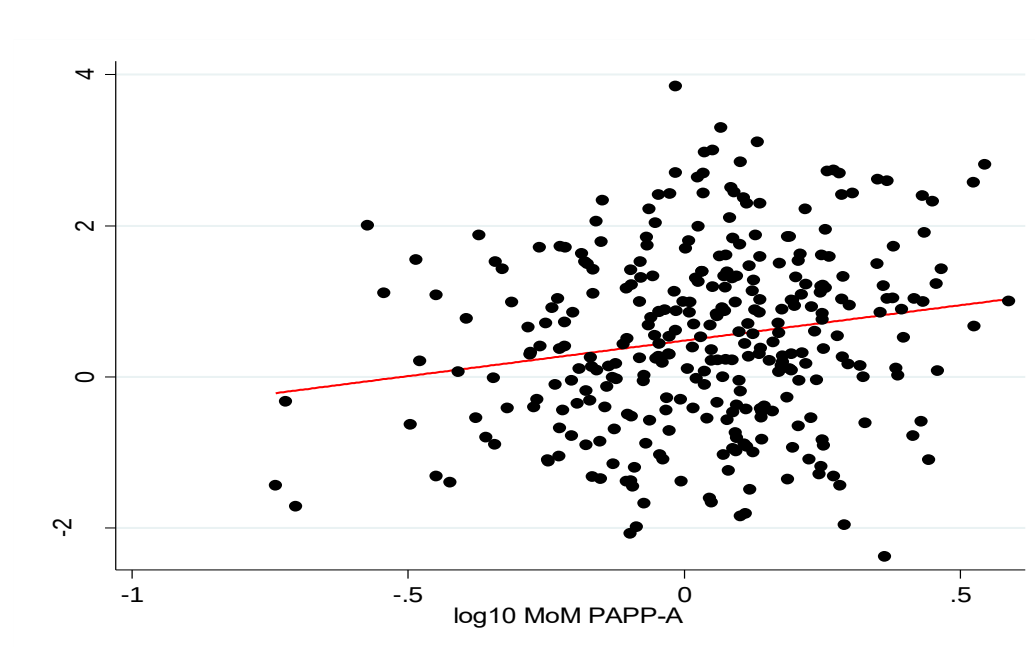
#### Συσχέτιση του όγκου του πλακούντα με άλλες παραμέτρους του πρώτου τριμήνου

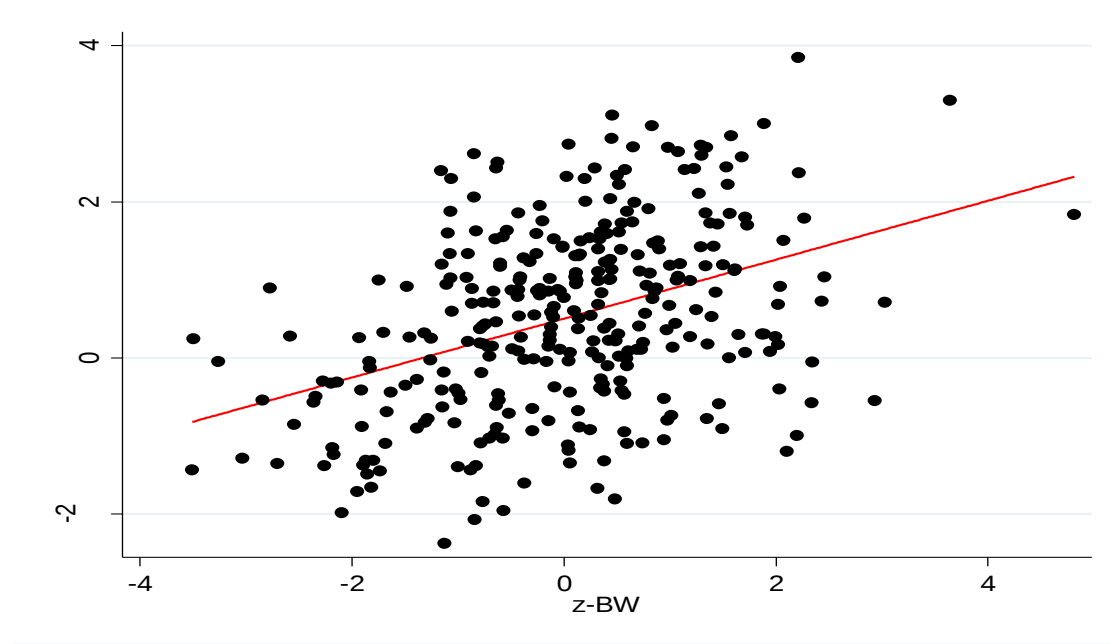
Ο όγκος πλακούντα φαίνεται να σχετίζεται ευθέως ανάλογα με το ύψος της μητέρας, το d-CRL, το  $\log_{10}$  MoM PAPP-A και το βάρος γέννησης όπως αυτό εκφράζεται με τα z- BW. Η κατανομή του PV φαίνεται να κινείται ανεξάρτητα με τις αντιστάσεις στις μητριαίες αρτηρίες, το d-NT, το d-FHR, το  $\log_{10}$  MoM b-hCG, το βάρος της μητέρας, την ηλικία της μητέρας, το κάπνισμα και τον τόκο. Η ανάλυση συσχέτισης περιγράφεται αναλυτικά στον Πίνακα 2.

| Z score - PV   |                         |              |
|----------------|-------------------------|--------------|
| Μεταβλητή      | correlation coefficient | p value      |
| Βάρος Μητέρας  | 0.105                   | 0.06         |
| Ύψος Μητέρας   | 0.123                   | <b>0.028</b> |
| Τόκος          | 0.009                   | 0.877        |
| Ηλικία Μητέρας | -0.089                  | 0.111        |
| Κάπνισμα       | -0.040                  | 0.476        |

|                              |        |                  |
|------------------------------|--------|------------------|
| d-CRL                        | 0.158  | <b>0.005</b>     |
| d-NT                         | 0.061  | 0.275            |
| d-FHR                        | -0.044 | 0.441            |
| log <sub>10</sub> MoM PAPP-A | 0.162  | <b>0.004</b>     |
| log <sub>10</sub> MoM b-hCG  | 0.003  | 0.958            |
| z- BW                        | 0.376  | <b>&lt;0.001</b> |
| z-meanPI                     | 0.035  | 0.539            |

**Εικόνα 2** Συσχέτιση του όγκου του πλακούντα με τα επίπεδα της ορμόνης PAPP-A και το βάρος γέννησης του εμβρύου.





Έπειτα, μελετήθηκε η προβλεπτική αξία του PV στις ακόλουθες επιπλοκές

- **FGR**

Το z-PV ήταν μικρότερο στις FGR κυήσεις συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ( $p < 0.001$ , Πίνακας 1). Επιπλέον, το z-PV είχε σημαντική προβλεπτική αξία για την ανίχνευση των FGR κυήσεων ( $OR = 0.2757869$ ,  $R^2 = 0.2187$ ,  $AUC = 0.8396$   $p < 0.001$ ). Εξετάσαμε επίσης την πιθανή προβλεπτική αξία των δημογραφικών χαρακτηριστικών καθώς και βιοχημικών/βιοφυσικών παραμέτρων του πρώτου τριμήνου για την ανίχνευση των FRG κυήσεων εφαρμόζοντας ένα μοντέλο πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης. Στο τελικό μοντέλο που προέκυψε, σημαντικοί προβλεπτικοί παράγοντες ήταν ο όγκος πλακούντας (z-PV), το βάρος της μητέρας και το z-meanPI ( $AUC = 0.8766$ ,  $R^2 = 0.2694$ ,  $p < 0.001$ ). Το συνδυαστικό μοντέλο είχε οριακά καλύτερη απόδοση συγκριτικά με το z-PV ως μεμονωμένη παράμετρος (Εικόνα 3, Πίνακας 3).

- **FGR με διαταραχές των Doppler**

Το z-PV ήταν μικρότερο στις FGR-AD κυήσεις συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ( $p < 0.001$ , Πίνακας 1). Επιπλέον, το z-PV είχε σημαντική προβλεπτική αξία για την ανίχνευση των FGR-AD κυήσεων ( $OR = 0.0950245$ ,  $R^2 = 0.3681$ ,  $AUC = 0.9472$   $p < 0.001$ ). Η ανάλυση πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης έδειξε ότι το z-PV, το βάρος της μητέρας και οι παράμετροι z-meanPI και  $\log_{10}$  MoM  $\beta$ -hCG είχαν πολύ καλή προβλεπτική ικανότητα ( $AUC = 0.9738$ ,  $R^2 = 0.4976$ ,  $p < 0.001$ ). Το συνδυαστικό μοντέλο είχε οριακά καλύτερη απόδοση συγκριτικά με το z-PV ως μεμονωμένη παράμετρος (Εικόνα 3, Πίνακας 3).

**Πίνακας 3.** Προβλεπτικά μοντέλα για τις 4 κατηγορίες κυήσεων (FGR, FGR-AD, GH, PE) με βάση το z-PV είτε ως μεμονωμένο δείκτη ή σε συνδυασμό με άλλες παραμέτρους.

| Prediction Models                                                               | Detection Rate % |       |        | AUC    |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------|--------|--------|
|                                                                                 | 3%FPR            | 5%FPR | 10%FPR |        |
| FGR                                                                             |                  |       |        |        |
| z-PV                                                                            | 17.14            | 40    | 45.7   | 0.8396 |
| z-PV, maternal weight, z-meanPI                                                 | 21.8             | 43.7  | 62.5   | 0.8766 |
| FGR - AD                                                                        |                  |       |        |        |
| z-PV                                                                            | 11               | 77.8  | 88.8   | 0.9472 |
| z-PV, maternal weight, z-meanPI, log <sub>10</sub> MoM b-HCG                    | 71.4             | 85.7  | 86     | 0.9738 |
| GH                                                                              |                  |       |        |        |
| z-PV                                                                            | 13               | 20    | 20     | 0.7640 |
| z-PV, maternal weight, log <sub>10</sub> MoMPAPP-A, log <sub>10</sub> MoM b-HCG | 33               | 40    | 53     | 0.8743 |
| PE                                                                              |                  |       |        |        |
| z-PV                                                                            | 8.3              | 16.6  | 25     | 0.8312 |
| z-PV, maternal weight, z-meanPI                                                 | 25               | 33.3  | 75     | 0.9194 |

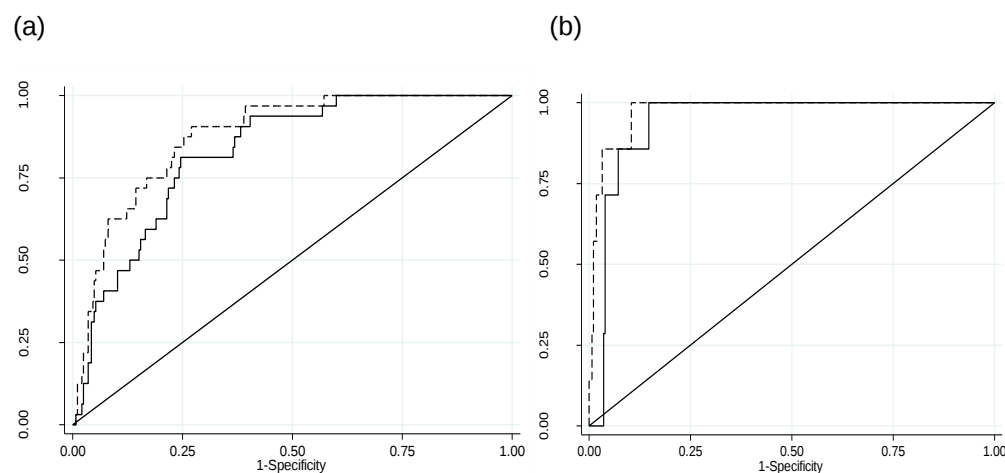
- **Υπέρταση κύησης (GH)**

Το z-PV ήταν μικρότερο στις GH κυήσεις συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ( $p < 0.001$ , Πίνακας 1) και είχε προβλεπτική ικανότητα ( $OR = 0.4038118$ ,  $R^2 = 0.1118$ ,  $AUC = 0.7640$ ,  $p < 0.001$ ). Η ανάλυση πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης έδειξε ότι το z-PV, το βάρος της μητέρας, και τα επίπεδα των βιοχημικών παραμέτρων ( $\log_{10}$  MoM PAPP-A και  $\log_{10}$  MoM  $\beta$ -hCG) ήταν σημαντικοί προβλεπτικοί παράγοντες για την εκδήλωση υπέρτασης της κύησης ( $AUC = 0.8743$ ,  $R^2 = 0.2883$ ,  $p < 0.001$ ) και ο συνδυασμός τους είχε καλύτερη απόδοση συγκριτικά με το z-PV ως μεμονωμένη παράμετρος (Εικόνα 3, Πίνακας 3).

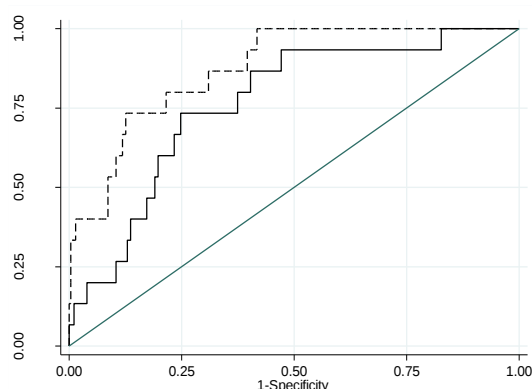
- **Προεκλαμψία (PE)**

Το z-PV ήταν μικρότερο στις PE κυήσεις συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ( $p < 0.001$ , Πίνακας 1) και είχε προβλεπτική ικανότητα ( $OR = 0.3276286$ ,  $R^2 = 0.1443$ ,  $AUC = 0.8312$ ,  $p < 0.001$ ). Η ανάλυση πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης έδειξε ότι το z-PV, το βάρος της μητέρας και το z-meanPI ήταν σημαντικοί προβλεπτικοί παράγοντες για τις PE κυήσεις ( $AUC = 0.9194$ ,  $R^2 = 0.3216$ ,  $p < 0.001$ ) και ο συνδυασμός τους είχε καλύτερη απόδοση συγκριτικά με το z-PV ως μεμονωμένη παράμετρος (Εικόνα 3, Πίνακας 3).

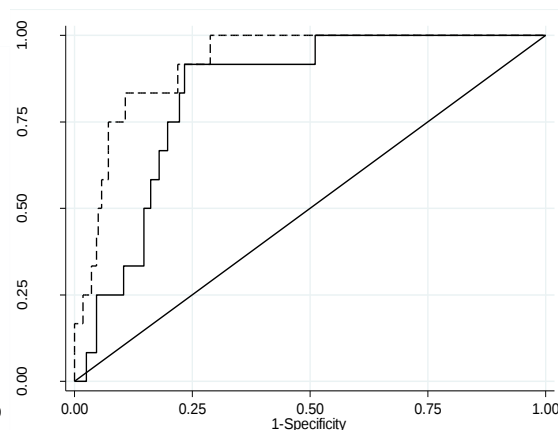
**Εικόνα 3.** Καμπύλες ROC για τα προβλεπτικά μοντέλα για: (a) FGR, (b) FGR-AD, (c) GH, (d) PE. Η συνεχής γραμμή αναφέρεται στο z-PV ενώ η διακεκομμένη γραμμή αναφέρεται στα συνδυαστικά μοντέλα για κάθε κατηγορία.



(c)



(d)



## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σε αυτό το τμήμα της μελέτης, δημιουργήθηκαν καμπύλες αναφοράς για τον όγκο του πλακούντα στις 11-14 εβδομάδες κύησης αναδεικνύοντας μία εκθετική σχέση μεταξύ πλακουντιακού όγκου και CRL. Επίσης η διακύμανση (standard deviation) του όγκου του πλακούντα αυξάνεται με το CRL όπως παρατηρείται και για άλλες παραμέτρους της κύησης. Τα ευρήματα αυτά είναι σε συμφωνία με δύο προγενέστερες μελέτες που παρουσίασαν παρόμοια διαγράμματα [Placencia et al, 2011; Meengeonthong et al, 2017]. Τα διαγράμματα αυτά είναι η απαραίτητη βάση και προϋπόθεση για την εισαγωγή της μέτρησης του όγκου του πλακούντα στην κλινική πράξη.

Επιπρόσθετα, η μελέτη αυτή εξέτασε την πιθανή συσχέτιση του όγκου του πλακούντα με μητρικά χαρακτηριστικά καθώς και βιοχημικές και βιοφυσικές παραμέτρους της εμβρυϊκής ανάπτυξης που επίσης εξετάζονται το πρώτο τρίμηνο ως μέρος ενός αναλυτικού υπερχογράφηματος. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν υποστηρίζουν ότι υπάρχει μία δυνατή συσχέτιση μεταξύ του όγκου του πλακούντα (z-PV) και των επιπέδων της ορμόνης PAPP-A καθώς και με το βάρος γέννησης. Η μελέτη των Placencia et al (2011) αναφέρει τα ίδια αποτελέσματα καταδεικνύοντας μία άμεση συσχέτιση μεταξύ του όγκου του πλακούντα με το βιοχημικό του προφίλ όπως αυτό αποτυπώνεται στα επίπεδα της ορμόνης PAPP-A στη μητρική κυκλοφορία. Είναι γνωστό ότι η ορμόνη PAPP-A εκφράζει τη λειτουργία του πλακούντα και έχει παρατηρηθεί ότι σε κυήσεις με έμβρυα με φυσιολογικό

καρυότυπο, τα μειωμένα επίπεδα PAPP-A το πρώτο τρίμηνο συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για επιπλοκές της κύησης που θεωρούνται πλακουντιακής αιτιολογίας όπως η προεκλαμψία και η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης [Akolekar et al, 2011; Dane et al, 2013]. Από τις υπόλοιπες παραμέτρους που μελετήθηκαν, ο όγκος του πλακούντα φαίνεται να σχετίζεται με το ύψος της μητέρας και το CRL του εμβρύου.

Ταυτοχρόνα, η ανάλυση των αποτελεσμάτων μας έδειξε ότι ο όγκος του πλακούντα δε φαίνεται να σχετίζεται με το δείκτη παλμικότητας στις μητριάιες αρτηρίες ή τα επίπεδα της β-hCG στη μητρική κυκλοφορία. Υπάρχουν πλέον ισχυρά δεδομένα στη βιβλιογραφία που υποστηρίζουν ότι η ροή στις μητριάιες αρτηρίες ήδη από το πρώτο τρίμηνο αποτυπώνει τη διάχυση στη μήτρο-πλακουντιακή μονάδα και έχει ήδη από αυτό το στάδιο της κύησης προβλεπτική αξία για μία σειρά επιπλοκών όπως ο περιορισμός της εμβρυικής ανάπτυξης και η προεκλαμψία [Andrietti et al, 2017]. Παρομοίως με τα δικά μας ευρήματα, οι Yigiter et al (2011) παρατήρησαν μόνο μία ασθενή συσχέτιση μεταξύ του PI των μητριάιων αρτηριών και του όγκου του πλακούντα ή οποία δεν παρέμεινε όταν έγινε ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης. Ενδιαφέρον είναι ότι σύμφωνα με τα στοιχεία που παρουσιάστηκαν στην παρούσα διατριβή, ο όγκος του εμβρύου το πρώτο τρίμηνο επίσης δε σχετίζεται με το δείκτη παλμικότητας στις μητριάιες αρτηρίες.

Τα δεδομένα της μελέτης αυτής επίσης δείχνουν ότι ο όγκος του πλακούντα ήταν σημαντικά μειωμένος και στις τέσσερις κατηγορίες κυήσεων με επιπλοκές της κύησης που εξετάσαμε. Επίσης, εξετάσαμε την πιθανή προβλεπτική αξία που μπορεί να έχει η μέτρηση του πλακουντιακού όγκου για τις συγκεκριμένες επιπλοκές. Ο όγκος του πλακούντα φαίνεται να είναι προβλεπτικός παράγοντας για όλες τις κατηγορίες αλλά ισχυρότερη προβλεπτική ικανότητα έχει για τις κυήσεις με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης σε συνδυασμό με διαταραχές των Doppler. Για ένα ποσοστό 5% ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, με τη μέτρηση του όγκου του πλακούντα το πρώτο τρίμηνο μπορούμε να ανιχνεύσουμε το 77% των κυήσεων που θα εκδηλώσουν ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης με επηρεασμένα Doppler. Επίσης, η προσθήκη και άλλων παραμέτρων αύξησε περαιτέρω την ευαισθησία της πρόβλεψης [Πίνακας 3]. Είναι σημαντικό να

τονίσουμε ότι αυτή είναι η πρώτη μελέτη στη βιβλιογραφία που διαχωρίζει την ομάδα των μικρών εμβρύων σε δύο υπό-ομάδες (με ή χωρίς Doppler διαταραχές) προτού εξετάσει τη συσχέτιση τους με τον όγκο πλακούντα. Η έγκαιρη αναγνώριση των κυήσεων που είναι σε υψηλό κίνδυνο για την εκδήλωση τέτοιων επιπλοκών τροποποιεί το πλάνο παρακολούθησης τους και βελτιώνει την έκβαση. Παρομοίως με την παρούσα μελέτη, οι Plasencia et al (2015) υποστήριξαν ότι ο όγκος του πλακούντα στις 11-14 εβδομάδες κύησης είναι μικρότερος στις κυήσεις που εκδήλωσαν τελικά προεκλαμψία χωρίς όμως να παρουσιάζουν μοντέλο πρόβλεψης βασισμένο σε αυτή τη μέτρηση. Με βάση τα δικά μας δεδομένα, ο όγκος πλακούντα έχει μέτρια προβλεπτική ικανότητα για τις κυήσεις με προεκλαμψία ή υπέρταση της κύησης ως μεμονωμένος δείκτης. Η προσθήκη και άλλων παραμέτρων οδήγησε σε προβλεπτικά μοντέλα με μεγαλύτερη ευαισθησία.

Περιορισμένος είναι ο αριθμός των μελετών στη βιβλιογραφία που εξετάζουν τη συσχέτιση της μέτρησης του πλακούντα το πρώτο τρίμηνο με επιπλοκές της κύησης. Μία πρόσφατη μελέτη που εξέτασε την αξία της μέτρησης του όγκου του πλακούντα στο πρώτο τρίμηνο στην πρόβλεψη του FGR σε ένα δείγμα 1000 κυήσεων, έδειξε ότι η μέτρηση αυτή είναι σημαντικά ελλειπτική στις FGR κυήσεις και επίσης παρουσίασαν ένα προβλεπτικό μοντέλο με βάση τον όγκο πλακούντα, μητρικά χαρακτηριστικά και το PI των μητριάων αρτηριών το οποίο όμως δεν είχε την απόδοση που απαιτείται ώστε να εισαχθεί στην κλινική πράξη [Gonzalez-Gonzalez et al, 2017]. Προγενέστερες μελέτες επίσης παρουσίασαν τη συσχέτιση του πλακουντιακού όγκου με διαταραχές της εμβρυικής ανάπτυξης [Plasencia et al, 2011; Hafner et al; 2006] ενώ υπάρχουν και μελέτες που δεν υποστηρίζουν μία τέτοια συσχέτιση [Hoormann et al, 2014]. Παρόμοια ετερογένεια παρατηρείται και στις μελέτες που εξέτασαν την πιθανή συμβολή της μέτρησης του μεγέθους και του όγκου του πλακούντα στην πρόβλεψη της προεκλαμψίας [Effendi et al, 2014; Rizzo et al, 2008].

## 5. ΑΝΤΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗ ΣΤΙΣ 11-14 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΚΥΗΣΗΣ ΣΕ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ ΚΑΙ IUGR

Σε αυτό το στάδιο της μελέτης εξετάσαμε πως μεταβάλλονται τα επίπεδα αντιπονεκτίνης στη μητρική κυκλοφορία στις 11-14 εβδομάδες κύησης σε κυήσεις που εκδήλωσαν επιπλοκές της κύησης όπως η προεκλαμψία και η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης.

### multiples of the median (MoM)

Η σχέση μεταξύ αντιπονεκτίνης και χαρακτηριστικών της κύησης και της μητέρας στην ομάδα ελέγχου περιγράφεται από την σχέση

Αντιπονεκτίνη =  $23.84233 - 0.1356612 \times \text{βάρος μητέρας}$

$R^2 = 0.0618$ ,  $p = 0.0772$

Δηλαδή η αντιπονεκτίνη είχε μια αντιστρόφως ανάλογη σχέση με το βάρος της μητέρας. Με βάση αυτή την εξίσωση δημιουργήσαμε MoM Adiponectin(momA)

### Συσχέτιση με άλλες παραμέτρους

Η αντιπονεκτίνη δε φαίνεται να σχετίζεται με άλλες παραμέτρους. Η ανάλυση συσχέτισης περιγράφεται αναλυτικά στον πίνακα.

| MoM-A                        |                         |         |
|------------------------------|-------------------------|---------|
| Μεταβλητή                    | correlation coefficient | p value |
| d-CRL                        | -0.04                   | 0.66    |
| d-NT                         | -0.04                   | 0.68    |
| d-FHR                        | 0.16                    | 0.11    |
| log <sub>10</sub> MoM PAPP-A | 0.02                    | 0.79    |
| log <sub>10</sub> MoM b-HCG  | 0.15                    | 0.12    |
| z-BW                         | -0.01                   | 0.9     |

|          |      |      |
|----------|------|------|
| z-meanPI | 0.03 | 0.74 |
|----------|------|------|

### **Πρόβλεψη IUGR**

Η μέση τιμή MoM-A στην ομάδα κυήσεων με IUGR (0.9871) δεν ήταν σημαντικά διαφορετική από την ομάδα ελέγχου (0.9997)( $p=0.897$ ). Το MoM-A σαν μοναδική ανεξάρτητη μεταβλητή δεν ήταν προβλεπτικό για το IUGR ( $p=0.874$ ).

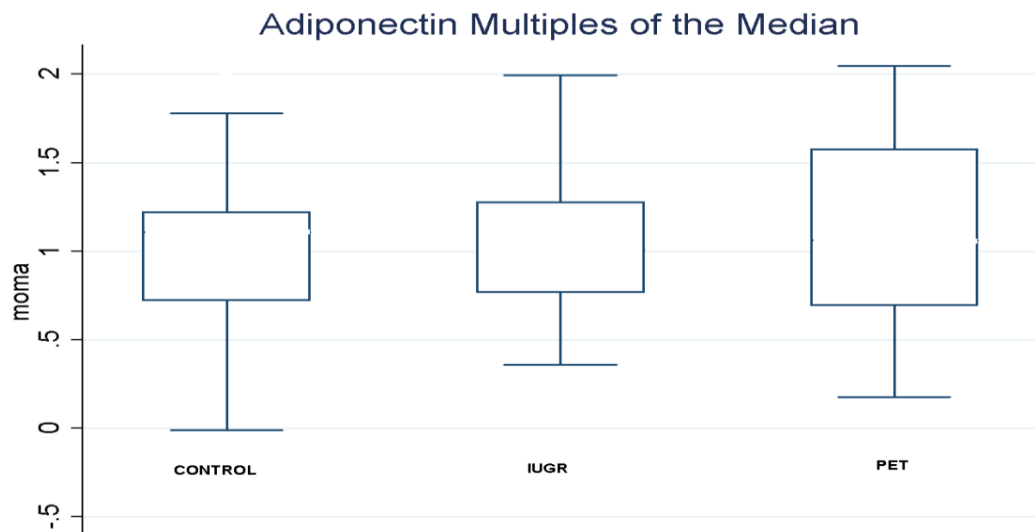
### **Πρόβλεψη προεκλαμψίας (PE)**

Η μέση τιμή MoM-A στην προεκλαμψία (1.13) δεν ήταν σημαντικά διαφορετική από την ομάδα ελέγχου (1.13) ( $p=0.36$ ). Το MoM-A σαν μοναδική ανεξάρτητη μεταβλητή δεν ήταν προβλεπτικό για την προεκλαμψία ( $p=0.256$ ).

### **Κατανομή αντιπονεκτίνης**

Η κατανομή της αντιπονεκτίνης στα 3 υπό μελέτη group φαίνεται στον πίνακα και το γράφημα που ακολουθούν.

| ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ [μέση τιμή (SD)] | PE (N=12)   | IUGR (N=23) | CONTROL (N=62) |
|-----------------------------|-------------|-------------|----------------|
| Αντιπονεκτίνη (ng/ml)       | 14,45(7,28) | 15,9(7,32)  | 14,86(6,43)    |
| MoMs-A                      | 1,13(0,57)  | 0,98(0,47)  | 0,99(0,47)     |



## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σε αυτό το τμήμα της μέλετης, εξετάσαμε τα επίπεδα αντιπονεκτίνης στη μητρική κυκλοφορία κατά τις 11-14 εβδομάδες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μέλετης μας, η αντιπονεκτίνη είχε μια αντιστρόφως ανάλογη σχέση με το βάρος της μητέρας ενώ δε φαίνεται να σχετίζεται με τα άλλα δημογραφικά χαρακτηριστικά καθώς και τις βιοφυσικές/βιοχημικές παραμέτρους πρώτου τριμήνου που εξετάσαμε.

Η αντιπονεκτίνη είναι μία πρωτεΐνη η οποία παράγεται σχεδόν αποκλειστικά από το λιπώδη ιστό και φαίνεται να συμμετέχει σε αρκετές βιολογικές διεργασίες όπως η ενεργοποίηση της πρόσληψης γλυκόζης από τους σκελετικούς μύες και η μείωση της παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ μέσω του μονοπατιού AMP-πρωτεϊνική κινάση. Επιπλέον, πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η αντιπονεκτίνη έχει αντι-φλεγμονώδη και αντί-αθηρωματική δράση [Miehle et al, 2012]. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι χαμηλά επίπεδα αντιπονεκτίνης στον ορό συσχετίζονται με αντίσταση στην ινσουλίνη και παρατηρούνται συχνότερα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, παχυσαρκία, υπέρταση και υπερτροφία αριστερής κοιλίας [Weyer et al, 2001; Hotta et al, 2000]. Επίσης, σημαντικό είναι ότι τα επίπεδα της αντιπονεκτίνης έχουν αρνητική συσχέτιση με τη μάζα του λιπώδη ιστού

οπότε η αύξηση του λίπους οδηγεί στη μείωση της παραγωγής της αντιπονεκτίνης ακόμα και χωρίς να συνυπάρχει παχυσαρκία [Catalano et al, 2006].

Σύμφωνα με τα στοιχεία της μελέτης αυτής, τα επίπεδα αντιπονεκτίνης στο μητρικό ορό δε διαφέρουν σημαντικά στις κυήσεις με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης. Στατιστικά σημαντική μεταβολή δεν παρατηρήθηκε ούτε στην ομάδα κυήσεων που εκδήλωσαν προεκλαμψία. Στη βιβλιογραφία, είναι περιορισμένος ο αριθμός των εργασιών που εξετάζουν τα επίπεδα της αντιπονεκτίνης σε κυήσεις με προεκλαμψία σε αντίθεση με την έρευνα που έχει πραγματοποιηθεί στις κυήσεις με σακχαρώδη διαβήτη. Στην ίδια γραμμή με τα δικά μας αποτελέσματα, οι Haugen et al (2006) βρήκαν ότι δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην mRNA έκφραση της αντιπονεκτίνης στο λιπώδη ιστό μεταξύ γυναικών με προεκλαμψία και γυναικών με ανεπίπλεκτες κυήσεις. Επιπλέον, μία μελέτη που εξέτασε τη συγκέντρωση της αντιπονεκτίνης στο μητρικό ορό κατά το τρίτο τρίμηνο κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχουν διαφορές μεταξύ των κυήσεων με προεκλαμψία και των κυήσεων με φυσιολογική αρτηριακή πίεση [Dalamataga et al, 2011]. Αντιθέτως, υπάρχουν μελέτες οι οποίες αφορούν το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο και αναφέρουν μία σημαντική αύξηση κατά 30-87% στη συγκέντρωση αντιπονεκτίνης στην κυκλοφορία στην ομάδα κυήσεων με προεκλαμψία [Kajantie et al, 2005; Lappas et al, 2005].

Ακόμα μικρότερος είναι ο αριθμός των μελετών που εξετάζουν την πιθανή προβλεπτική αξία της αντιπονεκτίνης στο πρώτο τρίμηνο και παρουσιάζουν αντιφατικά αποτελέσματα. Οι Nanda et al (2011) μέτρησαν τη συγκέντρωση της αντιπονεκτίνης στη μητρική κυκλοφορία κατά τις 11-13 εβδομάδες κύησης σε 90 κυήσεις στις οποίες αργότερα εκδηλώθηκε προεκλαμψία (30 περιστατικά με πρώιμη προεκλαμψία όπου ο τοκετός πραγματοποιήθηκε πριν τις 34 εβδομάδες κύησης) και σε 300 φυσιολογικές κυήσεις. Η συγκέντρωση της αντιπονεκτίνης στον ορό της μητέρας φαίνεται να επηρεάζεται από την ηλικία και το βάρος της μητέρας, την εθνικότητα και το κάπνισμα. Συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν αυξημένα επίπεδα αντιπονεκτίνης μόνο στην ομάδα των κυήσεων με πρώιμη προεκλαμψία. Η προσθήκη των τιμών της αντιπονεκτίνης δε φαίνεται να βελτιώνει την ευαισθησία πρόβλεψης της προεκλαμψίας που βασίζεται στα

επίπεδα PAPP-A, στο δείκτη παλμικότητας στις μητριάιες αρτηρίες και σε μητρικούς παράγοντες [Nanda et al, 2011].

Ακόμα μικρότερος είναι ο αριθμός των δημοσιευμένων εργασιών που εξετάζουν τα επίπεδα της αντιπονεκτίνης σε κυήσεις με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης. Η υπόθεση ότι η αντιπονεκτίνη ενδέχεται να συμμετέχει στην εμβρυική ανάπτυξη βασίζεται στο ότι ενισχύει την ευαισθησία στην ινσουλίνη η οποία με τη σειρά της ενισχύει την ανάπτυξη του εμβρύου [Briana et al, 2010]. Παρομοίως με την παρούσα μελέτη, στο πρώτο τρίμηνο, οι Nanda et al (2011) εξέτασαν τα επίπεδα αντιπονεκτίνης σε 50 κυήσεις στις οποίες μετέπειτα εκδηλώθηκε ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης και τα συνέκριναν με τα αντίστοιχα επίπεδα σε 300 κυήσεις με νεογνά με φυσιολογικό βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης. Κάθε απόλυτη τιμή που προέκυψε μετατράπηκε σε MoM αφού έγινε προσαρμογή για μία σειρά μητρικών χαρακτηριστικών όπως η ηλικία της μητέρας, το βάρος, το κάπνισμα και η εθνικότητα [Nanda et al, 2011]. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα που προέκυψαν, τα επίπεδα αντιπονεκτίνης δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων που μελετήθηκαν καθιστώντας απίθανο το γεγονός η αντιπονεκτίνη να αποτελεί χρήσιμη βιοχημική παράμετρο για την πρόβλεψη της γέννησης χαμηλού βάρους νεογνού [Nanda et al, 2011].

## 6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol.* 2002;99(1):159-67.
2. ACOG; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122:1122-31
3. Akolekar R, Zaragoza E, Poon LC, Pepes S, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(6):732-9.
4. Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD007529.
5. Andrietti S, Carlucci S, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Repeat measurements of uterine artery pulsatility index, mean arterial pressure and serum placental growth factor at 12, 22 and 32 weeks in the prediction of preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Jan 12.
6. Antsaklis A, Anastasakis E, Komita O, Theodora M, Hiridis P, Daskalakis G. First trimester 3D volumetry. Association of the gestational volumes with the birth weight. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(8):1055-9.
7. Aviram R, Shpan DK, Markovitch O, Fishman A, Tepper R. Three-dimensional first trimester fetal volumetry: comparison with crown rump length. *Early Hum Dev.* 2004;80(1):1-5.
8. Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(2):124-7.
9. Blaas HG, Eik-Nes SH, Berg S, Torp H. In-vivo three-dimensional ultrasound reconstructions of embryos and early fetuses. *Lancet.* 1998;352(9135):1182-6
10. Blaas HG, Taipale P, Torp H, Eik-Nes SH. Three-dimensional ultrasound volume calculations of human embryos and young fetuses: a study on the volumetry of compound structures and its reproducibility. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(6):640-6.
11. Briana DD, Malamitsi-Puchner A. The role of adipocytokines in fetal growth. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1205:82-7.

12. Bujold E, Effendi M, Girard M, Gouin K, Forest JC, Couturier B, Giguère Y. Reproducibility of first trimester three-dimensional placental measurements in the evaluation of early placental insufficiency. *J ObstetGynaecol Can.*2009;31(12):1144-8
13. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguère Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116(2 Pt 1):402-14.
14. Catalano PM, Hoegh M, Minium J, Huston-Presley L, Bernard S, Kalhan S, Hauguel-De Mouzon S. Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism. *Diabetologia.* 2006;49(7):1677-85.
15. Chen J, Tan B, Karteris E, Zervou S, Digby J, Hillhouse EW, Vatish M, Randeve HS. Secretion of adiponectin by human placenta: differential modulation of adiponectin and its receptors by cytokines. *Diabetologia.* 2006;49(6):1292-302.
16. Clemmons DR. Role of insulin-like growth factor binding proteins in controlling IGF actions. *Mol Cell Endocrinol.* 1998;140(1-2):19-24.
17. Cosmi E, Ambrosini G, D'Antona D, Saccardi C, Mari G. Doppler, cardiotocography, and biophysical profile changes in growth-restricted fetuses. *Obstet Gynecol.* 2005;106(6):1240-5.
18. Crovetto F, Crispi F, Scazzocchio E, Mercade I, Meler E, Figueras F, Gratacos E. First-trimester screening for early and late small-for-gestational-age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(1):34-40.
19. Cruz-Lemini M, Crispi F, Van Mieghem T, Pedraza D, Cruz-Martínez R, Acosta-Rojas R, Figueras F, Parra-Cordero M, Deprest J, Gratacós E. Risk of perinatal death in early-onset intrauterine growth restriction according to gestational age and cardiovascular Doppler indices: a multicenter study. *Fetal DiagnTher.*2012;32(1-2):116-22.
20. Cseh K, Baranyi E, Melczer Z, Kaszás E, Palik E, Winkler G. Plasma adiponectin and pregnancy-induced insulin resistance. *Diabetes Care.* 2004;27(1):274-5.
21. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Giordano D, Di Benedetto A, Jasonni VM. Plasma adiponectin concentration in early pregnancy and subsequent risk of hypertensive disorders.*ObstetGynecol.*2005;106(2):340-4.
22. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Giordano D, De Vivo A, Nicocia G, Di Benedetto A. Adiponectin and insulin resistance in early- and late-onset pre-eclampsia. *BJOG.* 2006;113(11):1264-9.

23. Dalamaga M, Srinivas SK, Elovitz MA, Chamberland J, Mantzoros CS. Serum adiponectin and leptin in relation to risk for preeclampsia: results from a large case-control study. *Metabolism*.2011;60(11):1539-44.
24. Dane B, Dane C, Batmaz G, Ates S, Dansuk R. First trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A is a predictive factor for early preterm delivery in normotensive pregnancies. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(6):592-5.
25. Demicheva E, Crispi F. Long-term follow-up of intrauterine growth restriction: cardiovascular disorders. *FetalDiagnTher*. 2014;36(2):143-53.
26. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009;33:130-7.
27. Effendi M, Demers S, Giguère Y, Forest JC, Brassard N, Girard M, Gouin K, Bujold E. Association between first-trimester placental volume and birth weight. *Placenta*.2014;35(2):99-102
28. Eixarch E, Meler E, Iraola A, Illa M, Crispi F, Hernandez-Andrade E, Gratacos E, Figueras F. Neurodevelopmental outcome in 2-year-old infants who were small-for-gestational age term fetuses with cerebral blood flow redistribution. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 ;32(7):894-9.
29. Fajardo-Expósito MA, Hervías B, González FB, Melero-Jiménez V, Quintero-Prado R, Facio-Fernández MC, Bartha JL. First trimester fetal head and trunk volume predict growth disturbance in twin pregnancy. *Prenat Diagn*. 2011;31(6):543-7.
30. Falcon O, Peralta CF, Cavoretto P, Faiola S, Nicolaides KH. Fetal trunk and head volume measured by three-dimensional ultrasound at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in chromosomally normal pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;26(3):263-6.
31. Falcon O, Peralta CF, Cavoretto P, Auer M, Nicolaides KH. Fetal trunk and head volume in chromosomally abnormal fetuses at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;26(5):517-20.
32. Farina A. Systematic review on first trimester three-dimensional placental volumetry predicting small for gestational age infants. *Prenat Diagn*. 2015 Nov 30. [Epub ahead of print]

33. Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2015;36(7):461-70
34. Figueras F, Eixarch E, Gratacos E, Gardosi J. Predictiveness of antenatal umbilical artery Doppler for adverse pregnancy outcome in small-for-gestational-age babies according to customised birthweight centiles: population-based study. *BJOG.* 2008;115(5):590-4.
35. Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):86-98.
36. Forbes K, Westwood M. The IGF axis and placental function. *Horm Res* 2008;69:129–37.
37. Fuglsang J, Skjaerbaek C, Frystyk J, Flyvbjerg A, Ovesen P. A longitudinal study of serum adiponectin during normal pregnancy. *BJOG.* 2006;113(1):110-3.
38. Ghosh GS, Gudmundsson S. Uterine and umbilical artery Doppler are comparable in predicting perinatal outcome of growth-restricted fetuses. *BJOG.* 2009;116(3):424-30.
39. Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S, Dicke JM, Gray DL, Odibo AO. The efficiency of first-trimester serum analytes and maternal characteristics in predicting fetal growth disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(4):412.e1-6.
40. González-González NL, González-Dávila E, González Marrero L, Padrón E, Conde JR, Plasencia W. Value of placental volume and vascular flow indices as predictors of intrauterine growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;212:13-19.
41. Guiot C, Gaglioti P, Oberto M, Piccoli E, Rosato R, Todros T. Is three-dimensional power Doppler ultrasound useful in the assessment of placental perfusion in normal and growth-restricted pregnancies? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(2):171-6.
42. Hafner E, Philipp T, Schuchter K, Dillinger-Paller B, Philipp K, Bauer P. Second-trimester measurements of placental volume by three-dimensional ultrasound to predict small-for-gestational-age infants. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12:97-102.
43. Hafner E, Metzenbauer M, Dillinger-Paller B, Hoefinger D, Schuchter K, Sommer-Wagner H, Philipp K. Correlation of first trimester placental volume and second trimester uterine artery Doppler flow. *Placenta.* 2001;22(8-9):729-34.
44. Hafner E, Metzenbauer M, Höfinger D, Munkel M, Gassner R, Schuchter K, Dillinger-Paller B, Philipp K. Placental growth from the first to the second trimester of

- pregnancy in SGA-foetuses and pre-eclamptic pregnancies compared to normal foetuses. *Placenta*. 2003;24(4):336-42.
45. Hafner E, Metzenbauer M, Höfinger D, Stonek F, Schuchter K, Waldhör T, Philipp K. Comparison between three-dimensional placental volume at 12 weeks and uterine artery impedance/notching at 22 weeks in screening for pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia and fetal growth restriction in a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;27:652-7.
  46. Hata T, Tanaka H, Noguchi J, Hata K. Three-dimensional ultrasound evaluation of the placenta. *Placenta*. 2011;32:105-15
  47. Haugen F, Ranheim T, Harsem NK, Lips E, Staff AC, Drevon CA. Increased plasma levels of adipokines in preeclampsia: relationship to placenta and adipose tissue gene expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;290(2):E326-33.
  48. Hoogland HJ, de Haan J, Martin CB Jr. Placental size during early pregnancy and fetal outcome: a preliminary report of a sequential ultrasonographic study. *Am J Obstet Gynecol*. 1980;138:441-3.
  49. Hoopmann M, Schermuly S, Abele H, Zubke W, Kagan KO. First trimester pregnancy volumes and subsequent small for gestational age fetuses. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(1):41-6.
  50. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(6):1595-9.
  51. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, Fu Y, Motone M, Yamamoto K, Matsuo A, Ohashi K, Kihara S, Funahashi T, Rakugi H, Matsuzawa Y, Ogihara T. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension*. 2004;43(6):1318-23.
  52. Kagan KO, Wright D, Spencer K, Molina FS, Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31:493-502

53. Kamoda T, Saitoh H, Saito M, Sugiura M, Matsui A. Serum adiponectin concentrations in newborn infants in early postnatal life. *Pediatr Res.*2004;56(5):690-3.
54. Kajantie E, Kaaja R, Ylikorkala O, Andersson S, Laivuori H. Adiponectin concentrations in maternal serum: elevated in preeclampsia but unrelated to insulin sensitivity. *J SocGynecolInvestig.* 2005;12(6):433-9.
55. Karagiannis G, Akolekar R, Sarquis R, Wright D, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestation neonates from biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Fetal DiagnTher.* 2011;29:148-54.
56. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan TW, Silver R, Pergament E, Platt LD, Filkins K, Johnson A, Mahoney M, Hogge WA, Wilson RD, Mohide P, Hershey D, Wapner R; First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening (BUN) Study Group. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 ;191(4):1452-8.
57. Kyriakakou M, Malamitsi-Puchner A, Militsi H, Boutsikou T, Margeli A, Hassiakos D, Kanaka-Gantenbein C, Papassotiriou I, Mastorakos G. Leptin and adiponectin concentrations in intrauterine growth restricted and appropriate for gestational age fetuses, neonates, and their mothers. *Eur J Endocrinol.*2008;158(3):343-8.
58. Lappas M, Yee K, Permezel M, Rice GE. Release and regulation of leptin, resistin and adiponectin from human placenta, fetal membranes, and maternal adipose tissue and skeletal muscle from normal and gestational diabetes mellitus-complicated pregnancies. *J Endocrinol.* 2005;186(3):457-65.
59. Law LW, Leung TY, Sahota DS, Chan LW, Fung TY, Lau TK. Which ultrasound or biochemical markers are independent predictors of small-for-gestational age? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(3):283-7.
60. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hays LG, Yates JR 3rd, Conover CA. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(6):3149-53.
61. Leung TY, Sahota DS, Chan LW, Law LW, Fung TY, Leung TN, et al. Prediction of birth weight by fetal crown–rump length and maternal serum levels of pregnancy-

- associated plasma protein-A in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:10–4.
62. Levine TA, Grunau RE, McAuliffe FM, Pinnamaneni R, Foran A, Alderdice FA. Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: a systematic review. *Pediatrics.* 2015;135(1):126-41.
  63. Lindqvist PG, Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(3):258-64.
  64. Martins WP, Ferriani RA, Nastri CO, Filho FM. First trimester fetal volume and crown-rump length: comparison between singletons and twins conceived by in vitro fertilization. *Ultrasound Med Biol.* 2008;34(9):1360-4.
  65. Martins WP, Nastri CO, Barra DA, Navarro PA, Mauad Filho F, Ferriani RA. Fetal volume and crown-rump length from 7 to 10 weeks of gestational age in singletons and twins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;145(1):32-5.
  66. Matsubara M, Katayose S, Maruoka S. Decreased plasma adiponectin concentrations in nondiabetic women with elevated homeostasis model assessment ratios. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(3):343-50.
  67. Meengeonthong D, Luewan S, Sirichotiyakul S, Tongsong T. Reference ranges of placental volume measured by virtual organ computer-aided analysis between 10 and 14 weeks of gestation. *J Clin Ultrasound.* 2017;45(4):185-191.
  68. Metzenbauer M, Hafner E, Hoefinger D, Schuchter K, Philipp K. [Associations between birth weight and placental volume in the first trimester]. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2002;206(4):138-41.
  69. Metzenbauer M, Hafner E, Schuchter K, Philipp K. First-trimester placental volume as a marker for chromosomal anomalies: preliminary results from an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19:240-2.
  70. Miehle K, Stepan H, Fasshauer M. Leptin, adiponectin and other adipokines in gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76(1):2-11
  71. Mook-Kanamori DO, Steegers EA, Eilers PH, Raat H, Hofman A, Jaddoe VW. Risk factors and outcomes associated with first-trimester fetal growth restriction. *JAMA.* 2010;303:527-34

72. Moran MC, Mulcahy C, Zombori G, Ryan J, Downey P, McAuliffe FM. Placental volume, vasculature and calcification in pregnancies complicated by pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;195:12-7.
73. Morris RK, Selman TJ, Verma M, Robson SC, Kleijnen J, Khan KS. Systematic review and meta-analysis of the test accuracy of ductus venosus Doppler to predict compromise of fetal/neonatal wellbeing in high risk pregnancies with placental insufficiency. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;152(1):3-12.
74. Nanda S, Akolekar R, Sodre D, Vaikousi E, Nicolaides KH. Maternal serum adiponectin at 11-13 weeks of gestation in pregnancies delivering small for gestation neonates. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(4):274-9.
75. NICE Guidelines (CG107). Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. Last updated January 2011.
76. Nicolaides KH. Turning the pyramid of prenatal care. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(3):183-96.
77. Odeh M, Ophir E, Maximovsky O, Grinin V, Bornstein J. Placental volume and three-dimensional power Doppler analysis in prediction of pre-eclampsia and small for gestational age between Week 11 and 13 weeks and 6 days of gestation. *Prenat Diagn.* 2011;31(4):367-71.
78. Odibo AO, Goetzinger KR, Huster KM, Christiansen JK, Odibo L, Tuuli MG. Placental volume and vascular flow assessed by 3D power Doppler and adverse pregnancy outcomes. *Placenta.* 2011;32(3):230-4.
79. Ogge G, Chaiworapongsa T, Romero R, Hussein Y, Kusanovic JP, Yeo L, Kim CJ, Hassan SS. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia. *J Perinat Med.* 2011;39(6):641-52.
80. Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Meler E, Munmany M, Gratacos E. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(2):191-5.
81. Pardo IM, Geloneze B, Tambascia MA, Barros-Filho AA. Hyperadiponectinemia in newborns: relationship with leptin levels and birth weight. *Obes Res.* 2004;12(3):521-4.
82. Pardo J, Peled Y, Yogev Y, Melamed N, Ben-Haroush A. Association of crown–rump length at 11 to 14 weeks’ gestation and risk of a large-for-gestational-age neonate. *J Ultrasound Med.* 2010;29:1315–9.

83. Papastefanou I, Souka AP, Pilalis A, Eleftheriades M, Michalitsi V, Kassanos D. First trimester prediction of small- and large-for-gestation neonates by an integrated model incorporating ultrasound parameters, biochemical indices and maternal characteristics. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91(1):104-11.
84. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29:135-40
85. Plasencia W, Akolekar R, Dagklis T, Veduta A, Nicolaides KH. Placental volume at 11-13 weeks' gestation in the prediction of birth weight percentile. *Fetal Diagn Ther*. 2011;30(1):23-8.
86. Plasencia W, González-Dávila E, González Lorenzo A, Armas-González M, Padrón E, González-González NL. First trimester placental volume and vascular indices in pregnancies complicated by preeclampsia. *Prenat Diagn*. 2015;35(12):1247-54.
87. Poon LC, Karagiannis G, Staboulidou I, Shafiei A, Nicolaides KH. Reference range of birth weight with gestation and first-trimester prediction of small-for-gestation neonates. *Prenat Diagn*. 2011;31(1):58-65
88. Poon LC, Syngelaki A, Akolekar R, Lai J, Nicolaides KH. Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11-13 weeks. *Fetal Diagn Ther*. 2013;33:16-27
89. Poon LC, Nicolaides KH. First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia. *Prenat Diagn*. 2014;34:618-27
90. Raine-Fenning NJ, Clewes JS, Kendall NR, Bunkheila AK, Campbell BK, Johnson IR. The interobserver reliability and validity of volume calculation from three-dimensional ultrasound datasets in the in vitro setting. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21(3):283-91
91. Richardus JH, Graafmans WC, Verloove-Vanhorick SP, Mackenbach JP; EuroNatal International Audit Panel; EuroNatal Working Group. Differences in perinatal mortality and suboptimal care between 10 European regions: results of an international audit. *BJOG*. 2003;110(2):97-105.
92. Rizzo G, Capponi A, Cavicchioni O, Vendola M, Arduini D. First trimester uterine Doppler and three-dimensional ultrasound placental volume calculation in predicting pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;138:147-51.

93. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet*. 2001;357:53-6.
94. Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, Lau TK, Papageorghiou AT, Raine-Fenning NJ, Stirnemann J, Suresh S, Tabor A, Timor-Tritsch IE, Toi A, Yeo G. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(1):102-13.
95. Savchev S, Figueras F, Cruz-Martinez R, Illa M, Botet F, Gratacos E. Estimated weight centile as a predictor of perinatal outcome in small-for-gestational-age pregnancies with normal fetal and maternal Doppler indices. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;39(3):299-303.
96. Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M, Cruz-Lemini M, Triunfo S, Botet F, Gratacos E. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(2):99-105.
97. Smeets NA, van de Ven J, Oei SG. Inter- and intra-observer variation of fetal volume measurements with three-dimensional ultrasound in the first trimester of pregnancy. *J Perinat Med*. 2011;39(5):539-43.
98. Smeets NA, Prudon M, Winkens B, Oei SG. Fetal volume measurements with three dimensional ultrasound in the first trimester of pregnancy, related to pregnancy outcome, a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012;12:38.
99. Smeets NA, Winkens B, Prudon M, de Ven Jv, Gondrie VP, van Deursen F, Oei SG. The predictive value of first trimester fetal volume measurements, a prospective cohort study. *Early Hum Dev*. 2013;89(5):321-6.
100. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet*. 1998;352:343-6.
101. Souka AP, Pilalis A, Papastefanou I, Salamalekis G, Kassanos D. Reproducibility study of crown-rump length and biparietal diameter measurements in the first trimester. *Prenat Diagn* 2012b;32:1158-65.
102. Souka AP, Papastefanou I, Pilalis A, Michalitsi V, Kassanos D. Performance of third-trimester ultrasound for prediction of small-for-gestational-age neonates and evaluation of contingency screening policies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;39(5):535-42.

103. Souka AP, Papastefanou I, Pilalis A, Michalitsi V, Panagopoulos P, Kassanos D. Performance of the ultrasound examination in the early and late third trimester for the prediction of birth weight deviations. *Prenat Diagn.* 2013;33(10):915-20.
104. Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I, Tal J, Meiri H. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29:128-34
105. Street ME, Volta C, Ziveri MA, Viani I, Bernasconi S. Markers of insulin sensitivity in placentas and cord serum of intrauterine growth-restricted newborns. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(3):394-9.
106. Tsampalas M, Gridelet V, Berndt S, Foidart JM, Geenen V, Perrier d'Hauterive S. Human chorionic gonadotropin: a hormone with immunological and angiogenic properties. *J Reprod Immunol.* 2010;85(1):93-8.
107. Tul N, Pusenjak S, Osredkar J, Spencer K, Novak-Antolic Z. Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free beta hCG, PAPP-A and inhibin A. *Prenat Diagn.* 2003;23:990–6.
108. Verhaeghe J, van Bree R, Van Herck E. Maternal body size and birth weight: can insulin or adipokines do better? *Metabolism.* 2006;55(3):339-44.
109. vonDadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2003;22(2):143-8.
110. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(5):1930-5.
111. Wolf H, Oosting H, Treffers PE. Second-trimester placental volume measurement by ultrasound: prediction of fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160(1):121-6.
112. Wolf M, Sandler L, Muñoz K, Hsu K, Ecker JL, Thadhani R. First trimester insulin resistance and subsequent preeclampsia: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(4):1563-8.
113. Yigiter AB, Kavak ZN, Durukan B, Isci H, Uzuner A, Uyar E, et al. Placental volume and vascularization flow indices by 3D power Doppler US using VOCAL technique and correlation with IGF-1, free beta-hCG, PAPP-A, and uterine artery Doppler at 11-14 weeks of pregnancy. *J Perinat Med.* 2011;39:137-41.

114. Zhong Y, Zhu F, Ding Y. Serum screening in first trimester to predict pre-eclampsia, small for gestational age and preterm delivery: systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:191.