



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
&
ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΑΘΗΝΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΕΡΕΥΝΑ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ»**

ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

**ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΥΠΕΡΕΜΕΣΗ ΚΥΗΣΗΣ:
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ**

ΠΗΝΕΛΟΠΗ ΙΩΑΝΝΙΔΟΥ

ΙΑΤΡΟΣ

A.M. :20160689

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Δημήτριος Γ.Γουλής : Επιβλέπων
2. Γεώργιος Μαστοράκος
3. Θεμιστοκλής Μίκος

Αθήνα, 2018

Μέλη τριμελούς επιτροπής

Δημήτριος Γ.Γουλής

Αναπληρωτής Καθηγητής Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής, ΑΠΘ

Γεώργιος Μαστοράκος

Καθηγητής Ενδοκρινολογίας, ΕΚΠΑ

Θεμιστοκλής Μίκος

Επίκουρος Καθηγητής, ΑΠΘ

Ευχαριστίες

Πρώτα από όλους, θα ήθελα να ευχαριστήσω και να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στον επιβλέποντα της μεταπτυχιακής εργασίας, Αναπληρωτή Καθηγητή Δημήτριο Γουλή, για την επιστημονική, πνευματική και ηθική υποστήριξη του. Χωρίς την άμεση ανατροφοδότησή και την ανεκτικότητα του, δεν θα ήταν δυνατή η υλοποίηση αυτής της συστηματικής ανασκόπησης.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της εξεταστικής επιτροπής, Καθηγητή Γεώργιο Μαστοράκο, και Επίκουρο Καθηγητή Θεμιστοκλή Μίκο για την επιστημονική υποστήριξη που μου παρείχαν καθ' όλη τη διάρκεια της συγγραφής και το χρόνο που αφιέρωσαν για τη διόρθωση της μελέτης.

Σε μια πράξη αναγνώρισης της συνεισφοράς του στην περάτωση της εργασίας, θα ήθελα να ευχαριστήσω το σύντροφο της ζωής μου Δημήτρη Παπανικολάου για την επιστημονική βοήθεια και την ανιδιοτελή υποστήριξη που μου παρείχε.

Τέλος, σε μια πράξη ευγνωμοσύνης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου για την ηθική στήριξη που μου παρέχουν στη ζωή μου.

Περιεχόμενα

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	9
1. ΥΠΕΡΕΜΕΣΗ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ	10
1.1. Ορισμός	10
1.2. Επιδημιολογία	10
1.3. Παθογένεση	11
1.4. Διάγνωση	12
1.5. Βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπλοκές	14
1.6. Θεραπεία	17
2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΥΠΕΡΕΜΕΣΗ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ	21
2.1. Εισαγωγικά στοιχεία	21
2.2. <i>Helicobacter Pylori</i>	21
2.3. Γενετική προδιάθεση	23
2.4. Ψυχικά νοσήματα	23
2.5. Διατροφικοί παράγοντες – μεταβολισμός	23
2.6. Θήλυ έμβρυο	25
2.7. Πολλαπλή κύηση	25
2.8. Ιστορικό ΥΚ σε προηγούμενη κύηση	25
2.9. Κάπνισμα	25
2.10. Λεπτίνη	25
2.11. Υπερθυρεοειδισμός	26
2.12. Συμπεράσματα	27
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	29
3. ΣΚΟΠΟΣ	30
4. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	31
4.1. Επιλογή μελετών	31
4.2. Στρατηγική αναζήτησης	31
4.3. Αποτελέσματα αναζήτησης	33
4.4. Μελέτες που αποκλείστηκαν	33
5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	35
5.1. Χαρακτηριστικά μελέτης	35
5.2. Χαρακτηριστικά των πληθυσμών	37
5.3. Υπέρμεση κύηση	44
5.4. Παράγοντες κινδύνου για την ΥΚ	45
5.5. Αποτελέσματα των μελετών	52
5.6. Κριτική ανάλυση	65

5.6.1. Γενικές θεωρήσεις	65
5.6.2. Αξιολόγηση της ποιότητας	65
5.6.3. Μελέτες ασθενών-μαρτύρων.....	65
5.6.4. Μελέτη κοόρτης.....	71
5.6.5. Μελέτη χρονικής στιγμής	71
6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	75
7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	78
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	79
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ	85

Ευρετήριο πινάκων

Πίνακας 1. Διαφορική διάγνωση ΥΚ.	13
Πίνακας 2. Μελέτες που διερευνούν την λοίμωξη από H. Pylori ως παράγοντα κινδύνου για ΥΚ.	22
Πίνακας 3. Μελέτες που διερευνούν τον BMI ως παράγοντα κινδύνου για ΥΚ.	24
Πίνακας 4. Μελέτες που διερευνούν την λεπτίνη ως παράγοντα κινδύνου για ΥΚ.	26
Πίνακας 5. Μελέτες που διερευνούν τον υπερθυρεοειδισμό ως παράγοντα κινδύνου για ΥΚ.	27
Πίνακας 6. Μελέτες που διερευνούν την σχέση της β-hCG και ΥΚ.	27
Πίνακας 7. Οι παράγοντες που εμφανίζουν ισχυρότερη ή ασθενέστερη συσχέτιση με ΥΚ.	28
Πίνακας 8. Κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού μελετών.	31
Πίνακας 9. Όροι ανίχνευσης μελετών (search string) στη βάση δεδομένων PubMed/MEDLINE.	32
Πίνακας 10. Όροι ανίχνευσης μελετών (search string) στη βάση δεδομένων CENTRAL (Cochrane).	32
Πίνακας 11. Χαρακτηριστικά των μελετών που αποκλείστηκαν.	34
Πίνακας 12. Χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν.	36
Πίνακας 13. Χαρακτηριστικά πληθυσμών των μελετών (Ηλικία, BMI, Βάρος, Ηλικία κύησης).	40
Πίνακας 14. Χαρακτηριστικά πληθυσμών των μελετών (αριθμός ασθενών και μαρτύρων).	41
Πίνακας 15. Χαρακτηριστικά πληθυσμών των μελετών (κριτήρια αποκλεισμού).	42
Πίνακας 16. Τα κριτήρια διάγνωσης της ΥΚ στις μελέτες της συστηματικής ανασκόπησης.	44
Πίνακας 17. Παράγοντες κινδύνου και μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό τους στην κάθε μελέτη.	48
Πίνακας 18. Συνοπτικά αποτελέσματα των μελετών.	56
Πίνακας 19. Συνοπτικά η αξιολόγηση της ποιότητας των συμπεριλαμβανομένων μελετών με την κλίμακα αξιολόγησης της ποιότητας Newcastle-Ottawa.	73

Συντμήσεις

YK	Υπερέμεση κύησης
β- hCG	β-χοριακή γοναδοτροπίνη
E ₂	Οιστραδιόλη
TSH	Θυρεοτρόπος ορμόνη
P ₄	Προγεστερόνη
SHBG	Δεσμευτική σφαιρίνη των στεροειδών του φύλου
E ₃	Οιστριόλη
H. Pylori	Ελικοβακτηρίδιο πυλωρού
SGPT	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης
SGOT	Αμινοτρανσφεράση της ασπαρτικής
IGF-1	Ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας τύπου 1
BMI	Δείκτης μάζας σώματος
IUGR	Ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη
fT ₄	Ελεύθερη θυροξίνη
T ₄	Ολική θυροξίνη
fT ₃	Ελεύθερη τριωδοθυρονίνη
T ₃	Ολική τριωδοθυρονίνη
ELISA	Ενζυμική ανοσοπροσοφνητική δοκιμασία.
TPO	Θυρεοειδική υπεροξειδάση
SCFT	Υποδόριο λίπος
VAT	Σπλαχνικό λίπος
Hb	Αιμοσφαιρίνη
Ht	Αιματοκρίτης
HplgG	Αντισώματα IgG για το ελικοβακτηρίδιο πυλωρού
HplgA	Αντισώματα IgA για το ελικοβακτηρίδιο πυλωρού
HpSA	Αντιγόνο ελικοβακτηριδίου του πυλωρού στα κόπρανα

Περίληψη

Σκοπός: Η υπερέμεση της κύησης (ΥΚ) είναι η κύρια αιτία νοσηλείας κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης, που συνδέεται με σοβαρές επιπλοκές. Ωστόσο, δεν έχουν γίνει αρκετές μελέτες για τους προγνωστικούς παράγοντες της ΥΚ. Στόχο αυτής της συστηματικής ανασκόπησης αποτέλεσε η εντόπιση και κριτική αξιολόγηση των μελετών που διερευνούν τους προγνωστικούς παράγοντες για την εμφάνιση ΥΚ.

Υλικά και Μέθοδος: Μια συστηματική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε από δύο ερευνητές στις ιατρικές βάσεις δεδομένων: PubMed / MEDLINE, Central (Cochrane) και EMBASE. Δεν υπήρχαν περιορισμοί όσον αφορά την ημερομηνία δημοσίευσης και τη γλώσσα. Ο έλεγχος των διαθέσιμων μελετών διεξήχθη από δύο ανεξάρτητους ελεγκτές, καθώς και η αξιολόγηση της ποιότητας συμπεριλαμβανόμενων μελετών ολοκληρώθηκε χρησιμοποιώντας την κλίμακα αξιολόγησης της ποιότητας Newcastle-Ottawa.

Αποτελέσματα : Η αναζήτησή μας περιελάμβανε 308 άρθρα, εκ των οποίων 14 μελέτες παρατήρησης πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου, οδηγώντας σε τελικό αριθμό 1400 συμμετεχόντων. Τέσσερις μελέτες χαμηλής ποιότητας, 8 μεσαίες και 2 υψηλής ποιότητας εντοπίστηκαν. Σε τέσσερις μελέτες σχετικά με τη λοίμωξη *H. Pylori*, δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ μόλυνσης από *H. Pylori* και ΥΚ, σε αντίθεση με δύο άλλες μελέτες που κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η λοίμωξη μπορεί να προκαλέσει ΥΚ. Η BMI πριν την εγκυμοσύνη, ο λιπώδης ιστός, η ηλικία της μητέρας, η λεπτίνη, η γκρελίνη και οι β-hCG, οι T4 και οι ορμόνες fT4 συσχετίζονται με την HG και μπορούν να θεωρηθούν ως δείκτες πρόβλεψης για ΥΚ. Η πιο αξιόπιστη ήταν η μελέτη κοόρτης των Gungor et al. και η μελέτη των Lee et al. Οι Gungor et al. διαπίστωσαν ότι η λεπτίνη και η νεσφατίνης-1 μπορεί να παίζουν ρόλο στην παθολογία της ΥΚ. Σύμφωνα με τους Lee et al., η μόλυνση με *H. Pylori* δεν σχετίζεται με την ΥΚ.

Συμπεράσματα: Είναι επιτακτικό να διεξαχθούν περισσότερες και μεγαλύτερες μελέτες για την επικύρωση αυτών των αποτελεσμάτων, ώστε να ταυτοποιηθούν οι προγνωστικοί παράγοντες της εμφάνισης ΥΚ.

Abstract

Background: Hyperemesis gravidarum (HG) is the main cause of hospitalization during the first trimester of pregnancy. Although it has been associated with serious complications, little is known about its predictive factors. The aim of this systematic review was to search for and critically appraise the studies that investigate the predictive factors for HG.

Patients and Methods: A systematic search was performed by two reviewers on PubMed (MEDLINE), CENTRAL (Cochrane) and EMBASE. No restrictions regarding publication date and language were implied. Screening of available studies was carried out by two reviewers, as well as the quality assessment of the included studies, based on the Newcastle-Ottawa Scale for observational studies.

Results: The search located 308 articles, of which 14 observational studies (four low-, eight medium- and two high-quality) involving 1400 women met the eligibility criteria. In four studies, there was no association between *Helicobacter* (H.) *Pylori* infection and HG, in contrast to two studies which demonstrated such an association. Pre-pregnancy body mass index (BMI), adipose tissue, maternal age, leptin, ghrelin, beta-chorionic gonadotropin (β -hCG), total (T_4) and free thyroxine (fT_4) correlated with HG in various studies and could be considered as predictive markers. Regarding the high-quality evidence, a cohort study associated leptin and nephrin-1 with HG, whereas a cross-sectional study found no association between H. pylori infection and HG.

Conclusions: More studies of high quality and adequate sample size have to be carried out to identify the predictive factors for HG.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Υπερέμεση της κύησης

1.1. Ορισμός

Η προέλευση του όρου «υπερέμεση της κύησης» (ΥΚ) είναι δύσκολο να εντοπισθεί. Ο Antoine Dubois υπήρξε ο ιατρός που αναγνώρισε, για πρώτη φορά, την κατάσταση το 1852. Ο Dubois υπήρξε ο υπεύθυνος ιατρός - μαιευτήρας του Ναπολέοντα Βοναπάρτη για τη δεύτερη σύζυγό του, αυτοκράτειρα Marie Louise. Ο Dubois θεωρείται ότι περιέγραψε για πρώτη φορά το σύνδρομο, κατά τη διάρκεια της ομιλίας του ενώπιον της Γαλλικής Ιατρικής Ακαδημίας, όταν μίλησε για τη διαπίστωση του «ολέθριου εμέτου της εγκυμοσύνης» (1).

Το 1897, ο Αμερικανός ιατρός C.S. Bacon επέφερε σημαντική πρόοδο στην προσέγγιση της ΥΚ, καθώς αναγνώρισε την κατάσταση που χαρακτηρίζεται από επίμονη και σοβαρή ναυτία και εμέτους κατά τη διάρκεια της κύησης ως επιπλοκή και ανέτρεψε την μέχρι τότε θεωρία ότι αποτελεί φυσιολογική κατάσταση κατά την κύηση. Ήδη από τα τέλη του 19^{ου} και τις αρχές του 20ου αιώνα είχαν προταθεί θεωρίες για την εξήγηση αυτής της κατάστασης. Δύο από τις επικρατέστερες ήταν «ο ερεθισμός του αντανεκλαστικού του εμετού από τη διαστολή των μητρικών ινών» και «ο ερεθισμός του τραχήλου» (2).

Σήμερα, ο όρος ΥΚ αντιπροσωπεύει μία σπάνια κατάσταση, η οποία χαρακτηρίζεται από επίμονη και σοβαρή ναυτία και εμέτους κατά τη διάρκεια της κύησης, που οδηγούν σε αφυδάτωση, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, απώλεια βάρους και κέτωση. Η κλινική διάγνωση της ΥΚ βασίζεται στην παρουσία της ναυτίας και του εμετού σε έγκυες γυναίκες, έχοντας αποκλείσει άλλες παθολογικές καταστάσεις, που προκαλούν αυτά τα συμπτώματα (3).

Παρότι δεν υπάρχει διεθνής συναίνεση για τον ορισμό της ΥΚ, υπάρχουν αποδεκτά διαγνωστικά κριτήρια. Το 2016 το Βασιλικό Κολέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων (RCOG) δημοσίευσε τις πρώτες κατευθυντήριες οδηγίες για την ΥΚ, σύμφωνα με τις οποίες η διάγνωση τίθεται μόνον όταν τα συμπτώματα εμετού και ναυτίας κατά την διάρκεια της κύησης είναι παρατεταμένα και συνοδεύονται από σημαντικού βαθμού αφυδάτωση, με απώλεια σωματικού βάρους της γυναίκας μεγαλύτερη του 5% και ταυτόχρονη συνύπαρξη ηλεκτρολυτικών διαταραχών (4).

1.2. Επιδημιολογία

Η ναυτία και ο έμετος αποτελούν πολύ συχνά συμπτώματα των γυναικών κατά τη διάρκεια της κύησης, ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο (περίπου το 80% των κυήσεων). Ωστόσο, η ΥΚ εμφανίζεται αρκετά σπάνια, με επίπτωση 0,3 - 3%, περίπου (4). Η συχνότητα εμφάνισης ποικίλλει, με βάση τα διαγνωστικά κριτήρια και την εθνότητα (5).

Οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν ότι η ΥΚ είναι πιο συχνή σε πρωτότοκες γυναίκες, νεαρής ηλικίας, μη καπνίστριες, που δεν ανήκουν στην Καυκάσια φυλή (1). Παγκοσμίως, οι γυναίκες με καταγωγή από τη Μέση Ανατολή και την Κίνα εμφανίζουν υψηλότερο ποσοστό ΥΚ συγκριτικά με άλλες εθνότητες (5).

Η ΥΚ αποτελεί την πρώτη αιτία εισαγωγής και παραμονής σε νοσοκομείο για περαιτέρω αντιμετώπιση και θεραπεία, κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (6). Σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα, καθώς και ιδιαίτερα υψηλό κόστος νοσηλείας (6,7).

1.3. Παθογένεση

Ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός της ΥΚ δεν είναι γνωστός. Πολλές είναι οι υποθέσεις που έχουν συσχετισθεί με την αιτιολογία της, οι οποίες επιβεβαιώνουν τον πολυπαραγοντικό χαρακτήρα της. Μία από αυτές της υποθέσεις συσχετίζει την ΥΚ με τις υψηλές συγκεντρώσεις της β-χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG) και της οιστραδιόλης (E_2). Επίσης, για την εμφάνιση της νόσου έχει ενοχοποιηθεί το ψυχολογικό υπόβαθρο των γυναικών.

Η hCG φθάνει στη μέγιστη τιμή της κατά την 8 - 12^η εβδομάδα της κύησης, ταυτόχρονα με τη μέγιστη ένταση των συμπτωμάτων της ΥΚ (7). Σε μετα-ανάλυση 18 μελετών, από το 1966 έως το 2005, οι 11 έδειξαν θετική συσχέτιση μεταξύ της hCG και της ΥΚ (1,8). Η σχέση μεταξύ της hCG και της ΥΚ θεωρείται δεδομένη, χωρίς όμως να είναι σαφής ο ρόλος που διαδραματίζει η ορμόνη στη νόσο.

Η υψηλή συγκέντρωση της hCG διεγείρει το θυρεοειδή αδένα, καθώς δεσμεύεται στον υποδοχέα της θυρεοτρόπου ορμόνης (TSH), έχοντας ως αποτέλεσμα την εμφάνιση υπερθυρεοειδισμού κατά την αρχή της κύησης. Ο υπερθυρεοειδισμός στην ΥΚ χαρακτηρίζεται από πολύ υψηλές συγκεντρώσεις θυροξίνης (T_4) και πολύ χαμηλές έως μη ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις TSH (9,10).

Το 2002, οι Lagiou *et al.*, σε μια προοπτική μελέτη κοόρτης, που πραγματοποίησαν σε 262 έγκυες γυναίκες καυκάσιας φυλής, μελέτησαν τις συγκεντρώσεις της E_2 , της προγεστερόνης (P_4), της προλακτίνης και της δεσμευτικής σφαιρίνης των στεροειδών του φύλου (SHBG) κατά τη 16^η και την 27^η εβδομάδα της κύησης. Διαπιστώθηκε συσχέτιση της ΥΚ με αυξημένες συγκεντρώσεις E_2 και χαμηλότερες προλακτίνης, σε αντίθεση με την P_4 , την οιστριόλη (E_3) και την SHBG, για τις οποίες δεν αποδείχθηκε παρόμοια συσχέτιση (11).

Σχετικά με το ρόλο της P_4 στην αιτιοπαθογένεια της ΥΚ, τα αποτελέσματα των μελετών είναι διφορούμενα. Έχουν παρατηρηθεί υψηλές συγκεντρώσεις P_4 κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης, που θα μπορούσαν να δικαιολογηθούν από την ορμονική δραστηριότητα του ωχρού σωματίου (12). Επομένως, οι υψηλές συγκεντρώσεις P_4 δεν αρκούν για την πρόκληση ΥΚ. Άλλες μελέτες έδειξαν ότι η P_4 , είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με οιστρογόνα, σχετίζεται με την ΥΚ, λόγω της πρόκλησης γαστρεντερικών διαταραχών (1,13).

Τα οιστρογόνα έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση ναυτίας και εμέτων. Έχουν συνδεθεί με την ΥΚ, καθώς ανευρίσκονται σε υψηλότερες από το φυσιολογικό συγκεντρώσεις σε καταστάσεις που συνδέονται με την ΥΚ, όπως η παχυσαρκία. Τα οιστρογόνα μειώνουν τις γαστρικές κενώσεις, γεγονός που μπορεί να αποτελεί πιθανό μηχανισμό πρόκλησης της ναυτίας και του εμέτου (12).

Το ελικοβακτηρίδιο *Pylo*ri (*H. Pylo*ri) έχει συσχετισθεί με την ΥΚ. Σε πρόσφατη μελέτη, σε σύνολο 5.549 γυναικών, οι 1.932 ανέφεραν ότι είχαν επεισόδια εμέτου περιστασιακά και οι 601 σε ημερήσια βάση. Οι γυναίκες που ήταν θετικές στο *H. Pylo*ri εμφάνιζαν μεγαλύτερη πιθανότητα καθημερινών επεισοδίων εμέτου, σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν είχαν λοίμωξη (λόγος πιθανοτήτων 1,44). Σε γυναίκες με λοίμωξη από *H. Pylo*ri και καθημερινά επεισόδια εμέτου, παρατηρήθηκε χαμηλό βάρος γέννησης των νεογνών, καθώς και γέννηση μικρών για την ηλικία κύησης νεογνών (IUGR). Συμπερασματικά, το *H. Pylo*ri αποτελεί παράγοντα που επηρεάζει την εμφάνιση εμέτου κατά την κύηση, ανεξάρτητα της παρουσίας ή μη ΥΚ (14). Στόχο μελλοντικών μελετών θα πρέπει να αποτελέσει η επίδραση της θεραπείας εκρίζωσης του *H. Pylo*ri κατά τη διάρκεια της κύησης.

Σε μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε το 2007 για τη διερεύνηση της σχέσης της ΥΚ και της λοίμωξης από *H. Pylo*ri, συμπεριλήφθηκαν μελέτες στις οποίες είχε γίνει διάγνωση της λοίμωξης με γαστρική βιοψία, εξέταση κοπράνων, σιέλου ή ανίχνευση αντισώματος στον ορό. Διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση του *H. Pylo*ri με την ΥΚ, χωρίς, ωστόσο, να έχει διευκρινισθεί ακόμη ο ρόλος του στην παθογένεια της ΥΚ (15).

Αρκετές μελέτες έχουν διεξαχθεί για να διερευνηθεί η ύπαρξη γενετικής προδιάθεσης για την ΥΚ. Σε μελέτη 1,224 ασθενών, καταδείχθηκε η σημασία του οικογενειακού ιστορικού στην παθογένεια της ΥΚ (16). Σε αυτήν τη μελέτη, το 28% των γυναικών ανέφεραν ιστορικό ΥΚ στη μητέρα τους, 19% σε μία αδελφή τους και 9% σε τουλάχιστον δύο συγγενείς τους. Δεδομένου ότι το ποσοστό εμφάνισης της ΥΚ στο γενικό πληθυσμό είναι χαμηλό, η παραπάνω μελέτη κατέδειξε ότι η γενετική προδιάθεση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της πάθησης. Σε αντίστοιχη μελέτη, επιβεβαιώθηκε η γενετική προδιάθεση της νόσου (17).

Ο προσδιορισμός των γενετικών παραγόντων και η ταυτοποίηση των γονιδίων που εμπλέκονται στην παθογένεια της ΥΚ θα αποτελέσει σημαντικό βήμα προς την ανακάλυψη νέων θεραπευτικών επιλογών, που θα επικεντρωθούν στην αιτιολογική θεραπεία της νόσου.

Επιπρόσθετα, η ΥΚ έχει συσχετισθεί με την κατάθλιψη κατά τη διάρκεια της κύησης. Το 2017 μία μελέτη κοόρτης αξιολόγησε τη συσχέτιση μεταξύ ιστορικού κατάθλιψης και εμφάνισης ΥΚ (18). Η μελέτη αυτή, με δεδομένα από ένα μεγάλο Νορβηγικό πληθυσμό, κατέδειξε ότι το ιστορικό κατάθλιψης αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΥΚ κατά, περίπου, 50%. Ωστόσο, τα δύο τρίτα των γυναικών δεν εμφάνιζαν κατάθλιψη ούτε συμπτώματα αυτής. Η κατάθλιψη δεν φαίνεται να αποτελεί κύριο παράγοντα στην αιτιοπαθογένεια της ΥΚ, καθώς μόνο το 1,2% των γυναικών με κατάθλιψη εμφάνισαν συμπτώματα ΥΚ.

Αντίστοιχα, πολλές μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση της ΥΚ με ψυχιατρικό ιστορικό (19,20). Ωστόσο, λιγότερο από το 10% των γυναικών με ΥΚ είχαν ψυχιατρική διαταραχή πριν τη διάγνωση της νόσου.

1.4. Διάγνωση

Η ΥΚ εμφανίζεται, κατά κύριο λόγο, στο πρώτο τρίμηνο της κύησης. Συνήθως, εμφανίζεται από την 4^η - 5^η εβδομάδα της κύησης, με επίμονα συμπτώματα εμέτου, ναυτίας, γαστρικού καύσους,

γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης και δυσφορίας. Στο 60% των γυναικών υπάρχει έντονη σιελόρροια (21,22). Η διάγνωση της ΥΚ τίθεται με την παρουσία εμέτου και ναυτίας και τον αποκλεισμό άλλων αιτιών πρόκλησης αυτών.

Υπάρχουν τεκμηριωμένα κλινικά κριτήρια για την αξιολόγηση της σοβαρότητας των συμπτωμάτων (23). Αυτά περιλαμβάνουν: επίμονα επεισόδια εμέτου (αφού έχουν αποκλεισθεί άλλες αιτίες), κετονουρία στην γενική εξέταση ούρων, ηλεκτρολυτικές διαταραχές (υποκαλιαιμία, υπονατριαιμία), απώλεια βάρους (5% του βάρους πριν την έναρξη της κύησης) (24). Έχει παρατηρηθεί, επίσης, μικρή αύξηση των τιμών της αμυλάσης στο αίμα, καθώς και των ηπατικών ενζύμων (21). Η ΥΚ μπορεί να συνοδεύεται συχνά από συμπτώματα σοβαρής αφυδάτωσης, υπόταση, ταχυκαρδία, ξηροδερμία, αλλαγές στην ψυχική διάθεση και, σε ακραίες καταστάσεις, λήθαργο. Εξαιτίας της μεγάλης επίπτωσης του εμέτου και της ναυτίας κατά την διάρκεια της κύησης, κρίθηκε αναγκαία η δημιουργία ενός δείκτη αξιολόγησης της σοβαρότητας των συμπτωμάτων. Έτσι, το 2002 δημιουργήθηκε ο δείκτης PUQE (pregnancy quantification of emesis), ο οποίος αξιολογεί την κατάσταση της ναυτίας και του εμέτου κατά την διάρκεια της κύησης. Αυτός ο δείκτης αντιπροσωπεύει τον ημερήσιο αριθμό επεισοδίων εμέτου, την διάρκεια της ναυτίας σε ώρες ανά ημέρα και τον αριθμό των επεισοδίων εμέτου ανά ημέρα (25).

Η διαφορική διάγνωση της ΥΚ περιλαμβάνει πολλά νοσήματα που οφείλονται σε μεταβολικές, γαστρεντερικές, νευρολογικές και ιατρογενείς αιτίες. Στη διαφορική διάγνωση περιλαμβάνονται λοιμώξεις, όπως η γαστρεντερίτιδα, η χολοκυστίτιδα, η ηπατίτιδα καθώς και πιο σπάνιες καταστάσεις, όπως η διαβητική κετοξέωση, οι ημικρανίες, η χρήση ναρκωτικών ουσιών και ο αποφρακτικός ειλεός (13).

Πίνακας 1. Διαφορική διάγνωση ΥΚ.

Κατάσταση	Πάθηση
Λοίμωξη	Οξεία πυελονεφρίτιδα Οξεία γαστρεντερίτιδα Ιογενές εμπύρετο Ιογενής ηπατίτιδα Μηνιγγίτιδα Ελονοσία
Μεταβολικές διαταραχές	Διαβητική κετοξέωση Υπερθυρεοειδισμός Υπερπαραθυρεοειδισμός Ουραιμία Υπερκαλιαιμία Νόσος Addison
Γαστρεντερικές διαταραχές	Πεπτικό έλκος Παγκρεατίτιδα Σκωληκοειδίτιδα Χολοκυστίτιδα
Νευρολογικές διαταραχές	Όγκοι Ενδοκράνια υπέρταση Ημικρανίες

Άλλες αιτίες	Χρήση ουσιών
--------------	--------------

Ο εργαστηριακός έλεγχος που θα πρέπει να δοθεί στις έγκυες γυναίκες με συμπτώματα ΥΚ περιλαμβάνει τη γενική ούρων για τον έλεγχο του ειδικού βάρους και την παρουσία κετονών, τον έλεγχο της λειτουργίας του θυρεοειδούς (TSH - fT₄), καθώς και τη μέτρηση της hCG. Ακόμη, στο βιοχημικό έλεγχο θα πρέπει να υπάρχει μέτρηση της τιμής των ηπατικών ενζύμων και της αμυλάσης, καθώς και μέτρηση της τιμής του νατρίου και καλίου στο αίμα, για αποκλεισμό ηλεκτρολυτικών διαταραχών και, επί παρουσίας αυτών, να γίνει άμεση διόρθωση τους (24). Σε γυναίκες με ΥΚ μπορεί να παρατηρηθεί ήπια υπερλιπιδαιμία ή αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, στο διπλάσιο, περίπου, της φυσιολογικής τιμής (26). Επίσης, αυξημένες μπορεί να βρεθούν οι συγκεντρώσεις των τρανσαμινασών. Συνήθως, η τιμή της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (SGPT) ανευρίσκεται υψηλότερη από αυτής της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (SGOT) (27). Τέλος, σε πολλές μελέτες, συστήνεται να γίνεται η δοκιμασία για λοίμωξη από *H. Pylori*, αφού συχνές είναι οι περιπτώσεις όπου τα έλκη στομάχου ευθύνονται για την επιμονή των συμπτωμάτων του εμέτου και της ναυτίας.

Η ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού συστήματος μπορεί να πραγματοποιηθεί με ασφάλεια κατά την κύηση. Διευκολύνει τη διαφορική διάγνωση με τον αποκλεισμό γαστρεντερικών διαταραχών, κυρίως της γαστρίτιδας και του πεπτικού έλκους. Ενδιαφέρον αποτελεί ότι η παρουσία ναυτίας και εμέτου κατά τη διάρκεια της κύησης αποτέλεσαν τη δεύτερη σε συχνότητα αιτία για ενδοσκοπικό έλεγχο του ανώτερου πεπτικού συστήματος μετά την αιμορραγία, σε μεγάλο διαγνωστικό κέντρο (28).

Στο 10 - 15% των γυναικών με ΥΚ παρατηρείται αύξηση της τιμής της αμυλάσης στο αίμα, η οποία οφείλεται σε αύξηση της παραγωγής της από τους σιελογόνους αδένες και όχι από το πάγκρεας (29).

Η ΥΚ είναι μια κλινική διάγνωση η οποία βασίζεται στην παρουσία των συμπτωμάτων και στον αποκλεισμό άλλων καταστάσεων. Το σημαντικότερο είναι να τεθεί η διάγνωση έγκαιρα, ώστε να αντιμετωπιστεί το συντομότερο δυνατόν, αποφεύγοντας τις επιπλοκές που τη συνοδεύουν.

1.5. Βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπλοκές

1.5.1. Επιπλοκές στη μητέρα

Η ΥΚ χαρακτηρίζεται από σοβαρές διατροφικές ελλείψεις. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης B1(θειαμίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αναστρέψιμη νευρολογική διαταραχή, την εγκεφαλοπάθεια Wernicke. Οι ασθενείς που εμφανίζουν αυτήν τη νόσο παρουσιάζουν χαρακτηριστική τριάδα συμπτωμάτων, που περιλαμβάνει σύγχυση, οπτικές διαταραχές και νυσταγμό. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται σποραδικά θανατηφόρα επεισόδια γυναικών με ΥΚ και εγκεφαλοπάθεια Wernicke (30). Η θεραπεία με θειαμίνη είναι ζωτικής σημασίας για τις γυναίκες που υποφέρουν από ΥΚ, ειδικά πριν την έναρξη της σίτισης από το στόματος ή παρεντερικά (31). Επιπρόσθετα, η έλλειψη θειαμίνης στο έμβryo μπορεί να έχει θανατηφόρα έκβαση (16). Σε υπόνοια εγκεφαλοπάθειας, η μαγνητική τομογραφία (MRI) εγκεφάλου αποτελεί την εξέταση εκλογής και

συμβάλλει στον αποκλεισμό και άλλων σοβαρών επιπλοκών της ΥΚ, όπως η απομυελίνωση (32,33).

Η ΥΚ μπορεί να προκαλέσει ανεπάρκεια βιταμίνης Κ, που οδηγεί σε διαταραχή του πηκτικού μηχανισμού και έντονη αιμορραγική διάθεση των γυναικών κατά την κύηση. Χαρακτηριστική είναι η περίπτωση γυναίκας από την Ιαπωνία, που διένυε τη 10^η εβδομάδα της κύησης και είχε διαγνωστεί με ΥΚ όταν εμφανίστηκε σε νοσοκομείο με έντονο κοιλιακό άλγος, λόγω ενός μεγάλου ινομυώματος που είχε προκαλέσει αποφρακτικό ειλεό. Κρίθηκε αναγκαία η ερευνητική λαπαροτομία, που οδήγησε σε σοβαρή ενδοπεριτοναϊκή αιμορραγία. Η πήξη ανταποκρίθηκε άμεσα, με ενδοφλέβια χορήγηση βιταμίνης Κ (34).

Η υποογκαιμία και οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές αποτελούν επιπλοκές της ΥΚ. Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές που εμφανίζονται συχνότερα είναι η υπονατρία και η υποκαλιαιμία. Η βαριά υποκαλιαιμία μπορεί να οδηγήσει σε σπασμούς, αλλά υψηλού κινδύνου, καταστάσεις, όπως η ραβδομυόλυση. Έχει αναφερθεί περίπτωση γυναίκας 20 ετών κατά τη 19^η εβδομάδα της κύησης με διαγνωσμένη ΥΚ, που παρουσίασε αδυναμία στα κάτω άκρα και εισήχθη σε νοσοκομείο με διάγνωση ραβδομυόλυσης, που ήταν αποτέλεσμα βαριάς αφυδάτωσης και υποκαλιαιμίας (35).

Το σύνδρομο Mallory-Weiss (ρήξη του οισοφάγου που σχετίζεται με αιμορραγία του ανώτερου πεπτικού συστήματος) μπορεί να προκληθεί από την ΥΚ, λόγω των επαναλαμβανόμενων εμέτων. Απώτερη επιπλοκή αποτελεί το σύνδρομο Macklin, που χαρακτηρίζεται από υποδόριο εμφύσημα, παρουσία αέρα στο μεσοθωράκιο, δύσπνοια και χαμηλή πυρετική κίνηση (36).

Οι ψυχοκοινωνικές επιπλοκές που επιφέρει η ΥΚ έχουν υποτιμηθεί σε μεγάλο βαθμό. Σε μελέτη 808 γυναικών με ΥΚ, παρατηρήθηκε ότι πολλές εμφάνισαν τη νόσο ως εκδήλωση ψυχοκοινωνικών πιέσεων ή εξαιτίας της αρνητικής στάσης απέναντι στην κύηση (37). Σε άλλη μελέτη, 200 γυναίκες με ΥΚ και 200 ίδιας ηλικίας κύησης και ηλικίας χωρίς ΥΚ συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο για την κατάθλιψη. Καταγράφηκε σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες, όσον αφορά την εμφάνιση της κατάθλιψης. Συγκεκριμένα, στην ομάδα των γυναικών με ΥΚ παρατηρήθηκε ότι το 35% είχαν ήπια κατάθλιψη, το 26% μέτρια μορφή και το 17,8% σοβαρή κατάθλιψη, ενώ μόνο το 5% στην ομάδα ελέγχου εμφάνιζε ήπια κατάθλιψη και το 95% καθόλου (38).

Οι γυναίκες με ΥΚ κατά την διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης βελτιώνονται πολύ και αρκετές απαλλάσσονται από το άγχος και την ψυχολογική δυσφορία, που έχουν στην αρχή της κύησης. Το επίπεδο της ψυχολογικής δυσφορίας παρατηρήθηκε ότι ήταν ακόμα πιο χαμηλό από την αντίστοιχη ομάδα ελέγχου που δεν εμφάνιζε ΥΚ. Η μελέτη αυτή επιβεβαιώνει την εμπλοκή ψυχολογικών παραγόντων στην παθογένεση της νόσου (39).

Τέλος, ως μητρικές επιπλοκές της ΥΚ έχουν αναφερθεί τα αιματώματα, οι λοιμώξεις, οι καρδιακές αρρυθμίες, καθώς και διάφορες μορφές πνευμονοπάθειας, που προκαλούνται από την τοποθέτηση κεντρικών φλεβικών καθετήρων για την χορήγηση παρεντερικής διατροφής, σε ασθενείς που δεν ανέχονται την τροφή από το στόμα (40,41).

1.5.2. Επιπλοκές στο έμβρυο

Σε αρκετές μελέτες έχουν καταγραφεί δυσμενείς επιδράσεις της ΥΚ στα έμβρυα και στα νεογνά, όπως ο πρόωρος τοκετός και η γέννηση ελλειποβαρών (IUGR) νεογνών.

Σε μία μελέτη ανασκόπησης σε 150.000 κύσεις, εκ των οποίων οι 1.270 ήταν επιλεγμένες με ΥΚ μελετήθηκαν το βάρος γέννησης των νεογνών, η προωρότητα, το Apgar score κατά το 5^ο min και η πρόσληψη βάρους από τη μητέρα κατά την διάρκεια της κύησης. Τα νεογνά των γυναικών με ΥΚ γεννήθηκαν πριν την 37^η εβδομάδα, με χαμηλότερο βάρος γέννησης, με πρόσληψη βάρους κατά την κύηση <7 kg, και Apgar score < 7. Αντίθετα, τα νεογνά που γεννήθηκαν από μητέρες με ΥΚ και αύξηση σωματικού βάρους κατά την κύηση >7 kg, δεν διέφεραν από τα νεογνά των γυναικών με ανεπίπλεκη κύηση. Τα συμπεράσματα συνηγορούν υπέρ των δυσμενών επιδράσεων στα νεογνά από μητέρες με ΥΚ, σε περιπτώσεις ελλειπούς πρόσληψη βάρους κατά την κύηση (42).

Σε μια μελέτη κοόρτης δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της ΥΚ και δυσμενών νεογνικών εκβάσεων, όπως το χαμηλό βάρος γέννησης, το Apgar score < 7, η παρουσία IUGR, ο πρόωρος τοκετός και η θνησιμότητα. Τα νεογνά από κύσεις επιλεγμένες με ΥΚ είχαν το ίδιο βάρος γέννησης ($3121,5 \pm 595,4$ έναντι $3164 \pm 664,5$ g) και ηλικία κύησης ($38,1 \pm 2,3$ έναντι $38,1 \pm 2,6$ εβδομάδων), σε σχέση με νεογνά της ομάδας ελέγχου. Επιπρόσθετα, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα ποσοστά εμφάνισης πρόωρου τοκετού, στη γέννηση IUGR νεογνών, στο φύλο και στο Apgar score (43).

Σε μελέτη 2252 εγκύων, αξιολογήθηκε η επίδραση της ΥΚ στις νεογνικές εκβάσεις και στις διαταραχές του πλακούντα (υπέρταση, προεκλαμψία, θνησιμότητα μητέρας, αποβολή, βάρος γέννησης νεογνού, IUGR, Apgar score στα 5 min, βάρος πλακούντα, λόγος βάρους πλακούντα προς βάρος γέννησης). Η μόνη διαφορά ήταν ότι τα νεογνά των μητέρων με ΥΚ είχαν χαμηλότερο βάρος γέννησης κατά 172 g, χωρίς συσχέτιση της ΥΚ με την έκβαση των κύσεων και με τις διαταραχές του πλακούντα (44).

Σε μελέτη που διενεργήθηκε με σκοπό την αξιολόγηση της επίδρασης της ΥΚ στις διαταραχές της λειτουργίας του πλακούντα (προεκλαμψία, αποκόλληση πλακούντα, εμβρυϊκή θνησιμότητα, προωρότητα) κατά τη διάρκεια του πρώτου και δεύτερου τριμήνου της κύησης, οι έγκυες με ΥΚ κατά το πρώτο τρίμηνο εμφάνισαν ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση προεκλαμψίας, ενώ αυτές με ΥΚ κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης παρουσίαζαν υπερδιπλάσιο κίνδυνο προωρότητας και προεκλαμψίας και κατά τρεις φορές αυξημένο κίνδυνο για πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα. Επίσης, αυξημένο βρέθηκε το ποσοστό γέννησης IUGR νεογνών (45).

Η ΥΚ ελέγχθηκε για την πιθανότητα εμφάνισης ψυχιατρικών διαταραχών κατά την ενήλικη ζωή. Σε σχετική μελέτη, συγκρίθηκαν ενήλικοι οι οποίοι είχαν εκτεθεί σε ΥΚ κατά την εμβρυϊκή ζωή με ενήλικους χωρίς ιστορικό ΥΚ. Η πρώτη ομάδα ήταν πιο πιθανό να εμφανίσει ψυχιατρική διαταραχή, όπως άγχος, κατάθλιψη και διπολική διαταραχή (46).

Η ΥΚ επηρεάζει τη διατροφή της μητέρας και, έμμεσα, του εμβρύου. Μέχρι σήμερα, δεν έχουν διεξαχθεί αρκετές μελέτες αξιολόγησης της μακροχρόνιας επίδρασης της ΥΚ στο μεταβολισμό

των απογόνων. Σε μελέτη 78 παιδιών ηλικίας 4 - 11 ετών για την αξιολόγηση τυχόν επίδρασης της ΥΚ στους απογόνους (36 παιδιά απόγονοι γυναικών με ΥΚ και 42 απόγονοι γυναικών χωρίς παθολογία). Η ευαισθησία στην ινσουλίνη στα παιδιά από κυήσεις με ΥΚ ήταν κατά 20% χαμηλότερη σε σχέση με αυτή των μαρτύρων. Επιπρόσθετα, τα παιδιά των γυναικών με την νόσο είχαν υψηλότερες συγκεντρώσεις ινσουλίνης νηστείας και χαμηλότερες συγκεντρώσεις ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα τύπου 1 (IGF-1) σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Τέλος, διαπιστώθηκε ότι η συγκέντρωση κορτιζόλης ήταν κατά 22% υψηλότερη στους απογόνους με ΥΚ (47).

Τα παιδιά που γεννιούνται από μητέρες με ΥΚ έχουν χαμηλότερη ευαισθησία στην ινσουλίνη και επομένως μακροπρόθεσμα αυξάνεται η πιθανότητα να αναπτύξουν σακχαρώδη διαβήτη. Αναγκαία κρίνεται, λοιπόν, η παρακολούθηση των απογόνων από μητέρες με ΥΚ ώστε να προσδιοριστεί η μακροχρόνια επίδραση της ΥΚ στον μεταβολισμό και στην ανάπτυξη των απογόνων.

Στα πλαίσια της διερεύνησης των μακροπρόθεσμων επιδράσεων της ΥΚ στην υγεία των παιδιών, μελετήθηκαν 12 τύποι καρκίνου παιδικής ηλικίας (λευχαιμία, λέμφωμα, καρκίνος του κεντρικού νευρικού συστήματος, όρχεων, οστών, ωοθηκών, μαστού, επινεφριδίων, θυρεοειδούς, αμφιβληστροειδούς, νεφροβλάστωμα, ηπατοβλάστωμα). Κανένας από τους παραπάνω τύπους καρκίνου δεν εμφάνισε θετική συσχέτιση με την ΥΚ (48).

Πρόσφατα, δημοσιεύτηκε μελέτη σε 790 γυναίκες με ΥΚ, που συγκρίθηκαν με υγιείς γυναίκες, ίδιας ηλικίας κύησης και ηλικίας, ως προς την έκβαση των κυήσεων. Οι γυναίκες με ΥΚ παρουσίασαν χαμηλότερο κίνδυνο εμβρυϊκού θανάτου σε σχέση με τις υγιείς γυναίκες, ενώ ο κίνδυνος για πολλαπλή κύηση ήταν διπλάσιος σε σχέση με την ομάδα των γυναικών χωρίς ΥΚ. Ο επιπολασμός της τροφοβλαστικής νόσου στις γυναίκες με ΥΚ δεν παρουσίασε διαφορά, συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό (49).

Ασφαλώς, απαιτούνται περισσότερες μελέτες κατά την παιδική ηλικία, την εφηβείας και την ενήλικη ζωή των απογόνων μητέρων με ΥΚ για την αξιολόγηση των μακροχρόνιων επιδράσεων της ΥΚ στην υγεία.

1.6. Θεραπεία

Το ερευνητικό ενδιαφέρον στην εποχή μας εστιάζεται στον τομέα της θεραπείας της ΥΚ. Πολλές θεραπείες έχουν μελετηθεί, κυρίως μέσω τυχαιοποιημένων μελετών, προτείνοντας την έναρξη θεραπείας με ενυδάτωση και συμπληρώματα βιταμινών έως και τρεις μήνες πριν τη σύλληψη, την αλλαγή των διατροφικών συνηθειών και τον καθησυχασμό (1,24).

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες περιλαμβάνουν εισαγωγή στο νοσοκομείο, διακοπή λήψης σκευασμάτων σιδήρου και ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και ηλεκτρολυτών.

- NaCl 0,9% - 150 mmol Na⁺
- NaCl 0,6% - 131 mmol Na⁺
- Dextrose 5% - 10%

- Ringer's lactate

Η συνεχής ενυδάτωση θα πρέπει να διατηρείται με διάλυμα που περιέχει 5% δεξτρόζη, καθώς έχει αποδειχθεί ότι τα διαλύματα αυτά είναι αποτελεσματικότερα όσον αφορά το σύμπτωμα της ναυτίας (1,50). Τα χορηγούμενα υγρά και οι ηλεκτρολύτες θα πρέπει να προσαρμόζονται καθημερινά, ανάλογα με τα επίπεδα τους στο αίμα. Συστήνεται, επίσης, η χορήγηση βιταμινών B1 (θειαμίνης), B6 (πυριδοξίνης), C (ασκορβικού οξέος) και δίδεται ιδιαίτερη έμφαση στην προοδευτική σίτιση της ασθενούς. Αρχικά δεν χορηγείται τίποτε *per os*, στη συνέχεια ξεκινά η υδρική σίτιση της ασθενούς και, επί βελτίωσης των συμπτωμάτων, επιτρέπονται οι στερεές τροφές. Ειδικότερα, η χορήγηση της θειαμίνης συστήνεται ειδικά για την αποφυγή της εγκεφαλοπάθειας Wernicke (51).

Αποτελεσματική είναι και η αντιεμετική θεραπεία με τα ακόλουθα φάρμακα, τα οποία επιτρέπονται κατά τη διάρκεια της κύησης (51):

Μετοκλοπραμίδη (Primperan®)

tabl 10 mg 1 x 3 PO

supp 20 mg 1 x 2 PR

inj 10 mg 1 x 2, 1 x 3 IM, IV

Διμενυδράτη (Vomex-A®)

tabl 200 mg 1 x 2 PO

supp 100 mg 1 x 3, 1 x 4 PR

Ονδασετρόνη (Zofron®)

tabl 4 mg 1 x 3 PO

inj 4 mg 1 x 3 IV

Στη θεραπεία της ΥΚ έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως η προμεθαζίνη, η οποία είναι ένα φάρμακο της ομάδας των αντισταμινικών, που ανταγωνίζονται μερικές από τις ενέργειες της ισταμίνης. Η προμεθαζίνη διατίθεται σε ενέσιμο διάλυμα, σε δισκία, σε υπόθετα και σε σιρόπι (6,25 mg / 5 ml). Η ενδοφλέβια χορήγηση αποφεύγεται συνήθως λόγω τοπικής ιστικής βλάβης που προκαλεί. Η προμεθαζίνη αποτελεί φάρμακο δεύτερης γραμμής και γίνεται χρήση της κυρίως σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην αρχική θεραπεία (1,52). Έχει αποδειχθεί ότι διασχίζει το φράγμα του πλακούντα και εκφράζεται στο μητρικό γάλα. Θεωρείται ως φάρμακο κατηγορίας C, λόγω πιθανών νευρολογικών επιδράσεων στο έμβρυο.

Η κλονιδίνη δρα στους κεντρικούς α-αδρενεργικούς υποδοχείς, στο αγγειοκινητικό κέντρο στο στέλεχος του εγκεφάλου και στον υποθάλαμο. Συνηθέστερη είναι η χρήση της ως αντι-υπερτασικού κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (53). Σε πρόσφατη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 12 γυναίκες με διαγνωσμένη σοβαρή ΥΚ χορηγήθηκαν 5 mg κλονιδίνης σε διαδερμική μορφή για 5 ημέρες. Σημειώθηκε σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων κυρίως όσον αφορά τις ηλεκτρολυτικές διαταραχές και την κετονουρία. Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης αφορούν πολύ περιορισμένο αριθμό γυναικών. Με αυτόν τον τρόπο ελαττώνεται η αξιοπιστία της, παρ' όλο που καταδεικνύει ότι η κλονιδίνη είναι μία πολύ αποτελεσματική και ανεκτή θεραπευτική επιλογή για τις γυναίκες με σοβαρή μορφή ΥΚ (54).

Η μετοκλοπραμίδη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη θεραπεία της υπερέμεσης, επιταχύνει την κένωση του στομάχου και τη διάβαση στο λεπτό έντερο και επιπλέον ασκεί ισχυρή κεντρική αντιεμετική δράση. Δεν έχει διευκρινιστεί ακόμα ο ακριβής μηχανισμός δράσης της. Διατίθεται σε ενέσιμη μορφή, σε μορφή δισκίου και σε σιρόπι. Έχει ενοχοποιηθεί για μη αναστρέψιμη δυσκινησία και εμφανίζει πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η χορήγησή της αντενδείκνυται σε ασθενείς με ψυχιατρικό υπόβαθρο, για περισσότερο από 12 εβδομάδες (1).

Το Diclegis αποτελεί την τελευταία και αποτελεσματικότερη στον τομέα της θεραπείας της ΥΚ. Περιέχει 10 mg δοξυλαμίνη και 10 mg υδροχλωρική πυριδοξίνη. Η δοξυλαμίνη ευθύνεται για τη μείωση των συμπτωμάτων της ναυτίας και εμφανίζει ηρεμιστικές ιδιότητες, ενώ η υδροχλωρική πυριδοξίνη περιέχει βιταμίνη B₆, που συνεισφέρει θετικά σε γυναίκες με έντονη αφυδάτωση. Από το 2013 έχει επανεγκριθεί από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA), παρ' όλο που είχε αποσυρθεί από την αγορά το 1956. Είναι το μοναδικό φάρμακο που έχει έγκριση για την θεραπεία της ναυτίας και του εμέτου κατά την κύηση και ταξινομείται στην κατηγορία Α των φαρμάκων κατά την κύηση (1,55). Η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε κύσεις που συνοδεύονται από ναυτία και εμέτους κυμαίνεται μεταξύ 70 και 80% (1,55). Ωστόσο, το φάρμακο δεν έχει μελετηθεί ακόμη σε γυναίκες με διαγνωσμένη ΥΚ. Σε μία μελέτη, υποδηλώνεται ότι η χορήγηση του φαρμάκου μπορεί να μειώσει σε σημαντικό βαθμό το ποσοστό εμφάνισης της ΥΚ (56).

Στην έγκυο με σοβαρή ΥΚ, που δεν ανταποκρίνεται στην αντιεμετική θεραπεία και έχει αφυδάτωση με απώλεια βάρους, θα πρέπει να χορηγηθούν κορτικοστεροειδή και εντερική/παρεντερική σίτιση (Levin, ρυθμός 110 ml/ώρα, διάρκεια 8 - 12 ώρες). Από τα κορτικοστεροειδή, προτείνεται η μεθυλπρεδνιζολόνη (Medrol[®] tabl 4 mg / 16 mg ή Solu-medrol[®] inj). Προσεκτική θα πρέπει να είναι η χορήγηση των κορτικοστεροειδών, καθώς η χορήγησή τους θεωρείται επιβλαβής πριν την 11^η εβδομάδα της κύησης, καθώς έχουν ενοχοποιηθεί για δημιουργία σχιστιών στο έμβρυο (51).

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με ΥΚ που νοσηλευόταν σε μονάδες εντατικής θεραπείας χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως υδροκορτιζόνη 300 mg ή μετοκλοπραμίδη 10 mg τρεις φορές ημερησίως. Η μελέτη έδειξε μείωση των επεισοδίων εμέτου στις ασθενείς που χορηγήθηκε υδροκορτιζόνη ενδοφλεβίως (57). Η χρήση των κορτικοστεροειδών και της πρεδνιζόνης κατά τη διάρκεια της κύησης αποτελεί αμφιλεγόμενο ζήτημα. Η πρεδνιζόνη ταξινομείται στην κατηγορία C των φαρμάκων που επιτρέπονται κατά την κύηση (58). Μέχρι σήμερα δεν είναι γνωστή η αποτελεσματικότητα της χρήσης των κορτικοστεροειδών στη θεραπεία της ΥΚ (59).

Η μιρταζαπίνη είναι ένας κεντρικός δρών ανταγωνιστής των α₂ προσυναπτικών υποδοχέων, ο οποίος αυξάνει την κεντρική νοραδρενεργική και σεροτονινεργική νευρομεταβίβαση και αποτελεί θεραπευτική επιλογή σε γυναίκες με ΥΚ, που είναι ανθεκτικές σε άλλη θεραπεία (60). Προτείνεται η χρήση της, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις γυναικών με ψυχιατρικές παθήσεις στο ατομικό τους ιστορικό, όπως η κατάθλιψη (61). Βιβλιογραφικά, αναφέρονται περιπτώσεις όπου με χορήγηση του φαρμάκου ημερησίως σε δόση 15 mg για 4 ημέρες σημειώθηκε σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων της ΥΚ (62). Η μιρταζαπίνη είναι ένα φάρμακο που η χορήγηση

της θεωρείται ασφαλής κατά την γαλουχία, καθώς η δοσολογία είναι εξαιρετικά μικρή ώστε να επηρεάσει το νεογνό (63).

Οι περισσότερες μελέτες για την ΥΚ αφορούν στις θεραπευτικές επιλογές. Οι περισσότερες μελέτες προτείνουν ως πρώτη γραμμή θεραπείας τη μετοκλοπραμίδη και την ονδανσετρόνη, οι οποίες εμφανίζουν παρόμοια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια κατά τη διάρκεια της κύησης (1).

Οι Kampbell *et al.*, εκπροσωπώντας την Εταιρεία Μαιευτήρων - Γυναικολόγων του Καναδά δημοσίευσαν κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της ΥΚ (64), σύμφωνα με τις οποίες:

1. Οι γυναίκες που παρουσιάζουν ναυτία και εμέτους κατά τη διάρκεια της κύησης θα πρέπει να διακόψουν τα σκευάσματα σιδήρου κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης και να τα αντικαταστήσουν με φυλλικό οξύ.
2. Η χορήγηση μονοπυριδίνης ή συνδυασμού δοξυλαμίνης με πυριδοξίνη συνιστάται ως θεραπεία πρώτης γραμμής.
3. Η μεθοκλοπραμίδη, οι φαινοθειαζίνες και η ονδανσετρόνη μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως επικουρική θεραπεία για τη διαχείριση της ναυτίας και του εμέτου.
4. Θα πρέπει να αποφεύγεται η λήψη των κορτικοστεροειδών κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου της, λόγω αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης σχιστιών στα έμβρυα.
5. Όταν οι γυναίκες με ΥΚ δεν ανταποκρίνονται στην φαρμακευτική αγωγή, θα πρέπει να αναζητούνται άλλες αιτίες εμέτου και ναυτίας.

Σε κάθε περίπτωση, η ΥΚ θα πρέπει να θεραπεύεται, καθώς αποτελεί επικίνδυνη κατάσταση, η οποία, αν αφεθεί χωρίς θεραπεία, μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική νοσηρότητα της μητέρας και του εμβρύου.

2. Παράγοντες κινδύνου για την υπερέμεση της κύησης

2.1. Εισαγωγικά στοιχεία

Η αναγνώριση των παραγόντων που σχετίζονται με την ΥΚ είναι ιδιαίτερα σημαντική, ώστε να γίνει ο προσδιορισμός των γυναικών που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για την εμφάνιση ΥΚ. Οι πιο συχνοί και σημαντικοί παράγοντες, των οποίων η παρουσία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ΥΚ είναι η λοίμωξη από *H. Pylori*, η γενετική προδιάθεση, ο χαμηλός BMI, το θήλυ έμβρυο, η πολλαπλή κύηση, ο υπερθυρεοειδισμός, η β-hCG, και το ιστορικό ΥΚ σε προηγούμενη κύηση (65).

2.2. *Helicobacter Pylori*

Παρ' ότι αρκετές μελέτες έχουν δείξει πιθανή συσχέτιση της λοίμωξης από *H. Pylori* με την ΥΚ, ο ρόλος του πρώτου παραμένει ασαφής. Το 2015, μία μετα-ανάλυση σχετικά με τον επιπολασμό της λοίμωξης από *H. Pylori* έδειξε ποσοστό 69,6% σε γυναίκες με ΥΚ και 46,2% στην ομάδα ελέγχου (66). Η ίδια μετα-ανάλυση τεκμηρίωσε ότι η λοίμωξη από *H. Pylori* ήταν παράγοντας κινδύνου της ΥΚ στην Αφρική, την Ωκεανία και την Ασία. Η λοίμωξη από *H. Pylori* θα πρέπει να θεωρείται ως ένας από τους παράγοντες κινδύνου για ΥΚ, ειδικά στις αναπτυσσόμενες χώρες.

Γαστρεντερικές διαταραχές και παθήσεις του ανώτερου πεπτικού συστήματος σχετίζονται με λοίμωξη από *H. Pylori*. Το gram αρνητικό αυτό βακτήριο αποικίζει το στόμαχο, δημιουργώντας τη βάση για την παθογένεια πολλών παθήσεων του πεπτικού συστήματος, όπως χρόνια γαστρίτιδα, έλκος δωδεκαδακτύλου και έλκος στομάχου. Έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες σε ασθενείς με ΥΚ, για να προσδιορισθεί ο ρόλος της λοίμωξης από *H. Pylori* στην εμφάνιση ΥΚ.

Το 2007 δημοσιεύθηκε μελέτη για τον προσδιορισμό της λοίμωξης *H. Pylori* ως παράγοντα κινδύνου για ΥΚ (67). Στην μελέτη έλαβαν μέρος 107 έγκυες γυναίκες, εκ των οποίων οι 52 είχαν διαγνωστεί με ΥΚ και οι υπόλοιπες 55 όχι. Από τις έγκυες ελήφθησαν δείγματα αίματος και κοπράνων, προκειμένου να προσδιορισθεί η παρουσία του αντιγόνου του *H. Pylori*. Οι 22 από τις 52 γυναίκες με ΥΚ ήταν θετικές στο αντιγόνο, καθώς και οι 22 από τις 55 έγκυες χωρίς ΥΚ, χωρίς διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η λοίμωξη από *H. Pylori* δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΥΚ.

Την άποψη αυτή υποστηρίζει μελέτη 160 γυναικών, 80 εκ των οποίων ήταν διαγνωσμένες με ΥΚ, και 80 μάρτυρες. Το αντίσωμα IgG του *H. Pylori* προσδιορίστηκε στον ορό του αίματος. Από τις 80 έγκυες με ΥΚ, οι 56 ήσαν θετικές σε IgG, όπως και οι 49 από τις 80 της ομάδας ελέγχου, χωρίς διαφορά μεταξύ των ομάδων. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η παρουσία του *H. Pylori* δεν σχετίζεται με την ΥΚ (68). Την άποψη αυτή υποστήριξαν τα αποτελέσματα άλλων τριών μελετών, που δημοσιεύτηκαν το 2002 (69), το 2006 και το 2005 (70,71).

Σε αντίθετα αποτελέσματα κατέληξε ενδοσκοπική μελέτη 20 εγκύων γυναικών με ΥΚ και 10 γυναικών χωρίς ΥΚ, με λήψη βιοψιών για την ιστοπαθολογική διάγνωση της λοίμωξης. Το 95%

των γυναικών με ΥΚ διαγνώστηκαν με λοίμωξη *H. Pylori* έναντι του 50% των γυναικών με φυσιολογική κύηση. Επιπρόσθετα, οι βιοψίες από τις γυναίκες με ΥΚ έδειξαν σημαντικού βαθμού φλεγμονή. Οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά στην παρουσία του *H. Pylori* ήσαν στατιστικά σημαντικές, συνηγορώντας υπέρ του ότι η λοίμωξη *H. Pylori* αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ΥΚ (72). Μελέτη του 2004 επιβεβαίωσε την παρουσία του *H. Pylori* με ειδική δοκιμασία κοπράνων (73). Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξε μελέτη, στην οποία συγκρίθηκαν 54 γυναίκες με ΥΚ έναντι 53 ασυμπτωματικών. Η παρουσία του *H. Pylori* ανιχνεύθηκε μέσω της ύπαρξης ειδικής IgG ανοσοσφαιρίνης στον ορό (74).

Έχει διερευνηθεί η σχέση της χαμηλής κοινωνικο-οικονομικής κατάστασης με λοίμωξη από *H. Pylori*, καθώς και η πιθανή συσχέτιση της ΥΚ με τη λοίμωξη. Σε μελέτη 56 εγκύων γυναικών με ΥΚ και 90 εγκύων χωρίς την νόσο, η χαμηλή κοινωνικο-οικονομική κατάσταση αποτέλεσε παράγοντα κινδύνου για τη λοίμωξη *H. Pylori*, ενώ, η τελευταία συσχετίστηκε με την ΥΚ (75). Στα ίδια αποτελέσματα κατέληξε μελέτη ασθενών - μαρτύρων, για τη διερεύνηση της σχέσης του *H. Pylori* με την ΥΚ. Σε αυτήν συμμετείχαν 244 έγκυες με ΥΚ και 244 έγκυες χωρίς τη νόσο. Προσβεβλημένες από *H. Pylori* βρέθηκαν 105 έγκυες της ομάδας ΥΚ και 58 της ομάδας ελέγχου. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η λοίμωξη αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΥΚ, με ισχυρότερη συσχέτιση στους Αφρικανικούς πληθυσμούς (76).

Οι μελέτες που διερευνούν την λοίμωξη από *H. Pylori* ως παράγοντα κινδύνου για ΥΚ παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2. Μελέτες που διερευνούν την λοίμωξη από *H. Pylori* ως παράγοντα κινδύνου για ΥΚ.

Μελέτη	Αποτελέσματα
Aytac S. <i>et al.</i>	Η λοίμωξη από <i>H. Pylori</i> δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΥΚ
Bagis T. <i>et al.</i>	Οι διαφορές μεταξύ των δυο ομάδων όσον αφορά την παρουσία του <i>H. Pylori</i> ήσαν στατιστικά σημαντικές, συνηγορώντας υπέρ του ότι η λοίμωξη <i>H. Pylori</i> αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ΥΚ
Berker B. <i>et al.</i>	Η παρουσία του <i>H. Pylori</i> δεν σχετίζεται με την ΥΚ
Cevrioglou A. <i>et al.</i>	Θετική συσχέτιση μεταξύ της λοίμωξης <i>H. Pylori</i> και ΥΚ
Erdem A. <i>et al.</i>	Η παρουσία του <i>H. Pylori</i> δεν σχετίζεται με την ΥΚ
Frigo P. <i>et al.</i>	Θετική συσχέτιση μεταξύ της λοίμωξης <i>H. Pylori</i> και ΥΚ
Karaca C. <i>et al.</i>	Η χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση αποτέλεσε παράγοντα κινδύνου για τη λοίμωξη <i>H. Pylori</i> , ενώ η τελευταία συσχετίστηκε με την ΥΚ.
Karadeniz Sr. <i>et al.</i>	Η παρουσία του <i>H. Pylori</i> δεν σχετίζεται με την ΥΚ
Lee Rh. <i>et al.</i>	Η παρουσία του <i>H. Pylori</i> δεν σχετίζεται με την ΥΚ
Sandven I. <i>et al.</i>	Η λοίμωξη αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΥΚ, με ισχυρότερη συσχέτιση στους Αφρικανικούς πληθυσμούς

Οι μελέτες που έχουν διερευνήσει τη σχέση μεταξύ του *H. Pylori* και της εμφάνισης ΥΚ δεν εμφανίζουν ομοφωνία. Οι μισές από αυτές καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η παρουσία του *H.*

*Pylo*ri δεν σχετίζεται με την ΥΚ, ενώ οι υπόλοιπες μισές ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της λοίμωξης *H. Pylo*ri και ΥΚ.

2.3. Γενετική προδιάθεση

Η γενετική προδιάθεση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της ΥΚ. Μελέτες απέδειξαν ότι η πιθανότητα εμφάνισης της νόσου ήταν δύο φορές υψηλότερη σε μονοζυγωτικά δίδυμα, συγκριτικά με διζυγωτικά. Επιπλέον, περίπου το ένα τρίτο των γυναικών με ΥΚ είχαν μητέρα που είχε κύηση επιπλεγμένη με την νόσο και μία στις πέντε γυναίκες με ΥΚ είχαν αδελφή με ιστορικό ΥΚ (77–79).

2.4. Ψυχικά νοσήματα

Το 2014 δημοσιεύτηκε η πρώτη μελέτη που ανέλυσε τη σχέση μεταξύ ψυχιατρικών παραγόντων και της πιθανότητας εμφάνισης ΥΚ (80). Σε 108 γυναίκες που εμφάνισαν ΥΚ κατά την πρώτη τους κύηση μελετήθηκε η πιθανότητα επανεμφάνισης της νόσου κατά τη δεύτερη κύηση. Οι 84 (71%) από αυτές τις γυναίκες επανεμφάνισαν την νόσο, ενώ οι 34 (29%) γυναίκες δεν είχαν επανεμφάνιση. Δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των ομάδων, όσον αφορά προϋπάρχουσες ψυχιατρικές διαγνώσεις, όπως το άγχος, η κατάθλιψη, η διπολική διαταραχή και οι διατροφικές διαταραχές. Δεν εντοπίστηκαν παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο επανεμφάνισης ΥΚ, συμπεριλαμβανομένων συμπτωμάτων stress μετά από ΥΚ.

Το 2006, μια μεγάλη μελέτη συνόψισε τις συσχετίσεις με την ΥΚ, όπως η ηλικία της μητέρας, το κάπνισμα και το ψυχιατρικό υπόβαθρο των μητέρων. Πέραν αυτών, προσδιορίστηκαν πολλοί πιθανοί παράγοντες κινδύνου που αξίζουν μελλοντική διερεύνηση, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης της κύησης, το άσθμα, οι γαστρεντερικές διαταραχές και το ιστορικό προηγούμενης ΥΚ. Η μελέτη αυτή δεν υποστήριξε τη συσχέτιση του εμβρυϊκού φύλου (θήλυ) με την ΥΚ, όσον αφορά την πολλαπλή κύηση (81). Επίσης, κατέδειξε ότι πολλοί παράγοντες κινδύνου για ΥΚ σχετίζονται με αλλαγές στο ορμονικό *profile* κατά την κύηση (82,83). Σε ορισμένες περιπτώσεις, το άσθμα μπορεί να επιπλέξει την πορεία της ΥΚ και, αντίστροφα, η κύηση να επιδεινώσει τον έλεγχο του άσθματος.

Τέλος, έγινε προσπάθεια διερεύνησης της σχέσης της κατάθλιψης με την ΥΚ. Σε μελέτη 731 γυναικών με ΥΚ και 81.055 γυναικών με φυσιολογική κύηση, διαπιστώθηκε ότι μόνο το 1,2% των γυναικών με κατάθλιψη είχαν ΥΚ, ενώ το 67% των γυναικών με ΥΚ δεν εμφάνιζαν ούτε κατάθλιψη, ούτε είχαν ιστορικό κατάθλιψης. Δεδομένων των παραπάνω, η κατάθλιψη δεν φαίνεται να αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για ΥΚ (84).

2.5. Διατροφικοί παράγοντες – μεταβολισμός

Ένας άλλος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ΥΚ αποτελεί το χαμηλό βάρος και ύψος των γυναικών πριν την κύηση. Πιο συγκεκριμένα, μία αναδρομική μελέτη σύγκρινε 38 γυναίκες με ΥΚ έναντι 79 που δεν εμφάνισαν παθολογία κατά την κύηση. Οι ερευνητές κατέληξαν στο

συμπέρασμα ότι οι γυναίκες με χαμηλό βάρος πριν την κύηση εμφάνιζαν αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης ΥΚ (85).

Όσον αφορά στη διατροφή των γυναικών πριν την κύηση ως παράγοντα κινδύνου για ΥΚ, λίγες μελέτες έχουν διεξαχθεί έως σήμερα. Μία μελέτη πρότεινε ότι η υψηλή ημερήσια πρόσληψη λίπους πριν την κύηση αύξανε τον κίνδυνο εμφάνισης ΥΚ. Πιο συγκεκριμένα, η αύξηση του σωματικού βάρους κατά 25 mg/ημέρα εμφάνισε 2,9 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης ΥΚ (86).

Μελέτη 7710 εγκύων, που πραγματοποιήθηκε το 2011 με σκοπό να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ της διατροφής και της κατανάλωσης θρεπτικών συστατικών πριν την κύηση και ο κίνδυνος εμφάνισης ΥΚ (87). Μόνο οι 99 γυναίκες εμφάνισαν ΥΚ. Η διατροφή των γυναικών που παρουσίασαν τη νόσο και αυτών που δεν την εμφάνισαν δεν διέφερε σημαντικά. Ωστόσο, η πρόσληψη νερού, λαχανικών και θαλασσινών ήταν υψηλότερη στις γυναίκες που δεν παρουσίασαν ΥΚ. Τα αποτελέσματα της μελέτης κατέδειξαν ότι η μέτρια πρόσληψη νερού και η υγιεινή διατροφή μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΥΚ. Παρότι δεν υπάρχει άλλη μελέτη σχετικά με την πρόσληψη νερού και την ΥΚ, η προστατευτική δράση του νερού γίνεται σαφής.

Προγνωστικοί παράγοντες κινδύνου για την ΥΚ θεωρούνται ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) των γυναικών πριν την κύηση και η λιπώδης μάζα. Έχει δημοσιευτεί μια μελέτη το 2016 που καταδεικνύει αυτή την σχέση μεταξύ του BMI, της λιπώδους μάζας προ της κύησης και τον κίνδυνο εμφάνισης ΥΚ. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν έγκυες γυναίκες στην ίδια ηλικία κύησης (6^η - 14^η εβδομάδα), 30 υγιείς και 54 που παρουσίασαν ΥΚ. Μετρήθηκαν ο BMI των γυναικών πριν και κατά την διάρκεια της κύησης και η λιπώδης μάζα κατά τη διάρκεια της κύησης. Η σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων έδειξε ότι τόσο ο BMI όσο και ο λιπώδης ιστός βρισκόταν σε υψηλότερες τιμές στις γυναίκες που εμφάνισαν ΥΚ. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων κατέδειξε ότι και οι δύο παράγοντες αυτοί μπορούν να θεωρηθούν δείκτες πρόβλεψης εμφάνισης ΥΚ (88).

Οι μελέτες που διερευνούν τον BMI ως παράγοντα κινδύνου για ΥΚ παρουσιάζονται στον πίνακα 3.

Πίνακας 3. Μελέτες που διερευνούν τον BMI ως παράγοντα κινδύνου για ΥΚ.

Μελέτη	Αποτελέσματα
Rochensoln B. <i>et al.</i>	Οι γυναίκες με χαμηλό βάρος πριν την κύηση εμφάνιζαν αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης ΥΚ.
Kosus A. <i>et al.</i>	Ο BMI μπορεί να θεωρηθεί καλός δείκτης πρόβλεψης εμφάνισης ΥΚ.
Demir B. <i>et al.</i>	Ο BMI βρέθηκε σημαντικά χαμηλότερος σε γυναίκες με ΥΚ.

Σε μια μελέτη, σε έγκυες με ανεπίπλεκτη κύηση και σε έγκυες με ΥΚ, διαπιστώθηκε ότι η ΥΚ ήταν πιο συχνή σε γυναίκες νεαρής ηλικίας και σε αυτές που εμφανίζουν ψυχιατρικό υπόβαθρο (89,90). Αντίθετα, η εμφάνιση ΥΚ δεν ήταν τόσο συχνή σε γυναίκες που κάπνιζαν κατά τη διάρκεια της κύησης (81,91).

2.6. Θήλυ έμβρυο

Έχει διαπιστωθεί ότι οι γυναίκες με ΥΚ κυοφορούν συχνότερα θήλεα έμβρυα. Το 2004 δημοσιεύτηκε μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 2110 έγκυες γυναίκες με ΥΚ και 9783 έγκυες χωρίς ΥΚ. Σκοπός της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της αναλογίας των φύλων του εμβρύου μεταξύ των κυήσεων που επιπλέκονται με ΥΚ και των κυήσεων χωρίς παθολογία. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι οι γυναίκες που εμφάνισαν ΥΚ κατά το πρώτο τρίμηνο είχαν κατά 50% αυξημένη πιθανότητα να γεννήσουν θήλεα βρέφη σε σχέση με τις γυναίκες που δεν εμφάνισαν ΥΚ (90,92).

2.7. Πολλαπλή κύηση

Η πολλαπλή κύηση έχει, επίσης, ενοχοποιηθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΥΚ (81,90,92). Αξιοσημείωτο είναι ότι η πολλαπλή κύηση σε άρρενα έμβρυα εμφανίζει υψηλότερο κίνδυνο για ΥΚ, σε αντίθεση με τις πολλαπλές κυήσεις σε θήλεα έμβρυα.

2.8. Ιστορικό ΥΚ σε προηγούμενη κύηση

Το 2015 δημοσιεύθηκε μελέτη κοόρτης, που διενεργήθηκε για να εκτιμηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης ΥΚ σε δεύτερη κύηση, μεταξύ γυναικών με ιστορικό ΥΚ ή όχι κατά την πρώτη κύηση (93). Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι γυναίκες με ιστορικό ΥΚ κατά την πρώτη κύηση είχαν κίνδυνο επανεμφάνισης της νόσου 15,2%, ενώ οι γυναίκες χωρίς ιστορικό ΥΚ είχαν πιθανότητα επανεμφάνισης 0,7%. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι στις γυναίκες χωρίς ιστορικό, ο κίνδυνος εμφάνισης ΥΚ ήταν μεγαλύτερος, όσο αυξανόταν το χρονικό διάστημα που μεσολαβούσε μεταξύ της πρώτης και της δεύτερης κύησης.

2.9. Κάπνισμα

Πρόσφατα πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση σχετικά με το κάπνισμα και τον κίνδυνο εμφάνισης ΥΚ. Η μελέτη συμπεριέλαβε 607 δημοσιεύσεις, οι περισσότερες εκ των οποίων συμφωνούσαν ότι το κάπνισμα πριν και κατά την διάρκεια της κύησης δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ΥΚ. Μάλιστα, υποστηρίζεται ότι το κάπνισμα μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου (94).

2.10. Λεπτίνη

Σε μελέτη 18 εγκύων γυναικών με ΥΚ και 18 εγκύων χωρίς παθολογία κύησης, μετρήθηκαν στον ορό οι συγκεντρώσεις της λεπτίνης, της κορτιζόλης, της TSH και της β-hCG. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι συγκεντρώσεις λεπτίνης ήταν υψηλότερες στις γυναίκες με ΥΚ. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, όσον αφορά στις συγκεντρώσεις της TSH, της κορτιζόλης και της β-hCG. Επιπλέον, στις γυναίκες με ΥΚ

παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της λεπτίνης και της κορτιζόλης. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η λεπτίνη μπορεί να θεωρηθεί ως προγνωστικός παράγοντας κινδύνου για την ΥΚ (95).

Σε άλλη μελέτη, η οποία πραγματοποιήθηκε σε 54 γυναίκες με ΥΚ και σε 42 γυναίκες χωρίς ΥΚ ως ομάδα ελέγχου, η λεπτίνη αποδείχθηκε καλός προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση ΥΚ(96–98). Οι γυναίκες συγκρίθηκαν ως προς τις συγκεντρώσεις της λεπτίνης, της TSH, της fT₃, της fT₄, την ηλικία της μητέρας και το BMI. Οι συγκεντρώσεις της λεπτίνης βρέθηκαν υψηλότερες στις γυναίκες με ΥΚ, σε αντίθεση με το BMI και την ηλικία της μητέρας, που βρέθηκαν σημαντικά χαμηλότερες σε αυτές τις γυναίκες. Οι συγκεντρώσεις της λεπτίνης συσχετίστηκαν θετικά με το BMI στην ομάδα των γυναικών με ΥΚ (96).

Οι μελέτες που διερευνούν την λεπτίνη ως παράγοντα κινδύνου για ΥΚ παρουσιάζονται στον πίνακα 4.

Πίνακας 4. Μελέτες που διερευνούν την λεπτίνη ως παράγοντα κινδύνου για ΥΚ.

Μελέτη	Αποτελέσματα
Aka N. <i>et al.</i>	Οι συγκεντρώσεις λεπτίνης ήταν υψηλότερες στις γυναίκες με ΥΚ
Demir B. <i>et al.</i>	Οι συγκεντρώσεις της λεπτίνης συσχετίστηκαν θετικά με το BMI στην ομάδα των γυναικών με ΥΚ
Gungor S. <i>et al.</i>	Οι συγκεντρώσεις της λεπτίνης ήταν χαμηλότερες στην ομάδα των γυναικών με ΥΚ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου

2.11. Υπερθυρεοειδισμός

Ανάμεσα στους παράγοντες που αυξάνουν την εμφάνιση ΥΚ αναφέρθηκε ο υπερθυρεοειδισμός. Σε μελέτη 50 γυναικών με ΥΚ και 50 χωρίς τη νόσο, αξιολογήθηκαν οι συγκεντρώσεις των β-hCG, TSH, fT₄ και της ολικής T₄. Καμία από τις ασθενείς με ΥΚ δεν παρουσίασε σημεία υπερθυρεοειδισμού, παρ' όλο που οι συγκεντρώσεις των β-hCG, fT₄ και της ολικής T₄ ήταν εμφανώς υψηλότερες από τις γυναίκες της ομάδας ελέγχου. Οι συγκεντρώσεις της TSH στις γυναίκες με ΥΚ ήταν σημαντικά χαμηλότερες από ότι στις γυναίκες με ανεπίπλεκτη κύηση (99). Επιπρόσθετα, σε μελέτη με σκοπό την αξιολόγηση της σημασίας των θυρεοειδικών ορμονών και της β-hCG στην εμφάνιση της ΥΚ, προσδιορίστηκαν οι συγκεντρώσεις β-hCG, TSH, fT₄ και fT₃ στον ορό 58 γυναικών με ΥΚ και 58 χωρίς την νόσο, που είχαν την ίδια ηλικία κύησης. Μόνο η μητρική ηλικία, η TSH και η fT₄ αποτελούσαν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΥΚ. Ήδη από το 1979 είχαν εντοπισθεί υψηλότερες συγκεντρώσεις β-hCG στον ορό γυναικών με ΥΚ έναντι γυναικών χωρίς ΥΚ (100). Συμπερασματικά, οι ερευνητές κατέληξαν ότι η β-hCG επηρεάζει τη συχνότητα εμφάνισης ΥΚ μέσω της δυνατότητας της να διεγείρει την θυρεοειδική λειτουργία (101).

Οι μελέτες που διερευνούν τον υπερθυρεοειδισμό ως παράγοντα κινδύνου για ΥΚ παρουσιάζονται στον πίνακα 5.

Πίνακας 5. Μελέτες που διερευνούν τον υπερθυρεοειδισμό ως παράγοντα κινδύνου για ΥΚ.

Μελέτη	Αποτελέσματα
Al Yatama M. <i>et al.</i>	Οι συγκεντρώσεις των fT_4 και της ολικής T_4 ήταν εμφανώς υψηλότερες από τις γυναίκες της ομάδας ελέγχου. Οι συγκεντρώσεις της TSH στις γυναίκες με ΥΚ ήταν σημαντικά χαμηλότερες από ότι στις γυναίκες με ανεπίπλεκτη κύηση.
Panesar N. <i>et al.</i>	Η β -hCG επηρεάζει τη συχνότητα εμφάνισης ΥΚ μέσω της δυνατότητας της να διεγείρει τη θυρεοειδική λειτουργία.

Οι μελέτες που διερευνούν την σχέση της β -hCG και ΥΚ παρουσιάζονται στον πίνακα 6.

Πίνακας 6. Μελέτες που διερευνούν την σχέση της β -hCG και ΥΚ.

Μελέτη	Αποτελέσματα
Al Yatama M. <i>et al.</i>	Οι συγκεντρώσεις της β -hCG ήταν υψηλότερες στις γυναίκες με ΥΚ συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου
Kaupilla A. <i>et al.</i>	Υψηλότερες συγκεντρώσεις β -hCG στον ορό γυναικών με ΥΚ έναντι γυναικών χωρίς ΥΚ
Panesar N. <i>et al.</i>	Η β -hCG επηρεάζει τη συχνότητα εμφάνισης ΥΚ μέσω της δυνατότητας της να διεγείρει την θυρεοειδική λειτουργία

Τέλος, έγινε προσπάθεια διερεύνησης της σχέσης της κατάθλιψης με την ΥΚ. Σε μελέτη 731 γυναικών με ΥΚ και 81.055 γυναικών με φυσιολογική κύηση, διαπιστώθηκε ότι μόνο το 1,2% των γυναικών με κατάθλιψη είχαν ΥΚ, ενώ το 67% των γυναικών με ΥΚ δεν είχαν ούτε κατάθλιψη, ούτε είχαν ιστορικό κατάθλιψης. Δεδομένων των παραπάνω, η κατάθλιψη δεν φαίνεται να αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για ΥΚ (84).

2.12. Συμπεράσματα

Σε αυτό το κεφάλαιο παρουσιάστηκαν μελέτες που διερευνούν την σχέση της ΥΚ με τους παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί ότι αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης της (λοίμωξη από *H. Pylori*, γενετική προδιάθεση, χαμηλός BMI, θήλυ έμβρυο, πολλαπλή κύηση, υπερθυρεοειδισμός, β -hCG, ιστορικό ΥΚ σε προηγούμενη κύηση). Τα αποτελέσματα των μελετών ποικίλλουν για τη λοίμωξη από *H. Pylori*, καθιστώντας έτσι επιτακτική ανάγκη τη διενέργεια περισσότερων μελετών, που θα βοηθήσουν στην αποσαφήνιση της ύπαρξης θετικής ή αρνητικής συσχέτισης. Επίσης, μετα-ανάλυση σχετικά με το κάπνισμα και την εμφάνιση ΥΚ κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το κάπνισμα πριν και κατά την διάρκεια της κύησης δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ΥΚ. Μάλιστα, υποστηρίζεται ότι το κάπνισμα μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου.

Επιπρόσθετα, η κατάθλιψη δεν φαίνεται να αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για την εμφάνιση ΥΚ.

Συνοπτικά, οι παράγοντες που εμφανίζουν ισχυρότερη ή ασθενέστερη συσχέτιση με την ΥΚ παρουσιάζονται στον πίνακα 7.

Πίνακας 7. Οι παράγοντες που εμφανίζουν ισχυρότερη ή ασθενέστερη συσχέτιση με ΥΚ.

Παράγοντες (ισχυρότερη συσχέτιση με ΥΚ)	Παράγοντες (ασθενέστερη συσχέτιση με ΥΚ)
Λοίμωξη από <i>H. pylori</i>	Λοίμωξη από <i>H. pylori</i>
BMI	Ψυχικά νοσήματα - Κατάθλιψη
Γενετική προδιάθεση	Κάπνισμα
Θήλυ έμβρυο	
Πολλαπλή κύηση	
Ιστορικό ΥΚ σε προηγούμενη κύηση	
Υπερθυρεοειδισμός	
β-hCG	

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3. Σκοπός

Παρά τη διενέργεια αρκετών μελετών σχετικά με την ύπαρξη παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση ΥΚ, τα αντικρουόμενα αποτελέσματα καθώς και ο μικρός αριθμός γυναικών που συμμετείχαν στις μελέτες καθιστούν ασαφή τον ρόλο αυτών των παραγόντων. Οι λόγοι αυτοί αποτελούν ισχυρά κίνητρα για τη διενέργεια μιας συστηματικής ανασκόπησης. Στόχο αυτής της συστηματικής ανασκόπησης αποτέλεσε η εντόπιση και κριτική αξιολόγηση των μελετών που διερευνούν τους προγνωστικούς παράγοντες για την εμφάνιση ΥΚ.

Η αναγνώριση των παραγόντων που σχετίζονται με την ΥΚ είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς η ταυτοποίηση των γυναικών που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για την εμφάνιση ΥΚ έχει μεγάλη κλινική σημασία. Εάν σε μια αρχόμενη κύηση μπορούσε να υπολογιστεί ο κίνδυνος εμφάνισης ΥΚ, με την βοήθεια μια βαθμονομημένης κλίμακας, αυτό θα αποτελούσε σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο.

4. Μεθοδολογία

4.1. Επιλογή μελετών

Τα κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού αποφασίστηκαν από τους ερευνητές, λαμβάνοντας υπόψη το ερευνητικό ερώτημα, το σχεδιασμό της έρευνας και τους παράγοντες που καταγράφηκαν στις πρωτογενείς μελέτες.

Τα κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού που χρησιμοποιήθηκαν για την επιλογή των μελετών παρουσιάζονται στον πίνακα 8.

Πίνακας 8. Κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού μελετών.

Κριτήρια εισόδου	Κριτήρια αποκλεισμού
Μελέτη σε άνθρωπο	Μελέτη <i>in vitro</i> ή σε ζώα
Τρέχουσα εγκυμοσύνη	
Διάγνωση ΥΚ σύμφωνα με τα κριτήρια	
Παρουσία ομάδας ελέγχου (έγκυες χωρίς ΥΚ)	Μελέτες ανασκόπησης, περιγραφές περιστατικών
Προσδιορισμός δυνητικού προγνωστικού παράγοντα κινδύνου και στις δυο ομάδες, με οποιαδήποτε μέθοδο	
	Απουσία έγκρισης από τη επιτροπή βιοηθικής

Σε κάθε πρωτογενή μελέτη, η ομάδα έκθεσης έπρεπε να περιλαμβάνει γυναίκες με τρέχουσα διάγνωση ΥΚ. Η διάγνωση της ΥΚ τίθεται σε έγκυες γυναίκες, οι οποίες, κατά το πρώτο τρίμηνο, εμφάνιζαν κετόνες στα ούρα και επεισόδια εμέτου, τουλάχιστον τέσσερις φορές την ημέρα. Η ομάδα σύγκρισης έπρεπε να περιλαμβάνει γυναίκες χωρίς ΥΚ ή άλλη παθολογική κατάσταση της κύησης.

Πειραματικές μελέτες σε ζώα ή *in vitro* μελέτες, βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις (reviews) και παρουσιάσεις περιστατικών (case reports) εξαιρέθηκαν από τη συστηματική ανασκόπηση.

4.2. Στρατηγική αναζήτησης

Η αναζήτηση έγινε σε τρεις μεγάλες ιατρικές βάσεις δεδομένων: PubMed/MEDLINE, CENTRAL (Cochrane) και EMBASE. Δεν εφαρμόστηκε περιορισμός γλώσσας στην κύρια αναζήτηση.

Η βάση δεδομένων PubMed/MEDLINE ερευνήθηκε χρησιμοποιώντας τους όρους MeSH ("Hyperemesis Gravidarum"[MeSH]), ("Morning Sickness"[MeSH]), ("Nausea and Vomiting"[MeSH]), τον καθένα ξεχωριστά και στη συνέχεια με τη χρήση του Boolean operator «OR» σε συνδυασμό με τους όρους ("Risk Factors"[MeSH]), ("Prognosis"[MeSH]). Με την εφαρμογή φίλτρου για τον αποκλεισμό μελετών σε ζώα, εντοπίστηκαν συνολικά 296 μελέτες.

Η αναζήτηση στη βάση δεδομένων PubMed/MEDLINE παρουσιάζεται στον πίνακα 9.

Πίνακας 9. Όροι ανίχνευσης μελετών (search string) στη βάση δεδομένων PubMed/MEDLINE.

1.	"Hyperemesis Gravidarum"[MeSH]	1.503
2.	"Morning Sickness"[MeSH]	1.639
3.	Nausea and Vomiting"[MeSH]	13.584
4.	1 OR 2 OR 3 ("Hyperemesis Gravidarum"[MeSH]) OR ("Morning Sickness"[MeSH]) OR ("Nausea and Vomiting"[MeSH])	1.640
5.	"Risk Factors"[MeSH]	715.971
6.	"Prognosis"[MeSH]	1.403.702
7.	5 OR 6 ("Risk Factors"[MeSH]) OR ("Prognosis"[MeSH])	1.982.445
8.	4 AND 7 (((("Hyperemesis Gravidarum"[MeSH]) OR ("Morning Sickness"[MeSH]) OR ("Nausea and Vomiting"[MeSH]))) AND (("Risk Factors"[MeSH]) OR ("Prognosis"[MeSH])))	296
9.	NOT animals	296

Η βάση δεδομένων CENTRAL (Cochrane) ερευνήθηκε χρησιμοποιώντας τους όρους "Hyperemesis gravidarum" και "risk factors". Για τον εντοπισμό των μελετών έγινε χρήση του Search Manager. Η αναζήτηση εντόπισε 12 μελέτες.

Η αναζήτηση στη βάση δεδομένων CENTRAL (Cochrane) παρουσιάζεται στον πίνακα 10.

Πίνακας 10. Όροι ανίχνευσης μελετών (search string) στη βάση δεδομένων CENTRAL (Cochrane).

1.	Hyperemesis gravidarum	111
2.	Risk factors	66.788
3.	1 AND 2 ((Hyperemesis gravidarum) AND (Risk factors))	12

4.3. Αποτελέσματα αναζήτησης

Η αναζήτηση στη βάση δεδομένων PubMed απέδωσε 296 μελέτες. Άλλες 12 μελέτες προστέθηκαν από τη βιβλιοθήκη Cochrane, ώστε συνολικά προέκυψαν 308 αποτελέσματα. Τα αποτελέσματα από την βάση δεδομένων EMBASE δεν ήταν συναφή με το κλινικό ερώτημα της συστηματικής ανασκόπησης και αποκλείστηκαν. Στην συνέχεια, αφαιρέθηκαν από τον τίτλο και τις περιλήψεις μόνο, τα αποτελέσματα που δεν ήταν συναφή με το κλινικό ερώτημα (288 μελέτες). Από τις μελέτες που παρέμειναν, οι 20 διαβάστηκαν ως πλήρες κείμενο, οι 2 δεν ήταν διαθέσιμες, οι 4 αποκλείστηκαν λόγω κριτηρίων ένταξης και μόνο οι 14 πληρούσαν τις προϋποθέσεις για την ένταξη στην συστηματική ανασκόπηση.

4.4. Μελέτες που αποκλείστηκαν

Αξιολογήθηκαν 18 μελέτες με πλήρες κείμενο. Τέσσερις από αυτές δεν πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στην συστηματική ανασκόπηση και αποκλείστηκαν.

Οι **Kjeldgaard et al.** σε μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2017, χρησιμοποίησαν 731 γυναίκες με ΥΚ και 81.055 έγκυες χωρίς ΥΚ, σε μια μελέτη κοόρτης. Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση της σχέσης της ΥΚ με προηγούμενο ιστορικό κατάθλιψης. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι το ιστορικό της κατάθλιψης αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης της ΥΚ. Ωστόσο, δεδομένου ότι μόνο το 1,2% των γυναικών με ιστορικό κατάθλιψης εμφάνισαν ΥΚ και η πλειοψηφία των γυναικών με ΥΚ δεν είχαν συμπτώματα κατάθλιψης, η κατάθλιψη δεν φαίνεται να αποτελεί κύριο παράγοντα κινδύνου για την ΥΚ. Καθώς δεν υπήρχε αναφορά στα κριτήρια για την διάγνωση της ΥΚ, η μελέτη αποκλείστηκε από τη συστηματική ανασκόπηση.

Η δεύτερη μελέτη που δεν πληρούσε τα κριτήρια ένταξης ήταν αυτή των **Sandven et al.** που διερεύνησαν τη σχέση της ΥΚ με την λοίμωξη από *H. Pylori*. Τα διαγνωστικά κριτήρια για τις γυναίκες με ΥΚ (εμφάνιση ΥΚ πριν την 22^η εβδομάδα της κύησης) δεν αντιστοιχούσαν με τα κριτήρια διάγνωσης της ΥΚ που χρησιμοποιήθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση (εμφάνιση ΥΚ στο πρώτο τρίμηνο, έως τη 14^η εβδομάδα της κύησης) και αποκλείστηκε από τη συστηματική ανασκόπηση.

Το 2002, οι **Bagis et al.** δημοσίευσαν μία μελέτη που πραγματοποίησε σε 20 γυναίκες με ΥΚ και 10 χωρίς ΥΚ, με σκοπό τη διερεύνηση της σχέσης της ΥΚ με την λοίμωξη από το *H. Pylori*. Ωστόσο, και αυτή η μελέτη αποκλείστηκε από τη συστηματική ανασκόπηση, γιατί δεν υπήρχε αναφορά στα κριτήρια για την διάγνωση της ΥΚ.

Για τη διερεύνηση της σχέσης της διαίτας προ κύησης και της εμφάνισης ΥΚ, οι **Signorello et al.** δημοσίευσαν μια μελέτη στην οποία συμμετείχαν 44 γυναίκες με ΥΚ και 87 έγκυες που είχαν λιγότερα από τρία επεισόδια εμέτου κατά την διάρκεια της κύησης. Η μελέτη αποκλείστηκε γιατί δεν υπήρχε αναφορά στα κριτήρια για την διάγνωση της ΥΚ.

Οι μελέτες που αξιολογήθηκαν και εξαιρέθηκαν επειδή δεν πληρούν τα κριτήρια ένταξης συνοψίζονται στον πίνακα 11.

Πίνακας 11. Χαρακτηριστικά των μελετών που αποκλείστηκαν.

Συγγραφέας	Τύπος μελέτης	Αιτία αποκλεισμού
Kjeldgaard <i>et al.</i>	Μελέτη κοόρτης	Άγνωστη διάγνωση ΥΚ
Sandven <i>et al.</i>	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	Κριτήρια διάγνωσης ΥΚ
Bagis <i>et al.</i>	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	Άγνωστη διάγνωση ΥΚ
Signorello <i>et al.</i>	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	Άγνωστη διάγνωση ΥΚ

5. Αποτελέσματα

5.1. Χαρακτηριστικά μελέτης

Δεκατέσσερις (14) μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης και συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση. Όλες οι μελέτες ήταν γραμμένες στην αγγλική γλώσσα και δημοσιεύθηκαν από το 1979 έως το 2017.

Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση παρουσιάζονται στον πίνακα 12.

Πίνακας 12. Χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν.

Συγγραφέας	Έτος	Χώρα	Σχεδιασμός	Σκοπός
Aka et al.	2006	Τουρκία	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	Η λεπτίνη και ο υποδοχέας της λεπτίνης σε γυναίκες με ΥΚ.
Demir et al.	2006	Τουρκία	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	Τα προσαρμοσμένα επίπεδα της λεπτίνης αποτελούν προγνωστικό παράγοντα για την ΥΚ.
Gungor et al.	2013	Τουρκία	Μελέτη κοόρτης	Γκρελίνη, ομπεστατίνη, νεσφατίνη-1 και τα επίπεδα της λεπτίνης σε γυναίκες με ΥΚ και χωρίς ΥΚ.
Al Yatama et al.	2002	Κουβέιτ	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	Το ορμονικό προφίλ των γυναικών με ΥΚ στο Κουβέιτ.
Aytac et al.	2007	Τουρκία	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	Η ανίχνευση του αντιγόνου του <i>H. Pylori</i> στα κόπρανα: παράγοντας κινδύνου για ΥΚ ή όχι;
Erdem et al.	2002	Τουρκία	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	Ανίχνευση της παρουσίας του <i>H. Pylori</i> και συσχέτιση με τα συμπτώματα.
Frigo et al.	1998	Αυστρία	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	Η ΥΚ συσχετίζεται με την λοίμωξη από το <i>H. Pylori</i> .
Karadeniz et al.	2006	Τουρκία	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	Οροθετικότητα από <i>H. Pylori</i> και παρουσία αντιγόνου στα κόπρανα σε ασθενείς με ΥΚ.
Lee et al.	2005	Λος Άντζελες	Cross sectional	Η επιπολασμός του <i>H. Pylori</i> στον Ισπανόφωνο πληθυσμό επηρεάστηκε από ΥΚ.
Kosus et al.	2016	Τουρκία	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	Η ΥΚ και η σχέση της με τη μητρική σωματική σύνθεση λίπους.
Ozturk et al.	2017	Τουρκία	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	Η ΥΚ και η σχέση της με προ-αλβουμίνη, νεσφατίνη-1, γκρελίνη και ομπεστατίνη.
Panesar et al	2001	Χονγκ-Κόνγκ	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	Είναι οι ορμόνες του θυρεοειδούς υπεύθυνες για την ΥΚ; Μια κατά ζεύγη μελέτη σε γυναίκες με κινέζικη καταγωγή.
Cevrioglou et al.	2004	Τουρκία	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	Αποτελεσματική και μη επεμβατική μελέτη για την διερεύνηση του <i>H. Pylori</i> σε γυναίκες με ΥΚ: δοκιμασία του αντιγόνου στα κόπρανα.
Kaupila et al.	1979	Φιλανδία	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	Αυξημένες συγκεντρώσεις ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης στον ορό σε ΥΚ.

5.2. Χαρακτηριστικά των πληθυσμών

Ο συνολικός αριθμός των συμμετεχόντων γυναικών στις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση ήταν 1.400. Το μικρότερο μέγεθος δείγματος ήταν οι 36 γυναίκες που συμμετείχαν στην μελέτη των **Aka et al.**, ενώ το μεγαλύτερο δείγμα οι 234 γυναίκες της μελέτης των **Frigo et al.**, που είχε και το μεγαλύτερο δείγμα γυναικών με ΥΚ (105 γυναίκες).

Η μελέτη του **Aka et al.** πραγματοποιήθηκε μετά από συναίνεση της επιτροπής δεοντολογίας του εκπαιδευτικού ιδρύματος Haydarpasa Numune και ερευνητικού νοσοκομείου της Κωνσταντινούπολης, στην Τουρκία. Τόσο η ομάδα μελέτης όσο και η ομάδα ελέγχου εξετάστηκαν ως προς την ηλικία και τον BMI. Η ηλικία κύησης προσδιορίστηκε με βάση την τελευταία ημερομηνία της έμμηνης ρύσης ή προσδιορίστηκε με υπερηχογραφικές μετρήσεις και στις δυο ομάδες.

Οι **Demir et al.** διεξήγαγαν προοπτική μελέτη στη μονάδα προγεννητικής φροντίδας προώρων, στο εκπαιδευτικό νοσοκομείο «Μητρότητας και Γυναικείας Υγείας», στην Άγκυρα. Η ομάδα ελέγχου και η ομάδα μελέτης αποτελούσαν από ασθενείς νοσοκομειακής μονάδας. Οι γυναίκες και των δύο ομάδων συγκρίθηκαν ως προς τον BMI και την ηλικία. Η ηλικία κύησης και ο BMI σώματος ήταν σημαντικά χαμηλότερες στην ομάδα των γυναικών με ΥΚ συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ($p=0,001$).

Η μελέτη κοόρτης των **Gungor et al.** διεξήχθη τον Ιούνιο του 2013 στην Τουρκία. Είκοσι γυναίκες με ΥΚ και 20 υγιείς έγκυες ίδιας ηλικίας και BMI, που διένυσαν την ίδια ηλικία κύησης συμμετείχαν στην μελέτη και αποτέλεσαν την ομάδα μελέτης και ελέγχου, αντίστοιχα.

Η μελέτη των **Al Yatama et al.** διεξήχθη στο νοσοκομείο μητρότητας στο Κουβέιτ. Τα κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης περιελάμβαναν την ηλικία, την ηλικία κύησης και το σωματικό βάρος των γυναικών και των δυο ομάδων.

Από τον **Aytac et al.** διεξήχθη μελέτη σε 107 εγκύους από τον Οκτώβριο του 2002 έως τον Δεκέμβριο του 2003, σε πανεπιστημιακή κλινική προγεννητικής φροντίδας. Δεν υπήρχε μέτρηση του BMI στις γυναίκες των δυο ομάδων. Η ηλικία κύησης των γυναικών που συμμετείχαν στην μελέτη επιβεβαιώθηκε με υπερηχογραφικές μετρήσεις. Όλα τα διαγράμματα των ασθενών επαναξιολογήθηκαν κατά το τρίτο τρίμηνο ή μετά τον τοκετό, προκειμένου να ανιχνευθούν εκείνες που ανέπτυξαν στη συνέχεια μια παθολογία και έπρεπε να αποκλειστούν. Όλες οι συμμετέχουσες ήταν μέλη οικογενειών με χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση.

Μέτρηση του BMI δεν διεξήχθη στη μελέτη των **Erdem et al.** Η ομάδα ελέγχου και η ομάδα μελέτης είχαν παρόμοια χρονολογική ηλικία και ηλικία κύησης. Η ηλικία κύησης των γυναικών καθορίστηκε σύμφωνα με τον κανόνα Neagele, χρησιμοποιώντας την ημερομηνία της τελευταίας έμμηνης ρύσης και επιβεβαιώθηκε με υπερηχογραφία. Η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από έγκυες γυναίκες που ήταν ασυμπτωματικές κατά τη στιγμή της ένταξης και παρέμειναν ασυμπτωματικές μέχρι το τέλος της κύησης. Ο αριθμός των γυναικών με ΥΚ που αποτελούσαν την ομάδα μελέτης ήταν μεγαλύτερος από την ομάδα ελέγχου.

Οι **Frigo et al.** στα κλινικά χαρακτηριστικά των εγκύων γυναικών συμπεριέλαβαν την εκπαίδευση κάτω από 7 χρόνια. Από τις 105 γυναίκες με ΥΚ, οι 82 είχαν εκπαίδευση κάτω των 7 ετών, ενώ από τις 129 γυναίκες που αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου οι 95. Έγινε καταγραφή της ηλικίας της μητέρας και της εβδομάδας κύησης και στις δύο ομάδες. Μέτρηση του BMI δεν διενεργήθηκε. Οι έγκυες γυναίκες που απάρτισαν την ομάδα ελέγχου ήταν εξωτερικοί ασθενείς της κλινικής, κατά την διάρκεια εξετάσεων ρουτίνας κατά την κύηση.

Στη μελέτη των **Karadeniz et al.** οι γυναίκες των δυο ομάδων συγκρίθηκαν ως προς την ηλικία και την ηλικία κύησης. Η ηλικία κύησης προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας την πρώτη ημέρα της τελευταίας έμμηνης ρύσης και επιβεβαιώθηκε με υπερηχογραφικές μετρήσεις. Ο BMI δεν προσδιορίσθηκε.

Οι **Lee et al.** στη μελέτη τους σύγκριναν τις γυναίκες με ΥΚ με αυτές χωρίς την νόσο ως προς την ηλικία, τον αριθμό των κύσεων και τον τόπο γέννησής τους. Δεν υπήρχε αναφορά για τον BMI.

Η μελέτη των **Kosus et al.** διεξήχθη στο Πανεπιστήμιο του Turgut Ozal, Τμήμα Ιατρικής, Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Τουρκία. Οι γυναίκες εξετάστηκαν και συλλέχθηκαν πληροφορίες όσον αφορά την ηλικία τους, τις κύσεις, την ηλικία κύησης (με υπερηχογραφικές μετρήσεις), τον BMI πριν την κύηση και κατά την κύηση. Όλες οι μετρήσεις λήφθηκαν το πρωί, μετά από ολονύκτια νηστεία.

Οι **Ozturk et al.** πραγματοποίησαν μελέτη σε 40 έγκυες γυναίκες με ΥΚ και σε 38 έγκυες χωρίς ΥΚ, που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις της προ-αλβουμίνης, της γκρελίνης, της ομπεστατίνης και της νεσφατίνης-1 Την ομάδα ελέγχου, όπως και την ομάδα μελέτης, αποτελούσαν ασθενείς από το νοσοκομείο. Ο αριθμός των γυναικών με ΥΚ ήταν μεγαλύτερος από τον αριθμό των γυναικών που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Οι γυναίκες των δύο ομάδων συγκρίθηκαν ως προς την ηλικία, τον BMI και την ηλικία κύησης. Όλες οι γυναίκες που συμμετείχαν στην μελέτη διένυαν την 6^η-14^η εβδομάδα κύησης.

Η μελέτη των **Panesar et al.** ήταν μια προοπτική μελέτη, που συνέκρινε τα επίπεδα των ορμονών σε γυναίκες με ΥΚ και σε υγιείς έγκυες. Συμμετείχαν 62 γυναίκες με ΥΚ που διένυαν την 5^η-18^η εβδομάδα της κύησης. Από τη μελέτη αυτή εξαιρέθηκαν τέσσερις γυναίκες που είχαν ιστορικό θυρεοτοξίκωσης. Στην ομάδα ελέγχου ανήκαν έγκυες στην αντίστοιχη ηλικία κύησης, χωρίς ΥΚ, προηγούμενη θυρεοειδική διαταραχή, τροφοβλαστική νόσο ή προεκλαμψία. Δεν υπήρχε μέτρηση του BMI στις γυναίκες και των δυο ομάδων.

Στην προοπτική μελέτη των **Cevrioglu et al.** συμμετείχαν 27 γυναίκες με ΥΚ και 97 συμπτωματικές έγκυες, που διένυαν την ίδια ηλικία κύησης, χωρίς πεπτικά ενοχλήματα, που είχαν προσέλθει στο νοσοκομείο για προγραμματισμένο έλεγχο ρουτίνας. Η μελέτη διεξήχθη από τον Ιανουάριο του 2002 έως το Μάρτιο 2003. Έγινε καταγραφή του BMI, της ηλικίας της μητέρας και της εβδομάδας κύησης και στις δύο ομάδες. Εννέα γυναίκες που αρνήθηκαν να δώσουν δείγματα κοπράνων, δύο εκ των οποίων είχαν ΥΚ, και αποκλείστηκαν από την μελέτη.

Η μελέτη των **Kaupilla et al.** πραγματοποιήθηκε για να διερευνηθεί η σχέση της β-hCG και της ΥΚ. Η τιμή της β-hCG προσδιορίστηκε με ραδιο-ανοσοδοκιμασία σε 42 ασθενείς με ΥΚ που

διένυναν από 7^η-17^η εβδομάδα της κύησης. Η μέση ηλικία της ομάδας μελέτης ήταν 26(19-38) ετών. Την ομάδα ελέγχου αποτελούσαν 115 έγκυες που έκαναν θεραπευτική αποβολή μεταξύ 6^{ης}-20^{ης} εβδομάδα της κύησης. Δεν υπήρχε καταγραφή του BMI στις γυναίκες και των δύο ομάδων.

Τα κριτήρια αποκλεισμού δεν διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στις μελέτες. Γυναίκες με μη φυσιολογικές δοκιμασίες λειτουργίας του θυρεοειδούς, γυναίκες με λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, με πολλαπλές εγκυμοσύνες, γυναίκες με ψυχιατρικό υπόβαθρο, με τροφοβλαστική νόσος, με γαστρεντερικές και ηπατικές διαταραχές, αποτελούσαν τα κύρια κριτήρια αποκλεισμού στις περισσότερες μελέτες. Οι **Demir et al.** και **Kaupilla et al.** δεν αναφέρουν κριτήρια αποκλεισμού στις μελέτες τους.

Τα χαρακτηριστικά των πληθυσμών των μελετών παρουσιάζονται στους πίνακες 13, 14 και 15.

Πίνακας 13. Χαρακτηριστικά πληθυσμών των μελετών (Ηλικία, BMI, Βάρος, Ηλικία κήσης).

	Ασθενείς			Μάρτυρες		
	Ηλικία	BMI/Βάρος	Ηλικία κήσης	Ηλικία	BMI/Βάρος	Ηλικία κήσης
Aka et al.	27,0 ± 4,4	25,35 ± 3,83	8,52 ± 2,2	28,1 ± 6,01	25,90 ± 4,94	8,55 ± 2,28
Demir et al.	25,88 ± 4,03	21,41 ± 3,35	8,56 ± 1,74	25,98 ± 5,21	24,02 ± 13,47	9,8 ± 1,54
Gungor et al.	27,25 ± 6,35	22,33 ± 2,34	9,6 ± 3,25	26,75 ± 5,27	26,75 ± 5,27	11,25 ± 1,91
Al Yatama et al.	27,06 ± 4,36	61,20 ± 21,46 (kg)	10,30 ± 2,22	29,0 ± 4,61	69,84 ± 12,63	10,34 ± 2,31
Aytac et al.	28,90±4,56		10,51 ± 2,71	28,78 ± 3,87		9,98 ± 2,67
Erdem et al.	27,5 ± 4,0		9,38 ± 2,07	27,9 ± 4,6		9,29 ± 1,87
Frigo et al.	24,0 ± 2,3		8,0 ± 1,0	25 ± 3,1		9,0 ± 1,2
Karadeniz et al.	25,83 ± 4,68		9,63 ± 2,39	26,27 ± 5,95		11,80 ± 2,70
Lee et al.	25,4 ± 4,9			25,8 ± 4,9		
Kosus et al.	27 (21-39)	22,9 (16,2 – 38,1)	9 (6 - 13)	30 (24 - 37)	22,9 (22,1 - 34)	8 (6 - 12)
Ozturk et al.	28,7 ± 4,7	22,8 ± 3,4	8,5 ± 2,2	26,5 ± 5,8	27,2 ± 5,4	8,7 ± 1,8
Panesar et al.	28 (24,75 - 31)		10,1 (8,1 – 13,1)	32 (28,75 - 35)		10,1 (8 – 13,1)
Gevrioglou et al.	26,59 ± 0,69	22,91 ± 0,74	8,78 ± 0,80	27,92 ± 0,51	24,52 ± 0,88	10,42 ± 0,50
Kauppila et al.	26,2 (19 - 38)		7η - 17η			

Πίνακας 14. Χαρακτηριστικά πληθυσμών των μελετών (αριθμός ασθενών και μαρτύρων).

Συγγραφέας	Αριθμός συμμετεχόντων	Ασθενείς / Μάρτυρες
Aka et al.	36	18/18
Demir et al.	96	54/42
Gungor et al.	40	20/20
Al Yatama et al.	100	50/50
Aytac et al.	107	52/55
Erdem et al.	86	47/39
Frigo et al.	234	105/129
Karadeniz et al.	60	31/29
Lee et al.	82	40/42
Kosus et al.	84	54/30
Ozturk et al.	78	40/38
Panesar et al.	116	58/58
Gevrioglou et al.	124	27/97
Kaupila et al.	157	42/115

Πίνακας 15. Χαρακτηριστικά πληθυσμών των μελετών (κριτήρια αποκλεισμού).

Συγγραφέας	Χαρακτηριστικά αποκλεισμού
Aka et al.	• Νόσοι (π.χ. γαστρίτιδα), που διαγνώσθηκε πριν την εγκυμοσύνη • Ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία • Τακτική αθλητική δραστηριότητα
Demir et al.	• Δεν αναφέρονται
Gungor et al.	• Έγκυες γυναίκες που είχαν δυσπεψία • Ιστορικό διαβήτη ή διαβήτη κύησης • Χειρουργική επέμβαση πεπτικού συστήματος • Μη φυσιολογικές δοκιμασίες λειτουργίας του θυρεοειδούς • Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος • Πολλαπλές εγκυμοσύνες • Ψυχιατρικό υπόβαθρο
Al Yatama et al.	• Ασθενείς με πολύδυμη κύηση • Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος • Σκωληκοειδίτιδα • Παγκρεατίτιδα • Χολοκυστίτιδα • Εντερική απόφραξη • Γνωστή διαταραχή του θυρεοειδούς
Aytac et al.	• Υπερθυρεοειδισμός • Πολύδυμη κύηση • Τροφοβλαστική νόσος • Γαστρεντερικές και ηπατικές διαταραχές • Διαταραχές ουροποιητικού συστήματος ή άλλες λοιμώξεις • Άλλες διαταραχές • Οποιαδήποτε θεραπεία με αντιόξινα ή αντιβιοτικά κατά τις προηγούμενες επτά ημέρες
Erdem et al.	• Γαστρίτιδα • Νεφρολιθίαση • Χολολιθίαση • Υπερθυρεοειδισμό • Ψυχολογικές διαταραχές πριν την κύηση • Τροφοβλαστική νόσος • Πολλαπλή κύηση • Ιστορικό ΥΚ σε προηγούμενη κύηση
Frigo et al.	• Υπερθυρεοειδισμός • Ψυχολογικές διαταραχές • Διαταραχές που προκαλούν έμετο
Karadeniz et al.	• Διαταραχή του θυρεοειδούς • Πολύδυμη κύηση

Lee et al.	• Γαστρεντερικές και ψυχολογικές διαταραχές • Τροφοβλαστική νόσος • Μη ισπανική εθνικότητα • Πολλαπλή κύηση • Ψυχολογικές διαταραχές • Γαστρεντερικές και ηπατικές διαταραχές • Τροφοβλαστική νόσος • Νόσοι που προκαλούν έμετο και ναυτία
Kosus et al.	• Καπνίστριες ή χρήστριες ναρκωτικών ουσιών • Ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη • Οποιαδήποτε συστηματική νόσος
Ozturk et al.	• Γυναίκες με ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη η σακχαρώδη διαβήτη κύησης • Νευροψυχιατρικές διαταραχές • Χειρουργεία γαστρεντερικού συστήματος • Διαταραχή του θυρεοειδούς • Πολύδυμη κύηση
Panesar et al.	• Ιστορικό θυρεοτοξίκωσης
Gevrioglou et al.	• Θυρεοειδική διαταραχή πριν την κύηση • Ηπατίτιδα • Τροφοβλαστική νόσος • Ψυχολογικές διαταραχές • Πρόσφατη λήψη αντιβιοτικών • Θεραπεία για πεπτικό έλκος πριν την κύηση
Kauppila et al.	• Δεν αναφέρονται

5.3. Υπερέμεση κύησης

Η τρέχουσα διάγνωση της ΥΚ αποτέλεσε απόλυτο κριτήριο ένταξης μίας μελέτης στη συστηματική ανασκόπηση. Επομένως, όλες οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση ανέφεραν τα κριτήρια διάγνωσης της ΥΚ.

Τα κριτήρια διάγνωσης της ΥΚ της κάθε μελέτης παρουσιάζονται στον πίνακα 16.

Πίνακας 16. Τα κριτήρια διάγνωσης της ΥΚ στις μελέτες της συστηματικής ανασκόπησης.

Συγγραφέας	Διάγνωση ΥΚ
Aka et al.	Οι έγκυες γυναίκες στο πρώτο τρίμηνο που δεν μπορούσαν να λάβουν από το στόμα τροφή, είχαν κετόνες (+++) στα ούρα τους και έμετο τουλάχιστον τέσσερις φορές την ημέρα.
Demir et al.	Ναυτία και έμετος, παρουσία κετονών (++++) στην εξέταση ούρων και > 2 επεισόδια εμέτου κατά την τρέχουσα κύηση λόγω ηλεκτρολυτικών διαταραχών.
Gungor et al.	Η διάγνωση ΥΚ βασίστηκε στις αναφορές των γυναικών, στην παρουσία κετονουρίας, στην αφυδάτωση και στην ανάγκη για εισαγωγή στο νοσοκομείο.
Al Yatama et al.	Συνεχής έμετος κατά τις πρώτες 14 εβδομάδες της κύησης, με κετονουρία (+++ και άνω) και την ανάγκη εισαγωγής στο νοσοκομείο.
Aytac et al.	Τα διαγνωστικά κριτήρια για την ΥΚ ήταν επεισόδια εμέτου (> 3 φορές την ημέρα), απώλεια βάρους περισσότερο από 5% και κετονουρία (τουλάχιστον ένας+).
Erdem et al.	Τα κριτήρια ένταξης για τη διάγνωση ΥΚ ήταν έμετος (περισσότερο από 4 φορές την ημέρα), απώλεια βάρους τουλάχιστον 5% και κετονουρία.
Frigo et al.	Τα κριτήρια για ΥΚ ήταν έμετος (> 3 φορές την ημέρα), απώλεια βάρους περισσότερο από 3 kg, κετόνες στα ούρα.
Karadeniz et al.	Σοβαρός έμετος (περισσότερο από 3 φορές την ημέρα), απώλεια βάρους (περισσότερο από 5% του σωματικού βάρους) και κετονουρία.
Lee et al.	Η διάγνωση της ΥΚ καθορίστηκε από την παρουσία όλων των ακόλουθων κριτηρίων: 1) δυσάρεστη ναυτία και έμετο για > 24 ώρες πριν από την εισαγωγή, που εμφανίζονται τουλάχιστον 3 φορές την ημέρα 2) κετονουρία > 80 mg/dl 3) απώλεια βάρους > 5 kg σε 3 εβδομάδες
Kosus et al.	Η ΥΚ ορίζεται ως επίμονη ναυτία και έμετος που σχετίζεται με κετονουρία και απώλεια βάρους > 5% του βάρους πριν την κύηση.
Ozturk et al.	Η διάγνωση ΥΚ βασίστηκε στα συμπτώματα: επίμονη ναυτία και έμετος (> 4 φορές την ημέρα), κετονουρία > 800 mg/l σε τυχαίο δείγμα ούρων και ηλεκτρολυτική διαταραχή, που απαιτούσε ενδοφλέβια αποκατάσταση και ανάγκη εισαγωγής στο νοσοκομείο.
Panesar et al.	Έμετος, κετονουρία και απώλεια βάρους, κατά την 5 ^η -18 ^η εβδομάδα της

	κύησης.
Gevrioglou et al.	Τα κριτήρια για την ΥΚ ήταν ο έμετος (περισσότερο από τρεις φορές την ημέρα), η απώλεια βάρους τουλάχιστον 3kg ή το 5% του αρχικού βάρους των ασθενών και η παρουσία κετόνης στα ούρα.
Kaupilla et al.	Έμετος, απώλεια βάρους τουλάχιστον 5% και κετονουρία.

5.4. Παράγοντες κινδύνου για την ΥΚ

Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση μελέτησαν 14 παράγοντες κινδύνου. Ο τρόπος δειγματοληψίας, η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την εξέταση των δειγμάτων καθώς και ο τρόπος ερμηνείας των αποτελεσμάτων διέφεραν μεταξύ των μελετών.

Οι **Aka et al.**, **Demir et al.** και **Gungor et al.** μελέτησαν τη λεπτίνη, τον υποδοχέα της λεπτίνης, την κορτιζόλη, τη β-hCG, την ινσουλίνη, την T₃, την TSH, την fT₄ και την νεσφατίνη-1.

Στην μελέτη των **Aka et al.** ελήφθησαν δείγματα αίματος στις 09:00-10.00 από όλες τις γυναίκες και μεταφέρθηκαν σε τρεις χωριστούς σωλήνες. Δείγματα ορού καταψύχθηκαν σε τέσσερα τμήματα και αποθηκεύτηκαν στους -20°C για μέγιστο διάστημα τριών εβδομάδων για τον προσδιορισμό των επιπέδων του υποδοχέα κορτιζόλης, ινσουλίνης και της λεπτίνης.

Παρόμοια, στη μελέτη των **Demir et al.**, τα προσαρμοσμένα επίπεδα λεπτίνης υπολογίστηκαν διαχωρίζοντας τα επίπεδα της μητρικής λεπτίνης από την εβδομάδα κύησης.

Οι **Gungor et al.** στη μελέτη τους συνέλεξαν δείγματα αίματος μετά από 12 ώρες νηστείας. Η ποσότητα των δειγμάτων ήταν 4ml και αποθηκεύτηκαν σε σωλήνες που περιείχαν απροτινίνη στους -80°C, με στόχο την προστασία των πεπτιδίων από τις πρωτεάσες μέχρι την ανάλυση. Ο στόχος ήταν να προσδιοριστούν τα επίπεδα δεσ-ακυλγκρελίνης, λεπτίνης, νεσφατίνης-1 και τεστοστατίνης, στην συνέχεια φυγοκεντρήθηκαν στις 4000 rpm (1792 g) για 5 min.

Οι **Al Yatama et al.** μελέτησαν την TSH, τη fT₄, την T₄ και τη β-hCG. Από τις γυναίκες με ΥΚ και από την ομάδα ελέγχου ελήφθησαν περίπου 10 ml αίματος και τοποθετήθηκαν σε απλούς σωλήνες. Μετά την λήψη το δείγμα παρέμεινε για 30 min σε θερμοκρασία δωματίου, το πλάσμα διαχωρίστηκε μετά από φυγοκέντρωση στις 3000 rpm, για 5 min, και αποθηκεύτηκε στους -20°C, μέχρι την ανάλυση. Το χαμηλότερο επίπεδο ανίχνευσης καθενός από τους προσδιορισμούς ήταν: β-hCG 2,0 mIU/ml, T₄ 1,05 μ/dl, TSH 0,03 μl/ml, fT₄ 0,4 ng/dl.

Οι **Aytac et al.**, **Erdem et al.**, **Frigo et al.**, **Karadeniz et al.**, **Lee et al.** ασχολήθηκαν με τη μελέτη του H.Pylori ως παράγοντα κινδύνου για την ΥΚ.

Οι **Erdem et al.** στη μελέτη τους έλαβαν δείγματα ορού τα οποία στη συνέχεια αποθηκεύτηκαν σε 20°C. Ειδικά, IgG αντισώματα ορού έναντι του H.Pylori ανιχνεύθηκαν με ELISA και στις δύο ομάδες. Τα αποτελέσματα εκτιμήθηκαν με ποσοτική εκτίμηση, χρησιμοποιώντας καμπύλη βαθμονόμησης και εκφράστηκαν σε Uarb/ml.

Ειδικά αντισώματα ορού IgG έναντι του *H.Pylori* μετρήθηκαν με φθορίζον ανοσοπροσδιορισμό ενζύμου στην μελέτη των **Frigo et al.** Η ποσότητα των ειδικών αντισωμάτων σε κάθε δείγμα εκφράστηκε ως ποσοστό. Το ποσοστό ισούται με τη μονάδα φθορισμού του δείγματος διαιρούμενο με θετικό έλεγχο μονάδας φθορισμού πολλαπλασιασμένο επί 100. Ένα ποσοστό IgG μικρότερο από 18% ήταν αρνητικό και μεγαλύτερο από 22% θετικό. Τα επίπεδα IgG μεταξύ 18 και 22% θεωρήθηκαν οριακά και απαιτούσαν επανάληψη της δοκιμής σε 2-4 εβδομάδες.

Στην μελέτη των **Karadeniz et al.**, το αντίσωμα IgG του *H.Pylori* (HpIgGAb) ανιχνεύθηκε με την μέθοδο ELISA. Το αποτέλεσμα θεωρήθηκε θετικό εάν $> 1,00$ και αρνητικό εάν $< 0,90$. Οι τιμές μεταξύ 0.91-0.99 ερμηνεύτηκαν ως οριακές. Όλα τα δείγματα εξετάστηκαν για αντιγόνο *H.Pylori* (HpSA) στα κόπρανα, χρησιμοποιώντας HpSA ενζυμική ανοσοπροσροφητική δοκιμασία. Τα αποτελέσματα ερμηνεύτηκαν ως εξής: θετικό > 298 (σε οπτική πυκνότητα 450 nm), αρνητικό < 298 .

Οι **Kosus et al.** χρησιμοποίησαν την τεχνική του Armellini *et al.* (1990) για τη μέτρηση της SCFT και του VAT. Το υποδόριο βάθος λίπους μετρήθηκε από το υποδόριο λίπος στο εξωτερικό περίγραμμα του ορθού κοιλιακού μυός στο επίπεδο της λευκής γραμμής. Το βάθος του σπλαχνικού λίπους μετρήθηκε από το έσω όριο του ορθού κοιλιακού μυός στο επίπεδο της λευκής γραμμής μέχρι το πρόσθιο τοίχωμα της κοιλιακής αορτής. Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν τις πρωινές ώρες μετά από ολονύκτια νηστεία. Επιπλέον, έπρεπε να αποφευχθεί η εφαρμογή υπερβολικής πίεσης πάνω στο κοιλιακό τοίχωμα κατά τη διάρκεια των μετρήσεων.

Στη μελέτη των **Ozturk et al.**, μετά από ολονύκτια νηστεία 8-12 ωρών, πραγματοποιήθηκε φλεβοκέντηση μεταξύ 8:00-9:00 και συλλέχθηκαν δείγματα αίματος. Τα δείγματα αίματος φυγοκεντρήθηκαν εντός 30 min από την συλλογή και τα δείγματα ορού αποθηκεύτηκαν στους -80°C μέχρι την ανάλυση. Προσδιορίστηκαν τα αναλυτικά εύρη: γκρελίνη: 0-100 ng/ml, ομπεστατίνη: 0,412-100 ng/ml, νεσφατίνη-1: 0,78-50 ng/ml, προ-αλβουμίνη: 50-500 mg/l.

Οι **Panesar et al.** μέτρησαν τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών και της β -hCG με ανοσοδοκιμασίες. Οι συντελεστές διακύμανσης της διακύμανσης για όλες τις ορμόνες ήταν λιγότερο από 10%. Το χαμηλότερο όριο ανίχνευσης για την TSH ήταν 0,03 mIU/L.

Στην μελέτη των **Cevrioglou et al.**, όλες οι έγκυες γυναίκες στις ομάδες μελέτης και ελέγχου υποβλήθηκαν σε βιοχημικό έλεγχο του σακχάρου στο αίμα, των ηλεκτρολυτών, της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας, TSH, fT_4 και fT_3 για την αξιολόγηση της λειτουργίας του θυρεοειδούς. Οι ορμονικές μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν με ανοσοπροσδιορισμό. Μετά την πρώτη αξιολόγηση, τα δείγματα ορού και κοπράνων της ομάδας ελέγχου αποθηκεύτηκαν στους 8°C . Τα δείγματα κοπράνων και ορού από τις έγκυες με ΥΚ ελήφθησαν μετά την νοσηλεία τους και την αποκατάσταση της αφυδάτωσής τους. Ειδικά αντισώματα ορού εναντίον του *H. Pylori* μετρήθηκαν με ELISA. IgG δείκτης $>11 \text{ Au/m}$ ήταν θετικός και $<9 \text{ Au/ml}$ αρνητικός. Τα επίπεδα IgG μεταξύ 9 και 11 Au/mL θεωρήθηκαν οριακά και απαιτούσαν επανάληψη της δοκιμής σε 2-4 εβδομάδες. Το αντιγόνο HpSA προσδιορίστηκε μέσω των κοπράνων.

Οι **Kaupilla et al.** έκαναν λήψη περιφερικού φλεβικού αίματος από τις γυναίκες και των δυο ομάδων για να προσδιοριστεί η τιμή της β -hCG. Η λήψη αίματος στις γυναίκες με ΥΚ έγινε

αφού είχαν λάβει υγρά και ηλεκτρολύτες για τουλάχιστον 24 ώρες. Στην συνέχεια ο ορός διαχωριζόταν με φυγοκέντρηση και αποθηκευόταν στους -20°C .

Οι παράγοντες κινδύνου και οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό τους παρουσιάζονται στον πίνακα 17.

Πίνακας 17. Παράγοντες κινδύνου και μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό τους στην κάθε μελέτη.

Συγγραφέας	Παράγοντας κινδύνου	Μέθοδος	Λεπτομέρειες
Aka et al.	Λεπτίνη, υποδοχέας λεπτίνης, κορτιζόλη, ινσουλίνη, T ₃ , fT ₄ , T ₄ , β- hCG	ELISA	Λεπτίνη
			Intra-assay 2,6 και 4,9% Inter-assay 3,7 και 6,6% Ευαισθησία 0,01 ng/ml
			Υποδοχέας λεπτίνης
Demir et al.	Λεπτίνη, TSH, fT ₃ , fT ₄ , T ₄	ELISA	Intra-assay 4,8 και 13,3% Inter-assay 7,0 και 9,6% Ευαισθησία 0,12 ng/ml
			Λεπτίνη
			Intra-assay 2,6 και 4,9%. Inter-assay 3,7 και 6,6%. Ευαισθησία 0,01 ng/ml
			TSH
			Intra-assay 0,6 και 6,0% Inter-assay 2,1 και 4,1%. Ευαισθησία 0,025 mIU/ml

			fT₃ Intra-assay< 6,4% Inter-assay< 5,5% Ευαισθησία 0,5 pM fT₄ Intra-assay< 6,7% Inter-assay< 6,5% Ευαισθησία 0,4 pM
Gungor et al.	Λεπτίνη, νεσφατίνη	ELISA	Η χαμηλότερη μετρούμενη συγκέντρωση λεπτίνης είναι 2 ng/ml Intra-assay 7,8% Inter-assay 9,3% Η χαμηλότερη μετρούμενη συγκέντρωση της nesfatin-1 είναι 0,1 ng/ml. Intra-assay 10% Inter-assay 15%
Al Yatama et al.	TSH, fT ₄ , T ₄ , β-hCG	MPIA, TPO	Χαμηλότερο επίπεδο ανίχνευσης: β-hCG 2,0 mIU/ml, T ₄ 1,05 µ/dl, TSH 0,03 µl/ml, fT ₄ 0,4 nd/dl
Aytac et al.	H.Pylori	HpAg, κόπρανα	
Erdem et al.	H.Pylori	ELISA HpIgG	Στα αποτελέσματα χρησιμοποιήθηκε καμπύλη βαθμονόμησης

			Εκφράζονται σε: Uarb/ml
Frigo et al.	H.Pylori	ELISA HpIgG	Δείκτης IgG <18%αρνητικός >22%θετικός Τα επίπεδα IgG μεταξύ 18 και 22%απαιτούσαν επανάληψη δοκιμής σε 2-4 εβδομάδες. Intra-assay 7,4, 4,4 και 3,5% Inter-assay 4,4, 4,2 και 4,2%.
Karadeniz et al.	H.Pylori	HpIgG, HpSA, κόπρανα	Θετικό: > 1,00 Αρνητικό: < 0.90. Οι τιμές μεταξύ 0,91-0,99 ερμηνεύτηκαν ως οριακές. Θετικό: >298(σε οπτική πυκνότητα 450 nm) Αρνητικό: < 298
Lee et al.	H.Pylori	ELISA HpIgG	Ευαισθησία 94,9%, Ειδικότητα90,4%, Inter-assay 10%
Kosus et al.	Σύνθεση λίπους στο μητρικό σώμα	SCFT mm, VAT mm	Το βάθος του υποδόριου λίπους μετρήθηκε από το υποδόριο λίπος στο εξωτερικό περίγραμμα του ορθού κοιλιακού μυός στο επίπεδο της λευκής γραμμής. Το βάθος του σπλαχνικού λίπους μετρήθηκε από το έσω όριο του ορθού κοιλιακού μυός στο επίπεδο της λευκής γραμμής μέχρι πρόσθιο τοίχωμα της κοιλιακής αορτής.
Ozturk et al.	Προ-αλβουμίνη, γκρελίνη, νεσφατίνη-1,	kg/cm,ELISA	Τα αναλυτικά εύρη ήταν: γκρελίνη: 0-100 ng/ml

ομπεστατίνη

ομπεστατίνη: 0,412-100 ng/ml
 νεσφατίνη-1: 0,78-50 ng/ml
 προ-αλβουμίνη: 50-500 mg/l

Panesar et al.	β-hCG, TSH, fT ₄ , fT ₃	ELISA	Το χαμηλότερο όριο ανίχνευσης για την TSH ήταν 0,03 mIU/l Inter-assay<10%
Gevrioglou et al	H.Pylori	ELISA HpIgG, HpIgA, κόπρανα	IgG δείκτης >11 Au/mL θετικός, <9 Au/mL αρνητικός Επίπεδα μεταξύ 9-11 Au/ml απαιτούσαν επανάληψη δοκιμής σε 2-4 εβδομάδες.
Kauppila et al.	β-hCG	Δείγμα αίματος	Inter-assay ± 13%

5.5. Αποτελέσματα των μελετών

Aka et al.: Η μελέτη αποτελούνταν από 18 έγκυες γυναίκες με ΥΚ και η ομάδα ελέγχου από 18 υγιείς έγκυες γυναίκες. Όταν οι δύο ομάδες συγκρίθηκαν ως προς τα επίπεδα της λεπτίνης, η ομάδα με ΥΚ βρέθηκε να έχει σημαντικά υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης ($p=0.037$). Δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των ομάδων όσον αφορά την κορτιζόλη, την ινσουλίνη, β -hCG, TSH και τον BMI. Στην ομάδα με ΥΚ παρατηρήθηκε μια συσχέτιση μεταξύ κορτιζόλης και λεπτίνης ($r = -0,762$, $p<0,01$), και β -hCG με TSH ($r=-0,503$, $p<0,05$), ενώ σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ ινσουλίνης και λεπτίνης. ($r=0,538$, $p<0,05$), λεπτίνης και BMI ($r= 0,711$, $p< 0,01$), και μεταξύ T_3 και β -hCG ($r=0,605$, $p< 0,01$). Η λεπτίνη επομένως, ίσως παίζει ρόλο στην ΥΚ και μπορεί να αναγνωριστεί ως δείκτης για την ΥΚ.

Demir et al.: Προοπτική μελέτη με 54 έγκυες γυναίκες με ΥΚ και 42 έγκυες χωρίς ΥΚ. Οι δύο ομάδες συγκρίθηκαν ως προς την ηλικία, τον BMI, την TSH, fT_3 , fT_4 και τα επίπεδα λεπτίνης στον ορό. Επίσης μια νέα παράμετρος η ALL(Adjusted Leptin Levels - προσαρμοσμένα επίπεδα λεπτίνης) μετρήθηκε στις γυναίκες. Η ηλικία κύησης και ο BMI βρέθηκαν σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα με ΥΚ συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ($p = 0,001$). HALL ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα με ΥΚ ($p = 0,009$). Τα επίπεδα από TSH, fT_3 , fT_4 ανευρέθηκαν διαφορετικά στις δύο ομάδες ($p = 0,003$, $0,013$, $0,012$, αντίστοιχα). Μία σημαντική θετική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ ALL και BMI στην ομάδα των γυναικών με ΥΚ ($r = 0,449$, $p = 0,001$). Τα επίπεδα της λεπτίνης παρουσίασαν επίσης θετική συσχέτιση με το BMI στην ομάδα με ΥΚ ($r = 0,313$, $p = 0,025$). Συμπερασματικά, λοιπόν, κατέληξαν ότι τα επίπεδα της λεπτίνης μπορούν να αποτελούν έναν καλό προγνωστικό δείκτη για την ΥΚ.

Gungor et al.: Μελέτη κοόρτης σε 20 έγκυες γυναίκες με ΥΚ και 20 έγκυες χωρίς παθολογία κύησης. Όλες οι γυναίκες ήταν ίδιας ηλικίας, BMI και ηλικία κύησης. Έγιναν μετρήσεις στον ορό αίματός τους για ακυλ- και δεσ-ακυλγκρελίνη, λεπτίνη, ομπεστατίνη και νεσφατίνη-1. Οι συγκεντρώσεις νεσφατίνης-1 στην ομάδα των γυναικών με ΥΚ ήταν υψηλότερες συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, ενώ οι συγκεντρώσεις της λεπτίνης κατά την διάρκεια της κύησης ήταν χαμηλότερες στην ομάδα των εγκύων με ΥΚ. Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν όσον αφορά τις συγκεντρώσεις της ακυλ- και δεσ-ακυλγκρελίνης και της ομπεστατίνης. Συμπεράναν ότι η λεπτίνη και η νεσφατίνη-1 πιθανόν να παίζουν κάποιο ρόλο στην παθολογία της ΥΚ.

Al Yatama et al.: Σε μια μελέτη σε 50 ασθενείς χωρίς ΥΚ και σε 50 ασθενείς που είχαν ΥΚ μετρήθηκαν τα επίπεδα της β -hCG, TSH, T_4 και fT_4 . Τα αποτελέσματα της μελέτης, έδειξαν ότι, σε 5890 κύσεις οι 266 είχαν παθολογία ΥΚ (4,5%). Οι τιμές της β -hCG, της T_4 και της fT_4 ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα με ΥΚ συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ($p<0,0001$, $p=0,004$ και $p=0,01$, αντίστοιχα). Τα επίπεδα της TSH ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα των γυναικών με ΥΚ ($p<0,0001$). Επίσης παρατηρήθηκε μια δυνατή θετική συσχέτιση μεταξύ της β -hCG και της ηλικίας κύησης ($r=0,8$). Επομένως κατέληξαν ότι τα επίπεδα της β -hCG, T_4 και της fT_4 ήταν σημαντικά υψηλότερα στις γυναίκες με ΥΚ και καμία από τις ασθενείς δεν είχε υπερθυρεοειδισμό.

Aytac et al.: Μία προοπτική μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 107 έγκυες γυναίκες από τον Οκτώβριο του 2002 έως τον Δεκέμβριο του 2003. Δείγματα ορού αίματος ελήφθησαν από 52 γυναίκες με ΥΚ και από 55 ασυμπτωματικές έγκυες γυναίκες και εξετάστηκαν για την παρουσία

του αντιγόνου H. Pylori. Η επίπτωση της οροθετικότητας σε HpSA ήταν 41,1%. Οι 22 γυναίκες με YK από τις 52 (42,3%) και 22 γυναίκες χωρίς YK από τις 55 (40%) βρέθηκαν θετικές για HpSA. Η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων δεν ήταν σημαντική ($p > 0,05$). Όπως αποδεικνύει η ειδική δοκιμασία για το αντιγόνο, η YK δεν φαίνεται να σχετίζεται με την λοίμωξη από H.Pylori. Η παρουσία H. Pylori αντιγόνου στις έγκυες γυναίκες δεν παρουσιάζει καμία συσχέτιση με την ηλικία, την ηλικία κύησης και τον αριθμό των γεννήσεων μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης.

Erdem et al.: Προοπτική μελέτη που πραγματοποίησαν σε 47 γυναίκες με YK και σε 39 έγκυες που αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου, μέτρησαν την συγκέντρωση των αντισωμάτων IgG του H. Pylori, με την μέθοδο ELISA. Η επίπτωση της λοίμωξης από το H. Pylori ήταν 85,1% (40 από 47) και 64,1% (25 από 39) στις έγκυες με YK και στην ομάδα ελέγχου αντίστοιχα ($p < 0,05$). Οι μέσες τιμές από τα IgG H.Pylori αντισώματα ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα με YK συγκριτικά με την ομάδα των εγκύων χωρίς YK. Δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ της διάρκειας των συμπτωμάτων της YK και της συγκέντρωσης των IgG H.Pylori αντισωμάτων. Ωστόσο, η πλειοψηφία των γυναικών με YK παρουσίαζαν οροθετικότητα για H.Pylori λοίμωξη.

Frigo et al.: Από τον Ιανουάριο του 1995 μέχρι τον Νοέμβριο του 1996 μελέτησαν 105 γυναίκες με YK. Οι συγκεντρώσεις των IgG αντισωμάτων του H.Pylori σε αυτές τις γυναίκες συγκρίθηκαν με ασυμπτωματικές υγιείς έγκυες γυναίκες ίδιας ηλικίας κύησης. Θετικά IgG αντισώματα βρέθηκαν σε 95 από τις 105 γυναίκες με YK (90,5%) και σε 60 από τις 129 γυναίκες της ομάδας ελέγχου (46,5%). Η μέση ποσοστιαία τιμή του δείκτη των τίτλων IgG ήταν 74,2 (SD= 23.6) στις γυναίκες με YK και 24,3 (SD= 4.4) στις γυναίκες χωρίς YK ($p < 0,01$). Επομένως, κατέληξαν ότι η λοίμωξη από H.Pylori μπορεί να προκαλεί YK.

Karadeniz et al.: Η μελέτη τους είχε σκοπό να διερευνήσει αν το H. Pylori είναι αιτιολογικός παράγοντας στην YK. Στην προοπτική αυτή μελέτη συμμετείχαν 31 γυναίκες με YK και 29 έγκυες χωρίς YK. Όλες οι γυναίκες εξετάστηκαν για την παρουσία αντισωμάτων για H.Pylori (HpIgG) και για το αντιγόνο (HpSA). Η οροθετικότητα ήταν 67,7% για τις γυναίκες με YK και 79,3% για τις γυναίκες στην ομάδα ελέγχου ($p = 0,31$). Το αντιγόνο του H. Pylori (HpSA) ανιχνεύθηκε σε ποσοστό 22,6% στις γυναίκες με YK, ενώ σε 6,9% στις γυναίκες χωρίς YK. Η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,08$). Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της λοίμωξης από H. Pylori και της YK. Η αυξημένη επίπτωση της λοίμωξης που παρατηρήθηκε, ίσως, να οφείλεται στο χαμηλό κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο των γυναικών και στις δύο ομάδες της μελέτης.

Lee et al.: Σε μια μελέτη cross-sectional εξετάστηκαν, για την ανίχνευση IgG H. Pylori αντισωμάτων, 82 έγκυες γυναίκες Ισπανικής καταγωγής με YK και χωρίς YK. Από τις 40 έγκυες γυναίκες που είχαν YK, οι 26 (65%) ήταν οροθετικές για H.Pylori συγκριτικά με τις 28 από τις 42 έγκυες που ανήκαν στην ομάδα ελέγχου ($p = 1,0$). Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίπτωση της λοίμωξης από H.Pylori μεταξύ των δύο ομάδων.

Kosus et al.: Το αντικείμενο στην μελέτη τους ήταν να προσδιοριστεί αν το σωματικό λίπος της μητέρας και ο δείκτης μάζας σώματος συσχετίζονται με την YK στο πρώτο τρίμηνο της κύησης. Στην μελέτη συμμετείχαν 30 έγκυες γυναίκες υγιείς χωρίς ναυτία και εμέτους και 54 έγκυες γυναίκες με YK, ενώ όλες είχαν μονήρη κύηση (6^η-14^η εβδομάδα κύησης). Ο BMI μετρήθηκε

πριν και κατά την διάρκεια της κύησης. Ο λιπώδης ιστός και το πάχος του υποδόριου λίπους μετρήθηκαν κατά την διάρκεια της κύησης. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι ο BMI προ κύησης και ο λιπώδης ιστός ήταν σημαντικά υψηλότεροι στην ομάδα των γυναικών με YK συγκριτικά με την ομάδα των εγκύων χωρίς YK. Πιο συγκεκριμένα, ο BMI προ κύησης και ο λιπώδης ιστός μπορούσαν να προβλέψουν την διάγνωση της YK 83,8%, και 67,1% αντίστοιχα. Έτσι, συμπέραναν ότι, τόσο ο BMI προ κύησης όσο και ο λιπώδης ιστός συσχετίζονται με την YK και μπορούν να θεωρηθούν προγνωστικοί δείκτες για την YK.

Ozturk et al.: Πραγματοποίησαν μελέτη σε 40 έγκυες γυναίκες με YK και σε 38 έγκυες χωρίς YK που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις της προ-αλβουμίνης, της γκρελίνης, της ομπεστατίνης και της νεσφατίνης-1. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στην ηλικία, στην ηλικία κύησης και στον αριθμό των γεννήσεων μεταξύ των δύο ομάδων. Ο BMI ήταν σημαντικά χαμηλότερος στην ομάδα της YK συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Οι συγκεντρώσεις της γκρελίνης και της προ-αλβουμίνης βρέθηκαν χαμηλότερες στην ομάδα των εγκύων με YK ($p=0,011$ και $p<0,001$, αντίστοιχα). Δεν υπήρχαν διαφορές όσον αφορά τις συγκεντρώσεις της ομπεστατίνης και της νεσφατίνης-1 μεταξύ των δύο ομάδων. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων του BMI και της γκρελίνης, νεσφατίνης-1, ομπεστατίνης της προ-αλβουμίνης στις γυναίκες της ομάδας με YK. Οι χαμηλές συγκεντρώσεις της γκρελίνης και της προ-αλβουμίνης στις έγκυες με YK ήταν ανεξάρτητες από τον BMI. Κατέληξαν ότι η γκρελίνη πιθανόν να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην αιτιοπαθογένεια της YK και να σχετίζεται με αυτήν την παθολογική κατάσταση στην κύηση.

Panesar et al.: Η ισχύς των συσχετίσεων που βρέθηκαν στα αποτελέσματα της μελέτης τους δοκιμάστηκε δημιουργώντας μια καμπύλη για την πρόβλεψη της YK (receiver operating characteristics – ROC curve). Η ηλικία της μητέρας και όλες οι ορμόνες ήταν σημαντικά διαφορετικές μεταξύ της ομάδας με YK και της ομάδας ελέγχου. Ωστόσο, η ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης απέδειξε ότι μόνο η ηλικία της μητέρας, η fT_4 και η TSH ήταν σημαντικά ανεξάρτητες μεταβλητές. Οι γυναίκες με YK είχαν μικρότερη ηλικία από τις γυναίκες της ομάδας ελέγχου ($p<0,001$). Οι fT_3 , fT_4 και β -hCG ήταν υψηλότερες στην ομάδα με YK ($p<0,05$, $p<0,001$, $p=0,051$ αντίστοιχα). Αντιθέτως η TSH ήταν υψηλότερη στην ομάδα ελέγχου χωρίς YK ($p<0,001$).

Cevrioglu et al.: Η μελέτη πραγματοποιήθηκε για την διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της λοίμωξης από *H. Pylori* και την YK, με τη χρήση του αντιγόνου κοπράνων του *H. Pylori* (HpSA). Η οροθετικότητα σε HpSA στις ασθενείς με YK ήταν 40,7%, ενώ ήταν 12,4% στην ομάδα ελέγχου. Η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ήταν σημαντική ($p=0,001$). Ακόμα, IgG ειδικά για το *H. Pylori* ανιχνεύθηκαν στο 85,2% των εγκύων γυναικών με YK και στο 73,2% των ασυμπτωματικών εγκύων, ενώ οι τιμές για την IgA ήταν 48,1% και 41,2%, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά μεταξύ των ομάδων από άποψη ειδικών αντισωμάτων ($p=0,05$). Τελικά, μόνο η ανίχνευση HpSA έδειξε μια στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ μόλυνσης από *H. Pylori* και YK.

Kauppila et al.: Στη μελέτη τους συμμετείχαν 42 έγκυες με YK. Σε σχέση με την μέση τιμή της β -hCG σε μία φυσιολογική κύηση, οι μέσες τιμές της συγκέντρωσης της β -hCG ήταν σημαντικά υψηλότερες κατά την 7^η-8^η, 9^η-11^η και 12^η-14^η εβδομάδα κύησης ($p<0,001$, $p<0,05$ and $p<0,05$ αντίστοιχα). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων κατά την 15^η-20^η

εβδομάδα της κύησης. Τα αποτελέσματα δείχνουν μια αιτιώδη σχέση μεταξύ της αυξημένης συγκέντρωσης της β -hCG και της ΥΚ.

Τα αποτελέσματα των μελετών παρουσιάζονται συνοπτικά στον πίνακα 18.

Πίνακας 18. Συνοπτικά αποτελέσματα των μελετών.

Συγγραφέας	Αποτελέσματα	Συμπεράσματα
Aka et al.	Λεπτίνη Ασθενείς $33,96 \pm 29,83$ Μάρτυρες $18,21 \pm 7,29$ Υποδοχέας της λεπτίνης Ασθενείς $12,97 \pm 12,73$ Μάρτυρες $11,10 \pm 7,76$ Κορτιζόλη Ασθενείς $15,22 \pm 7,10$ Μάρτυρες $12,94 \pm 5,33$ β-hCG Ασθενείς $101,07 \pm 54,67$ Μάρτυρες $72,50 \pm 48,47$ Ινσουλίνη Ασθενείς $18,24 \pm 20,58$ Μάρτυρες $11,75 \pm 12,37$ T₃ Ασθενείς $1,71 \pm 0,45$ Μάρτυρες $2,01 \pm 1,91$ fT₄ Ασθενείς $1,46 \pm 0,55$ Μάρτυρες $1,22 \pm 0,16$ TSH	Οι γυναίκες με ΥΚ είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης σε σύγκριση με τις φυσιολογικές έγκυες γυναίκες ($p=0,037$). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στον υποδοχέα λεπτίνης μεταξύ των δύο ομάδων ($p=0,743$). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε τιμές β-hCG ορού, κορτιζόλης, ινσουλίνης, TSH, T₃ και fT₄.

	Ασθενείς $1,38 \pm 1,56$ Μάρτυρες $1,62 \pm 1,05$	
Demir et al.	Προσαρμοσμένα επίπεδα λεπτίνης Ασθενείς $4,25 \pm 2,34$ Μάρτυρες $3,59 \pm 2,31$ Λεπτίνη Ασθενείς $11,77 \pm 11,47$ Μάρτυρες $8,34 \pm 7,38$ TSH Ασθενείς $0,68 \pm 0,98$ Μάρτυρες $1,56 \pm 2,52$ fT₃ Ασθενείς $3,37 \pm 1,25$ Μάρτυρες $2,74 \pm 0,89$ fT₄ Ασθενείς $5,08 \pm 7,05$ Μάρτυρες $2,32 \pm 2,88$ Σχέση του ALL με άλλες παραμέτρους: BMI Ασθενείς 0,449 Μάρτυρες 0,122 TSH Ασθενείς 0,27 Μάρτυρες -0,38	Η ηλικία κύησης και ο BMI ήταν σημαντικά χαμηλότεροι στην ομάδα με ΥΚ συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ($p = 0,001$). Τα επίπεδα της λεπτίνης ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων ($p = 0,099$). Όλα ήταν σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα με ΥΚ ($p = 0,009$). Τα επίπεδα TSH, fT₃, fT₄ ήταν σημαντικά διαφορετικά στην ομάδα με ΥΚ από ό, τι στην ομάδα ελέγχου ($p = 0,003$, $0,013$, $0,012$, αντίστοιχα). Σημαντική θετική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ ALL και BMI στην ομάδα με ΥΚ ($r = 0,449$, $p = 0,001$). Επίπεδα μητρικής λεπτίνης είχαν θετική συσχέτιση με τον BMI στην ομάδα με ΥΚ ($p = 0,025$).

	fT₃ Ασθενείς -0,011 Μάρτυρες 0,30 fT₄ Ασθενείς -0,04 Μάρτυρες 0,05	
Gungor et al.	Τριγλυκερίδια Ασθενείς $0,86 \pm 0,34$ Μάρτυρες $1,25 \pm 0,36$ Ολική χοληστερόλη Ασθενείς $4,07 \pm 1,07$ Μάρτυρες $4,49 \pm 1,02$ HDL-χοληστερόλη Ασθενείς $1,38 \pm 0,31$ Μάρτυρες $1,72 \pm 0,43$ Λεπτίνη –BMI r=0,39 BMI-τριγλυκερίδια r=0,60 BMI-VLDL r=0,51	Όταν συγκρίθηκαν οι παράμετροι λιπιδίων μεταξύ των ομάδων, υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με τα τριγλυκερίδια [έλεγχος (mmol/l) (p<0,01)]. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη χοληστερόλη VLDL ή LDL (p = 0,05). Θετική και στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της λεπτίνης και του BMI (r = 0,39, p= 0,01). Παρομοίως, στατιστικώς σημαντική θετική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ του BMI και των τριγλυκεριδίων (r = 0,60 p = 0,01) και VLDL (r = 0,51, p = 0,02). Η συγκέντρωση της λεπτίνης ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα με ΥΚ, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (p = 0,01), ενώ οι συγκεντρώσεις νεσφατινης-1 ήταν υψηλότερες στην ομάδα ΥΚ από ό, τι στην υγιή ομάδα (p = 0,01), χωρίς να παρατηρείται διαφορά στις συγκεντρώσεις της ομπεστατίνης.
AL Yatama et al.	T₄ Ασθενείς $11,10 \pm 3,66$ Μάρτυρες $9,21 \pm 2,30$ fT₄ Ασθενείς $1,45 \pm 0,39$ Μάρτυρες $1,28 \pm 0,23$	Η β-HCG ήταν σε υψηλότερες συγκεντρώσεις στην ομάδα με ΥΚ (p<0,01), ομοίως η T₄ και η fT₄ (p<0,0004, p<0,01) αντίστοιχα. Τα επίπεδα της TSH ήταν στατιστικά χαμηλότερα στην ομάδα μελέτης (p<0,0001).

	TSH Ασθενείς 0,34 Μάρτυρες 1,17 β-hCG Ασθενείς 133,4 ± 59,5 Μάρτυρες 61,8 ± 53,0	Στην ομάδα με ΥΚ υπήρχε ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας κύησης και της hCG. Ο λόγος β-hCG/T₄ ήταν σημαντικά υψηλότερος στην ομάδα με ΥΚ (p<0,0001) και β-hCG/fT₄ ομοίως (p=0,0001).
Aytac et al.	Γενική επικράτηση της θετικότητας του αντιγόνου του H.Pylori στα κόπρανα: 41,1% (44 από τα 107). 42,3% (22 από τα 52) των ασθενών με ΥΚ ήταν θετικοί. 40%(22 από τα 55) οι έλεγχοι ήταν HpSA θετικοί.	Η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (p>0,05).
Erdem et al.	Ασθενείς με ΥΚ H. Pylori (+) 85,1% (40 of 47) H. Pylori (-) 14,9% (7 of 47) Διάρκεια των συμπτωμάτων/εβδομάδες H. Pylori (+) 6,95 ± 1,55 H. Pylori (-) 6,58 ± 1,78 (Ηλικία κύησης) (Μέσος όρος ± SD) Διάρκεια νοσηλείας/εβδομάδες H. Pylori (+) 8,83 ± 1,96 H. Pylori (-) 9,47 ± 2,09 (Ηλικία κύησης) (Μέσος όρος ±	Σε όλους τους ασθενείς που είναι θετικοί σε H.Pylori δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της οροθετικότητας στο H. Pylori και της ηλικίας κύησης.

	SD) Διάρκεια συμπτωμάτων/ εβδομάδες H. Pylori (+) $8,35 \pm 5,28$ H. Pylori (-) $11,4 \pm 7,17$	
Frigo et al.	H. Pylori (+) σε ασθενείς: 90,5% (95 από 105) H. Pylori (+) σε μάρτυρες: 46,5% (60 από 129) H. Pylori (+) σε ασθενείς 7 από 8 H. Pylori (+) σε μάρτυρες 5 από 7	Σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων ($p < 0,001$) σε Αυστρία, Τουρκία, Γιουγκοσλαβία και Πολωνία. Η επίπτωση της H.Pylori λοίμωξης σε χώρες της νότιας Ευρώπης ήταν σημαντικά υψηλότερη ($p < 0,001$).
Karadeniz et al.	Ασθενείς: HplgG (+) 21 (67,7%) HplgG (-) 10 (32,3%) HpSA(+) 7 (22,6%) HpSA (-) 24 (77,4%) Μάρτυρες: HplgG (+) 23 (79,3%) HplgG (-) 6 (20,7%) HpSA (+) 2 (6,9%) HpSA (-) 27 (93,1%)	Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στις ομάδες μελέτης και ελέγχου για HpIgG και HpIgG, HpSA.
Lee et al.	Ασθενείς: Ηλικία $25,4 \pm 4,9$ Τόκος $2,5 \pm 1,4$ Οροθετικότητα H. Pylori 26/40 (65%)	Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στον επιπολασμό του H.Pylori μεταξύ των ομάδων ($p = 1,0$). Η ηλικία, η κύηση, ο τόκος και η τοποθεσία γέννησης δεν σχετίζονται με την ΥΚ.

	Τόπος γέννησης Καλιφόρνια 8 Μεξικό 23 Κεντρική/Νότια Αμερική 9 Μάρτυρες : Ηλικία $25,8 \pm 4,9$ Γεννήσεις $2,5 \pm 1,2$ Οροθετικότητα H. Pylori 28/42 (66,7%) Τόπος γέννησης Καλιφόρνια 6 Μεξικό 27 Κεντρική/Νότια Αμερική 9	Η οροθετικότητα του H.Pylori ήταν ανεξάρτητη από την ηλικία, την εγκυμοσύνη, τον τόκο και την περιοχή γέννησης.
Kosus et al.	VAT>33mm 76,3% ήταν στην ομάδα με ΥΚ, 23,7% ήταν στην ομάδα ελέγχου ($p=0,042$). SCFT>16 mm 68,2% στην ομάδα με ΥΚ 31,8% στην ομάδα ελέγχου	Ο BMI προ κύησης και VAT ήταν σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα με ΥΚ συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ($p<0,05$). Επίσης το SCFT ήταν υψηλότερο στην ομάδα με ΥΚ , αλλά η διαφορά δεν ήταν σημαντική. Ο VAT ήταν ιδιαίτερα σημαντικός στην πρόγνωση της ΥΚ. Ο BMI προ κύησης ήταν σημαντικός στην ανάπτυξη ΥΚ ($p=0,004$). Ο SCFT και ο BMI κατά την διάρκεια της κύησης είχαν πολύ χαμηλή ειδικότητα και ευαισθησία, έτσι δεν αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες για την ΥΚ.
Ozturk et al.	Γκρελίνη (ng/ml) Ασθενείς $57,8 \pm 11,2$ Μάρτυρες $63,5 \pm 8,8$	Ο BMI ήταν σημαντικά χαμηλότερος στις γυναίκες με ΥΚ. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων

	p <0,05 Νεσφατίνη-1(ng/ml) Ασθενείς 5,09 ± 2,03 Μάρτυρες 5,50 ± 2,82 p=0,463 ομπεστατίνη (ng/ml) Ασθενείς 4,8 ± 0,7 Μάρτυρες 4,9 ± 0,4 p=0,443 Προ-αλβουμίνη (mg/l) Ασθενείς 152 ± 37 Μάρτυρες 204 ± 30 p<0,001	όσον αφορά την κρεατινίνη, AST, ALT. Οι γυναίκες με ΥΚ είχαν υψηλότερες τιμές Ht, Hbκαι ουρίας. Τα επίπεδα της γκρελίνης και προ-αλβουμίνης ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα μελέτης από ότι στην ομάδα ελέγχου. Ενώ, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις συγκεντρώσεις ομπεστατίνης, νεσφατίνης-1 μεταξύ των δυο ομάδων. Στην ομάδα ελέγχου παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ γκρελίνης- νεσφατίνης-1 και ομπεστατίνης-ηλικίας κύησης.
Panesar et al.	β-hCG (IU/l) Ασθενείς 117,5 (76,43 - 169,3) Μάρτυρες 98,9 (46,5 - 138,2) TSH (mIU/l) Ασθενείς 0,18 (0,027 - 0,61) Μάρτυρες 0,93 (0,24 - 1,56) fT₃(pmol/l) Ασθενείς 4,35 (3,7 - 5,73) Μάρτυρες 4,0 (3,7 - 4,43)	Η ηλικία της μητέρας και όλες οι ορμόνες είναι σημαντικά διαφορετικές μεταξύ της ομάδας μελέτης και ομάδας ελέγχου.

	fT₄ (pmol/l) Ασθενείς 19,25 (15,4 - 22,4) Μάρτυρες 14,9 (13 - 17,63)	
Cevrioglou et al.	IgG Ασθενείς 85,2 % Μάρτυρες 73,2 % IgA Ασθενείς 48,1 % Μάρτυρες 41,2 % H. Pylori αντιγόνο στα κόπρανα Ασθενείς 40,7 % Μάρτυρες 12,4 %	Η οροθετικότητα σε HpSA σε ασθενείς με ΥΚ ήταν 40,7%, ενώ ήταν 12,4% στην ομάδα ελέγχου. Η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ήταν σημαντική (p = 0,001). Ποσοστά θετικότητας για ειδικά IgG που σχηματίστηκαν κατά του H. Pylori σε έγκυες με ΥΚ και στις ασυμπτωματικές έγκυες ήταν 85,2% και 73,2% αντίστοιχα, ενώ οι τιμές για την IgA ήταν 48,1% και 41,2%, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά μεταξύ των ομάδων από άποψη ειδικών αντισωμάτων(p=0,05).
Kaupila et al.	7-8 εβδομάδα Ασθενείς 40,8 ± 5,2 IU/ml Μάρτυρες 22,1 ± 1,4 IU/ml 9-11 εβδομάδα Ασθενείς 38,1 ± 2,3 IU/ml Μάρτυρες 27,1 ± 2,1 IU/ml 12-14 εβδομάδα Ασθενείς 35,9 ± 4,2 IU/ml	Η ομάδα των γυναικών με ΥΚ είχαν υψηλότερη τιμή της β-hCG σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Η μέση τιμή της συγκέντρωσης της ορμόνης ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα της ΥΚ κατά την 7^η-8^η, 9^η-11^η, 12^η-14^ηεβδομάδα κύησης. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των δυο ομάδων κατά την 15^η-20^η εβδομάδα της κύησης.

	Μάρτυρες 25,1 ± 1,7 IU/ml	
--	------------------------------	--

5.6. Κριτική ανάλυση

5.6.1. Γενικές θεωρήσεις

Οι μελέτες ασθενών-μαρτύρων θεωρούνται αναδρομικές μελέτες λόγω του γεγονότος ότι το αποτέλεσμα είναι ήδη γνωστό. Οι μελέτες αυτές είναι ιδιαίτερα ευαίσθητες σε συστηματικά σφάλματα. Η εγκυρότητα των μελετών ασθενών-μαρτύρων έγκειται στην καλή επιλογή των ασθενών και των μαρτύρων που περιλαμβάνονται στις ομάδες της μελέτης. Οι δύο ομάδες πρέπει να είναι συγκρίσιμες ή να ταιριάζουν και πρέπει να εφαρμόζονται τα ίδια κριτήρια ένταξης και στις δύο ομάδες. Η έκθεση στον παράγοντα πρέπει να μετράται με την ίδια αξιόπιστη και έγκυρη μέθοδο και στις δύο ομάδες. Μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων αξιολογείται επίσης από την εγκυρότητα της στατιστικής ανάλυσης, την εκτίμηση των συγχυτικών παραγόντων, την στρατηγική αντιμετώπισης αυτών και την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων.

Οι μελέτες κοόρτης είναι, συνήθως, πιο δύσκολες στη διεξαγωγή τους. Είναι δαπανηρές, απαιτούν μεγάλο μέγεθος δείγματος, πολύ χρόνο παρακολούθησης και είναι πιο επιρρεπείς σε απώλεια ασθενών κατά το χρονικό διάστημα της παρακολούθησης. Όπως συμβαίνει σε όλες τις μελέτες παρατήρησης, είναι επιρρεπείς σε συστηματικά σφάλματα, γεγονός που θα μπορούσε να υπονομεύσει την εσωτερική εγκυρότητά τους. Επίσης, έχουν μεγαλύτερη ισχύ και, συνεπώς, τα αποτελέσματά τους μπορούν να γενικευτούν.

5.6.2. Αξιολόγηση της ποιότητας

Όλες οι μελέτες αξιολογήθηκαν κριτικά. Η αξιολόγηση της ποιότητάς τους διεξήχθη χρησιμοποιώντας την κλίμακα αξιολόγησης ποιότητας Newcastle-Ottawa. Αυτή η κλίμακα αξιολογεί την ποιότητα σε τρεις κατηγορίες: την επιλογή ομάδων μελέτης, τη συγκρισιμότητα των ομάδων και την έκθεση ή το αποτέλεσμα για μελέτες περιπτώσεων ελέγχου και κοόρτης, αντίστοιχα. Εννέα αστέρια μπορούν να απονεμηθούν σε κάθε μελέτη για την επιλογή, δύο για τη συγκρισιμότητα και τρία για την έκθεση. Ως υψηλής ποιότητας μελέτες ορίστηκαν όσες συγκέντρωσαν 8-9 αστέρια και μέτριας ποιότητα εκείνες με 6-7 αστέρια.

5.6.3. Μελέτες ασθενών-μαρτύρων

Οι **Aka et al.** εξέτασαν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της λεπτίνης, του υποδοχέα της λεπτίνης και την ΥΚ. Οι συγγραφείς αναφέρουν σαφή ορισμό για την ΥΚ στη ομάδα μελέτης, γυναίκες που βρισκόταν στο πρώτο τρίμηνο της κύησης που δεν είχαν λάβει τροφή από το στόματος, με κετονουρία(+++) και επεισόδια εμέτου τουλάχιστον τέσσερα ανά ημέρα. Οι συγγραφείς έλαβαν μέτρα για την ελαχιστοποίηση της μεροληψίας κατά τη επιλογή, η επιλογή των ασθενών και στις δυο ομάδες έγινε τυχαία. Οι συγγραφείς απέφυγαν τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες τόσο από το σχεδιασμό μελέτης όσο και από την τελική τους ανάλυση. Τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη απέκλεισαν τις γυναίκες με παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα (έγκυες γυναίκες με

νόσους π.χ. γαστρίτιδα που διαγνώστηκε πριν από την εγκυμοσύνη, με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία, όσοι ασκούσαν τακτική αθλητική δραστηριότητα). Έγινε καταγραφή του BMI, της ηλικίας της μητέρας και της εβδομάδας κύησης και στις δύο ομάδες. Ελήφθησαν δείγματα αίματος στις 09:00-10:00 από όλες τις γυναίκες για τον προσδιορισμό των επιπέδων του υποδοχέα κορτιζόλης, υποδοχέα ινσουλίνης, υποδοχέα λεπτίνης και της λεπτίνης. Οι μετρήσεις ήταν αντικειμενικές και χρησιμοποιήθηκε η ίδια μέθοδος ανάλυσης των δεδομένων. Το μικρό μέγεθος του δείγματος υπονομεύει τη δύναμη της μελέτης και δεν επιτρέπει τη γενίκευση του αποτελέσματος.

Οι **Demir et al.** μελέτησαν και σύγκριναν τα επίπεδα της λεπτίνης του μητρικού ορού σύμφωνα με την εβδομάδα κύησης και αξιολόγησαν τη σχέση μεταξύ των προσαρμοσμένων επιπέδων της λεπτίνης στον ορό και τις ορμόνες του θυρεοειδούς. Προκειμένου να επιτευχθεί αυτός ο στόχος μελέτησαν μια νέα παράμετρο: προσαρμοσμένο επίπεδο λεπτίνης (ALL: επίπεδο λεπτίνης στον ορό της μητέρας / εβδομάδα κύησης). Μια προοπτική μελέτη σε 54 έγκυες γυναίκες με ΥΚ και 42 έγκυες χωρίς ΥΚ, ως ομάδα ελέγχου, παρατηρούμε ότι η ομάδα μελέτης αποτελούνταν από μεγαλύτερο αριθμό ασθενών. Η ομάδα ελέγχου όπως και η ομάδα μελέτης αποτελούσαν ασθενείς νοσοκομειακής μονάδας. Οι συγγραφείς αναφέρουν με σαφήνεια τα κριτήρια διάγνωσης της ΥΚ στην ομάδα μελέτης (ναυτία και έμετος, κετονουρία(++++)), δύο ή περισσότερες εισαγωγές στο νοσοκομείο στην τρέχουσα κύηση λόγω ηλεκτρολυτικών διαταραχών). Οι συγγραφείς δεν απέφυγαν τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες από το σχεδιασμό μελέτης, τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη δεν απέκλεισαν τις γυναίκες με παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα. Οι δύο ομάδες συγκρίθηκαν ως προς την ηλικία, τον BMI, την TSH, fT₃, fT₄ και τα επίπεδα λεπτίνης στον ορό. Το αίμα συλλέχθηκε μεταξύ 08:30-10:00. Τα δείγματα ορού αποθηκεύτηκαν στους -20°C. Όλες οι αναλύσεις ήταν εντός ενός μηνός από τη συλλογή. Οι μετρήσεις ήταν αντικειμενικές και χρησιμοποιήθηκε η ίδια μέθοδος ανάλυσης των δεδομένων. Συμπερασματικά, λοιπόν, κατέληξαν ότι τα επίπεδα της λεπτίνης μπορούν να αποτελούν έναν καλό προγνωστικό δείκτη για την ΥΚ.

Οι **Al Yatama et al.**, μελέτησαν την TSH, την fT₄, την T₄ και τη β-hCG. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 50 ασθενείς με ΥΚ και σε 50 χωρίς ΥΚ. Η ομάδα ελέγχου όπως και η ομάδα μελέτης αποτελούσαν ασθενείς από το Νοσοκομείο Κουβέιτ. Οι συγγραφείς αναφέρουν με σαφήνεια τα κριτήρια ένταξης στην ομάδα μελέτης (έγκυες κάτω από την 16^η εβδομάδα κύησης με ΥΚ). Επίσης αναφέρουν και τα κριτήρια διάγνωσης της ΥΚ στην ομάδα μελέτης (παρουσία εμέτου έως την 14^η εβδομάδα της τρέχουσας κύησης, κετονουρία(++++) και ανάγκη για νοσηλεία σε νοσοκομείο). Οι συγγραφείς έλαβαν μέτρα για την ελαχιστοποίηση της μεροληψίας κατά τη επιλογή, η επιλογή των ασθενών και στις δυο ομάδες έγινε τυχαία. Οι συγγραφείς απέφυγαν τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες τόσο από το σχεδιασμό μελέτης όσο και από την τελική τους ανάλυση. Τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη απέκλεισαν τις γυναίκες με παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα. Έγινε καταγραφή του BMI, της ηλικίας της μητέρας και της εβδομάδας κύησης και στις δύο ομάδες. Περίπου 10 ml αίματος ελήφθησαν από τις γυναίκες με ΥΚ και από την ομάδα ελέγχου και τοποθετήθηκαν σε απλούς σωλήνες. Μετά την λήψη το δείγμα παρέμεινε για 30 min σε θερμοκρασία δωματίου, το πλάσμα διαχωρίστηκε μετά από φυγοκέντρηση στις 3000 στροφές ανά min για 5 min, και αποθηκεύτηκε στους -20°C, μέχρι την

ανάλυση. Η λεπτομερής περιγραφή από τους συγγραφείς της ανάλυσης των δειγμάτων καθώς και η εκτέλεση της ίδιας μεθόδου και στις δύο ομάδες της μελέτης δεν αφήνει περιθώρια μεροληψίας και υποκειμενικότητας.

Οι **Aytac et al.**, εξέτασαν με σαφήνεια τον στόχο τους, εάν η παρουσία στα κόπρανα του αντιγόνου για *H.Pylori* λοίμωξη αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ΥΚ. Η μελέτη διεξήχθη μελέτη σε 107 εγκύους ασθενείς από τον Οκτώβριο του 2002 έως τον Δεκέμβριο του 2003 σε πανεπιστημιακή κλινική προγεννητικής φροντίδας. Η επιλογή των ασθενών τόσο στην ομάδα μελέτης όπως και στην ομάδα ελέγχου έγινε από τους ασθενείς της κλινικής. Οι συγγραφείς αναφέρουν σαφή ορισμό για την ΥΚ στη ομάδα μελέτης, γυναίκες που είχαν επεισόδια εμέτου >3 φορές την ημέρα στην τρέχουσα κύηση, απώλεια βάρους >5% και κετονουρία(+). Οι συγγραφείς έλαβαν μέτρα για την ελαχιστοποίηση της μεροληψίας κατά τη επιλογή, η επιλογή των ασθενών και στις δυο ομάδες έγινε τυχαία. Οι συγγραφείς απέφυγαν εν μέρει τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες τόσο από το σχεδιασμό μελέτης όσο και από την τελική τους ανάλυση. Δεν υπήρχε μέτρηση του δείκτη μάζας σώματος στις γυναίκες και των δυο ομάδων. Όλα τα διαγράμματα των ασθενών επαναξιολογήθηκαν κατά το τρίτο τρίμηνο ή μετά τον τοκετό προκειμένου να ανιχνευθούν εκείνοι οι ασθενείς που ανέπτυξαν στη συνέχεια μια διαταραχή για αποκλεισμό. Τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη απέκλεισαν τις γυναίκες με παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα. Έγινε καταγραφή της ηλικίας της μητέρας και της εβδομάδας κύησης και στις δύο ομάδες. Δείγματα κοπράνων συλλέχθηκαν από τις γυναίκες και των δύο ομάδων. Οι μετρήσεις ήταν αντικειμενικές και χρησιμοποιήθηκε η ίδια μέθοδος ανάλυσης των δειγμάτων.

Οι **Erdem et al.**, προοπτική μελέτη που πραγματοποίησαν σε 47 γυναίκες με ΥΚ και σε 39 έγκυες ασυμπτωματικές που αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου μέτρησαν την συγκέντρωση των αντισωμάτων IgG του *H.Pylori*, με την μέθοδο της ELISA. Οι γυναίκες που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη ήταν νοσοκομειακοί ασθενείς. Οι συγγραφείς αναφέρουν σαφή ορισμό για την ΥΚ στη ομάδα μελέτης, γυναίκες που είχαν επεισόδια εμέτου >4 φορές την ημέρα, απώλεια βάρους >5% και κετονουρία. Οι συγγραφείς έλαβαν μέτρα για την ελαχιστοποίηση της μεροληψίας κατά τη επιλογή, η επιλογή των ασθενών και στις δυο ομάδες έγινε τυχαία. Οι συγγραφείς απέφυγαν εν μέρει και εδώ τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες τόσο από το σχεδιασμό μελέτης όσο και από την τελική τους ανάλυση. Τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη απέκλεισαν τις γυναίκες με παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα (γυναίκες με γαστρίτιδα, με νεφρολιθίαση, με χολολιθίαση, με υπερθυρεοειδισμό, με ψυχολογικές διαταραχές πριν την κύηση, με τροφοβλαστική νόσο, με πολλαπλή κύηση, με ιστορικό ΥΚ σε προηγούμενη κύηση). Μέτρηση του δείκτη μάζα σώματος, δεν υπήρχε. Η ομάδα ελέγχου και η ομάδα μελέτης συμφωνούσαν στην ηλικία, στην ηλικία κύησης και στην ισοτιμία. Η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από έγκυες γυναίκες που ήταν ασυμπτωματικές κατά τη στιγμή της ένταξης και διατηρούνται ασυμπτωματικές πλήρως μέχρι το τέλος της κύησης. Ο αριθμός των γυναικών με ΥΚ που αποτελούσαν την ομάδα μελέτης ήταν μεγαλύτερος από την ομάδα ελέγχου. Ελήφθησαν δείγματα ορού και στη συνέχεια - 20°C. Ειδικά IgG αντισώματα ορού έναντι *H.Pylori* ανιχνεύθηκαν με ELISA και στις δύο ομάδες. Τα αποτελέσματα εκτιμήθηκαν με ποσοτική εκτίμηση χρησιμοποιώντας καμπύλη βαθμονόμησης.

Οι **Frigo et al.**, από τον Ιανουάριο του 1995 έως το Νοέμβριο του 1996 μελέτησαν 105 γυναίκες με ΥΚ σε προοπτική μελέτη για να διερευνήσουν τυχόν ύπαρξη συσχέτιση μεταξύ λοίμωξης *H.Pylori* και ΥΚ. Οι συγκεντρώσεις των IgG αντισωμάτων του *H.Pylori* σε αυτές τις γυναίκες συγκρίθηκαν με 129 ασυμπτωματικές υγιείς έγκυες γυναίκες ίδιας ηλικίας κύησης. Οι συγγραφείς αναφέρουν σαφή ορισμό για την ΥΚ στη ομάδα μελέτης, γυναίκες που είχαν επεισόδια εμέτου τουλάχιστον 3 φορές την ημέρα, κετονουρία και απώλεια βάρους $>3\%$, έχοντας αποκλείσει άλλες παθήσεις που προκαλούν έμετο (υπερθυρεοειδισμό και ψυχιατρικές διαταραχές). Οι συγγραφείς έλαβαν μέτρα για την ελαχιστοποίηση της μεροληψίας κατά τη επιλογή, η επιλογή των ασθενών και στις δύο ομάδες έγινε τυχαία. Οι έγκυες γυναίκες που απάρτισαν την ομάδα ελέγχου ήταν εξωτερικοί ασθενείς στην κλινική κατά την διάρκεια των εξετάσεων ρουτίνας κατά την διάρκεια της κύησης. Τα κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού για την μελέτη ήταν ίδια και στις δύο ομάδες. Οι συγγραφείς απέφυγαν τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες τόσο από το σχεδιασμό μελέτης όσο και από την τελική τους ανάλυση. Τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη απέκλεισαν τις γυναίκες με παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα. Έγινε καταγραφή της ηλικίας της μητέρας και της εβδομάδας κύησης και στις δύο ομάδες. Μέτρηση του δείκτη μάζα σώματος, δεν υπήρχε. Οι μετρήσεις ήταν αντικειμενικές και χρησιμοποιήθηκε η ίδια μέθοδος ανάλυσης των δεδομένων. Ειδικά αντισώματα ορού IgG έναντι του *H.Pylori* μετρήθηκαν με φθορίζον ανοσοπροσδιορισμό ενζύμου. Η ποσότητα των ειδικών αντισωμάτων σε κάθε δείγμα εκφράστηκε ως ποσοστό. Το ποσοστό ισούται με τη μονάδα φθορισμού του δείγματος διαιρούμενο με θετικό έλεγχο μονάδας φθορισμού πολλαπλασιασμένο επί 100. Το μεγάλο μέγεθος του δείγματος υπονομεύει τη δύναμη της μελέτης και επιτρέπει τη γενίκευση του αποτελέσματος.

Οι **Karadeniz et al.** μελέτησαν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της λοίμωξης από *H.Pylori* και ΥΚ. Στην προοπτική αυτή μελέτη συμμετείχαν 31 γυναίκες με ΥΚ και 29 έγκυες χωρίς ΥΚ. Όλες οι γυναίκες εξετάστηκαν για την παρουσία αντισωμάτων για *H.Pylori* (HpIgG) και για το αντιγόνο (HpSA). Την ομάδα ελέγχου όπως και την ομάδα μελέτης αποτελούσαν ασθενείς από Νοσοκομείο, στην Τουρκία. Οι γυναίκες των δυο ομάδων συγκρίθηκαν ως προς την ηλικία, τον τόκο και την ηλικία κύησης. Οι συγγραφείς αναφέρουν με σαφήνεια τα κριτήρια ένταξης στην ομάδα μελέτης (έγκυες που διανύουν την 5^η-15^η εβδομάδα κύησης, έχουν επεισόδια εμέτου >3 φορές την ημέρα, κετονουρία, απώλεια βάρους $>5\%$). Οι συγγραφείς έλαβαν μέτρα για την ελαχιστοποίηση της μεροληψίας κατά τη επιλογή, η επιλογή των ασθενών και στις δυο ομάδες έγινε τυχαία. Οι συγγραφείς απέφυγαν τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες τόσο από το σχεδιασμό μελέτης όσο και από την τελική τους ανάλυση. Τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη απέκλεισαν τις γυναίκες με παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα, όπως, παθήσεις θυρεοειδούς, ψυχιατρικές παθήσεις, πολλαπλή κύηση, γαστρεντερικές διαταραχές, τροφολαβαστική νόσο. Έγινε καταγραφή της ηλικίας της μητέρας και της εβδομάδας κύησης και στις δύο ομάδες. Μέτρηση του δείκτη μάζα σώματος, δεν υπήρχε. Οι μετρήσεις ήταν αντικειμενικές και χρησιμοποιήθηκε η ίδια μέθοδος ανάλυσης των δεδομένων. Το αντίσωμα IgG του πυλωρού (Hp IgG Ab) ανιχνεύθηκε με ELISA. Όλα τα δείγματα εξετάστηκαν για αντιγόνο *H.Pylori* (HpSA) στα κόπρανα, χρησιμοποιώντας HpSA ενζυμική ανοσοπροσροφητική δοκιμασία. Το μικρό μέγεθος του δείγματος υπονομεύει τη δύναμη της μελέτης και δεν επιτρέπει τη γενίκευση του αποτελέσματος.

Οι **Kosus et al.** εξέτασαν με σαφήνεια τον στόχο τους, αν το σωματικό λίπος της μητέρας και ο δείκτης μάζας σώματος συσχετίζονται με την ΥΚ στο πρώτο τρίμηνο της κύησης. Διεξήχθη στο Πανεπιστήμιο Turgut Ozal, Τμήμα Μαιευτικής και Γυναικολογίας. Στην μελέτη συμμετείχαν 30 έγκυες γυναίκες υγιείς χωρίς ναυτία και εμέτους και 54 έγκυες γυναίκες με ΥΚ, όλες είχαν μονήρη κύηση (6^η-14^η εβδομάδα κύησης). Οι συγγραφείς αναφέρουν με σαφήνεια τα κριτήρια ένταξης στην ομάδα μελέτης, η επιλογή των γυναικών έγινε μεταξύ εθελοντών, αποφεύγοντας την μεροληψία. Επίσης αναφέρουν και τα κριτήρια διάγνωσης της ΥΚ στην ομάδα μελέτης (γυναίκες με ναυτία και έμετο, με κετονουρία και απώλεια βάρους >5% του βάρους τους προ κύησης. Τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη απέκλεισαν τις γυναίκες με παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα (καπνίστριες, που κάνουν χρήση ναρκωτικών ουσιών, με ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη, με άλλη συστηματική νόσο). Οι γυναίκες εξετάστηκαν και συλλέχθηκαν πληροφορίες όσον αφορά την ηλικία τους, τις κύησεις, την ηλικία κύησης (με υπερηχογραφικές μετρήσεις), τον δείκτη μάζας σώματος προ κύησης και κατά την κύηση. Όλες οι μετρήσεις λήφθηκαν το πρωί, μετά από ολονύκτια νηστεία. Το υποδόριο βάθος λίπους μετρήθηκε από το υποδόριο λίπος στο εξωτερικό περίγραμμα του ορθού κοιλιακού μυός στο επίπεδο της λευκής γραμμής. Το βάθος του σπλαχνικού λίπους μετρήθηκε από το έσω όριο του ορθού κοιλιακού μυός στο επίπεδο της λευκής γραμμής μέχρι το πρόσθιο τοίχωμα της κοιλιακής αορτής. Επιπλέον, η εφαρμογή υπερβολικής πίεσης πάνω στο κοιλιακό τοίχωμα έπρεπε να αποφευχθεί κατά τη διάρκεια των μετρήσεων. Το μικρό μέγεθος του δείγματος υπονομεύει τη δύναμη της μελέτης και δεν επιτρέπει τη γενίκευση του αποτελέσματος.

Οι **Ozturk et al.** πραγματοποίησαν μελέτη σε 40 έγκυες γυναίκες με ΥΚ και σε 38 έγκυες χωρίς ΥΚ που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις της προ-αλβουμίνης, της γκρελίνης, της ομπεστατίνης και της νεσφατίνης-1. Η ομάδα ελέγχου όπως και η ομάδα μελέτης αποτελούσαν ασθενείς από Νοσοκομείο. Ο αριθμός των γυναικών με ΥΚ ήταν μεγαλύτερος από τον αριθμό των γυναικών που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Οι γυναίκες των δυο ομάδων συγκρίθηκαν ως προς την ηλικία, τον BMI και την ηλικία κύησης. Όλες οι γυναίκες που συμμετείχαν στην μελέτη διένυαν την 6^η-14^η εβδομάδα κύησης. Οι συγγραφείς αναφέρουν με σαφήνεια τα κριτήρια ένταξης στην ομάδα μελέτης (έγκυες που έχουν ναυτία και επεισόδια εμέτου >4 φορές την ημέρα, κετονουρία >800mg/l, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και ανάγκη για νοσηλεία). Τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη απέκλεισαν τις γυναίκες με παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα, όπως γυναίκες με ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη ή σακχαρώδη διαβήτη κύησης, με νευροψυχιατρικές διαταραχές, με χειρουργεία γαστρεντερικού συστήματος, με διαταραχή του θυρεοειδούς, με πολλαπλή κύηση. Μετά από μια ολονύκτια νηστεία 8-12 ωρών, πραγματοποιήθηκε αιμοληψία μεταξύ 8:00-9:00 και συλλέχθηκαν δείγματα αίματος σε απλά σωληνάκια. Τα δείγματα αίματος φυγοκεντρήθηκαν στα 2.500xg για 15 min στους 4°C εντός 30 min από την συλλογή και τα δείγματα ορού αποθηκεύτηκαν στους -80°C μέχρι την ανάλυση. Οι μετρήσεις ήταν αντικειμενικές και χρησιμοποιήθηκε η ίδια μέθοδος ανάλυσης των δεδομένων.

Οι **Panesar et al.** εκπόνησαν μία προοπτική μελέτη που συνέκρινε τα επίπεδα των ορμονών σε γυναίκες με ΥΚ και σε υγιείς έγκυες. Συμμετείχαν 62 γυναίκες με ΥΚ που διένυαν την 5^η-18^η εβδομάδα της κύησης. Από την μελέτη αυτή εξαιρέθηκαν 4 γυναίκες που είχαν ιστορικό θυρεοτοξίκωσης. Στην ομάδα ελέγχου της μελέτης ανήκαν έγκυες στην αντίστοιχη ηλικία κύησης, χωρίς ΥΚ,

προηγούμενη θυρεοειδική διαταραχή, τροφοβλαστική νόσο ή προεκλαμψία. Απέκλεισαν τις γυναίκες με παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα. Την ομάδα ελέγχου όπως και την ομάδα μελέτης αποτελούσαν ασθενείς από Νοσοκομείο. Οι συγγραφείς αναφέρουν σαφή ορισμό για την ΥΚ στη ομάδα μελέτης, γυναίκες που είχαν εμετούς, κετονουρία και απώλεια βάρους κατά την διάρκεια της 5^{ης}-18^{ης} εβδομάδας της κύησης. Οι συγγραφείς απέφυγαν εν μέρει τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες τόσο από το σχεδιασμό μελέτης όσο και από την τελική τους ανάλυση. Δεν υπήρχε μέτρηση του δείκτη μάζας σώματος στις γυναίκες και των δυο ομάδων. Μέτρησαν τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών και της β-hCG με ανοσοδοκιμασίες στην ομάδα ελέγχου και στην ομάδα μελέτης. Οι συντελεστές διακύμανσης για όλες τις ορμόνες ήταν λιγότερο από 10%. Οι μετρήσεις ήταν αντικειμενικές και χρησιμοποιήθηκε η ίδια μέθοδος ανάλυσης των δεδομένων.

Στην προοπτική μελέτη των **Cevrioglu et al.** συμμετείχαν 27 γυναίκες με ΥΚ και 97 συμπτωματικές έγκυες που διένυαν την ίδια ηλικία κύησης, χωρίς γαστρικά προβλήματα, που είχαν προσέλθει στο νοσοκομείο για τον προγραμματισμένο έλεγχο ρουτίνας. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε για την διερεύνηση της σχέσης μεταξύ τη λοίμωξης από *H.Pylori* και την ΥΚ, με τη χρήση αντιγόνου κόπρανου *H.Pylori* (HpSA) και άλλων ορολογικών αποτελεσμάτων. Εννέα γυναίκες που αρνήθηκαν να δώσουν δείγματα κοπράνων, δύο εκ των οποίων είχαν ΥΚ, αποκλείστηκαν από την μελέτη. Οι συγγραφείς απέφυγαν τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες τόσο από το σχεδιασμό μελέτης όσο και από την τελική τους ανάλυση. Τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη απέκλεισαν τις γυναίκες με παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα (έγκυες γυναίκες με θυρεοειδική διαταραχή προ κύησης, με ηπατίτιδα, με τροφοβλαστική νόσο, με ψυχολογικές διαταραχές, γυναίκες που έκαναν λήψη αντιβιοτικών πρόσφατα, που έκαναν θεραπεία για πεπτικό έλκος προ κύησης. Οι συγγραφείς αναφέρουν σαφή ορισμό για την ΥΚ στη ομάδα μελέτης, γυναίκες που είχαν επεισόδια εμέτου > 3 φορές την ημέρα, απώλεια βάρους 3 kg ή 5% του βάρους προ κύησης και κετονουρία. Έγινε καταγραφή του BMI, της ηλικίας της μητέρας και της εβδομάδας κύησης και στις δύο ομάδες. Όλες οι έγκυες γυναίκες στις ομάδες μελέτης και ελέγχου υποβλήθηκαν σε βιοχημικό έλεγχο του σακχάρου στο αίμα, των ηλεκτρολυτών, νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας, TSH, fT₄ και fT₃ για την αξιολόγηση της λειτουργίας του θυρεοειδούς. Οι ορμονικές μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν με ανοσοπροσδιορισμό. Μετά την πρώτη αξιολόγηση τα δείγματα ορού και κοπράνων της ομάδας ελέγχου αποθηκεύτηκαν σε 8°C. Τα δείγματα κοπράνων και ορού από τις έγκυες με ΥΚ ελήφθησαν μετά την νοσηλεία τους και την αποκατάσταση της αφυδάτωσής τους. Ειδικά αντισώματα ορού που κατευθύνονται εναντίον του *H. Pylori* μετρήθηκαν με ELISA. Το αντιγόνο HpSA προσδιορίστηκε μέσω των κοπράνων. Οι μετρήσεις ήταν αντικειμενικές και χρησιμοποιήθηκε η ίδια μέθοδος ανάλυσης των δεδομένων. Το μικρό μέγεθος του δείγματος της ομάδας μελέτης δεν επιτρέπει τη γενίκευση του αποτελέσματος.

Η μελέτη των **Kaupilla et al.** πραγματοποιήθηκε για να διερευνηθεί η σχέση της β-hCG με τη ΥΚ. Η β-hCG προσδιορίστηκε με ραδιο-ανοσοδοκιμασία σε 42 ασθενείς με ΥΚ που διένυαν τη 7^η-17^η εβδομάδα της κύησης. Την ομάδα ελέγχου αποτελούσαν 115 έγκυες που έκαναν θεραπευτική απόξεση μεταξύ 6^{ης} -20^{ης} εβδομάδα της κύησης. Δεν υπάρχει καταγραφή του BMI από τις γυναίκες και των δύο ομάδων. Οι συγγραφείς αναφέρουν σαφή ορισμό για την ΥΚ στη ομάδα μελέτης, γυναίκες που έχουν επεισόδια εμέτου, κετονουρία και απώλεια βάρους το λιγότερο 5%. Οι συγγραφείς δεν αναφέρουν κριτήρια αποκλεισμού ούτε για την ομάδα ελέγχου

ούτε για την ομάδα μελέτης και έτσι δεν έχουν αποκλείσει παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα. Οι συγγραφείς δεν έλαβαν μέτρα για την ελαχιστοποίηση της μεροληψίας κατά τη επιλογή, η επιλογή των ασθενών και στις δυο ομάδες έγινε από νοσοκομειακούς ασθενείς. Ωστόσο, οι μετρήσεις ήταν αντικειμενικές και χρησιμοποιήθηκε η ίδια μέθοδος και στις δύο ομάδες. Έγινε λήψη περιφερικού φλεβικού αίματος από τις γυναίκες και των δυο ομάδων για να προσδιοριστεί η τιμή της β-hCG. Η δειγματοληψία στις γυναίκες με ΥΚ έγινε αφού είχαν λάβει υγρά και ηλεκτρολύτες για τουλάχιστον 24 ώρες. Στην συνέχεια ο ορός διαχωριζόταν με φυγοκέντρηση και αποθηκεύτηκαν στους -20°C. Η διαφορά μεγέθους του δείγματος ανάμεσα στις δύο ομάδες δεν επιτρέπει τη γενίκευση των αποτελεσμάτων τους.

5.6.4. Μελέτη κοόρτης

Οι **Gungor et al.** διεξήγαγαν μελέτη κοόρτης σε 20 έγκυες γυναίκες με ΥΚ και 20 έγκυες χωρίς παθολογία κύησης. Όλες οι γυναίκες ήταν ίδιας ηλικίας, BMI και ηλικία κύησης. Η επιλογή των ασθενών και στις δυο ομάδες έγινε από νοσοκομειακούς ασθενείς. Ο σχεδιασμός μελέτης και η μεθοδολογία αυτής της μελέτης επιτρέπουν περιορισμένες δυνατότητες μεροληψίας. Η διάγνωση ΥΚ στην ομάδα μελέτης βασίστηκε στις αναφορές των υποκειμένων, στην παρουσία κετονουρίας, στην αφυδάτωση και στην ανάγκη για εισαγωγή στο νοσοκομείο. Τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη απέκλεισαν τις γυναίκες με παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα (έγκυες γυναίκες που είχαν δυσπεψία, ιστορικό διαβήτη ή διαβήτη κύησης, με χειρουργική επέμβαση πεπτικού συστήματος, με μη φυσιολογικές δοκιμασίες λειτουργίας του θυρεοειδούς, με λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, οι πολλαπλές εγκυμοσύνες, με ψυχιατρικό υπόβαθρο). Οι μετρήσεις ήταν αντικειμενικές και χρησιμοποιήθηκε η ίδια μέθοδος και στις δύο ομάδες. Έγιναν μετρήσεις στον ορό αίματός τους για ακυλ- και δεσ-ακυλγκρελίνη, λεπτίνη, ομπεστατίνη και νεσφατίνη-1. Δείγματα αίματος 4ml συλλέχθηκαν σε περιέχουσα απροτινίνη σωλήνες, μετά από 12 ώρες νηστείας, προκειμένου να προσδιοριστεί το συστηματικό ακύλιο αίματος και επίπεδα δεσ-ακυλγκρελίνης, λεπτίνης, νεσφατίνη-1 και τεστοτατίνης, στην συνέχεια φυγοκεντρήθηκαν στις 4000 rpm (1792 g) για 5 min. Για την καλύτερη προστασία των πεπτιδίων από τις πρωτεάσες, οι λαμβανόμενοι οροί μεταφέρθηκαν σε σωλήνες που περιέχουν απροτινίνη και αποθηκεύτηκαν στους -80°C, μέχρι την ανάλυση. Οι συγκεντρώσεις νεσφατίνη-1 στην ομάδα των γυναικών με ΥΚ ήταν υψηλότερες συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, ενώ οι συγκεντρώσεις της λεπτίνης κατά την διάρκεια της κύησης ήταν χαμηλότερες στην ομάδα των εγκύων με ΥΚ. Συμπεράναν με αυτή την πιλοτική μελέτη ότι η λεπτίνη και η νεσφατίνη-1 πιθανόν να παίζουν κάποιο ρόλο στην παθολογία της ΥΚ.

5.6.5. Μελέτη χρονικής στιγμής

Οι **Lee et al.** σύγκριναν τις γυναίκες με ΥΚ με αυτές χωρίς την νόσο ως προς την ηλικία, τον αριθμό των κύσεων και επιπροσθέτως και τον τόπο της γέννησής τους. Δεν υπήρχε αναφορά για τον BMI. Η επιλογή των ασθενών της ομάδας μελέτης έγινε από ισπανικό πληθυσμό ενώ η επιλογή των εγκύων που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου έγινε από μαιευτική κλινική. Ο σχεδιασμός μελέτης και η μεθοδολογία αυτής της μελέτης δεν επιτρέπουν δυνατότητες μεροληψίας. Η διάγνωση της ΥΚ, στην ομάδα μελέτης καθορίστηκε

από την παρουσία όλων των ακόλουθων κριτηρίων: 1) δυσάρεστη ναυτία και έμετο για περισσότερο από 24 ώρες πριν από την εισαγωγή, που εμφανίζονται τουλάχιστον 3 φορές την ημέρα, 2) κετονουρία μεγαλύτερη ή ίση με 80 mg/dl, 3) απώλεια βάρους τουλάχιστον 5 kg σε 3 εβδομάδες. Τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη απέκλεισαν τις γυναίκες με παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα (έγκυες γυναίκες μη ισπανικής εθνικότητας, με πολλαπλή κύηση, με ψυχολογικές διαταραχές, με γαστρεντερικές και ηπατικές διαταραχές, με τροφοβλαστική νόσο, με νόσους που προκαλούν εμετό και ναυτία. Έγκυες γυναίκες και των δύο ομάδων, ηλικίας 18-39 ετών, εξετάστηκαν για την ανίχνευση IgG H. Pylori αντισωμάτων. Οι μετρήσεις ήταν αντικειμενικές και χρησιμοποιήθηκε η ίδια μέθοδος και στις δύο ομάδες. Από τις 40 έγκυες γυναίκες που είχαν ΥΚ οι 26 (65%) ήταν οροθετικές για H. Pylori συγκριτικά με τις 28 από τις 42 έγκυες που ανήκαν στην ομάδα ελέγχου ($p=1.0$). Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίπτωση της λοίμωξης από H. Pylori μεταξύ των δύο ομάδων.

Η αξιολόγηση της ποιότητας των συμπεριλαμβανομένων μελετών με την κλίμακα αξιολόγησης της ποιότητας Newcastle-Ottawa παρουσιάζεται συνοπτικά στον πίνακα 19.

Πίνακας 19. Συνοπτικά η αξιολόγηση της ποιότητας των συμπεριλαμβανομένων μελετών με την κλίμακα αξιολόγησης της ποιότητας Newcastle-Ottawa.

Aka et al.	no	Είναι επαρκής ο ορισμός της υπόθεσης	
Demir <i>et al.</i>	no	* Αντιπροσωπευτικότητα των ασθενών	
Gungor et al.		* Επιλογή των μαρτύρων (ομάδα ελέγχου)	
Al Yatamano et al.		* Επιβεβαίωση των μαρτύρων	
Aytacet al.	no		
Erdemet al.	no		
Frigoet al.	no		
		Αντιπροσωπευτικότητα της εκτεθειμένης κοόρτης	
	*	Επιλογή της μη εκτεθειμένης στον παράγοντα κοόρτης	
	*	Επιβεβαίωση της έκθεσης	
	*	Επιβεβαίωση ότι η μετρούμενη έκβαση δεν ήταν παρούσα στην αρχή της μελέτης	
		Αντιπροσωπευτικότητα του δείγματος	
		Μέγεθος δείγματος	
		Μη ανταποκρινόμενοι	
		Επιβεβαίωση της έκθεσης (παράγοντας κινδύνου)	
	*	* Έλεγχος για τους συγγενικούς παράγοντες ηλικία, BMI, ηλικία κύησης	
	*	* Επιπλέον παράγοντες	
	*	* Επιβεβαίωση της έκθεσης	
	*	* Ίδια μέθοδος επιβεβαίωσης και για τις 2 ομάδες	
	no	Ποσοστό μη ανταπόκρισης	
		Αξιολόγηση της έκβασης	
	*	Ήταν το διάστημα της παρακολούθησης αρκετό για την εμφάνιση της έκβασης	
	*	Επαρκής παρακολούθηση των κοόρτων	
		Εκτίμηση της έκβασης	
		Στατιστική δοκιμασία	
	7	Συνολικοί βαθμοί	
	4	Ποιότητα της μελέτης	
	8	μέτρια χαμηλή	
	6	υψηλή	
	5	μέτρια χαμηλή	
	5	χαμηλή	
	7	μέτρια χαμηλή	

Karadeniz et al.	no	*	no	*					no	*	*	*	no			6	μέτρια	
Lee et al.					*	*	no	**	*	*					*	*	8	υψηλή
Kosus et al.	no	*	*	*					*	*	no	*	no				6	μέτρια
Ozturket al.	no	*	no	*					*	*	*	*	no				6	μέτρια
Panesar et al.	no	*	no	*					*	*	*	*	no				6	μέτρια
Gevrioglouno et al.		*	*	*					*	*	*	*	no				7	μέτρια
Kauppilano et al.		*	no	no					*	*	*	*	no				5	χαμηλή

ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΑΡΤΥΡΩΝ

ΜΕΛΕΤΗ ΚΟΟΡΤΗΣ

ΜΕΛΕΤΗ ΧΡΟΝΙΚΗΣ ΣΤΙΓΜΗΣ

ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΑΡΤΥΡΩΝ, ΚΟΟΡΤΗΣ, ΧΡΟΝΙΚΗΣ ΣΤΙΓΜΗΣ

6. Συζήτηση

Αυτή είναι η πρώτη συστηματική ανασκόπηση που αξιολογεί τις μελέτες που διερευνούν τους προγνωστικούς παράγοντες για την εμφάνιση ΥΚ. Η μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές για τη μετα-ανάλυση και τη συστηματική ανασκόπηση (κατευθυντήριες γραμμές MOOSE). Προκαθορίσαμε τα κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού στο πρωτόκολλο πριν την έναρξη της μελέτης, λαμβάνοντας υπόψη το ερευνητικό ερώτημα, το σχεδιασμό της έρευνας και τους παράγοντες που καταγράφηκαν στις πρωτογενείς μελέτες. Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε με συστηματικό τρόπο και έλαβε μέτρα για την ελαχιστοποίηση της μεροληψίας. Η αναζήτηση έγινε σε τρεις μεγάλες ιατρικές βάσεις δεδομένων: PubMed/MEDLINE, CENTRAL (Cochrane) και EMBASE. Δεν εφαρμόστηκε περιορισμός γλώσσας στην κύρια αναζήτηση. Όλες οι μελέτες αξιολογήθηκαν κριτικά. Η αξιολόγηση της ποιότητας των συμπεριλαμβανόμενων μελετών ολοκληρώθηκε χρησιμοποιώντας την κλίμακα αξιολόγησης της ποιότητας Newcastle-Ottawa). Εκτιμήσαμε 20 μελέτες για την ένταξη στην ανασκόπηση. Οι 2 δεν ήταν διαθέσιμες, οι 4 αποκλείστηκαν λόγω κριτηρίων ένταξης και μόνο οι 14 πληρούσαν τις προϋποθέσεις για την ένταξη στην συστηματική ανασκόπηση. Εντοπίστηκαν 4 μελέτες χαμηλής ποιότητας, 8 μέτριας και 2 υψηλής ποιότητας. Τα αποτελέσματα των μελετών παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια. Τρεις μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η λεπτίνη αποτελεί καλό προγνωστικό δείκτη για την εμφάνιση ΥΚ.

Τρεις μελέτες υποδεικνύουν αιτιολογική σχέση μεταξύ της αυξημένης συγκέντρωσης της β-hCG και της ΥΚ. Τα επίπεδα της T_4 και της fT_4 σε δύο μελέτες ήταν σημαντικά υψηλότερα στις γυναίκες με ΥΚ. Έξι μελέτες κατέληξαν σε αντιφατικά αποτελέσματα όσον αφορά τη σχέση μεταξύ λοίμωξης από *H. Pylori* και ΥΚ. Σε τέσσερις από αυτές δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της λοίμωξης από *H. Pylori* και ΥΚ, ενώ δύο μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η λοίμωξη από *H. Pylori* μπορεί να προκαλεί ΥΚ. Η ανίχνευση *HpSA* έδειξε μια στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ λοίμωξης από *H. Pylori* και ΥΚ. Μία μελέτη έδειξε ότι οι γυναίκες με ΥΚ είχαν μικρότερη ηλικία από τις γυναίκες χωρίς ΥΚ.

Στη μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2016 από τους **Kosus et al.**, τόσο ο BMI προ κύησης όσο και ο λιπώδης ιστός συσχετιζόταν με την ΥΚ και μπορούσαν να θεωρηθούν προγνωστικοί δείκτες για την ΥΚ. Ωστόσο, παρά το γεγονός ότι οι ασθενείς ήταν εθελοντές (σφάλμα επιλογής), το μικρό μέγεθος του δείγματος δεν επιτρέπει την γενίκευση των αποτελεσμάτων. Σε μελέτη που διεξήχθη το 2017 από τους **Ozturk et al.**, η γκρελίνη πιθανόν να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην αιτιοπαθογένεια της ΥΚ. Η ομάδα ελέγχου και η ομάδα μελέτης αποτελούνταν από ασθενείς του Νοσοκομείου και τα κριτήρια εισόδου απέκλεισαν τις γυναίκες με παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα.

Οι **Aka et al.** και **Demir et al.** σε μελέτες ασθενών μαρτύρων και οι **Gungor et al.** σε μελέτη κοόρτης εξέτασαν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της λεπτίνης, του υποδοχέα της λεπτίνης και την ΥΚ και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα επίπεδα της λεπτίνης μπορούν να αποτελούν καλό προγνωστικό δείκτη της ΥΚ. Ωστόσο, στη μελέτη των **Aka et al.** το μικρό μέγεθος του δείγματος δεν επιτρέπει τη γενίκευση του αποτελέσματος. Στη μελέτη των **Demir et al.**, οι συγγραφείς δεν απέφυγαν τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Ο σχεδιασμός της μελέτης

κοόρτης των **Gungor et al.** και η μεθοδολογία τους ήταν ικανοποιητικά. Το μέγεθος του δείγματος και των δύο ομάδων της μελέτης αυτής ήταν αρκετά μικρό.

Τα αποτελέσματα των **Aytac et al.**, **Erdem et al.**, **Karadeniz et al.**, **Lee et al.** υποστήριζαν πως η λοίμωξη από *H. Pylori* δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΥΚ, ερχόμενοι σε σύγκρουση με τα αποτελέσματα των **Frigo et al.** και **Cevrioglu et al.** Οι **Aytac et al.** στη μελέτη τους απέφυγαν εν μέρει τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, τόσο από το σχεδιασμό μελέτης όσο και από την τελική τους ανάλυση. Ωστόσο, δεν υπήρχε μέτρηση του BMI στις γυναίκες και των δυο ομάδων. Τα αποτελέσματα της μελέτης των **Erdem et al.** θα πρέπει επίσης να αναπαραχθούν με προσοχή, γιατί οι συγγραφείς, παρότι απέφυγαν εν μέρει τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, δεν μέτρησαν το BMI, ο αριθμός των γυναικών με ΥΚ που αποτελούσαν την ομάδα μελέτης ήταν μεγαλύτερος από την ομάδα ελέγχου και τα αποτελέσματα εκτιμήθηκαν με ποσοτική εκτίμηση χρησιμοποιώντας καμπύλη βαθμονόμησης. Στη μελέτη των **Karadeniz et al.** δεν υπήρχε μέτρηση του BMI και το μικρό μέγεθος του δείγματος δεν επιτρέπει τη γενίκευση του αποτελέσματος. Στη μελέτη χρονικής σιγμής των **Lee et al.**, η επιλογή των ασθενών της ομάδας μελέτης έγινε σε γενικό ισπανικό πληθυσμό, ενώ η επιλογή των εγκύων που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου έγινε από μαιευτική κλινική. Ο σχεδιασμός της μελέτης και η μεθοδολογία της είναι αξιόπιστα.

Οι **Frigo et al** και **Cevrioglu et al.** αντίθετα κατέληξαν ότι, η λοίμωξη από *H.Pylori* μπορεί να προκαλεί ΥΚ. Οι **Frigo et al.** στην μελέτη τους έλαβαν μέτρα για την ελαχιστοποίηση του συστηματικού σφάλματος. Η επιλογή των ασθενών και στις δύο ομάδες έγινε τυχαία. Τα κριτήρια εισόδου απέκλειαν τις γυναίκες με συγχυτικούς παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα. Το κύριο μειονέκτημα της μελέτης ήταν ότι δεν έγινε μέτρηση του BMI. Το μεγάλο μέγεθος του δείγματος επιτρέπει τη γενίκευση του αποτελέσματος. Στη μελέτη των **Cevrioglu et al.** ειδικά αντισώματα εναντίον του *H. Pylori* μετρήθηκαν με ELISA. Το αντιγόνο HpSA προσδιορίστηκε μέσω των κοπράνων. Οι μετρήσεις ήταν αντικειμενικές και χρησιμοποιήθηκε η ίδια μέθοδος ανάλυσης των δεδομένων. Το μικρό μέγεθος της ομάδας μελέτης δεν επιτρέπει τη γενίκευση του αποτελέσματος.

Τα αποτελέσματα των μελετών των **Al Yatama et al.**, **Panesar et al.**, **Kaupilla et al.** ήταν ομόφωνα. Τα επίπεδα της β -hCG, T₄ και fT₄ ήταν σημαντικά υψηλότερα στις γυναίκες με ΥΚ, υποδεικνύοντας αιτιολογική σχέση μεταξύ αυτών των παραμέτρων και την ΥΚ. Η λεπτομερής περιγραφή από τους **Al Yatama et al.** της ανάλυσης των δειγμάτων και η εκτέλεση της ίδιας μεθόδου και στις δύο ομάδες της μελέτης δεν αφήνει περιθώρια υποκειμενικότητας. Το μέγεθος του δείγματος όμως δεν είναι αρκετά μεγάλο, όπως και στη μελέτη των **Panesar et al.** Οι τελευταίοι απέφυγαν εν μέρει τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες τόσο στο σχεδιασμό όσο και στην τελική ανάλυση της μελέτης. Δεν υπήρχε μέτρηση του BMI στις γυναίκες και των δυο ομάδων. Στη μελέτη των **Kaupilla et al.**, τα αποτελέσματα υποδεικνύουν αιτιολογική σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης της β -hCG και της ΥΚ. Η διαφορά μεγέθους του δείγματος ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και στην ομάδα μελέτης υπονομεύει την ισχύ της μελέτης.

Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση παρουσίαζαν μεγάλη ετερογένεια τόσο στο σχεδιασμό τους όσο και στην μέθοδο ανάλυσης των αποτελεσμάτων. Η επιλογή των ασθενών-μαρτύρων στις περισσότερες μελέτες έγινε από νοσηλεύόμενους ασθενείς, γεγονός που επηρεάζει την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων. Μετά την αξιολόγηση της

ποιότητας των μελετών, οι πιο αξιόπιστες αποδείχθηκαν η μελέτη κοόρτης των **Gungor et al.** και η μελέτη παρατήρησης των **Lee et al.** Σύμφωνα με τους **Gungor et al.**, η λεπτίνη και η νεσφατίνη-1 πιθανόν να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην παθολογία της ΥΚ. Οι **Lee et al.** στη μελέτη τους δεν βρήκαν σημαντική διαφορά στην επίπτωση της λοίμωξης από *H.Pylori* μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης. Είναι επιτακτικό να διεξαχθούν περισσότερες και μεγαλύτερες μελέτες για την επικύρωση αυτών των αποτελεσμάτων, ώστε να ταυτοποιηθούν οι προγνωστικοί παράγοντες της εμφάνισης ΥΚ.

7. Συμπεράσματα

- Η ΥΚ αντιπροσωπεύει μία σπάνια κατάσταση, η οποία χαρακτηρίζεται από επίμονη και σοβαρή ναυτία και εμέτους κατά τη διάρκεια της κύησης, που οδηγούν σε αφυδάτωση, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, απώλεια βάρους και κέτωση.
- Ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός της ΥΚ δεν είναι γνωστός.
- Πολλές θεραπείες έχουν μελετηθεί, κυρίως μέσω τυχαιοποιημένων μελετών, προτείνοντας την έναρξη θεραπείας με ενυδάτωση και συμπληρώματα βιταμινών έως και τρεις μήνες πριν τη σύλληψη, την αλλαγή των διατροφικών συνηθειών και τον καθησυχασμό.
- Οι πιο συχνοί και σημαντικοί παράγοντες, των οποίων η παρουσία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ΥΚ είναι η λοίμωξη από *H. Pylori*, η γενετική προδιάθεση, ο χαμηλός BMI, το θήλυ έμβρυο, η πολλαπλή κύηση, ο υπερθυρεοειδισμός, η β -hCG, και το ιστορικό ΥΚ σε προηγούμενη κύηση.
- Στόχο αυτής της συστηματικής ανασκόπησης αποτέλεσε η εντόπιση και κριτική αξιολόγηση των μελετών που διερευνούν τους προγνωστικούς παράγοντες για την εμφάνιση ΥΚ.
- Η αξιολόγηση της ποιότητας των συμπεριλαμβανόμενων μελετών ολοκληρώθηκε χρησιμοποιώντας την κλίμακα αξιολόγησης της ποιότητας Newcastle-Ottawa). Δέκα τέσσερις (14) μελέτες πληρούσαν τις προϋποθέσεις για την ένταξη στην συστηματική ανασκόπηση. Εντοπίστηκαν 4 μελέτες χαμηλής ποιότητας, 8 μέτριας και 2 υψηλής ποιότητας.
- Έξι μελέτες κατέληξαν σε αντιφατικά αποτελέσματα όσον αφορά τη σχέση μεταξύ λοίμωξης από *H. Pylori* και ΥΚ. Σε τέσσερις από αυτές δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της λοίμωξης από *H. Pylori* και ΥΚ, ενώ δύο μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η λοίμωξη από *H. Pylori* μπορεί να προκαλεί ΥΚ. Η ανίχνευση HpSA έδειξε μια στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ λοίμωξης από *H. Pylori* και ΥΚ.
- BMI προ κύησης, ο λιπώδης ιστός, η ηλικία της μητέρας, η λεπτίνη, η γκρελίνη και οι ορμόνες β -hCG, T_4 και fT_4 συσχετίζονται με την ΥΚ και μπορούν να θεωρηθούν προγνωστικοί δείκτες για την ΥΚ.
- Μετά την αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών, οι πιο αξιόπιστες αποδείχθηκαν η μελέτη κοόρτης των **Gungor et al.** και η μελέτη χρονικής στιγμής των **Lee et al.** Σύμφωνα με τους **Gungor et al.**, η λεπτίνη και η νεσφατίνη-1 πιθανόν να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην παθολογία της ΥΚ. Οι **Lee et al.** στη μελέτη τους δεν βρήκαν σημαντική διαφορά στην επίπτωση της λοίμωξης από *H. Pylori* μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης.

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. London V, Grube S, Sherer DM, Abulafia O. Hyperemesis Gravidarum: A Review of Recent Literature. *Pharmacology*. 2017;100(3–4):161–71.
2. CS B. The vomiting of pregnancy. *Am J Med Sci*. 1898;(115):680–3.
3. Castillo MJ, Phillippi JC. Hyperemesis gravidarum: a holistic overview and approach to clinical assessment and management. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2015;29(1):12–22.
4. Dean C, Bannigan K, O'Hara M, Painter R, Marsden J. Recurrence rates of hyperemesis gravidarum in pregnancy: a systematic review protocol. *JB database Syst Rev Implement reports*. 2017;15(11):2659–65.
5. Fejzo MS, Ingles SA, Wilson M, Wang W, MacGibbon K, Romero R, et al. High prevalence of severe nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum among relatives of affected individuals. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;141(1):13–7.
6. Niemeijer MN, Grooten IJ, Vos N, Bais JMJ, van der Post JA, Mol BW, et al. Diagnostic markers for hyperemesis gravidarum: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(2):150.e1-150.e15.
7. O'Donnell A, McParlin C, Robson SC, Beyer F, Moloney E, Bryant A, et al. Treatments for hyperemesis gravidarum and nausea and vomiting in pregnancy: a systematic review and economic assessment. *Health Technol Assess*. 2016 Oct;20(74):1–268.
8. Verberg MFG, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update*. 2005;11(5):527–39.
9. Al-Yatama M, Diejomaoh M, Nandakumaran M, Monem RA, Omu AE, Kandari F Al. Hormone profile of Kuwaiti women with hyperemesis gravidarum. *Arch Gynecol Obstet*. 2002;266(4):218–22.
10. Ducarme G, Dochez V. Vomissements incoercibles de la grossesse : mise au point. *Presse Med*. 2015;44(12):1226–34.
11. Lagiou P, Tamimi R, Mucci LA, Trichopoulos D, Adami H-O, Hsieh C-C. Nausea and vomiting in pregnancy in relation to prolactin, estrogens, and progesterone: a prospective study. *Obstet Gynecol*. 2003;101(4):639–44.
12. Verberg MFG, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update*. 2005;11(5):527–39.
13. Loh KY, Sivalingam N. Understanding Hyperemesis Gravidarum.
14. Grooten IJ, Den Hollander WJ, Roseboom TJ, Kuipers EJ, Jaddoe VW, Gaillard R, et al. *Helicobacter pylori* infection: a predictor of vomiting severity in pregnancy and adverse birth outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(5):512.e1-512.e9.
15. Golberg D, Szilagyi A, Graves L. Hyperemesis Gravidarum and *Helicobacter pylori* Infection. *Obstet Gynecol*. 2007;110(3):695–703.
16. Fejzo MS, Ingles SA, Wilson M, Wang W, MacGibbon K, Romero R, et al. High prevalence of severe nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum among relatives of affected individuals. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;141(1):13–7.
17. Zhang Y, Cantor RM, MacGibbon K, Romero R, Goodwin TM, Mullin PM, et al. Familial aggregation of hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(3).
18. Kjeldgaard HK, Eberhard-Gran M, Benth JS, Nordeng H, Vikanes AV. History of depression and risk of hyperemesis gravidarum: a population-based cohort study. *Arch*

- Womens Ment Health. 2017;20(3):397–404.
19. Seng JS, Schrot JA, van De Ven C, Liberzon I. Service use data analysis of pre-pregnancy psychiatric and somatic diagnoses in women with hyperemesis gravidarum. *J Psychosom Obstet Gynecol*. 2007;28(4):209–17.
 20. Christodoulou-Smith J, Gold JI, Romero R, Goodwin TM, MacGibbon KW, Mullin PM, et al. Posttraumatic stress symptoms following pregnancy complicated by hyperemesis gravidarum. *J Matern Neonatal Med*. 2011;24(11):1307–11.
 21. Lee NM, Saha S. Nausea and Vomiting of Pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am*. 2011;40(2):309–34.
 22. Godsey RK, Newman RB. Hyperemesis gravidarum. A comparison of single and multiple admissions. *J Reprod Med*. 1991;36(4):287–90.
 23. Castillo MJ, Phillippi JC. Hyperemesis Gravidarum. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2015;29(1):12–22.
 24. Practice Bulletin No. 153. *Obstet Gynecol*. 2015;126(3):e12–24.
 25. Ebrahimi N, Maltepe C, Bournissen FG, Koren G. Nausea and Vomiting of Pregnancy: Using the 24-hour Pregnancy-Unique Quantification of Emesis (PUQE-24) Scale. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2009;31(9):803–7.
 26. Knox TA, Olans LB. Liver Disease in Pregnancy. *N Engl J Med*. 1996;335(8):569–76.
 27. Conchillo JM, Pijnenborg JMA, Peeters P, Stockbrügger RW, Fevery J, Koek GH. Liver enzyme elevation induced by hyperemesis gravidarum: aetiology, diagnosis and treatment. *Neth J Med*. 2002;60(9):374–8.
 28. Cappell MS, Colon VJ, Sidhom OA. A study of eight medical centers of the safety and clinical efficacy of esophagogastroduodenoscopy in 83 pregnant females with follow-up of fetal outcome with comparison control groups. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(2):348–54.
 29. Robertson C, Millar H. Hyperamylasemia in bulimia nervosa and hyperemesis gravidarum. *Int J Eat Disord*. 1999;26(2):223–7.
 30. Selitsky T, Chandra P, Schiavello HJ. Wernicke's Encephalopathy With Hyperemesis and Ketoacidosis. *Obstet Gynecol*. 2006;107(Supplement):486–90.
 31. Galvin R, Bråthen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA, et al. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol*. 2010;17(12):1408–18.
 32. Sutamnartpong P, Muengtaweepongsa S, Kulkantrakorn K. Wernicke's encephalopathy and central pontine myelinolysis in hyperemesis gravidarum. *J Neurosci Rural Pract*. 2013;4(1):39–41.
 33. Falcone N, Compagnoni A, Meschini C, Perrone C, Nappo A. Central pontine myelinolysis induced by hypophosphatemia following Wernicke's encephalopathy. *Neurol Sci*. 2004;24(6):407–10.
 34. Baba Y, Morisawa H, Saito K, Takahashi H, Rifu K, Matsubara S. Intraperitoneal Hemorrhage in a Pregnant Woman with Hyperemesis Gravidarum: Vitamin K Deficiency as a Possible Cause. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2016;2016:1–3.
 35. Lassey SC, Robinson JN. Rhabdomyolysis After Hyperemesis Gravidarum. *Obstet Gynecol*. 2016;128(1):195–6.
 36. Buchanan GM, Franklin V. Hamman and Boerhaave syndromes – diagnostic dilemmas in a patient presenting with hyperemesis gravidarum: a case report. *Scott Med J*. 2014;59(4):e12–6.

37. Poursharif B, Korst LM, MacGibbon KW, Fejzo MS, Romero R, Goodwin TM. Elective pregnancy termination in a large cohort of women with hyperemesis gravidarum. *Contraception*. 2007;76(6):451–5.
38. Hizli D, Kamalak Z, Kosus A, Kosus N, Akkurt G. Hyperemesis gravidarum and depression in pregnancy: is there an association? *J Psychosom Obstet Gynecol*. 2012;33(4):171–5.
39. Tan PC, Zaidi SN, Azmi N, Omar SZ, Khong SY. Depression, anxiety, stress and hyperemesis gravidarum: temporal and case controlled correlates. *Lamba, editor. PLoS One*. 2014;9(3):e92036.
40. Giugale LE, Young OM, Streitman DC. Iatrogenic Wernicke Encephalopathy in a Patient With Severe Hyperemesis Gravidarum. *Obstet Gynecol*. 2015;125(5):1150–2.
41. Folk JJ, Leslie-Brown HFM, Nosovitch JT, Silverman RK, Aubry RH. Hyperemesis gravidarum: outcomes and complications with and without total parenteral nutrition. *J Reprod Med*. 2004;49(7):497–502.
42. Dodds L, Fell DB, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Outcomes of Pregnancies Complicated by Hyperemesis Gravidarum. *Obstet Gynecol*. 2006;107(2, Part 1):285–92.
43. Kuru O, Sen S, Akbayır O, Goksedef BPC, Özürmeli M, Attar E, et al. Outcomes of pregnancies complicated by hyperemesis gravidarum. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(6):1517–21.
44. Koudijs HM, Savitri AI, Browne JL, Amelia D, Baharuddin M, Grobbee DE, et al. Hyperemesis gravidarum and placental dysfunction disorders. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16(1):374.
45. Bolin M, Åkerud H, Cnattingius S, Stephansson O, Wikström A. Hyperemesis gravidarum and risks of placental dysfunction disorders: a population-based cohort study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2013;120(5):541–7.
46. Mullin PM, Bray A, Schoenberg F, MacGibbon KW, Romero R, Goodwin TM, et al. Prenatal exposure to hyperemesis gravidarum linked to increased risk of psychological and behavioral disorders in adulthood. *J Dev Orig Health Dis*. 2011;2(4):200–4.
47. Ayyavoo A, Derraik JGB, Hofman PL, Biggs J, Bloomfield FH, Cormack BE, et al. Severe Hyperemesis Gravidarum Is Associated With Reduced Insulin Sensitivity in the Offspring in Childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(8):3263–8.
48. Vandraas KF, Vikanes Å V., Støer NC, Troisi R, Stephansson O, Sørensen HT, et al. Hyperemesis gravidarum and risk of cancer in offspring, a Scandinavian registry-based nested case–control study. *BMC Cancer*. 2015;15(1):398.
49. Morgan SR, Long L, Johns J, Angwin C, Maitra S, Ross JA. Are early pregnancy complications more common in women with hyperemesis gravidarum? *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2017;37(3):355–7.
50. Tan PC, Norazilah MJ, Omar SZ. Dextrose saline compared with normal saline rehydration of hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2013;121(2 Pt 1):291–8.
51. Spruill SC, Kuller JA. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke's encephalopathy. *Obstet Gynecol*. 2002;99(5 Pt 2):875–7.
52. Smith HS, Cox LR, Smith BR. Dopamine receptor antagonists. *Ann Palliat Med*. 2012;1(2):137–42.
53. Simpson SW, Goodwin TM, Robins SB, Rizzo AA, Howes RA, Buckwalter DK, et al. Psychological Factors and Hyperemesis Gravidarum. *J Womens Health Gend Based Med*.

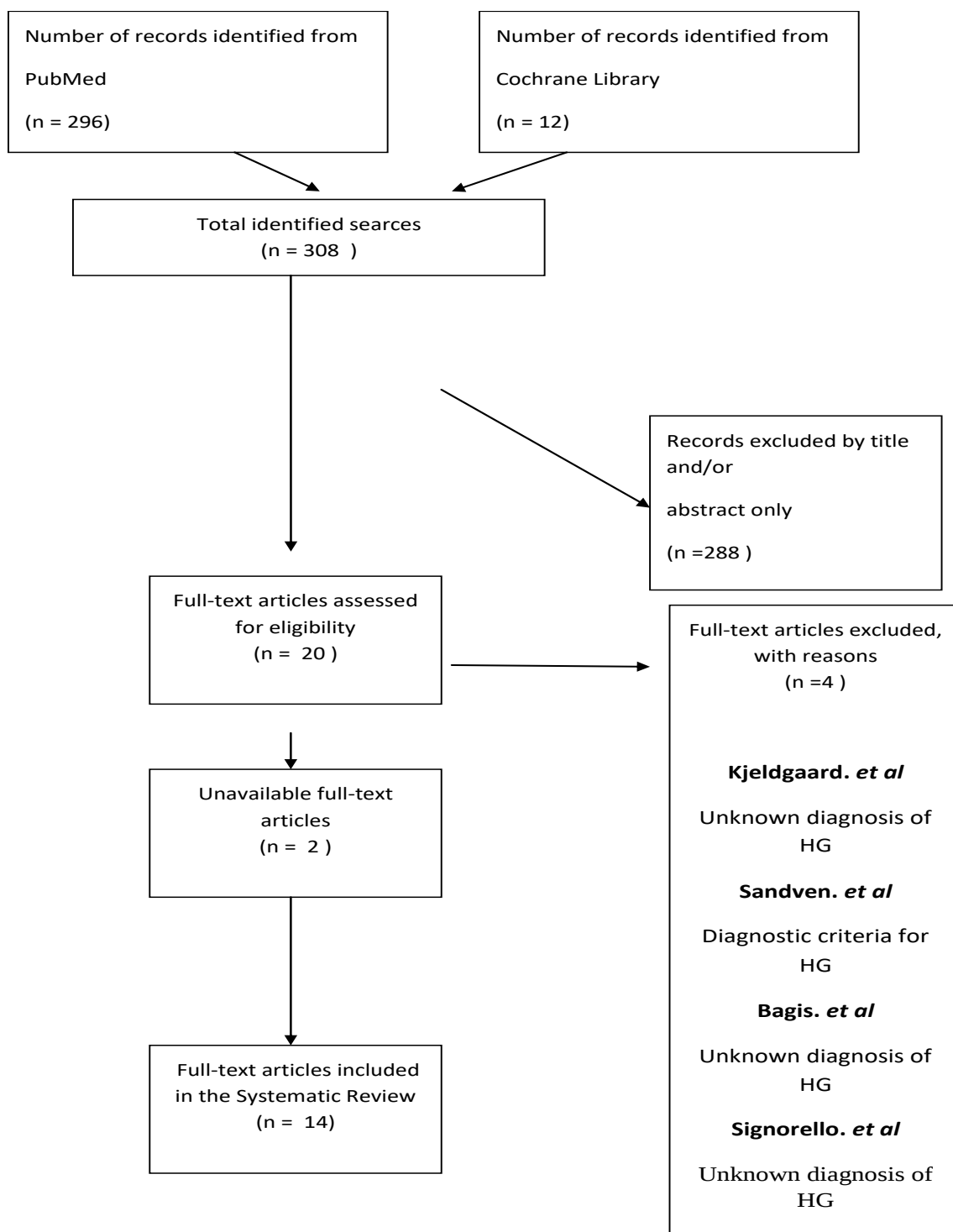
- 2001;10(5):471–7.
54. Maina A, Arrotta M, Cicogna L, Donvito V, Mischinelli M, Todros T, et al. Transdermal clonidine in the treatment of severe hyperemesis. A pilot randomised control trial: CLONEMESI. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2014;121(12):1556–62.
 55. Madjunkova S, Maltepe C, Koren G. The Delayed-Release Combination of Doxylamine and Pyridoxine (Diclegis®/Diclectin®) for the Treatment of Nausea and Vomiting of Pregnancy. *Pediatr Drugs*. 2014;16(3):199–211.
 56. Maltepe C, Koren G. Preemptive treatment of nausea and vomiting of pregnancy: results of a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol Int*. 2013;2013:809787.
 57. Bondok RS, El Sharnouby NM, Eid HE, Abd Elmaksoud AM. Pulsed steroid therapy is an effective treatment for intractable hyperemesis gravidarum. *Crit Care Med*. 2006;34(11):2781–3.
 58. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: Prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*. 2000;62(6):385–92.
 59. Grooten IJ, Vinke ME, Roseboom TJ, Painter RC. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Utility of Corticosteroids in the Treatment of Hyperemesis Gravidarum. *Nutr Metab Insights*. 2015;8s1(Suppl 1):NMI.S29532.
 60. Abramowitz A, Miller ES, Wisner KL. Treatment options for hyperemesis gravidarum. *Arch Womens Ment Health*. 2017;20(3):363–72.
 61. Omay O, Einarson A. Is Mirtazapine an Effective Treatment for Nausea and Vomiting of Pregnancy? *J Clin Psychopharmacol*. 2017;37(2):260–1.
 62. Anttila SA, Leinonen E V. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Rev*. 2001;7(3):249–64.
 63. Smit M, Dolman KM, Honig A. Mirtazapine in pregnancy and lactation – A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26(1):126–35.
 64. Campbell K, Rowe H, Azzam H, Lane CA. The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2016;38(12):1127–37.
 65. Fiaschi L, Nelson-Piercy C, Tata LJ. Hospital admission for hyperemesis gravidarum: a nationwide study of occurrence, reoccurrence and risk factors among 8.2 million pregnancies. *Hum Reprod*. 2016;31(8):1675–84.
 66. Li L, Li L, Zhou X, Xiao S, Gu H, Zhang G. Helicobacter pylori Infection Is Associated with an Increased Risk of Hyperemesis Gravidarum: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:1–13.
 67. Aytac S, Türkay C, Kanbay M. Helicobacter pylori stool antigen assay in hyperemesis gravidarum: a risk factor for hyperemesis gravidarum or not? *Dig Dis Sci*. 2007;52(10):2840–3.
 68. Berker B, Soylemez F, Cengiz SD, Kose SK. Serologic assay of Helicobacter pylori infection. Is it useful in hyperemesis gravidarum? *J Reprod Med*. 2003;48(10):809–12.
 69. Erdem A, Arslan M, Erdem M, Yildirim G, Himmetoğlu O. Detection of Helicobacter pylori seropositivity in hyperemesis gravidarum and correlation with symptoms. *Am J Perinatol*. 2002;19(2):87–92.
 70. Karadeniz RS, Ozdegirmenci O, Altay MM, Solaroglu A, Dilbaz S, Hizel N, et al. Helicobacter pylori seropositivity and stool antigen in patients with hyperemesis gravidarum. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2006;2006:73073.
 71. Lee RH, Pan VL, Wing DA. The prevalence of Helicobacter pylori in the Hispanic

- population affected by hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(3 Pt 2):1024–7.
72. Bagis T, Gumurdulu Y, Kayaselcuk F, Yilmaz ES, Killicadag E, Tarim E. Endoscopy in hyperemesis gravidarum and *Helicobacter pylori* infection. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;79(2):105–9.
 73. Cevrioglu AS, Altindis M, Yilmazer M, Fenkci IV, Ellidokuz E, Kose S. Efficient and non-invasive method for investigating *Helicobacter pylori* in gravida with hyperemesis gravidarum: *Helicobacter pylori* stool antigen test. *J Obstet Gynaecol Res.* 2004;30(2):136–41.
 74. Frigo P, Lang C, Reisenberger K, Kölbl H, Hirschl AM. Hyperemesis gravidarum associated with *Helicobacter pylori* seropositivity. *Obstet Gynecol.* 1998;91(4):615–7.
 75. Karaca C, Güler N, Yazar A, Camlica H, Demir K, Yildirim G. Is lower socio-economic status a risk factor for *Helicobacter pylori* infection in pregnant women with hyperemesis gravidarum? *Turk J Gastroenterol.* 2004;15(2):86–9.
 76. Sandven I, Abdelnoor M, Wetthe M, Nesheim B-I, Vikanes Å, Gjønnes H, et al. *Helicobacter pylori* infection and Hyperemesis gravidarum. An institution-based case–control study. *Eur J Epidemiol.* 2008;23(7):491–8.
 77. Fejzo MS, Ingles SA, Wilson M, Wang W, MacGibbon K, Romero R, et al. High prevalence of severe nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum among relatives of affected individuals. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;141(1):13–7.
 78. Corey LA, Berg K, Solaas MH, Nance WE. The epidemiology of pregnancy complications and outcome in a Norwegian twin population. *Obstet Gynecol.* 1992;80(6):989–94.
 79. Fejzo MS, Ching C, Schoenberg FP, Macgibbon K, Romero R, Goodwin TM, et al. Change in paternity and recurrence of hyperemesis gravidarum. *J Matern Neonatal Med.* 2012;25(8):1241–5.
 80. Magtira A, Paik Schoenberg F, MacGibbon K, Tabsh K, Fejzo MS. Psychiatric factors do not affect recurrence risk of hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(4):512–6.
 81. Fell DB, Dodds L, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Risk factors for hyperemesis gravidarum requiring hospital admission during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2006;107(2 Pt 1):277–84.
 82. Tan KS, Thomson NC. Asthma in pregnancy. *Am J Med.* 2000;109(9):727–33.
 83. Gardner MO, Doyle NM. Asthma in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2004;31(2):385–413, vii.
 84. Kjeldgaard HK, Eberhard-Gran M, Benth JŠ, Nordeng H, Vikanes ÅV. History of depression and risk of hyperemesis gravidarum: a population-based cohort study. *Arch Womens Ment Health.* 2017;20(3):397–404.
 85. Rochelson B, Vohra N, Darvishzadeh J, Pagano M. Low prepregnancy ideal weight:height ratio in women with hyperemesis gravidarum. *J Reprod Med.* 2003;48(6):422–4.
 86. Signorello LB, Harlow BL, Wang S, Erick MA. Saturated fat intake and the risk of severe hyperemesis gravidarum. *Epidemiology.* 1998;9(6):636–40.
 87. Haugen M, Vikanes Å, Brantsæter AL, Meltzer HM, Grjibovski AM, Magnus P. Diet before pregnancy and the risk of hyperemesis gravidarum. *Br J Nutr.* 2011;106(4):596–602.

88. Kosus A, Eser A, Kosus N, Usluogullari B, Hizli D. Hyperemesis gravidarum and its relation with maternal body fat composition. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2016;36(6):822–6.
89. Depue RH, Bernstein L, Ross RK, Judd HL, Henderson BE. Hyperemesis gravidarum in relation to estradiol levels, pregnancy outcome, and other maternal factors: a seroepidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;156(5):1137–41.
90. Schiff MA, Reed SD, Daling JR. The sex ratio of pregnancies complicated by hospitalisation for hyperemesis gravidarum. *BJOG*. 2004;111(1):27–30.
91. Källén B, Lundberg G, Aberg A. Relationship between vitamin use, smoking, and nausea and vomiting of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003;82(10):916–20.
92. Basso O, Olsen J. Sex ratio and twinning in women with hyperemesis or pre-eclampsia. *Epidemiology*. 2001;12(6):747–9.
93. Trogstad LIS, Stoltenberg C, Magnus P, Skjaerven R, Irgens LM. Recurrence risk in hyperemesis gravidarum. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2005;112(12):1641–5.
94. Jenabi E, Fereidooni B. The association between maternal smoking and hyperemesis gravidarum: a meta-analysis. *J Matern Neonatal Med*. 2017;30(6):693–7.
95. AKA N, ATALAY S, SAYHARMAN S, KILIC D, KOSE G, KUCUKOZKAN T. Leptin and leptin receptor levels in pregnant women with hyperemesis gravidarum. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2006;46(4):274–7.
96. Demir B, Erel CT, Haberal A, Öztürk N, Güler D, Koçak M. Adjusted leptin level (ALL) is a predictor for hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;124(2):193–6.
97. Ünsel N, Benian A, Tamer Erel C. Leptin levels in women with hyperemesis gravidarum. *Int J Gynecol Obstet*. 2004;84(2):162–3.
98. Gungor S, Gurates B, Aydin S, Sahin İ, Kavak SB, Kumru S, et al. Ghrelin, obestatin, nesfatin-1 and leptin levels in pregnant women with and without hyperemesis gravidarum. *Clin Biochem*. 2013;46(9):828–30.
99. Al-Yatama M, Diejomaoh M, Nandakumaran M, Monem RA, Omu AE, Kandari F Al. Hormone profile of Kuwaiti women with hyperemesis gravidarum. *Arch Gynecol Obstet*. 2002;266(4):218–22.
100. Kauppila A, Huhtaniemi I, Ylikorkala O. Raised serum human chorionic gonadotrophin concentrations in hyperemesis gravidarum. *Br Med J*. 1979;1(6179):1670–1.
101. Panesar NS, Li CY, Rogers MS. Are thyroid hormones or hCG responsible for hyperemesis gravidarum? A matched paired study in pregnant Chinese women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80(6):519–24.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α: Διάγραμμα ροής κατά PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β: Κλίμακα αξιολόγησης της ποιότητας Newcastle-Ottawa για μελέτες ασθενών-μαρτύρων.

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CASE-CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star () for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.*

Selection

- 1) Is the case definition adequate?
 - a) yes, with independent validation *
 - b) yes, e.g., record linkage or based on self reports
 - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
 - a) consecutive or obviously representative series of cases *
 - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
 - a) community controls *
 - b) hospital controls
 - c) no description
- 4) Definition of Controls
 - a) no history of disease (endpoint) *
 - b) no description of source

Comparability

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (Select the most important factor.) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

- 1) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview where blind to case/control status *
 - c) interview not blinded to case/control status
 - d) written self report or medical record only
 - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
 - a) yes *
 - b) no
- 3) Non-Response rate
 - a) same rate for both groups *
 - b) non respondents described
 - c) rate different and no designation

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ: Κλίμακα αξιολόγησης της ποιότητας Newcastle-Ottawa για μελέτες χρονικής στιγμής.

PA Modesti et al.
Panethnic differences in blood pressure in europe: a systematic review and meta-analysis.
S1 Text

S1 Text

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE
(adapted for cross sectional studies)

Selection: (Maximum 5 stars)

- 1) Representativeness of the sample:
 - a) Truly representative of the average in the target population. * (all subjects or random sampling)
 - b) Somewhat representative of the average in the target population. * (non-random sampling)
 - c) Selected group of users.
 - d) No description of the sampling strategy.
- 2) Sample size:
 - a) Justified and satisfactory. *
 - b) Not justified.
- 3) Non-respondents:
 - a) Comparability between respondents and non-respondents characteristics is established, and the response rate is satisfactory. *
 - b) The response rate is unsatisfactory, or the comparability between respondents and non-respondents is unsatisfactory.
 - c) No description of the response rate or the characteristics of the responders and the non-responders.
- 4) Ascertainment of the exposure (risk factor):
 - a) Validated measurement tool. **
 - b) Non-validated measurement tool, but the tool is available or described. *
 - c) No description of the measurement tool.

Comparability: (Maximum 2 stars)

- 1) The subjects in different outcome groups are comparable, based on the study design or analysis. Confounding factors are controlled.
 - a) The study controls for the most important factor (select one). *
 - b) The study control for any additional factor. *

Outcome: (Maximum 3 stars)

- 1) Assessment of the outcome:
 - a) Independent blind assessment. **
 - b) Record linkage. **
 - c) Self report. *
 - d) No description.
- 2) Statistical test:
 - a) The statistical test used to analyze the data is clearly described and appropriate, and the measurement of the association is presented, including confidence intervals and the probability level (p value). *
 - b) The statistical test is not appropriate, not described or incomplete.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Δ: Κλίμακα αξιολόγησης της ποιότητας Newcastle-Ottawa για μελέτες κοόρτης.

Newcastle-Ottawa Quality Assessment Form for Cohort Studies

Note: A study can be given a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) Truly representative (*one star*)
 - b) Somewhat representative (*one star*)
 - c) Selected group
 - d) No description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non-exposed cohort
 - a) Drawn from the same community as the exposed cohort (*one star*)
 - b) Drawn from a different source
 - c) No description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) Secure record (e.g., surgical record) (*one star*)
 - b) Structured interview (*one star*)
 - c) Written self report
 - d) No description
 - e) Other
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) Yes (*one star*)
 - b) No

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis controlled for confounders
 - a) The study controls for age, sex and marital status (*one star*)
 - b) Study controls for other factors (list) _____ (*one star*)
 - c) Cohorts are not comparable on the basis of the design or analysis controlled for confounders

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) Independent blind assessment (*one star*)
 - b) Record linkage (*one star*)
 - c) Self report
 - d) No description
 - e) Other
 - 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) Yes (*one star*)
 - b) No
- Indicate the median duration of follow-up and a brief rationale for the assessment above: _____
- 3) Adequacy of follow-up of cohorts
 - a) Complete follow up- all subject accounted for (*one star*)
 - b) Subjects lost to follow up unlikely to introduce bias- number lost less than or equal to 20% or description of those lost suggested no different from those followed. (*one star*)
 - c) Follow up rate less than 80% and no description of those lost
 - d) No statement