



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
&
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΕΡΕΥΝΑ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ»

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ DOPPLER Γ' ΤΡΙΜΗΝΟΥ:

Screening ή επί ενδείξεων;

Αναδρομική μελέτη

Όνομα μεταπτυχιακής φοιτήτριας: ΤΟΜΑΡΑ ΕΙΡΗΝΗ

Ιδιότητα: ΜΑΙΑ

Α.Μ.: 2014314

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. ΙΑΤΡΑΚΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ (ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ)
2. ΛΥΚΕΡΙΔΟΥ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ
3. ΖΕΡΒΟΥΔΗΣ ΣΤΕΦΑΝΟΣ

Αθήνα, 2019

Στη μνήμη του πατέρα μου

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ευχαριστίες	4
Περίληψη	5-6
Abstract	7-8
Κατάλογος Συντμήσεων	9
Γενικό Μέρος:	
1. Το φαινόμενο υπερηχογραφίας Doppler	11-12
1.1 Εφαρμογές του υπερηχογραφήματος Doppler στην ιατρική	13-14
1.2 Φασματική ανάλυση Doppler	15
1.3 Δείκτες Doppler	15-16
2. Μητροπλακουντιακή κυκλοφορία και εφαρμογές Doppler	17-19
2.1 Doppler ροομετρία ομφαλικής αρτηρίας	20-22
2.2 Doppler ροομετρία μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας	22-23
2.3 Doppler ροομετρία φλεβώδη πόρου	23-24
Ειδικό μέρος:	
3. Εισαγωγή στην έρευνα	26-28
3.1 Σκοπός της μελέτης	28-29
3.2 Υλικό και μέθοδος	29
3.2.1 Σχεδιασμός μελέτης	29-31
3.2.2 Στατιστική ανάλυση	32
3.3 Αποτελέσματα	32-40
3.4 Συζήτηση	40-42
3.5 Συμπεράσματα	42
4. Βιβλιογραφία	43-51

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας κ. Ιατράκη Γεώργιο για την πολύτιμη στήριξη, το χρόνο που διέθεσε και την αδιάκοπη ενθάρρυνση για την ολοκλήρωση αυτής της μελέτης, αλλά και τους συνεπιβλέποντες Καθηγητές, κ. Ζερβούδη Στέφανο, για την αμέριστη βοήθεια του στην αξιολόγηση της έρευνας και τις πολύτιμες συμβουλές του και την κα Λυκερίδου Αικατερίνη, για την αμέριστη υποστήριξή της στην εκπόνηση της μεταπτυχιακής μου εργασίας.

Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Μαστοράκο Γεώργιο, Διευθυντή του ΠΜΣ «Έρευνα στη γυναικεία αναπαραγωγή» που ενέκρινε την πρότασή μου για τη διεξαγωγή αυτής της έρευνας καθώς επίσης και τον κ. Γρυπάρη Αλέξανδρο για την συνεργασία μας στη στατιστική επεξεργασία του δείγματος και στην εξαγωγή συμπερασμάτων. Ιδιαίτερα θέλω να ευχαριστήσω τον μαιευτήρα-γυναικολόγο κ. Αναστασόπουλο Παναγιώτη για την παραχώρηση των περιστατικών, που χωρίς τη βοήθεια του τίποτα από τα παρακάτω δεν θα είχε υλοποιηθεί, καθώς επίσης και τη συνεργάτιδά μαία του, Διαμαντοπούλου Φωτεινή, για τη βοήθειά της στη διαλογή των περιστατικών. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κα Μπακαλιάνου Κωνσταντία για τη συμβολή στην πραγμάτωση αυτής της έρευνας.

Τέλος, θα ήταν λάθος να παραλείψω τη συμβολή της οικογένειάς μου τόσο στην προσπάθειά μου αυτή για την περάτωση αυτής της εργασίας, όσο και της φοίτησής μου γενικότερα στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα αυτά τα χρόνια.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Μετά από παρατήρηση της πρακτικής να συστήνεται υπερηχογράφημα Doppler τρίτου τριμήνου ως εξέταση ρουτίνας σε ομαλά εξελισσόμενες κυήσεις, σκοπός της παρούσας ερευνητικής εργασίας είναι να αποδειχθεί αν αυτή η σύσταση οφείλεται στην “αμυντική” στάση των Ελλήνων μαιευτήρων-γυναικολόγων ή αν υπάρχει πραγματικό όφελος από αυτή.

Υλικό & μέθοδος: Τα κριτήρια επιλογής του δείγματος είναι: πρωτότοκες Ελληνίδες έγκυες, που κυοφορούσαν ένα έμβρυο με φυσική σύλληψη. Τα δεδομένα έχουν προκύψει από τα υπερηχογραφήματα Doppler σε συνδυασμό με το ιστορικό της εγκύου και τα προηγούμενα δύο υπερηχογραφήματα της κύησης (αυχενική διαφάνεια, αναλυτικό υπερηχογράφημα 2^{ου} τριμήνου) που πραγματοποιήθηκαν σε ιδιωτικό κέντρο εμβρυομητρικής.

Αποτελέσματα: Ο τελικός αριθμός συμμετεχουσών ήταν 80 από τις 89 έγκυες και η μέση ηλικία ήταν τα 31,7 έτη (SD 4,14). Σε 4 από τα 80 έμβρυα, στα οποία το εκτιμώμενο βάρος γέννησης ήταν κάτω από την 10^η εκατοστιαία θέση στο Doppler, συστήθηκε επαναληπτικό Doppler. Το αποτέλεσμα της εξέτασης έδειξε πως η εκατοστιαία θέση για το εκτιμώμενο βάρος ήταν ανώτερη από την προηγούμενη και πάνω από τη 10^η εκατοστιαία θέση, άρα δεν πρόκειται για έμβρυα με περιορισμό της ενδομήτριας ανάπτυξης. Ακόμη, ελέγχθηκε η γραμμική συσχέτιση της ηλικίας της εγκύου με το μέσο PI των μητριάων αρτηριών (p-value=0,511, 0,623 και 0,689 για την αυχενική διαφάνεια, β επιπέδου και υπερηχογράφημα Doppler αντίστοιχα) και το BMI των εγκύων με το μέσο PI των μητριάων σε σχέση με τα τρία υπερηχογραφήματα (p-value=0,121, 0,106 και 0,213 αντίστοιχα), όπου δεν αποδείχτη καμία στατιστικά σημαντική. Επιπλέον, έγινε συσχέτιση της εκατοστιαίας θέσης των εμβρύων με τις εβδομάδες διεξαγωγής και το p-value ήταν 0,005, έτσι παρατηρούμε μία στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ των 2 μεταβλητών, επιβεβαιώνοντας ότι έχει γίνει σωστή χρονολόγηση της κύησης με το CRL κατά το υπερηχογράφημα της αυχενικής διαφάνειας.

Συμπεράσματα: Με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, δεν αποδεικνύεται όφελος από τον έλεγχο των εμβρύων με υπερηχογράφημα Doppler ρουτίνας στο τρίτο τρίμηνο για τις κυήσεις χαμηλού κινδύνου. Κρίνεται απαραίτητη η επικαιροποίηση των πρωτοκόλλων για την παρακολούθηση κυήσεων χαμηλού και υψηλού κινδύνου, με σκοπό την βέλτιστη παροχή φροντίδας για τις Ελληνίδες έγκυες, έχοντας συνυπολογίσει το κόστος-όφελος.

Λέξεις-Κλειδιά: Doppler υπερηχογράφημα ρουτίνας, τρίτο τρίμηνο κύησης, χαμηλού κινδύνου κύηση, φυσιολογική κύηση, ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης.

ABSTRACT

Doppler ultrasound in third trimester: Screening or due indications?

Retrospective study

Aim: After observation of the practice to recommend Doppler ultrasound in the third trimester as a routine examination in normal pregnancy, the aim of this study is to prove, if the reason why they are mentioned is because Greek obstetricians “stand on the defensive” or because they gain some profit.

Material & Method: The criteria of election is nulliparous Greek pregnant women, which conceive naturally. The data supervene by the Doppler ultrasounds in combination with the woman’s medical history and the previous two ultrasounds (nuchal translucency, analytical second-trimester ultrasound) performed in private fetal medicine office.

Results: The final number of the participants was 80 from 89 pregnant women and the mean age was 31,7 years (SD 4,14). In four embryos, which the estimated fetal weight was under the 10th percentile in the third trimester Doppler ultrasound, a second Doppler ultrasound was recommended. The results show that the percentile was higher than the previous measurement and upper from the 10th percentile, as a result these fetuses were not with intrauterine growth restriction. Furthermore, we examine the binary correlation between the age of the pregnant women with mean PI of the uterine arteries (p-value=0,511, 0,623 και 0,689 for nuchal translucency, analytical second-trimester ultrasound and third-trimester Doppler ultrasound respectively) and BMI of the pregnant women with the same three ultrasounds (p-value=0,121, 0,106 και 0,213 respectively), which both of these correlations were not statistically significant. We also correlate the percentile of the embryos with the holding weeks of the ultrasound and the p-value was 0,005, noticing statistical significance between these two variables and confirming the correct dating of the pregnancy with CRL in the nuchal translucency ultrasound.

Conclusion: Taking into consideration the results of this study, it cannot be proved any benefit through the examination of the embryos with routine Doppler ultrasound in the third trimester in low risk pregnancies. Hence, it is essential to update the guidelines for low-risk and high-risk pregnancies, in order to provide the best care services in Greek pregnant women, taking into consideration the cost-effectiveness.

Key-words: Routine Doppler ultrasound, third trimester of pregnancy, low-risk pregnancy, normal pregnancy, intrauterine growth restriction.

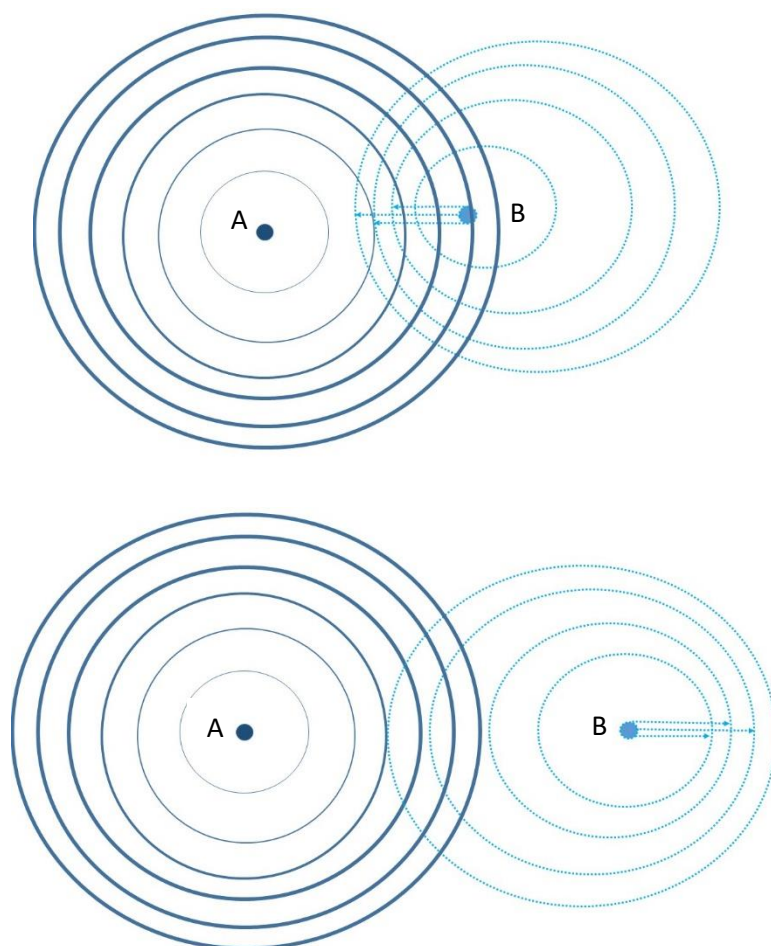
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ

BMI	Body Mass Index
CFI	Color Flow Imaging
CRL	Crown Rump Length
CPR	Cerebroplacental Ratio
CW	Continuous wave
DV	Ductus Venosus
FGR	Fetal Growth Restriction
FMF	Fetal Medicine Foundation
IUGR	Intrauterine Growth Restriction
MCA	Middle Cerebral Artery
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NICHHD	National Institute of Child Health and Human Development
PI	Pulsatility Index
PRF	Pulse Repetition Frequency
PSV	Peak Systolic Velocity
PW	Pulsed Wave
RI	Resistive Index
SD	Standard Deviation
S/D ratio	Systolic/Diastolic ratio
SGA	Small for Gestational Age
SV	Sample Volume
UA	Umbilical Artery

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

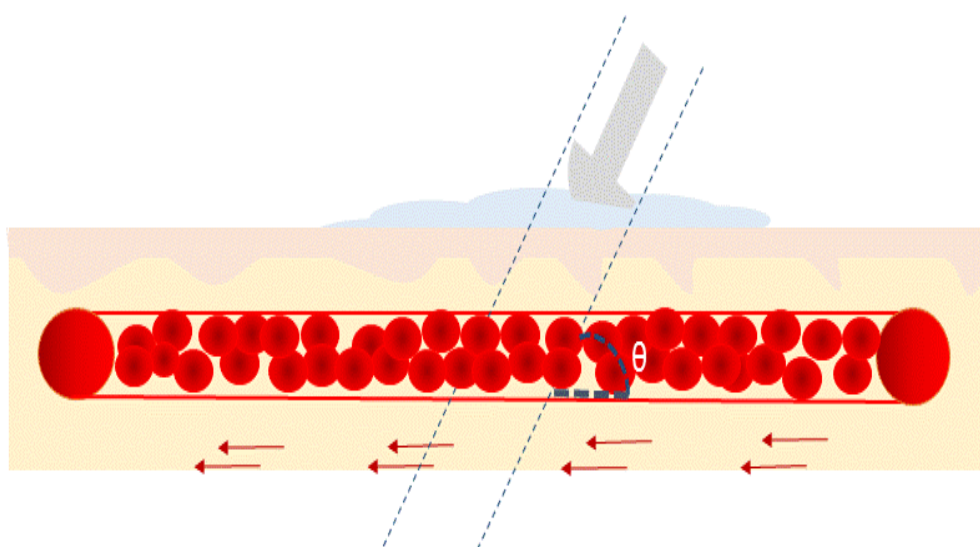
1. Το φαινόμενο υπερηχογραφίας Doppler

Το φαινόμενο Doppler χρησιμοποιείται για τη μελέτη κινούμενων επιφανειών (Σκλαβούνος & Θανασούλας 1998). Πιο συγκεκριμένα, όταν μια πηγή ήχων και ένας ανακλαστήρας ήχου κινούνται με κατεύθυνση ο ένας προς τον άλλον, τα ηχητικά κύματα διατάσσονται μεταξύ τους σε μικρότερα διαστήματα και φτάνουν στον δέκτη σε μεγαλύτερη συχνότητα από αυτήν με την οποία εκπέμφθηκαν αρχικά (Εικόνα 1.1). Εκτός από την κατεύθυνση της πηγής και του ανακλαστήρα, άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την αύξηση ή τη μείωση της συχνότητας είναι η ταχύτητα της κίνησης και η γωνία πρόσπτωσης της ηχητικής δέσμης (Hofer 2007).



Εικόνα 1.1 Ο κινούμενος ανακλαστήρας ήχου B παράγει μεγαλύτερης συχνότητας κύματα όταν κινείται προς την πηγή ήχου A και μικρότερα όταν απομακρύνεται από αυτή.

Προσαρμόζοντας την παραπάνω θεωρία στον ανθρώπινο οργανισμό, αναφερόμαστε στη μεταβολή της συχνότητας μεταξύ των εκπεμπόμενων υπερήχων και αντανάκλασης αυτών από τα ερυθρά αιμοσφαίρια και στην εν λόγω κίνησή τους μέσα στα αιμοφόρα αγγεία. Καθώς τα υπερηχητικά κύματα προσκρούουν στις διεπιφάνειες μεταξύ των ιστών, ορισμένα από αυτά ανακλώνται και επιστρέφουν στον ηχοβολέα από τον οποίο ξεκίνησαν. Ο ηχοβολέας ανιχνεύει τα κύματα που επιστρέφουν και τα μετατρέπει σε ηλεκτρικά σήματα. Όταν τα υπερηχητικά σήματα ανακλώνται από μια κινούμενη διεπιφάνεια, επιστρέφουν με διαφορετικές συχνότητες. Το μέγεθος μεταβολής της συχνότητας είναι ανάλογο προς την ταχύτητα ροής του αίματος, την ταχύτητα διάδοσης του ήχου στους ανθρώπινους ιστούς και τη γωνία πρόσπτωσης της ηχητικής δέσμης σε σχέση με τον άξονα του αγγείου (θ) (Εικόνα 1.2) (Kremkau 1990).



Εικόνα 1.2 Γωνία πρόσπτωσης ηχητικής δέσμης (θ).

Ιδανικά, η γωνία πρόσπτωσης θα ήταν εκείνη των 0° διότι θα εμφάνιζε το μικρότερο σφάλμα, δηλαδή μία δέσμη με κατεύθυνση κάθετα στον άξονα του αγγείου. Λαμβάνοντας υπόψιν το σχετικό σφάλμα, η δέσμη μιας γωνίας Doppler δεν θα πρέπει να ξεπερνά τις 60° ενώ μία γωνία 40° ή και ακόμη μικρότερη των 40° στον κατά μήκος άξονα του αγγείου θεωρείται ακόμη πιο αξιόπιστη (Hofer 2007).

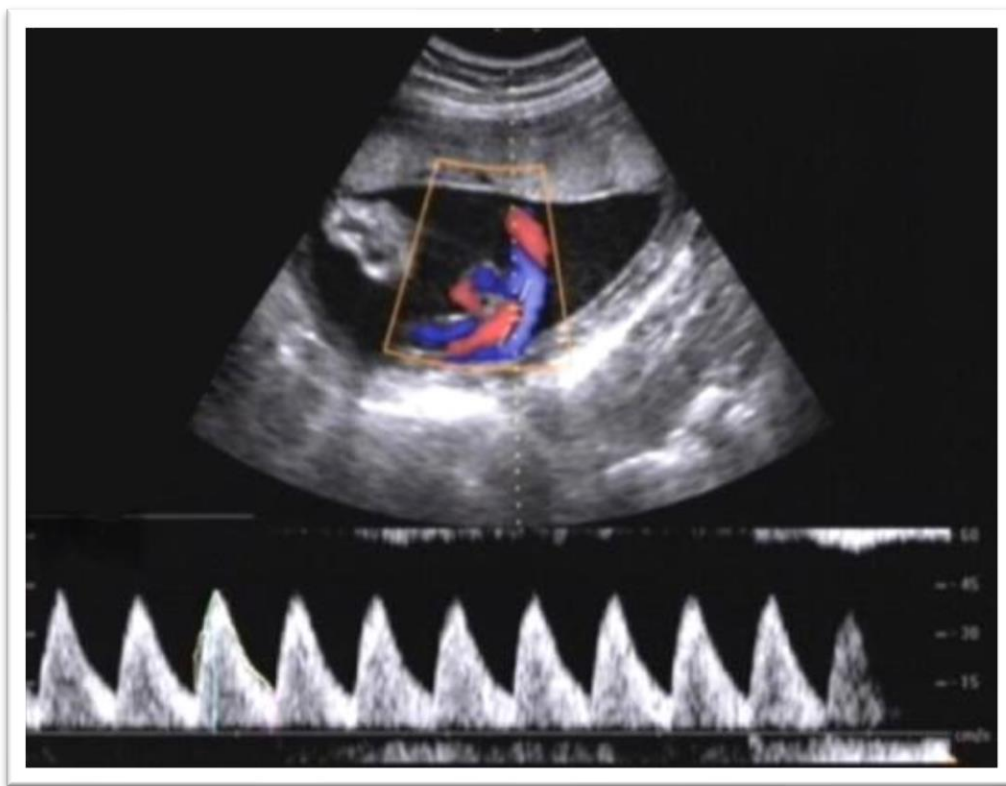
1.1 Εφαρμογές του υπερηχογραφήματος Doppler στην ιατρική

Στην ιατρική, οι διάφορες τεχνικές Doppler που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της αιματικής ροής είναι το συνεχές κύμα (CW) Doppler, το παλμικό κύμα (PW) Doppler και το Doppler έγχρωμης απεικόνισης της ροής (CFI). Το CW Doppler είναι το πιο απλό σύστημα για τη μέτρηση της ταχύτητας του αίματος μέσω της χρήσης ενός πιεζοηλεκτρικού κρυστάλλου που εκπέμπει συνεχόμενα την ηχητική δέσμη και έναν ακόμη κρύσταλλο που λαμβάνει τα κύματα του υπερήχου (Σκλαβούνος & Θανασούλας 1998). Κατά αυτόν το τρόπο, επιτρέπει τη μέτρηση και καταγραφή πολύ υψηλής συχνότητας μεταβολών ενώ από την άλλη πλευρά το μεγάλο μειονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι στερείται της διακριτικής ικανότητας βάθους, δηλαδή δεν μπορεί να διαχωρίσει τα σήματα Doppler που πηγάζουν από διαφορετικά αγγεία αλλά βρίσκονται στον ίδιο χώρο, μιας και τα δύο παράγουν σήματα Doppler, τα οποία καταγράφονται (Manning 2018).

Αντίθετα με το CW Doppler, το σύστημα PW Doppler έχει έναν κρύσταλλο, ο οποίος χρησιμοποιείται τόσο στο να εκπέμπει όσο και να απορροφά την ηχητική δέσμη (Proud 1997). Κατά συνέπεια, δίνει τη δυνατότητα μέτρησης της ταχύτητας της αιματικής ροής σε μία συγκεκριμένη περιοχή. Το κύμα του υπερήχου εκπέμπεται και ο αποδέκτης “ακούει” την ηχώ ύστερα από ένα ακόλουθο διάλειμμα (χρόνος καθυστέρησης της ηχούς) καθοριζόμενο από την απόσταση του πομπού και τη θέση (αιμοφόρο αγγείο), που λαμβάνεται το δείγμα.

Αυτού του τύπου μετατροπείς με τη λειτουργία εκπομπής, αναμονής και λήψης κύματος, επαναλαμβάνουν αυτή τη διαδικασία ανά διαστήματα και αυτή ορίζεται ως συχνότητα επανάληψης ρυθμού (PRF). Πιο συγκεκριμένα, ως PRF προσδιορίζουμε τον αριθμό των παλμών που εκπέμπεται ανά δευτερόλεπτο (Manning 2018). Μέσω της PRF, προκύπτει και το κύριο μειονέκτημα των παλμικών υπερήχων, δηλαδή ο περιορισμός στη μέγιστη ταχύτητα ροής αίματος που μπορούν να επεξεργαστούν με ακρίβεια. Δεδομένου αυτού, τα αγγεία με μεγαλύτερη ροή πρέπει να εξετάζονται με μία ρύθμιση υψηλότερου PRF, ενώ η αργή φλεβική ροή με μία χαμηλότερη PRF (Hofer 2007).

Πάνω στη θεωρία του PW Doppler, στηρίζεται η έγχρωμη απεικόνιση της αιματικής ροής. Η ροή που κινείται προς τον ηχοβολέα, συνήθως καταγράφεται με κόκκινο χρώμα ενώ αντίθετα η ροή που απομακρύνεται από τον ηχοβολέα χρωματίζεται με μπλε. Αντίστοιχα, η ταχύτητα της ροής απεικονίζεται μέσω της φωτεινότητας ή σκιερότητας των παραπάνω αναφερόμενων χρωμάτων (Rychik & Tian 2012) (Εικόνα 1.3).



Εικόνα 1.3 Έγχρωμη απεικόνιση της ροής του αίματος σε μπλε και κόκκινο χρώμα.

1.2 Φασματική ανάλυση Doppler

Κατά την εξέταση Doppler, λαμβάνουμε τριών ειδών πληροφορίες: (1) τη συχνότητα της ηχούς, η οποία ισούται με την ταχύτητα, αν η γωνία πρόπτωσης είναι γνωστή, (2) το εύρος της ηχούς, το οποίο αντικατοπτρίζει τον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο συγκεκριμένο δείγμα όγκου (SV) και (3) τον χρόνο κατά τον οποίο επιστρέφει η ηχώ (Williamson 1996).

Το δείγμα του όγκου θα πρέπει να λαμβάνεται από το κέντρο του αγγειακού αυλού. Εν συνεχεία, η ταχύτητα ροής σε συνάρτηση με τον χρόνο παρουσιάζεται ως ιχνογράφημα του φάσματος. Σε κάθε σημείο του χρόνου, το ιχνογράφημα αποτυπώνει μία κατανομή ταχύτητας, η οποία συνδυάζει τις βραδύτερες και ταχύτερες συνιστώσες ροής (Hofer 2007).

1.3 Δείκτες Doppler

Στην κλινική πράξη, οι κυματομορφές της ταχύτητας της αιματικής ροής προσδιορίζονται ποσοτικά με τη χρήση δεικτών (Wladimiroff & Eik-Nes 2011). Οι δείκτες αυτοί υπολογίζονται από τη μέγιστη συστολική ταχύτητα, τη μέση ταχύτητα ροής και τη διαστολική ταχύτητα. Οι προαναφερθέντες δείκτες δεν επηρεάζονται από τη γωνία της δέσμης.

Οι δείκτες που αποτυπώνουν την αντίσταση του περιφερικού αγγειακού δικτύου είναι (Εικόνα 1.4):

1. Ο δείκτης παλμικότητας (PI), ο οποίος υπολογίζεται από τη μέγιστη συστολική ταχύτητα μείον την τελοδιαστολική ταχύτητα διαιρούμενος με τη μέση ταχύτητα ροής. Ο συγκεκριμένος δείκτης είναι ένας από τους πιο συχνά χρησιμοποιημένους, αφού είναι ο λιγότερο ευαίσθητος στις παρεκκλίσεις από τη γωνία πρόπτωσης του Doppler.
2. Ο δείκτης αντίστασης (RI) ο οποίος υπολογίζεται από τη μέγιστη συστολική ταχύτητα μείον την τελοδιαστολική ταχύτητα διαιρούμενος με τη συστολική ταχύτητα ροής. Όταν ο RI ισούται με το 1 αντανακλά την υψη-

λότερη δυνατή αντίσταση, χωρίς να παρέχει περαιτέρω πληροφορίες για τη διαστολική ροή.

3. Το πηλίκο συστολικού-διαστολικού κύματος (SD ratio) είναι το πηλίκο της υψηλότερης συστολικής ταχύτητας της κυματομορφής προς την τελοδιαστολική ταχύτητα (Rychik & Tian 2012).

$$PI = \frac{\text{Peak Systolic velocity} - \text{End-Diastolic velocity}}{\text{Mean velocity}}$$

$$RI = \frac{\text{Peak Systolic velocity} - \text{End-Diastolic velocity}}{\text{Systolic velocity}}$$

$$S/D = \frac{\text{Systolic velocity}}{\text{End-Diastolic velocity}}$$

Εικόνα 1.4 Κλασματική απεικόνιση των δεικτών PI, RI, S/D ratio.

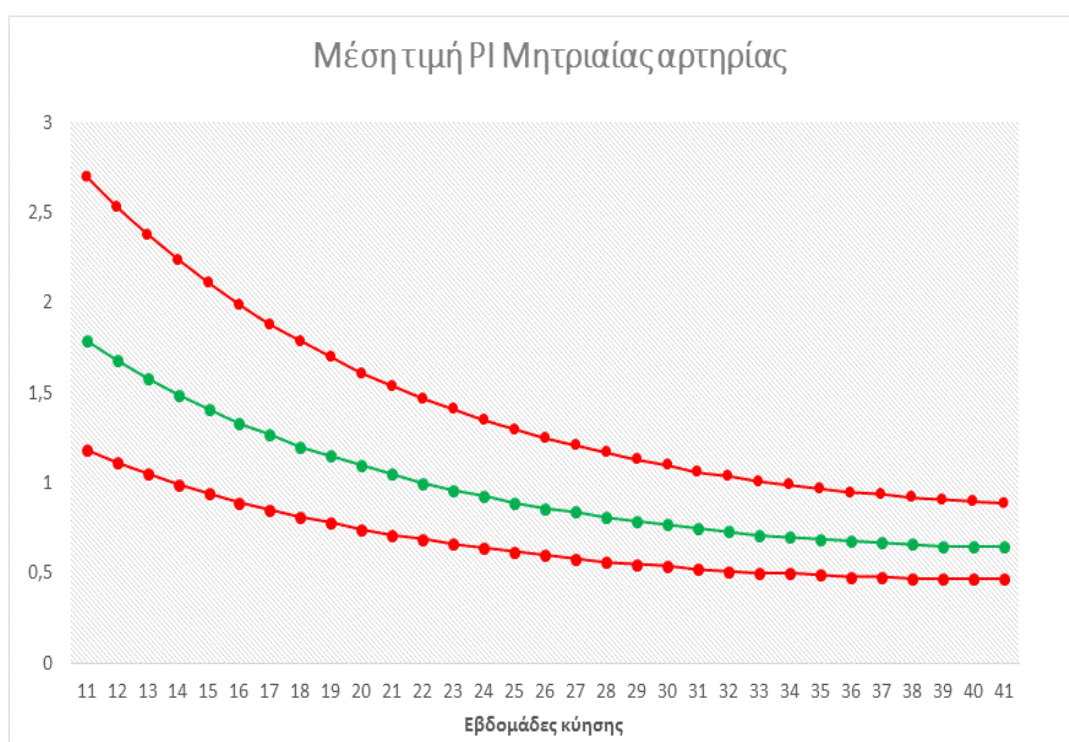
2. Μητροπλακουντιακή κυκλοφορία και εφαρμογές Doppler

Η ροή του αίματος στη μήτρα προέρχεται κυρίως από τις μητριαίες αρτηρίες, οι οποίες αποτελούν κλάδο της έσω λαγόνιας αρτηρίας, και με επιπλέον μικρή συμβολή από τις ωθηκικές αρτηρίες. Αυτά τα αγγεία αναστομώνονται στον ισθμό της μήτρας και διακλαδώνονται στις τοξοειδείς αρτηρίες, οι οποίες καλύπτουν περιφερικά το σώμα της μήτρας. Από το δίκτυο αυτό, εκπορεύονται οι ακτινοειδείς αρτηρίες, οι οποίες εισχωρούν μέχρι το ένα τρίτο του μυομητρίου, και δίνουν γένεση στις βασικές και σπειροειδείς αρτηρίες. Αυτές με τη σειρά τους τροφοδοτούν το μυομήτριο, τον φθαρτό και τον μεσολάχινο χώρο. Μέσα σε έναν ώριμο πλακούντα, υπάρχουν περίπου 100 λειτουργικές εκβολές των σπειροειδών αρτηριών στον μεσολάχινο χώρο, αν και το μητρικό αίμα εισχωρεί μέσω διακριτών πιδάκων χρησιμοποιώντας μόνο λίγες από αυτές (Boyd & Hamilton 1970, Ramsey et al 1963).

Κατά τη διάρκεια της κύησης, φυσιολογικές μεταβολές στις σπειροειδείς αρτηρίες απαιτούνται για να καλυφθεί η δεκαπλασιασμένη παροχή αίματος που φτάνει στη μήτρα, προκειμένου να καλυφθούν οι αναπνευστικές και θρεπτικές ανάγκες του πλακούντα και του εμβρύου (Nikolaides et al 2002). Αυτές οι μεταβολές θεωρείται ότι συμβαίνουν σε δύο στάδια, το πρώτο, κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, όπου τα κύτταρα της τροφοβλάστης διεισδύουν στον φθαρτό των σπειροειδών αρτηριών, και το δεύτερο, που τροποποιεί το τμήμα του μυομητρίου κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης (Pijnenborg et al 1983). Αποτέλεσμα αυτών των φυσιολογικών μεταβολών είναι η αύξηση της διαμέτρου των σπειροειδών αρτηριών από 15-20 σε 300-500 mm και η ελάττωση των αντιστάσεων, βελτιώνοντας έτσι την εμβρυομητρική κυκλοφορία (Nikolaides et al 2002).

Ο έλεγχος των μητριαίων αρτηριών γίνεται πρώτη φορά κατά το πρώτο τρίμηνο, και συγκεκριμένα κατά το υπερηχογράφημα της αυχενικής διαφάνειας υπό τη λογική της “ανεστραμμένης πυραμίδας” του προγεννητικού ελέγχου (Nikolaides 2011) (Γράφημα 1.1). Για να ληφθεί η κυματομορφή της δεξιάς και αριστερής μητριαίας αρτηρίας τοποθετείται ο ηχοβολέας στην παραμήτρια περιοχή και περιστρέφεται η κεφαλή, ώστε να βρεθεί η μητριαία αρτηρία, μέσα από τη συνδυασμένη απεικόνιση πραγματικού χρόνου και παλμικού Doppler (Nikolaides et al 2002). Η κυματομορφή

θα αναλυθεί μέσω υπολογισμού του RI και PI, εκτιμώντας την απουσία ή παρουσία του τελοδιαστολικού κόμβου παρέχοντας σημαντικές πληροφορίες για την εμβρυοπλακουντιακή μονάδα (Sciscione & Hayes 2009). Το όφελος μέτρησης της μητριαίας αρτηρίας στο πρώτο τρίμηνο είναι η χορήγηση θεραπείας με ασπιρίνη πριν τις 16 εβδομάδες. Η χαμηλή δόση ασπιρίνης (75mg) φάνηκε να μειώνει τον κίνδυνο προεκλαμψίας κατά 17% σε υψηλού κινδύνου κυήσεις (Duley et al 2007).



Γράφημα 1.1 Γραφική απεικόνιση της 5^{ης}, 50^{ης} και 95^{ης} εκατοστιαίας θέσης της μέσης τιμής του PI ανά εβδομάδες κύησης για την μητριαία αρτηρία

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, κατά το πρώτο τρίμηνο, το Doppler των μητριαίων αρτηριών φαίνεται να προβλέπει σε ποσοστό 81% τις γυναίκες με πρώιμα σημάδια εμφάνισης προεκλαμψίας, 45% με καθυστερημένη εμφάνιση προεκλαμψίας και το

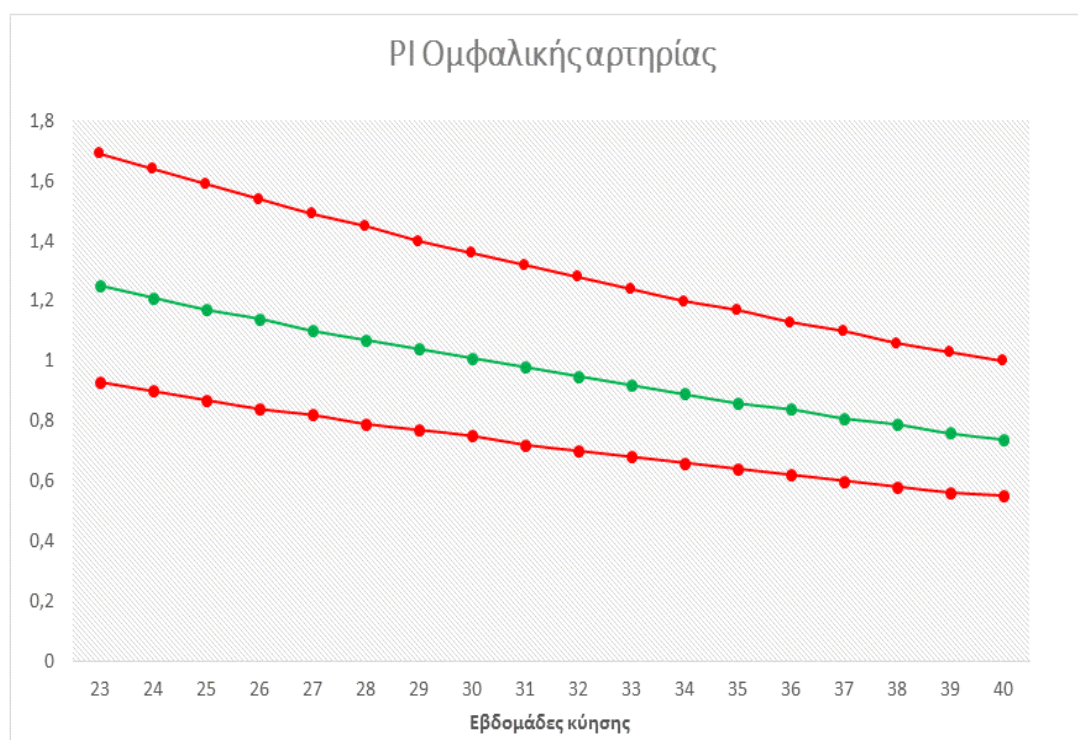
50% με υπέρταση κύησης, με ποσοστό ψευδώς θετικών 10% (Poos et al 2009). Αυτό το ποσοστό αυξάνεται στο 96% για την πρώιμη προεκλαμψία και στο 54% για όλους τους τύπους προεκλαμψίας, με ποσοστό ψευδώς θετικών 10%, όταν προστεθούν βιοδείκτες, η μέση αρτηριακή πίεση και το ιστορικό της μητέρας (Akolekar et al 2013). Παρά τα οφέλη που αναφέρθηκαν και τα αποτελέσματα από τρεις ακόμη μετα-αναλύσεις ότι ο έλεγχος των μητριάων με Doppler στην αρχή της κύησης μπορεί να προβλέψει τις γυναίκες που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για προεκλαμψία (Cnossen et al 2008, Kleinrouweler et al 2013, Velauthar et al 2014), άλλοι ειδικοί ακόμη δεν συστήνουν τον έλεγχο αυτό ως ρουτίνα (Conde-Agudelo et al 2004, Chien et al 2000, Parageorghiou et al 2004, Yu et al 2005, Myatt et al 2012). Η άποψη τους αυτή στηρίζεται στο σχετικά υψηλό ποσοστό των ψευδώς θετικών, το οποίο οδηγεί σε μεγαλύτερο άγχος για τις έγκυες και κόστος στον τομέα της υγείας.

Στο πλαίσιο μιας φυσιολογικής εγκυμοσύνης, η αντίσταση στη ροή στις μητριάες αρτηρίες μειώνεται με την πρόοδο της κύησης, ακολουθώντας τις μεταβολές στις σπειροειδείς αρτηρίες, που αναφέρθηκαν ανωτέρω (Gomez et al 2008). Ανεπαρκής διήθηση της τροφοβλάστης και αποτυχία αναδιαμόρφωσης των σπειροειδών, καταδεικνύουν διαταραχή της πλακουντογένεσης, με εμμένουσα αυξημένη πίεση στη μητριάια κυκλοφορία και αυξημένη αντίσταση στη ροή του αίματος στην ομφαλική αρτηρία. Η αναφερόμενη κατάσταση έχει συνδεθεί με την ανάπτυξη προεκλαμψίας, την ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης και τον περιγεννητικό θάνατο (Parageorghiou et al 2002). Σε περίπτωση παθολογικής κυματομορφής της μητριάας αρτηρίας, ο ομαδοποιημένος λόγος πιθανοφανειών (likelihood ratio) για την εμφάνιση ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης ήταν 3,67 (Parageorghiou et al 2004).

Επιπλέον, φυσιολογικά, κατά τη διάρκεια του πρώτου μισού της κύησης, παρατηρείται μία εντομή στην πρώιμη διαστολή, η οποία καταδεικνύει υψηλή αγγειακή αντίσταση. Αυτό το εύρημα θα πρέπει να μην ανευρίσκεται από την 25^η εβδομάδα της κύησης. Σε κάποιες περιπτώσεις με κακή πρόγνωση, μπορεί να ανιχνεύεται και μία δεύτερη ενδοσυστολική εντομή που αντικατοπτρίζει την εξαιρετικά υψηλή αντίσταση στην πλακουντιακή αγγειακή κοίτη (Hofer 2007).

2.1 Doppler ροομετρία ομφαλικής αρτηρίας

Με τη χρήση του Doppler στη μαιευτική, η ομφαλική αρτηρία (UA) ήταν το πρώτο αγγείο που μελετήθηκε (Wladimiroff & Eik-Nes 2011). Οι δύο ομφαλικές αρτηρίες διέρχονται διά μέσου του πλακούντα, όπου διαιρούνται σε πολυάριθμα αγγεία του χοριακού πετάλου. Η διαστολική ροή δεν ανιχνεύεται κατά τις πρώτες εβδομάδες λόγω της ατελούς ωρίμανσης των λαχνών. Μετά από τη 15^η εβδομάδα κύησης, αυξάνεται σταθερά καθώς η κύηση προοδεύει (Hofer 2007). Η UA ανευρίσκεται εύκολα όταν η ποσότητα του αμνιακού υγρού είναι φυσιολογική. Η κυματομορφή της επηρεάζεται από τις σωματικές και τις αναπνευστικές κινήσεις του κηρύματος (Nikolaides et al 2002). Οι φυσιολογικές τιμές για το PI απεικονίζονται στο Γράφημα 1.2.



Γράφημα 1.2 Γραφική απεικόνιση της 5^{ης}, 50^{ης} και 95^{ης} εκατοστιαίας θέσης του PI ανά εβδομάδες κύησης για την ομφαλική αρτηρία.

Η τιμή του PI της UA κυμαίνεται σε υψηλότερα επίπεδα στην εμβρυϊκή πλευρά του ομφαλίου λώρου σε σχέση με αυτήν του πλακούντα, όπου ανευρίσκονται χα-

μηλότερα λόγω της χαμηλής αντίστασης στη μητροπλακουντιακή μονάδα, γι' αυτό θα πρέπει η λήψη να γίνεται πάνω από μία ελεύθερη έλικα του λώρου, η οποία θεωρητικά θα πρέπει να βρίσκεται στο μέσον του (Hofer 2007, Rychik & Tian 2012, Khare et al 2006). Παρ' όλα αυτά κάποιος ακόμη συστήνουν η μέτρηση να γίνεται κοντά στην εμβρυϊκή πλευρά του ομφαλίου λώρου (SMFM 2012). Αν και η κλινική σημασία αυτών των διαφοροποιήσεων στην τεχνική μέτρησης παραμένει ασαφής, ίσως η εξήγηση έρχεται μέσα από τα πιθανά ψευδώς θετικά και αρνητικά ευρήματα που προκύπτουν μετρώντας πιο κοντά στην εμβρυϊκή πλευρά σε σχέση με αυτήν του πλακούντα αντίστοιχα. Στα πλαίσια της αμυντικής ιατρικής, πηγαίνοντας πιο κοντά στο κοιλιακό τοίχωμα και μετρώντας την ομφαλική αρτηρία σε υψηλότερα επίπεδα (ψευδώς θετικά), πιθανότερα θα παρεμβαίναμε "προλαμβάνοντας" με προγραμματισμό τοκετού, σε σχέση με μία χαμηλότερη τιμή που θα εντοπιζόταν στο μέσον του ομφαλίου λώρου.

Η Doppler ροομετρία της ομφαλικής αρτηρίας είναι το μέσο που έχει επικρατήσει για την παρακολούθηση κυήσεων, στις οποίες υπάρχει υποψία για καθυστέρηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης (FGR) (Berkley et al 2012, Ιατράκης 2018). Έχει αποδειχθεί από πολλές τυχαιοποιημένες μελέτες ότι η παρακολούθηση της UA με Doppler μείωσε τους περιγεννητικούς θανάτους, καθώς επίσης περιττές προκλήσεις τοκετών σε πρώιμα έμβρυα με υπολειπόμενη ανάπτυξη (Resnik 2018). Εκτός από την παρακολούθηση εμβρύων με FGR, σημαντικό κλινικό ρόλο έχει επίσης η τιμή του S/D ratio, όταν είναι πάνω από 3 ή όταν το RI >0,6 σε έμβρυα πάνω από τις 28 εβδομάδες, στην ανίχνευση κυήσεων υψηλού κινδύνου (Maulik et al 1990). Γενικά, όταν ένας δείκτης Doppler ξεπερνά το 95^ο εκατοστημόριο σύμφωνα με την ηλικία κύησης, θα πρέπει να θεωρείται ως μη καθησυχαστικό Doppler. Ένας αρχικά υψηλός δείκτης μπορεί σταδιακά να μειώνεται όσο προχωρά η εγκυμοσύνη, βελτιώνοντας αντίστοιχα και την εμβρυϊκή πρόγνωση ενώ σε αντίθετη περίπτωση ένας υψηλός δείκτης της UA θα υποδείκνυε χειρότερη πρόγνωση (Devoe et al 1992).

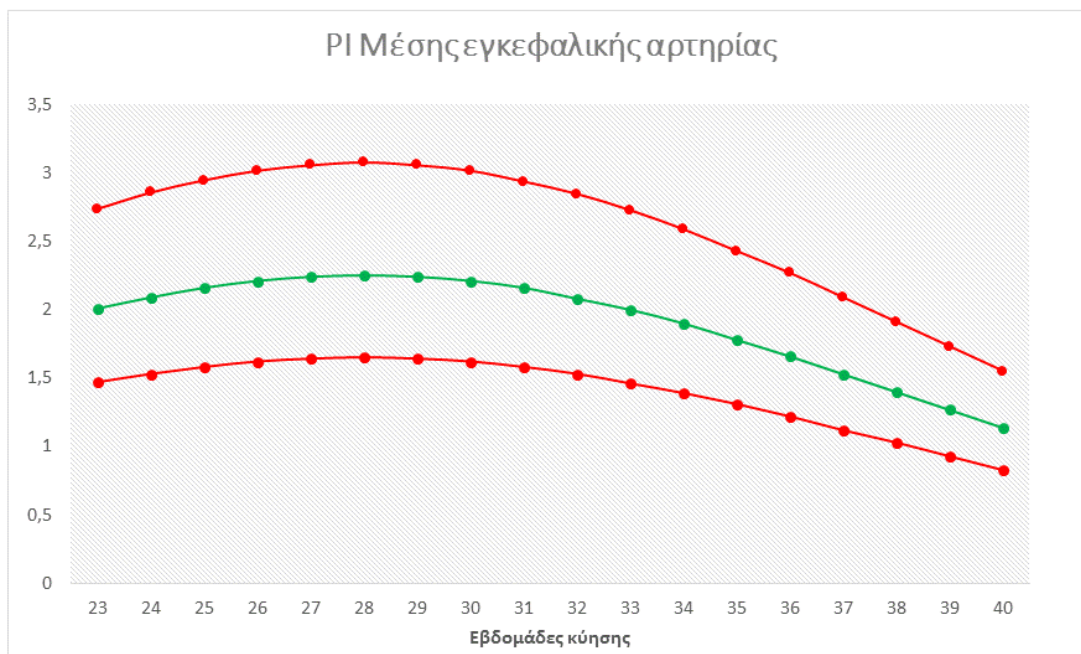
Η κλινική σημασία της UA εντοπίζεται γενικότερα σε κυήσεις υψηλού κινδύνου. Σε πληθυσμό μελέτης 10.225 γυναικών σε μελέτη Cochrane φάνηκε μείωση 29% στην περιγεννητική θνησιμότητα, η οποία ήταν στατιστικά σημαντική (RR 0,71, 95% CI 0,52-0,98) (Alfirevic et al 2017). Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι πρέπει να εξεταστούν

203 κυήσεις υψηλού κινδύνου για να προληφθεί ένας περιγεννητικός θάνατος. Στα πρόσθετα πιθανά οφέλη συγκαταλέγονται οι λιγότερες προκλήσεις και καισαρικές τομές. Σύμφωνα λοιπόν, με τα όσα αναφέρθηκαν για την κλινική σημασία του Doppler της UA, την κατατάσσει σε ένα από τα πιο σημαντικά μέσα που διαθέτουμε για τον έλεγχο της βιωσιμότητας των εμβρύων (Maulik 2018).

2.2 Doppler ροομετρία μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας

Η ροομετρία Doppler της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας (MCA) παρέχει εξίσου σημαντικές πληροφορίες για την αιμοδυναμική κατάσταση του εμβρύου μέσω της αγγειακής κυκλοφορίας του εγκεφάλου (Harman & Bachat 2003, Mari & Hannif 2008). Απεικονίζεται σε μία επιμήκη οβελιαία τομή του κρανίου, μεταφέρει το 40% του όγκου ροής από τον κύκλο του Willis σε κάθε εγκεφαλικό ημισφαίριο και φυσιολογικά παρουσιάζει υψηλές αντιστάσεις (σε αντίθεση με την UA) (Γράφημα 1.3) (Hofer 2007). Κατά τη διάρκεια λήψης της μέτρησης της MCA, θα πρέπει να ασκείται η ελάχιστη δυνατή πίεση με τον ηχοβολέα του υπερήχου στην κοιλιά της μητέρας, δεδομένου ότι η συμπίεση του εμβρυϊκού κρανίου επηρεάζει τις ενδοκρανικές κυματομορφές (Vyas et al 1990).

Σε καταστάσεις μειωμένης εμβρυϊκής οξυγόνωσης, η αιματική κυκλοφορία αυξάνεται με σκοπό να εξισορροπήσει τη μείωση του διαθέσιμου οξυγόνου. Αυτό οδηγεί στη μείωση των τιμών των παραμέτρων που εκτιμούν τη ροή στη MCA, του SD ratio, PI και RI (Baschat et al 2001, Ferrazi et al 2002, Hecher et al 2001). Η μέγιστη συστολική ταχύτητα στη μέση εγκεφαλική αρτηρία έχει βρεθεί ότι αυξάνεται σημαντικά όταν υπάρχει εμβρυϊκή αναιμία και είναι δυνατό να προβλέψει τη μέτρια έως και βαριά αναιμία με ευαισθησία και αρνητική προγνωστική αξία που είναι ισότιμες ή και καλύτερες από εκείνες των τιμών Delta OD 450 (Mari et al 2007, Mari et al 1997, Maulik 1996).

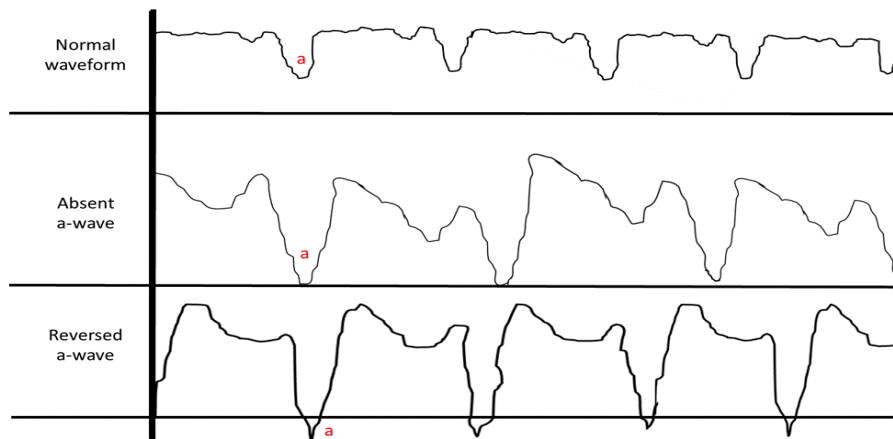


Γράφημα 1.3 Γραφική απεικόνιση της 5^{ης}, 50^{ης} και 95^{ης} εκατοστιαίας θέσης του PI ανά εβδομάδες κύησης για την μέση εγκεφαλική αρτηρία.

2.3 Doppler ροομετρία φλεβώδη πόρου

Ο φλεβώδης πόρος (DV) είναι από τα πιο σημαντικά αγγεία της εμβρυοπλακουντιακής μονάδας, δεδομένου ότι μεταφέρει το οξυγονωμένο αίμα από το πλακούντα στην καρδιά (Seravalli et al 2016). Το αγγείο αυτό εντοπίζεται εύκολα με τη χρήση της έγχρωμης ροής Doppler, είτε με μέση οβελιαία τομή, είτε με εγκάρσια τομή διαμέσου της άνω κοιλίας και τη λήψη του δείγματος στο στόμιο του αγγείου, εκεί όπου καταγράφονται οι υψηλότερες ταχύτητες (Huisman et al 1992, Wladimiroff & Eik-Nes 2011).

Αν όλα τα παραπάνω εφαρμοστούν, η φυσιολογική κυματομορφή που θα εμφανιστεί θα έχει ως μέγιστη συστολική ταχύτητα 48-71 cm/s και ως μέγιστη διαστολική ταχύτητα 31-28 cm/s, ανάλογα με την ηλικία κύησης (Bahlmann et al 2000, Kessler et al 2006). Οι κυματομορφές του φλεβώδη πόρου θα αναλυθούν ποιοτικά με την παρουσία ή απουσία του κύματος a, με ημιποσοτικούς δείκτες Doppler (Εικόνα 1.5) (Seravalli et al 2016).



Εικόνα 1.3 Σχηματική απεικόνιση του κύματος a σε κανονική ροή, όταν είναι απών και σε αναστροφή ροή.

Η πολύπλοκη φύση της κυματομορφής της αγγειακής ταχύτητας ροής οδήγησε στην ανάπτυξη ενός αριθμού δεικτών, ύστερα από συνδυασμό διαφόρων ταχυτήτων (Bachat & Harman 2006, Bahlmann et al 2000, Nakagawa et al 2012). Σε σχέση με τους δείκτες που υπάρχουν, ο PI είναι κλινικά αυτός που χρησιμοποιείται περισσότερο. Μία ανώμαλη κυματομορφή μπορεί να εντοπιστεί ως αποτέλεσμα διαφόρων μηχανισμών, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια, η αύξηση στο καρδιακό μεταφορτίο και η αύξηση στο καρδιακό πρόφορτιο (Wladimiroff & Eik-Nes 2011). Το μεσοδιάστημα μεταξύ ενός παθολογικού Doppler DV και της απώλειας των βιοφυσικών παραμέτρων κυμαίνεται μεταξύ 1 με 8 ημέρες (Baschat et al 2007). Το έμβρυο με ανάστροφη ροή a βρίσκεται σε κατάσταση βαριάς δυσπραγίας.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3.Εισαγωγή στην έρευνα

Στη σύγχρονη προγεννητική φροντίδα, η Doppler υπερηχογραφία αποτελεί σημαντικό εργαλείο για περισσότερο από τριάντα χρόνια και χρησιμοποιείται ως μέσο για τον εντοπισμό παθολογικών καταστάσεων που σχετίζονται με την εμβρυοπ्लाκουντιακή κυκλοφορία όπως η υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη (IUGR) και η εμβρυϊκή αναιμία (Fitzgerald & Drumm 1997, Nicolaidis et al. 2002). Ακόμη, σε επιστημονικές δημοσιεύσεις τα τελευταία χρόνια φαίνεται να παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για την παρακολούθηση περιπτώσεων ανευπλοειδίας και προεκλαμψίας (Nicolaidis 2011). Συνήθως, οι μετρήσεις Doppler προκύπτουν από την ομφαλική αρτηρία, τη μέση εγκεφαλική αρτηρία, τις μητριάιες αρτηρίες και τον φλεβώδη πόρο, ενώ σπανιότερα από την ομφαλική φλέβα, τον ισθμό της αορτής και τις κοιλιακές βαλβίδες (Mone et al 2015). Όταν οι μετρήσεις Doppler ταχυμετρίας ροής χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση του εμβρύου στην κύηση, θα πρέπει να ερμηνεύονται λαμβάνοντας υπόψη τις κλινικές συνθήκες και τα αποτελέσματα άλλων μεθόδων εκτίμησης της εμβρυϊκής κατάστασης.

Με την παρακολούθηση της κύησης να έχει βασιστεί στο μοντέλο της ανεστραμμένης πυραμίδας, ο εντοπισμός περιπτώσεων προεκλαμψίας και IUGR ξεκινά από το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης με πληροφορίες που προκύπτουν από το ιστορικό, τη μέση αρτηριακή πίεση και τις αντιστάσεις στη ροή των μητριάιων αρτηριών (Nicolaidis 2011). Το πλεονέκτημα παρακολούθησης της κύησης με ένα τέτοιο πλάνο έχει ως σκοπό την προφυλακτική χορήγηση ασπιρίνης πριν από τις 16 εβδομάδες κύησης. Η χαμηλή δόση ασπιρίνης (75mg/ημέρα) απεδείχθη πως μειώνει τον κίνδυνο προεκλαμψίας κατά 17% σε υψηλού κινδύνου κυήσεις (Duley et al 2007). Έτσι, ο έλεγχος των μητριάιων με Doppler ροομετρία μπορεί να προβλέψει σε ποσοστό 81% περίπου τις έγκυες που πρόκειται να εμφανίσουν προεκλαμψία πριν τις 32 εβδομάδες, με 45% εκείνες που θα εμφανίσουν προεκλαμψία μετά τις 32 εβδομάδες και με ποσοστό 50% εκείνες με υπέρταση κύησης, με ποσοστό ψευδώς θετικών 10% (Poon et al 2009).

Η εκτίμηση των αντιστάσεων στις μητριάιες αρτηρίες χρησιμοποιείται ακόμη για τον διαχωρισμό των περιστατικών IUGR πλακουντιακής αιτιολογίας από άλλα αίτια

περιορισμού της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Τυπικά, στα πλαίσια του πληθυσμιακού ελέγχου, η μέτρηση γίνεται στις 20 με 24 εβδομάδες, όπου το αυξημένο PI, RI ή πιθανή εντομή θεωρούνται παθολογικά ευρήματα (Cnossen et al 2008). Σε χαμηλού κινδύνου πληθυσμούς, το Doppler στις μητριάιες αρτηρίες έχει περιορισμένη ακρίβεια στην πρόβλεψη των “μικρών για την ηλικία κύησης” (SGA) νεογνών γι’ αυτό και η οδηγία από το Βασιλικό Κολλέγιο Μαιευτήρων Γυναικολόγων είναι να μη γίνονται οι μετρήσεις (RCOG 2013).

Η ομφαλική αρτηρία είναι εκείνη που φαίνεται να επικρατεί στην παρακολούθηση και στην επιλογή του χρόνου μαιεύσης εμβρύου με IUGR αφού αποτελεί διαγνωστικό και προγνωστικό δείκτη για αυτά τα έμβρυα (RGOG 2013, Figueras & Gratacos 2014). Οι μετρήσεις του PI και RI της UA καταδεικνύουν πλακουντιακή αγγειακή αντίσταση, αφού σε περιπτώσεις με αυξημένη αντίσταση στις αρτηρίες του πλακούντα ανευρίσκεται χαμηλή αντίσταση σε παθολογικά UA Doppler (Mari & Hanif 2008). Ύστερα από μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών, η ροομετρία της UA φαίνεται να βελτιώνει το περιγεννητικό αποτέλεσμα σε υψηλού κινδύνου κυήσεις, αφού διευκολύνει την αποφυγή ιατρογενών πρόωρων τοκετών παρέχοντας περισσότερες πληροφορίες για την καλή κατάσταση του εμβρύου και ως εκ τούτου τον σωστό χρόνο μαιεύσης (Alfirevic 2010).

Αναφορικά, με τον ρόλο του Doppler στην MCA, στη διαχείριση των εμβρύων με IUGR φαίνεται λιγότερο αποσαφηνισμένος συγκριτικά με τα περιστατικά εμβρύων με αναιμία δεδομένου ότι η μέτρηση της μέγιστης συστολικής ταχύτητας (PSV) μπορεί να εκτιμήσει κυήσεις με κίνδυνο εμβρυϊκής αναιμίας, όπως π.χ. σε περιπτώσεις ερυθροκυτταρικής ισοανοσοποίησης (Mari 2005). Σύμφωνα με μελέτες, η PSV της MCA μπορεί να προβλέψει την ύπαρξη της μέτριας προς σοβαρής εμβρυϊκής αναιμίας με ευαισθησία 100% και ποσοστό ψευδώς αρνητικών 12% (Mari et al 2000). Σχετικά με τα FGR έμβρυα, η συμβολή της MCA φαίνεται να προκύπτει συνδυαστικά με το PI της UA, σε αυτό που καλείται εγκεφαλοπλακουντιακός λόγος (CPR) και έχει καλύτερη ευαισθησία σε σχέση με την εκτίμηση των PI της MCA ή της UA μεμονωμένα, με χαμηλό ή παθολογικό αποτέλεσμα σχετιζόμενο με δυσμενές περιγεννητικό αποτέλεσμα (Mari & Hanif 2008, Baschatt et al 2007). Ως εξέλιξη της προοδευτικά επιδεινούμενης πλακουντιακής ανεπάρκειας, η αιματική ροή στο έμ-

βρυο με FGR εκτρέπεται προς τα ζωτικά του όργανα κυρίως προς τον εγκέφαλο, την καρδιά και τα επινεφρίδια. Στοχεύοντας λοιπόν στην εξισορρόπηση της ελαττωμένης παροχής και κατανάλωσης οξυγόνου με σκοπό να εμποδιστεί η βλάβη του εμβρύου από την υποξαιμία, παρατηρείται αυτή η ανακατανομή της εμβρυϊκής κυκλοφορίας, η οποία ονομάζεται "brain-sparing effect" (Κασσάνος και συν. 2007). Σε αυτά τα έμβρυα, παρατηρείται λόγω της διάταξης των αγγείων του εγκεφάλου, αύξηση της τελοδοιαστολικής ροής και συνεπώς μείωση της αντίστασης (Mone et al 2015).

Στη συνέχεια, σε IUGR έμβρυα θα επηρεαστούν και οι αντιστάσεις του DV, ένας ακόμη δείκτης καρδιαγγειακής επιδείνωσης, κυρίως σε περιστατικά IUGR πριν τις 32 εβδομάδες, όταν τότε παρατηρείται και τυπικά η παθολογική ροομετρία του DV, αφού πρώτα βέβαια έχει αυξηθεί το PI της UA (Baschat 2010). Επιστημονικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η παρατήρηση μίας παθολογικής κυματομορφής του DV έχει τη δυνατότητα να προβλέψει εμβρυϊκή οξυαιμία και θάνατο, και αυτός είναι ο ισχυρότερος δείκτης πρόβλεψης κινδύνου για εμβρυϊκό θάνατο σε IUGR πριν τις 32 εβδομάδες (Figueras & Gratacos 2014). Όσον αφορά, στη χρήση του DV και τον προγραμματισμό του τοκετού, δεν φαίνεται να υπάρχουν ούτε δεδομένα ούτε πρωτόκολλα που να εφαρμόζουν κλινικοί γιατροί, αφού ακόμη δεν έχει αποσαφηνιστεί αν ο τοκετός θα πρέπει να γίνει όταν παρατηρηθούν πρώιμες αλλαγές στο DV ή αν ο τοκετός είναι καλύτερα να αναβληθεί μέχρι να προκύψουν αργότερα φλεβικές αλλαγές (Lees et al 2013).

3.1 Σκοπός της μελέτης

Σύμφωνα λοιπόν με τα όσα προαναφέρθηκαν, το υπερηχογράφημα Doppler αφορά στην ανίχνευση των εμβρύων που βρίσκονται "σε κίνδυνο" με σκοπό να γίνουν οι σωστές παρεμβάσεις και το ποσοστό περιγεννητικής θνησιμότητας και νοσηρότητας να μειωθεί. Όπως αποδεικνύεται, το Doppler έχει βρει τη θέση του στον αλγόριθμο αντιμετώπισης υψηλού κινδύνου κυήσεων, κάτι που όμως δεν φαίνεται να ισχύει για τις χαμηλού κινδύνου, φυσιολογικές εγκυμοσύνες. Ο Alfievic και συν., λαμβάνοντας υπόψιν πέντε μελέτες και πάνω από 14.000 γυναίκες και νεογνά, κα-

τέληξαν ότι η χρήση του Doppler ως μέθοδος screening δεν φαίνεται να βοηθά ούτε το έμβρυο ούτε τη μητέρα (Alfirevic et al 2015).

Στην Ελλάδα, παρά τις συστάσεις της Ελληνικής Μαιευτικής Γυναικολογικής Εταιρείας (ΕΜΓΕ) ότι το υπερηχογράφημα Doppler δεν προτείνεται ως μέσο συστηματικής παρακολούθησης σε υγιείς έγκυες με ομαλά εξελισσόμενη κύηση, δεν φαίνεται να εφαρμόζεται στην κλινική πράξη, μιας και συχνά παραπέμπονται από τον θεράποντα μαιευτήρα για υπέρηχο Doppler ρουτίνας στο τρίτο τρίμηνο κύησης (ΕΜΓΕ 2014). Ο σκοπός της παρούσας ερευνητικής εργασίας ήταν η παρατήρηση αυτής της πρακτικής με σκοπό να αποδειχθεί αν τα αίτια παραπομπής για Doppler είναι λόγω της “αμυντικής” στάσης των Ελλήνων μαιευτήρων-γυναικολόγων ή αν υπάρχει πραγματικό όφελος στον συγκεκριμένο πληθυσμό παρατήρησης.

Οι επιμέρους σκοποί της εργασίας ήταν ο έλεγχος των χαρακτηριστικών του δείγματος, η συσχέτιση των εβδομάδων κύησης με το μέσο ΡΙ των μητριάων αρτηριών στο υπερηχογράφημα της αυχενικής διαφάνειας, στο αναλυτικό υπερηχογράφημα β' τριμήνου και στο υπερηχογράφημα Doppler γ' τριμήνου, η συσχέτιση της ηλικίας των εγκύων και το BMI με το μέσο ΡΙ των μητριάων αρτηριών, η συσχέτιση μεταξύ της εκατοστιαίας θέσης των εμβρύων με τις εβδομάδες διεξαγωγής του Doppler γ' τριμήνου και τέλος ο έλεγχος των εμβρύων με εκτιμώμενο βάρος κάτω από την 10^η εκατοστιαία θέση.

3.2 Υλικό & Μέθοδος

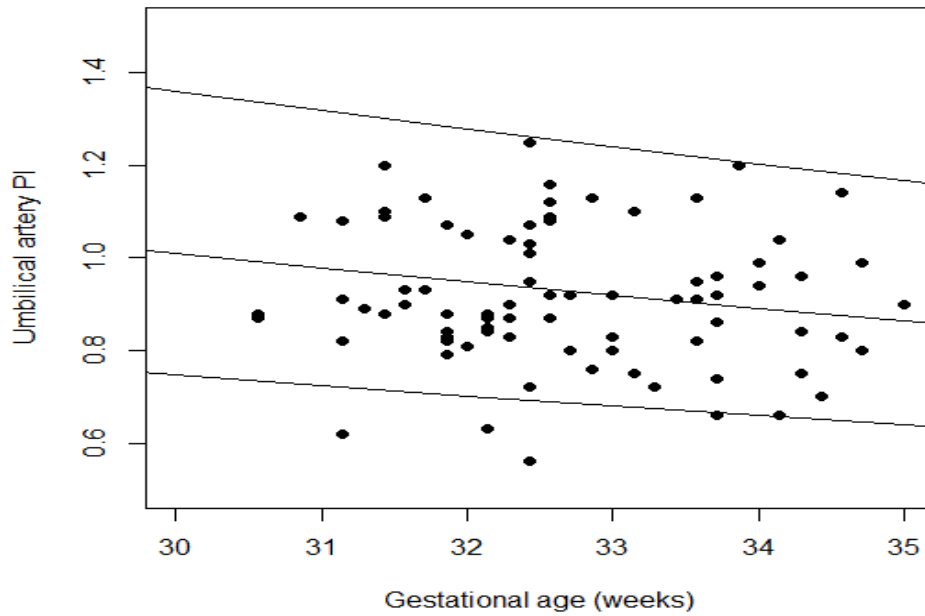
3.2.1 Σχεδιασμός Μελέτης

Η συλλογή των δεδομένων της έρευνας έγινε σε ιδιωτικό ιατρείο εμβρυομητρικής ιατρικής στην Αθήνα και το χρονικό διάστημα συλλογής ήταν από τον Φεβρουάριο 2016 έως τον Μάρτιο 2017. Όλα τα υπερηχογραφήματα έγιναν από ένα μαιευτήρα-γυναικολόγο, εκπαιδευμένο και πιστοποιημένο από το Ίδρυμα Εμβρυϊκής Ιατρικής (FMF). Οι έγκυες παραπέμπονταν στο ιατρείο εμβρυομητρικής ιατρικής από τους θεράποντες (ιδιώτες) ιατρούς τους και είναι εκείνοι που τείνουν να ζητούν υ-

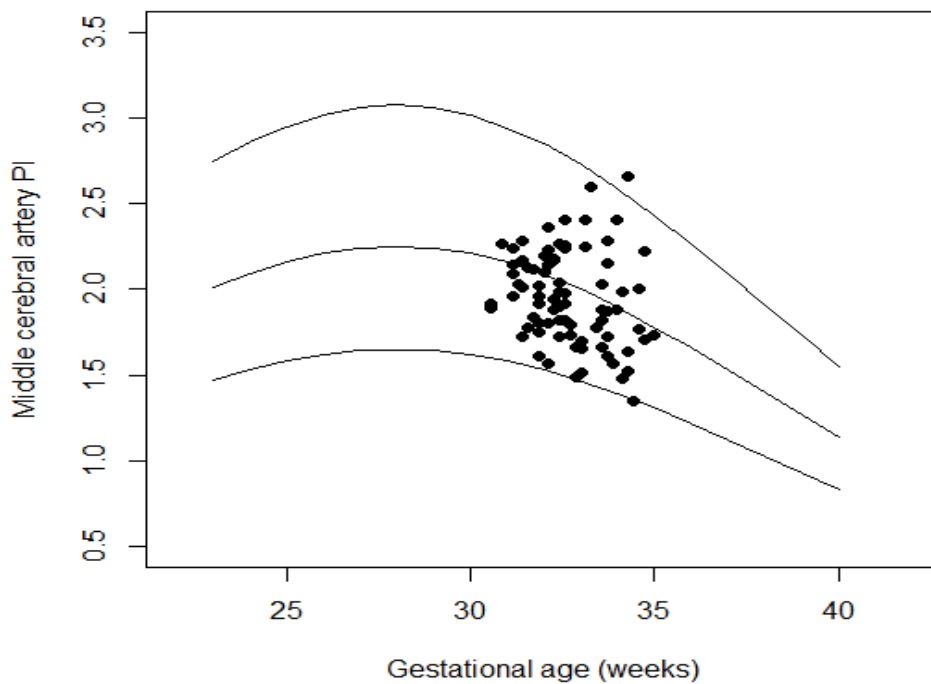
περηχογράφημα Doppler ρουτίνας στο τρίτο τρίμηνο σε φυσιολογικά εξελισσόμενες κυήσεις.

Τα κριτήρια επιλογής του δείγματος ήταν: πρωτότοκες Ελληνίδες έγκυες, που κυφορούσαν ένα έμβρυο με φυσική σύλληψη. Η ηλικία υπολογίστηκε με βάση την τελευταία έμμηνο ρύση (TEP) και προκειμένου το δείγμα να είναι αντιπροσωπευτικό του πληθυσμού δεν θα έπρεπε να είναι <18 ή >42 ετών. Ακόμη, για να αποκλειστούν αίτια που θα μπορούσαν να προκαλέσουν παθολογικές καταστάσεις καμία από τις συμμετέχουσες δεν κάπνιζε (κατά τη διάρκεια της κύησης), δεν κατανάλωνε αλκοόλ, δεν είχε υπέρταση και δεν λάμβανε συστηματικά φαρμακευτική αγωγή. Όσες κυήσεις εμφάνισαν παθολογία στην κύηση, όπως π.χ. σακχαρώδη διαβήτη κύησης, υπέρταση κύησης, νεφρική δυσλειτουργία ή ανευλοειδίες ή σοβαρές ανατομικές ανωμαλίες αποκλείστηκαν από την έρευνα.

Από υπερηχογραφικής πλευράς, οι ηλικίες κύησης έχουν υπολογιστεί με βάση το κεφαλουραίο μήκος (CRL) από το υπερηχογράφημα της αυχενικής διαφάνειας. Τα δεδομένα έχουν προκύψει από το υπερηχογράφημα της αυχενικής διαφάνειας στο α' τρίμηνο, το αναλυτικό υπερηχογράφημα β' τριμήνου (β' επιπέδου) και το υπερηχογράφημα Doppler στο τρίτο τρίμηνο. Οι μετρήσεις από την ομφαλική αρτηρία έγιναν από ελεύθερη έλικα του ομφαλίου λώρου (Γράφημα 3.1) ενώ αυτή της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας έγινε με την ελάχιστη δυνατή πίεση από τον ηχοβολέα στο κεφάλι του εμβρύου (Γράφημα 3.2). Από τις μετρήσεις των μητριάων αρτηριών, χρησιμοποιήθηκε η μέση τιμή για το PI. Πρόσθετα, όλες οι μετρήσεις έχουν γίνει με τη χρήση του διακοιλιακού ηχοβολέα, εκτός από εκείνη του τραχήλου της μήτρας που έγινε διακοιλιακά, σε όσες γυναίκες αποδέχθηκαν να γίνει η μέτρηση.



Γράφημα 3.1 Καμπύλες του 5^{ου}, 50^{ου} και 95 εκατοστημορίου με βάση τις φυσιολογικές τιμές του PI της ομφαλικής αρτηρίας, όπως ορίζονται στο άρθρο “Parra-Cordero et al”. Οι κουκίδες αναπαριστούν τις παρατηρήσεις του δείγματός μας για το PI της ομφαλικής αρτηρίας κατά τη διάρκεια του Doppler στο τρίτο τρίμηνο της κύησης.



Γράφημα 3.2 Καμπύλες του 5^{ου}, 50^{ου} και 95 εκατοστημορίου με βάση τις φυσιολογικές τιμές του PI της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, όπως ορίζονται στο άρθρο “Parra-Cordero et al”. Οι κουκίδες αναπαριστούν τις παρατηρήσεις του δείγματός μας για το PI της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας κατά τη διάρκεια του Doppler στο τρίτο τρίμηνο της κύησης.

3.2.2 Στατιστική ανάλυση

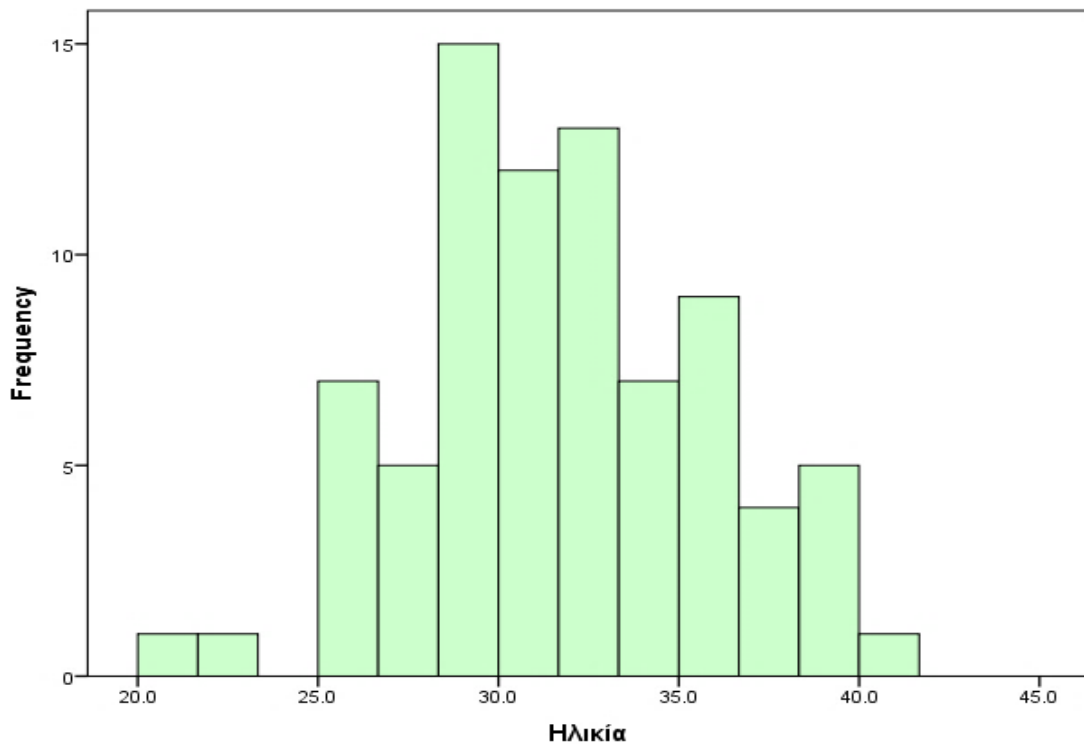
Η στατιστική ανάλυση των 80 γυναικών του δείγματος περιλαμβάνει περιγραφική και συμπερασματολογική στατιστική των μετρήσεών τους. Όσον αφορά την περιγραφική στατιστική, για τις ποσοτικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν μέτρα θέσης και βαθμού διασποράς (μέση τιμή, διάμεσος, τυπική απόκλιση, ελάχιστη και μέγιστη τιμή) ενώ για τις ποιοτικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν κατανομές συχνοτήτων (N, %). Η συμπερασματολογική στατιστική περιλαμβάνει τον έλεγχο γραμμικής συσχέτισης μεταξύ ποσοτικών μεταβλητών. Για τον έλεγχο αυτό, χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής γραμμικής συσχέτισης του Spearman. Στατιστικά σημαντικά θεωρούνται τα αποτελέσματα με $p\text{-value} < 0,05$. Επιπλέον, τα αποτελέσματα με $0,05 < p\text{-value} < 0,10$ θεωρούνται ενδεικτικά και στην περίπτωση αυτή υπάρχουν ενδείξεις ότι αν είχαμε μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος, ίσως να είχαμε καταφέρει να αποδείξουμε τη στατιστική σημαντικότητα. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα IBM SPSS v. 23.

3.3 Αποτελέσματα

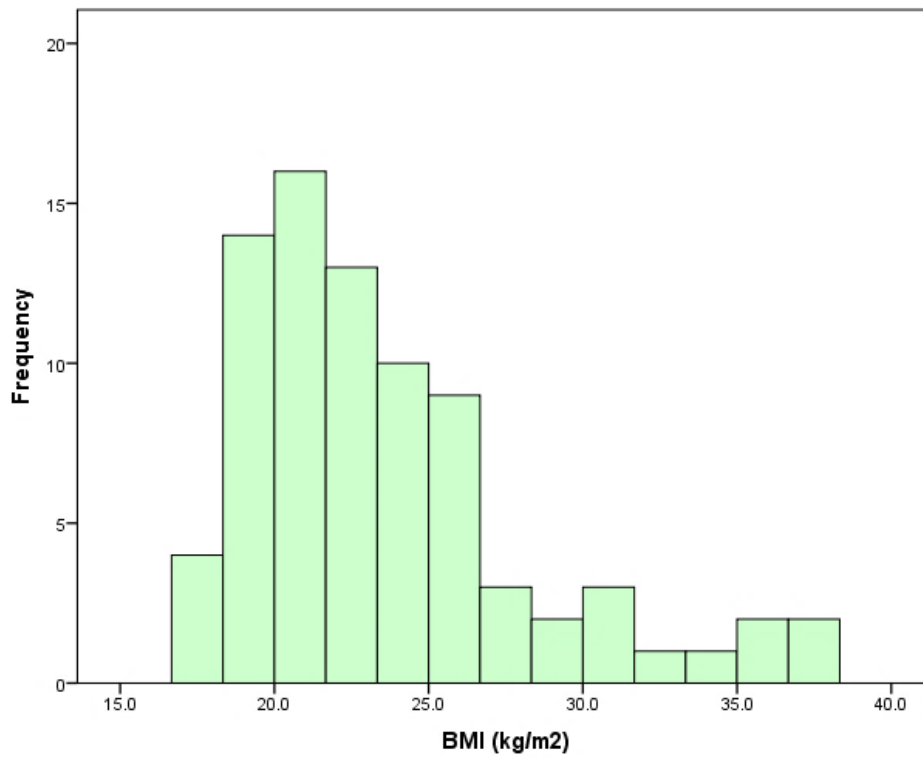
Ο τελικός αριθμός συμμετεχουσών ήταν 80 από τις 89 έγκυες που έλαβαν μέρος αρχικά, διότι κάποιες από αυτές εμφάνισαν παθολογία στην κύηση και κυρίως σακχαρώδη διαβήτη κύησης ($n=8$) και σε ένα έμβρυο παρατηρήθηκε σοβαρή ανατομική ανωμαλία. Αναφορικά με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος πρόκειται για Ελληνίδες έγκυες με μέση ηλικία 31,7 έτη (SD 4,14) (Πίνακας 3.1, Γράφημα 3.3) και δείκτη μάζας σώματος 23,6 (SD 4,63) (Γράφημα 3.4). Ο αριθμός των αυτόματων αποβολών ήταν 1-3 σε 12 από τις 80 συμμετέχουσες (Γράφημα 3.5). Όλες οι υπερηχογραφικές μετρήσεις έχουν καταγραφεί, χωρίς να υπάρχουν ελλείπουσες τιμές.

Πίνακας 3.1: Περιγραφικά στατιστικά για τις δημογραφικές μεταβλητές του δείγματος.

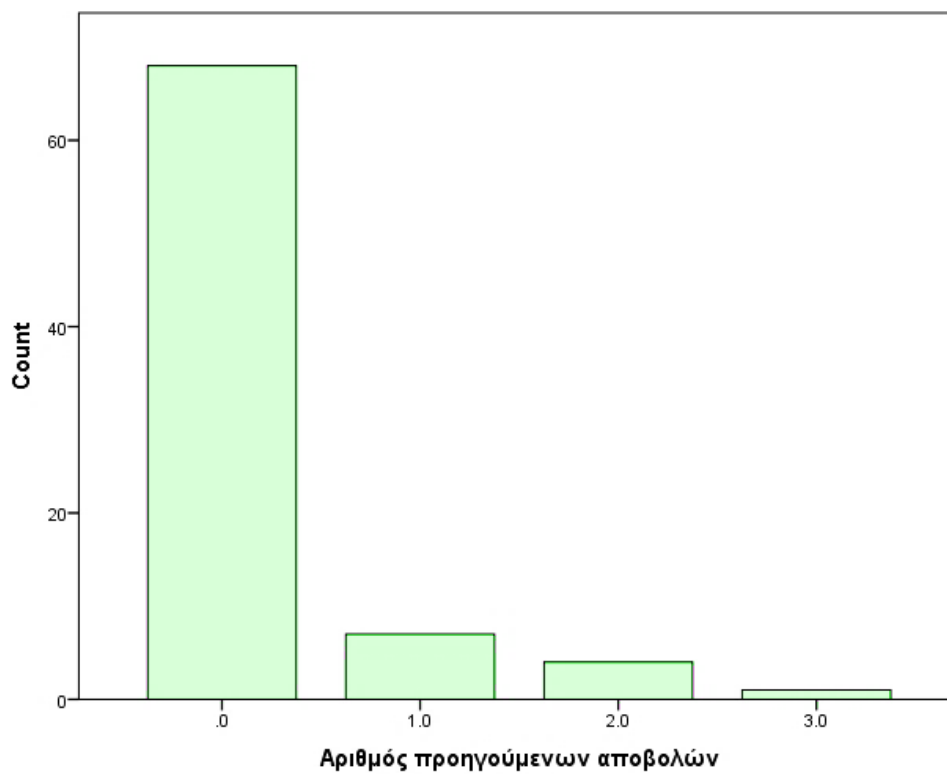
	N		Μέση τιμή	Διάμεσος	SD	Min	Max
	Έγκυρα	Ελλείπουσες Τιμές					
Ηλικία	80	0	31,7	31,6	4,14	21,4	41,1
Αρχικό βάρος	80	0	65,4	62,0	13,07	47,0	114,0
Ύψος	80	0	166,5	167,0	6,05	153,0	180,0
BMI	80	0	23,6	22,2	4,63	16,9	38,3
Αυτόματες αποβολές	80	0	0,23	1	0,59	0,0	3,0



Γράφημα 3.3 Ιστόγραμμα της ηλικίας των γυναικών του δείγματος.

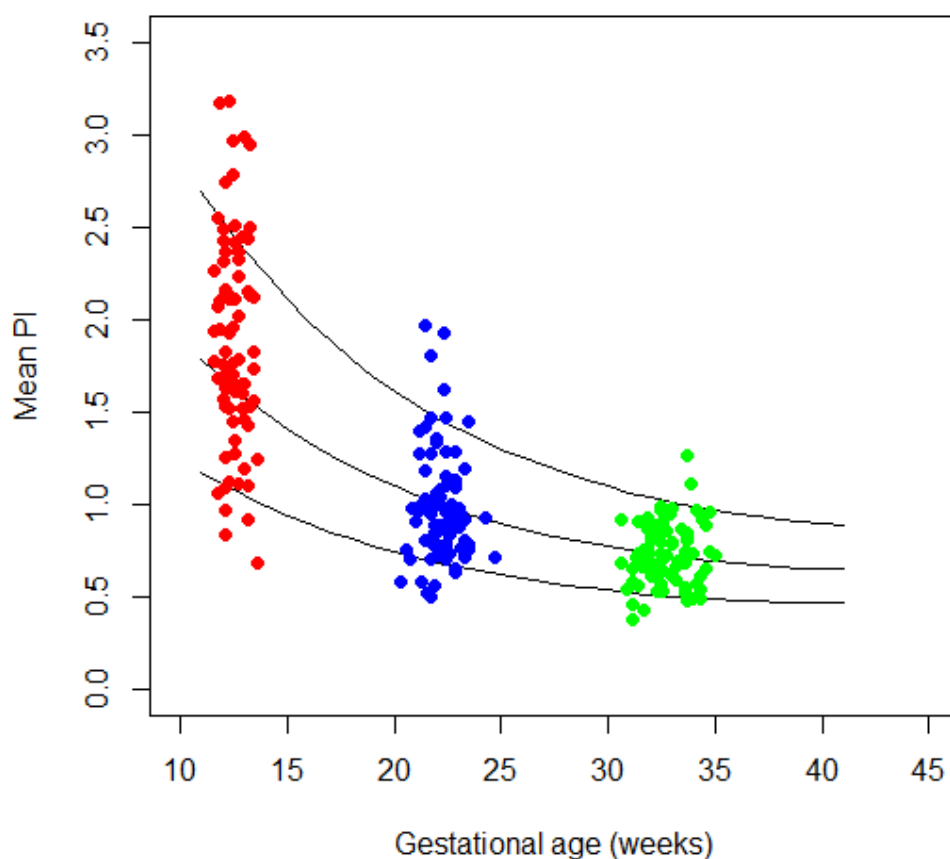


Γράφημα 3.4 Ιστόγραμμα του BMI των γυναικών του δείγματος.



Γράφημα 3.5 Ιστόγραμμα των αυτόματων αποβολών των γυναικών του δείγματος.

Στη συνέχεια, έγινε έλεγχος της διακύμανσης των τιμών του μέσου PI μητριάας αρτηρίας σε σχέση με την εβδομάδα διεξαγωγής της αυχενικής διαφάνειας, του Β επιπέδου και του Doppler με τις φυσιολογικές τιμές όπως αυτές ορίζονται στο άρθρο “Gomez *et al.* 2008. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11–41 weeks of gestation”. Παρατηρώντας τις κόκκινες κουκίδες που απεικονίζουν τις μετρήσεις για τη μέση τιμή του PI των μητριάων στην αυχενική διαφάνεια, διακρίνονται οι έγκυες που χρειάστηκε λόγω των αυξημένων αντιστάσεων (N=13) να λάβουν προφυλακτική δόση ασπιρίνης στο πρώτο τρίμηνο της κύησης (Γράφημα 3.6) (Πίνακας 3.2).



Γράφημα 3.6 Καμπύλες του 5^{ου}, 50^{ου} και 95^{ου} εκατοστημορίου με βάση τις φυσιολογικές τιμές, όπως ορίζονται από “Gomez *et al.*”. Οι κουκίδες αναπαριστούν τις παρατηρήσεις του δείγματός μας κατά τη διάρκεια τριών απεικονίσεων: αυχενικής διαφάνειας (κόκκινες), Β’ επιπέδου (μπλε) και Doppler (πράσινες).

Πίνακας 3.2: Διακύμανση του μέσου PI των μητριάων αρτηριών του δείγματος από το υπερηχογράφημα της αυχενικής διαφάνειας σε σχέση με τις φυσιολογικές τιμές για τις αντίστοιχες εβδομάδες, όπως ορίζονται στο άρθρο “Gomez *et al.* 2008. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11–41 weeks of gestation”.

Εβδομάδα κύησης	Μικρότερο του 5ου εκατ/ριου	Μεταξύ 5ου και 50ου εκατ/ριου	Μεταξύ 50ου και 95ου εκατ/ριου	Μεγαλύτερο του 95ου εκατ/ριου
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Συνολικά:	5 (6,3)	17 (21,5)	44 (55,7)	13 (16,5)
12 w	1 (6,2)	1 (6,2)	12 (75,0)	2 (16,6)
13 w	2 (4,3)	13 (27,7)	24 (51,0)	8 (17,0)
14 w	2 (12,4)	3 (18,8)	8 (50,0)	3 (18,8)

Στην πορεία της κύησης, περίπου οι μισές από αυτές (N=7) θα συνεχίσουν να έχουν αυξημένες αντιστάσεις στις μητριάιες αρτηρίες στο Β επιπέδου (μπλε κουκίδες) χωρίς να επηρεαστεί η ανάπτυξη του εμβρύου (Πίνακας 3.3), ενώ στο Doppler μόνο δύο μετρήσεις ξεφεύγουν πάνω από την 95^η εκατοστιαία θέση (πράσινες κουκίδες) (Γράφημα 3.6) (Πίνακας 3.4). Η μία εκ των δύο αυξημένων μετρήσεων, αντιστοιχεί σε έγκυο με αυξημένο BMI, η οποία παρουσίαζε αυξημένες αντιστάσεις στις μητριάιες αρτηρίες στο α' τρίμηνο της κύησης, δόθηκε η οδηγία προφυλακτικής χορήγησης ασπιρίνης (80 mg/ημέρα), στη πορεία της κύησης οι αντιστάσεις στις μητριάιες στο Β' επιπέδου κυμαίνονταν στα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα, ενώ στο Doppler η ανάπτυξη με βάση τις μετρήσεις είναι ~19^η εκατοστιαία θέση με φυσιολογικές τις υπόλοιπες αιματικές ροές. Αντιθέτως, η δεύτερη μέτρηση με αυξημένο το μέσο PI μητριάων στο Doppler, αντιστοιχεί σε έγκυο με φυσιολογικές αντιστάσεις στις μητριάιες στο α' και β' τρίμηνο της κύησης, ενώ η ανάπτυξη του εμβρύου έχει υπολογιστεί με βάση το βάρος σώματος στην 24,2 εκατοστιαία θέση και ο βαθμός ωρίμανσης του πλακούντα είναι I-II κατά το Doppler υπερηχογράφημα στο τρίτο τρίμηνο της κύησης. Αναφορικά με τις τιμές του PI της ομφαλικής και της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, ήταν εντός φυσιολογικών ορίων σε όλα τα έμβρυα στο Doppler υπερηχογράφημα στο τρίτο τρίμηνο της κύησης.

Πίνακας 3.3: Διακύμανση του μέσου PI των μητριάων αρτηριών του δείγματος από το αναλυτικό υπερηχογράφημα β' τριμήνου σε σχέση με τις φυσιολογικές τιμές για τις αντίστοιχες εβδομάδες, όπως ορίζονται στο άρθρο "Gomez *et al.* 2008. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11–41 weeks of gestation".

Εβδομάδα κύησης	Μικρότερο του 5ου εκατ/ριου	Μεταξύ 5ου και 50ου εκατ/ριου	Μεταξύ 50ου και 95ου εκατ/ριου	Μεγαλύτερο του 95ου εκατ/ριου
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Συνολικά	8 (10,00)	37 (46,25)	28 (35,00)	7 (8,75)
20	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
21	2 (40,0)	3 (60,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
22	4 (14,3)	10 (35,7)	11 (39,3)	3 (10,7)
23	2 (5,6)	17 (47,2)	14 (38,9)	3 (8,3)
24	0 (0,0)	6 (66,7)	2 (22,2)	1 (11,1)
25	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)

Πίνακας 3.4: Διακύμανση του μέσου PI των μητριάων αρτηριών του δείγματος από το Doppler υπερηχογράφημα τρίτου τριμήνου σε σχέση με τις φυσιολογικές τιμές για τις αντίστοιχες εβδομάδες, όπως ορίζονται στο άρθρο "Gomez *et al.* 2008. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11–41 weeks of gestation" τις εβδομάδες.

Εβδομάδα κύησης	Μικρότερο του 5ου εκατ/ριου	Μεταξύ 5ου και 50ου εκατ/ριου	Μεταξύ 50ου και 95ου εκατ/ριου	Μεγαλύτερο του 95ου εκατ/ριου
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Συνολικά	6 (7,50)	33 (41,25)	39 (48,75)	2 (2,50)
31	0 (0,0)	2 (66,7)	3 (33,3)	0 (0,0)
32	3 (14,3)	10 (47,6)	8 (38,1)	0 (0,0)
33	0 (0,0)	11 (37,9)	18 (62,1)	0 (0,0)
34	2 (12,5)	6 (37,5)	6 (37,5)	2 (12,5)
35	1 (9,1)	4 (36,4)	6 (54,5)	0 (0,0)

Από την άλλη πλευρά, ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι μετρήσεις από άλλα τέσσερα έμβρυα, στα οποία το εκτιμώμενο βάρος γέννησης είναι κάτω από την 10^η εκατοστιαία θέση στο Doppler υπερηχογράφημα. Σε δύο εξ αυτών, παρατηρήθηκαν αυξημένες αντιστάσεις στις μητριαίες αρτηρίες κατά την αυχενική διαφάνεια και εκτότε οι μετρήσεις των αντιστάσεων, τόσο στο έμβρυο όσο και στη μητέρα, ήταν φυσιολογικές, ύστερα από τη χρήση ασπιρίνης. Όσο για τα άλλα δύο έμβρυα, η πτώση στην ανάπτυξη τους αποτέλεσε νέο εύρημα δεδομένης της καλής παροχής από τη μητροπλακουντιακή μονάδα, μίας και όλες οι μέχρι τότε μετρήσεις, αλλά και κατά το υπερηχογράφημα Doppler ήταν φυσιολογικές. Η σύσταση για την παρακολούθηση αυτών των τεσσάρων περιστατικών ήταν επανέλεγχος σε 10 μέρες με νέο υπερηχογράφημα Doppler. Τελικά, προσήλθαν οι τρεις από αυτές, και στο νέο υπερηχογράφημα φάνηκε πως η εκατοστιαία θέση για το εκτιμώμενο βάρος ήταν ανώτερη από την προηγούμενη και πάνω από την 10^η εκατοστιαία θέση (και στα τρία), άρα δεν πρόκειται για έμβρυα που εμφάνισαν περιορισμό της ενδομήτριας ανάπτυξης, αλλά πιθανότερα λόγω θέσης του εμβρύου υπήρξε μεγαλύτερος βαθμός δυσκολίας στην ακριβή τους μέτρηση. Αξίζει να σημειωθεί ότι στα τρία από αυτά τα τέσσερα έμβρυα, οι μητέρες είχαν περίπου τα ίδια σωματομετρικά χαρακτηριστικά δηλαδή ύψος 1,55-1,62 μ. και βάρος 51-52 κιλά.

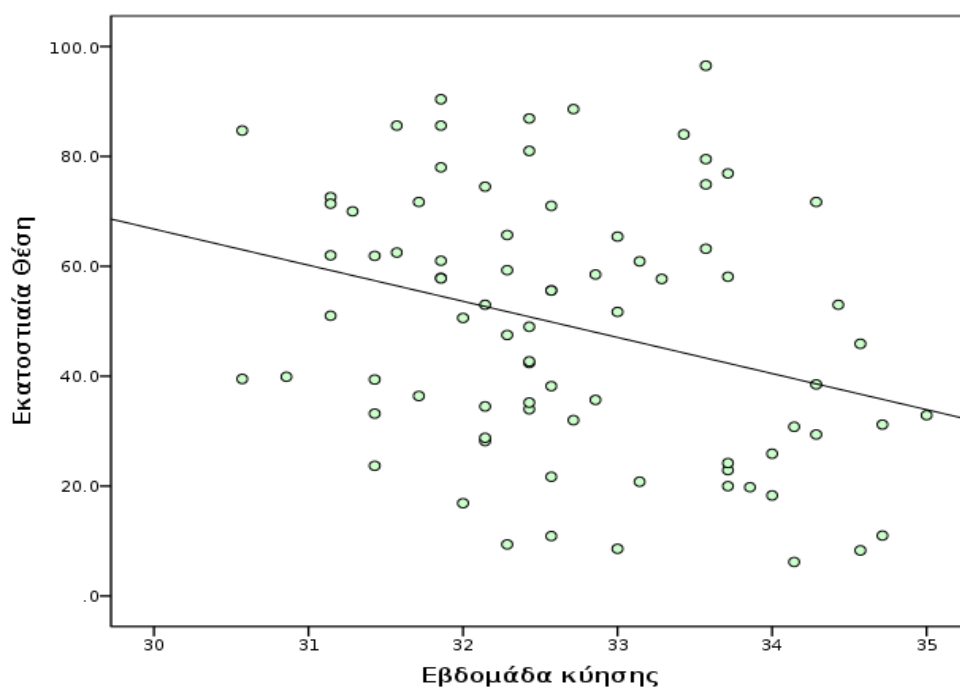
Από το σύνολο των παρατηρήσεων του δείγματος ελέγχθηκε η γραμμική συσχέτιση της ηλικίας της εγκύου και το BMI των εγκύων με το μέσο PI των μητριαίων και στα τρία υπερηχογραφήματα, όπου δεν απεδείχθη καμία στατιστικά σημαντική διαφορά (Πίνακας 3.5 και 3.6). Επιπλέον, έγινε συσχέτιση της εκατοστιαίας θέσης των εμβρύων με τις εβδομάδες διεξαγωγής και το p -value=0,005, και παρατηρούμε μία στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ των 2 μεταβλητών, επιβεβαιώνοντας ότι έχει γίνει σωστή χρονολόγηση της κύησης με το CRL κατά το υπερηχογράφημα της αυχενικής διαφάνειας και αναπροσαρμογή της πιθανής ημερομηνίας τοκετού, όταν υπήρχε διαφορά σε αυτή, σε σχέση με τον υπολογισμό από την τελευταία έμμηνο ρύση (Γράφημα 3.7).

Πίνακας 3.5: Συντελεστές γραμμικής συσχέτισης του Spearman μεταξύ της ηλικίας και του μέσου ΡΙ μητριάιας αρτηρίας, για τις 3 διαφορετικές εξετάσεις.

Εξέταση	p-value	Συντελεστής συσχ/σης του Spearman
Αυχενική διαφάνεια	0,511	-0,075
Β' επιπέδου	0,623	0,056
Doppler	0,689	-0,045

Πίνακας 3.6: Συντελεστές γραμμικής συσχέτισης του Spearman μεταξύ του BMI και του μέσου ΡΙ μητριάιας αρτηρίας, για τις 3 διαφορετικές εξετάσεις.

Εξέταση	p-value	Συντελεστής συσχ/σης του Spearman
Αυχενική διαφάνεια	0,121	-0,176
Β' επιπέδου	0,106	-0,182
Doppler	0,213	-0,141



Γράφημα 3.7 Στικτόγραμμα της εκατοστιαίας θέσης των εμβρύων από το εκτιμώμενο βάρος σε σχέση με την εβδομάδα κύησης.

Ακόμη, δεδομένου ότι αυτά τα υπερηχογραφήματα έγιναν από έμπειρο υπερηχογραφιστή προέκυψαν και κάποιες άλλες παρατηρήσεις κατά την εξέταση. Για παράδειγμα, σε μία κύηση παρατηρήθηκε μικρή αποκόλληση του πλακούντα και σε ένα άλλο έμβρυο παρατηρήθηκε μία ήπια υδρονέφρωση στον αριστερό νεφρό με φυσιολογική ποσότητα αμνιακού υγρού.

3.4 Συζήτηση

Αν και οι αναφορές σχετικά με το Doppler και τη χρήση του στο γ' τρίμηνο της κύησης είναι πολλές, η μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 14.000 έμβρυα και γυναίκες στον πληθυσμό ελέγχου και δεν συστήνει το Doppler υπερηχογράφημα ως μέσο ρουτίνας, τονίζει ότι τα βιβλιογραφικά κριτήρια, που ένα έμβρυο βρίσκεται "σε κίνδυνο", αναφέρονται με ποικίλους τρόπους (Alfirevic et al 2010). Ακόμη, άλλες τέσσερις συστηματικές ανασκοπήσεις Cochrane καταδεικνύουν την έλλειψη στρατηγικών για την αναγνώριση των εμβρύων που βρίσκονται "σε κίνδυνο" σε χαμηλού κινδύνου κυήσεις (Devane et al 2012, Alfirevic et al 2015, Bricker et al 2015, Grivell et al 2015). Οι όροι "κύηση χαμηλού κινδύνου", "φυσιολογική κύηση", "ομαλά εξελισσόμενη-ανεπίπλεκτη κύηση" φαίνονται να χρησιμοποιούνται διαφορετικά από δημοσίευση σε δημοσίευση, εξαιρώντας κατά περίπτωση παράγοντες κινδύνου, ενισχύοντας την ετερογένεια με αποτέλεσμα να περιπλέκεται ο πληθυσμός, για τον οποίο τελικά γίνεται λόγος. Ίσως βέβαια, αυτή η παρατήρηση να προκύπτει από τις διαφορές μεταξύ των πρωτοκόλλων παρακολούθησης των κυήσεων των διαφόρων χωρών.

Αν αντιστρέψουμε λοιπόν το ερώτημα, στην προσπάθεια να οριοθετήσουμε τις κυήσεις υψηλού κινδύνου, το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας της Αμερικής, αναφέρει ως κριτήρια τα προϋπάρχοντα προβλήματα υγείας, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπέρταση, την παχυσαρκία, τις πολύδυμες κυήσεις, και την κύηση σε νεαρή ηλικία (κάτω από τα 18 έτη) ή ηλικία πάνω από τα 35 έτη (NICHD 2017), εξαιρώντας παραδείγματος χάρη τις έγκυες που καπνίζουν, κριτήριο που έχει συμπεριλάβει το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας και Κλινικής Αριστείας της Αγγλίας (NICE 2018) και θεωρεί απαραίτητο να λάβει περαιτέρω φροντίδα η συγκεκριμένη πληθυσμιακή ομάδα. Η

EMGE δεν παρέχει συγκεκριμένα κριτήρια για το διαχωρισμό των κυήσεων υψηλού και χαμηλού κινδύνου (EMGE 2014).

Στην προσπάθεια μας, να συλλέξουμε ένα δείγμα φυσιολογικών κυήσεων με τα οποία έρχεται σε επαφή ο Έλληνας μαιευτήρας-γυναικολόγος, συμπεριλάβαμε αυτά τα 80 περιστατικά πρωτότοκων γυναικών με μέση ηλικία τα 32 έτη για να ελέγξουμε τη χρήση του Doppler στο τρίτο τρίμηνο της κύησης. Παρά το γεγονός ότι η πρωτοτοκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την προεκλαμψία (English et al 2015, USPSTF 2014), αποτέλεσε κριτήριο επιλογής για εμάς προκειμένου να διευκρινιστεί το πιθανό όφελος από τη συγκεκριμένη εξέταση.

Η υπερηχογραφική εκτίμηση ως μέσο ρουτίνας στο τρίτο τρίμηνο της κύησης φαίνεται να βελτιώνει την ανίχνευση των μικρών για την ηλικία κύησης εμβρύων από 20 έως 57% (Sovio et al 2015) όπως απεδείχθη στην έρευνα POP (Pregnancy Outcome Prediction study), ενώ στη δική μας έρευνα το ποσοστό κυμαίνεται από 0 έως 1,25%, αν θεωρήσουμε το περιστατικό που δεν προσήλθε για το follow-up ως SGA. Όπως χαρακτηριστικά επισημαίνεται και στην έρευνα POP, με την καθολική χρήση του υπερηχογραφήματος Doppler στο τρίτο τρίμηνο της κύησης αυξήθηκε μαζί με την εντόπιση των SGA εμβρύων και το ποσοστό των ψευδώς θετικών. Ας μην ξεχνάμε όμως ότι το πραγματικό όφελος στην κλινική πράξη έγκειται στην ισορροπία ανάμεσα από τα οφέλη που προκύπτουν από την ανίχνευση των αληθώς θετικών σε σχέση με την άδικη παρέμβαση που έγινε στα ψευδώς θετικά.

Στη συνέχεια, εκτός από τον έλεγχο για την ανίχνευση των εμβρύων με καθυστέρηση της ανάπτυξης, μήπως το υπερηχογράφημα Doppler συνέβαλε στην ανίχνευση των εμβρύων που έχουν φυσιολογικό εκτιμώμενο βάρος (πάνω από τη 10^η εκατοστιαία θέση με τυπική πορεία ανάπτυξης) αλλά που στην πραγματικότητα μπορεί να βρίσκονται σε κίνδυνο και να συνδέονται με δυσμενές περιγεννητικό αποτέλεσμα κατά τον τοκετό; Απάντηση στο ερώτημα αυτό, λαμβάνοντας πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα δίνει και ο DeVore G. σε σχετική δημοσίευση το 2015 για τη χρήση του εγκεφαλοπλακουντιακού λόγου σε σχέση με την πιθανή βοήθεια ανίχνευσης των συγκεκριμένων εμβρύων (Devore 2015). Αναφέρει ότι ίσως μερικά έμβρυα με φυσιολογική ανάπτυξη και αμνιακό υγρό, να έχουν παθολογικό CPR ratio

και να ωφεληθούν, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι καλό θα ήταν να προτείνεται το υπερηχογράφημα Doppler ως υπερηχογράφημα ρουτίνας για το τρίτο τρίμηνο της κύησης. Στην δική μας μελέτη, δεν επιβεβαιώνεται κάτι τέτοιο καθώς σε όλα τα έμβρυα ο εγκεφαλοπλακουντιακός λόγος ήταν φυσιολογικός και όλα τα έμβρυα είναι ζώντα.

Σε σχέση λοιπόν με τα όσα αναφέρθηκαν, θα πρέπει να ληφθεί υπόψιν ο χρόνος και το κόστος που απαιτείται για να γίνει ο υπολογισμός του εγκεφαλοπλακουντιακού λόγου που προκύπτει από τη διαίρεση του PI της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας με το PI της ομφαλικής, και γενικότερα για αυτό το υπερηχογράφημα Doppler. Ειδικότερα, στον ιδιωτικό τομέα, για το υπερηχογράφημα Doppler από πιστοποιημένο υπερηχογραφιστή στην εμβρυομητρική ιατρική, το κόστος κυμαίνεται από 70-100 ευρώ.

3.5 Συμπεράσματα

Σύμφωνα με τα όσα αναφέρθηκαν και τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης για το συγκεκριμένο δείγμα πληθυσμού, δεν αποδεικνύεται όφελος από τον έλεγχο των εμβρύων με υπερηχογράφημα Doppler στο τρίτο τρίμηνο για τις κυήσεις χαμηλού κινδύνου. Ωστόσο, κρίνεται απαραίτητη η επικαιροποίηση των πρωτοκόλλων για την παρακολούθηση κυήσεων χαμηλού και υψηλού κινδύνου, με σκοπό την βέλτιστη παροχή φροντίδας για τις έγκυες, έχοντας συνυπολογίσει το κόστος-όφελος. Αναμφίβολα, έρευνες με μεγαλύτερο αριθμό περιστατικών και σε βάθος χρόνου, θα μπορούσαν να απαντήσουν περισσότερα ερωτήματα που προκύπτουν από την μαιευτική κλινική πράξη. Ίσως, αν άλλαζε αυτή η στάση απέναντι στην μαιευτική που παρατηρείται τα τελευταία χρόνια στην Ελλάδα, και αναλάμβαναν πιο ενεργό ρόλο στην παρακολούθηση των εγκύων οι μαιές, παρέχοντας δηλαδή μία μαιοκεντρική περιγεννητική φροντίδα στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας, τέτοιες "αμυντικές" πρακτικές να είχαν αποφευχθεί.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΞΕΝΗ:

Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther* 2013; 33: 8–15.

Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4: CD001450.

Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD007529.

Alfirevic Z, Stampalija T, Dowswell T. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6:CD007529.

Bahlmann F, Wellek S, Reinhardt I, Merz E, Steiner E, Welter C. Reference values of ductus venosus flow velocities and calculated waveform indices. *Prenat Diagn*. 2000; 20: 623–34.

Baschat AA. Ductus venosus Doppler for fetal surveillance in high-risk pregnancies. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53: 858–68.

Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol*. 2007; 109: 253–61.

Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:571.

Baschat AA, Harman CR. Venous Doppler in the assessment of fetal cardiovascular status. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006; 18: 156–63.

Bricker L, Medley N, Pratt JJ. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 (6):CD001451.

Boyd JD, Hamilton WJ. *The Human Placenta*. Cambridge: Heffer & Sons. 1970; 207–74.

Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A, Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206:300.

Chien PF, Arnott N, Gordon A, Owen P, Khan KS. How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of pre-eclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? An overview. *BJOG* 2000; 107:196.

Cnossen JS, Morris RK, Ter Riet G, Mol BWJ, Van der Post JAM, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008; 178:701–11.

Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1367.

Devane D, Lalor JG, Daly S, McGuire W, Cuthbert A, Smith V. Cardiotocography versus intermittent auscultation of fetal heart on admission to labour ward for assessment of fetal wellbeing. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 2:CD005122.

Devoe LD, Gardner P, Dear C, Faircloth D. The significance of increasing umbilical artery systolic-diastolic ratios in third-trimester pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992; 80:684.

DeVore GR. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213(1):5-15.

Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (2):CD004659.

English FA, Kenny LC, McCarthy FP. Risk factors and effective management of preeclampsia. *Integrated Blood Pressure Control.* 2015; 8: 7-12.

Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Belloti M, Morabito A, Pardi G, et al. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19:140.

Figueras F, Gratacos E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36: 86–98.

FitzGerald DE, Drumm JE. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. *British Medical Journal.* 1977;2(6100): 1450-1451.

Grivell RM, Alfirevic Z, Gyte GM, Devane D. Antenatal cardiotocography for fetal assessment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 9:CD007863.

Gomez O, Figueras F, Fernandez S, Bennasar M, Martinez JM, Puerto B, et al. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 128-132.

Harman CR, Baschat AA. Comprehensive assessment of fetal well-being: which Doppler tests should be performed? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2003; 15: 147-157.

Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackelöer BJ, Kok HJ, et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 564.

Huisman TW, Stewart PA, Wladimiroff JW. Ductus venosus blood flow velocity waveforms in the human fetus— a Doppler study. *Ultrasound Med Biol.* 1992; 18: 33–7.

Kessler J, Rasmussen S, Hanson M, Kiserud T. Longitudinal reference ranges for ductus venosus flow velocities and waveform indices. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 28: 890–8.

Khare M, Paul S, Konje J. Variation in Doppler indices along the length of the cord from the intraabdominal to the placental insertion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85: 922–928.

Kleinrouweler CE, Bossuyt PM, Thilaganathan B, Vollebregt KC, Arenas Ramírez J, Ohkuchi A, et al. Value of adding second-trimester uterine artery Doppler to patient characteristics in identification of nulliparous women at increased risk for preeclampsia: an individual patient data meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 257.

Kremkau FW. (1990). *Doppler ultrasound: Principles and instruments.* United States of America. W.B. Saunders Company.

Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Berks JB, et al. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 400–8.

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

Manning WJ. Principles of Doppler echocardiography. 2018. UptoDate.

Mari, G. Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 2005;24: 697-702.

Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anaemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment for the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *New Engl J Med* 2000; 343: 9–14.

Mari G, Hanif F. Fetal Doppler: umbilical artery, middle cerebral artery, and venous system. *Semin Perinatol*. 2008; 32: 253-257.

Mari G, Hanif F, Kruger M, Cosmi E, Santolaya-Forgas J, Treadwell MC. Middle cerebral artery peak systolic velocity: a new Doppler parameter in the assessment of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007; 29: 310-316.

Mari G, Rahman F, Olofsson P, Ozcan T, Copel J. Increase of Fetal Hematocrit Decreases the Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity in Pregnancies Complicated by Rhesus Alloimmunization. *Journal of Maternal-Fetal Medicine*. 1997; 6(4): 206-208.

Maulik D. Doppler ultrasound in obstetrics in: Cunningham G, MacDonald P, Gant N, et al. (Eds.) *Williams Obstetric Supplement*, Appleton & Lange, Stanford, CT, 1996.

Maulik D. Doppler ultrasound of the umbilical artery for fetal surveillance. 2018. UptoDate.

Maulik D, Yarlagadda P, Youngblood JP, Ciston P. The diagnostic efficacy of the umbilical arterial systolic/diastolic ratio as a screening tool: a prospective blinded study. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1518.

Mone F, McAuliffe FM, Ong S. The clinical application of Doppler ultrasound in obstetrics. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2015;17: 13–19.

Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, Spong CY, Hauth JC, Varner MW et al. The utility of uterine artery Doppler velocimetry in prediction of preeclampsia in a low-risk population. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 815.

Nakagawa K, Tachibana D, Nobeyama H, Fukui M, Sumi T, Koyama M, et al. Reference ranges for time-related analysis of ductus venosus flow velocity waveforms in singleton pregnancies. *Prenat Diagn.* 2012; 32: 803–9.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) NICE CG 62. [Published 26 March 2008]. Antenatal care for complicated pregnancies. Available from <https://www.nice.org.uk/guidance/cg62/resources/antenatal-care-for-uncomplicated-pregnancies-pdf-975564597445>.

NICHHD - Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. [Last Reviewed Date 1/31/2017]. What is a high-risk pregnancy? Available from <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/pregnancy/conditioninfo/high-risk>.

Nicolaidis, K, Rizzo G, Hecher K, Ximenes R. *Doppler in Obstetrics*. London: The Fetal Medicine Foundation; 2002.

Nicolaidis KH. Turning the prenatal pyramid of care. *Fetal Diagnosis and Therapy* 2011; 29: 183–96.

Papageorgiou AT, Yu CK, Cicero S, Bower S, Nicolaidis KH. Second trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002, 12:78.

Papageorgiou AT, Yu CK, Nicolaidis KH. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2004; 18 (3): 383-396.

Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, Brosens I. Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. *Placenta* 1983; 4: 387–414.

Poon LCY, Karagiannis G, Leal A, Romero XC, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler imaging and blood pressure at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 497–502.

Proud J. (1997). *Understanding Obstetric Ultrasound*. Great Britain. Books for Midwives Press.

Ramsey EM, Corner GW, Donner MW. Serial and cineradioangiographic visualization of maternal circulation in the primate (hemochorial) placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1963; 86: 213–25.

Resnik R. Fetal growth restriction: Evaluation and management. 2018. UptoDate.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-Top Guideline 31. The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus. 2nd ed. London: RCOG; 2013 [<http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG31SGA23012013.pdf>]

Rychik J, Tian Z. (2012) *Fetal cardiovascular imaging: A disease-based approach*. China. Saunders, Elsevier.

Seravalli V, Miller JL, Block-Abraham D, Baschat AA. Ductus venosus Doppler in the assessment of fetal cardio-vascular health: an updated practical approach. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016; 95:635–644.

Sciscione AC, Hayes EJ. Uterine artery Doppler flow studies in obstetric practice. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 201: 121-126.

Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 300.

Sovio U, White IR, Dacey A, Pasupathy D, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study. *The Lancet*. 2015; 386(10008): 2089-2097.

Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, Zamora J, Thilaganathan B, Illanes SE, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43:500.

Vyas S, Campbell S, Bower S, Nicolaides KH. Maternal abdominal pressure alters fetal cerebral blood flow. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:740–2.

Williamson MR. (1996) *Essentials of ultrasound*. United States of America. W.B. Saunders Company.

Yu CK, Smith GC, Papageorgiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low risk women. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:429.

ΕΛΛΗΝΙΚΗ:

Ελληνική Μαιευτική-Γυναικολογική Εταιρεία. Κατευθυντήρια οδηγία Νο 10. Δημοσιεύτηκε Μάρτιο 2014. Προγεννητικός έλεγχος: παρακολούθηση ομαλά εξελισσόμενης, ανεπίπλεκτης κύησης. Διαθέσιμο από http://5.189.150.156/~hsog/wp-content/uploads/2017/11/proggenitikos_elegchos.pdf.

Ιατράκης Γ. (2018) Κύηση υψηλού κινδύνου: Παθολογία και ειδικά προβλήματα κύησης. Αθήνα: Εκδόσεις Δεσμός.

Κασσάνος Δ, Μπουρνάς Ν, Λογής Κ, Σαλαμαλέκης ΕΜ. Doppler στον έλεγχο της προεκλαμψίας και των εμβρύων με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης. Ελληνικό Περιοδικό Γυναικολογίας και Μαιευτικής. 2007; 6(1):57-65.

Σκλαβούνος Π. & Θανασούλας Κ. (1998). Διαγνωστικοί υπέρηχοι. Αθήνα: Ελληνικές τεχνολογικές Εκδόσεις.

Hofer M. (2007) Διδακτικό εγχειρίδιο της έγχρωμης Duplex υπερηχογραφίας. (Χατζημιχαήλ ΑΙ. Μετάφ.) Αθήνα: Παρισιάνος. (Το πρωτότυπο έργο δημοσιεύτηκε το 2004).

Wladimiroff JW & Eik-Nes SH (2011). Το υπερηχογράφημα στη μαιευτική και γυναικολογία. (Νικολαΐδης ΠΚ Μετάφ.). Αθήνα: Εκδόσεις Λαγός. (Το πρωτότυπο έργο δημοσιεύτηκε το 2009).