



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΑΘΗΝΩΝ-ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»

---

*«Ανίχνευση κυήσεων υψηλού κινδύνου για πρόωρο τοκετό  
με U/S και βιοχημικούς δείκτες»*

*Μεταπτυχιακή εργασία  
Χριστοδουλοπούλου Ελένη*

---

Γ΄Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

Νοσοκομείο «Αττικόν»

Διευθύντρια: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου



ΑΘΗΝΑ 2018

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΑΘΗΝΩΝ-ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**Γ' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**Π. Γ. Ν «Αττικόν»**

*Διευθύντρια: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου*

---

***«Ανίχνευση κυήσεων υψηλού κινδύνου για πρόωρο  
τοκετό με U/S και βιοχημικούς δείκτες»***

***Μεταπτυχιακή εργασία  
Χριστοδουλοπούλου Ελένη***

---

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»**

*Διευθύντρια: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου*



*Αφιερωμένο στην οικογένειά μου*



## Περιεχόμενα

<b>ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ</b> .....	6
<b>1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	12
1.2 ΟΡΙΣΜΟΣ.....	14
1.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ.....	15
1.4 ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΠΡΟΩΡΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ .....	16
1.4 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ .....	19
1.5.1 ΜΗΚΟΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ .....	22
<b>1.5.1.1 Δακτυλική εκτίμηση–υπερηχογραφική μέτρηση μήκους τραχήλου</b> .....	22
<b>1.5.1.2 Σύγκριση διακολπικής,περινεϊκής και διακοιλιακής υπερηχογραφικής εκτίμησης του μήκους τραχήλου</b> .....	23
<b>1.5.1.3 Φυσιολογικό μήκος τραχήλου</b> .....	24
<b>1.5.1.4 Αλλαγές στο μήκος τραχήλου στις γυναίκες που γεννούν</b> .....	25
<b>πρόωρα</b> .....	25
<b>1.5.1.5 Συχνότητα μέτρησης μήκους τραχήλου</b> .....	26
<b>1.5.1.6 Διακολπική υπερηχογραφική εκτίμηση του μήκους τραχήλου σε ασυμπτωματικές κυήσεις</b> .....	27
<b>1.5.1.7 Διακολπική υπερηχογραφική εκτίμηση του μήκους τραχήλου σε ασυμπτωματικές κυήσεις με ιστορικό πρόωρου τοκετού</b> .....	28
1.5.1.8 Διακολπική υπερηχογραφική εκτίμηση του μήκους τραχήλου σε ασυμπτωματικές κυήσεις με αυξημένο κίνδυνο προωρότητας .....	29
1.5.2 ΧΟΡΙΑΚΗ ΓΟΝΑΔΟΤΡΟΠΙΝΗ.....	32
<b>1.5.2.1 Βασική δομή και παραλλαγές της HCG</b> .....	32
<b>1.5.2.2 Βιοσύνθεση και μεταβολισμός</b> .....	35
1.5.2.3 Παραγωγή της HCG στον πλακούντα και στην υπόφυση .....	36
2.1 ΣΚΟΠΟΣ .....	42
2.2 ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	42

<b>2.2.1 Πληθυσμός της μελέτης .....</b>	<b>42</b>
<b>2.2.2 Συλλογή δειγμάτων .....</b>	<b>43</b>
<b>2.2.3 Συλλογή στοιχείων που αφορούν στην έκβαση της κύησης.....</b>	<b>44</b>
<b>2.2.4 Στατιστική ανάλυση .....</b>	<b>45</b>
<b>2.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>47</b>
<b>2.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....</b>	<b>53</b>
<b>2.5 ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....</b>	<b>55</b>
<b>2.6 ABSTRACT.....</b>	<b>55</b>
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1.....</b>	<b>56</b>
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2.....</b>	<b>58</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ:.....</b>	<b>64</b>

Αντί προλόγου....

Ο πρόωρος τοκετός εξακολουθεί να είναι ένα από τα φλέγοντα και πάντα επίκαιρα προβλήματα της σύγχρονης Μαιευτικής. Αποτελεί την κυριότερη αιτία περιγεννητικής θνητότητας και θνησιμότητας τόσο στις αναπτυγμένες, όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες και η συχνότητα εμφάνισής του δεν έχει ελαττωθεί καθόλου τα τελευταία χρόνια, παρά τις δραματικές τεχνολογικές και επιστημονικές εξελίξεις κατά το ίδιο χρονικό διάστημα. Επιπλέον, παρά τις εκτεταμένες ερευνητικές προσπάθειες, δεν έχουμε καταφέρει να αποκρυπτογραφήσουμε πλήρως τα αίτια του πρόωρου



τοκετού και η βασική υποκείμενη αιτία παραμένει εν πολλοίς άγνωστη.

Η κοινωνική και οικονομική επίδραση του πρόωρου τοκετού είναι μεγάλη ακόμη και για τις δυτικές κοινωνίες, καθώς πρέπει κανείς να συνυπολογίσει πέρα από τις άμεσες επιπλοκές (νεογνική θνητότητα και νοσηρότητα, νοσηλεία στις μονάδες εντατικής θεραπείας) και τις απότερες συνέπειες (απώλεια εργατοωρών του οικογενειακού περιβάλλοντος σε βάθος χρόνου, αυξημένη επίπτωση σακχαρώδους διαβήτη, αρτηριακής υπέρτασης στην ενήλικη ζωή, διαταραχές στην νευροφυσιολογική ανάπτυξη του πρόωρου νεογνού, διαταραχές μάθησης). Για τους λόγους αυτούς η ανάγκη μελέτης και διερεύνησης του παθοφυσιολογικού μηχανισμού που εμπλέκεται στην έναρξη του πρόωρου τοκετού κρίνεται απαραίτητη.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή κ.Νικόλαο Παπαντωνίου που μου πρόσφερε την δυνατότητα να εκπονήσω την ερευνητική αυτή εργασία καθώς και το τμήμα Εμβρυομητρικής Ιατρικής, Γ' Γυναικολογική – Μαιευτική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, ΓΠΝ «Αττικόν στο οποίο πραγματοποιήθηκε η συλλογή των στοιχείων και ειδικότερα την κα Αγγελική Κολιαλέξη που βοήθησε στον σχεδιασμό και επίβλεψη της εργασίας.

Πολύτιμη και απαραίτητη υπήρξε η βοήθεια της βιοστατιστικού κ.Κυριακής Μανούσου που ανέλαβε την στατιστική επεξεργασία των στοιχείων.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον κ.Ιωάννη Γραμματικάκη ,χωρίς την αρχική παρότρυνση του οποίου δεν θα είχα μπει στην διαδικασία να παρακολουθήσω τον μεταπτυχιακό αυτό κύκλο σπουδών.

## ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΠΟΥΛΟΥ ΕΛΕΝΗ

Ημερομηνία γέννησης	: 23 Μαρτίου 1981
Τηλέφωνα	: 6944358488,2251054446
E-mail	: elenichristodouloupoulou@yahoo.com
Διεύθυνση	: Καβέτσου 17,Μυτιλήνη

### ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- Πτυχιούχος του τμήματος Ιατρικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Βαθμός «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ». Έτη φοίτησης: 1999-2006

### ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- 2/2018 εως σήμερα Ιδιώτης μαιευτήρας –γυναικολόγος στην Μυτιλήνη
- 10/2018 Απόκτηση τίτλου ειδικότητας
- 8/1/2014-12/9/2016 Ειδικευόμενη μαιευτικής-γυναικολογίας Γ' ΜΓ κλινικής Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «ΑΤΤΙΚΟΝ»
- 2/1/2013-1/9/2013 Ιατρός υπηρεσίας υπαίθρου στο Π.Ι Βασιλικών του Κέντρου Υγείας Πολυχνίτου του Γ.Ν.Μυτιλήνης
- 30/4/2009-2/1/2013 Ειδικευόμενη μαιευτικής-γυναικολογίας Γενικού Νοσοκομείου Μυτιλήνης «Βοστάνειο» (2 χρόνια και 5μηνη παράταση)

- 26/3/2008-26/3/2009 Ειδικευόμενη γενικής χειρουργικής Γενικού Νοσοκομείου Μυτιλήνης «Βοστανείο» (6 μήνες και 6μηνη παράταση)
- 22/2/2007-19/3/2008 Ιατρός υπηρεσίας υπαίθρου στο Π.Ι Μαλεσιάδας του Κέντρου Υγείας Χαλκιοπούλων του Γ.Ν.Αγρινίου
- 21/11/2006-20/02/2007 Τρίμηνη υποχρεωτική εκπαίδευση ως υπόχρεος υπηρεσίας υπαίθρου στο Γ.Ν. Αγρινίου

#### ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

- Αγγλικά: Certificate of Proficiency in English (University of Cambridge), Certificate of Proficiency in English (University of Michigan)
- Γερμανικά: Zeugnis: Zentrale MittelstufenPrufung (Goethe Institut)

#### ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ, ΗΜΕΡΙΔΕΣ, ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- 2004 17<sup>η</sup> Ειδική Ετήσια Σύνοδος της Ελληνικής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρίας
- 2004-2005 Παρακολούθηση διαλέξεων Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης στη Μαιευτική και Γυναικολογία
- 2005 15<sup>ο</sup> Πανελλήνιο μετεκπαιδευτικό σεμινάριο Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας
- 2006 8<sup>ο</sup> Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο της Ελληνικής Εταιρείας Γυναικολογικής Ογκολογίας «Καρκίνος Τραχήλου Μήτρας»
- 2007 «Η θεραπευτική αντιμετώπιση στις λοιμώξεις της κοινότητας» Δ' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών
- 2010 Μέλος οργανωτικής επιτροπής 2<sup>ης</sup> Διημερίδας «Σύγχρονος τρόπος ζωής και Υγεία της Γυναίκας» Μαιευτικά και Γυναικολογικά προβλήματα

- 2013 10<sup>ο</sup> Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Λοιμώξεων-Σεξουαλικά Μεταδιδόμενα Νοσήματα και οι Επιπτώσεις του
- 2013-2014 Παρακολούθηση Κλινικών Σεμιναρίων Εμβρυομητρικής Ιατρικής
- 2015 18 Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής
- 2016 3ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ένωσης Μαιευτήρων Γυναικολόγων Ελλάδος
- 2016 7th Advanced Course of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology & 12th MEDUOG Congress
- 2016 Screening στη κύηση
- 2016 3ο Συμπόσιο Αντιπαράθεσεων στη Μαιευτική & Γυναικολογία
- 2017 Υπερηχογραφική Αξιολόγηση Εμβρύου 1ο & 3ο τρίμηνο
- 2017 Συμπόσιο IVF / Family planning: versus or plus?
- 2017 15th Athens Colposcopy Training Course
- 2017 1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Παθήσεων του Γυναικείου Κατώτερου Ουρογεννητικού Συστήματος και της Περιοχής του Πρωκτού
- 2018 8ο Πανελλήνιο Συνέδριο HPV Λοίμωξη & Σχετιζόμενες Παθήσεις
- 2018 Περιγεννητικές Λοιμώξεις. Από το Α έως το Ω

#### ΓΝΩΣΕΙΣ ΛΟΓΙΣΜΙΚΟΥ

- Γνώση των πακέτων της Microsoft: Word, Excel, Powerpoint
- Χρήση Internet: Internet Explorer, Firefox, Outlook



# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

---





## 1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο πρόωρος τοκετός ορίζεται ως ο τοκετός πριν την 37<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης ή πριν τις 259 ημέρες κύησης, υπολογιζόμενες από την πρώτη ημέρα της τελευταίας περιόδου της εγκύου, όπως ορίζει ο Π.Ο.Υ (1993).

Ο πρόωρος τοκετός αποτελεί παγκόσμιο πρόβλημα, η επίπτωση του οποίου ανέρχεται στο 8-12%. Το παράδοξο είναι ότι παρόλη την προσπάθεια κατανόησης και αντιμετώπισης του πρόωρου τοκετού, το ποσοστό είναι διαρκώς αυξανόμενο και στις ΗΠΑ ανερχόταν στο 12,7% το 2009, από 9,5% που ήταν το 2004.(1)

Ως πρόωρο τοκετό χαρακτηρίζουμε τις ρυθμικές και επώδυνες συσπάσεις της μήτρας που συνοδεύονται με μεταβολή του τραχήλου που συμβαίνουν πριν την 37<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης.

Ο πρόωρος τοκετός μπορεί να συμβεί με έναν από τους παρακάτω τρόπους:

- 1) Τοκετός με ενδείξεις από την μήτρα ή το έμβρυο (είτε προκλητός κολπικός τοκετός είτε διενέργεια καισαρικής τομής).
- 2) Αυτόματη έναρξη τοκετού με ακέραιο τον εμβρυικό υμένα.
- 3) Πρώιμη- πρόωρη ρήξη των εμβρυικών υμένων, ανεξαρτήτως από το αν ο τοκετός τελικά θα διεκπεραιωθεί κολπικά ή διά καισαρικής τομής.

Από το σύνολο των τοκετών που διεκπεραιώνονται πρόωρα σε ποσοστό 30-35% τίθεται ιατρική ένδειξη από την μητέρα ή το έμβρυο, σε ποσοστό 40-45%. Ο τοκετός διενεργείται πρόωρα κατόπιν αυτόματης έναρξης των ωδίνων και σε ποσοστό 25-30% η αιτία του πρόωρου τοκετού είναι η αυτόματη πρόωρη ρήξη των εμβρυικών υμένων.

Σε ποσοστό 5% ο τοκετός συμβαίνει πρώιμα (σε ηλικία κύησης μικρότερη των 28 εβδομάδων, σε ποσοστό 15% ο τοκετός συμβαίνει μεταξύ 28 και 31 εβδομάδων, σε ποσοστό 20% μεταξύ 32 και 33 εβδομάδων και σε ποσοστό 60-70% μεταξύ 34 και 36 εβδομάδων.

Ο πρόωρος τοκετός είναι η κυριότερη αιτία περιγεννητικής νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας, τόσο στις αναπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες. Υπεύθυνος για την νεογνική θνησιμότητα και νοσηρότητα είναι ο πρόωρος τοκετός πριν την 32<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης. Η περιγεννητική θνησιμότητα και νοσηρότητα συνδέεται αντιστρόφως ανάλογα με την ηλικία κύησης και τον τοκετό. Έτσι, τα ποσοστά επιβίωσης των πρόωρων νεογνών μετά την 32<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης είναι πλέον παρόμοια των τελειόμηνων. Τα πιο σοβαρά προβλήματα της προωρότητας αφορούν το 1-2% των νεογνών που γεννιούνται πριν την 32 εβδομάδα της κύησης και κυρίως στο 0,4% που γεννιούνται πριν την 28 εβδομάδα.(1,2)

Η νοσηρότητα περιλαμβάνει το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των νεογνών την βρογχοπνευμονική δυσπλασία, την ενδοκοιλιακή εγκεφαλική αιμορραγία, την νεκρωτική εντεροκολίτιδα, την σήψη, την αμφιβληστροειδοπάθεια.(2,3)

Τα τελευταία χρόνια έχει βελτιωθεί κατά πολύ το ποσοστό επιβίωσης πρόωρων νεογνών παρόλο που δεν έχει παρατηρηθεί παρόμοια πρόοδος στην ελάττωση της μακροπρόθεσμης νοσηρότητας.

Αναμφίβολα η πρόκληση είναι να αναγνωριστούν οι γυναίκες, οι οποίες έχουν αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό ώστε να παρακολουθούνται στενά, καθώς όμως και να βοηθήσει η διαλογή αυτή στην καλύτερη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που οδηγούν σε πρόωρο τοκετό.

## 1.2 ΟΡΙΣΜΟΣ

Ο πρόωρος τοκετός ορίζεται ως ο τοκετός που λαμβάνει χώρα πριν την 37<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης. Η ηλικία κύησης σύμφωνα με το Αμερικάνικο Κολλέγιο Μαιευτικής και Γυναικολογίας (American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG) ορίζεται σύμφωνα με την ημερομηνία τελευταίας περιόδου ή με βάση τα υπερηχογραφικά ευρήματα (1,2,3,4). Στην περίπτωση που και τα δύο συμφωνούν (σε κύησεις μικρότερες των 20 εβδομάδων), η διαφορά είναι δηλαδή μικρότερη των 14 ημερών, χρησιμοποιούμε την πιο συμβατή ηλικία.

Στην περίπτωση που η διαφορά μεταξύ αυτών των δύο μετρήσεων είναι μεγαλύτερη των 14 ημερών, βασιζόμαστε στην υπερηχογραφική ηλικία κύησης (1,2,5,6).

Σε ορισμένες περιπτώσεις όπου η ηλικία κύησης δεν μπορεί να προσδιοριστεί, ο πρόωρος τοκετός ορίζεται με βάση το βάρος γέννησης του νεογνού. Αντιστοίχως, ο τοκετός ενός νεογνού με σωματικό βάρος μικρότερο των 2500gr θεωρείται πρόωρος (2,7-11).

Ο πρόωρος τοκετός έχει κατηγοριοποιηθεί σύμφωνα με την ηλικία κύησης κατά τον τοκετό (12-15). Έτσι, έχουμε ιδιαίτερα πρόωρο τοκετό πριν την 34<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης και πολύ πρόωρο τοκετό πριν την 30<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης και εξαιρετικά πρόωρο τοκετό πριν την 26<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης (16-20).

Σύμφωνα με έναν άλλο διαχωρισμό έχουμε πρόωρο τοκετό (26-32 εβδομάδες κύησης), πολύ πρόωρο τοκετό (28-31 εβδομάδες κύησης) και εξαιρετικά πρόωρο πριν την 28<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης (17-20).

Η έναρξη του πρόωρου τοκετού μπορεί να είναι αυτόματη , οπότε και οι υμένες είναι άρρηκτοι(21, 22).

Άλλος μηχανισμός με τον οποίο μπορεί ξεκινήσει ο πρόωρος τοκετός είναι η πρόωρη ρήξη των υμένων , ανεξάρτητα με το αν ο τοκετός θα ολοκληρωθεί με καισαρική τομή ή με κολπικό τοκετό(23-25).

Τέλος ,υπάρχει και ο ιατρογενής πρόωρος τοκετός, κατά τον οποίο η κύηση τερματίζεται λόγω ένδειξης που αφορά είτε στη μητέρα , είτε στο νεογνό(26). 30-35% των πρόωρων τοκετών είναι ιατρογενείς. 40-45% έχουν αυτόματη έναρξη και 25-30% των πρόωρων τοκετών έχουν πρόωρη ρήξη των υμένων (26).

Από το σύνολο των πρόωρων τοκετών το 50% είναι αποτέλεσμα αυτόματης έναρξης τοκετού με ακέραιους υμένες. Η αυτόματη πρόωρη ρήξη των υμένων ως αιτία πρόωρου τοκετού αποτελεί το 25 % του συνόλου των προώρων τοκετών, ενώ 25 % αυτών, οφείλεται σε παθολογία που οδηγεί σε ιατρογενή πρόωρο τοκετό (υπέρταση της κύησης, IUGR, αποκόλληση πλακούντα κ.α ) (2,12,16).

### 1.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η πρώτη εκτίμηση του παγκόσμιου ποσοστού πρόωρου τοκετού δημοσιοποιήθηκε το 2010 από τον Beck cl (για το έτος 2005) και ακολούθησε η δημοσιοποίηση το 2012 των στοιχείων το 2010 από Blencowe et al.(22)

Η πρώτη δημοσίευση αφορούσε σύνολο 92 χωρών και το παγκόσμιο ποσοστό εκτιμήθηκε στο 9.6% (95% CI: 9.1% - 10.1%). Η δεύτερη περιελάμβανε 99 χώρες και το συνολικό ποσοστό εκτιμήθηκε στο 11.1% (95% CI: 9.1% - 13.4%).

Αν και οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν ήταν διαφορετικές, η παγκόσμια επίπτωση ήταν παρεμφερής Blencowe et al αναφέρθηκαν και σε χρονικό επίπεδο, το οποίο κυμαίνονταν από 5% σε ευρωπαϊκές χώρες έως 18% σε αφρικανικές. Επιπρόσθετα και στις δυο αναλύσεις αναδείχθηκε ότι στις υποανάπτυκτες και αναπτυσσόμενες χώρες είναι αυξημένο το ποσοστό πρόωρων τοκετών με το 60% του συνόλου να προέρχεται από τις υποσαχάριες αφρικανικές χώρες, καθώς και νοτιοανατολική Ασία. Το παράδοξο είναι ότι σε κάποιες από τις αναπτυγμένες χώρες το ποσοστό πρόωρου τοκετού φαίνεται να αυξάνεται. Οι Blencowe et al ανέφεραν ότι στο σύνολο 65 χωρών με αξιόπιστη καταγραφή πρόωρων τοκετών, παρουσιάστηκε αύξηση μεταξύ του 2000 και 2010. Ταυτόχρονα η ανάλυση στοιχείων 19 ευρωπαϊκών χωρών (2004-2008) ανέδειξε ότι το ποσοστό πρόωρων τοκετών αυξήθηκε στις περισσότερες χωρίς μεταβολή του ποσοστού των μονήρων κήσεων.

Η αύξηση του ποσοστού προκύπτει από την αύξηση πολύδυμων κήσεων, καθώς και από την αύξηση του ποσοστού πρόωρων τοκετών ανάμεσα σε αυτές. (22)

#### 1.4 ΕΠΠΤΩΣΕΙΣ ΠΡΟΩΡΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ

Οι επιπλοκές του πρόωρου τοκετού είναι πολλές. Το 29% του συνόλου των νεογνικών θανάτων αποδίδεται στον πρόωρο τοκετό, ενώ 1 στους 20 όψιμους νεογνικούς θανάτους (7-27 ημέρες ζωής) και 1 στους 2

βρεφικούς θανάτους (28 ημέρες – 1 έτος ζωής) αποδίδονται στον πρόωρο τοκετό

(Πίνακας 1).

Εβδομάδα κύησης	22-23	24-25	26-27	28-29	30-31	32-33	34-35	36-37	38-39	40-41	42-43
Νεογνική θνησιμότητα (%o)	738	371	151	74	34	16	7	2,6	1,02	0,03	0,08

**Πίνακας 1.** Νεογνική θνησιμότητα ανά εβδομάδα κύησης

Η νεογνική νοσηρότητα σχετίζεται φυσικά με την προωρότητα. Όσο μικρότερο είναι το βάρος γέννησης και η ηλικία κύησης, τόσο μεγαλύτερη είναι και η νεογνική νοσηρότητα.

Τα προβλήματα που παρουσιάζουν τα πρόωρα νεογνά είναι ποικίλα και σχετίζονται σε μεγάλο βαθμό και με το πόσο πρόωρα είναι. Κυριότερα άμεσα προβλήματα είναι τα παρακάτω:

- Αναπνευστικά, κυρίως το Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας (Σ.Α.Δ) που οφείλεται σε ανεπάρκεια του επιφανειοδραστικού παράγοντα, της ουσίας που είναι απαραίτητη για την ομαλή λειτουργία των πνευμόνων. Αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση οξυγόνου, μηχανική υποστήριξη της αναπνοής του νεογνού με ειδικούς αναπνευστήρες και την εξωγενή χορήγηση επιφανειοδραστικού παράγοντα μετά τον τοκετό.
- Θερμική αστάθεια, για αυτό και τα πρόωρα νεογνά χρειάζονται να παραμείνουν για παραπάνω χρονικό διάστημα σε θερμοκοιτίδα.
- Σιτιστικά προβλήματα, που αντιμετωπίζονται με σίτιση με ειδική τεχνική

με καθετήρα ή όταν η σίτιση του νεογνού δεν επιτρέπεται λόγω ιατρικών προβλημάτων, με τη χορήγηση ολικής παρεντερικής διατροφής, ενδοφλεβίως.

- Λοιμώξεις, λόγω ανωριμότητας του ανοσοποιητικού συστήματος των μικρών πρόωρων νεογνών, που μπορούν να απειλήσουν και την ίδια τη ζωή τους και αντιμετωπίζονται με τη χορήγηση αντιβιοτικών και άλλων ειδικών φαρμάκων που ενισχύουν την άμυνά τους.

- Νεογνικός ίκτερος.
- Άπνοιες λόγω προωρότητας.
- Αναιμία που μπορεί να χρειασθεί μετάγγιση αίματος καθώς και χορήγηση σιδήρου.

- Νευρολογικά προβλήματα, όπως εγκεφαλική αιμορραγία, σπασμούς κ.ά., που ρυθμίζονται ανάλογα και επιβάλλουν τη μακροχρόνια παρακολούθηση του πρόωρου νεογνού για τυχόν ψυχοκινητικά, μαθησιακά και προβλήματα συμπεριφοράς αργότερα.

- Αμφιβληστροειδοπάθεια λόγω προωρότητας, λόγω ανωριμότητας του αμφιβληστροειδούς, κυρίως στα πρόωρα νεογνά με βάρος γέννησης λιγότερο από 1.600 gr, η οποία απαιτεί την πολύ στενή παρακολούθηση από παιδοοφθαλμίατρο και την έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση με ειδική τεχνική με Laser, όταν αυτό κριθεί απαραίτητο.

- Προβλήματα ακοής, που ελέγχονται με screening, με ειδικές ωτοακουστικές εκπομπές, πριν την έξοδο του νεογνού από το Τμήμα Πρόωρων

Η προωρότητα προδιαθέτει σε αυξημένο κίνδυνο και για χρόνια προβλήματα στο μέλλον. Πτωχή ικανότητα στο διάβασμα, υπερκινητική

συμπεριφορά, χαμηλός δείκτης IQ, αδυναμία συγκέντρωσης και έλλειψη προσοχής (26) (πίνακας 2).

<b>Ειδικές φυσικές συνέπειες</b>	Οπτικές διαταραχές Ακουστικές διαταραχές Χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια Καρδιαγγειακή νοσηρότητα
<b>Νευροαναπτυξιακές διαταραχές</b>	Ήπιες διαταραχές εκτελεστικών Λειτουργιών Αναπτυξιακή καθυστέρηση Ψυχιατρικές διαταραχές
<b>Κοινωνικές συνέπειες</b>	Επιπτώσεις στις υπηρεσίες υγείας Οικογενειακές διαταραχές

**Πίνακας 2.** Μακροπρόθεσμες συνέπειες πρόωρου τοκετού

Ο στόχος όλων των προσπαθειών για πρόληψη και θεραπεία του πρόωρου τοκετού είναι να βελτιώσουμε τα ποσοστά επιβίωσης των πρόωρων νεογνών με τις λιγότερες επιπλοκές (27).

#### 1.4 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Όσον αφορά την μελέτη του πρόωρου τοκετού ιδιαίτερη σημασία έχει δοθεί στο να καθοριστούν οι παράγοντες κινδύνου. Αν και έχουν αναγνωριστεί κοινωνικοί, διατροφικοί, περιβαλλοντικοί και μαιευτικοί παράγοντες που φαίνεται να αυξάνουν το ρίσκο για πρόωρο τοκετό, η αιτιολογία του δεν έχει διευκρινιστεί.

Μια μετα ανάλυση 4.1 εκ. μονήρων κυήσεων σε 5 ανεπτυγμένες χώρες, η οποία περιλαμβάνει 21 καθορισμένους παράγοντες κινδύνου καταλήγει ότι στο 65% των πρόωρων τοκετών δεν προϋπήρχε κανένας από αυτούς.



Μια systematic review του 2013 εισήγαγε την συσχέτιση εθνικότητας και πρόωρου τοκετού και αναφέρει ένα OR στο 2.0 (95% CI: 1.8-2.2) για την αφρικανική φυλή, χωρίς να φαίνεται ιδιαίτερη συσχέτιση στις υπόλοιπες εθνικότητες.

Επίσης φαίνεται ότι είτε η νεαρή – εφηβική, είτε η προχωρημένη ηλικία σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά πρόωρου τοκετού.

Μια μετανάλυση cohort study αναφέρει ότι πρωτοτόκες γυναίκες μικρότερες των 18 ετών έχουν αυξημένο κίνδυνο σε σχέση με όλα τα άλλα ηλικιακά γκρουπ ( OR 1.52 95% CI:1.40-1.66).

Το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο φαίνεται να σχετίζεται αν και δεν μπορεί να διαχωριστεί από την νεαρή ηλικία.

Το ιστορικό πρόωρου τοκετού φαίνεται να αυξάνει κατά πολύ το ποσοστό ενός επικείμενου πρόωρου τοκετού.

Μια μετα ανάλυση του 2012 από τους Wendt et all που περιελάμβανε 12 μελέτες ανέφερε αυξημένα ποσοστά όταν το χρονικό περιθώριο μεταξύ δύο τοκετών ήταν μικρότερο από 6 μήνες, αλλά ακόμη και από 12 μήνες. Οι μηχανισμοί περιελάμβαναν διατροφικές ελλείψεις, ανεπαρκή πρόσληψη φυλικού οξέος, ανεπάρκεια τραχήλου και φλεγμονή.

Ο βραχύς τράχηλος φαίνεται να σχετίζεται ισχυρά με τον πρόωρο τοκετό, οριοθετώντας τα 25 mm μήκος για να χαρακτηριστεί ως υψηλού κινδύνου.

Οι κησείς που προέρχονται από IVF έχουν υψηλότερα ποσοστά προωρότητας σε σχέση με αντίστοιχες μονήρεις ή δίδυμες με φυσική σύλληψη.

Το κάπνισμα φαίνεται να αυξάνει το ποσοστό, καθώς και η κατάχρηση αλκοόλ και η χρήση ναρκωτικών ουσιών (κοκαΐνη, κάναβη).

Οι φλεγμονές έχουν ανιχνευθεί με αυξημένο ποσοστό πρόωρου τοκετού. Οι φλεγμονές αφορούν τόσο συστηματικές όπως το HIV, η ηπατίτιδα C, ελονοσία και σύφιλη, όσο και τοπικές όπως κολπίτιδες, κυστίτιδες-πυελονεφρίτιδες.

Οι κολπίτιδες αφορούν κυρίως βακτηριακές καθώς και χλαμυδιακές λοιμώξεις.

#### Χαρακτηριστικά της μητέρας

Μαύρη φυλή

Χειρουργική παρέμβαση σε κύηση

< 6 μηνών

BMI <19 kg per m<sup>2</sup>

Προγενέστερο μαιευτικό ιστορικό

Ιστορικό προγενέστερου πρόωρου τοκετού

#### Χαρακτηριστικά της κύησης

Βακτηριακή κολπίτις

Χρήση ουσιών / καπνού

Ιστορικό κωνοειδούς εκτομής στον τράχηλο

Ανεπάρκεια τραχήλου

Ενδομήτριος λοίμωξη

Προγενέστερο χειρουργείο στην κοιλιακή χώρα

Πολύδυμη κύηση

Περιοδοντική λοίμωξη

Διαταραχή αμνιακού γρού

Ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας

Ανωμαλίες του πλακούντα

## 1.5.1 ΜΗΚΟΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ

Αναμφίβολα ο πιο ισχυρά σχετιζόμενος παράγοντας κινδύνου πρόωρου τοκετού είναι το μικρό μήκος τραχήλου.

### 1.5.1.1 Δακτυλική εκτίμηση–υπερηχογραφική μέτρηση μήκους τραχήλου

Η δακτυλική εκτίμηση του μήκους τραχήλου έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς στο παρελθόν, από πληθώρα μαιευτήρων γυναικολόγων, προκειμένου να εκτιμηθεί η εξέλιξη ενός πρόωρου τοκετού, ή να διαγνωσθεί η έγκυος γυναίκα εκείνη που είναι σε αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού. Η δακτυλική εκτίμηση του μήκους τραχήλου είναι μια υποκειμενική μέθοδος εκτίμησης, ποικίλει με βάση τον εξετάζοντα και ενέχει τον κίνδυνο της υποεκτίμησης του αληθινού μήκους τραχήλου.

Κατά τη δακτυλική εξέταση και την εκτίμηση του μήκους του τραχήλου, μιας και ο δείκτης του εξετάζοντος δεν μπορεί να εισέλθει εντός του τραχηλικού αυλού, εκτός και αν συνυπάρχει διαστολή τραχήλου μεγαλύτερη από 2 εκατοστά, είναι εύλογο να μην μπορεί να εκτιμηθεί ορθώς η ενδοκοιλιακή μοίρα του τραχήλου με αποτέλεσμα τη λανθασμένη εκτίμηση αυτού. Η πληθώρα των δημοσιευμένων εργασιών που συγκρίνουν τις δύο μεθόδους καταλήγουν ότι η υπερηχογραφική εκτίμηση σαφώς υπερτερεί έναντι της δακτυλικής εξέτασης, είναι πιο αξιόπιστη και μεγαλύτερης προγνωστικής αξίας για την εκτίμηση κινδύνου του πρόωρου τοκετού σε σχέση με την κλινική αξιολόγηση αυτού (28,29)

### 1.5.1.2 Σύγκριση διακολπικής,περινεϊκής και διακοιλιακής υπερηχογραφικής εκτίμησης του μήκους τραχήλου

Η υπερηχογραφική εκτίμηση του τραχήλου γινόταν αρχικώς διακοιλιακά, η ύπαρξη όμως συγκεκριμένων μειονεκτημάτων κατά τη μέτρηση αυτού, καθιέρωσε τη διακολπική μέτρηση πιο δημοφιλή. Κατά την διακοιλιακή υπερηχογραφική εξέταση, η ουροδόχος κύστη της εξετάζουσας πρέπει να είναι οπωσδήποτε γεμάτη προκειμένου να εκτιμηθεί σωστά το μήκος τραχήλου, όμως αυτό έχει σαν αποτέλεσμα πολλές φορές να οδηγεί ψευδώς σε λανθασμένη υπερεκτίμηση του μήκους τραχήλου, την απόκρυψη βράχυνσης ή χοάνωσης αυτού. Σε αντίθεση κατά την διακολπική υπερηχογραφική εκτίμηση του μήκους τραχήλου, η ουροδόχος κύστη της εξεταζόμενη εγκύου γυναίκας πρέπει να μην είναι πληρωμένη με ούρα.

Επίσης, κατά την κοιλιακή εκτίμηση του μήκους τραχήλου, παράγοντες όπως η παχυσαρκία της εγκύου και η σκίαση από τα μέλη του εμβρύου καθιστούν τη μέθοδο ελάχιστα αξιόπιστη

Η περινεϊκή υπερηχογραφία, φαίνεται να έχει την ίδια αξιοπιστία ως μέθοδος με τη διακοιλιακή υπερηχογραφία στην εκτίμηση του τραχηλικού μήκους και σε μόνο μια μελέτη οι ερευνητές παρουσιάζουν την περινεϊκή υπερηχογραφία ανώτερη διαγνωστικά της διακολπικής εκτίμησης.

Άλλοι πάλι συγγραφείς παρουσιάζουν τη περινεϊκή εκτίμηση του μήκους τραχήλου εξίσου αξιόπιστη με τη διακολπική.

Η περινεϊκή υπερηχογραφική εκτίμηση κατά άλλους πάλι θεωρείται πιο αξιόπιστη σε σχέση με τη δακτυλική κλινική εξέταση του μήκους τραχήλου όσον αφορά την

πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού αρκεί να καταφέρει ο διενεργήσας τον υπέρηχο να αποτυπώσει ιδανικά τον τραχήλο. Μάλιστα σε περίπτωση που ο διενεργήσας το περινεϊκό υπέρηχο είναι ιδιαίτερα έμπειρος, η διαγνωστική ευαισθησία της μεθόδου θεωρείται εξίσου αξιόπιστη με τη διακολπική αντίστοιχη υπερηχογραφική μέτρηση του μήκους τραχήλου.

Τελικά μιας και η διακολπική μέτρηση του μήκους τραχήλου είναι πιο κοινή για το μέσο υπερηχογραφιστή –γυναικολόγο, σε σχέση με τη περινεϊκή εκτίμηση αυτού, η διακολπική μέθοδος είναι ο προτιμότερος τρόπος εκτίμησης του μήκους τραχήλου για την πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού, ενώ η περινεϊκή εκτίμηση μάλλον πρέπει να αποτελεί μέθοδο εκλογής μόνο για εκείνα τα περιστατικά στα οποία η διακολπική οδός εξέτασης αντενδείκνυται.

### **1.5.1.3 Φυσιολογικό μήκος τραχήλου**

Το μήκος τραχήλου στην εγκύμονο μήτρα παραμένει σχεδόν σταθερό κατά τη διάρκεια της κύησης μέχρι το 3<sup>ο</sup> τρίμηνο αυτής. Εάν υπάρχει μια στατιστικώς σημαντική μείωση στο μήκος τραχήλου, δε σημαίνει απαραίτητα ότι θα είναι και κλινικώς σημαντική (<0,5 mm/ εβδομάδα κύησης).

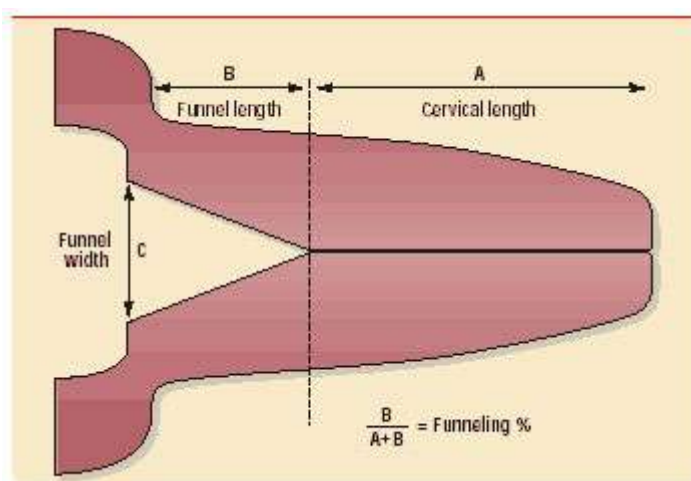
Οι Heath και συν. βρήκαν ότι ο μέσος όρος του μήκους τραχήλου στις 23 εβδομάδες της κύησης είναι τα 38mm.

Οι Lams και συν. βρήκαν ότι το φυσιολογικό μήκος τραχήλου στις 24 εβδομάδες της κύησης είναι τα 38 mm και στις 28 εβδομάδες της

κύησης τα 34 mm.

Στις περιπτώσεις εκείνες που συνυπάρχει χοάνωση τραχήλου, η ακριβής μέτρηση του μήκους τραχήλου πρέπει να μη συμπεριλαμβάνει τη χοάνη αλλά να ξεκινά από το τέλος αυτής μέχρι το έξω τραχηλικό στόμιο.

#### ΟΡΘΟΣ ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΜΗΚΟΥΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ



#### 1.5.1.4 Αλλαγές στο μήκος τραχήλου στις γυναίκες που γεννούν

##### πρόωρα

Σε εκείνες τις έγκυες γυναίκες, που ο τοκετός τους τελικά εξελίσσεται πρόωρα ή απαιτείται περίδεση τραχήλου, ο ρυθμός της μείωσης του μήκους τραχήλου μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμος στην πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού. Γενικά, είναι γνωστό πως ο ρυθμός της βράχυνσης του τραχήλου στη έγκυο εκείνη που θα αποπερατώσει τον τοκετό της πρόωρα είναι ταχύτερος σε σχέση με εκείνη που θα ολοκληρώσει τον τοκετό της εν τέρματα. Ο ρυθμός της βράχυνσης του τραχήλου ποικίλει

μεταξύ 5 και 8 mm ανά εβδομάδα κύησης.

Σε μία μεγάλη πολυκεντρική μελέτη οι Yoshizato και συνεργάτες μελέτησαν τις μεταβολές του μήκους τραχήλου στις έγκυες γυναίκες αυτές στις οποίες το μήκος τραχήλου διαπιστώθηκε αρκετά βραχύ (μικρότερο των 25mm), είτε πολύ πρόωρα (πριν τις 26 εβδομάδες της εγκυμοσύνης) είτε όψιμα πρόωρα (μεταξύ 26 και 30 εβδομάδες της κύησης). Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι ο τράχηλος υπόκειται σε ταχεία βράχυνση του μήκους του μεταξύ 16 και 20 εβδομάδων της κύησης και 21 έως 25 εβδομάδες της κύησης στην ομάδα του πολύ πρώιμου πρόωρου τοκετού, και μεταξύ 21 και 25 εβδομάδων αλλά και μεταξύ 26 και 30 εβδομάδων της κύησης στην ομάδα του όψιμα πρόωρου τοκετού.

Συμπερασματικά, οι ερευνητές καταλήγουν ότι το μήκος τραχήλου μπορεί να είναι σταθερό σε μήκος για μεγάλο χρονικό διάστημα στη διάρκεια μιας κύησης και να ξεκινά μια αιφνίδια ελάττωση στο μήκος του λίγο πριν την έναρξη των συμπτωμάτων του πρόωρου τοκετού

Επομένως, η συχνή υπερηχογραφική εκτίμηση του μήκους τραχήλου αποτελεί τη χρυσή τομή στην παρακολούθηση εκείνων των κυήσεων που είναι σε αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό.

#### **1.5.1.5 Συχνότητα μέτρησης μήκους τραχήλου**

Εδώ και πολλά έτη, οι ερευνητές έχουν καταλήξει στο ότι ο ρυθμός της βράχυνσης του τραχήλου κατά την υπερηχογραφική εκτίμηση αυτού μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης στην εκτίμηση του κινδύνου για πρόωρο τοκετό. Πληθώρα επιστημονικών εργασιών καταλήγει ότι το όριο του υπερηχογραφικού μήκους

τραχήλου που χρήζει τακτικής υπερηχογραφικής εκτίμησης ποικίλει από 15 έως 25mm(38,39,40). Επομένως,στηριζόμενοι στο αρχικό μήκος τραχήλου ο θεράπων ιατρός πρέπει να αποφασίσει πόσο συχνά και πότε πρέπει να συμβαίνει η υπερηχογραφική εκτίμηση του μήκους τραχήλου.

Είναι όμως επίσης γνωστό ότι όσο πιο συχνές είναι οι υπερηχογραφικές μετρήσεις του μήκους τραχήλου τόσο υψηλότερο είναι το ποσοστό σφάλματος παρατήρησης στις κήσεις αυτές. Αυτός είναι και ο λόγος που μέχρι σήμερα δεν έχει θεσπιστεί ένας ασφαλής τρόπος συχνότητας υπερηχογραφικής εκτίμησης του μήκους τραχήλου στις ασυμπτωματικές κήσεις προκειμένου να τεθεί η διάγνωση του απειλούμενου πρόωρου τοκετού.

#### **1.5.1.6 Διακολπική υπερηχογραφική εκτίμηση του μήκους τραχήλου σε ασυμπτωματικές κήσεις**

Γνωρίζουμε ότι το μήκος τραχήλου είναι αντιστρόφως ανάλογο του κινδύνου για πρόωρο τοκετό στις ασυμπτωματικές κήσεις.Οι Davies και συνεργάτες, σε μια πολύ μεγάλη Καναδικής προέλευσης,προοπτική τυφλή μελέτη, εκτίμησαν 964 κήσεις (γενικός μαιευτικός πληθυσμός) και κατέληξαν ότιχρησιμοποιώντας ως όριο τα 30 mm μήκους τραχήλου, η διακολπική υπερηχογραφική εκτίμηση του μήκους τραχήλου έχει διαγνωστική ευαισθησία της τάξης του 57% και ειδικότητα 82% για πρόωρο τοκετό.

Η θετική προγνωστική αξία για πρόωρο τοκετό πριν τις 35 εβδομάδες της κύησης υπήρξε μόνο 4,5% λόγω της μικρής συχνότητας εμφάνισης του. Οι συγγραφείς εν κατακλείδι ισχυρίζονται ότι το υπερηχογραφικό μήκος τραχήλου ως screening μέθοδος σε ασυμπτωματικές γυναίκες στο γενικό πληθυσμό δεν αποτελεί χρήσιμο



διαγνωστικό εργαλείο εύρεσης εκείνων των κήσεων που είναι σε αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό.

Επίσης δε, φαίνεται από κάποια εργασία η προληπτική περίδεση του τραχήλου να δρα ευεργετικά στις γυναίκες εκείνες που διαπιστώνεται να έχουν βραχύ τράχηλο στο 2<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης.

#### **1.5.1.7 Διακολπική υπερηχογραφική εκτίμηση του μήκους τραχήλου σε ασυμπτωματικές κήσεις με ιστορικό πρόωρου τοκετού**

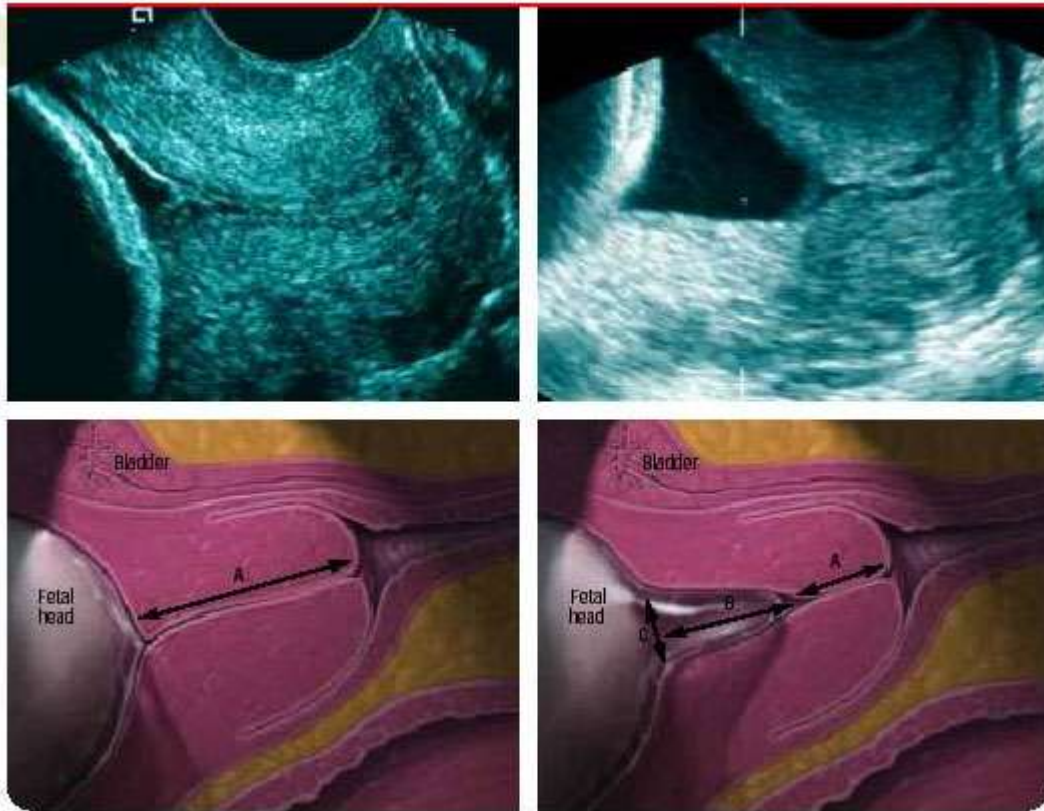
Φαίνεται πως το μήκος τραχήλου αποτελεί έναν καλό προγνωστικό δείκτη προωρότητας στις κήσεις εκείνες που υπάρχει αυξημένος κίνδυνος όπως για παράδειγμα σε εκείνες τις κήσεις με ιστορικό αυτόματου πρόωρου τοκετού. Έτσι λοιπόν μελέτες γυναικών με ιστορικό πρόωρου τοκετού σε προηγούμενη κύηση, κάνοντας χρήση το όριο των 25 και των 30 mm μήκους τραχήλου προκειμένου να προβλεφθούν εκείνες οι κήσεις που έχουν κίνδυνο εκμείευσης πριν τη 37<sup>η</sup> εβδομάδα, η διαγνωστική ευαισθησία ήταν 60% και 80% αντίστοιχα, η θετική προγνωστική αξία ήταν 55% και 70% και η αρνητική προγνωστική αξία 89% και 94% αντίστοιχα. Επομένως, ο μακρὺς τράχηλος (μεγαλύτερος των 25–30mm) διασφαλίζει σε ένα υψηλό ποσοστό τη τελειόμηνη κύηση, καθώς επίσης βοηθά στο να αποφεύγονται από τους θεράποντες ιατρούς και τα νοσηλευτικά ιδρύματα άσκοπες παρεμβάσεις όπως περιορισμός της κινητοποίησης της εγκύου, νοσηλεία της εγκύου, φαρμακευτική χορήγηση τοκολυτικών σκευασμάτων και στεροειδών.

Σε μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2009 βρέθηκε ότι η ηλικία κύησης στην οποία πραγματοποιήθηκε ο προηγούμενος πρόωρος τοκετός, έχει αντίκτυπο στην επόμενη κύηση.

Έτσι λοιπόν ,αν η γυναίκα έχει ιστορικό πολύ πρόωρου τοκετού (πριν την 24<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης),θέτει εαυτόν σε υψηλότατο κίνδυνο επανάληψης του πρόωρου τοκετού(46).

#### 1.5.1.8 Διακολπική υπερηχογραφική εκτίμηση του μήκους τραχήλου σε ασυμπτωματικές κυήσεις με αυξημένο κίνδυνο προωρότητας

Σε αυτή την κατηγορία κυήσεων περιλαμβάνονται εκείνες οι γυναίκες με συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας, κωνοειδή ή LOOP εκτομή τραχήλου για ενδοεπιθηλιακή δυσπλασία, καθώς και οι γυναίκες εκείνες με ιστορικό πολλαπλών διαστολών και αποξέσεων της μήτρας. Παρόλα αυτά φαίνεται πως η προφυλακτική περίδεση τραχήλου κατά Shirodkar σε αυτές τις κυήσεις δε προστατεύει από τον κίνδυνο της προωρότητας όταν διαπιστωθεί με διακολπικό υπερηχογράφημα βραχύς τράχηλος (47,48,49).



### Προϋποθέσεις:

1. Να αναγνωρίζεται η ουροδόχος κύστη, το αμνιακό υγρό και η προβάλλουσα μοίρα του εμβρύου.
2. Να εντοπίζεται η θέση του πλακούντα.
3. Να εντοπίζεται η μέση οβελιαία θέση του τραχήλου και να απεικονίζεται το έσω τραχηλικό στόμιο.
4. Να απεικονίζεται ο τράχηλος σε ολόκληρο το μήκος του.
5. Να μετράται το μήκος του τραχήλου.

6. Να γίνεται μελέτη και απεικόνιση της πιθανής παρουσίας χοανοειδούς διαμόρφωσης του τραχήλου.

Σε ασθενείς που η μέτρηση του μήκους του τραχήλου προκύπτει μικρότερη από τις φυσιολογικές τιμές, υπάρχει ένας κίνδυνος του 55% για πρόωρο τοκετό σε μικρή ηλικία κύησης (πριν τις 32 εβδομάδες). Στις ασθενείς που η μέτρηση είναι μεγαλύτερη από τις προαναφερόμενες τιμές ο κίνδυνος είναι 0,6%, δηλ. ίδιος με αυτόν του γενικού πληθυσμού. Σε κάθε περίπτωση γυναίκες με ιστορικό πρόωρου τοκετού θεωρούνται κύσεις υψηλού κινδύνου για πρόωρο τοκετό.

**Πίνακας 1.** Παράγοντες κινδύνου για αυτόματο πρόωρο τοκετό

**I. Επανεμφανιζόμενοι (άγνωστης αιτιολογίας, μη αντιμετώπισιμοι)**

- Ιστορικό προηγούμενων πρόωρων τοκετών
- Γυναίκες της μαύρης φυλής
- Λαρυάδες ηλικίες αναπαραγωγής (<18 ή >40 ετών)

**II. Επανεμφανιζόμενοι (αντιμετώπισιμοι)**

- Συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας
- Ινομυώματα μήτρας
- Κακή διατροφή της εγκύου
- Χαμηλός δείκτης σωματικού βάρους
- Χαμηλή κοινωνικο-οικονομική κατάσταση
- Χρήση καπνού
- Χρήση ναρκωτικών
- Έντονη εργασία
- Έντονες ψυχικές συγκινήσεις
- Πλημμελής παρακολούθηση της εγκύου
- Αυξημένη σεξουαλική δραστηριότητα
- Αναιμία (αιμοσφαιρίνη <10 g/dl)
- Βασηριουρία
- Λοιμώξεις του γεννητικού συστήματος
- Τραυματισμοί ή ανωμαλίες του τραχήλου
- Ανεπάρκεια του τραχηλικού στομίου
- Πρόωρη διαστολή τραχήλου (>1cm) ή εξάλειψη (~80%)
- Αυξημένη μυομητρική δραστηριότητα

**III. Μη επαναμφανιζόμενοι**

- Προδρομικός πλακούντας
- Πρόωρη αποκόλληση πλακούντα
- Υδράμινο
- Πολύδυμη κύηση

**Πίνακας 2.** Κίνδυνος για πρόωρο τοκετό σε επόμενες κύσεις

1ος τοκετός	2ος τοκετός	Επόμενος πρόωρος (%)
Τελειόμηνος		4,4
Πρόωρος		17,2
Τελειόμηνος	Τελειόμηνος	2,6
Πρόωρος	Τελειόμηνος	5,7
Τελειόμηνος	Πρόωρος	11,1
Πρόωρος	Πρόωρος	28,4

**Πίνακας 3.** Υπερηχογραφική εκτίμηση του τραχήλου

**Προϋποθέσεις:**

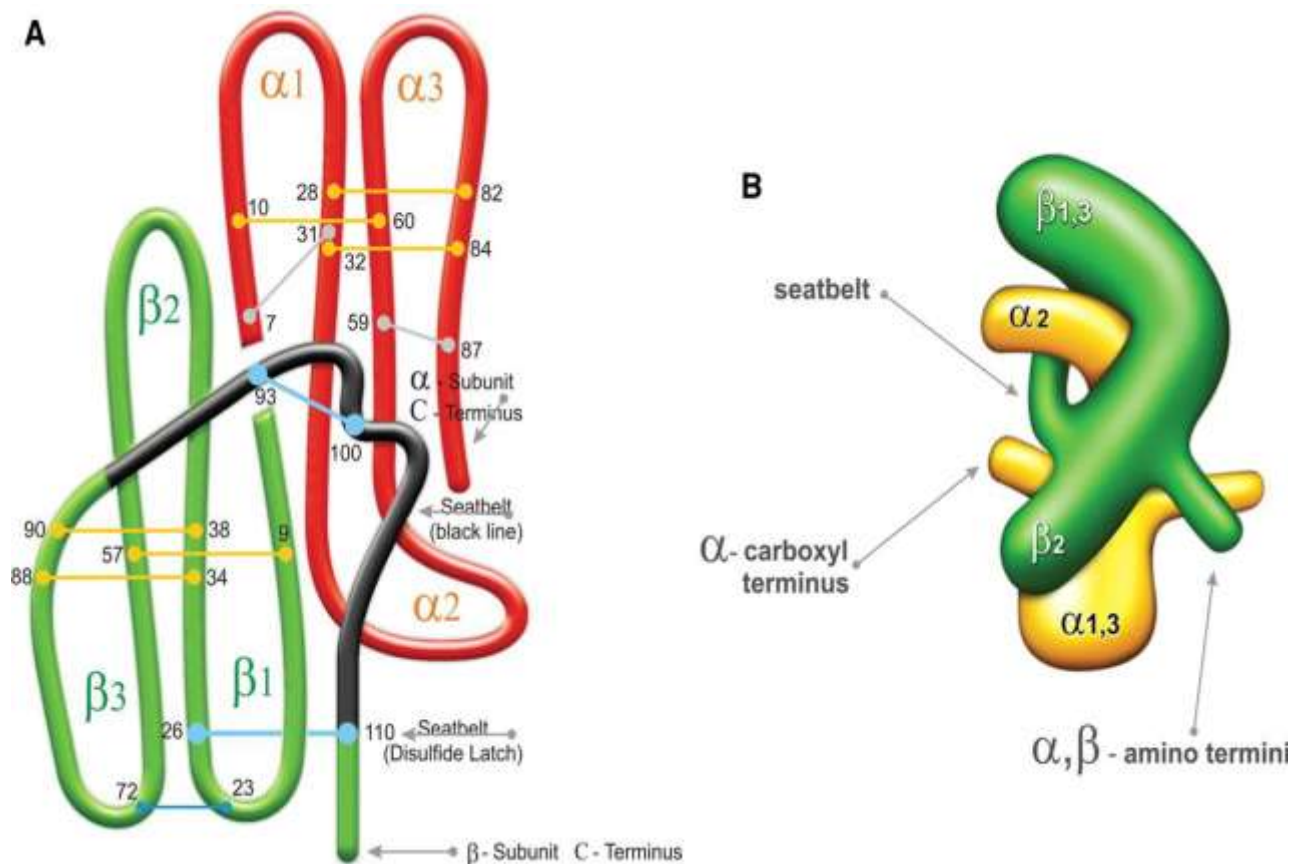
1. Να αναγνωρίζεται η ουροδόχος κύστη, το αμνιακό υγρό και η προβάλλουσα μείρα του εμβρύου.
2. Να εντοπίζεται η θέση του πλακούντα.
3. Να εντοπίζεται η μέση οβελιαία θέση του τραχήλου και να απεικονίζεται το έσω τραχηλικό στόμιο.
4. Να απεικονίζεται ο τράχηλος σε ολόκληρο το μήκος του.
5. Να μετράται το μήκος του τραχήλου (να υπολογίζεται η απόσταση μεταξύ του έσω και του έξω τραχηλικού στομίου).
6. Να γίνεται μελέτη και απεικόνιση της πιθανής παρουσίας χοανοειδούς διαμόρφωσης του τραχήλου.

## 1.5.2 ΧΟΡΙΑΚΗ ΓΟΝΑΔΟΤΡΟΠΙΝΗ

Όσον αφορά την ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) αυτή ήταν η πρώτη πρωτεϊνική ορμόνη του πλακούντα και περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Hirose το 1920.

### 1.5.2.1 Βασική δομή και παραλλαγές της HCG

Η HCG είναι γλυκοπρωτεΐνη που προέρχεται από το συνδυασμό 2 υπομονάδων,  $\alpha$ -HCG και  $\beta$ -HCG, και 8 παράπλευρων αλύσεων σακχάρων με αποτέλεσμα να εμφανίζει ποικιλίες στο μόριο της.



Εικόνα 25: Η διαμόρφωση του μορίου της HCG

Η κάθε υπομονάδα αποτελείται από πολυπεπτιδικές αλυσούς κατά 70% και από μονάδες υδατανθράκων κατά 30%. Η  $\alpha$  υποομάδα της HCG είναι όμοια με τις

υποφυσιακές γλυκοπρωτεϊνικές ορμόνες. Αποτελείται από 92 αμινοξέα, τα οποία συνδέονται με 5 δισουλφιδικούς δεσμούς. Η β-υποομάδα της HCG είναι μοναδική και διαφοροποιεί την HCG από τις άλλες γλυκοπρωτεϊνικές ορμόνες. Αυτή αποτελείται από 145 αμινοξέα συνδεδεμένα με 6 δισουλφιδικούς δεσμούς. Δισουλφικοί δεσμοί μεταξύ αμινοξέων διπλώνουν το μόριο της α-υπομονάδας σε τρεις αγκύλες ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$ ) και της β σε άλλες τρεις ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ ). Οι υδατανθρακικές αλυσοί είναι δύο ειδών (O- και N-) και συνδέονται με ομοιοπολικούς δεσμούς στις πεπτιδικές αλυσούς. Η αλυσος O- είναι ολιγοσακχαρίτης που περιέχει N-ακετυλογαλακτοζαμίνη και συνδέεται σε μία σερίνη ή σε θρεονίνη, ενώ η αλυσος N έχει N-ακετυλογαλακτοζαμίνη που συνδέεται σε μία ασπαραγίνη.

Στην πραγματικότητα υπάρχουν 15 μόρια ποικιλίες της HCG που κυκλοφορούν στο αίμα και στα ούρα με κύριο αντιπρόσωπο τη κανονική (regular) HCG. Όταν αναφερόμαστε στην HCG της εγκυμοσύνης εννοούμε τη κανονική HCG. Κυκλοφορούν ελεύθερες υπομονάδες, υποβαθμισμένα μόρια, μορφές με παράτυπες αλυσούς υδατανθράκων και θραύσματα του μορίου της HCG ή των υπομονάδων της (Cole 1997). Από αυτά τα 5 είναι φυσικά και παράγονται από τον πλακούντα της εγκυμοσύνης ή από μη τροφοβλαστικές κακοήθειες και τα υπόλοιπα 10 είναι προϊόντα διάσπασης. Τα 5 μόρια παραλλαγές που κυκλοφορούν στο αίμα και στα ούρα είναι: 1) η κανονική (regular) HCG 2) η υπεργλυκοζυλιωμένη (Hyperglycosylated hCG (HCG-H) 3) η ελεύθερη β αλυσος της υπεργλυκοζυλιωμένης (Hyperglycosylated HCG free β, HCG-Hβ) η οποία είναι μία ελεύθερη β υπομονάδα με περισσότερα μόρια σακχαριτών 4) η ελεύθερη α υπομονάδα και 5) η O-γλυκοζυλιωμένη ελεύθερη α υπομονάδα. Τα τρία πρώτα μόρια συγκροτούν μία ομάδα βιολογικά ενεργή η οποία αναφέρεται ως ολική (total) HCG.

Καθένα από αυτά τα τρία μόρια, έχει διαφορετικές φυσιολογικές λειτουργίες και ξεχωριστούς ρόλους στην αναπαραγωγή και εξέλιξη του ανθρώπου (πίνακας 6).

<b>Βασικά μόρια χοριακής γοναδοτροπίνης</b>	<b>Τόπος παραγωγής</b>	<b>Λειτουργίες</b>	<b>Κλινική χρήση</b>
<b>Κανονική HCG</b>	Συγκυτιοτροφοβλάστη	Αγγειογένεση, Έλεγχος διαφοροποίησης κυτταροτροφοβλάστης σε συγκυτιοτροφοβλάστη	Εγκυμοσύνη >6 εβδομάδες, Βιοχημική εγκυμοσύνη, Αυτόματη αποβολή, Έκτοπη εγκυμοσύνη, Υδατιδώδης μύλη, Διεισδυτική μύλη, Σύνδρομο Down
<b>Υπεργλυκοζυλιωμένη HCG</b>	Κυτταροτροφοβλάστη	Διείσδυση βλαστοκύστης στο φθαρτό και στο μυομήτριο	Πρώιμη εγκυμοσύνη (3–5 εβδομάδες), Χοριοκαρκίνωμα, Όγκος όρχεων
<b>Υπεργλυκοζυλιωμένη HCG με ελεύθερη β άλυσο</b>	Μη διαφοροποιημένα κυτταροτροφοβλαστικά κύτταρα. Κακοήθη νεοπλάσματα	Εξάπλωση κακοήθειας, πρόβλεψη συνδρόμου Down	Όγκος πλακουντιακής θέσης (placental site trophoblastic tumor, PSTT), Κακοήθειες μη σχετιζόμενες με εγκυμοσύνη
<b>Υπεργλυκοζυλιωμένη HCG με ελεύθερη β άλυσο</b>	<b>Μη διαφοροποιημένα κυτταροτροφοβλαστικά κύτταρα. Κακοήθη νεοπλάσματα</b>	<b>Εξάπλωση κακοήθειας, πρόβλεψη συνδρόμου Down</b>	<b>Όγκος πλακουντιακής θέσης (placental site trophoblastic tumor, PSTT), Κακοήθειες μη σχετιζόμενες με εγκυμοσύνη</b>

Πίνακας 6: HCG και παραλλαγές αυτής

### 1.5.2.2 Βιοσύνθεση και μεταβολισμός

Η βιοσύνθεσή της HCG μοιάζει με των άλλων γλυκοπρωτεϊνών και κάθε άλυσος κωδικοποιείται από ξεχωριστά γονίδια, η  $\alpha$  άλυσος από ένα μόνο, ενώ η  $\beta$  από τουλάχιστον έξι γονίδια που είναι τοποθετημένα παράλληλα σε μία συστάδα. Η  $\alpha$  υπομονάδα συντίθεται σε πολλαπλάσια ποσά από την  $\beta$  και η σχέση τους αυξάνει από 1,7:1 στο πρώτο τρίμηνο σε 12,0:1 στο τέλος της εγκυμοσύνης. Η γλυκοζυλίωση των αλύσων γίνεται στο δικτυωτό ενδοπλασματικό δίκτυο και στο Golgi με τα ένζυμα τους και ολοκληρώνεται μετά από την ένωση του διμερούς και λίγο πριν την έκκρισή της. Οι δύο υπομονάδες διπλώνονται έτσι ώστε η γέφυρα ανάμεσα στο αμινοξύ  $\beta$ 26-110 να «κλειδώσει» το μόριο.

Παράγοντες που αυξάνουν την βιοσύνθεση της είναι οι: το κυκλικό αδενοσίνιο μονοφωσφορικό οξύ (Cyclic adenosine monophosphate, cAMP), ανάλογα της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (Gonadotropin-Releasing Hormone analogues, GnRH $\alpha$ ), ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας, ο TNF- $\alpha$ , η οιστραδιόλη, η ινσουλίνη και τα γλυκορτικοειδή, ενώ αναστολείς αυτής είναι τα προγεσταγόνα, η μιφεπριστόνη, η ινχιμίνη και η προλακτίνη.

Τα μόρια της HCG απεκκρίνονται στα ούρα αφού πρώτα διαχωριστούν οι υπομονάδες της και διασπαστούν από ελαστάσες και πρωτεϊνάσες των ιστών. Ανάλογα με το μόριο της HCG διαφέρει και ο χρόνος ημίσειας ζωής, ο οποίος για την ολική HCG είναι 53 ώρες, ενώ για την  $\alpha$ -HCG είναι μικρότερος (22 ώρες) και για την  $\beta$ -HCG μεγαλύτερος (94 ώρες). Σημαντικό ρόλο σε αυτό έχει η οξύτητα του μορίου που προέρχεται από την παρουσία O- και N- συνδεδεμένων ολιγοσακχαριτών και το κάνει σταθερό με αργό μεταβολισμό. Το 22% απεκκρίνεται στα ούρα χωρίς να



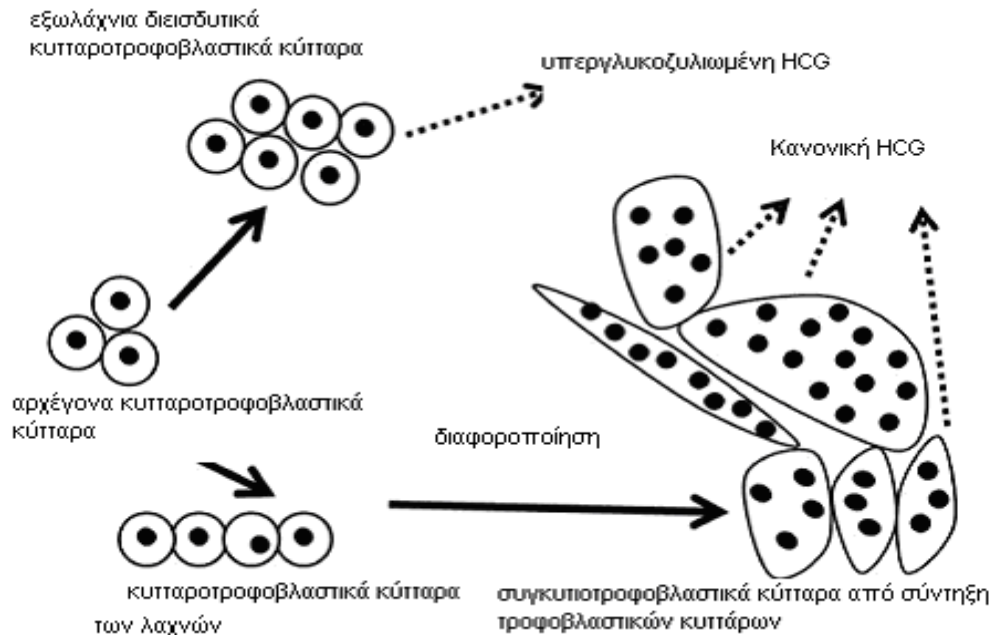
μεταβολιστεί, ενώ το υπόλοιπο κατακρατείται από τους ιστούς, μεταβολίζεται και απεκκρίνονται τα μεταβολικά παράγωγά του.

### 1.5.2.3 Παραγωγή της HCG στον πλακούντα και στην υπόφυση

Στη μία πλευρά βλαστοκύστης συγκεντρώνονται σε συμπαγή μάζα τα κύτταρα της εμβρυοβλάστης και αποτελούν τον εμβρυϊκό πόλο, ενώ τα κύτταρα της τροφοβλάστης σχηματίζουν το τοίχωμα της βλαστοκύστης. Τη 2η εβδομάδα γίνεται πλήρης εμφύτευση της βλαστοκύστης και εμφάνιση διείσδυσης τροφοβλαστικού ιστού στο ενδομήτριο. Η τροφοβλάστη αποτελείται από την κυτταροτροφοβλάστη και την συγκυτιοτροφοβλάστη. Η κυτταροτροφοβλάστη είναι η πρώιμη μορφή και μία ομάδα κυττάρων της διαφοροποιείται για την περαιτέρω διήθηση στους μητρικούς ιστούς (εξωλάχνια κυτταροτροφοβλάστη), ενώ η υπόλοιπη αποτελεί την κυτταροτροφοβλάστη που περιβάλλει τις λάχνες και η οποία διαφοροποιείται με απώλεια των κυτταρικών μεμβρανών σε συγκυτιοτροβλάστη.

Η υπεργλυκοζυλιωμένη HCG παράγεται από την εξωλάχνια κυτταροτροφοβλάστη και θεωρείται ο κύριος παράγων που ρυθμίζει την διείσδυση της τροφοβλάστης σε βάθος και φαίνεται ότι δρα τοπικά ως αυτοκρινής παράγοντας εμποδίζοντας ίσως την απόπτωση της κυτταροτροφοβλάστης, αν και δεν έχει εντοπιστεί υποδοχέας της. Η κυτταροτροφοβλάστη που περιβάλλει τις λάχνες διαφοροποιείται σε συγκυτιοτροφοβλάστη η οποία είναι αυτή που παράγει την κανονική HCG. Η HCG επιδρά προάγοντας την περαιτέρω διαφοροποίηση σε συγκυτιοτροφοβλάστη, αλλά εμπλέκεται επίσης και σε πολλά άλλα στάδια της πλακουντοποίησης γιατί έχουν βρεθεί υποδοχείς της στις σπειροειδείς αρτηρίες του μυομητρίου και του φθαρού και στους εμβρυϊκούς υμένες. Φαίνεται ότι προκαλεί διαστολή των σπειροειδών αρτηριολίων και ότι προωθεί την αγγειογένεση. Επίσης έχει βρεθεί ότι αυξάνει την

μεταλοπρωτεΐνάση-9 και να διεγείρει τον αποικισμό της τροφοβλάστης μέσω του αυξητικού παράγοντα II προσομοιάζοντας με την ινσουλίνη (insulin-like growth factor II, IGF-II).



Εικόνα 26: Διαφοροποίηση τροφολαστικών κυττάρων και HCG (τροποποιημένη). (Cole 2009a)

Σύμφωνα με τα ανωτέρω η υπεργλυκοζυλιωμένη HCG, ως προϊόν της λιγότερο διαφοροποιημένης τροφοβλάστης, βρίσκεται σε μεγαλύτερη αναλογία (89% της HCG στον ορό) τις πρώτες ημέρες μετά την εμφύτευση και πέφτει στο 21% την 6<sup>η</sup> εβδομάδα και στο <1,5% το 2<sup>ο</sup> και 3<sup>ο</sup> τρίμηνο. Σε νεοπλασίες του όρχεως και στο χοριοκαρκίνωμα όπου τα κύτταρα είναι σχετικά λιγότερο διαφοροποιημένα βρίσκεται σε υψηλότερα ποσοστά. Ομοίως, η υπεργλυκοζυλιωμένη ελεύθερη β άλυσος (HCG-Hβ) βρίσκεται σε αυξημένα ποσοστά σε όλες σχεδόν τις νεοπλασίες. Η αύξησή της είναι αυτή που συμβάλλει στην χρήση της HCG στην προγεννητική διάγνωση του συνδρόμου Down γιατί σε αυτή τη χρωματοσωματική ανωμαλία διαταράσσεται η ωρίμανση της κυτταροτροφολαστικής και αθροίζονται τα προϊόντα πρόδρομων μορφών της. Η παρουσία της συμβάλλει στη διαφορική διάγνωση του PSTT, από τις

άλλες μορφές τροφοβλαστικής νεοπλασίας. Αντίθετα, η HCG είναι το κύριο μόριο που ανιχνεύεται στη φυσιολογική εγκυμοσύνη, αλλά και σε περιπτώσεις αποβολής, έκτοπης κύησης και υδατιδώδους μύλης. Το ιδανικό αντιδραστήριο για τον υπολογισμό της HCG θα πρέπει να ελέγχει όλα αυτά τα μόρια που την αποτελούν.

Η HCG φαίνεται ότι μπορεί να παράγεται και από την υπόφυση κατά τη διάρκεια της αιχμής της LH, όπως και από γυναίκες στην εμμηνόπαυση χωρίς κακοήθη νεοπλάσματα. Οι Cole & Gutierrez ανίχνευσαν HCG στο 84% από 405 φυσιολογικούς κύκλους και βρήκαν ότι η έκκριση της συμπίπτει με την αιχμή της LH και οι τιμές τους μοιάζουν. Πιθανόν να είναι υποπροϊόν της LH από την δράση της GnRH ή να χρησιμεύει στο να ενισχύει την δράση της LH στην πρόκληση ωοθυλακιωρρηξίας και στην παραγωγή προγεστερόνης από το ωχρό σώμα γιατί έχει μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής. Η εμπειρία της USA HCG Reference Service από περιπτώσεις με και χωρίς ωοθηκεκτομή που είχαν χαμηλά επίπεδα HCG στην εμμηνόπαυση, χωρίς κλινικά και ακτινολογικά ευρήματα κακοήθειας, δείχνει ότι μπορεί να ανιχνεύεται φυσιολογικά μετά την απουσία της αρνητικής παλίνδρομης αλληλορρύθμισης από τα ωοθηκικά οιστρογόνα.



# ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

---



## 2.1 ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της μελέτης αυτής είναι η διερεύνηση της πιθανής χρήσης του βιοχημικού δείκτη  $\beta$  hcg και του αποτελέσματος της διακολπικής μέτρησης του μήκους τραχήλου, ως δεικτών ανίχνευσης κήσεων υψηλού κινδύνου για πρόωρο τοκετό. Όσον αφορά την  $\beta$  hcg πρόκειται για βιοχημικό δείκτη που χρησιμοποιείται για την ανίχνευση κήσεων υψηλού κινδύνου, για χρωμοσωμικές ανωμαλίες του εμβρύου. Η μέτρηση του μήκους τραχήλου διακολπικά έχει καθιερωθεί πλέον ως δείκτης πρόβλεψης πρόωρου τοκετού και θα γίνει προσπάθεια επιβεβαίωσης του δείκτη αυτού.

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του τακτικού προγεννητικού πληθυσμιακού ελέγχου (screening test) πρώτου τριμήνου για την πρόληψη χρωμοσωμικών ανωμαλιών του εμβρύου με υπερηχογραφικούς δείκτες. Από τις γυναίκες, που συμμετείχαν στην παραπάνω μελέτη, ζητήθηκε δείγμα αίματος κατά την ημέρα της εξέτασης για να μετρηθούν τα επίπεδα των  $\beta$ -HCG και PAPP-A.

## 2.2 ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

### 2.2.1 Πληθυσμός της μελέτης

Στην μελέτη συμμετείχαν 548 γυναίκες, οι οποίες προσήλθαν για προγραμματισμένο πληθυσμιακό προγεννητικό έλεγχο (screening) 1<sup>ου</sup> τριμήνου (11-13 εβδομάδες κύησης) για την εκτίμηση του κινδύνου χρωμοσωμικών ανωμαλιών του εμβρύου και τον έλεγχο δομικών ανωμαλιών. Περιελήφθησαν μόνο έγκυες με μονήρεις κήσεις που κατέληξαν σε τοκετό φαινοτυπικά φυσιολογικού ή θνησιγενούς νεογνού μετά τις 24 εβδομάδες κύησης, στο χρονικό διάστημα από 4<sup>ος</sup>/2016 έως 1<sup>ος</sup>/2017.

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στο τμήμα Εμβρυομητρικής Ιατρικής, Γ' Γυναικολογική – Μαιευτική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, ΓΠΝ «Αττικών» από τον Ιούλιο του 2015 έως τον Αύγουστο του 2016. Στο πλαίσιο της επίσκεψης αυτής δημιουργήθηκε ιατρικό/μαιευτικό/γυναικολογικό ιστορικό για κάθε έγκυο. Το βάρος της εγκύου και το ύψος χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό του Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI – Body Mass Index) σε χιλιόγραμμα ανά τετραγωνικό μέτρο σύμφωνα με τον τύπο  $BMI = \text{Βάρος (σε κιλά)} / [\text{Ύψος (σε μέτρα)}]^2$ .

Σε όλες τις εγκύους που συμμετείχαν στη μελέτη είχε προηγηθεί υπολογισμός της ηλικίας κύησης και της ημερομηνίας τοκετού με βάση τις μετρήσεις του υπερηχογραφήματος της αυχενικής διαφάνειας. Ο υπολογισμός αυτός βασίστηκε στη μέτρηση του κεφαλουραίου μήκους του εμβρύου (CRL – crown-rump length). Επίσης μετρήθηκε και η αντίσταση ροής αίματος (δείκτης παλμικότητας – PI) των μητριάων αρτηριών.

### **2.2.2 Συλλογή δειγμάτων**

Από κάθε γυναίκα ελήφθη περιφερικό αίμα περίπου 10cc. Τα δείγματα μεταφέρθηκαν άμεσα στο εργαστήριο Μοριακής Βιολογίας της Γ' Μαιευτικής Κλινικής και φυγοκεντρήθηκαν στις 2500rpm για 10 min. Απομονώθηκε ο υπερκείμενος ορός και μεταφέρθηκε σε καθαρό σωληνάριο τύπου Eppendorf. Ένα μέρος του ορού χρησιμοποιήθηκε για τον ποσοτικό προσδιορισμό της πρωτεΐνης PAPP-A και ένα μέρος για τη μέτρηση των επιπέδων της β-HCG στον ορό της μητέρας. Οι γυναίκες στην συνέχεια υπεβλήθηκαν σε υπερηχογράφημα για την μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας στην διάρκεια του οποίου μετρήθηκε ενδοκολπικά το μήκος τραχήλου. Τα δημογραφικά και υπερηχογραφικά στοιχεία των εγκύων που συμμετείχαν στη μελέτη καθώς και οι τιμές των μετρήσεων των PAPP-A και β-HCG καταγράφηκαν σε



ηλεκτρονικό υπολογιστή εξοπλισμένο με ειδικό λογισμικό ταξινόμησης και αξιολόγησης (Astraia Software GMBH).

### **2.2.3 Συλλογή στοιχείων που αφορούν στην έκβαση της κύησης**

Μετά τον τοκετό συγκεντρώθηκαν τα στοιχεία που αφορούν την έκβαση της κύησης από τα αρχεία του νοσοκομείου ή από τις ίδιες τις γυναίκες μετά από τηλεφωνική επικοινωνία. Πιο συγκεκριμένα, ζητήθηκαν ή συλλέχθηκαν πληροφορίες σχετικά με την ηλικία κύησης κατά την έναρξη τοκετού, την ημερομηνία τοκετού, τον τρόπο τοκετού (φυσιολογικός τοκετός ή καισαρική τομή), την εμφάνιση ή όχι επιπλοκών όπως προεκλαμψία, IUGR και σακχαρώδη διαβήτη κύησης, το βάρος και το φύλο του νεογνού καθώς και την πιθανή νοσηλεία του σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Νεογνών.

Ως κύσεις που κατέληξαν σε πρόωρο τοκετό θεωρήθηκαν οι κύσεις που ολοκληρώθηκαν πριν την 37<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης (σύμφωνα με τον WHO) με αυτόματη έναρξη.

Η πραγματοποίηση της μελέτης έχει εγκριθεί από την Επιστημονική Επιτροπή και την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του ΠΓΝ «Αττικών» και είναι σύμφωνη με την τελευταία αναθεώρηση της Διακήρυξης του Helsinki. Πριν από κάθε αιμοληψία εξηγήθηκε αναλυτικά σε όλες τις έγκυες ο σκοπός της μελέτης, έδωσαν τη συγκατάθεσή τους και υπέγραψαν τα απαραίτητα έντυπα. Στον παρακάτω πίνακα απεικονίζονται οι πληροφορίες που συγκεντρώθηκαν και αφορούν στην έκβαση της κύησης.

<b>Ημερομηνία τοκετού</b>
<b>Αποκόλληση πλακούντα</b>
<b>Εβδομάδες κύησης</b>
<b>Φύλο νεογνού</b>
<b>Τρόπος τοκετού</b>
<b>Τρόπος έναρξης τοκετού</b>
<b>Βάρος νεογνού</b>
<b>Διάρκεια τοκετού</b>
<b>Εμφάνιση προεκλαμψίας</b>
<b>ΣΔ κύησης</b>
<b>Νοσηλεία στη MENN</b>

#### 2.2.4 Στατιστική ανάλυση

Στο screening με τη χρησιμοποίηση των μητρικών βιοχημικών δεικτών στον ορό, η μετρούμενη συγκέντρωση των δεικτών έχει μετατραπεί σε MoM ανεπίπλεκτων κυήσεων στην ίδια ηλικία κύησης. Αυτό γίνεται λόγω του ότι τα επίπεδα δεικτών ποικίλλουν με την ηλικία κύησης. Τα πολλαπλάσια του διαμέσου (Multiple of the median – MoM) συνιστούν τιμή συγκέντρωσης που δείχνει πόσο παρεκκλίνει ένα αποτέλεσμα από τον μέσο όρο. Συγκεκριμένα, χαρακτηρίζονται ως η αναλογία μιας τυχαίας συγκέντρωσης κάποιας ουσίας σε σχέση με τη μέση συγκέντρωση αυτής σε έναν πληθυσμό ο οποίος βρίσκεται στην ίδια ηλικία κύησης. Αυτό προκύπτει από την χρησιμοποίηση του παρακάτω τύπου :  $Mom (Patient) = Result (Patient) / Median (Patient Population)$ . Η χρησιμοποίηση των MoMs, από ότι των απολύτων τιμών, επιτρέπει τα αποτελέσματα από διαφορετικά εργαστήρια να ερμηνεύονται με συνεπή και όμοιο τρόπο. Στις ευπλοειδικές κυήσεις, η προσαρμοσμένη μέση τιμή τόσο για τη β-hCG όσο και για το PAPP-A είναι 1,0 MoM σε όλες τις κυήσεις.

Καθορίστηκαν για κάθε παράμετρο που μελετήθηκε η μέση τιμή, η τυπική απόκλιση (standard deviation - SD) και οι διάμεσες τιμές με εύρος κατανομής τιμών (ελάχιστη τιμή, μέγιστη τιμή). Για τις συνεχείς μεταβλητές παρουσιάστηκαν τα βασικά μέτρα

θέσης και διασποράς (μέση τιμή, διάμεσος, τυπική απόκλιση (SD), ελάχιστη τιμή (min), μέγιστη τιμή (max), 1ο και 3ο τεταρτημόριο (q25, q75)), ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάστηκαν με πίνακα συχνοτήτων. Οι κατανομές των συνεχών μεταβλητών παρουσιάστηκαν και γραφικά με χρήση θηκογραμμάτων (boxplots).

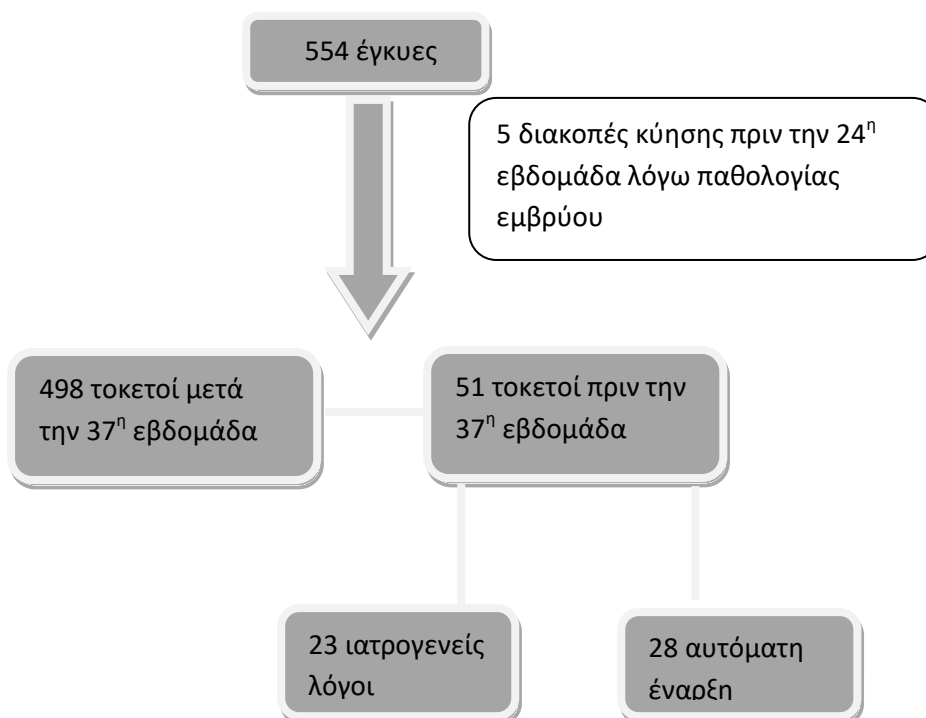
Για τον έλεγχο διαφοράς μιας συνεχούς μεταβλητής στα επίπεδα μιας κατηγορικής χρησιμοποιήθηκε το Mann-Whitney U test, ενώ για τον έλεγχο συσχετίσεων μεταξύ δυο κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε το chi-square test.

Ως επίπεδο σημαντικότητας για όλους τους ελέγχους ορίστηκε το  $\alpha=5\%$ . Η στατιστική επεξεργασία όλων των αποτελεσμάτων έγινε με το στατιστικό λογισμικό SAS University edition, ενώ τα γραφήματα πραγματοποιήθηκαν στην R.

Οι γραφικές απεικονίσεις της σχέσης μεταξύ ηλικίας κύησης και επιπέδων  $\beta$ -hCG ,μήκους τραχήλου και οι επιδράσεις της ηλικίας, του βάρους, του ύψους και των άλλων χαρακτηριστικών της μητέρας συσχετίστηκαν με τα MoMs  $\beta$ -hCG ώστε να παραχθεί το τελικό μοντέλο. Η στατιστική επεξεργασία όλων των αποτελεσμάτων έγινε με το στατιστικό λογισμικό SAS University edition και τα γραφήματα με R.

### 2.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην μελέτη συμμετείχαν 554 γυναίκες. Αποκλείστηκαν αρχικά 5 διακοπές κύησης πριν την 24η εβδομάδα κύησης. Το σύνολο των πρόωρων τοκετών (πριν τις 37 εβδομάδες κύησης) ήταν 51. Από αυτές αποκλείστηκαν οι έγκυες που γέννησαν πρόωρα λόγω ιατρογενών λόγων από την μητέρα ή το έμβρυο, σύνολο 23 γυναίκες. Τελικά 28 γυναίκες γέννησαν πρόωρα με αυτόματη έναρξη τοκετού ενώ το σύνολο των τοκετών μετά την 37<sup>η</sup> εβδομάδα ήταν 498.



Τα ατομικά χαρακτηριστικά και τα κλινικά στοιχεία των εγκύων που έλαβαν μέρος στην μελέτη παρουσιάζονται στον πίνακα.

Ατομικά χαρακτηριστικά και υπερηχογραφικά και βιοχημικά ευρήματα των γυναικών που συμμετείχαν στη μελέτη (n=502)	
	Μέσος Όρος, (εύρος τιμών)
Ηλικία (έτη)	33 (17-45)
Βάρος (Kg)	68.14 (43-147)
Ύψος (cm)	164,66 (149-183)
Μέση Αρτηριακή Πίεση (mmHg)	88.1 (55.6- 119.25)
Κάπνισμα (n%), Διακοπή (n%)	79 (15.7%) , 77 (15.3%)
B-HCG MoMs	1.34 (0.21-8.82)
PAPP-A MoMs	1.15 (0.16-6.9)
CRL	62.24
Τρόπος Τοκετού (n%) (κολπικός/καισαρική τομή/εμβρυολκία)	222 (44%) / 268 (53.3%) /12 (2.3%)
Βάρος Γέννησης Νεογνού (γρ)	3140 (920-4500)
Ηλικία τοκετού (weeks)	38.28 (28-42)

Στο σύνολο του δείγματος παρατηρήθηκαν 28 πρόωροι τοκετοί με αυτόματη έναρξη (5.3%; 28/526). Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται τα βασικά μέτρα θέσης και διασποράς για τις παραμέτρους β-hCG (MoM) και μήκος τραχήλου (mm) στο σύνολο του δείγματος και ανά ομάδα τοκετού. Παρατηρούμε ότι δεν φαίνεται να υπάρχει διαφορά στις δύο ομάδες σε καμία από τις δύο παραμέτρους. Στην ομάδα πρόωρου τοκετού με αυτόματη έναρξη τα επίπεδα της β-hCG ήταν χαμηλότερα (Median=0.9 ,

IQR= 0.7-1.4 έναντι Median=1.1, IQR=0.8-1.7), αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικώς σημαντική ( $p=0.119$ ). Αναφορικά με το μήκος τραχήλου η διάμεση τιμή ήταν ίδια και στις δύο ομάδες (Median=32,  $p=0.95$ ). Στα Διαγράμματα 1 και 2 παρουσιάζονται οι κατανομές της  $\beta$ -hCG και του μήκους τραχήλου στις δυο ομάδες, αντίστοιχα.

**Πίνακας 1.** Τιμές β-hCG (MoM) και μήκος τραχήλου (mm) στο σύνολο του δείγματος και ανά ομάδα τοκετού.

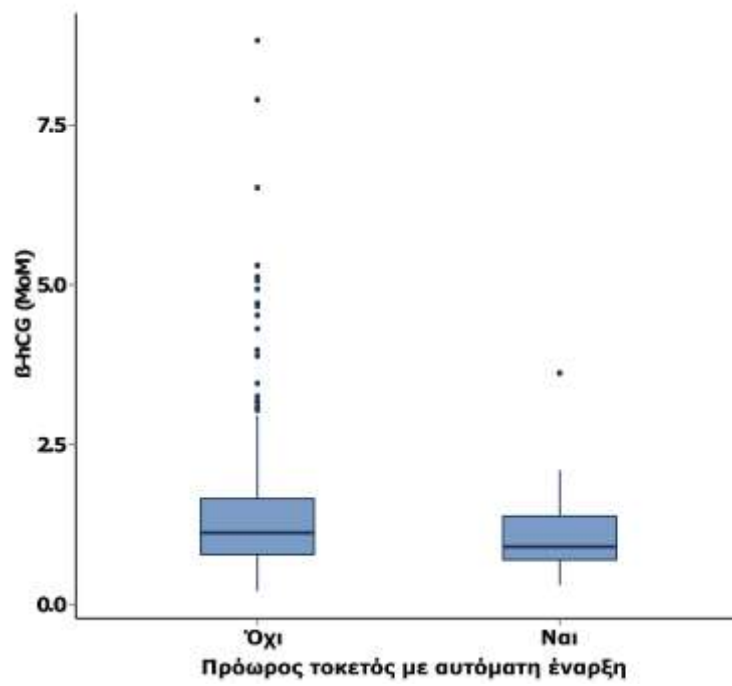
		Πρόωρος τοκετός με αυτόματη έναρξη		
	Σύνολο (N=526)	Όχι (N=498)	Ναι (N=28)	p-value*
<b>β-hCG (MoM)</b>				
n <sub>pt</sub>	526	498	28	0.119
Mean (SD)	1.3 (0.9)	1.4 (1.0)	1.1 (0.7)	
Median	1.1	1.1	0.9	
Q25-Q75	0.8-1.6	0.8-1.7	0.7-1.4	
Min-Max	0.2-8.8	0.2-8.8	0.3-3.6	
<b>Μήκος τραχήλου (mm)</b>				
n <sub>pt</sub>	492	464	28	0.95
Mean (SD)	31.9 (4.6)	32.0 (4.6)	31.4 (5.4)	
Median	32	32	32	
Q25-Q75	29.0-35.0	29.0-35.0	30.0-34.0	
Min-Max	17.0-45.0	17.0-45.0	18.0-42.0	

\*Wilcoxon rank-sum

test

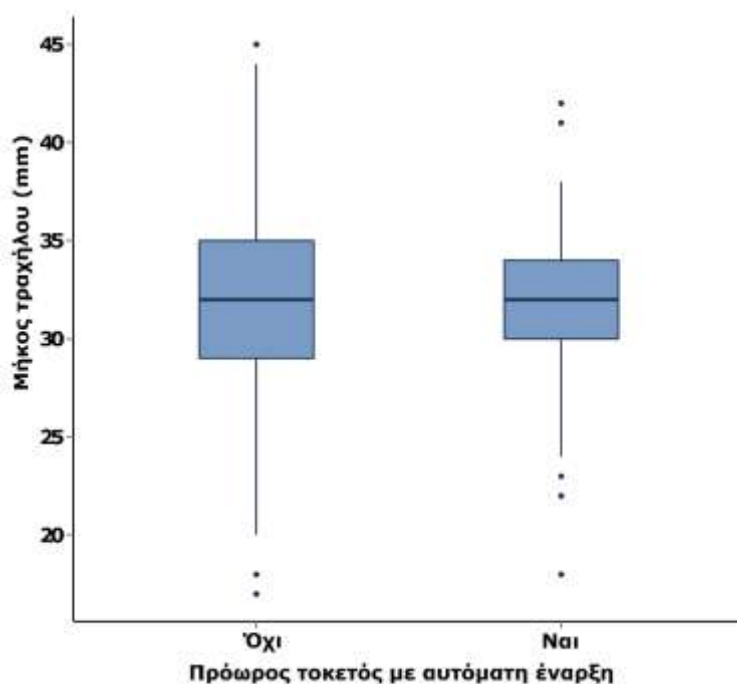
---

**Διάγραμμα 1.** Κατανομή της β-hCG (MoM) στις δύο ομάδες τοκετού





**Διάγραμμα 2.** Κατανομή του μήκους τραχήλου (mm) στις δυο ομάδες τοκετού.



Στον Πίνακα 2 παρουσιάζεται η συσχέτιση μεταξύ της ομάδας τοκετού και των επιπέδων της β-hCG (χαμηλή, φυσιολογική, υψηλή). Παρατηρούμε ότι στην ομάδα πρόωρου τοκετού μόνο το 7.1% του δείγματος έχει β-hCG>2 έναντι 15.7% στην άλλη ομάδα, χωρίς όμως να παρατηρείται στατιστικώς σημαντική διαφορά (p=0.438).

**Πίνακας 2.** Συσχέτιση των επιπέδων της β-hCG με την ομάδα τοκετού

	Σύνολο (N=526)	Πρόωρος τοκετός με αυτόματη έναρξη		p-value*
		Όχι (N=498)	Ναι (N=28)	
<b>β-hCG (MoM)</b>				
Χαμηλή (<0.5)	42 (8.0%)	39 (7.8%)	3 (10.7%)	0.438
Φυσιολογική (0.5-2)	404 (76.8%)	381 (76.5%)	23 (82.1%)	
Υψηλή (>2)	80 (15.2%)	78 (15.7%)	2 (7.1%)	

\*Chi-square test

## 2.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο πρόωρος τοκετός παραμένει έναν ανεπίλυτο πρόβλημα της σύγχρονης μαιευτικής στις ανεπτυγμένες χώρες, και ένα από τα βασικότερα αίτια νεογνικής νοσηρότητας στις αναπτυσσόμενες χώρες.

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας δεν κατάφεραν να συσχετίσουν την τιμή της βhcg ως δείκτη για την πρόβλεψη πιθανότητας πρόωρου τοκετού. Επίσης δεν φάνηκε να ισχυροποιείται ούτε η μέτρηση του μήκους τραχήλου ως δείκτη πρόβλεψης πρόωρου τοκετού αν και είναι μάλλον ο πιο ισχυρός προγνωστικός παράγοντας για επικείμενη έναρξη πρόωρου τοκετού. Τα αποτελέσματα από την μελέτη μας αυτή δείχνουν ότι η μέτρηση του τραχήλου της μήτρας στις 11-14 εβδομάδες της κύησης δεν έχει προβλεπτική ικανότητα για την πρόγνωση του πρόωρου τοκετού.



## 2.5 ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της εργασίας αυτής ήταν να καθορίσουμε αν η τιμή της βhcg και το μήκος τραχήλου στο διάστημα στο οποίο πραγματοποιείται το υπερηχογράφημα α' τριμήνου για τον υπολογισμό των πιθανοτήτων για χρωμοσωμικές ανωμαλίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες πρόβλεψης πρόωρου τοκετού.

Στην μελέτη συμμετείχαν 554 γυναίκες, οι οποίες προσήλθαν για προγραμματισμένο πληθυσμιακό προγεννητικό έλεγχο (screening) 1<sup>ου</sup> τριμήνου (11-13 εβδομάδες κύησης) για την εκτίμηση του κινδύνου χρωμοσωμικών ανωμαλιών του εμβρύου και τον έλεγχο δομικών ανωμαλιών στο τμήμα Εμβρυομητρικής Ιατρικής, Γ' Γυναικολογική – Μαιευτική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, ΓΠΝ «Αττικών» από τον Ιούλιο του 2015 έως τον Αύγουστο του 2016.

Η στατιστική ανάλυση των στοιχείων δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των γυναικών που γέννησαν πρόωρα και των γυναικών που γέννησαν τελειόμηνα νεογνά.

## 2.6 ABSTRACT

The objective was to investigate if the measurement of the cervical length at the 11-13rd week of gestation and the βhcg in the maternal serum are predictive of preterm delivery.

Maternal serum samples were collected from 554 women as part of the 11-13 weeks' screening program to determine the risk of fetal chromosomal abnormalities as well as they underwent through transvaginal ultrasound cervical length measurement.

Neither of the them appeared to have predictive value for preterm delivery.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1

### Έντυπο Συγκατάθεσης

Έντυπο Συγκατάθεσης Ασθενούς για συμμετοχή στη μελέτη με τίτλο

**«Χρησιμοποίηση των πρωτεϊνών PAPP-A και β-HCG για την ανίχνευση κυήσεων υψηλού κινδύνου για Προεκλαμψία / IUGR το πρώτο τρίμηνο»**

*Συγκατάθεση για τη λήψη και αποθήκευση δείγματος αίματος*

Δια του παρόντος δηλώνω ότι είμαι ικανοποιημένη με τις πληροφορίες που έχω λάβει, ότι έχω ενημερωθεί σχετικά με τις διαδικασίες που πρόκειται να υποβληθώ για την πραγματοποίηση λήψης αίματος, ότι κατανόησα ότι το δείγμα που θα ληφθεί θα χρησιμοποιηθεί για τη μέτρηση των επιπέδων των πρωτεϊνών PAPP-A και β-hCG, στο περιφερικό αίμα και τυχόν πλεονάζον θα φυλαχθεί στη Γ' Μ/Γ κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «Αττικό» 5 χρόνια, για τη μελλοντική μελέτη επιπλοκών της κύησης. Ενημερώθηκα ότι έχω το δικαίωμα να ζητήσω την καταστροφή του δείγματός μου οποιαδήποτε στιγμή το επιθυμώ. Δηλώνω ότι είχα τη δυνατότητα να κάνω τις ερωτήσεις που κρίνω κατάλληλες και ότι έχω λάβει επαρκείς απαντήσεις σε αυτές τις ερωτήσεις, καθώς και ότι κατανοώ το πεδίο εφαρμογής της διαδικασίας και επομένως,

ΠΑΡΕΧΩ ΕΛΕΥΘΕΡΑ ΚΑΙ ΕΘΕΛΟΝΤΙΚΑ ΤΗ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗ ΜΟΥ ΓΙΑ ΤΗ ΛΗΨΗ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΑΙΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥΣ ΣΤΗΝ ΜΕΛΕΤΗ ΜΕ ΤΙΤΛΟ «Χρησιμοποίηση των πρωτεϊνών PAPP-A και β-HCG για την ανίχνευση κυήσεων υψηλού κινδύνου για Προεκλαμψία / IUGR το πρώτο τρίμηνο»

ΚΑΘΩΣ ΕΠΙΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ ΑΥΤΟΥ ΥΠΟ ΤΙΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΠΕΡΙΓΡΑΦΕΙ ΠΑΡΑΠΑΝΩ.

Η συγκατάθεσή μου δεν αποδεσμεύει τους ερευνητές κατ' οιονδήποτε τρόπο από τις ευθύνες τους και διατηρώ τα δικαιώματά μου όπως αυτά εγγυώνται από τον νόμο. Γνωρίζω ότι μπορώ να άρω τη συγκατάθεσή μου οποιαδήποτε στιγμή και για οποιονδήποτε λόγο. Αυτό δεν θα μεταβάλλει τη σχέση μου με τους ιατρούς της κλινικής και τα δικαιώματά μου θα διατηρηθούν.

Ον/μο ασθενούς \_\_\_\_\_ Υπογραφή ασθενούς \_\_\_\_\_ Ημ/νία \_\_\_\_\_

Ον/μο Ερευνητή \_\_\_\_\_ Υπογραφή Ερευνητή \_\_\_\_\_ Ημ/νία \_\_\_\_\_

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2

### Έντυπο Ενημέρωσης

Φυλλάδιο Ενημέρωσης Ασθενή για συμμετοχή στη μελέτη με τίτλο

**«Χρησιμοποίηση των πρωτεϊνών PAPP-A και β-HCG για την ανίχνευση κυήσεων υψηλού κινδύνου για Προεκλαμψία / IUGR το πρώτο τρίμηνο»**

Σας έχει γίνει πρόταση να συμμετέχετε σε ερευνητική μελέτη με τίτλο «Χρησιμοποίηση των πρωτεϊνών PAPP-A και β-HCG για την ανίχνευση κυήσεων υψηλού κινδύνου για Προεκλαμψία / IUGR το πρώτο τρίμηνο». Πριν αποφασίσετε αν θέλετε να συμμετέχετε σε αυτήν, είναι σημαντικό να κατανοήσετε τους λόγους για τους οποίους πραγματοποιείται και τι περιλαμβάνει. Παρακαλώ πολύ να αφιερώσετε λίγα λεπτά από το χρόνο σας για να διαβάσετε προσεκτικά τις πληροφορίες που παρατίθενται και να συζητήσετε τις συγγενείς και φίλους, ακόμα και με τον θεράποντα ιατρό, αν θέλετε. Σε περίπτωση που έχετε οποιαδήποτε ερώτηση ακόμη εάν χρειάζεστε περισσότερες πληροφορίες, παρακαλώ μη διστάσετε να επικοινωνήσετε μαζί μας.

Ποιος είναι ο σκοπός της μελέτης:

Ο πλακούντας είναι υπεύθυνος να παρέχει τροφή και οξυγόνο στο έμβρυο. Όταν υπάρχει πρόβλημα με τη λειτουργία του πλακούντα, το έμβρυο δεν αναπτύσσεται ικανοποιητικά και η μητέρα αναπτύσσει υψηλή αρτηριακή πίεση, μια κατάσταση που ονομάζεται προεκλαμψία). Οι διαταραχές στον πλακούντα επηρεάζουν περίπου 10% του συνόλου των κυήσεων. Οι επιπτώσεις είναι μπορεί να είναι μικρής σημασίας, αλλά περιστασιακά μπορεί να είναι σοβαρές τόσο για τη μητέρα, όσο και για το έμβρυο.

Η ροή του αίματος στις μητριαίες αρτηρίες (αιμοφόρα αγγεία που παρέχουν αίμα στον πλακούντα), η αρτηριακή σας πίεση και η μέτρηση ορισμένων πρωτεϊνών -που παράγονται

από τον πλακούντα- στο αίμα σας είναι σημαντικές στο να καθορίσουν κατά πόσο βρίσκεστε σε αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσετε προεκλαμψία ή άλλα προβλήματα στην ανάπτυξη του εμβρύου.

Ο στόχος μας είναι να προσπαθήσουμε να αναγνωρίσουμε τις γυναίκες που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν προεκλαμψία νωρίς στην κύηση.

Γιατί επιλέχθηκα εγώ;

Όλες οι γυναίκες με μονήρεις κυήσεις που προσέρχονται στο πλαίσιο του προγεννητικού πληθυσμιακού ελέγχου (screening) 1ου τριμήνου για τη πρόληψη χρωμοσωμικών ανωμαλιών του εμβρύου με υπερηχογραφικούς και βιοχημικούς δείκτες προσκαλούνται να λάβουν μέρος στη μελέτη.

Πρέπει να λάβω μέρος στη μελέτη;

Εξαρτάται από εσάς αν θα πάρετε μέρος στη μελέτη ή όχι. Αν αποφασίσετε να συμμετέχετε, θα σας δοθεί αυτό το ενημερωτικό φυλλάδιο και θα σας ζητηθεί να υπογράψετε ένα έντυπο συγκατάθεσης. Σε περίπτωση που αποφασίσετε να λάβετε μέρος σε αυτήν τη μελέτη, και πάλι είστε ελεύθερη να αποσυρθείτε οποιαδήποτε στιγμή θελήσετε, χωρίς να δώσετε εξηγήσεις. Η απόφασή σας δε θα επηρεάσει την ιατρική φροντίδα που θα λάβετε.

Τι θα συμβεί σε εμένα, αν λάβω μέρος στη μελέτη;

Κατά τη διάρκεια της επίσκεψής σας, στην 11η – 13η εβδομάδα της κύησης, θα μετρήσουμε το σωματικό βάρος και το ύψος σας και την αρτηριακή σας πίεση, ενώ παράλληλα θα εκτιμήσουμε τη ροή του αίματος στη μήτρα και τον πλακούντα, με υπερηχογράφημα Doppler. Τα αποτελέσματα των υπερηχογραφικών και βιοχημικών δεικτών θα και θα προσδιοριστεί ο κίνδυνος να εμφανίσετε προεκλαμψία.



Από το αίμα που θα ληφθεί, ένα μέρος θα χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη χρωμοσωμικών ανωμαλιών μέσω της πρωτεΐνης PAPP-A και ένα μέρος για την ανάλυση της τιμής της β-hCG που αποτελεί μέρος της μελέτης. Σε περίπτωση που είναι εφικτή η διατήρηση μικρής ποσότητας από το αίμα σας, αυτό θα φυλαχθεί για περαιτέρω μελέτη, όπως μέτρηση παραγόντων που μπορεί να εμπλέκονται σε επιπλοκές της κύησης, στο μέλλον. Το δείγμα αίματος θα φυλαχθεί για 5 χρόνια. Θα έχετε το δικαίωμα να ζητήσετε την καταστροφή του δείγματος οποιαδήποτε στιγμή το επιθυμείτε.

Τα μέλη της ερευνητικής ομάδας, σύμφωνα με τη διεθνή πρακτική, θα σας επανελέγξουν στις 20-24 και/ή στις 30-37 εβδομάδες κύησης και ο έλεγχος αυτός θα περιλαμβάνει υπερηχογραφικό έλεγχο ανάπτυξης, μέτρηση ροής των μητριάων αγγείων και μέτρηση αρτηριακής πίεσης. Οι επισκέψεις θα διαρκούν περίπου 40 λεπτά.

*Τι πρέπει να κάνω εγώ;*

Δεν υπάρχουν περιορισμοί σχετικά με το τι πρέπει ή δεν πρέπει να κάνετε.

*Η φύλαξη των αρχείων μου θα είναι εμπιστευτική;*

Όλες οι πληροφορίες που συλλέγονται για εσάς κατά τη διάρκεια της μελέτης φυλάσσονται αυστηρώς εμπιστευτικά. Σε οποιαδήποτε πληροφορία εξέρχεται του νοσοκομείου μας, θα σβήνεται το όνομά σας και η διεύθυνσή σας, ώστε να μην αποκαλύπτεστε.

*Τι θα συμβεί με τα αποτελέσματα της μελέτης;*

Μόλις ολοκληρωθεί η μελέτη τα αποτελέσματα θα δημοσιευθούν σε ιατρικό περιοδικό και θα χρησιμοποιηθούν για την εκπόνηση μεταπτυχιακής εργασίας. Τα στοιχεία σας δεν θα αποκαλυφθούν σε οποιαδήποτε αναφορά ή δημοσίευση. Εφόσον το επιθυμείτε μπορείτε να ενημερωθείτε για τα αποτελέσματα της μελέτης καθώς και για την ομάδα μελέτης στην οποία ανήκατε μετά το τέλος της ερευνητικής προσπάθειας.

### Ποιος έχει ελέγξει τη μελέτη;

Όλες οι έρευνες σε δημόσια Νοσοκομεία της Ελλάδας και του εξωτερικού ελέγχονται από ανεξάρτητη ομάδα ατόμων, που καλείται Επιτροπή Έρευνας και Βιοηθικής, η οποία καλείται να προστατέψει τα συμφέροντά σας. Η μελέτη αυτή έχει ελεγχθεί και έχει πάρει τις απαραίτητες εγκρίσεις από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου “Αττικών”, τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ) και την Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας της Ελλάδος.

### Έντυπο Συγκατάθεσης Ασθενούς

- Επιβεβαιώνω ότι διάβασα και κατάλαβα το ενημερωτικό φυλλάδιο ασθενούς για την παραπάνω μελέτη και ότι είχα την ευκαιρία να υποβάλλω ερωτήσεις οι οποίες απαντήθηκαν ικανοποιητικά.
- Καταλαβαίνω ότι η συμμετοχή μου είναι εθελοντική και ότι είμαι ελεύθερη να αποσυρθώ οποιαδήποτε στιγμή το θελήσω, χωρίς να δικαιολογήσω την απόφασή μου, χωρίς να επηρεασθεί η ιατρική φροντίδα που θα λάβω ή τα νομικά δικαιώματά μου.
- Συμφωνώ να συμμετάσχω στη μελέτη με τίτλο : «Χρησιμοποίηση των πρωτεϊνών PAPP-A και β-HCG για την ανίχνευση κυήσεων υψηλού κινδύνου για Προεκλαμψία / IUGR το πρώτο τρίμηνο»
- Καταλαβαίνω ότι σχετικά αποσπάσματα του ιατρικού μου φακέλου και δεδομένα που συλλέγονται κατά τη διάρκεια της μελέτης και σχετίζονται με αυτήν ενδέχεται να ελεγχθούν από εξουσιοδοτημένα πρόσωπα των ρυθμιστικών αρχών του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου “Αττικών”. Δίνω άδεια ώστε αυτά τα πρόσωπα να έχουν πρόσβαση στον ιατρικό μου φάκελο. Εφόσον απαιτηθεί, συναινώ στην επικοινωνία με τον θεράποντα ιατρό μου προκειμένου να συλλεχθούν δεδομένα σχετικά με την έκβαση της κύησής μου.

- Συμφωνώ να διατηρηθούν τα δεδομένα μου, ΑΝΩΝΥΜΑ, για περισσότερο από 10 έτη.
- Δίνω την άδειά μου ώστε να ενημερωθεί ο θεράπων ιατρός μου σχετικά με τη συμμετοχή μου στη μελέτη.

Ον/μο ασθενούς \_\_\_\_\_ Υπογραφή ασθενούς \_\_\_\_\_ Ημ/νία \_\_\_\_\_

Ον/μο Ερευνητή \_\_\_\_\_ Υπογραφή Ερευνητή \_\_\_\_\_ Ημ/νία \_\_\_\_\_

Ον/μο Μάρτυρα \_\_\_\_\_ Υπογραφή Μάρτυρα \_\_\_\_\_ Ημ/νία \_\_\_\_\_



## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ:

1. Schleußner E. The prevention, diagnosis and treatment of premature labor. *Dtsch Arztebl Int.* 110:227-35, 2013.
2. Pawelec M, Pałczyński B, Krzemieniewska J, Karmowski M, Koryś J, Łatkowski K, Karmowski A. Initiation of preterm labor. *Adv Clin Exp Med.* 22:283-8, 2013.
3. Galinsky R, Polglase GR, Hooper SB, Black MJ, Moss TJ. *J Pregnancy.* The consequences of chorioamnionitis: preterm birth and effects on development. 10.1155/2013/412831, 2013
4. Krishnan L, Nguyen T, McComb S. *J Reprod Immunol.* From mice to women: the conundrum of immunity to infection during pregnancy . 97:62-73, 2013.
5. Nieuwenhuijsen MJ, Dadvand P, Grellier J, Martinez D, Vrijheid M. Environmental risk factors of pregnancy outcomes: a summary of recent meta-analyses of epidemiological studies. *Environ Health.* 15;12:6, 2013.
6. Fogarasi-Grenczer A, Balázs P. The correlation between smoking, environmental tobacco smoke and preterm birth. *Orv Hetil.* 153:690-4, 2012.
7. Subramaniam A, Abramovici A, Andrews WW, Tita AT. Antimicrobials for preterm birth prevention: an overview. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 10:157-159, 2012.
8. Mahendroo M. Cervical remodeling in term and preterm birth: insights from an animal model. *Reproduction.* 143:429-38, 2012
9. Hubinont C, Debieve F. Prevention of preterm labour: 2011 update on tocolysis. *J Pregnancy.* 10.1155/2011/941057, 2011.

10. Agrawal V, Hirsch E Intrauterine infection and preterm labor. *Semin Fetal Neonatal Med.* 17(1):12-9, 2012.
11. Koh GY, Kim I, Kwak HJ, Yun MJ, Leem JC. Biomedical significance of endothelial cell specific growth factor, angiopoietin. *Exp Mol Med.* 34(1):1-11, 2002
12. Holmgren C, Esplin MS, Hamblin S, Molenda M, Simonsen S, Silver R. Evaluation of the use of anti-TNF-alpha in an LPS-induced murine model. *J Reprod Immunol*, 78(2):134-9, 2008.
13. Bizargity P, Del Rio R, Phillippe M, Teuscher C, Bonney EA. Resistance to Lipopolysaccharide-Induced Preterm Delivery Mediated by Regulatory T Cell Function in Mice. *Biol Reprod*, 80(5):874-81, 2009.
14. WHO, March of Dimes, Partnership for Maternal, Newborn & Child Health, Save the Children. Born too soon: the global action report on preterm birth, [www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/born\\_too\\_soon/en/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/born_too_soon/en/) (
15. Spong CY. Defining "term" pregnancy: recommendations from the Defining "Term" Pregnancy Workgroup. *JAMA* 2013; 309:2445.
16. The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No 579: Definition of Term Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122:1139.
17. WHO Statistical Information System (WHOSIS). Low birthweight newborns. [www.who.int/whosis/indicators/compendium/2008/2bwn/en/index.html](http://www.who.int/whosis/indicators/compendium/2008/2bwn/en/index.html) (Accessed on April 16, 2012).
18. Villar J, Papageorgiou AT, Knight HE, et al. The preterm birth syndrome: a prototype phenotypic classification. *AmJ Obstet Gynecol* 2012; 206:119.

19. Lawn JE, Gravett MG, Nunes TM, et al. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. *BMC Pregnancy Childbirth* 2010; 10 Suppl 1:S1.
20. Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CR. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet* 2012; 379:445. 91
21. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, et al. Births: Final data for 2011. *Natl Vital Stat Rep* 2013; 62.
22. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012; 379:2162.
23. Zakar T, Mesiano S. How does progesterone relax the uterus in pregnancy? *N Engl J Med* 2011; 364:972.
24. McMaster-Fay RA. Failure of physiologic transformation of the spiral arteries of the uteroplacental circulation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1837.
25. Romero R, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, Hassan SS. Placental bed disorders in preterm labor, preterm PROM, spontaneous abortion and abruptio placentae. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25:313.
26. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 371(9606):75-84, 2008.
27. Blencowe, Simon Cousens, Doris Chou, Mikkel Oestergaard, Lale Say, Ann-Beth Moller, Mary Kinney and Joy Lawn on behalf of the Born Too Soon Preterm Birth Action Group

- Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births Hannah
28. Berghella V, Tolosa JE, Kuhlman K, Weiner S, Bolognese RJ, Wapner RJ. Cervical Ultrasonography compared with manual examination as a predictor of preterm delivery, *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:723-730
29. Gomez R, Galasso M, Romero R, Mazor M, Sorokin Y, Goncalves L et al. Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:956-964
30. Andersen HF, Karimi A, Sakala EP, Kalugdan R. Prediction of cervical cerclage outcome by endovaginal ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1102-1106
31. To MS, Skentoy CA, Royston P, Yu CK, Nicolaidis KH. Prediction of patient-specific risk of early preterm delivery using maternal history and sonographic measurement of cervical length: a population-based prospective study, *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 362-3672
32. Cicero S, Skentou C, Souka A, To MS, Nicolaidis KH. Cervical length at 22-24 weeks of gestation: comparison of transvaginal and transperineal - translabial ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17:335 -340
33. Raungrongmorakot K, Tanmoun N, Ruangvutilert P, Boriboonhirunsarn D, Tontisirin P, Butsansee W. Correlation of uterine cervical length measurement from transabdominal, transperineal and transvaginal ultrasonography. *J Med Assoc Thai* 2004; 87:326-332160
34. Braithwaite JM, Economides DL. Acceptability of early transvaginal sonography in the elective assessment of the first trimester fetus *Ultrasound*



Obstet Gynecol 1997; 9:91-93

35. Rosati P, Guariglia L. Acceptability of early transvaginal or abdominal sonography in the first half of the pregnancy. Arch Gynecol Obstet 2000; 264: 80-
36. Yazici G, Yildiz A, Tiras MB, Arslan M, Kanik A, Oz U. Comparison of transperineal and transvaginal sonography in predicting preterm delivery. J Clin Ultrasound 2004; 32: 225-230
37. Cook CM, Ellwood DA. A Longitudinal study of the cervix in pregnancy using transvaginal ultrasound. Br J Obstet Gynecol 1996; 103: 16-18
38. Tongsong T, Kamprapanth P, Pitaksakorn J. Cervical length in normal pregnancy as measured by transvaginal sonography. Int J Gynaecol Obstet 1997; 58: 313-315
39. Carvalho MH, Bittar RE, Brizot ML, Maganha PP, Borges da Fonseca ES et al. Cervical length at 11-14 weeks' and 22-24 weeks' gestation evaluated by transvaginal sonography and gestational age at delivery. Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 21: 135-139
40. Yoshizato T, Obama H, Nojiri T, Miyake Y, Miyamoto S, Kawarabayashi T. Clinical significance of cervical length shortening before 31 weeks' gestation assessed by longitudinal observation using transvaginal ultrasonography. J Obstet Gynaecol Res 2008; 34: 805-811.
41. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nikolaidis KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix, N Eng J med 2007; 357:462-469.
42. Heath VC, Souka AP, Erasmus I, Gibb DM, Nikolaidis KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: the value of Shirodkar suture for the short

- cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 318-322161
43. To MS, Alfirevic Z, Heath VC, Cicero S, Cacho AM, Williamson PR et al. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1849-1853
44. Davies G, Ottenhof C, Woodman M, Farley A, Julien N, Van VD et al. Cervix length and relaxin as predictors of preterm birth. *J Obstet Gynaecol can* 2008; 30: 1124-1131
45. Rust OA, Atlas RO, Jones KJ, Benham BN, Balducci J. A randomized trial of cerclage versus no cerclage among patients with ultrasonographically detected second- trimester preterm dilatation of the internal os. *Am J Obstet NGynecol* 2000; 183: 830-835
46. Owen J, Yost N, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy GA et al. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA* 2001; 286: 1340-1348
47. Crane JM, Hutchens D. Use of transvaginal ultrasonography to predict preterm birth in women with a history of preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32:640-645
48. Szychowski JM, Owen J, Hankins G, Iams J, Sheffield J, Perez-Delboy A et al. Timing of mid-trimester cervical length shortening in high-risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 70-75
49. Airoidi J, Berghella V, sehdev H, Ludmir J. Transvaginal ultrasonography of the cervix to predict preterm birth in women with uterine anomalies. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 553-556
50. Berghella V, Pereira L, Garipey A, Simonazzi G. Prior Cone biopsy: prediction of preterm birth by cervical ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 2004;

191: 1393-1397

51. Visintine J, Berghella V, Henning D, Baxter J. cervical length for prediction of preterm birth in women with multiple prior induced abortions.

Ultrasound Obstet Gynecol 2008; 31: 198-200162

52. Crane JM, Van de Hof M, Armson BA, Liston R. Transvaginal ultrasound in the prediction of preterm delivery: singleton and twin gestations. Obstet

Gynecol 1997; 90: 357-36

53. Athena P. Souka, MD, Ioannis Papastefanou, MD, Vasiliki Michalitsi, MD, Konstantinos Salambasis, MD,

Charalambos Chrelias, MD, George Salamalekis, MD, Dimitris Kassanos, MD

Cervical Length Changes From the First to Second Trimester of Pregnancy, and Prediction of Preterm Birth by First-Trimester Sonographic Cervical

Measurement

54. Tripathi R1, Tyagi S1, Singh N1, Mala YM1, Singh C1, Bhalla P2, Ramji S34.

Can preterm labour be predicted in low risk pregnancies? Role of clinical, sonographic, and biochemical markers. Pregnancy. 2014;2014:623269. doi:

10.1155/2014/623269. Epub 2014 Oct 22.

55. Vogel II, Thorsen P, Curry A, Sandager P, Uldbjerg N. Biomarkers for the prediction of preterm delivery. . Acta Obstet Gynecol Scand. 2005 Jun;84(6):516-25.

56. Crane JM1, Hutchens D. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic

review. . Ultrasound Obstet Gynecol. 2008 May;31(5):579-87. doi:

10.1002/uog.5323.

57. Goldenberg RL1, Iams JD, Mercer BM, Meis P, Moawad A, Das A, Copper R, Johnson F; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-

Fetal Medicine Units Network. What we have learned about the predictors of preterm birth. *Semin Perinatol.* 2003 Jun;27(3):185-93.

