



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ**

**ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»**

*Διευθύντρια Προγράμματος: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου*



---

**«ΠΡΩΙΜΗ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ: ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ,  
ΠΡΟΛΗΨΗ, ΕΠΙΠΤΩΣΗ, ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ.»**

*Μεταπτυχιακή εργασία  
ΑΘΑΝΑΣΙΑ ΑΛΕΥΡΟΓΙΑΝΝΗ*

---





**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ**

**ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»**

*Διευθύντρια Προγράμματος: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου*

---

**«ΠΡΩΙΜΗ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ: ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ, ΠΡΟΛΗΨΗ,  
ΕΠΙΠΤΩΣΗ, ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ.»**

*Μεταπτυχιακή εργασία*  
**ΑΛΕΥΡΟΓΙΑΝΝΗ ΑΘΑΝΑΣΙΑ**

---

**ΑΘΗΝΑ 2019**



*Αφιέρωση... στους πολυαγαπημένους μου γονείς, Κώστα και Γωγώ...*



## **ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

### **ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΚΑΙ ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

#### **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ...1**

- 1. Η ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ ...1
- 1.1 Εισαγωγή ...1
- 1.2 Κλινική εικόνα ...2
- 1.3 Διάγνωση ...3
- 1.4 Ταξινόμηση της προεκκλαμψίας ...6
- 1.5 Παθοφυσιολογία και παθογένεια ...8

#### **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ...14**

- 2. ΣΚΟΠΟΣ Κ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ...14
- 2.1 Πηγές αναζήτησης ...14
- 2.2 Κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού μελετών ...15
- 2.3 Ορισμός Πληθυσμού ...16
- 2.4 Εξαγωγή Δεδομένων ...16
- 2.5 Περιορισμοί της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης ...29

#### **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ...33**

- 3.1 Παράγοντες κινδύνου πρώιμης προεκκλαμψίας ...33
- 3.2 Πρόληψη πρώιμης προεκκλαμψίας ...41
- 3.3 Επιπτώσεις πρώιμης προεκκλαμψίας ...56
- 3.4 Διαχείριση πρώιμης προεκκλαμψίας ...59

#### **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ...62**

#### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ...63**

#### **ABSTRACT ...64**

#### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**





## ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΚΑΙ ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η προεκλαμψία αποτελεί ένα σοβαρό μαιευτικό πρόβλημα και χαρακτηρίζεται από σημαντικά ποσοστά μητρικής και νεογνικής νοσηρότητας και θνητότητας. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, 192 γυναίκες πεθαίνουν κάθε ημέρα παγκοσμίως από προεκλαμψία<sup>1</sup> και 700.000 νεογνά χάνονται κάθε χρόνο λόγω προεκλαμψίας. Καθώς ο μόνος τρόπος αντιμετώπισης της προεκλαμψίας είναι ο τοκετος, το επιστημονικό ενδιαφέρον επικεντρώνεται στη πρώιμη ανίχνευση των κυήσεων υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση προεκλαμψίας, στις παρεμβάσεις πρόληψης που μπορούν να εφαρμοστούν, στην ταυτοποίηση των επιπτώσεων της πρώιμης προεκλαμψίας και τέλος, στη διαχείρισή της.

Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης αποτελεί η ταξινόμηση και παρουσίαση των ερευνητικών δεδομένων σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου, την πρόληψη, τις επιπτώσεις και την διαχείριση της πρώιμης προεκλαμψίας.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω πρωτίστως στους κ. Παπαντωνίου Ν., κ Κασσάνο Δ. και κ. Χρέλια Χ., στους καθηγητές του μεταπτυχιακού προγράμματος, τους συναδέλφους κ ιατρούς που βοήθησαν στη συλλογή των μελετών κ ιδιαίτερος στον κ. Παπαϊωάννου Γ. που με προέτρεψε να ασχοληθώ με την παρούσα ανασκόπηση δίνοντάς μου υλικό και κινητρό σε ό,τι νεότερο και επιστημονικά τεκμηριωμένο τρόπο πρόληψης και διαχείρισης της προεκλαμψίας.



## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1. Η ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ

#### 1.1 Εισαγωγή

Ως προεκλαμψία ορίζεται το σύνδρομο εκείνο που χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση υπέρτασης και πρωτεϊνουρίας μετά την 20η εβδομάδα της κύησης σε νορμοτασική και μη πρωτεϊνουρική έγκυο γυναίκα. Τα κριτήρια της προεκλαμψίας που αναθεωρήθηκαν το 2000 από την ομάδα εργασίας του National High Blood Pressure Education Program, ορίζουν την υπέρταση ως συστολική αρτηριακή πίεση  $\geq 140$ mm Hg ή διαστολική πίεση  $\geq 90$ mm Hg, σε δύο ή περισσότερες μετρήσεις με διαφορά 4-6 ωρών (αλλά όχι περισσότερων των 7 ημερών) σε μέχρι τότε νορμοτασική γυναίκα, μετά την 20η εβδομάδα της κύησης<sup>2</sup>. Η ίδια ομάδα εργασίας συνιστά επαγρύπνηση στην περίπτωση που αυξηθεί η αρτηριακή πίεση περισσότερο από 30mm Hg η συστολική, και περισσότερο από 15mm Hg η διαστολική, έστω και εάν οι τιμές αυτών δεν ξεπερνούν τα όρια της υπέρτασης (140/90mm Hg).

Όσον αφορά στην πρωτεϊνουρία, η παρουσία της διαφοροποιεί την προεκλαμψία από την υπέρταση της κύησης. Ως πρωτεϊνουρία ορίζεται η αποβολή λευκώματος  $>0,3$ g πρωτεΐνης σε συλλογή ούρων 24ώρου ή η ανεύρεση λόγου πρωτεΐνη/κρεατινίνη ούρων  $> 300$ mg/g<sup>3</sup>. Νεότερα δεδομένα από τη μελέτη PIERS δείχνουν ότι ακόμη και η εξέταση τυχαίου δείγματος ούρων με τη μέθοδο εμβάπτισης χρωματομετρικής ταινίας (dipstick) μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν δεν είναι εφικτός ο προσδιορισμός του λόγου πρωτεΐνη/κρεατινίνη ούρων<sup>4</sup>. Παρά την αδυναμία πλήρους κατανόησης των μηχανισμών παθογένειας της νόσου, η προεκλαμψία είχε ήδη αναγνωρισθεί ως κλινική οντότητα αιώνες πριν. Πρώτος ο Ιπποκράτης αναφέρθηκε στην ύπαρξη κεφαλαλγίας, βυθιότητας και σπασμών ως δυσοίωνα σημεία στην κύηση<sup>5</sup>. Ο όρος «προεκλαμψία» υιοθετήθηκε για πρώτη φορά από τον Varandeous το 1619<sup>6</sup>. Το 1945 περιγράφεται η συσχέτιση της αρτηριακής πίεσης με την επιτυχή

έκβαση της κύησης<sup>7</sup>, ενώ ένα χρόνο αργότερα δημοσιεύονται οι πρώτες περιπτώσεις τοξιναιμίας<sup>8</sup>.

Η προεκλαμψία απαντάται σε ποσοστό 6-8% των κυήσεων<sup>2</sup>, και αποτελεί αιτία θανάτου τόσο για το έμβρυο όσο και για τη μητέρα, καθώς ευθύνεται για το 15% των θανάτων εγκύων στις αναπτυσσόμενες χώρες<sup>9</sup>, με περισσότερους από 50.000 θανάτους ετησίως<sup>10</sup>. Στα τρία τέταρτα των περιπτώσεων είναι ήπια, με έναρξη προς το τέλος της κύησης και με μικρό κίνδυνο για κακό περιγεννητικό αποτέλεσμα<sup>11,12,13</sup>. Αντίθετα, η συχνότητα και σοβαρότητα της νόσου είναι αυξημένη σε περιπτώσεις πολύδυμης κύησης<sup>14,15,16</sup> χρόνιας υπέρτασης<sup>17,18</sup>, θρομβοφιλίας<sup>19,20</sup>, ιστορικό προεκλαμψίας σε προηγούμενη κύηση<sup>17,21</sup> ή προϋπάρχων σακχαρώδη διαβήτη<sup>19,22</sup>.

## 1.2 Κλινική εικόνα

Εκτός από την υπέρταση και την πρωτεϊνουρία, στην προεκλαμψία μπορεί να υπάρχουν: οίδημα, οπτικές διαταραχές, κεφαλαλγία, επιγαστραλγία ή άλγος δεξιού υποχονδρίου, ναυτία και έμετος. Η αιμόλυση, τα αυξημένα ηπατικά ένζυμα και η θρομβοπενία είναι χαρακτηριστικά του συνδρόμου HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets), που επιπλέκει το 5-8% των περιπτώσεων προεκλαμψίας. Αυτή η κλινική οντότητα αποτελεί την πολυοργανική εκδήλωση του συνδρόμου της προεκλαμψίας με επιπλοκές των αγγείων, του ήπατος, των νεφρών, του εγκεφάλου και του μηχανισμού πήξης του αίματος της εγκύου<sup>23</sup>.

Κακούς προγνωστικούς δείκτες αποτελούν τα παρακάτω συμπτώματα και σημεία<sup>24</sup>:

- ΣΑΠ $\geq$ 160mm Hg ή ΔΑΠ $\geq$ 110mm Hg σε δύο μετρήσεις με διαφορά τουλάχιστον 6 ωρών μεταξύ τους
- Πρωτεϊνουρία > 5g/24h ή  $\geq$ 3 σε δύο τυχαία δείγματα ούρων που ελήφθησαν με διαφορά τουλάχιστον 4 ωρών μεταξύ τους
- Ολιγουρία < 500 ml/24h
- Διαταραχές από το ΚΝΣ ή οπτικές διαταραχές

- Πνευμονικό οίδημα ή κυάνωση
- Επιγαστραλγία ή άλγος δεξιού υποχονδρίου
- Διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας
- Θρομβοπενία (αιμοπετάλια < 100.000/μl)
- Καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου

Η προεκλαμψία, ιδιαίτερα αν παραμείνει χωρίς θεραπεία, μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση σπασμών, δηλαδή σε εκλαμψία<sup>25</sup>. Της εκδήλωσης της εκλαμψίας συνήθως προηγούνται επίμονη κεφαλαλγία και διαταραχές της όρασης. Οι σπασμοί και η μεταβολή του επιπέδου συνείδησης που εμφανίζονται στην εκλαμψία σχετίζονται, αν και όχι πάντα, με την ύπαρξη υπερτασικής εγκεφαλοπάθειας. Η εμφάνιση εκλαμψίας αυξάνει σημαντικά τη θνητότητα της μητέρας<sup>26</sup>. Γενικά, τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο τα ποσοστά επιτυχούς έκβασης αυξάνουν όταν η προεκλαμψία εκδηλώνεται μετά την 34η εβδομάδα κύησης (προεκλαμψία όψιμης έναρξης) σε σχέση με την προεκλαμψία που εκδηλώνεται πριν την 34η εβδομάδα (προεκλαμψία πρώιμης έναρξης)<sup>11,27,28</sup>. Η μητρική και βρεφική νοσηρότητα και θνητότητα αυξάνουν σε γυναίκες με υποκείμενες νόσους<sup>18,29</sup>, καθώς και στις αναπτυσσόμενες χώρες<sup>5,10</sup>.

Όσον αφορά στο έμβρυο οι πιθανές επιπλοκές της προεκλαμψίας περιλαμβάνουν την παλινδρόμηση, τον πρόωρο τοκετό, την ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης, ενώ μπορεί να υπάρξουν επιπλοκές στη νεογνική και στη βρεφική εξέλιξη<sup>30</sup>. Όσον αφορά στη μητέρα οι απώτερες επιπλοκές αφορούν κυρίως στο καρδιαγγειακό σύστημα και αναπτύσσονται σε ξεχωριστή ενότητα της παρούσας μελέτης.

### 1.3 Διάγνωση

Η διάγνωση της προεκλαμψίας στηρίζεται στην παρουσία υπέρτασης και λευκωματουρίας, μετά την 20η εβδομάδα της κύησης.

Ως υπέρταση χαρακτηρίζεται τιμή συστολικής αρτηριακής πίεσης  $\geq 140$  mmHg και διαστολικής  $\geq 90$  mmHg, σε μετρήσεις που απέχουν τουλάχιστον 4-6 ώρες η μία από την άλλη, σε προηγουμένως νορμοτασική έγκυο. Σημειώνεται ότι σε

φυσιολογικές κυήσεις η αρτηριακή πίεση μειώνεται κατά το 1ο τρίμηνο και φθάνει στο χαμηλότερο επίπεδο το 2ο. Κατά το 3ο τρίμηνο, οι τιμές συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης αυξάνουν και φτάνουν στα προ της κύησης επίπεδα<sup>11</sup>.

Ως λευκωματουρία ορίζεται η παρουσία λευκώματος σε συγκέντρωση μεγαλύτερη των 0,3g/l σε συλλογή ούρων 24ώρου ή 2+ λευκώματος σε 2 μετρήσεις σε stick ούρων. Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι κλινικές εκδηλώσεις της προεκλαμψίας εμφανίζονται χωρίς την παρουσία λευκωματουρίας. Σε αυτές, η υπέρταση συνοδεύεται από επίμονη κεφαλαλγία (ως αποτέλεσμα εγκεφαλικού οιδήματος και σπασμού των αγγείων του εγκεφάλου), διαταραχές της όρασης (λόγω οιδήματος θηλής και αγγειόσπασμου), επιγαστραλγία ή άλγος του δεξιού υποχονδρίου με ναυτία και εμέτους (ως αποτέλεσμα διάτασης της κάψας του ήπατος από αιμορραγία ή οίδημα), θρομβοπενία και παθολογικές τιμές των ηπατικών ενζύμων.

Ως οίδημα ορίζεται η παρουσία οιδήματος των κάτω άκρων που αφήνει εντύπωμα μετά από ολονύκτια ανάπαυση ή οίδημα των χεριών ή του προσώπου ή αύξηση του σωματικού βάρους κατά 2 κιλά περίπου σε μία εβδομάδα. Πρέπει να διευκρινιστεί ότι οίδημα κατά την κύηση δεν συνεπάγεται προεκλαμψία αν δεν συνοδεύεται από υπέρταση<sup>12,14</sup>.

Η προεκλαμψία μπορεί να διαγνωσθεί και σε απουσία πρωτεϊνουρίας, όταν η υπέρταση συνδυάζεται με επίμονα νευρολογικά συμπτώματα, άλγος επιγαστρίου ή δεξιού υποχονδρίου με ή χωρίς ναυτία και έμετο, ή τέλος αν συνοδεύεται με θρομβοπενία και αυξημένα ηπατικά ένζυμα<sup>11,31</sup>.

Έχουν επίσης θεσπιστεί κριτήρια σοβαρής προεκλαμψίας<sup>11,31</sup>. Αυτά είναι:

1. Σοβαρή υπέρταση (συστολική  $\geq 160$  mmHg ή διαστολική  $\geq 110$  mmHg
2. ή και τα δύο) με πρωτεϊνουρία.
3. Υπέρταση με σοβαρή πρωτεϊνουρία ( $\geq 5$ gr/24h).
4. Πνευμονικό οίδημα.
5. Σπασμοί/εκλαμψία.
6. Ολιγουρία ( $\leq 500$ ml/24h).
7. Θρομβοπενία ( $<100000$ /μl).

8. Αυξημένα ηπατικά ένζυμα με επίμονο άλγος επιγαστρίου ή δεξιού υποχονδρίου.
9. Επίμονα νευρολογικά συμπτώματα όπως ημικρανία, θολή όραση ή τύφλωση και αλλαγή του επιπέδου συνείδησης.

Τα κριτήρια που έχουν αναφερθεί είναι ικανοποιητικά για τη διάγνωση τη νόσου σε υγιείς, πρωτοτόκες γυναίκες. Δεν πρέπει όμως να παραβλέπουμε ότι η σοβαρή υπέρταση της κύησης έστω και χωρίς πρωτεϊνουρία εμφανίζει χειρότερη πρόγνωση και έχει υψηλότερη μητρική και περιγεννητική νοσηρότητα από την ήπια προεκλαμψία<sup>13,3</sup>. Επίσης σε γυναίκες που εμφανίζουν σύνδρομο HELLP (αιμόλυση, αύξηση ηπατικών ενζύμων και θρομβοπενία) μπορεί να απουσιάζει η υπέρταση ή η πρωτεϊνουρία στο 10- 15% των περιπτώσεων, ενώ το ίδιο μπορεί να συμβεί και στο ένα τρίτο των γυναικών που εμφανίζουν εκλαμψία, καταστάσεις δηλαδή με πολύ υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα, τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο<sup>33, 34</sup>. Πρόβλημα επίσης με τα κριτήρια αυτά προκύπτει και για τις περιπτώσεις που η γυναίκα εμφανίζει υπέρταση ή πρωτεϊνουρία πριν τις 20 εβδομάδες κύησης, ειδικά όταν βρίσκεται σε αντιυπερτασική αγωγή. Στην περίπτωση που η γυναίκα αυτή θα εμφανίσει προεκλαμψία το μητρικό και περιγεννητικό αποτέλεσμα συνήθως είναι χειρότερο από ότι όταν δεν συνδυάζονται οι δύο αυτές καταστάσεις<sup>35</sup>. Η διάγνωση προεκλαμψίας στις περιπτώσεις αυτές θα γίνει όταν<sup>35</sup> :

- Επίτοκος με υπέρταση αλλά χωρίς πρωτεϊνουρία <20 εβδομάδες: όταν εμφανιστεί πρωτεϊνουρία άνω των  $\geq 300$  mg πρωτεΐνης στα ούρα κάθε 24 ώρες.
- Επίτοκος με υπέρταση αλλά χωρίς πρωτεϊνουρία <20 εβδομάδες: ξαφνική επιδείνωση της πρωτεϊνουρίας ή ξαφνική απορύθμιση της αρτηριακής πίεσης ενώ πριν ρυθμιζόταν ικανοποιητικά, ή εμφάνιση θρομβοπενίας ή αυξημένων ηπατικών ενζύμων.

#### 1.4 Ταξινόμηση της προεκλαμψίας

Η προεκλαμψία μπορεί να ταξινομηθεί σε σοβαρή ή μη σύμφωνα με τους δείκτες που παρατίθενται στον Πίνακα 1.4.1. Αν και πολλοί χρησιμοποιούν την ταξινόμηση σε «ήπια» και «σοβαρή», η “Task Force” το 2013<sup>36</sup> δε συστήνει τη χρήση του όρου «ήπια προεκλαμψία». Και αυτό διότι ενώ υπάρχουν κριτήρια για τη διάγνωση της «σοβαρής» προεκλαμψίας, η διάγνωση της προεκλαμψίας θεωρείται εξ ορισμού ως «ήπια», «λιγότερο σοβαρή», ή «μη σοβαρή»<sup>37</sup>. Επιπλέον, δεν υπάρχουν γενικά αποδεκτά κριτήρια για την μέτριας βαρύτητας προεκλαμψία (μια τρίτη κατηγορία).

Είναι σημαντικό ότι ενώ στη «μη σοβαρή» προεκλαμψία περιλαμβάνεται η «μέτρια» και η «ήπια», αυτές δεν ορίζονται επακριβώς. Μερικά συμπτώματα θεωρούνται ότι είναι ιδιαίτερα δυσοίωνα. Οι κεφαλαλγίες ή οι διαταραχές της όρασης, όπως τα σκότωμα, μπορεί να είναι πρόδρομα συμπτώματα της εκλαμψίας<sup>38</sup>. Το άλγος στο επιγάστριο ή στο δεξιό άνω τεταρτημόριο συχνά συνοδεύει την ηπατοκυτταρική νέκρωση, την ισχαιμία και το οίδημα που διατέμνει την κάψα του Glisson. Αυτός ο χαρακτηριστικός πόνος συνήθως συνοδεύεται από αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών στον ορό. Τέλος, η θρομβοπενία αποτελεί, επίσης, χαρακτηριστικό της επιδείνωσης της προεκλαμψίας, καθώς σηματοδοτεί την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, τη συσσωμάτωση τους και την μικροαγγειακή αιμόλυση. Άλλοι παράγοντες ενδεικτικοί της σοβαρής προεκλαμψίας είναι η νεφρική ή καρδιακή συμμετοχή και η έκδηλη υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου<sup>39</sup>. Όσο πιο έντονα είναι αυτά τα σημεία και συμπτώματα, τόσο λιγότερες πιθανότητες υπάρχουν να είναι παροδικά. Συνήθως, απαιτείται ο άμεσος τοκετός. Η διαφοροποίηση μεταξύ σοβαρής ή μη υπέρτασης κύησης ή προεκλαμψίας μπορεί να είναι παραπλανητική, διότι μια φαινομενικά ήπια νόσος μπορεί να εξελιχθεί γρήγορα σε σοβαρή ασθένεια<sup>39</sup>.



<b>Παθολογικά ευρήματα</b>	<b>Μη σοβαρά</b>	<b>Σοβαρά</b>
<i>Διαστολική ΑΠ</i>	< 110 mmHg	≥ 110 mmHg
<i>Συστολική ΑΠ</i>	< 160 mmHg	≥ 160 mmHg
<i>Πρωτεϊνουρία</i>	Ποικίλου βαθμού	Ποικίλου βαθμού
<i>Πονοκέφαλος</i>	Απουσία	Παρουσία
<i>Διαταραχές όρασης</i>	Απουσία	Παρουσία
<i>Κοιλιακός πόνος άνω κοιλίας</i>	Απουσία	Παρουσία
<i>Ολιγουρία</i>	Απουσία	Παρουσία
<i>Σπασμοί</i>	Απουσία	Παρουσία
<i>Κρεατινίνη ορού</i>	Φυσιολογική	Αυξημένη
<i>Θρομβοκυτταροπενία</i>	Απουσία	Παρουσία
<i>Τρανσαμινάσες ορού</i>	Μικρή αύξηση	Σημαντική αύξηση
<i>Υπολειπόμενη ανάπτυξη εμβρύου</i>	Απουσία	Σημαντική
<i>Πνευμονικό οίδημα</i>	Απουσία	Παρουσία

Πίνακας 1.4.1 Δείκτες βαρύτητας υπερτασικών διαταραχών κύησης<sup>39</sup>

Ο συνδυασμός της αιμόλυσης, της αύξησης των ηπατικών ενζύμων και της θρομβοπενίας αναφέρεται ως σύνδρομο HELLP (Hemolysis, Elevation of Liver enzyme και Low Platelets). Για τους κλινικούς ιατρούς που είναι εξοικειωμένοι με την προεκλαμψία, το σύνδρομο HELLP σηματοδοτεί την έναρξη επιδείνωσης της προεκλαμψίας. Το σύνδρομο HELLP περιλαμβάνεται στο γενικότερο πλαίσιο της αντιμετώπισης της προεκλαμψίας και δεν θεωρείται ως μια ξεχωριστή διαταραχή. Με άλλα λόγια, οι γυναίκες με τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου HELLP πρέπει να θεωρείται ότι έχουν προεκλαμψία, έτσι ώστε όλα τα χαρακτηριστικά της προεκλαμψίας να αναζητηθούν και να αντιμετωπιστούν<sup>40</sup>. Το σύνδρομο HELLP έχει συχνά οξεία έναρξη και συνοδεύεται από ταχεία επιδείνωση της κατάστασης της εγκύου. Το ένα τρίτο των περιπτώσεων εμφανίζεται πριν από την 28η εβδομάδα<sup>41,42</sup>. Ορισμένες ιατρικές καταστάσεις με παρόμοια χαρακτηριστικά μπορούν να μιμηθούν το σύνδρομο HELLP. Η

διαφοροδιάγνωση περιλαμβάνει για παράδειγμα, το λιπώδες ήπαρ της κύησης και την ιδιοπαθή θρομβοκυτταροπενική πορφύρα<sup>43,44</sup>.

Ως εκλαμψία ορίζεται η εμφάνιση σπασμών, που δεν μπορούν να αποδοθούν σε άλλη αιτία, σε μία γυναίκα με προεκλαμψία. Οι εκλαμπτικοί σπασμοί είναι γενικευμένοι και μπορεί να εμφανιστούν πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά τον τοκετό. Το ποσοστό των γυναικών που εκδηλώνουν σπασμούς 48 ώρες μετά τον τοκετό είναι περίπου 10% (12,30–32). Σε άλλες μελέτες το ένα τέταρτο των εκλαμπτικών σπασμών εμφανίζεται 48 ώρες μετά τον τοκετό<sup>45</sup>.

## **1.5 Παθοφυσιολογία και αιτιοπαθογένεια**

### **1.5.1 Αιτιοπαθογένεια**

Ένας μεγάλος αριθμός παραγόντων έχει ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη του συνδρόμου της προεκλαμψίας. Λόγω της πολυπαραγοντικής φύσης της νόσου δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως τα αίτια και η παθογένειά της, με αποτέλεσμα την αποτυχία ανάπτυξης ειδικών στρατηγικών πληθυσμιακού ελέγχου, πρόληψης και θεραπείας<sup>46</sup>. Παρόλα αυτά, η κατανόηση της παθοφυσιολογίας της προεκλαμψίας, καθώς και ο τρόπος αντιμετώπισής της, έχουν βελτιωθεί σημαντικά<sup>47</sup>. Έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί που να εξηγούν εν μέρει την αιτία αυτού του συνδρόμου. Σε αυτούς περιλαμβάνονται:

- Η ανώμαλη πλακουντοποίηση και τροφοβλαστική διείσδυση στις σπειροειδείς αρτηρίες της μήτρας
- Η διαταραγμένη ανοσολογική ανοχή στους μητρικούς, πατρικούς και εμβρυικούς ιστούς
- Η δυσπροσαρμοστικότητα του μητρικού οργανισμού στις καρδιοαγγειακές και φλεγμονώδεις αλλαγές της κύησης
- Οι γενετικοί παράγοντες

Παρόλη την ύπαρξη ενός μεγάλου αριθμού υποθέσεων σχετικά με την παθογένεση της προεκλαμψίας, τα αίτια του συνδρόμου δεν έχουν ακόμα πλήρως αποσαφηνιστεί. Φαίνεται να είναι το αποτέλεσμα σύνθετων

αλληλεπιδράσεων μεταξύ ενδογενών παραγόντων, που παράγονται από τον πλακούντα, και της ικανότητας του μητρικού οργανισμού να προσαρμόζεται στις αλλαγές που συμβαίνουν στην κύηση<sup>48</sup>. Πρόκειται για μια πολυσυστηματική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μητροπλακουντιακή και μητρική ενδοθηλιακή δυσλειτουργία<sup>47</sup>. Χαρακτηρίζεται, επιπλέον, από υπέρταση και αυξημένη συστηματική φλεγμονώδη απάντηση, που πιθανώς ξεκινά από την εκτεταμένη ενδοθηλιακή βλάβη. Οι ασθενείς με προεκλαμψία παρουσιάζουν, επίσης, αυξημένο οξειδωτικό στρες, αυξημένη συσσώρευση αιμοπεταλίων, ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού και εμφανή στοιχεία δυσλιπιδαιμίας<sup>49</sup>.

Οι διαταραχές επομένως εμφανίζονται σε δύο επίπεδα. Στο επίπεδο του πλακούντα αναπτύσσεται παθολογική μητροπλακουντιακή κυκλοφορία και κατά συνέπεια πλακουντιακή δυσλειτουργία, λόγω του οξειδωτικού στρες, ενώ στο επίπεδο της συστηματικής κυκλοφορίας της μητέρας επέρχεται εκτεταμένη ενδοθηλιακή βλάβη, λόγω της προκαλούμενης έντονης φλεγμονώδους απάντησης<sup>48</sup>.

Η ανεπάρκεια, επομένως, του πλακούντα συνδέεται αιτιολογικά με την παθοφυσιολογία της προεκλαμψίας, ενώ το οξειδωτικό στρες συνοδεύει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που παρατηρείται σε γυναίκες με προεκλαμψία και με άλλες υπερτασικές διαταραχές<sup>50</sup>. Παράλληλα, λαμβάνοντας υπόψη τη σχέση ανάμεσα στο οξειδωτικό στρες και στην απόπτωση, αρκετές μελέτες αναδεικνύουν τον ρόλο του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου στην παθογένεση της προεκλαμψίας<sup>47,51,52</sup>. Συνολικά, η έναρξη της προεκλαμψίας εμπεριέχει την ανώμαλη τροφοβλαστική διείσδυση, την φλεγμονή, την απορρύθμιση των αγγειογενετικών παραγόντων και την ισχαιμία. Όλα τα παραπάνω οδηγούν σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μεταξύ των άλλων οδηγεί σε ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, σε αύξηση των επιπέδων θρομβοξάνης και στην ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού<sup>53</sup>.

Περιγράφονται δύο υπότυποι της προεκλαμψίας, οι οποίοι βασίζονται στον χρόνο έναρξης ή διάγνωσης της νόσου. Η πρώιμης και η όψιμης έναρξης προεκλαμψία<sup>54</sup>.

Η τελευταία περιλαμβάνει την πλειοψηφία (> 80%) των περιπτώσεων προεκλαμψίας. Στην πρώιμης έναρξης, τα κλινικά συμπτώματα εμφανίζονται πριν από την 33<sup>η</sup> εβδομάδων κύησης και είναι ικανά να οδηγήσουν σε τοκετό, ενώ στην όψιμης έναρξης εμφανίζονται στην 34η εβδομάδα ή αργότερα. Ωστόσο, ο τύπος της πρώιμης έναρξης είναι υπεύθυνος για τα υψηλότερα ποσοστά μητρικής και εμβρυικής θνησιμότητας και νοσηρότητας<sup>55</sup>. Το κύριο χαρακτηριστικό της πρώιμης έναρξης προεκλαμψίας είναι η ατελής αναδιαμόρφωση των σπειροειδών αρτηριών, με αποτέλεσμα την υποαιμάτωση του πλακούντα και την μειωμένη παροχή θρεπτικών συστατικών στο έμβρυο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την υπολειπόμενη εμβρυϊκή ανάπτυξη (FGR, fetal growth restriction)<sup>56</sup>.

Από την άλλη πλευρά, στην όψιμης έναρξης προεκλαμψία, οι σπειροειδείς αρτηρίες δεν εμφανίζουν ή εμφανίζουν ελάχιστες μεταβολές στη διάμετρό τους, επομένως δεν υπάρχουν ενδείξεις FGR<sup>57</sup>. Πιστεύεται ότι αναπτύσσεται δευτερογενώς ως συνέπεια μητρικής μικροαγγειακής νόσου (χρόνια υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης) ή μητρικής γενετικής προδιάθεσης<sup>58</sup>. Ως εκ τούτου, η πρώιμη και όψιμη έναρξης προεκλαμψίας έχουν διαφορετικά παθοφυσιολογικά και αιτιολογικά μονοπάτια.

Η παθογόνος διαδικασία της προεκλαμψίας αρχίζει κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου, πολύ πριν γίνουν εμφανή τα κλινικά συμπτώματα. Για τον λόγο αυτό, είναι δύσκολο να εντοπιστούν βιοδείκτες έγκαιρα στη διαδικασία ανάπτυξης της προεκλαμψίας. Η δυσκολία αυτή οφείλεται στην αδυναμία διεξαγωγής μελετών στις αρχές της εγκυμοσύνης, καθώς αυτές μπορεί να θέσουν σε κίνδυνο τόσο τη μητέρα όσο και το έμβρυο και επιπλέον στην πολυπαραγοντικότητα των παθογόνων διαδικασιών.

Σε κάθε περίπτωση, είναι γενικά αποδεκτό ότι, η έλλειψη επαρκούς ανάπτυξης του πλακούντα είναι η βασική αιτία της πρώιμης έναρξης προεκλαμψίας, αφού η μόνη γνωστή θεραπεία της διαταραχής αυτής είναι ο τοκετός του εμβρύου και του πλακούντα.

### 1.5.2 Παθοφυσιολογία

Η προεκλαμψία, όπως παρουσιάστηκε και προηγουμένως, είναι η ασθένεια της ανώμαλης πλακουντοποίησης. Ο πλακούντας έχει κεντρική σημασία στην προεκλαμψία. Η προεκλαμψία εμφανίζεται μόνο σε παρουσία πλακούντα και σχεδόν πάντα υποχωρεί μετά τον τοκετό του. Η σοβαρή προεκλαμψία σχετίζεται με παθολογοανατομικές ενδείξεις υποαιμάτωσης και υποξίας του πλακούντα. Τα ευρήματα περιλαμβάνουν την οξεία αθηρωμάτωση, τις βλάβες διάχυτης αγγειακής απόφραξης (εναπόθεση ινώδους, πάχυνση του έσω χιτώνα, νέκρωση, αθηροσκλήρωση) και τις ενδοθηλιακές βλάβες<sup>59</sup>. Τα πλακουντικά έμφρακτα, που πιθανόν να οφείλονται σε απόφραξη των σπειροειδών αρτηριών, αποτελούν, επίσης, συνήθη ευρήματα. Τα παθολογικά Doppler των μητριάων αρτηριών, που σχετίζονται με μειωμένη αιμάτωση του πλακούντα, παρατηρούνται πριν από την κλινική εκδήλωση της προεκλαμψίας<sup>60</sup>. Η σοβαρότητα της παθολογοανατομικής εικόνας του πλακούντα φαίνεται να συσχετίζεται με την σοβαρότητα της κλινικής νόσου, παρόλο που αυτά τα ευρήματα δεν έχουν πάντα καθολική ισχύ<sup>59,61</sup>.

Ο κλινικός φαινότυπος του συνδρόμου της προεκλαμψίας ακολουθεί τις παθοφυσιολογικές αλλαγές που εμφανίζονται στο πλακουντιακό στρώμα. Οι ακριβείς μηχανισμοί δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί. Η συστηματική ανοσολογική ενεργοποίηση, ως απάντηση στην αυξανόμενη απελευθέρωση τροφοβλαστικού ιστού στην μητρική κυκλοφορία από τον ισχαιμικό πλακούντα, σε συνδυασμό με το οξειδωτικό στρες και την ανισορροπία στην παραγωγή αγγειογενετικών και αντι-αγγειογενετικών παραγόντων οδηγούν σε αγγειακή ενδοθηλιακή δυσλειτουργία<sup>62,63</sup>.

Ανεξάρτητα από την αιτιολογία της νόσου, ο καταρράκτης των γεγονότων που οδηγεί στο σύνδρομο προεκλαμψία έχει ως τελικό αποτέλεσμα την ενδοθηλιακή βλάβη. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, μεταξύ των άλλων, οδηγεί σε ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, σε αύξηση των επιπέδων θρομβοξάνης και στην ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού<sup>53</sup>. Συνολικά, η έναρξη της προεκλαμψίας εμπεριέχει την ανώμαλη τροφοβλαστική διεύθυνση, την φλεγμονή, την απορρύθμιση των αγγειογενετικών παραγόντων και την ισχαιμία.

Εκτός από τον τροφοβλαστικό ιστό που απελευθερώνεται από τον πλακούντα, πολλοί άλλοι παράγοντες εμπλέκονται στην επιβλαβή σηματοδότηση που προκαλεί την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στη μητρική κυκλοφορία. Για παράδειγμα, τα εξωκυττάρια κυστίδια (EVs, extracellular vesicles), με τα οποία μεταφέρονται επιβλαβή στοιχεία στην μητρική κυκλοφορία. Δημιουργείται, με αυτό τον τρόπο, ένας φαύλος κύκλος, που επηρεάζει την αιματική ροή στον πλακούντα οδηγώντας σε περαιτέρω απελευθέρωση πλακουντιακών σωματιδίων που επηρεάζουν δυσμενώς τη μητρική ενδοθηλιακή λειτουργία. Τα επιβλαβή μόρια από τον πλακούντα μπορούν να φτάσουν στην εμβρυϊκή κυκλοφορία προκαλώντας δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και στο έμβρυο. Πρόσφατα εντοπίστηκαν τα εξωσώματα πλακουντιακής προέλευσης, που περιέχουν μόρια, όπως microRNAs τα οποία μπορούν να ενσωματωθούν στα μητρικά κύτταρα και να τροποποιήσουν την έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων στόχων<sup>64</sup>.

Στη φυσιολογική εγκυμοσύνη η υπερφόρτωση σε όγκο του κυκλοφορικού συστήματος αντισταθμίζεται από την ενδοθηλιακά εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή σε τέτοιο βαθμό μάλιστα, ώστε να παρατηρείται πτώση της αρτηριακής πίεσης. Στην προεκλαμψία διαταράσσεται η ενδοθηλιακή λειτουργία και αναπτύσσεται υπέρταση λόγω της επερχόμενης αγγειοσυστολής.

Το πρότυπο της προεκλαμψίας μπορεί να εξελιχθεί μέσα από τα εξής στάδια. Αρχικά, η αυξημένη συστηματική αρτηριακή πίεση μπορεί να βασίζεται, εν μέρει, στην αυξημένη καρδιακή παροχή, αντισταθμιστική της μειωμένης αιμάτωσης του πλακούντα από τις στενωμένες σπειροειδείς αρτηρίες<sup>65</sup>. Στη συνέχεια, η εξέλιξη της νόσου οφείλεται σε ελαττωματική ρύθμιση του αγγειακού τόνου, σε αγγειοσύσπαση που σχετίζεται με την απώλεια ενδαγγειακού όγκου, μέσω των τριχοειδικών διαρροών, και στην έναρξη της ισχαιμίας πολλαπλών οργάνων<sup>66</sup>. Από τις αλλαγές αυτές επηρεάζονται συγκεκριμένα όργανα τα οποία παρουσιάζουν σημεία ισχαιμίας και αιμορραγίας με ή χωρίς οίδημα. Τα όργανα αυτά είναι ο εγκέφαλος, οι νεφροί, ο πλακούντας και το ήπαρ<sup>67</sup>. Στον εγκέφαλο, το οίδημα εμφανίζεται στον ινιακό λοβό «οπίσθια αναστρέψιμη εγκεφαλοπάθεια»<sup>68</sup>, ενώ μεγάλες αιμορραγίες μπορούν να προκύψουν από τη ρήξη των αιμοφόρων αγγείων, με συνακόλουθες επιπτώσεις που μπορούν να

οδηγήσουν στο θάνατο. Στο ήπαρ παρατηρείται περιπυλαία ισχαιμία και αιμορραγία σε γυναίκες με σύνδρομο HELLP.

Σε επίπεδο νεφρών παρουσιάζονται ενδείξεις ενδοθηλίωσης, που συνδέονται, σε ορισμένες περιπτώσεις, με οξεία σωληναριακή και φλοιϊκή ισχαιμική βλάβη<sup>66,67</sup>. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα του σπειράματος διογκώνονται, με αποτέλεσμα να χάνεται ο ενδοθηλιακός φραγμός και να επέρχεται πρωτεϊνουρία<sup>69,70,71</sup>.

Οι καρδιαγγειακές και πνευμονικές αλλαγές που παρατηρούνται στην προεκλαμψία είναι αυτές του πνευμονικού οιδήματος, συνήθως, χωρίς άλλα εμφανή σημεία καρδιακής ανεπάρκειας<sup>72,73</sup>.

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### **2. ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ**

Η μελέτη αυτή παρέχει πληροφορίες και την έναρξη μιας συζήτησης σχετικά με την προεκλαμψία, με βάση τη μελέτη πρόσφατης επιστημονικής βιβλιογραφίας, η οποία θα μπορούσε να βοηθήσει σε πιθανά μέτρα έγκαιρης παρέμβασης σχετικά με την προεκλαμψία στο μέλλον. Η πλειονότητα των ερευνών που έγιναν αποδεκτές είναι αυτές οι οποίες βασίζονται στα στοιχεία που έως σήμερα αξιολογούνται ως σύγχρονα, καθώς ο κλάδος της ιατρικής κινείται σε ένα διαρκώς μεταβαλλόμενο πλαίσιο. Παρά τους περιορισμούς, η μελέτη παρέχει ενδιαφέρουσες πληροφορίες, οι οποίες μπορούν να βοηθήσουν στον προγραμματισμό των υπηρεσιών υγειονομικής περίθαλψης προκειμένου να αποφευχθούν οι επιπλοκές τόσο για τη μητέρα όσο και για το μωρό κατά την προγεννητική και τη μεταγεννητική περίοδο. Συνάγεται το συμπέρασμα ότι οι έγκυες γυναίκες που κινδυνεύουν από προεκλαμψία πρέπει να αναγνωριστούν νωρίς έτσι ώστε να δοθεί υψηλής ποιότητας προγεννητική φροντίδα προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι επιπλοκές της προεκλαμψίας τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο.

Συνίστανται οι υγειονομικές αρχές να ενισχύσουν τα προγράμματα περίθαλψης με επίκεντρο την πρόληψη και τον έλεγχο των παραγόντων κινδύνου κατά την περίοδο προ της εγκυμοσύνης καθώς και διορθωτικές παρεμβάσεις για τις μητέρες που βρίσκονται σε κίνδυνο μέσω της άσκησης της σωματικής δραστηριότητας και της τροποποίησης της διατροφής.

#### **2. 1. Πηγές αναζήτησης**

Για τις ανάγκες της παρούσας πτυχιακής έγινε βιβλιογραφική ανασκόπηση σε ηλεκτρονικά αρχεία τα οποία περιλαμβάνουν πολλές από τις πιο σύγχρονες επιστημονικές μελέτες για την περίοδο της εγκυμοσύνης. Το περισσότερο υλικό



συγκεντρώθηκε από το ηλεκτρονικό αποθετήριο της Google, το Google Scholar, καθώς και από την επιστημονική βιβλιοθήκη της PubMed.

## **2.2 Κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού μελετών**

Η αναζήτηση πολλαπλών βάσεων δεδομένων για τον εντοπισμό κάθε μελέτης που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας της παρέμβασης είναι ένα από τα πρώτα βήματα στη διαδικασία συστηματικής αναθεώρησης. Η διαδικασία αναζήτησης βασίζεται στα κριτήρια επιλεξιμότητας που καθορίζουν οι μελετητές προτού ξεκινήσουν τη διαδικασία ταυτοποίησης, εντοπισμού και ανάκτησης της έρευνας που απαιτείται για την αντιμετώπιση του προβλήματος της πρακτικής που βασίζεται σε αποδεικτικά στοιχεία.

Τα κριτήρια επιλεξιμότητας ορίζουν ποιες μελέτες θα συμπεριληφθούν και ποιες θα αποκλειστούν από τη συστηματική ανασκόπηση - αν και τα κριτήρια ενδέχεται να υποστούν αλλαγές, καθώς η συστηματική αναθεώρηση εξελίσσεται στα πρώτα στάδια της διαδικασίας και ορισμένα από τα κριτήρια είναι θεμελιώδη για τη συλλογή αυστηρών και αξιόπιστο σύνολο δεδομένων για την αναθεώρηση. Τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για την ενσωμάτωση και την εξαίρεση των μελετών αποτελούν τον ορισμό του προβλήματος και παρέχουν σαφή κατευθυντήρια γραμμή ως προς τα πρότυπα της έρευνας που θα χρησιμοποιηθούν για τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας της έρευνας<sup>36</sup>.

Τα κριτήρια επιλεξιμότητας εφαρμόζονται αρχικά ευρέως για να διασφαλιστεί ότι συμπεριλαμβάνονται σχετικές μελέτες και δεν αποκλείεται καμία μελέτη χωρίς διεξοδική αξιολόγηση. Οι μελέτες αποκλείονται μόνον εάν πληρούν σαφώς ένα ή περισσότερα από τα κριτήρια αποκλεισμού.

Όπως θα δούμε αργότερα (Schwartz & Wilson, 2006), το πρόβλημα εντοπισμού και ανάκτησης αυτής της ομάδας πληθυσμού που θέλουμε να εξετάσουμε αποτελεί έναν πολύ σημαντικό παράγοντα.

Οι πρώιμες μορφές συστηματικών αναθεωρήσεων εμφανίστηκαν για πρώτη φορά σχεδόν πριν από 30 χρόνια με τη μορφή μετα-αναλύσεων και αποτέλεσαν

λύση στο πρόβλημα της ενσωμάτωσης της έρευνας σε ένα συγκεκριμένο θέμα (Glass, 2000). Οι συστηματικές μέθοδοι επανεξέτασης έχουν αποτελέσει αντικείμενο σημαντικής συζήτησης - ιδίως όσον αφορά την επιλογή των μελετών που πρέπει να συμπεριληφθούν ή να αποκλειστούν από την αναθεώρηση.

### 2.3 Ορισμός Πληθυσμού

Σε μονοπαραγοντική ανάλυση λήφθηκαν υπ' όψιν τα εξής στοιχεία:

- BMI  $\geq 25$ ) (OR = 11,27),
- ιστορικό χρόνιας υπέρτασης (OR = 8,65),
- ιστορικό διαβήτη (OR = 11,0),
- ιστορικό νεφρικής νόσου (OR = 7,98) (OR = 5,4),
- ιστορικό ΡΙΗ σε προγενέστερη κύηση (9,63) και
- πολύδυμη κύηση (OR = 4,85)

τα οποία συνδέθηκαν σημαντικά με την προεκλαμψία. Ωστόσο, η ηλικιακή ομάδα δεν βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά με την νόσο.

### 2.4 Εξαγωγή Δεδομένων

Τα στοιχεία και τα δεδομένα που μπορούν να εξαχθούν από τις έρευνες που μελετήθηκαν είναι πολλά και ποικίλα, συνεισφέροντας το καθένα με το δικό του τρόπο στην σκιαγράφηση των δεδομένων και του αντίκτυπου που έχει η πρώιμη προεκλαμψία πάνω στις εγκύους και στα έμβρυα.

Μια μελέτη περίπτωσης - ελέγχου διεξήχθη στο νοσοκομείο επαρχίας της Νότιας Ινδίας. Η ομάδα των εγκύων γυναικών με προεκλαμψία περιελάμβανε αυτές με υπέρταση μετά την 20η εβδομάδα της κύησης με σχετική πρωτεϊνουρία ενώ οι μάρτυρες ήταν έγκυες γυναίκες που ανέπτυξαν προεκλαμψία. Για το έτος 2006 ο πληθυσμός μελέτης ήταν 100 γυναίκες που ανέπτυξαν προεκλαμψία και 100 φυσιολογικές κυήσεις που χρησιμοποιήθηκαν

σαν έλεγχο, Οι μεταβλητές μελέτης περιελάμβαναν: ηλικία της μητέρας, δείκτη μάζας σώματος, ιστορικό χρόνιας υπέρτασης, ιστορικό του διαβήτη, ιστορικό νεφρικής νόσου, οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης και ιστορικό προεκλαμψίας σε προγενέστερη εγκυμοσύνη.

Τα τεκμηριωμένα αρχεία των μητέρων που παρέδωσαν στο νοσοκομείο από τον Ιανουάριο έως τον Δεκέμβριο του 2006 εξετάστηκαν λεπτομερώς για την πληρότητα του ιστορικού και της περιγραφής των περιπτώσεων. Στο πρώτο βήμα, τα αρχεία με προεκλαμψία ελέγχθηκαν και διαχωρίστηκαν. Στη συνέχεια επιλέχθηκαν περιπτώσεις από τα διαχωρισμένα αρχεία προεκλαμψίας με απλή τυχαιοποιημένη μέθοδο. Οι περιπτώσεις της ομάδας ελέγχου επιλέχθηκαν με τον ίδιο τρόπο. Οι πληροφορίες σχετικά με τους μητρικούς και μαιευτικούς παράγοντες προέκυψαν από τα αρχεία των περιπτώσεων, τα οποία περιελάμβαναν:

- την ηλικία,
- τον δείκτη μάζας σώματος,
- την πολύδυμη εγκυμοσύνη,
- το ιστορικό χρόνιας υπέρτασης,
- το ιστορικό διαβήτη,
- το ιστορικό νεφρικής νόσου,
- το οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης
- το ιστορικό ΡΙΗ σε προγενέστερη εγκυμοσύνη.

Τα δεδομένα αναλύθηκαν με τη χρήση της έκδοσης SPSS 12. Υπολογίστηκαν οι προσαρμοσμένοι λόγοι πιθανότητας με διαστήματα εμπιστοσύνης 95%. Δεδομένου ότι η ΡΙΗ είναι μια πολυπαραγοντική συνθήκη, χρησιμοποιήθηκε μια ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης.

Έξι μεταβλητές συσχετίστηκαν σημαντικά με την προεκλαμψία στην ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών μετά από προσαρμογή για μεταβλητές συγχύσεως.

Η μελέτη αυτή έδειξε ότι ο ΔΜΣ  $\geq 25$ , το ιστορικό χρόνιας υπέρτασης, το ιστορικό διαβήτη, το ιστορικό νεφρικής νόσου, το οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης και η πολλαπλή κύηση ήταν σημαντικοί ανεξάρτητοι καθοριστικοί παράγοντες εμφάνισης προεκλαμψίας.

Οι μελέτες για την εκτίμηση των καθοριστικών παραγόντων της προεκλαμψίας είναι λίγες. Διάφορες μελέτες διαπίστωσαν ότι ο ΔΜΣ προγεννητικότητας είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας της προεκλαμψίας<sup>5,44</sup>. Η χρόνια υπέρταση αποτελεί κοινό πρόβλημα στις αναπτυσσόμενες χώρες στις μη έγκυες γυναίκες και αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης προεκλαμψίας<sup>9</sup>. Η έρευνα διαπίστωσε ότι η χρόνια υπέρταση είναι ένας από τους κύριους καθοριστικούς παράγοντες της προεκλαμψίας στον τομέα αυτό. Έχει επίσης βρεθεί ότι είναι ένας παράγοντας κινδύνου για την προεκλαμψία σε άλλες μελέτες. Το οικογενειακό ιστορικό της υπέρτασης συνδέθηκε επίσης ανεξάρτητα με την προεκλαμψία σε σύγκριση με άλλες μελέτες<sup>3,10</sup>.

Ο διαβήτης και η νεφρική νόσος είναι γνωστά για τα δυσμενή αποτελέσματα που επιφέρουν στην εγκυμοσύνη. Η πιθανότητα προεκλαμψίας σχεδόν αυξάνεται κατά 8,7 φορές εάν υπάρχει διαβήτης πριν από την εγκυμοσύνη. Άλλες μελέτες έδειξαν επίσης παρόμοια ευρήματα. Η παρουσία νεφρικής νόσου επίσης βρέθηκε να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την προεκλαμψία σε διαφορες μελέτες όπως και η πολύδυμη κύηση που αυξάνει τον κίνδυνο - εκλαμψία κατά 3.5 έως 5,7 φορές.

Στη συγκεκριμένη μελέτη, η ηλικία δεν συσχετίστηκε με την προεκλαμψία, σε αντίθεση με άλλες μελέτες. Μια μελέτη που έγινε στη Σαουδική Αραβία έδειξε ότι οι γυναίκες σε που είναι σε πολύ μεγάλη ή σε πολύ μικρή ηλικία για τεκνοποιία, και οι γυναίκες υψηλού κινδύνου παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας. Η διακύμανση μπορεί να οφείλεται στις διαφορές στη μελέτη του πληθυσμού και του νοσοκομείου. Ένας άλλος λόγος θα μπορούσε να είναι η συμπερίληψη μητέρων από την ομάδα χαμηλότερης και μέσης κοινωνικοοικονομικής κατάστασης που διαμένουν στα νοσοκομεία. Οι μητέρες αυτές βρέθηκαν σε χαμηλότερο κίνδυνο σε σύγκριση με τις μητέρες από την υψηλότερη ομάδα κοινωνικοοικονομικής κατάστασης.

## Μελέτες των παραγόντων κινδύνου για την προεκλαμψία

Το σώμα ενός ατόμου αντιδρά συνεχώς με το οξυγόνο που εισπνέει. Αυτές οι αντιδράσεις παράγουν ελεύθερες ρίζες, οι οποίες μπορούν να αλληλεπιδράσουν και να βλάψουν άλλα μόρια στο σώμα. Το σώμα μπορεί να χρησιμοποιήσει αντιοξειδωτικά, όπως οι βιταμίνες C και E, για να αποκαταστήσει το μεγαλύτερο μέρος των βλαβών που προκαλούνται από τις ελεύθερες ρίζες. Το οξειδωτικό στρες, δηλαδή η ανισορροπία στο σύστημα οξυγόνου που μπορεί να διαταράξει τις ικανότητες αποτοξίνωσης και ομοιόστασης του σώματος, είναι ένας από τους μηχανισμούς που μπορεί να συμβάλλουν στην ανάπτυξη της προεκλαμψίας. Μελέτες που έχουν γίνει στο παρελθόν, έδειξαν ότι οι ελεύθερες ρίζες μπορεί να εμποδίσουν τον πλακούντα να αναπτυχθεί, παρεμβαίνοντας στην ανταλλαγή αίματος μεταξύ μητέρας και βρέφους.

Για να μελετήσουν περαιτέρω τον πιθανό ρόλο του οξειδωτικού στρες στην προεκλαμψία, οι ερευνητές<sup>45</sup> εξέτασαν εάν η καθημερινή αντιοξειδωτική συμπλήρωση με βιταμίνες C και E μείωσε τους κινδύνους για σοβαρές ανεπιθύμητες εκβάσεις που σχετίζονται με την προεκλαμψία. Οι γυναίκες (9 εβδομάδες έως 16 εβδομάδες εγκυμοσύνης) έλαβαν βιταμίνες C και E (5.088 γυναίκες) ή εικονικό φάρμακο (5.066 γυναίκες) μέχρι τον τοκετό. Οι ερευνητές μελέτησαν διάφορα αποτελέσματα που σχετίζονταν με την προεκλαμψία, συμπεριλαμβανομένης της υψηλής αρτηριακής πίεσης μόνο ή της υψηλής αρτηριακής πίεσης σε συνδυασμό με άλλα αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού αιμοπεταλίων, μέτρων ηπατικής ή νεφρικής βλάβης, επιληπτικών κρίσεων, πρόωρου τοκετού (γέννηση πριν 32 εβδομάδες εγκυμοσύνης) χαμηλό βάρος γέννησης βρέφους και περιγεννητικό θάνατο (θάνατος εμβρύου μετά από 20 εβδομάδες εγκυμοσύνης).

Οι βιταμίνες C και E δεν επηρέασαν τον κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας ή τα ποσοστά των ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων που σχετίζονται με την προεκλαμψία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η συμπλήρωση βιταμινών C και E από 9 εβδομάδες έως 16 εβδομάδες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν είναι αποτελεσματική στη μείωση των κινδύνων ή των αποτελεσμάτων της

προεκλαμψίας. Τα συμπληρώματα βιταμίνης C και E δεν μειώνουν τον κίνδυνο για διαταραχές της πίεσης της εγκυμοσύνης .

#### Διαταραχές του πλακούντα σε γυναίκες με προεκλαμψία σε πρώιμο στάδιο

Ένας από τους τρόπους ταξινόμησης της προεκλαμψίας βασίζεται στο πότε εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, για παράδειγμα νωρίς κατά την εγκυμοσύνη ή αν έχει καθυστερημένη έναρξη. Ωστόσο, οι ορισμοί των "πρώιμων" και "καθυστερημένων" ενάρξεων διαφέρουν. Οι ακριβέστεροι ορισμοί της προεκλαμψίας ως πρώιμης και καθυστερημένης έναρξης είναι σημαντικοί επειδή η προεκλαμψία πρώιμης έναρξης σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο επιπλοκών της μητέρας και του εμβρύου από ό, τι η προεκλαμψία με καθυστερημένη έναρξη.

Οι γυναίκες με πρόωρη εκδήλωση προεκλαμψίας έχουν συχνά βλάβες στον πλακούντα τους. Αυτές οι ανωμαλίες, οι οποίες περιλαμβάνουν δυσπλασία των αιμοφόρων αγγείων, μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά την υγεία του εμβρύου και την ανάπτυξη. Ο πλακούντας, ο οποίος συνδέεται με το έμβρυο από τον ομφάλιο λώρο, λειτουργεί ως σημείο ανταλλαγής μεταξύ μητρικού αίματος και εμβρυϊκού αίματος. Το οξυγόνο και τα θρεπτικά συστατικά στο αίμα της μητέρας μεταφέρονται στο έμβρυο και τα απόβλητα μεταφέρονται από το έμβρυο στη μητέρα μέσω του πλακούντα. Η ανταλλαγή οξυγόνου, θρεπτικών στοιχείων και αποβλήτων απαιτεί μεγάλο αριθμό αιμοφόρων αγγείων να εκτείνονται από τη μητέρα στον πλακούντα. Προκειμένου να προσδιοριστεί καλύτερα η προεκλαμψία στην πρώιμη και την καθυστερημένη έναρξη, οι ερευνητές εξέτασαν αλλοιώσεις χαρακτηριστικές της ανεπαρκούς ροής αίματος στον πλακούντα σε γυναίκες με προεκλαμψία. Οι ερευνητές συνέκριναν δείγματα ιστών από 910 γυναίκες με προεκλαμψία με τα αντίστοιχα από 7.397 γυναίκες που δεν είχαν υψηλή αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Όλες οι γυναίκες γέννησαν τα βρέφη τους τουλάχιστον μετά την 20η εβδομάδα της εγκυμοσύνης. Οι ερευνητές εξέτασαν τα δείγματα ιστών που

συλλέχθηκαν κατά τη γέννηση από τον πλακούντα, τις εμβρυϊκές μεμβράνες και τον ομφάλιο λώρο για τις χαρακτηριστικές αλλοιώσεις.

Ο αριθμός των αλλοιώσεων που σχετίζονται με την ανεπαρκή ροή αίματος στον πλακούντα ήταν υψηλότερη στις γυναίκες με προεκλαμψία. Επίσης, ο πρόωρος τοκετός συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για βλάβες, έτσι ώστε, όσο νωρίτερα συμβαίνει αυτός, τόσο μεγαλύτερος είναι και ο κίνδυνος. Οι γυναίκες με πρόωρη εκδήλωση προεκλαμψίας είχαν επίσης περισσότερες αλλοιώσεις από ό, τι οι γυναίκες με προεκλαμψία με καθυστερημένη έναρξη.

### Αντίσταση ινσουλίνης κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου αυξάνει τον κίνδυνο προεκλαμψίας

Η ινσουλίνη είναι μια ορμόνη που εκκρίνεται από παγκρεατικά βήτα κύτταρα που είναι σημαντική για τη ρύθμιση του μεταβολισμού και της ενέργειας. Κατά τη διάρκεια της πέψης, το στομάχι και τα έντερα διαχωρίζουν τους υδατάνθρακες στα τρόφιμα δημιουργώντας ένα σάκχαρο που ονομάζεται γλυκόζη. Η γλυκόζη είναι η κύρια πηγή ενέργειας του σώματος. Μετά την πέψη, η γλυκόζη μετακινείται στο αίμα, γι 'αυτό ονομάζεται σάκχαρο αίματος. Το σώμα χρειάζεται ινσουλίνη για να μεταφέρει τη γλυκόζη έξω από το αίμα και σε κύτταρα. Μερικές φορές το σώμα δεν χρησιμοποιεί την ινσουλίνη όπως πρέπει και άλλες φορές το πάγκρεας δεν εκκρίνει αρκετή ινσουλίνη, που σημαίνει ότι η υπερβολική γλυκόζη παραμένει στο αίμα, προκαλώντας τελικά υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα.

Αυτή η αδυναμία αποτελεσματικής χρήσης ινσουλίνης ονομάζεται αντίσταση στην ινσουλίνη και παίζει βασικό ρόλο στην ανάπτυξη του διαβήτη τύπου 2 και της υψηλής αρτηριακής πίεσης. Οι γυναίκες με καταστάσεις που σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως ο διαβήτης κύησης και η παχυσαρκία, έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας, αλλά δεν είναι γνωστό αν η ίδια η αντίσταση στην ινσουλίνη σχετίζεται με την ανάπτυξη της προεκλαμψίας σε έγκυες γυναίκες.

Σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη <sup>65</sup>, οι ερευνητές μελέτησαν αν η αντίσταση στην ινσουλίνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συνδέεται με την μεταγενέστερη ανάπτυξη της προεκλαμψίας. Τα δείγματα αίματος συλλέχθηκαν από τις γυναίκες όταν εισήλθαν στη μελέτη (σε 9 εβδομάδες έως 16 εβδομάδες εγκυμοσύνης), σε μια χρονική περίοδο κατά τη διάρκεια του "midtrimester" (μεταξύ 22 εβδομάδων και 26 εβδομάδων εγκυμοσύνης), και κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο για τοκετό.

Η μελέτη αυτή περιελάμβανε 1.187 γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε δείγμα αίματος νηστείας. Από αυτές τις γυναίκες, 85 εμφάνισαν προεκλαμψία. Επιπλέον, 510 γυναίκες είχαν αυξημένη αρτηριακή πίεση ή πρωτεΐνη στα ούρα τους, δύο σημεία προεκλαμψίας, αν και δεν είχαν προεκλαμψία. Το μεσημέρι (μεταξύ 22 και 26 εβδομάδων εγκυμοσύνης) η αντίσταση στην ινσουλίνη ήταν υψηλότερη μεταξύ των γυναικών που εμφάνισαν προεκλαμψία σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν είχαν. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η μητρική αντίσταση ινσουλίνης midtrimester συνδέεται με την επακόλουθη ανάπτυξη της προεκλαμψίας.

#### Η παχυσαρκία και οι ανοσολογικές αντιδράσεις αυξάνουν τον κίνδυνο προεκλαμψίας

Οι αλλαγές στο σώμα της γυναίκας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορούν να προκαλέσουν εκτεταμένες φλεγμονές. Αν μάλιστα αυτές είναι υπέρβαρες ή παχύσαρκες πριν από την εγκυμοσύνη, αυτό είναι μια συνθήκη η οποία μπορεί να περιπλέξει περαιτέρω αυτές τις φλεγμονές. Κατά τη διάρκεια των ανοσολογικών αποκρίσεων, το σώμα παράγει πρωτεΐνες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα και μπορεί να είναι ευεργετικές επειδή προάγουν την επούλωση. Αλλά αν αυτές οι πρωτεΐνες προκαλούν πάρα πολύ μεγάλη φλεγμονή, μπορούν να είναι επιβλαβείς.

Κατά το παρελθόν έχουν υπάρξει πολλές μελέτες που έχουν δείξει ότι η παχυσαρκία προκαλεί ανοσολογικές αποκρίσεις, που ονομάζονται ενεργοποίηση συμπληρώματος, οι οποίες είναι γνωστό ότι αυξάνουν τον



κίνδυνο μιας γυναίκας για προεκλαμψία. Για να εξεταστεί η σχέση μεταξύ της προγεννητικής παχυσαρκίας και των ανοσολογικών αποκρίσεων και των επιπτώσεών τους στον κίνδυνο προεκλαμψίας, οι ερευνητές υποστηρίζεται από αρκετά Ινστιτούτα, συμπεριλαμβανομένων εκείνων του NICHD του τμήματος Επιδημιολογίας, Στατιστικής και Πρόληψης Ερευνών (DESPR) , το οποίο πραγματοποίησε μια προοπτική μελέτη των 1.013 έγκυες γυναίκες. Στη μελέτη, οι ερευνητές εξέτασαν τα επίπεδα των επιπέδων των πρωτεϊνών ενεργοποίησης του συμπληρώματος των γυναικών σε σχέση με τον κίνδυνο προεκλαμψίας και την παχυσαρκία προ της εγκυμοσύνης.

Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι οι γυναίκες που ήταν παχύσαρκες πριν από την εγκυμοσύνη και οι οποίες είχαν αυξημένες ανοσολογικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είχαν περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν προεκλαμψία. Τα ευρήματα έδειξαν ότι η παχυσαρκία και οι ανοσολογικές αντιδράσεις κατά την εγκυμοσύνη αυξάνουν τον κίνδυνο προεκλαμψίας.

#### Η θεοβρωμίνη, μία χημική ένωση που βρίσκεται στη σοκολάτα, δεν μειώνει τον κίνδυνο προεκλαμψίας

Η σοκολάτα είναι μια πλούσια πηγή φλαβονοειδών, ενώσεων που βελτιώνουν την υγεία της καρδιάς και μειώνουν την αρτηριακή πίεση. Αρκετές μελέτες<sup>55, 26</sup> έχουν δείξει ότι η κατανάλωση σοκολάτας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μειώνει τον κίνδυνο προεκλαμψίας. Για παράδειγμα, σε μία από αυτές τις μελέτες<sup>55</sup>, οι γυναίκες που κατανάλωναν σοκολάτα κατά τη διάρκεια του πρώτου και τρίτου τριμήνου ήταν λιγότερο πιθανό να αναπτύξουν προεκλαμψία από ό, τι οι γυναίκες που δεν είχαν τη σοκολάτα. Στην ίδια μελέτη, οι γυναίκες με υψηλότερα επίπεδα ορού της θεοβρωμίνης στην περιοχή του ομφαλίου λώρου, το κύριο αλκαλοειδές της σοκολάτας, ήταν επίσης λιγότερο πιθανό να αναπτύξουν προεκλαμψία από ό, τι οι γυναίκες που δεν είχαν καταναλώσει σοκολάτα.

Η θεοβρωμίνη είναι επίσης πλούσια σε συγκέντρωση και σε άλλες πηγές τροφίμων εκτός από τη σοκολάτα, συμπεριλαμβανομένου του καφέ και

ορισμένων φαρμάκων, όπως διεγερτικά, αναλγητικά και διουρητικά. Επειδή η θεοβρωμίνη καταναλώνεται από πολλές γυναίκες με τη μορφή τροφίμων και φαρμάκων, οι ερευνητές ενδιαφέρονται να επιβεβαιώσουν εάν αυτή η χημική ένωση είναι ικανή ώστε να μειώνει τον κίνδυνο προεκλαμψίας ή όχι.

Σε μία μελέτη<sup>23</sup>, οι ερευνητές του NICHD DESPR εξέτασαν 2.105 γυναίκες από το Συνεργατικό Perinatal Project, το οποίο διεξήχθη από το 1959 έως το 1974. Περίπου το 3% των γυναικών στη μελέτη ανέπτυξαν προεκλαμψία. Οι ερευνητές εξέτασαν τα επίπεδα της θεοβρωμίνης στο αίμα και τον κίνδυνο για την προεκλαμψία. Δεν υπήρξαν ενδείξεις συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων θεοβρωμίνης και αυξημένου ή μειωμένου κινδύνου προεκλαμψίας. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η θεοβρωμίνη δεν είναι μια χημική ένωση από αυτές που βρίσκονται στη σοκολάτα που να μειώνει τον κίνδυνο προεκλαμψίας.

#### Μελέτες μοριακών δεικτών για προεκλαμψία

Πρόσφατες μελέτες έχουν εξετάσει πρωτεΐνες που μπορεί να είναι σημαντικές στην ανάπτυξη της προεκλαμψίας ή που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες για την ανίχνευση της προεκλαμψίας. Σε μία από αυτές τις μελέτες<sup>43</sup>, οι ερευνητές του DESPR εξέτασαν τον παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF) -άλφα στο αίμα των γυναικών με παράγοντες κινδύνου για την προεκλαμψία. Αυτή η πρωτεΐνη προκαλεί φλεγμονή όταν αλληλεπιδρά με τους υποδοχείς της. Στη μελέτη, οι παράγοντες κινδύνου για την προεκλαμψία περιελάμβαναν τον διαβήτη, την υψηλή αρτηριακή πίεση και την προεκλαμψία κατά τη διάρκεια μιας προηγούμενης εγκυμοσύνης. Οι ερευνητές συνέλεξαν δείγματα αίματος από όλες τις γυναίκες στις 13 έως 26 εβδομάδες της εγκυμοσύνης και πάλι στις 24 έως 28 εβδομάδες της εγκυμοσύνης. Περίπου το 20% των γυναικών ανέπτυξαν προεκλαμψία. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι, ακόμη και πριν από την εμφάνιση συμπτωμάτων, ο TNF-άλφα υποδοχέας 2 (TNF-R2) αυξήθηκε σε γυναίκες που εμφάνισαν προεκλαμψία.

Σε άλλη μελέτη<sup>37</sup>, οι ερευνητές του δικτύου MFMU που υποστηρίζει το υποκατάστημα PP, εξέτασαν αρκετές πρωτεΐνες σχετιζόμενες με το κυκλοφορικό

σύστημα για το ρόλο τους στην προεκλαμψία. Οι πρωτεΐνες περιελάμβαναν διαλυτή κινάση τυροσίνης τύπου fms (sFlt1), διαλυτή ενδογλινίνη (sEng) και χαμηλό πλακουντιακό αυξητικό παράγοντα (PlGF). Σε προηγούμενες μελέτες, οι συγκεντρώσεις αυτών των τριών πρωτεϊνών στο αίμα ποικίλλουν σε γυναίκες χαμηλού κινδύνου που εμφάνισαν προεκλαμψία, όπως φαίνεται από τις αυξήσεις των sFlt1 και sEng και μειώσεις στο PlGF. Στη μελέτη του δικτύου MFMU, οι ερευνητές εξέτασαν τα επίπεδα αυτών των τριών πρωτεϊνών στο αίμα σε γυναίκες με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας. Οι γυναίκες με υψηλό κίνδυνο συμπεριέλαβαν εκείνες με διαβήτη πριν από την εγκυμοσύνη, την υψηλή αρτηριακή πίεση ή την προεκλαμψία κατά τη διάρκεια προηγούμενης εγκυμοσύνης. Οι γυναίκες υψηλού κινδύνου είχαν επίσης αυξήσεις των sFlt1 και sEng και μειώθηκαν στο PlGF.

Ορισμένα από τα αίτια και / ή τα αποτελέσματα της προεκλαμψίας πιστεύεται ότι οφείλονται σε ανεπαρκή στη ροή αίματος στον πλακούντα. Σε μια άλλη μελέτη <sup>38</sup>, οι ερευνητές εξέτασαν τις συγκεντρώσεις sEng, PlGF, διαλυτού υποδοχέα-1 αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα-1 (sVEGFR-1) και sVEGFR-2 σε γυναίκες με προεκλαμψία με καθυστερημένη έναρξη. Αυτές οι τέσσερις πρωτεΐνες εμπλέκονται στην υγεία του κυκλοφορικού συστήματος. Για τους σκοπούς της μελέτης, οι ερευνητές θεωρούν την «προεκλαμψία με καθυστερημένη έναρξη» ως την κατηγορία της νόσου που αναπτύχθηκε κατά την 34η εβδομάδα εγκυμοσύνης ή αργότερα. Ελήφθησαν δείγματα αίματος από 64 γυναίκες ελέγχου με φυσιολογική εγκυμοσύνη και 66 γυναίκες με προεκλαμψία με καθυστερημένη έναρξη.

Οι γυναίκες που εμφάνισαν προεκλαμψία με καθυστερημένη έναρξη ήταν πιο πιθανό να έχουν ανεπαρκή ροή αίματος στον πλακούντα και επίσης χαμηλότερα επίπεδα στο αίμα του PlGF σε σύγκριση με γυναίκες που δεν εμφάνισαν προεκλαμψία. Οι γυναίκες που εμφάνισαν προεκλαμψία ομαδοποιήθηκαν περαιτέρω ανάλογα με το εάν είχαν ή όχι ένδειξη ανεπαρκούς ροής αίματος. Οι γυναίκες με προεκλαμψία με καθυστερημένη έναρξη και απόδειξη ανεπαρκούς ροής αίματος είχαν χαμηλότερα επίπεδα στο αίμα του PlGF και μεταβολές στα επίπεδα sVEGFR-1 και sEng, σε σύγκριση με τις προεκλαμψιακές γυναίκες χωρίς ένδειξη ανεπαρκούς ροής αίματος. Αυτή η μελέτη αποδεικνύει ότι η

ισορροπία των πρωτεϊνών του κυκλοφορικού συστήματος μεταβάλλεται στην προεκλαμψία και ότι η ισορροπία μεταβάλλεται ακόμη περισσότερο όταν υπάρχει ανεπαρκής ροή αίματος στον πλακούντα.

Συνολικά, αυτές οι μελέτες εντόπισαν αλλαγές στη μοριακή ισορροπία πρωτεϊνών σε γυναίκες που αναπτύσσουν προεκλαμψία. Αυτές οι αλλαγές μπορεί να εμπλέκονται στην ανάπτυξη της προεκλαμψίας και οι ερευνητές συνεχίζουν να εξετάζουν τη σημασία τους.

Η φωσφορυλάση του γλυκογόνου, ένας δείκτης ορισμένων ασθενειών της καρδιάς, είναι επίσης ένας δείκτης για την προεκλαμψία. Η προεκλαμψία προκαλεί καρδιακά προβλήματα. Ένας από τους δείκτες ορισμένων καρδιακών προβλημάτων είναι το ένζυμο πρωτεΐνης γλυκογόνου φωσφορυλάσης BB (GPBB). Η μέτρηση των υψηλότερων επιπέδων του GPBB στο αίμα μπορεί να υποδεικνύει ότι ένα άτομο έχει ένα ιδιαίτερο πρόβλημα καρδιακής ανεπάρκειας, όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το οποίο συμβαίνει όταν το σώμα δεν αντλεί αρκετό οξυγόνο στον καρδιακό μυ, οδηγώντας σε καρδιακή βλάβη. Τα μητρικά καρδιακά προβλήματα που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης περιλαμβάνουν έμφραγμα του μυοκαρδίου και καρδιακή ανεπάρκεια. Και οι δύο περιπτώσεις εμφανίζονται συχνότερα σε γυναίκες που αναπτύσσουν προεκλαμψία από ό, τι σε εκείνες που δεν το κάνουν.

Ενώ τα υψηλότερα επίπεδα στο αίμα του GPBB δείχνουν ορισμένες καρδιακές παθήσεις, η σχέση μεταξύ του GPBB και του κινδύνου προεκλαμψίας ήταν προηγουμένως άγνωστη. Για να εξετάσει το ρόλο του GPBB στον κίνδυνο προεκλαμψίας, οι ερευνητές<sup>47</sup> αξιολόγησαν τις αλλαγές στα επίπεδα GPBB στο αίμα των 396 εγκύων γυναικών. Οι γυναίκες που εμφάνισαν «πρώρα προεκλαμψία» (προεκλαμψία πριν από 20 εβδομάδες εγκυμοσύνης) είχαν αυξηθεί με το GPBB στο αίμα τους σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν εμφάνισαν προεκλαμψία. Οι γυναίκες με "προεκλαμψία" (προεκλαμψία μετά από 20 εβδομάδες εγκυμοσύνης) δεν αύξησαν την GPBB. Τα ευρήματα έδειξαν ότι η GPBB είναι αυξημένη σε γυναίκες με πρώρα προεκλαμψία, γεγονός που υποδηλώνει ότι θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως δείκτης για αυτή την πάθηση.

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), ένας δείκτης φλεγμονής, δεν προβλέπει την επαναλαμβανόμενη προεκλαμψία

Αρκετές μελέτες έχουν πρόσφατα εξετάσει τις φλεγμονώδεις πρωτεΐνες που εμπλέκονται στις ανοσολογικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της προεκλαμψίας. Οι αυξήσεις στην CRP έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Η προεκλαμψία μοιράζεται μερικές από τις υποκείμενες παθήσεις της, συμπεριλαμβανομένης της υψηλής αρτηριακής πίεσης, με καρδιαγγειακές παθήσεις. Η προεκλαμψία είναι επίσης ένας παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών παθήσεων. Λόγω των δεσμών μεταξύ της προεκλαμψίας και της καρδιαγγειακής νόσου, η CRP αντιπροσωπεύει έναν πιθανό δείκτη για την προεκλαμψία.

Ένας από τους παράγοντες κινδύνου για την προεκλαμψία είναι το ιστορικό προεκλαμψίας σε προηγούμενες κύσεις, που ονομάζεται επαναλαμβανόμενη προεκλαμψία. Σε μια μελέτη <sup>12</sup>, ερευνητές από το δίκτυο MFMU διερεύνησαν εάν η CRP προβλέπει επαναλαμβανόμενη προεκλαμψία κατά τη διάρκεια των επόμενων εγκυμοσύνων. Οι ερευνητές συνέλεξαν δείγματα αίματος από 255 έγκυες γυναίκες που εμφάνισαν προεκλαμψία κατά τη διάρκεια προηγούμενης εγκυμοσύνης.

Περίπου το 20% των γυναικών ανέπτυξαν επαναλαμβανόμενη προεκλαμψία. Οι γυναίκες που δεν ανέπτυξαν επαναλαμβανόμενη προεκλαμψία χρησίμευσαν ως ομάδα ελέγχου. Τα επίπεδα CRP μετρήθηκαν στα δείγματα ορού που συλλέχθηκαν νωρίτερα στη μελέτη (7 έως 26 εβδομάδες κύησης) και σε περίοδο κοντά στον τοκετό (34 έως 38 εβδομάδες κύησης). Δεν υπήρξαν διαφορές στα επίπεδα CRP που να δείχνουν ότι η CRP είναι χρήσιμος δείκτης για τον εντοπισμό επαναλαμβανόμενου κινδύνου προεκλαμψίας.

## Μελέτες των μητρικών επιδράσεων της προεκλαμψίας

Η προεκλαμψία μπορεί να προκαλέσει βλάβη στη λειτουργία του θυρεοειδούς. Η διαλυτή κινάση τυροσίνης τύπου fms (sFlt1) είναι μια πρωτεΐνη που αναστέλλει την ανάπτυξη αιμοφόρων αγγείων. Οι συγκεντρώσεις sFlt1 στο αίμα αυξάνονται κανονικά κατά τους τελευταίους δύο μήνες της εγκυμοσύνης, αλλά οι συγκεντρώσεις είναι πολύ υψηλότερες στις γυναίκες με προεκλαμψία. Μεταξύ των δραστηριοτήτων της, το sFlt1 αναστέλλει τη δράση αρκετών διαφορετικών πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένου του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF). Ορισμένα φάρμακα, που ονομάζονται αναστολείς VEGF, λειτουργούν παρόμοια με το sFlt1 και αναστέλλουν τον VEGF. Αυτά τα φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία διαφόρων ασθενειών και άλλων καταστάσεων, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου, μπορούν να προκαλέσουν παρενέργειες, όπως αυξημένη αρτηριακή πίεση και μειωμένη δραστηριότητα του θυρεοειδούς (υποθυρεοειδισμός).

Επειδή οι αναστολείς του VEGF μπορούν να προκαλέσουν υποθυρεοειδισμό, οι ερευνητές που μελετούν τις επιδράσεις της αυξημένης sFlt1 στην προεκλαμψία εξέτασαν αν η περίσσεια sFlt1 κατά τη διάρκεια της προεκλαμψίας σχετίζεται με τον υποθυρεοειδισμό. Οι ερευνητές στο DESPR του NICHD ανέλυσαν δείγματα αίματος που λήφθηκαν από 141 έγκυες γυναίκες κατά την έναρξη (21 εβδομάδες εγκυμοσύνης) και πάλι μετά την έναρξη της προεκλαμψίας. Αυτές οι γυναίκες συμμετείχαν στη δοκιμή πρόληψης του προπλασμδικού ασβεστίου. Οι γυναίκες που εμφάνισαν προεκλαμψία είχαν ενδείξεις μειωμένης λειτουργίας του θυρεοειδούς, η οποία περιελάμβανε αυξημένα επίπεδα στο αίμα της ορμόνης διέγερσης του θυρεοειδούς (TSH).

Οι ερευνητές μέτρησαν έπειτα τα επίπεδα της TSH από μια μεγάλη ομάδα γυναικών (7,121 γυναίκες) που προηγουμένως είχαν προεκλαμψία για να ελέγξουν εάν η προεκλαμψία συνδέεται αργότερα με τον υποθυρεοειδισμό. Αυτές οι γυναίκες ήταν από τη Μελέτη Υγείας Nord-Trondelag. Τα δείγματα αίματος για μετρήσεις TSH συλλέχθηκαν περίπου 20 χρόνια μετά την εγκυμοσύνη. Τα δείγματα αίματος από μια ομάδα γυναικών που δεν είχαν προεκλαμψία χρησίμευσαν ως έλεγχοι. Παρόμοια με τα προηγούμενα ευρήματα

ότι η TSH αυξήθηκε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε προεκλαμπτικές γυναίκες, η TSH αυξήθηκε επίσης 20 χρόνια μετά τη γέννηση των προεκλαμνωτικών γυναικών, υποδεικνύοντας μακροχρόνιες επιδράσεις της λειτουργίας του θυρεοειδούς.

## **2.5 Περιορισμοί της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης**

### Υπάρχουν και άλλα ερευνητικά άρθρα

Ένας πιθανός περιορισμός αυτής της ανασκόπησης της βιβλιογραφίας είναι η εστίαση σε έρευνες που συντελούνται κυρίως στην Ευρώπη αλλά και στην Αμερική (Η. Π. Α. ) Υπήρχαν και έρευνες που ήταν σε χώρες και περιοχές πέρα από αυτές, ωστόσο ήταν αρκετά πιο περιορισμένες. Αυτό πιθανώς να μην επηρεάζει τόσο τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα, όταν ιδίως αυτά έχουν σημασία και επιδιώκεται να συσχετιστούν και να δώσουν μια αντιπροσωπευτική εικόνα για την κατάσταση στην Ελλάδα, ωστόσο δεν παύει αυτό να αποτελεί έναν παράγοντα περιορισμού της έρευνας.

### Τα άρθρα δεν είναι απαραίτητα συνδεδεμένα μεταξύ τους

Αυτό που δεν είναι σαφές είναι ο βαθμός στον οποίο τα άρθρα αλληλοσυνδέονται ή παρέχουν μια μοναδική πληροφορία. Οι έρευνες από τα αποθετήρια PubMed και Google Scholar, αποτελεί βασική πηγή αναφοράς στην συστηματική αυτή ανασκόπηση αλλά ακόμα και έτσι, δεν είναι σαφές σε ποιο βαθμό η διεύρυνση του δείγματος των πηγών θα περιλάμβανε εγχειρίδια της Λατινικής Αμερικής (για παράδειγμα) και εγχειρίδια από άλλες σχετικές χώρες, αλλάζοντας τα ευρήματα αυτής της ανασκόπησης της βιβλιογραφίας ή αναπτύσσοντας περαιτέρω υποστήριξη για το μοντέλο διαδικασίας. Δεδομένου

ότι δεν μπορούμε να είμαστε σαφείς, το θέτουμε αυτό ως πιθανό περιορισμό αυτής της ανασκόπησης της βιβλιογραφίας.

Η ανασκόπηση που προηγήθηκε δείχνει ότι οι παράγοντες κινδύνου που διαφέρουν μεταξύ της πρόωρης και της καθυστερημένης εκδήλωσης προεκλαμψίας ήταν ιστορικό χρόνιας υπέρτασης και οικογενειακού ιστορικού χρόνιας υπέρτασης. Το ιστορικό χρόνιας υπέρτασης συσχετίστηκε σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο πρόωρης εκδήλωσης προεκλαμψίας, ενώ το οικογενειακό ιστορικό χρόνιας υπέρτασης συνδέθηκε σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο πρόωρης εκδήλωσης προεκλαμψίας.

Έχει υπάρξει μόνο μία μελέτη <sup>21</sup> που αξιολογεί τους παράγοντες κινδύνου της πρόωρης και καθυστερημένης έναρξης της προεκλαμψίας, η οποία δεν διαπίστωσε καμία διαφορά στους παράγοντες κινδύνου μεταξύ της πρόωρης και της καθυστερημένης εμφάνισης προεκλαμψίας. <sup>12</sup> Αυτό μπορεί να οφείλεται στο μικρό μέγεθος του δείγματος της μελέτης. Υπήρχαν μόνο 29 περιπτώσεις πρώιμης εμφάνισης και 121 περιπτώσεις προεκλαμψίας με καθυστερημένη εμφάνιση. Η έρευνα κατέληξε ότι ο δείκτης μάζας σώματος πριν από την εγκυμοσύνη  $> 30 \text{ kg} / \text{m}^2$  και η μη χρήση υπηρεσιών προγεννητικής φροντίδας συνδέονταν με αυξημένο κίνδυνο προεκλαμψίας. <sup>12</sup> Η διαφορά μεταξύ αυτής της μελέτης και του Fang μπορεί να οφείλεται στη διαφορά μεθοδολογίας. Η μελέτη αυτή συγκέντρωσε περιπτώσεις πρώιμης και καθυστερημένης προεκλαμψίας στην αρχή της μελέτης, ενώ οι Fang et al . διαιρούσαν τις περιπτώσεις πρόωρης και καθυστερημένης εμφάνισης προεκλαμψίας με ανάλυση υποομάδων.

Άλλη έρευνα <sup>37</sup>, ανέπτυξε αλγόριθμους πρόγνωσης για υπερτασικές διαταραχές με βάση την πολυπαραγοντική ανάλυση παραγόντων από τη μητρική ιστορία και συνέκριναν την εκτιμώμενη επίδοση τέτοιων αλγορίθμων στην πρόβλεψη της πρώιμης προεκλαμψίας, της όψιμης προεκλαμψίας και της κύησης υπέρτασης. Υπήρχαν 37 περιπτώσεις με πρώιμη προεκλαμψία, 128 με καθυστερημένη προεκλαμψία και 140 με κύηση υπέρταση. Διαπίστωσαν ότι οι παράγοντες πρόωρης προεκλαμψίας ήταν η αφρικανική φυλή, η χρόνια υπέρταση, η προηγούμενη προεκλαμψία και η χρήση φαρμάκων ωορρηξίας. Οι προγνωστές της προεκλαμψίας με καθυστερημένη έναρξη και της κύησης ήταν η αυξημένη μητρική ηλικία και ο ΔΜΣ, καθώς και το οικογενειακό ιστορικό ή το



ιστορικό της προεκλαμψίας. Τα ποσοστά ανίχνευσης πρώιμης προεκλαμψίας, όψιμης προεκλαμψίας και κυήσεως υπέρτασης κατά την εξέταση από μητρικούς παράγοντες ήταν μόνο 37,0, 28,9 και 20,7% αντίστοιχα.

Σε άλλες έρευνες <sup>66</sup> αξιολογήθηκαν παράγοντες κινδύνου για σοβαρή προεκλαμψία και εκλαμψία πρώιμης εμφάνισης. Διαπίστωσαν ότι η ιστορία της προεκλαμψίας ή της εκλαμψίας σε προηγούμενη εγκυμοσύνη, η έκθεση σε παθητικό κάπνισμα, η ανεπαρκής προγεννητική παρακολούθηση, το οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης σε έναν ή περισσότερους συγγενείς πρώτου βαθμού, που ζουν σε μια κοινή οικογένεια, είναι υπέρβαροι και χαμηλότερα κοινωνικοοικονομικά σχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο πρόωρης εκδήλωσης προεκλαμψίας και εκλαμψίας. Η διαφορά στις μελέτες αυτές μπορεί να οφείλεται στη διαφορά στον πληθυσμό της μελέτης.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης ήταν παρόμοια με προηγούμενες μελέτες. <sup>6, 7, 11</sup>. Το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία αύξησαν τον κίνδυνο προεκλαμψίας, γεγονός που εξηγείται από την αύξηση των επιπέδων τριγλυκεριδίων και ελεύθερων λιπαρών οξέων. Αυτές οι αλλοιώσεις των λιπιδίων μπορούν να προκαλέσουν σημαντικούς παράγοντες που οδηγούν σε δυσλειτουργία ενδοθηλιακών κυττάρων στην προεκλαμψία με αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντος οξειδωτικού στρες υπεροξειδίων λιπιδίων. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων. 15 - 17 Η αύξηση βάρους της μητέρας <0,2 kg την εβδομάδα ήταν ένας σημαντικός προστατευτικός παράγοντας για προεκλαμψία πρώιμης εμφάνισης. Ο BMI πριν από την εγκυμοσύνη <20 kg / m<sup>2</sup> ήταν ένας σημαντικός προστατευτικός παράγοντας για προεκλαμψία με καθυστερημένη έναρξη. Αυτό είναι παρόμοιο με τις προηγούμενες μελέτες. <sup>11, 18</sup>

Η ιστορία της χρόνιας υπέρτασης αποτέλεσε σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την πρόωρη εκλαμψία στην παρούσα μελέτη. Αυτό συμφωνεί με προηγούμενες μελέτες που έδειξαν ότι η χρόνια υπέρταση αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την προεκλαμψία <sup>8, 18</sup>. Το οικογενειακό ιστορικό χρόνιας υπέρτασης αποτέλεσε σημαντικό παράγοντα κινδύνου για προεκλαμψία με καθυστερημένη εμφάνιση στην παρούσα μελέτη. Αυτό συμφωνεί με προηγούμενες μελέτες <sup>19, 20</sup>

Σε αντίθεση με τις προηγούμενες μελέτες, το κάπνισμα τσιγάρων και η υψηλή πρόσληψη ασβεστίου δεν ήταν προστατευτικοί παράγοντες στη μελέτη μας. Αυτό μπορεί να οφείλεται στον σχετικά μικρό αριθμό καπνιστών τσιγάρων στις ομάδες και επειδή οι άνθρωποι στην Ταϊλάνδη λαμβάνουν γενικά επαρκή ποσότητα ασβεστίου. Ωστόσο, δεν αξιολογήσαμε ακριβώς την πρόσληψη ασβεστίου στα τρόφιμά τους. Δεν εντοπίσαμε την ηλικία της μητέρας ως σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την προεκλαμψία πρόωρης και καθυστερημένης έναρξης. Αυτό είναι σύμφωνο με προηγούμενες μελέτες.<sup>13,51</sup>

Η χρόνια υπέρταση μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο τέλος των οργάνων και αγγειακές επιπλοκές. Αυτός μπορεί να είναι ο λόγος που η χρόνια υπέρταση σχετίζεται με την πρόωρη εκλαμψία. Ωστόσο, το οικογενειακό ιστορικό χρόνιας υπέρτασης σχετίζεται με προεκλαμψία με καθυστερημένη εμφάνιση. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από μια γενετική προδιάθεση. Οι αγγειακές επιπλοκές εξακολουθούν να μην εμφανίζονται σε αυτές τις περιπτώσεις.

Η ισχύς της παρούσας μελέτης ήταν ο μεγάλος αριθμός περιπτώσεων στις πρώιμες και αργές εκδηλώσεις προεκλαμψίας. Έτσι, θα μπορούσαμε να συγκρίνουμε και να προσδιορίσουμε τη διαφορά στους παράγοντες κινδύνου μεταξύ αυτών των ομάδων. Ο περιορισμός αυτής της μελέτης ήταν ο μικρός αριθμός καπνιστών και ο μικρός αριθμός εγκύων γυναικών που χρησιμοποίησαν φάρμακο ασβεστίου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Έτσι δεν μπορούσαμε να αξιολογήσουμε την επίδραση αυτών των παραγόντων.

Συμπερασματικά, οι παράγοντες κινδύνου που διαφέρουν μεταξύ της πρόωρης και της καθυστερημένης εμφάνισης προεκλαμψίας ήταν ιστορικό χρόνιας υπέρτασης και οικογενειακού ιστορικού χρόνιας υπέρτασης. Το οικογενειακό ιστορικό DM, ο ΔΜΣ πριν από την εγκυμοσύνη  $\geq 25 \text{ kg} / \text{m}^2$  και η αύξηση βάρους  $\geq 0,5 \text{ kg}$  την εβδομάδα ήταν παράγοντες κινδύνου τόσο της πρόωρης και της καθυστερημένης εμφάνισης προεκλαμψίας. Αυτοί οι παράγοντες κινδύνου είναι πολύτιμοι για τους μαιευτήρες για τον εντοπισμό ασθενών που κινδυνεύουν από προεκλαμψία και για την εφαρμογή πρωτογενούς πρόληψης.

### 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

#### 3.1 Παράγοντες κινδύνου πρώιμης προεκλαμψίας

Οι παράγοντες κινδύνου είναι οποιαδήποτε χαρακτηριστικά που αυξάνουν τις πιθανότητες ενός ατόμου να αναπτύξει μια ασθένεια. Οι παράγοντες κινδύνου για την πρόωρη προεκλαμψία περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα συνθηκών που αντανακλούν την πολυπλοκότητα της διαδικασίας της νόσου και οι δυνάμεις της σύνδεσης ποσοτικοποιούνται χρησιμοποιώντας αναλογίες κινδύνου ή αναλογίες πιθανότητας. Αυτά μπορούν να κατηγοριοποιηθούν με βάση τους οικογενειακούς παράγοντες, τους δημογραφικούς παράγοντες, το παρελθόν ιατρικό ή μαιευτικό ιστορικό, τους παράγοντες που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη, τους πατερικούς παράγοντες και διάφορους παράγοντες.

#### Οικογενείς παράγοντες

Η προεκλαμψία είναι μια περίπλοκη διαταραχή, η οποία φαίνεται ότι κληρονομείται με οικογενειακό πρότυπο<sup>6</sup>. Ο πλακούντας διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην παθογένεση της προεκλαμψίας, υποδηλώνοντας έτσι ότι τόσο τα μητρικά όσο και τα πατρικά προερχόμενα εμβρυϊκά γονίδια μπορούν να διαδραματίσουν κάποιο ρόλο στην ανάπτυξη της νόσου<sup>6</sup>. Η προεκλαμψία που περιπλέκει οποιαδήποτε εγκυμοσύνη μιας συγκεκριμένης γυναίκας αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την προεκλαμψία που περιπλέκει τις εγκυμοσύνες των θυγατέρων της<sup>7</sup>. Για τις γυναίκες που έπασχαν από προεκλαμψία, το ποσοστό των ασθενειών ήταν υψηλότερο στις αδελφές (37%), στις κόρες (26%) και στις μεγάλες κόρες (16%) σε σύγκριση με τις κόρες (6%)<sup>8</sup>.

Επιπλέον, έχει προταθεί ένα πατρικό οικογενειακό συστατικό. οι εταίροι των ανδρών που ήταν προϊόν μιας εγκυμοσύνης που περιπλέκετο από την προεκλαμψία ήταν οι ίδιοι πιο πιθανό να αναπτύξουν προεκλαμψία από ό, τι οι γυναίκες των οποίων οι σύντροφοι γεννήθηκαν από κανονικές εγκυμοσύνες<sup>12</sup>. Οι γυναίκες με μητρικό ή / και πατρικό ιστορικό υπέρτασης ή σακχαρώδη

διαβήτη είχαν στατιστικά σημαντικό αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας<sup>13,14</sup>.

#### Δημογραφικοί παράγοντες

- **Ηλικία:** Τα άκρα της μητρικής ηλικίας έχουν συσχετιστεί με τον κίνδυνο πρώιμης προεκλαμψίας. Η ηλικία της μητέρας  $\geq 40$  ετών έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο (H 1,49, 95% CI 1,22-1,82)<sup>15</sup>. Η έρευνα πολυετούς μελέτης του ΠΟΥ για τη μητρική υγεία και για την υγεία του νεογέννητου ανέφερε ότι οι γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας διατρέχουν υψηλό κίνδυνο προεκλαμψίας. Ωστόσο, οι γυναίκες ηλικίας περί των 19 ετών ήταν σε υψηλό κίνδυνο για εκλαμψία, αλλά όχι διάγνωση προεκλαμψίας - πιθανώς σχετίζονταν με την υποδιαγνώση της προεκλαμψίας σε πληθυσμούς γυναικών χωρίς πλήρη προγεννητική παρακολούθηση<sup>16</sup>.
- **Εθνικότητα** Οι γυναίκες που ανήκουν στην Αφρική, την Καραϊβική ή τη Νότια Ασία έχουν αποδειχθεί ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο σε σύγκριση με τους Καυκάσιους<sup>15,17</sup>. Οι Αφρικανο-αμερικανικές γυναίκες με σοβαρή προεκλαμψία επιδεικνύουν υψηλότερες αρτηριακές πιέσεις και απαιτούν περισσότερη αντιυπερτασική θεραπεία, ενώ οι γυναίκες του Καυκάσου έχουν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου HELLP (αιμόλυση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα και χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων).

#### Μετα – ιατρικά στοιχεία ή στοιχεία παρατήρησης

- **Δείκτης μάζας σώματος και προ-εγκυμοσύνης:** Μια μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη<sup>32</sup> ανέφερε ότι το μικρό μέγεθος των γυναικών ( $\leq 164$  cm) τους προκάλεσε αυξημένο κίνδυνο σοβαρής προεκλαμψίας. Οι γυναίκες που είναι υπέρβαρες ή παχύσαρκες είναι γνωστό ότι

διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας<sup>22</sup>. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η υπερβολική / παχυσαρκία καθώς και η μητρική λιπώδη συνάφεια με αυξημένο κίνδυνο προεκλαμψίας<sup>43</sup>. Ο αυξημένος ΔΜΣ αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την προεκλαμψία και τη σοβαρή προεκλαμψία, με κίνδυνο να ανέλθει σε 64%<sup>38</sup>. Αυτός ο κίνδυνος μπορεί να αυξηθεί δύο έως τρεις φορές καθώς ο ΔΜΣ αυξάνεται από 21 kg / m<sup>2</sup> σε 30 kg / m<sup>2</sup>.

- **Προϋπάρχουσες ιατρικές παθήσεις:** Ο διαβήτης πριν από την κύηση (τύπου 1 και τύπος 2) σχετίζεται με δύο έως τέσσερις φορές αυξημένο κίνδυνο προεκλαμψίας<sup>10,26,27</sup>. Επιπλέον, ο διαβήτης πριν από την κύηση μπορεί να συμβάλει σημαντικά στην νεοεμφανιζόμενη προεκλαμψία μετά τον τοκετό<sup>28</sup>. Το 23% των γυναικών που πάσχουν από χρόνια υπέρταση διατρέχουν κίνδυνο πρώιμης προεκλαμψίας. Η μέση αρτηριακή πίεση (MAP)  $\geq 95$  mmHg ήταν ένας καλός παράγοντας πρόβλεψης αυτού του κινδύνου<sup>49</sup>. Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση ανέφερε ότι ο σχετικός κίνδυνος υπέρθεσης πρώιμης προεκλαμψίας σε γυναίκες με χρόνια υπέρταση ήταν σχεδόν οκταπλάσιος από ό, τι η προεκλαμψία στον γενικό πληθυσμό εγκυμοσύνης<sup>30</sup>. Οι ανεπιθύμητες νεογνικές εκβάσεις, όπως η πρόωρη χορήγηση (<37 εβδομάδες κύησης), το χαμηλό βάρος κατά τη γέννηση και ο περιγεννητικός θάνατος σε αυτήν την ομάδα των γυναικών, ήταν τρεις έως τέσσερις φορές πιο πιθανές<sup>30</sup>. Οι γυναίκες που πάσχουν τόσο από τη χρόνια υπέρταση όσο και από τον διαβήτη πριν από την κύηση έχουν οκτώ φορές περισσότερες πιθανότητες να διαγνωσθούν με προεκλαμψία σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν έχουν καμία κατάσταση<sup>41</sup>.

Η προεκλαμψία μπορεί να εμφανιστεί συχνά σε έγκυες γυναίκες με χρόνια νεφρική νόσο, νεφροπάθεια του λύκου, καθώς και διαβητική νεφροπάθεια<sup>22</sup>. Για τις γυναίκες με διαβήτη, η πρωτεϊνουρία είτε 190-499 mg / ημέρα είτε  $\geq + 2$  στη ράβδο μέτρησης ούρων στις κρατήσεις<sup>33,34</sup> συνδέεται με σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο προεκλαμψίας. Μια μετα-

ανάλυση 74 μελετών που εκτιμούν την υπερλιπιδαιμία και τον κίνδυνο προεκλαμψίας ανέφερε ότι παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, λιποπρωτεΐνης μη υψηλής πυκνότητας (HDL) -C και τριγλυκεριδίων σε όλα τα τρίμηνα της εγκυμοσύνης, ενώ χαμηλότερα επίπεδα HDL-C παρατηρούνται κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου<sup>15</sup>.

Θα πρέπει να γίνει ειδική αναφορά στη δοκιμασία για κληρονομικές θρομβοφιλίες (όπως η μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden, η μετάλλαξη γονιδίου προθρομβίνης, η ανεπάρκεια πρωτεΐνης C ή S ή η ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης III) ή η επίκτητη θρομβοφιλία. Μεταξύ των γενετικών θρομβοφυλιών, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 31 μελετών περιπτώσεων ελέγχου κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο πολυμορφισμός ενός νουκλεοτιδίου παράγοντα V Leiden (SNP) συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο προεκλαμψίας<sup>47</sup>. Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της αναγωγάσης μεθυλενο τετραϋδροφυλλικής ρεδοκτάσης (MTHFR) SNP και της προθρομβίνης SNP και ο κίνδυνος προεκλαμψίας<sup>36</sup>.

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS) είναι μια συστηματική αυτοάνοση διαταραχή με αυξημένους τίτλους αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων και χαρακτηρίζεται από αρτηριακή και φλεβική θρόμβωση και δυσμενή αποτελέσματα της εγκυμοσύνης. Μία μετα-ανάλυση 28 μελετών ανέφερε ότι ο κίνδυνος προεκλαμψίας ήταν δύο φορές υψηλότερος σε γυναίκες που έδειξαν θετικό αποτέλεσμα αντισωμάτων αντιπηκτικού και αντικαρδιολιπιδικού λύκου (OR 2.34, CI 1.18-4.64 και OR 1.52, CI 1.05-2.20 αντίστοιχα)<sup>68</sup>. Ενώ αναγνωρίζουμε ότι πρόκειται για πολύ αμφιλεγόμενο τομέα, κατά τη γνώμη μας, η εξέταση θρομβοφιλίας δεν συνιστάται ειδικά για τη διερεύνηση προηγούμενων προεκλαμψιών ή άλλων επιπλοκών του πλακούντα, με εξαίρεση τη δοκιμή αντισωμάτων αντιφωσφολιπιδίων, εάν η γυναίκα πληροί τα κλινικά κριτήρια για την διάγνωση<sup>39,40</sup>.

- **Πρώτη εγκυμοσύνη:** Η προεκλαμψία αναγνωρίζεται ότι συνηθέστερα περιπλέκει την πρώτη εγκυμοσύνη της γυναίκας<sup>6</sup>. Έχει θεωρηθεί υπαίτια η ανοσολογική απάντηση της μητέρας στα πατρικά αντιγόνα.

- **Συστηματικός Ερυθματώδης Λύκος και κύηση:**

Ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος (ΣΕΛ) είναι μια χρόνια συστηματική αυτοάνοση νόσος που λαμβάνει χώρα στη παιδική ηλικία και έχει συσχετιστεί με την προεκλαμψία. Χρησιμοποιώντας τον εθνικό πληθυσμό της Σουηδίας εντοπίστηκαν γυναίκες με ΣΕΛ και ένα δείγμα χωρίς ΣΕΛ που ολοκλήρωσαν μονήρεις κυήσεις μεταξύ 2001-12. Οι παράγοντες κινδύνου και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης για πρώιμη προεκλαμψία (όπως αυτή εμφανίζεται σε κυήσεις πριν τις 34 εβδομάδες) σε γυναίκες με ΣΕΛ υπολογίστηκαν βάση του προσαρμοσμένου και τροποποιημένου μοντέλου Poisson για τις πρώτες, τις επακόλουθες και όλες τις κυήσεις. Μεταξύ 742 γεννήσεων γυναικών με ΣΕΛ και 10.484 γεννήσεων χωρίς ΣΕΛ υπήρχαν 32 (4,3%) και 55 (0.5%) διαγνώσεις για πρώιμη προεκλαμψία αντίστοιχα. Ο ΣΕΛ σχετιστήκε με αυξημένο κίνδυνο για πρώιμη προεκλαμψία (RR 7.8, 95% CI 4.8, 12.9, all pregnancies). Ο συσχετισμός παρέμεινε όμοιος μετά από περιορισμό σε γυναίκες χωρίς προϋπάρχουσα υπέρταση. Η προσαρμογή για το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS) εξασθένησε τη συσχέτιση. Οι παράγοντες κινδύνου για πρώιμη προεκλαμψία σε επόμενες κυήσεις βρέθηκαν μικρότεροι (RR 4.7, 95% CI 2.0, 11.2) σε σχέση με την πρώτη και όλες. Συμπερασματικά οι γυναίκες με ΣΕΛ έχουν αυξημένο κίνδυνο για πρώιμη προεκλαμψία ο οποίος μπορεί να μη σχετίζεται με άλλους παράγοντες όπως η προϋπάρχουσα υπέρταση, το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, ο ΔΜΣ ή το κάπνισμα. Συστήνεται στενή παρακολούθηση και η αναγνώριση μη παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου που οδηγούν σε αυτό το σοβαρό αποτέλεσμα<sup>74</sup>.

- **Διάστημα μεταξύ κυήσεων:** Ο κίνδυνος προεκλαμψίας είναι γενικά χαμηλότερος στη δεύτερη εγκυμοσύνη, εάν έχει αυτή γίνει με τον ίδιο σύντροφο. Μετά την προσαρμογή για την παρουσία ή την απουσία αλλαγής της ηλικίας του συντρόφου και της μητέρας, οι πιθανότητες για

προεκλαμψία για κάθε 1ετή αύξηση στο διάστημα γέννησης αυξήθηκαν (OR 1.12, 95% CI 1.11-1.13)<sup>33</sup>. Σε μια μεγάλη μελέτη, ένα διάστημα γέννησης άνω των 4 ετών αύξησε τον κίνδυνο προεκλαμψίας σε γυναίκες που δεν είχαν προηγούμενο ιστορικό (H 1.4, 95% CI 1.2-1.6)<sup>44</sup>.

- **Προηγούμενη προεκλαμψία:** Οι γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας σε προηγούμενη κύηση παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο προεκλαμψίας στην τρέχουσα εγκυμοσύνη σε σύγκριση με γυναίκες που δεν είχαν προηγούμενη προεκλαμψία (OR 21,5, 95% CI 9,8-47,2). Αυτή η συσχέτιση ήταν ιδιαίτερα ισχυρή για την πρώιμη έναρξη, μέτρια και σοβαρή νόσο. Σε γυναίκες με προηγούμενη προεκλαμψία, ο μεγαλύτερος κίνδυνος συνδέεται με την προγενέστερη εβδομάδα τοκετού. Ο κίνδυνος επαναλαμβανόμενης προεκλαμψίας ήταν 12% για εκείνες που προηγουμένως είχαν τοκετό σε μεγάλη ηλικία κύησης και αυξήθηκαν στο 40% για εκείνες που γέννησαν πριν από 28 εβδομάδες<sup>44</sup>. Αν και η πολύδυμη κύηση, η αλλαγή συντρόφου και το μακρύ διάστημα εγκυμοσύνης θεωρούνται δείκτες κινδύνου για την εμφάνιση προεκλαμψίας, κανένα από τα παραπάνω δεν έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει περαιτέρω τον κίνδυνο επαναλαμβανόμενης προεκλαμψίας<sup>(50,51)</sup>. Αντίθετα, ο υψηλότερος ΔΜΣ σε μια προηγούμενη εγκυμοσύνη προεκλαμψίας αυξάνει περαιτέρω τον κίνδυνο υποτροπής σε επακόλουθη εγκυμοσύνη<sup>29</sup>. Αυτό είναι σημαντικό να υπογραμμιστεί, καθώς ο ΔΜΣ είναι ένας τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου προγεννητικού τύπου.

#### Παράγοντες που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη

- **Πολύδυμη κύηση:** Οι πολύδυμες κυήσεις αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την προεκλαμψία<sup>67</sup>. Η αυξημένη μάζα του πλακούντα κατά την διάρκεια μιας δίδυμης κύησης μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα



επίπεδα κυκλοφορίας της διαλυτής κινάσης τυροσίνης τύπου 1 (sFlt1), η οποία είναι ένας κυκλοφορούμενος αντιαγγειογόνος δείκτης της πλακουντιακής προέλευσης και μπορεί να παίξει σημαντικό παράγοντα κινδύνου και προληπτικούς παράγοντες της προεκλαμψίας ο ρόλος της στην παθοφυσιολογία, ιδιαίτερα της πρόωρης εκλαμψίας.

- **Χρήση τεχνητής γονιμοποίησης:** Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση ανέφερε ότι η τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) (ιδιαίτερα η γονιμοποίηση *in vitro*) συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο κυήσεως και προεκλαμψίας σε σύγκριση με τις εγκυμοσύνες διαφορετικού τύπου. Οι υπερτασικές διαταραχές εμφανίστηκαν σε 5,9% του ενήλικα και 12,6% των δίδυμων εγκυμοσυνών ART σε σύγκριση με 4,7% των μεμονωμένων και 10,4% των δίδυμων κυήσεων σε αυθόρμητες εγκυμοσύνες<sup>63</sup>.
- **Λοιμώξεις** Οι συνταγογραφήσεις αντιβιοτικών που περιλαμβάνονται ως υποκατάστατο για οξεία λοίμωξη (OR 1.28, 95% CI 1.14-1.44) και λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος (UTI) (OR 1.22, 95% CI 1.03- 1,45) στην εγκυμοσύνη συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο προεκλαμψίας μετά από έλεγχο για άλλους παράγοντες όπως η ηλικία της μητέρας, η προϋπάρχουσα νεφρική νόσο, ο διαβήτης και η πολλαπλή κύηση<sup>44</sup>. Οι γυναίκες με UTI και εκείνες με περιοδοντική νόσο ήταν πιο πιθανό να αναπτύξουν προεκλαμψία από τις γυναίκες χωρίς αυτές τις λοιμώξεις. Δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ των λοιπών λοιμώξεων της μητέρας όπως τα χλαμύδια, η ελονοσία, ο επεξεργασμένος ή μη επεξεργασμένος HIV και ο στρεπτόκοκκος αποικισμός της ομάδας B και ο κίνδυνος προεκλαμψίας<sup>65,66</sup>.
- **Συγγενείς παραμορφώσεις:** Η δυσπλασία του εμβρύου συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο προεκλαμψίας (RR 1,26, 95% CI 1,16-1,37)<sup>37</sup>. Οι συγγενείς ανωμαλίες έχουν επίσης αναφερθεί ότι συσχετίζονται περισσότερο με την προεκλαμψία πρόωρης έναρξης και όχι με την εμφάνιση αργής εμφάνισης (προσαρμοσμένη OR 2.59, 95% CI 1.66-4.02).

### Παράγοντες που σχετίζονται με τον πατέρα

- **Ηλικία του πατέρα:** Οι επιδημιολογικές μελέτες υποδηλώνουν ότι ο κίνδυνος προεκλαμψίας διπλασιάζεται αν η γυναίκα έχει σύντροφο ηλικίας > 45 ετών<sup>68</sup> ίσως ως αποτέλεσμα της βλάβης των σπερματοζωαρίων λόγω γενετικών μεταλλάξεων που συμβαίνουν με τη γήρανση ή σε περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως έκθεση σε ακτινοβολία και θερμότητα.
- **Έκθεση σπέρματος:** Αν η σύλληψη γίνεται εντός των πρώτων 4 μηνών της σεξουαλικής ζωής του ζευγαριού παρουσιάζει σημαντικό κίνδυνο (40-50% συχνότητα εμφάνισης) υπέρτασης για να περιπλέξει την εγκυμοσύνη. Ωστόσο, ο κίνδυνος αυτός μειώνεται σημαντικά για τις γυναίκες μετά από τουλάχιστον 1 χρόνο σεξουαλικής δραστηριότητας πριν από τη σύλληψη. Έχει παρατηρηθεί μια μείωση κατά 4% του κινδύνου εμφάνισης υπέρτασης για κάθε μήνα αύξηση της σεξουαλικής ζωής<sup>52</sup>. Αυτός ο κίνδυνος δεν ήταν στατιστικά σημαντικός για την προεκλαμψία. Η επαναλαμβανόμενη συνουσία με τον ίδιο σύντροφο οδηγεί σε ανεκτικότητα της βρεφικής βλεννογόνου στα πατρικά αντιγόνα, η οποία μπορεί να μεσολαβεί από τον μετασχηματιστικό παράγοντα που προέρχεται από σπυρόσωμα.
- **Παθολογικό ιατρικό ιστορικό:** Τα δεδομένα για το πατρικό ιστορικό καρδιαγγειακών παθήσεων και ο κίνδυνος προεκλαμψίας έχουν συγκρουστεί. Η πρώιμη έναρξη της χρόνιας υπέρτασης και η πρόωρη εμφάνιση μυοκαρδίου στον πατέρα συνδέονταν με έναν τριπλά αυξημένο κίνδυνο προεκλαμψίας μετά τον έλεγχο για άλλους συγγυτικούς παράγοντες<sup>72</sup>. Ωστόσο, φαίνεται ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των υπερτασικών διαταραχών της εγκυμοσύνης και των

παθολογικών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου όπως ο ΔΜΣ, η αρτηριακή πίεση και το λιπιδικό προφίλ<sup>33</sup>.

### 3.2 Πρόληψη πρώιμης προεκλαμψίας

Επί του παρόντος, τα μητρικά χαρακτηριστικά που περιλαμβάνουν τους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου που συζητήθηκαν παραπάνω, όπως η ηλικία της μητέρας, οι προϋπάρχουσες ιατρικές παθήσεις και το ιστορικό της προεκλαμψίας, χρησιμοποιούνται κυρίως για τον έλεγχο της πρώιμης προεκλαμψίας από τους κλινικούς ιατρούς κατά τις προγενετικές επισκέψεις. Ωστόσο, αυτοί οι παράγοντες κινδύνου δεν επαρκούν, καθώς μόνο το 30% των γυναικών που αναπτύσσουν εκ των προτέρων πρώιμη προεκλαμψία ταυτίζεται με τη χρήση τους.

Η έρευνα για την πρώιμη προεκλαμψία είναι πλέον προσαρμοσμένη στην ανάπτυξη ενός προγνωστικού μοντέλου που χρησιμοποιεί τους παράγοντες κινδύνου που αναφέρονται παραπάνω μαζί με μετρήσιμους κλινικούς και εργαστηριακούς βιοδείκτες για την πρόβλεψη της εμφάνισης της πρώιμης προεκλαμψίας. Στο πλαίσιο αυτού του κεφαλαίου, μιλάμε για την πρόβλεψη μιας διάγνωσης πρώιμης προεκλαμψίας (ή άλλων επιπλοκών του πλακούντα) που συμβαίνουν σε κάποιο σημείο στο μέλλον, όχι η πρόβλεψη επιπλοκών (πρόγνωση) ή η διαστρωμάτωση κινδύνου, ή πληθυσμών γυναικών των οποίων η εγκυμοσύνη έχει επιπλεγεί από το κλινικό σύνδρομο προεκλαμψίας (το επίκεντρο του μεγάλου μέρους του Κεφαλαίου 3).

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, μια δοκιμή πρόγνωσης πρέπει να είναι απλή, μη επεμβατική, φθηνή, γρήγορη, εύκολη στην έγκαιρη κύηση, να επιβάλλει ελάχιστη δυσφορία ή κίνδυνο στη γυναίκα, να είναι μια ευρέως διαθέσιμη τεχνολογία και τα αποτελέσματα των δοκιμών να είναι έγκυρα, αξιόπιστο και αναπαραγώγιμο. Η απόδοση των προγνωστικών δοκιμών συνοψίζεται γενικά στο κείμενο και τους πίνακες ως ανεπαρκώς συσχετισμένη, μετρίως

συνδεδεμένη και έντονα συνδεδεμένη όταν ο λόγος θετικών πιθανοτήτων (LR +) είναι <5, 5-9,9 και 10 αντίστοιχα.

Πρέπει να υπενθυμίσουμε ότι σχεδόν όλες οι μελέτες που αναφέρονται σε αυτό το τμήμα αφορούν τις γυναίκες στις πιο ανεπτυγμένες χώρες. Η συνάφειά τους με τις γυναίκες στις λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες είναι αβέβαιη. Οι γυναίκες στις λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες φέρουν το μεγαλύτερο βάρος κινδύνου για τις επιπλοκές της προεκλαμψίας.

### Κλινικές εξετάσεις

- **Πίεση του αίματος:** Η αρτηριακή πίεση, η οποία αποτελεί τη βάση της διάγνωσης της προεκλαμψίας σε όλες τις διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές, μετρείται συστηματικά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ο ΠΟΥ συνιστά μέτρηση της αρτηριακής πίεσης με τη χρήση σφυγμομανόμετρου υδραργύρου, επικυρωμένης αυτοματοποιημένης συσκευής αρτηριακής πίεσης ή βαθμονομημένης συσκευής ανιχνευτή. Δεδομένου ότι η υψηλή αρτηριακή πίεση αποτελεί ένδειξη της αυξημένης αγγειακής αντίστασης που παρατηρείται στην προεκλαμψία, έχουν διεξαχθεί μελέτες που εξετάζουν την αξία των μετρήσεων της αρτηριακής πίεσης με συστολική αρτηριακή πίεση, διαστολική αρτηριακή πίεση ή δείκτες μέσης αρτηριακής πίεσης (  $MAP_{\Sigma AP+2\Delta AP/3}$  ) για την πρόβλεψη προεκλαμψίας. Έχει αξιολογηθεί η προβλεπτική ακρίβεια της χρήσης μετρήσεων της πίεσης του αίματος στο δεύτερο τρίμηνο για πρώιμη προεκλαμψία.
- **Μέτρηση πρωτεϊνών:** Ο ΠΟΥ συστήνει να μετρείται συστηματικά η πρωτεϊνουρία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ειδικά σε γυναίκες με νεοεμφανιζόμενη υπέρταση που εμφανίζεται μετά από 20 εβδομάδες κύησης για τη διαπίστωση της διάγνωσης της προεκλαμψίας. Η υποκείμενη νεφρική νόσος είναι ένας αναγνωρισμένος κλινικός παράγοντας κινδύνου για την προεκλαμψία και ως εκ τούτου, η

τεκμηρίωση της πρωτεϊνουρίας κατά την εγκυμοσύνη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο προεκλαμψίας. Πρόσφατα, δόθηκε ιδιαίτερη προσοχή στο ρόλο της λευκωματινουρίας και πιο συγκεκριμένα για τα χαμηλότερα επίπεδα λευκωματινουρίας (ή «μικρολευκωματινουρία») για την πρόβλεψη της προεκλαμψίας.

Σε μια ανασκόπηση των δημοσιευμένων μελετών που προέκυψαν από μια δομημένη αναζήτηση βιβλιογραφίας (1980 έως τα μέσα Μαρτίου 2008), πραγματοποιήθηκαν συνολικά επτά μελέτες σε πρώιμη εγκυμοσύνη (που ορίζονται ως <20 εβδομάδες) και 13 μελέτες στην ύστερη εγκυμοσύνη ( $\geq 20$  εβδομάδες) 100. Συνολικά, η αρνητική προγνωστική αξία της «μικροαλβουμινουρίας» ήταν υψηλή, αλλά η απόδοση της δοκιμής δεν ήταν αρκετά καλή για κλινική χρήση, η οποία είναι σύμφωνη με τις περισσότερες άλλες μεμονωμένες δοκιμασίες πρόγνωσης που περιγράφονται σε αυτή την ενότητα. Η μελέτη επέδειξε αυξημένη αναλογία λευκωματίνης: κρεατινίνης σε γυναίκες που αργότερα εμφάνισαν προεκλαμψία σε σύγκριση με εκείνες που δεν έκαναν. Ωστόσο, τα συνδυασμένα μοντέλα πρόβλεψης που ενσωματώνουν τα αποτελέσματα της αναλογίας λευκωματίνης: κρεατινίνης δεν απέδωσαν σημαντικά βελτιωμένες AUC έναντι των μεταβλητών της μητέρας μόνο. Η πρόβλεψη προεκλαμψίας στην πρώιμη εγκυμοσύνη (17-20 εβδομάδες) με εκτίμηση της αναλογίας λευκωματίνης: κρεατινίνης διεξήχθη επίσης με χρήση υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (HPLC).

Παρόλο που τα αποτελέσματα είναι αρκετά αντιπροσωπευτικά της πρόγνωσης, αυτή η μελέτη δεν έχει επαναληφθεί ώστε να επιβεβαιωθεί και, επιπλέον, ο αντίκτυπος περιορίζεται από την προσβασιμότητα στην HPLC στην κλινική πρακτική, ειδικά σε ρυθμίσεις με λιγότερες πηγές.

Ποδοκυτουρία (Podocyturia). Υπάρχουν κάποια κύτταρα που εμπλέκονται στη διατήρηση της λειτουργίας και της δομής του φραγμού διήθησης στο νεφρό. Ως συνέπεια της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και διάσπασης του επιλεκτικού φραγμού διήθησης στους νεφρούς που σχετίζεται με την προεκλαμψία, αυτές οι πρωτεΐνες των υποκυττάρων

που περιλαμβάνουν ποδοκίνη, νεφρίνη, συναπτοποδίνη και υποκοκυκυσίνη, χάνουν τη λειτουργική τους ικανότητα και ρίχνονται στα ούρα (δηλ., Podocyturia). Η υποκυτταρία εκφράζεται ως ο λόγος των υποκυττάρων διά της κρεατινίνης και έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με εκδήλωση νεφρικής δυσλειτουργίας σε γυναίκες με προεκλαμψία. Μια μελέτη η οποία ανέλυσε τα επίπεδα mRNA των μητρικών ούρων από τρεις δείκτες των podocytes (VEGF, νεφρίνη και podocin) χρησιμοποιώντας ποσοτική αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (βασισμένη στην qPCR ανάλυση) <sup>43</sup>. Οι μετρήσεις ούρων συλλέχθηκαν στο πρώτο τρίμηνο. Κανένας από τους τρεις δείκτες υποκυττάρων δεν ήταν ισχυρός προγνωστικός παράγοντας προεκλαμψίας ανεξάρτητα, αλλά ένας συνδυασμός όλων των δεικτών έδειξε μέτρια απόδοση στην πρόβλεψη της εμφάνισης προεκλαμψίας

- **Συγκέντρωση ασβεστίου:** Ως αποτέλεσμα της νεφρικής δυσλειτουργίας (μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης) που παρατηρείται στην προεκλαμψία, παρατηρείται αύξηση της κρεατινίνης ορού και μείωση του ασβεστίου, με αποτέλεσμα μείωση της αναλογίας ασβεστίου: κρεατινίνης μερικές μελέτες. Ο λόγος ασβεστίου προς κρεατινίνη έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας κακός προγνωστικός παράγοντας για την προεκλαμψία. Η συγκέντρωση της φωσφογλυκάνης-P της ινσοιτόλης (IPG-P) που ανήκει στην οικογένεια των μεσολαβητών της ινσουλίνης έχει αναφερθεί ότι είναι υψηλό στα ούρα σε προεκλαμψία<sup>57</sup>
- **Εκτίμηση ροής στα μητριαία αγγεία:** Το υπερηχογράφημα Doppler είναι μια μη επεμβατική τεχνική και, σε αυτή τη ρύθμιση, χρησιμοποιείται για τη μελέτη των κυκλοφοριακών παραγόντων και την εμφάνιση της πρώιμης προεκλαμψίας και των μεταβολών στην αντίσταση ροής αίματος <sup>71</sup>. Η αλλαγή ροής μπορεί να μετρηθεί ως δείκτης παλμικότητας (PI) ή δείκτης αντίστασης (RI) 108,109. Καθώς προχωράει η πρόοδος της εγκυμοσύνης, η αντίσταση ροής αίματος στις αρτηρίες της μήτρας μειώνεται με την κύηση λόγω της εισβολής των σπειροειδών αρτηριών

από τις τροφοβλάστες. Το συμπέρασμα είναι ότι η αυξημένη η αντίσταση στη ροή αίματος στις αρτηρίες της μήτρας έχει παρατηρηθεί σε εγκυμοσύνες που περιπλέκονται από διαταραχή της τροφοβλάστιας εισβολής των σπειροειδών αρτηριών, όπως συμβαίνει με την προεκλαμψία του πλακούντα και την IUGR της πλακουντιακής προέλευσης. Η μεταβολή της ροής αίματος της μήτρας μεταξύ του πρώτου και δεύτερου τριμήνου έχει εξεταστεί με τη διεξαγωγή μελετών για τον εντοπισμό εγκυμοσύνων που κινδυνεύουν από προεκλαμψία και περιορισμό της ανάπτυξης του εμβρύου. Η αύξηση της σύνθετης αντίστασης στις αρτηρίες της μήτρας αντανακλά περισσότερο τις επιπλοκές της πρόωρης εγκυμοσύνης από ό, τι στο χρονικό διάστημα, καθώς ο κακός πλακουντισμός συνδέεται περισσότερο με την προεκλαμψία.

### Εργαστηριακοί δείκτες

Οι δείκτες κινδύνου προεκλαμψίας που διατίθενται στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο βασίζονται στις παθοφυσιολογικές αλλαγές που χαρακτηρίζουν την προεκλαμψία και προηγούνται της κλινικής νόσου. Πολλά έχουν αξιολογηθεί και περιλαμβάνουν τα μέτρα των ακόλουθων: αιμάτωση του πλακούντα και αγγειακή αντίσταση (π.χ., μέση πίεση αίματος δευτέρου τριμήνου, 24ωρη παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, υπερηχογράφημα Doppler), καρδιακή παροχή και συστηματική αγγειακή αντίσταση. (π. χ. σχετιζόμενη με την εγκυμοσύνη πρωτεΐνη πλάσματος-A (PAPP-A) και παράγοντα ανάπτυξης πλακούντα (PIGF) στο πρώτο τρίμηνο, και άλφα εμβρυοπρωτεΐνη, hCG και ινχιμπίνη A στο πρώιμο δεύτερο τρίμηνο). νεφρική λειτουργία (π.χ., ουρικό οξύ στον ορό ή μικρολευκωματινουρία). ενδοθηλιακή λειτουργία και αλληλεπίδραση ενδοθηλιακών αιμοπεταλίων (π.χ., αριθμός αιμοπεταλίων, αντισώματα αντιφωσφολιπιδίων ή ομοκουστεΐνη). οξειδωτικό στρες (π.χ., λιπίδια ορού). και τους κυκλοφορούντες προ- και αντι-αγγειογόνους παράγοντες <sup>63</sup>. Έχουν γίνει πολλές συστηματικές ανασκοπήσεις πρωτοβάθμιων μελετών που

αξιολογούν κλινικά διαθέσιμους βιοδείκτες, καθώς και ανάκριση υπερηχογραφήματος Doppler των φλεβών και των ομφάλιων αρτηριών. Οι δοκιμές έχουν επιλεγεί για μελέτη με βάση τη σχέση τους με τα ανεπιθύμητα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένης της προεκλαμψίας.

Τα αξιοσημείωτα παραδείγματα είναι οι αναλύτες ορού που συμμετέχουν στη διαλογή μητρικού ορού για την τριψωμία 21, το ουρικό οξύ στον ορό που μετρήθηκε πριν από την 25η εβδομάδα και η υπερηχογραφική εξέταση Doppler της μητριάας αρτηρίας. Η μεθοδολογική ποιότητα των πρωτογενών μελετών δεν είναι κοινή και σχετίζεται με τις γυναίκες που συμμετέχουν στην έρευνα, την ηλικία κύησης κατά τις δοκιμές, τις επιδόσεις των δοκιμών (όπως διαφορετικές τεχνικές δειγματοληψίας Doppler ή ορισμούς της ανώμαλης κυματομορφής ταχύτητας ροής) και τα κριτήρια για τη διάγνωση της προεκλαμψίας.

Καθώς οι δείκτες της εμβρυοπλάκουντικής μονάδας χρησιμοποιούνται συνήθως για διαλογή τριψωμίας 21, έχει προταθεί ότι αυτοί οι δείκτες χρησιμοποιούνται για εκτίμηση κινδύνου προεκλαμψίας, σε συνδυασμό με κλινικούς δείκτες. Θα είναι απαραίτητο να αξιολογηθεί κατά πόσο ο έλεγχος του μητρικού ορού με μοναδικό σκοπό την πρώιμη προεκλαμψία, σε συνδυασμό με κλινικούς δείκτες και πιθανώς Doppler των μητριάων αρτηριών, οδηγεί σε βελτιωμένα αποτελέσματα. Προς το παρόν, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες πριν από την εκτεταμένη κλινική χρήση της ανίχνευσης ορού για προεκλαμψία, είτε σε πληθυσμούς υψηλού ή χαμηλού κινδύνου. Επιπλέον, πρέπει να αναγνωριστεί ότι με την ανάπτυξη μη επεμβατικών προγεννητικών εξετάσεων, η χρήση της ανίχνευσης του μητρικού ορού μπορεί σύντομα να καταστεί άνευ αντικειμένου.

### Μέθοδοι ανίχνευσης

Η αποτελεσματική διαλογή για πρώιμη προεκλαμψία (πΠΕ) μπορεί να παρασχεθεί κατά την κύηση 11-13 εβδομάδων με την αξιολόγηση ενός συνδυασμού μητρικών χαρακτηριστικών και ιατρικού ιστορικού (μητρικοί παράγοντες) με πολλαπλάσια των μέσων (MM) τιμών της μέσης αρτηριακής πίεσης ( Mean Arterial Pressure-MAP), του δείκτη παλμικότητας μητριάας



αρτηρίας (UtA-PI) και του αυξητικού παράγοντα πλακούντα (PIGF) και της σχετιζόμενης με την εγκυμοσύνη πρωτεΐνη πλάσματος-A (PAPP-A). Σε προηγούμενη μελέτη χρησιμοποιήσαμε δεδομένα από προληπτική εξέταση σε 35948 μονήρεις κυήσεις στις 11-13 εβδομάδες για να αναπτύξουμε έναν αλγόριθμο για τον υπολογισμό του ειδικού κινδύνου ασθενούς για το PE<sup>75</sup>. Το θεώρημα του Bayes χρησιμοποιήθηκε για να συνδυάσει τον κίνδυνο a-priori από μητρικούς παράγοντες<sup>76</sup> με διάφορους συνδυασμούς MAP, UtA-PI, PAPP-A και PIGF<sup>75</sup>. Σε εγκυμοσύνες με ΠΕ, η απόκλιση από το φυσιολογικό για κάθε βιοδείκτη ήταν αντιστρόφως σχετιζόμενη με την ηλικία κύησης κατά την παράδοση και, κατά συνέπεια, η απόδοση του προσυμπτωματικού ελέγχου ήταν καλύτερη για τις πρώιμες από όψιμες ΠΕ. Η επίδοση κάθε συνδυασμένης θεραπείας με τον παράγοντα της μητέρας ήταν ανώτερη από εκείνη της ανίχνευσης μόνο από μητρικούς παράγοντες. Ομοίως, η απόδοση της ανίχνευσης με συνδυασμό δύο ή περισσότερων βιοδεικτών ήταν ανώτερη από εκείνη του μεμονωμένου βιοδείκτη. Η μόνη εξαίρεση ήταν ο PAPP-A στον ορό, ο οποίος δεν προσέφερε σημαντική βελτίωση σε οποιονδήποτε συνδυασμό βιοδεικτών που περιελάμβανε PIGF ορού. Με τη συνδυασμένη εξέταση μέσω μητρικών παραγόντων, MAP, UtA-PI and PIGF, η ανίχνευση (DR) απόδοσης με PE <32, <37 και ≥37 εβδομάδες ήταν 89%, 75% και 47% αντιστοίχως με ψευδώς θετικό ρυθμό (FPR) 10%<sup>75</sup>. Ένας περιορισμός της μελέτης είναι ότι η απόδοση της ανίχνευσης από ένα μοντέλο που παράγεται και ελέγχεται χρησιμοποιώντας το ίδιο σύνολο δεδομένων μπορεί να υπερεκτιμηθεί.

Για να εξεταστεί η διαγνωστική ακρίβεια του προηγούμενου αναπτυγμένου μοντέλου για πρόβλεψη της προεκλαμψίας (ΠΕ), με συνδυασμό μητρικών παραγόντων και βιοδεικτών σε κύηση 11-13 εβδομάδων, έγινε μια προοπτική, χωρίς παρεμβάσεις, πολυκεντρική μελέτη σε 8775 μονήρεις κυήσεις κατά την 11<sup>η</sup> έως 13<sup>η</sup> εβδομάδα όπου συμμετείχαν νοσοκομεία του Λονδίνου, της Ισπανίας, του Βελγίου, της Ιταλίας καθώς και το Αττικό Νοσοκομείο της Αθήνας. Οι γυναίκες υποβλήθηκαν σε έλεγχο από το Φεβρουάριο έως τον Σεπτέμβριο του 2015 και έδωσαν γραπτές πληροφορίες σχετικά με το θέμα της συμμετοχής, το οποίο εγκρίθηκε από την επιτροπή δεοντολογίας της Εθνικής Υπηρεσίας Υγείας στο Ηνωμένο Βασίλειο και την επιτροπή δεοντολογίας κάθε

συμμετέχοντος νοσοκομείου σε άλλες χώρες. Εγκρίθηκαν τα πρότυπα για τις μελέτες ακρίβειας διαγνωστικών αναφορών (STARD)<sup>77</sup>. Ένας προηγουμένως δημοσιευμένος αλγόριθμος χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό του ειδικού κινδύνου ασθενούς για ΠΕ σε κάθε άτομο. Τα ποσοστά ανίχνευσης (Detection Rates-DRs) και οι ψευδώς θετικές συχνότητες (False-Positive Rates- FPRs) για παράδοση με ΠΕ <32, <37 και ≥37 εβδομάδες εκτιμήθηκαν και συγκρίθηκαν με εκείνα για το σύνολο δεδομένων που χρησιμοποιήθηκε για την ανάπτυξη του αλγορίθμου<sup>78</sup>. Στον πληθυσμό της μελέτης, 239 (2,7%) περιπτώσεις εμφάνισαν ΠΕ, εκ των οποίων 17 (0,2%), 59 (0,7%) και 180 (2,1%) ανέπτυξαν ΠΕ<32, <37 και ≥37 εβδομάδες αντίστοιχα. Με τη συνδυασμένη εξέταση από τους μητρικούς παράγοντες, τη μέση αρτηριακή πίεση, τον δείκτη παλμικότητας της μητριάας αρτηρίας και τον αυξητικό παράγοντα του πλακούντα στον ορό (PIGF) , το DR ήταν 100% (95% CI, 80-100%) για ΠΕ <32 εβδομάδες, 75% (95% CI, 70-80%) για ΠΕ <37 εβδομάδες και 43% (95% CI, 35-50%) για ΠΕ ≥37 εβδομάδες, σε 10% FPR. Αυτά τα DR ήταν παρόμοια με τους εκτιμώμενους ρυθμούς για το σύνολο δεδομένων που χρησιμοποιήθηκε για την ανάπτυξη του μοντέλου: 89% (95% CI, 79-96%) για ΠΕ <32 εβδομάδες, 75% (95% CI, 70-80%) για ΠΕ <37 εβδομάδες και 47% (95% CI, 44-51%) για ΠΕ ≥37 εβδομάδες<sup>78</sup>.

Το συμπέρασμα ήταν πως η αξιολόγηση ενός συνδυασμού μητρικών παραγόντων και βιοδεικτών στις 11-13 εβδομάδες παρέχει αποτελεσματικό έλεγχο πρώτου τριμήνου για πρόωρο ΠΕ<sup>78</sup>.

#### Δοκιμή πρόληψης της πρώιμης προεκλαμψίας

Το 1979 μια μελέτη έδειξε πως γυναίκες που λάμβαναν ασπιρίνη συστηματικά στη διάρκεια της εγκυμοσύνης ήταν λιγότερο πιθανό να εμφανίσουν προεκλαμψία σε σχέση με αυτές που δεν λαμβάναν<sup>93</sup>.

Σε πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή, χορηγήθηκαν τυχαία σε 1776 γυναίκες με μονήρεις κύησεις, οι οποίες διατρέχουν υψηλό κίνδυνο πρόωρης προεκλαμψίας, ασπιρίνη σε δόση 150 mg ημερησίως ή εικονικό φάρμακο (placebo) από 11 έως 14 εβδομάδες κύησης μέχρι τις 36 εβδομάδες κύησης. Το κύριο αποτέλεσμα ήταν ο τοκετός με προεκλαμψία πριν από 37 εβδομάδες κύησης. Συμμετείχαν 13 μαιευτήρια σε

Ηνωμένο Βασίλειο, Ισπανία, Ιταλία, Βέλγιο, Ελλάδα και Ισραήλ. Χρησιμοποιήθηκε αλγόριθμος που συνδιάζει μητρικούς παράγοντες, μέση αρτηριακή πίεση, δείκτη παλμικότητας μητριάων και τη συσχετιζόμενη με την εγκυμοσύνη μητρικού ορού πρωτεΐνη πλάσματος Α (ΡΑΡΡ-Α) και τον αυξητικό παράγοντα του πλακούντα (ΡΙΓΡ). Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την αρχή της πρόθεσης για θεραπεία. Συνολικά 152 γυναίκες απέσυραν τη συγκατάθεσή τους κατά τη διάρκεια της δοκιμής και 4 έχασαν την παρακολούθηση, γεγονός που άφησε 798 συμμετέχοντες στην ομάδα της ασπιρίνης και 822 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η πρόωρη προεκλαμψία παρατηρήθηκε σε 13 συμμετέχοντες (1,6%) στην ομάδα της ασπιρίνης, σε σύγκριση με 35 (4,3%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (αναλογία πιθανότητας στην ομάδα της ασπιρίνης 0,38, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,20-0,74,  $P = 0,004$ ). Τα αποτελέσματα ήταν ουσιαστικά αμετάβλητα σε μια ανάλυση ευαισθησίας που έλαβε υπόψη τους συμμετέχοντες που είχαν αποσυρθεί ή έχασαν την παρακολούθηση. Η προσκόλληση ήταν καλή, με αναφερόμενη πρόσληψη 85% ή περισσότερο του απαιτούμενου αριθμού δισκίων στο 79,9% των συμμετεχόντων. Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων όσον αφορά τη συχνότητα εμφάνισης νεογνικών ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων ή άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών. Η δοκιμή αυτή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία με χαμηλή δόση ασπιρίνης (150mg ημερησίως) σε γυναίκες με υψηλό κίνδυνο πρόωρης προεκλαμψίας οδήγησε σε χαμηλότερη επίπτωση αυτής της διάγνωσης από το εικονικό φάρμακο<sup>85</sup>.

Σε μια μετα-ανάλυση δεδομένων μεμονωμένων συμμετεχόντων από τις μελέτες, η επίδραση της ασπιρίνης δεν επηρεάστηκε από την ηλικία κύησης κατά την έναρξη της θεραπείας<sup>86</sup>. Αντίθετα, άλλες μετα-αναλύσεις έδειξαν ότι η λήψη ασπιρίνης που ξεκίνησε την 16<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης ή πριν από αυτήν οδήγησε σε μείωση κατά το ήμισυ των ρυθμών της προεκλαμψίας, του περιορισμού της ανάπτυξης του εμβρύου και του περιγεννητικού θανάτου, ενώ η λήψη ασπιρίνης που ξεκίνησε μετά από τη 16<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης δεν είχε σημαντικό όφελος<sup>87,88</sup>. Επιπλέον, η ευεργετική επίδραση της ασπιρίνης που ξεκίνησε στη 16<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης ήταν εξαρτώμενη από τη δόση, με

μεγαλύτερη μείωση της συχνότητας εμφάνισης προεκλαμψίας που σχετίζεται με ημερήσια δόση ασπιρίνης 100 mg ή μεγαλύτερης<sup>89</sup>.

### Σύγκριση μοντέλων ανίχνευσης

Η παραδοσιακή προσέγγιση για τον έλεγχο της προεκλαμψίας (ΠΕ) εντοπίζει τους παράγοντες κινδύνου από τα δευτερεύοντα δημογραφικά χαρακτηριστικά και το ιατρικό ιστορικό (μητρικοί παράγοντες)<sup>79,80</sup>. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, το Εθνικό Ινστιτούτο Αριστείας Υγείας και Φροντίδας (National Institute for Health and Care Excellence-NICE) έχει εκδώσει κατευθυντήριες γραμμές που συνιστούν ότι οι γυναίκες θα πρέπει να θεωρούνται ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ΠΕ εάν έχουν κάποιο παράγοντα υψηλού κινδύνου ή δύο παράγοντες μέτριας επικινδυνότητας. Οι παράγοντες υψηλού κινδύνου είναι ιστορικό υπέρτασικής νόσου σε προηγούμενη εγκυμοσύνη, χρόνια νεφρική νόσο, αυτοάνοση νόσο, σακχαρώδη διαβήτη ή χρόνια υπέρταση και παράγοντες μέτριας επικινδυνότητας όπως η πρώτη κύηση, η ηλικία των 40 ετών, το διάστημα κύησης > 10 έτη, ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ -BMI) σε πρώτη επίσκεψη  $\geq 35 \text{ kg} / \text{m}^2$  ή οικογενειακό ιστορικό ΠΕ<sup>79</sup>. Στις ΗΠΑ, σύμφωνα με το Αμερικανικό Κολέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων (American College of Obstetricians and Gynecologists-ACOG), η λήψη ιατρικού ιστορικού για την εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου αποτελεί σήμερα την καλύτερη και συνιστώμενη προσέγγιση για την εξέταση της ΠΕ, οι παράγοντες κινδύνου είναι: ατοκία, ηλικία > 40 ετών,  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg} / \text{m}^2$ , σύλληψη με γονιμοποίηση in-vitro, ιστορικό προηγούμενης εγκυμοσύνης με ΠΕ, οικογενειακό ιστορικό ΠΕ, χρόνια υπέρταση, χρόνια νεφρική νόσο, σακχαρώδης διαβήτης, συστηματικός ερυθματώδης λύκος ή θρομβοφιλία<sup>80</sup>. Συνεπώς, οι προσεγγίσεις που συνιστώνται από το NICE και ACOG αντιμετωπίζουν ουσιαστικά κάθε παράγοντα κινδύνου ως ξεχωριστή δοκιμή διαλογής. Σύμφωνα με την NICE, σε όλες τις εγκυμοσύνες υψηλού κινδύνου πρέπει να προσφέρεται χαμηλή δόση ασπιρίνης. Σύμφωνα με την ACOG, η χρήση ασπιρίνης θα πρέπει να προορίζεται για γυναίκες με ιστορικό ΠΕ σε δύο ή περισσότερες προηγούμενες εγκυμοσύνες ή ΠΕ που απαιτούν τοκετό <34 εβδομάδων κύησης<sup>81</sup>.

Η αναλυτική προληπτική εξέταση, που αναπτύχθηκε από το Ίδρυμα Εμβρυϊκής Ιατρικής (Fetal Medicine Foundation-FMF), επιτρέπει την εκτίμηση των επιμέρους κινδύνων του ασθενούς για ΠΕ που ορίζουν τοκετό πριν από συγκεκριμένη ηλικία κύησης, χρησιμοποιώντας το θεώρημα του Bayes για να συνδυάσει τον κίνδυνο a priori από μητρικούς παράγοντες που προέρχεται από πολυπαραγοντικό υλικοτεχνικό μοντέλο (ΜΑΠ, ΔΜΣ, δείκτης παλμικότητας μητριάων UtA-PI), με τα αποτελέσματα διαφόρων συνδυασμών βιοφυσικών και βιοχημικών μετρήσεων ( αυξητικός παράγοντας πλακούντα PIGF)<sup>82,83</sup>.

Σε μελέτη 8775 μονήρων κυήσεων όπου συμμετείχαν 12 νοσοκομεία (Λονδίνο, Ιταλία, Ισπανία, Βέλγιο και Ελλάδα) το διάστημα Φεβρουάριος-Σεπτέμβριος 2015 εξετάστηκαν οι επιδόσεις της ανίχνευσης με βάση παράγοντες κινδύνου από ιατρικό ιστορικό, όπως συνιστάται από τα NICE και την ACOG, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο που προτείνεται από το FMF.

Στον πληθυσμό της μελέτης, 239 (2,7%) περιπτώσεις εμφάνισαν ΠΕ, εκ των οποίων 17 (0,2%), 59 (0,7%) και 180 (2,1%) ανέπτυξαν ΠΕ <32, <37 και ≥37 εβδομάδες, αντίστοιχα. Ο έλεγχος με τη χρήση του αλγορίθμου FMF που βασίζεται σε συνδυασμό των μητρικών παραγόντων, της μέσης αρτηριακής πίεσης (ΜΑΡ), του δείκτη παλμικότητας μητριάων (UtA-PI) και του αυξητικού παράγοντα του πλακούντα στον ορό (PIGF) ανίχνευσε 100% (95% CI, 80-100%) ΠΕ <32 εβδομάδες και 43% (95% CI, 35-50%) ΠΕ ≥37 εβδομάδων, σε 10,0% FPR. Ο έλεγχος με τη χρήση των κατευθυντήριων γραμμών NICE ανίχνευσε 41% (95% CI, 18-67%) ΠΕ <32 εβδομάδες, 39% (95% CI, 27-53%) ΠΕ <37 εβδομάδες και 34% (95% CI, 27-41 %) από ≥37 εβδομάδες, σε 10,2% FPR. Η εξέταση με χρήση συστάσεων ACOG ανίχνευσε 94% (95% CI, 71-100%) των ΠΕ <32 εβδομάδες, 90% (95% CI, 79-96%) ΠΕ <37 εβδομάδες και 89% (95% CI, 94%) ΠΕ ≥37 εβδομάδες, σε 64,2% FPR. Η εξέταση με βάση τις συστάσεις της ACOG για χρήση ασπιρίνης ανίχνευσε 6% ΠΕ <32 εβδομάδες, 5% (95% CI, 2-14%) ΠΕ <37 εβδομάδες και 2% (95% CI, 0,3-5%) ΠΕ ≥37 εβδομάδες, σε 0,2% FPR. Συμπέρασμα Η απόδοση της ανίχνευσης της ΠΕ σε κύηση 11-13 εβδομάδων από τον αλγόριθμο FMF με τη χρήση συνδυασμού παραγόντων,

MAP, UtA-PI και PIGF, είναι κατά πολύ ανώτερος από τις μεθόδους που συνιστούν οι NICE και ACOG<sup>84</sup>.

### Κλινική μελέτη ASPRE- Απόδοση ανίχνευσης πρώιμης προεκλαμψίας

Η κλινική μελέτη ASPRE (Combined Multimarker Screening και Randomized Patient Treatment with Aspirin for Evidence Based Preeclampsia Prevention) είναι μια πολυκεντρική μελέτη του πρώτου τριμήνου για την εξέταση της πρώιμης προεκλαμψίας ΠΕ σε 26941 μονήρεις κυήσεις μέσω αλγορίθμου που συνδυάζει μητρικούς παράγοντες, μέση αρτηριακή πίεση (MAP), δείκτη παλμικότητας της μητριάων (UtA-PI) και σχετιζόμενη με την εγκυμοσύνη πρωτεΐνη πλάσματος-A (PAPP-A) και αυξητικό παράγοντα πλακούντα (PIGF) κατά την 11-13<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης<sup>85</sup>. Ο αλγόριθμος αναπτύχθηκε από μελέτη περίπου 60000 μονήρων κυήσεων, όπου η συνδυασμένη εξέταση ανίχνευσε το 76,6% των περιπτώσεων πρώιμης ΠΕ και το 38,3% του όψιμης ΠΕ με ψευδώς θετικά (FPR) 10%<sup>91</sup>. Στη μελέτη ASPRE, γυναίκες με εκτιμώμενο κίνδυνο πρώιμης ΠΕ > 1/100 κλήθηκαν να συμμετάσχουν σε διπλή-τυφλή δοκιμή λήψης ασπιρίνης (150mg την ημέρα) έναντι εικονικού φαρμάκου από 11-14 εβδομάδες έως τις 36 εβδομάδες<sup>85</sup>. Στην ομάδα της ασπιρίνης, η συχνότητα εμφάνισης πρώιμης ΠΕ μειώθηκε κατά 62%<sup>90</sup>. Το αντικείμενο της παρούσας μελέτης δείχνει την αποτελεσματικότητα του προηγουμένως αναφερθέντος μοντέλου πρώτου τριμήνου για τον έλεγχο της ΠΕ<sup>91</sup> στον πληθυσμό που εξετάστηκε στη μελέτη ASPRE. Η υπόθεση ήταν ότι η απόδοση του προσυμπτωματικού ελέγχου θα ήταν παρόμοια με εκείνη που εκτιμήθηκε από το αρχικό μοντέλο<sup>90</sup>.

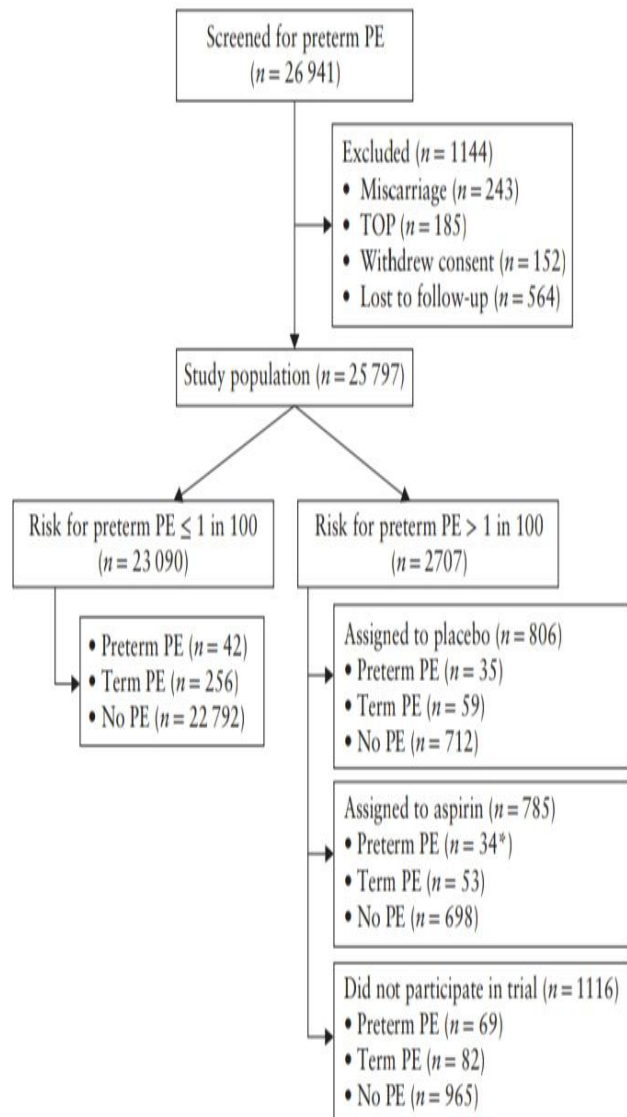
Έλαβαν μέρος 13 μαιευτήρια ( Ην.Βασίλειο, Ισπανία, Ιταλία, Βέλγιο, Ελλάδα και Ισραήλ). Τα κριτήρια επιλογής ήταν μητρική ηλικία άνω των 18 ετών, χωρίς σοβαρές νοητικές ασθένειες ή δυσκολία στη μάθηση και μονήρεις κυήσεις με ζωντανά έμβρυα χωρίς σημαντικές ενδείξεις ανωμαλιών σε υπερηχογραφικό και εργαστηριακό έλεγχο των 11-13 εβδομάδων. Αποκλείστηκαν κυήσεις που δεν είχαν τεθεί υπό παρακολούθηση και όσες κατέληξαν σε διακοπή ή αποβολή.

Χρησιμοποιήθηκαν οι προαναφερομένοι δείκτες ( μητρικοί παράγοντες, ΜΑΠ, UtA-PI, PAPP-A και PIGF)<sup>90</sup>.

Η στοχευόμενη έκβαση ήταν η ΠΕ, όπως ορίστηκε από τη Διεθνή Εταιρεία Μελέτης της Υπέρτασης στην εγκυμοσύνη (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy)<sup>92</sup>. Η ΠΕ προσδιορίστηκε ως συστολική αρτηριακή πίεση > 140 mmHg και / ή διαστολική αρτηριακή πίεση > 90 mmHg σε τουλάχιστον δύο περιπτώσεις διαφοράς 4 ωρών αναπυσσόμενη μετά την 20<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης σε προηγουμένως νορμοτασικές γυναίκες. Η υπέρταση προσδιορίστηκε ως πρωτεϊνουρία  $\geq 300\text{mg}$  σε 24h ή σε δύο αναγνώσεις τουλάχιστον 2 σταυρών ( ++ ) σε ανάλυση stick ούρων ή δειγμάτων ούρων καθετήρα (αν δεν είναι διαθέσιμη η συλλογή ούρων 24h). Η ΠΕ πάνω στη χρόνια υπέρταση προσδιορίστηκε ως σημαντική πρωτεϊνουρία (όπως ορίζεται παραπάνω) μετά από 20 εβδομάδες κύησης σε γυναίκες με γνωστή χρόνια υπέρταση (ιστορικό υπέρτασης πριν από τη σύλληψη ή παρουσία υπέρτασης κατά την επίσκεψη πριν από την 20<sup>η</sup> εβδομάδα σε περίπτωση απουσίας τροφολαστικής νόσου).

Στον εξεταζόμενο πληθυσμό, τα ποσοστά ανίχνευσης (DRs) και οι ψευδώς θετικοί ρυθμοί (FPRs) για τοκετό με ΠΕ <37 και  $\geq 37$  εβδομάδων εκτιμήθηκαν μετά από προσαρμογή για την επίδραση της ασπιρίνης σε εκείνους που έλαβαν αυτή τη θεραπεία. Εξαιρέθηκαν 1144 (4,2%) εγκυμοσύνες λόγω απώλειας στην παρακολούθηση ή στην απόσυρση από τη μελέτη (n = 716), 243 λόγω αποβολής ή διακοπής (185)<sup>90</sup>.

Αναλυτικά στην ASPRE<sup>90</sup>:





Χαρακτηριστικά πληθυσμού (25797)<sup>90</sup>

**Table 1** Characteristics of study population

<i>Characteristic</i>	<i>Study population (n = 25 797)</i>
Maternal age (years)	31.7 (27.7–35.2)
Maternal weight (kg)	66.0 (58.7–76.5)
Maternal height (cm)	164 (160–169)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	24.4 (21.8–28.2)
Gestational age (weeks)	12.7 (12.3–13.1)
Racial origin	
Caucasian	20 383 (79.0)
Afro-Caribbean	3117 (12.1)
East Asian	517 (2.0)
South Asian	1194 (4.6)
Mixed	586 (2.3)
Medical history	
Chronic hypertension	319 (1.2)
Diabetes mellitus	207 (0.8)
APS/SLE	135 (0.5)
Cigarette smoker	2072 (8.0)
Family history of pre-eclampsia	851 (3.3)
Mode of conception	
Spontaneous	24 868 (96.4)
<i>In-vitro</i> fertilization	764 (3.0)
Ovulation drugs	165 (0.6)
Parity	
Nulliparous	12 181 (47.2)
Parous	
No previous pre-eclampsia	13 097 (50.8)
Previous pre-eclampsia	519 (2.0)
No previous SGA	12 767 (49.5)
Previous SGA	849 (3.3)
Interpregnancy interval (years)	2.8 (1.6–4.8)

Ο πληθυσμός μελέτης ήταν 25797 κυήσεις και τελικά περιέλαβε 180 (0,7%) περιπτώσεις πρώιμης ΠΕ, 450 (1,7%) όψιμης ΠΕ και 25167 (97,6%) χωρίς ΠΕ.

Η απόδοση της ανίχνευσης ΠΕ στη μελέτη ASPRE ήταν συγκρίσιμη με αυτή μιας μελέτης περίπου 60000 μονήρων κυήσεων που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάπτυξη του αλγορίθμου. Σε αυτή τη μελέτη, ο συνδυασμένος έλεγχος ανίχνευσης εντόπισε 76,6% περιπτώσεις για πρώιμη ΠΕ και 38,3% όψιμης με FPR 10%.

### **3.3 Επιπτώσεις πρώιμης προεκλαμψίας**

Γυναίκες με ιστορικό πρώιμης προεκλαμψίας στη κύηση, στην πέμπτη δεκαετία της ζωής τους εμφάνισαν υψηλά ποσοστά καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου. Το εύρημα αυτό ευθυγραμμίζεται με τη μελέτη των Heida et al,<sup>17</sup> που διαπίστωσε ότι η μέση ηλικία εμφάνισης της χρόνιας υπέρτασης μετά από υπερτασική διαταραχή εγκυμοσύνης ήταν 43,5 έτη σε σύγκριση με 51,2 έτη μετά από κανονική εγκυμοσύνη. Οι κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με την καρδιαγγειακή υγεία στις γυναίκες αναφέρουν τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο μετά από υπερτασικές διαταραχές εγκυμοσύνης, αλλά δεν υπάρχουν καλά αιτιολογημένες συστάσεις για το πότε θα ξεκινήσουν οι εξετάσεις, το διάστημα και η πρόληψη.

Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι μια εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου ως προληπτικό μέτρο είναι κατάλληλη κατά την πέμπτη δεκαετία της ζωής. Σε διαφορετικές φάσεις της ζωής των γυναικών, ο παρατηρούμενος επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου ήταν παρόμοιος με των υπόλοιπων γυναικών (15,2%, 18% και 16,8% αντίστοιχα). Πολλά είναι τα ευρήματα που είναι ικανά να υποδηλώνουν ότι το μεταβολικό σύνδρομο είναι αυξημένο στις γυναίκες με ιστορικό υπερτασικής διαταραχής εγκυμοσύνης, ανεξαρτήτως της σοβαρότητας της πάθησης. Ένα από τα σπουδαιότερα αποτελέσματα των ερευνών έχουν

σχέση με τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης. Παρόλο που η διαδικασία ήταν ίδια για τις συμμετέχουσες με προεκλαμψία και φυσιολογικής εγκυμοσύνης, υπήρξε παραταύτα παρόμοια με εκείνη που χρησιμοποιήθηκε σε μελέτες στις οποίες συγκρίθηκαν τα δεδομένα.

Η πρόωρη εκδήλωση της προεκλαμψίας συνδέεται με μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο, ενώ οι γυναίκες που είχαν λόγο να εξεταστούν ή να καθυστερήσουν για την καρδιαγγειακή τους κατάσταση, για παράδειγμα, το θετικό οικογενειακό ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος ή το κάπνισμα, θα ήταν πιο πρόθυμες να συμμετάσχουν σε μια μελέτη εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου. Αυτό είναι κάτι που ισχύει για όλες τις συμμετέχουσες.

Η μείωση της αρτηριακής πίεσης αποδεικνύεται ωφέλιμη για τη μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων σε όλες τις ηλικίες του γενικού πληθυσμού, αλλά αυτές οι παρεμβάσεις δεν εξετάζονται συγκεκριμένα σε γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας. Οι παρεμβάσεις του τρόπου ζωής (διατροφή, άσκηση, διακοπή του καπνίσματος, μείωση της πρόσληψης αλκοόλ) έχουν μελετηθεί στον γενικό πληθυσμό και στις γυναίκες μετά τον τοκετό, αλλά όχι σε γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας. Συμπερασματικά, οι γυναίκες που εμφάνισαν πρώιμη προεκλαμψία βρίσκονται στο μεταίχμιο της ανάγκης για προληπτικά μέτρα κατά την πέμπτη δεκαετία της ζωής τους. Αυτές οι γυναίκες έχουν σημαντικούς τροποποιημένους παράγοντες κινδύνου για τις καρδιαγγειακές παθήσεις, αλλά επί του παρόντος δεν εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής των περισσότερων προληπτικών προγραμμάτων λόγω της σχετικά μικρής ηλικίας τους.

#### Έλεγχοι για την υγεία των παιδιών

Ορισμένα νεογνά μητέρων με πρώιμη προεκλαμψία χρειάστηκαν παρακολούθηση για κάποιο χρονικό διάστημα μετά την γέννησή τους. Όχι απαραίτητα λόγω γνωστών προβλημάτων υγείας του παιδιού, αλλά για εξετάσεις. Μερικές φορές αυτά τα ραντεβού ελέγχου υπήρξαν καθυστερημένα για τους γονείς. Ωστόσο, πολλοί βρήκαν συναισθηματικά δύσκολο να

επιστρέφουν στο νοσοκομείο όπου το νεογέννητό τους ενδεχομένως να είχε υποβληθεί ήδη σε διαδικασία κλινικών εξετάσεων. Ορισμένα από τα μακροπρόθεσμα προβλήματα υγείας που μπορεί να αντιμετωπίσουν τα βρέφη περιελάμβαναν:

- **Προβλήματα στο ανοσοποιητικό σύστημα και κίνδυνος λοιμώξεων:** Το ανοσοποιητικό σύστημα των μωρών που γεννιούνται πρόωρα συχνά δεν είναι πλήρως ανεπτυγμένο, που σημαίνει ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να υποστούν σοβαρή μόλυνση.
- **Προβλήματα αναπνοής και πέψης:** Μερικές φορές τα αναπνευστικά και πεπτικά συστήματα των πρόωρων βρεφών δεν είναι πολύ ανεπτυγμένα. Πολλά παιδιά έχουν χρόνια πνευμονική νόσο και επιστρέφουν στο σπίτι με οξυγόνο μετά από τρεις μήνες στο νοσοκομείο. Έκτοτε, πολλές φορές οι πνεύμονες εξακολουθούν να μην είναι σε πολύ καλή κατάσταση. Οι πνεύμονες που είναι λιγότερο ανεπτυγμένοι, σε συνδυασμό με τον υψηλότερο κίνδυνο μόλυνσεων, δημιουργούν ανησυχίες για μολύνσεις στο στήθος.
- **Γνωστική και αισθητηριακή ανάπτυξη:** Τα πρόωρα μωρά μπορεί να κάνουν αργότερα πράγματα που βρίσκονται σε αναπτυξιακά ορόσημα (όπως περίπατο και ομιλία) σε σύγκριση με τα ίδια βρέφη που γεννήθηκαν με πλήρη θητεία.
- **Εμφάνιση και μέγεθος:** Πολλά από τα μωρά που γεννήθηκαν ενώ η μητέρα τους είχε πρώιμη προεκλαμψία, ήταν μικρότερα σε μέγεθος από ό, τι τα περισσότερα από τους συνομηλίκους τους που γεννήθηκαν έχοντας ολοκληρώσει τις 40 εβδομάδες κύησης.

### 3.4 Διαχείριση πρώιμης προεκλαμψίας

Επιλογές τρόπου ζωής

Η ανάπαυση και η άσκηση είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την υπέρταση. Το εάν οι αλλαγές στο επίπεδο δραστηριότητας μιας γυναίκας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης επηρεάζουν τον κίνδυνο πρόκλησης της πρώιμης προεκλαμψίας είναι λιγότερο σαφές. Για τις γυναίκες με χαμηλή φυσιολογική πίεση, δύο μικρές δοκιμές αβέβαιης ποιότητας υποδηλώνουν ότι η ανάπαυση, έως και τέσσερις ώρες ημερησίως στο σπίτι, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο προεκλαμψίας. Για γυναίκες με υπέρταση, δεν είναι σαφές εάν η ανάπαυση στο νοσοκομείο προσφέρει οποιοδήποτε πλεονέκτημα σε σχέση με την κανονική δραστηριότητα. Η εντονότερη άσκηση μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο προεκλαμψίας, παρόλο που και πάλι τα δεδομένα είναι λιγότερα. Δεδομένου ότι κανένα από αυτά τα στοιχεία δεν είναι ισχυρό, η ισορροπία μεταξύ ανάπαυσης και άσκησης θα πρέπει να εξαρτάται από την προσωπική προτίμηση κάθε γυναίκας, σύμφωνα πάντα με τις αναγκαιότητες κάθε οργανισμού κ τη γνώμη ειδικών.

### Διατροφή

Δεν υπάρχει σαφής ένδειξη ότι η παροχή συμβουλών σε έγκυες γυναίκες για αύξηση της πρόσληψης ενέργειας ή συμπληρωμάτων πρωτεϊνών ή συνταγογράφηση δίαιτας χαμηλής ενέργειας σε υπέρβαρες γυναίκες προστατεύει από την προεκλαμψία. Επίσης, είναι ασαφές εάν οι συμβουλές για τη μείωση της πρόσληψης αλάτων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχουν οποιαδήποτε επίδραση. Διάφοροι θρεπτικοί παράγοντες έχουν προταθεί ότι έχουν κάποιο ρόλο στην πρόληψη της προεκλαμψίας. Η συμπλήρωση διατροφής με τουλάχιστον 1 g ασβεστίου ημερησίως μειώνει τον σχετικό κίνδυνο προεκλαμψίας, αλλά χωρίς σαφή επίδραση στον κίνδυνο νεογνικής θνησιμότητας.

Οι επιδράσεις φαινόταν ισχυρότερες για τις γυναίκες υψηλού κινδύνου και τις γυναίκες με χαμηλή περιεκτικότητα σε ασβέστιο. Δεδομένα από την πρόσφατη μελέτη της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας για γυναίκες με χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου υποστηρίζουν μια μέτρια μείωση του κινδύνου προεκλαμψίας που

σχετίζεται με τη χορήγηση συμπληρωμάτων ασβεστίου αντί για εικονικό φάρμακο (171/4151 v 186/4161, σχετικός κίνδυνος 0,91, 0,69 έως 1,19). Υπήρξαν επίσης μειώσεις στον κίνδυνο σοβαρής υπέρτασης κύησης (σχετικός κίνδυνος 0,71, 0,61 έως 0,82), εκλαμψία (0,68, 0,48 έως 0,97) και τοκετού πριν από την 32η εβδομάδα (0,82, 0,71 έως 0,93). Αντιοξειδωτικά, κυρίως βιταμίνες C και E, φαίνεται επίσης να μειώνουν τον κίνδυνο προεκλαμψίας (σχήμα). Αυτό φαίνεται να συνδέεται με την αύξηση της πρόωρης γέννησης, αλλά δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για συμπεράσματα σχετικά με τον αντίκτυπο στην περιγεννητική θνησιμότητα. Αρκετές μεγάλες δοκιμές προσλαμβάνονται επί του παρόντος.

### Φάρμακα

Η καθημερινή χορήγηση ασπιρίνης σε γυναίκες χωρίς προϋπάρχουσα υπέρταση μειώνει τον κίνδυνο πρώιμης προκλαμψίας σε ποσοστό πάνω από 95%. Η δόση της ορίζεται στα 150mg/ημέρα. Κι αυτό γιατί έχει βρεθεί ποσοστό αντίστασης στην ασπιρίνη και πιο συγκεκριμένα ποσοστό 30% αν δοθούν 100mg ενώ το ποσοστό μειώνεται στο 5% αν δοθούν 150mg. Η λήψη της γίνεται το βράδυ. Υπάρχει RST που αποδεικνύει ότι είναι πιο αποτελεσματικό. Ιδανική περίοδος έναρξης είναι πριν τη 16<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης. Η ασπιρίνη δρα αναστέλλοντας τη θρομβοξάνη A2, ορμόνη υπεύθυνη για την αύξηση της αρτηριακής πίεσης και βοηθά στην καλύτερη αιματική ροή του πλακούντα διαστέλλοντας τις μητριαίες αρτηρίες.

### Επιλογή αντιϋπερτασικής αγωγής

Μια πρόσφατη ανασκόπηση κλινικής πράξης<sup>94</sup> οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η πλήρης ανάπαυση και η κατάκλιση όπως και ο αυστηρός περιορισμός στην κατανάλωση άλατος δεν συνιστώνται πια στις ημέρες μας ως μη φαρμακευτικά μέσα αντιμετώπισης της ΑΥ της κύησης.

Σε περιπτώσεις ήπιας ΑΥ (>140/90 αλλά <160/110 mmHg) δεν συνιστάται φαρμακευτική αγωγή παρά μόνο ήπιος περιορισμός των δραστηριοτήτων και στενή παρακολούθηση της ασθενούς. Προτείνεται αγωγή μόνο σε περιπτώσεις που εμφανίζονται ανησυχητικά κλινικά σημεία και βλάβες από όργανα-στόχους. Αντιθέτως, επίπεδα ΣΑΠ  $\geq$ 160-170 mmHg ή ΔΑΠ  $\geq$ 110 mmHg θεωρούνται επείγουσες καταστάσεις και η έγκυος θα πρέπει να εισάγεται άμεσα στο νοσοκομείο καθώς έχει φανεί ότι η σοβαρή ΑΥ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας για τη μητέρα και το έμβρυο, παρόμοιο με αυτόν της προεκλαμψίας<sup>95</sup>. Στην περίπτωση αυτή θα πρέπει να γίνεται άμεσα έναρξη αγωγής σε οργανωμένη μονάδα υπό συνεχή παρακολούθηση της ΑΠ. Φάρμακα εκλογής στην περίπτωση αυτή είναι η μεθυλντόπα (0,5-3,0 gr/ημέρα σε 2 δόσεις, per os), η λαβηταλόλη (200-1.200 mg/ημέρα σε 2-3 δόσεις, i.v.) και οι ανταγωνιστές ασβεστίου (νιφεδιπίνη βραδείας αποδέσμευσης, 30-120 mg/ημέρα, per os, όχι συγχορήγηση με θειικό μαγνήσιο λόγω κινδύνου υπότασης). Ο στόχος των επιθυμητών επιπέδων ΑΠ με την έναρξη της αντιυπερτασικής αγωγής δεν είναι καθορισμένος. Ωστόσο, οι περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες δίνουν έμφαση στην αποφυγή επιθετικής μείωσης της ΑΠ, που θα μπορούσε να οδηγήσει σε μειωμένη πλακουντιακή άρδευση, και τείνουν να συμφωνήσουν στην επιδίωξη επιθυμητών επιπέδων ρύθμισης μεταξύ 130-155/90-105 mmHg για τη ΣΑΠ και ΔΑΠ αντίστοιχα<sup>96,97</sup>.

Φάρμακα που θα πρέπει να αποφεύγονται κι επομένως αντενδείκνυνται είναι τα διουρητικά (λόγω πρόκλησης σημαντικής υποογκαιμίας και ηλεκτρολυτικών διαταραχών), τα άμεσα δρώντα αγγειοδιασταλτικά, όπως η υδραλαζίνη (περιγεννητικές επιπλοκές, νεογνική θρομβοπενία) και οι β-αποκλειστές (εμβρυϊκή βραδυκαρδία, ελάττωση της μητρο-πλακουντιακής κυκλοφορίας, καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης). Απόλυτη αντένδειξη για χορήγηση στην εγκυμοσύνη έχουν οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης II και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων τύπου I της αγγειοτενσίνης II, καθώς η χρήση τους σχετίζεται με μείζονες εμβρυϊκές ανωμαλίες όπως ολιγοϋδράμνιο, αναστολή της εμβρυϊκής ανάπτυξης, νεογνική νεφρική ανεπάρκεια και θάνατο<sup>95</sup>. Σε περιπτώσεις προεκλαμψίας και εκλαμψίας χορηγείται επιπροσθέτως και μαγνήσιο ενδοφλεβίως<sup>94</sup>.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η προεκλαμψία είναι αρκετά σοβαρή, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε διάφορες επιπλοκές τόσο για τη μητέρα όσο και για το μωρό. Στην πραγματικότητα, η πρώιμη προεκλαμψία είναι η κύρια αιτία θανάτου νηπίων και μητέρων παγκοσμίως. Υπάρχουν πραγματικές διαφορές όσον αφορά την εμφάνιση υπερτασικών διαταραχών της εγκυμοσύνης στους πληθυσμούς των εγκύων ανά τον κόσμο και το γεγονός ότι αυτές δεν προκαλούνται από υποκείμενες διαφορές στις βασικές πιέσεις αίματος σε αυτούς τους πληθυσμούς είναι ένας από τους λόγους για τους οποίους γίνεται τόσο εκτεταμένη έρευνα πάνω σε αυτή τη νόσο σήμερα.

Αν και το αίτιο για την εμφάνιση της πρώιμης προεκλαμψίας είναι άγνωστο, φαίνεται ότι υπάρχουν ορισμένοι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την πάθηση. Οι παράγοντες που θεωρήθηκαν ότι επηρεάζουν τον κίνδυνο προεκλαμψίας στις μητέρες είναι ο διαβήτης, η νεφρική νόσος, η παχυσαρκία, η πολύδυμη εγκυμοσύνη, η ηλικία της μητέρας, το προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό προεκλαμψίας και η χρόνια υπέρταση. Στις αναπτυσσόμενες χώρες, τα στοιχεία σχετικά με τη σχέση μεταξύ αυτών των παραγόντων και της προεκλαμψίας είναι σπάνια.

Υπάρχουν πολλές μελέτες σε ανεπτυγμένες και ορισμένες αναπτυσσόμενες χώρες για την αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ αυτών των παραγόντων και της προεκλαμψίας. Αυτά που έχουν διεξαχθεί είχαν συχνά ανεπαρκή έλεγχο και έλλειψη στατιστικής εξουσίας, με αποτέλεσμα να μην υπάρχουν σαφή στοιχεία για τους καθοριστικούς παράγοντες της προεκλαμψίας στις αναπτυσσόμενες χώρες.



Η ικανότητα πρόβλεψης της προεκλαμψίας θα διευκολύνει την έγκαιρη αναγνώριση της νόσου, τη διαστρωμάτωση κινδύνου και την καλύτερη διαχείριση αυτών των γυναικών για την πρόληψη σχετικών σοβαρών επιπλοκών, ενώ παράλληλα θα κάνει τη βέλτιστη χρήση περιορισμένων πόρων. Επιπρόσθετα, η πρόγνωση της προεκλαμψίας μπορεί να δώσει μεγαλύτερη αποσαφήνιση της παθογένειας και των μηχανισμών που εμπλέκονται στην προεκλαμψία και μπορεί να οδηγήσει σε στρατηγικές για την ανάπτυξη καλύτερων προφυλακτικών παρεμβάσεων και θεραπείας.

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Η παρούσα εργασία πραγματεύεται το σημαντικό ζήτημα που απασχολεί όλες τις εγκύους, τη νόσο της πρώιμης προεκλαμψίας. Η εργασία χωρίζεται σε δύο κύρια μέρη, όπου στο μεν πρώτο γίνεται η γνωριμία με την νόσο, παρουσιάζεται η κλινική εικόνα της, μελετώνται οι διαδικασίες διάγνωσης και καταγράφεται η ταξινόμηση της προεκλαμψίας, προτού περάσουμε στην παθοφυσιολογία και την παθογένειά της. Το δεύτερο μέρος είναι το ερευνητικό, το οποίο διεξάγεται με τη μέθοδο της συστηματικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης, όπου μελετήθηκαν επιστημονικά άρθρα των τελευταίων ετών, ώστε να μπορούν να θεωρηθούν αξιόπιστα και συγκλίνοντα με την σημερινή πορεία και υιοθέτηση της κεντρικής γραμμής των επιστημόνων. Στα αποτελέσματα της εργασίας, αναφέρονται κατά σειρά οι παράγοντες κινδύνου της πρώιμης προεκλαμψίας, οι μέθοδοι πρόληψης, οι επιπτώσεις και η διαχείριση της νόσου.

## **ABSTRACT**

This paper deals with the important issue that concerns all pregnant women, the disease of early pre-eclampsia. The work is divided into two main parts, where the first is the acquaintance with the disease, its clinical picture is presented, the diagnosis procedures are studied and the classification of pre-eclampsia is recorded before we go into its pathophysiology and pathogenesis. The second

part is the research, which is carried out using the method of systematic bibliographic review, where scientific articles of recent years have been studied so that they can be considered reliable and consistent with the current course and adoption of the center line of scientists. In the results of the work, the risk factors of early pre-eclampsia, the methods of prevention, the effects and the management of the disease are listed.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bruce BF (2006). Preeclampsia: the death of Goliath. *Am J Reprod Immunol*; 55: 84-98.
2. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy (2000). *Am J Obstet Gynecol*; 183(1):S1-S22.
3. Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL et al. (2003). Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK). *Am J Kidney Dis*.; 42(4):617-22.
4. Payne B, Magee LA, Côté AM, Hutcheon JA, Li J, Kyle PM, et al. (2011). PIERS proteinuria: relationship with adverse maternal and perinatal outcome. *J Obstet Gynaecol Can*.; 33(6):588-97.
5. Jido TA, Yakasai IA. (2013). Preeclampsia: a review of the evidence. *Ann Afr Med*.; 12(2):75-85.
6. Ross MG, Meyer BA. (2011). Eclampsia. *Emedicine Article 253960*.:1-13.
7. Cooray GH. (1945). The relation of arterial blood pressure to successive pregnancies among a rural population in Ceylon. *Ind Med Gaz*.; 80:614-6.
8. Hypertensive complications of pregnancy(toxemias). (1946). *N C Med J*; 7 (12):667-9
9. Duley L. (2009). The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol*.; 33(3):130-7.

10. Duley L. (2003). Pre-eclampsia and the hypertensive disorders of pregnancy. *Br Med Bull.*; 67:161-76.
11. Sibai BM. (2003). Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*;102:181-92.
12. Vatten LJ, Skjaerven R. (2004). Is pre-eclampsia more than one disease? *BJOG*;111:298-3.
13. Hauth JC, Ewell MG, Levine RL, Esterlitz JR, Sibai BM, Curet LB. (2000). Pregnancy outcomes in healthy nulliparous women who subsequently developed hypertension. *Obstet Gynecol* 2000;95:24-28.
14. Ness RB, Roberts JM.(1996). Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: a hypothesis and its applications. *Am J Obstet Gynecol*;175:1365-70.
15. Sibai BM, Hauth J, Caritis S, et al. (2000) Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. *Am J Obstet Gynecol*;182 :938-42.
16. Dekker G, Robillard PY. (2003). The birth interval hypothesis-does it really indicate the end of the primipaternity hypothesis? *J Reprod Immunol*;59:245-51
17. Caritis S, Sibai B, Hauth J, et al. (1998). Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in woman at high risk. *N Engl J Med*;338:701-05.
18. Sibai BM. (2002) Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*;100:369-77.

19. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. (2002). How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*;101:6-14.
20. Haukkamaa L, Salminen M, Laivuori H, et al. (2004). Risk of subsequent coronary artery disease after preeclampsia. *Am J Cardiol*;93:805-08.
21. Hnat MD, Sibai BM, Caritis S, Hiouth J, Lindheimer MD, MacPherson C. (2002). Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with woman who develop preeclampsia as nulliparous. *Am J Obstet Gynecol*;186:422-26.
22. Van Pampus MG, Dekker GA, Wolf H, et al. (1999). High prevalence of emostatic abnormalities in women with a history of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*;180:1146-50.
23. Gilstrap LC III & Ramin SM on behalf of the ACOG Comittee on Practice Bylletin. (2002). Diagnosis and management of proeclampsia and eclampsia. *Int J Obstet Gynecol* 2002; 77:67-75.
24. Sibai B et al (2005). Pre-eclampsia. *Lancet*; 365:785-789
25. Mahmoudi N et al. (1999). Eclampsia: a 13-year experience at a United States tertiary care center. *J Womens Health Gend Based Med.*; 8(4):495-500.
26. Noris M, Perico N, Remuzzi G. (2005). Mechanisms of disease: Pre-eclampsia. *Nat Clin Pract Nephrol.*; 1(2):98-114
27. Zhang J, Meikle S, Trumble A. (2003). Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States. *Hypertens Pregnancy.*; 22(2):203-12.

28. Hauth JC et al. (2000). Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. *Obstet Gynecol.*; 95(1):24-8.
29. Sibai BM. (2004). Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol.*; 103:981-91.
30. Backes CH, Markham K, Moorehead P et al. (2011). Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. *J Pregnancy.*; 2011:214365
31. Brown MA, Hague WM, Higgins J, et al (2000). The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy:executive summary. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*;40:133-38.
32. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, et al. (2002). Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*;186:66-71.
33. Sibai BM. (2004). Diagnosis, controversies, and management of HELLP syndrome. *Obstet Gynecol*;103:981-91
34. Douglas KA, Redman CWG. (1994). Eclampsia in the United Kingdom. *BMJ* ;309:1395-400
35. Chesley LC, Annitto JE, Cosgrove RA. (1976). The remote prognosis of eclamptic women:sixth periodic report. *Am J Obstet Gynecol.*;124:446-459.
36. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in Pregnancy. (2013). Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* Nov;122(5):1122–31.

37. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG, Ness RB, Roberts JM, Villar J, et al. (2008). Hypertension in pregnancy. *J Am Soc Hypertens.*;2(6):484–94.
38. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. (2016). Pre-eclampsia. *Lancet.*;387(10022):999–1011.
39. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, et al. (2014). *Williams Obstetrics*. 24rd ed. Mc Graw Hill.
40. Tranquilli AL, Brown MA, Zeeman GG, Dekker G, Sibai BM, Brown MA, et al. (2013). The definition of severe and early-onset preeclampsia. Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Pregnancy Hypertens An Int J Women's Cardiovasc Heal.* Jan;3(1):44–7.
41. Habli M, Eftekhari N, Wiebracht E, Bombrys A, Khabbaz M, How H, et al. (2009). Long-term maternal and subsequent pregnancy outcomes 5 years after hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* Oct;201(4):385.e1-385.e5.
42. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. (2016). Pre-eclampsia. *Lancet.*;387(10022):999–1011.
43. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 623 (2015): Emergent therapy for acute-onset, severe hypertension during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol.* Feb;125(2):521–5.
44. Sjaus A, McKeen DM, George RB. (2016). Hypertensive disorders of pregnancy. *Can J Anaesth.* Jul 21;63(9):1075–97.

45. Chames MC, Livingston JC, Ivester TS, Barton JR, Sibai BM. (2002). Late postpartum eclampsia: A preventable disease? *Am J Obstet Gynecol*;186(6):1174–7.
46. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. (2010). Pre-eclampsia. *Lancet*.;376(9741):631–44.
47. Shaker O, Sadik N. (2013). Pathogenesis of preeclampsia: Implications of apoptotic markers and oxidative stress. *Hum Exp Toxicol*. 2013;32(11):1170–8.
48. Redman CW, Sargent IL. (2010). Immunology of pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol*.;63(6):534–43.
49. Fan P, Liu XH, He GL, Zhang S, Zhang JX, Bai H. (2012). Maternal and fetal plasma platelet-activating factor acetylhydrolase activity and distribution in preeclampsia. *Pediatr Res*.;72(4):426–31
50. Salles AM, Galvao TF, Silva MT, Motta LC, Pereira MG, Magalhaes A, et al. (2012). Antioxidants for preventing preeclampsia: a systematic review. *ScientificWorldJournal*.;2012:243476.
51. Hung TH, Skepper JN, Charnock-Jones DS, Burton GJ. (2002). Hypoxiareoxygenation: a potent inducer of apoptotic changes in the human placenta and possible etiological factor in preeclampsia. *Circ Res*.;90(12):1274– 81.
52. Aban M, Cinel L, Arslan M, Dilek U, Kaplanoglu M, Arpaci R, et al. (2004). Expression of nuclear factor-kappa B and placental apoptosis in pregnancies complicated with intrauterine growth restriction and preeclampsia: an immunohistochemical study. *Tohoku J Exp Med*.;204(3):195–202.



53. Schramm AM, Clowse MEB.(2014). Aspirin for prevention of preeclampsia in lupus pregnancy. *Autoimmune Dis.* Jan;2014:920467.
54. Staff AC, Benton SJ, von Dadelszen P, Roberts JM, Taylor RN, Powers RW, et al. (2013). Redefining Preeclampsia Using Placenta-Derived Biomarkers. *Hypertension.* May 1;61(5):932–42.
55. Gathiram P, Moodley J. (2016).Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology. *Cardiovasc J Afr.*;27(2):71–8.
56. von Dadelszen Phil MBChB PD, Magee LA, Roberts JM, Phil MBChB DD, von Dadelszen P, Phil D. (2003). Subclassification of Preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.*;22(2):143–8.
57. Huppertz B. (2008). Placental Origins of Preeclampsia: Challenging the Current Hypothesis. *Hypertension.* Apr 1;51(4):970–5.
58. Raymond D, Peterson E. (2011). A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv.* Aug;66(8):497–506.
59. Salafia CM, Pezzullo JC, Ghidini A, Lopèz-Zeno JA, Whittington SS. (1998). Clinical correlations of patterns of placental pathology in preterm preeclampsia. *Placenta.* Jan;19(1):67–72.
60. North RA, Ferrier C, Long D, Townend K, Kincaid-Smith P.(1994). Uterine artery Doppler flow velocity waveforms in the second trimester for the prediction of preeclampsia and fetal growth retardation. *Obstet Gynecol.* Mar;83(3):378–86.
61. Wang A, Rana S, Karumanchi SA, Yang W, Wagener J, Wolf N, et al. (2009). Preeclampsia : The Role of Angiogenic Factors in Its Pathogenesis. *News Physiol Sci.*;24:147–58.

62. Dekker GA. (2014). Management of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens An Int J Women's Cardiovasc Heal.* Jul;4(3):246–7.
63. Sircar M, Thadhani R, Karumanchi SA. (2015). Pathogenesis of preeclampsia. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* Mar;24(2):131–8
64. Escudero CA, Herlitz K, Troncoso F, Acurio J, Aguayo C, Roberts JM, et al.(2016). Role of Extracellular Vesicles and microRNAs on Dysfunctional Angiogenesis during Preeclamptic Pregnancies. *Front Physiol.*;7:98.
- 65.Easterling TR, Benedetti TJ, Schmucker BC, Millard SP. Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies: a longitudinal study. *Obstet Gynecol.* 1990 Dec;76(6):1061–9.
66. Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternalperinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* Sep;155(3):501–9.
- 67.Gaber LW, Spargo BH, Lindheimer MD.(1994). Renal pathology in pre-eclampsia. *Baillieres Clin Obs Gynaecol.*;8(4):443–68.
68. Postma IR, Slager S, Kremer HPH, de Groot JC, Zeeman GG. (2014). Long-term consequences of the posterior reversible encephalopathy syndrome in eclampsia and preeclampsia: a review of the obstetric and nonobstetric literature. *Obstet Gynecol Surv.* May;69(5):287–300.
- 69.Lafayette RA, Druzin M, Sibley R, Derby G, Malik T, Huie P, et al. (1998). Nature of glomerular dysfunction in pre-eclampsia. *Kidney Int.* Oct;54(4):1240–9.

70. Stillman IE, Karumanchi SA. (2007). The glomerular injury of preeclampsia. *J Am SocNephrol.*;18(8):2281–4.
71. Al-Jameil N, Aziz Khan F, Fareed Khan M, Tabassum H (2014).. A Brief Overview of Preeclampsia. *J Clin Med Res.* Feb;6(1):1–7.
72. O’Dwyer SL, Gupta M, Anthony J. (2015). Pulmonary edema in pregnancy and heuerperium: a cohort study of 53 cases. *J Perinat Med.* Nov;43(6):675–81.
73. Linton DM, Anthony J. (1997). Critical care management of severe pre-eclampsia. *Intensive Care Med.*;23(3):248–55.
74. Simard JF, Arkema EV, Nguyen C, Svenungsson E, Wikström AK, Palmsten K, Salmon JE. Early-onset Preeclampsia in Lupus Pregnancy. Paediatr Perinat Epidemiol. 2017 Jan;31(1):29-36. doi: 10.1111/ppe.12332. Epub 2016 Dec 12.
75. O’Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks’ gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214: 103.e1–12.
76. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 62.e1–10.
77. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, LijmerJG Moher D, Rennie D, de Vet HCW, Kressel HY, Rifai N, Golub RM, Altman DG, Hooft L, Korevaar DA, Cohen JF, For the STARD Group. STARD 2015: An updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ* 2015; 351: h5527.
78. N. O’GORMAN, D. WRIGHT , L. C. POON , D. L. ROLNIK , A. SYNGELAKI , A. WRIGHT, R. AKOLEKAR, S. CICERO, D. JANGA, J. JANI, F. S. MOLINA, C. DE

PACO MATALLANA, N. PAPANTONIOU, N. PERSICO, W. PLASENCIA, M. SINGH and K. H. NICOLA. . Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 751–755 Published online 14 May 2017 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.17399

79. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. London: RCOG Press, 2010.

80. ACOG. First-trimester risk assessment for early-onset preeclampsia. Committee opinion No. 638. *Obstet Gynecol* 2015; 126: e25–27.

81. American College of Obstetricians and Gynecologists. Task Force on hypertension in pregnancy. The American College of Obstetricians and Gynecologists; Washington (DC): 2013; 122: 1122–1131.

82 . Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 62.e1–10.

83. O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 103.e1–e12.

84. N. O'GORMAN, D. WRIGHT , L. C. POON, D. L. ROLNIK , A. SYNGELAKI , M. DE ALVARADO, I. F. CARBONE , V. DUTEMEYER, M. FIOLNA, A. FRICK, N. KARAGIOTIS, S. MASTRODIMA, C. DE PACO MATALLANA, G. PAPAIOANNOU, A. PAZOS, W. PLASENCIA and K. H. NICOLAIDES. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound*

Obstet Gynecol 2017; 49: 756–760 Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.17455

85. Daniel L. Rolnik, M.D., David Wright, Ph.D., Liona C. Poon, M.D., Neil O’Gorman, M.D., Argyro Syngelaki, Ph.D., Catalina de Paco Matallana, M.D., Ranjit Akolekar, M.D., Simona Cicero, M.D., Deepa Janga, M.D., Mandeep Singh, M.D., Francisca S. Molina, M.D., Nicola Persico, M.D., Jacques C. Jani, M.D., Walter Plasencia, M.D., George Papaioannou, M.D., Kinneret Tenenbaum-Gavish, M.D., Hamutal Meiri, Ph.D., Sveinbjorn Gizurarson, Ph.D., Kate Maclagan, Ph.D., and Kypros H. Nicolaides, M.D. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med* 2017; 377: 613-622

86. Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks’ gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216(2): 121-128.e2.

87. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 402-14.

88. Roberge S, Nicolaides KH, Demers S, Villa P, Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;4 1:4 91-9.

89. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216(2): 110-120.e6.

90. D. L. ROLNIK, D. WRIGHT , L. C. Y. POON , A. SYNGELAKI , N. O’GORMAN , C. DE PACO MATALLANA, R. AKOLEKAR , S. CICERO , D. JANGA , M. SINGH , F. S. MOLINA, N. PERSICO , J. C. JANI , W. PLASENCIA, G. PAPAIOANNOU, K. TENENBAUM-GAVISH and K. H. NICOLAIDES. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 492–495 Published online 24 August 2017 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.18816

91. 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.
92. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: Statement from the international society for the study of hypertension in pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy* 2001; 20: IX–XIV.
93. Crandon AJ, Isherwood DM. Effect of aspirin on incidence of pre-eclampsia. *Lancet* 1979; 1: 1356.
94. Lazaridis A, Nikolaidou B, Dolgyras P, Margouta A, Batala S, Triantafyllou A, Gkaliagkousi E, Douma S Hypertension in pregnancy *Arterial Hypertension* 2018; 27: 94-97.
95. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31(7): 1281-357.
96. Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, von Dadelszen P. Hypertension Guideline Committee; Strategic Training Initiative in Research in the Reproductive Health Sciences (STIRRH) Scholars. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30(3 Suppl): S1-48.
97. Visintin C, Mugglestone MA, Almerie MQ, Nherera LM, James D, Walkinshaw S; Guideline Development Group. Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010; 341: c2207.

