



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



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΕΡΕΥΝΑ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ»

ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ ΕΓΚΥΩΝ ΓΥΝΑΙΚΩΝ

**ΚΥΡΙΑΚΗ ΜΗΤΤΑ**

**ΙΑΤΡΟΣ**

**A.M.: 20180342**

Αθήνα, 2021

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Με την παρούσα διπλωματική εργασία ολοκληρώνονται οι σπουδές μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών «Έρευνα στη Γυναικεία Αναπαραγωγή» του τμήματος Ιατρικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και του τμήματος Μαιευτικής του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής.

Οφείλω να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στους διδάσκοντες και καθηγητές μου, για τη μεταλαμπάδευση πολύτιμων γνώσεων, τη συμβολή τους στην ολοκλήρωση των σπουδών μου και την επιστημονική καθοδήγηση σε κάθε στάδιο εκπόνησης της εργασίας.

Ευχαριστώ θερμά την τριμελή επιτροπή για την υποστήριξη και την ολοκλήρωση της μελέτης, τον Καθηγητή και Διευθυντή αυτού του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών Γεώργιο Μαστοράκο, τον Καθηγητή και επιβλέποντα αυτής της εργασίας Δημήτριο Γ. Γουλή για τις εύστοχες παρατηρήσεις και κατατοπιστικές απαντήσεις του και τη μεταδιδάκτορα Γεσθημανή Μηντζιώρη για τις πολύτιμες συμβουλές και υποδείξεις της, καθώς και την καθοριστική καθοδήγηση.

### **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:**

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Γ. ΓΟΥΛΗΣ: επιβλέπων

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΜΑΣΤΟΡΑΚΟΣ

ΓΕΣΘΗΜΑΝΗ ΜΗΝΤΖΙΩΡΗ

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ACTH:	αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη
BDNF:	brain-derived neurotrophic factor
11β-HSD:	11β-υδροξυστεροειδική αφυδρογονάση
CAR:	cortisol awakening response
CRH:	εκλυτική ορμόνη της κορτικοτροπίνης
CRP:	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
DHEA:	δεϋδροεπιανδροστερόνη
GABA:	γ-αμινοβουτυρικό οξύ
GnRH:	εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών
GFR:	ρυθμός σπειραματικής διήθησης
hCG:	χοριακή γοναδοτροπίνη
HRQOL:	ποιότητα ζωής συνυφασμένη με την υγεία
5-HT:	5-υδροξυτρυπτοφάνη
ΚΝΣ:	κεντρικό νευρικό σύστημα
ΜΑΠ:	μέση αρτηριακή πίεση
PaO <sub>2</sub> :	μερική πίεση οξυγόνου
PaCO <sub>2</sub> :	μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα
QoL:	ποιότητα ζωής
SNPs:	single nucleotide polymorphisms
TBG:	θυρεοδεσμευτική σφαιρίνη
TNF-α:	tumor necrosis factor-α
T <sub>4</sub> :	τετραϊωδοθυρονίνη
T <sub>3</sub> :	τριϊωδοθυρονίνη

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	7
1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ.....	8
1.2 ΑΞΙΑ ΚΑΙ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ.....	8
1.3 ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ - ΑΛΛΑΓΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ .....	9
2. ΜΕΘΟΔΟΙ.....	13
3. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ .....	14
4. ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ.....	15
4.1 ΓΕΝΙΚΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ.....	15
4.2 ΕΙΔΙΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ.....	16
4.3 ΕΙΔΙΚΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΠΑΘΗΣΕΙΣ - ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ .....	17
5. ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ .....	24
5.1 ΚΟΡΤΙΖΟΛΗ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ.....	24
5.2 ΚΟΡΤΙΖΟΛΗ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΤΡΙΧΩΝ .....	26
5.3 ΚΟΡΤΙΖΟΛΗ ΣΙΕΛΟΥ .....	26
5.4 ΆΛΛΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ .....	27
5.5 ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ .....	27
5.6 ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΚΑΙ ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ.....	28
5.7 ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΜΙΚΡΟΧΛΩΡΙΔΑ - ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ .....	28
6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....	36
7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	37

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Κατά τη διάρκεια της κύησης, υφίστανται φυσιολογικές και ορμονικές αλλαγές στο γυναικείο σώμα, που δυνητικά μπορεί να υποβαθμίσουν την ποιότητα ζωής των εγκύων. Η υποκειμενική αντίληψη της ποιότητας ζωής, όπως γίνεται αντιληπτή από την ίδια την έγκυο, συμβάλει στη βελτίωση των ιατρικών παρεμβάσεων καθώς και στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς τους, σε κλινικό επίπεδο. Επίσης, καθίσταται εφικτή, η έγκαιρη αναγνώριση των εγκύων, που είναι επιρρεπείς σε αγχώδεις διαταραχές και κατάθλιψη. Η ποιότητα ζωής μετράται με γενικά εργαλεία-ερωτηματολόγια, ειδικά για την κύηση ερωτηματολόγια και ειδικά για συγκεκριμένες παθήσεις, που εμφανίζονται συχνά στην κύηση. Η μέτρηση της κορτιζόλης στο σίελο και τις τρίχες, φλεγμονώδεις, γενετικοί και επιγενετικοί βιοδείκτες, αλλαγές στο μικροβίωμα του εντέρου έχουν προταθεί ως δυνητικοί δείκτες αγχώδους διαταραχής και κατάθλιψης στην κύηση και τη λοχεία. Η χρήση τους θα μπορούσε να καθορίσει την επίδραση του άγχους κατά την κύηση, στην ποιότητα ζωής.

**Λέξεις-κλειδιά:** ποιότητα ζωής, ποιότητα ζωής συνυφασμένη με την υγεία, εργαλεία αξιολόγησης, βιοδείκτες, κύηση.

## ABSTRACT

*Subject of Thesis: Tools for the Quality of Life (QoL) assessment during pregnancy.*

Pregnancy is a period of physiological and hormonal alterations that can decrease the quality of life (QoL). Women's subjective perception of QoL is clinically relevant for assessing the effectiveness of interventions and identifying susceptibility to depression. This review discusses the assessment tools of QoL in pregnancy. Several generic instruments, pregnancy-specific and disease-specific questionnaires concerning common diseases during pregnancy have been proposed. Salivary and hair cortisol, inflammatory, genetic, and epigenetic biomarkers, and gut microbiome have also been investigated as potential indicators of maternal anxiety. Their use can quantify the association between pregnancy-specific anxiety and QoL.

**Keywords:** Quality of Life; health-related quality of life; assessment tools; questionnaires; biomarkers; pregnancy.

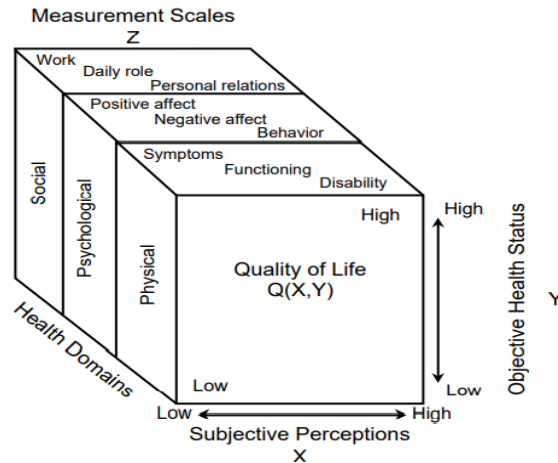
## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Από το 1948, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) όρισε την υγεία ως παράγοντα που μετράει τη φυσική, ψυχολογική και πνευματική κατάσταση. Υγεία, λοιπόν δεν είναι μόνο η απουσία ασθένειας ή αναπηρίας, αλλά είναι η κατάσταση πλήρους σωματικής, ψυχικής και κοινωνικής ευεξίας. Πρόκειται για μία πολυπαραγοντική έννοια που καθορίζεται σαφώς από την υγειονομική περίθαλψη που προσφέρεται από τους επαγγελματίες υγείας, αλλά επηρεάζεται και από έναν τεράστιο αριθμό άλλων παραμέτρων που αφορούν τη ψυχολογική και συναισθηματική ευεξία, όπως είναι η εργασία και το περιβάλλον<sup>1</sup>.

Τα τελευταία έτη, οι επιστήμονες από διαφορετικά επιστημονικά πεδία προσεγγίζουν την έκβαση της υγείας, αξιολογώντας την ποιότητα ζωής των ανθρώπων (Υγεία συνυφασμένη με την ποιότητα ζωής / Health related Quality of Life / HRQOL). Η ποιότητα της ζωής καθορίζεται από ένα σύμπλεγμα παραμέτρων με τρεις διαστάσεις: τη σωματική, την κοινωνική και τη ψυχική, που επηρεάζονται από τις προσδοκίες, τις επιθυμίες, τις αντιλήψεις και τις εμπειρίες του κάθε ατόμου<sup>2</sup>.

Για την εκτίμηση της υγείας ενός ασθενούς σημαντικό ρόλο παίζει και η γνώμη του ίδιου του ασθενούς. Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας μίας θεραπείας, της έκβασης και της πορείας μίας νόσου, πρέπει να βασίζεται στην εικόνα που έχει ο ασθενής σχετικά με την κατάσταση της υγείας του και τη λειτουργικότητά του (Patient-Reported Outcomes / PROs)<sup>3</sup>. Φαίνεται, συνεπώς ότι η παραδοσιακή, ιατροκεντρική προσέγγιση της υγείας, όπου στο επίκεντρο βρίσκεται η ασθένεια και ο ιατρός, που είναι ο μοναδικός φορέας απόφασης για τον ασθενή, αντικαθίσταται σταδιακά από μία πιο ασθενοκεντρική προσέγγιση. Στη δεύτερη περίπτωση, το επίκεντρο είναι ο ίδιος ο ασθενής και η λήψη αποφάσεων σχετικά με την υγεία του ή ενδεχόμενες θεραπείες, γίνεται με τη σύμφωνη γνώμη του, μετά από εκτενή πληροφόρηση και ενημέρωση<sup>4-6</sup>.

Η υγεία συνυφασμένη με την ποιότητα ζωής έχει αντικειμενική και υποκειμενική διάσταση «Εικόνα 1». Η πρώτη αφορά το επίπεδο της κατάστασης της υγείας, όπως το ορίζει ο ιατρός, ενώ η δεύτερη αφορά τις προσδοκίες, τις επιθυμίες, τις εμπειρίες του ατόμου σε σχέση με την ασθένεια και την εικόνα που έχει ο ίδιος ο ασθενής για την υγεία του<sup>7</sup>. Τα εργαλεία μέτρησης της ποιότητας ζωής είναι ερωτηματολόγια, που περιλαμβάνουν μία σειρά από ερωτήσεις, γνωστά ως «items». Οι απαντήσεις των ασθενών ποσοτικοποιούνται, μετατρέπονται δηλαδή σε ένα αριθμητικό μέγεθος. Επίσης, συμβάλλουν στη βελτίωση της ποιότητας της φροντίδας και παροχής υγείας στους ασθενείς, στην ορθότερη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη θεραπεία και την αποτελεσματικότητά της. Τα εργαλεία αυτά διακρίνονται σε γενικά και ειδικά για συγκεκριμένες παθήσεις<sup>7-9</sup>.



**Εικόνα 1.** Ο άξονας X αναπαριστά την υποκειμενική αντίληψη της υγείας. Ο άξονας Y αναπαριστά την αντικειμενική εκτίμηση της κατάστασης της υγείας. Ο άξονας Z αναπαριστά τους διάφορους τομείς της υγείας (σωματική, κοινωνική, ψυχική).

## 1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ

Ο όρος ποιότητα ζωής εμφανίστηκε για πρώτη φορά τη δεκαετία του 1950. Αρχικά ταυτίστηκε με το βιοτικό επίπεδο. Αργότερα το 1973, οι Dalkey και Rourke πρόσθεσαν την έννοια της ευτυχίας, στον ορισμό της ποιότητας ζωής. Καθώς όμως, πρόκειται για μία μη μετρήσιμη έννοια, αντικαταστάθηκε το 1985 από τους De Haes και Van Knippenberg, από την έννοια της ικανοποίησης σε σχέση με την ποιότητα ζωής<sup>10</sup>.

Το 1995, ο ΠΟΥ έδωσε έμφαση στον πολυδιάστατο και υποκειμενικό χαρακτήρα της ποιότητας ζωής, τονίζοντας την «υποκειμενική αντίληψη των ατόμων για τη θέση τους στη ζωή, στα πλαίσια των πολιτιστικών χαρακτηριστικών και αξιών της κοινωνίας στην οποία ζούν και σε συνάρτηση με τους προσωπικούς στόχους, τα πρότυπα, τις προσδοκίες και τις ανησυχίες» (The WHOQOL Group, 1995)<sup>11</sup>.

Επίσημος ορισμός της ποιότητας της ζωής που σχετίζεται με την υγεία είναι ο εξής : ο βαθμός με τον οποίο επηρεάζεται η συνήθης ή προσδοκώμενη σωματική, κοινωνική και ψυχική υγεία, από μία ασθένεια ή από τη θεραπεία της<sup>8</sup>.

## 1.2 ΑΞΙΑ ΚΑΙ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ

Οι πληροφορίες που προκύπτουν σχετικά με την επίδραση της νόσου στην ποιότητα ζωής, έχουν μεγάλη αξία στην ιατρική περίθαλψη και επιστήμη, σε διάφορους τομείς, όπως αναγράφονται παρακάτω<sup>6,12-14</sup> :

- Κλινικές δοκιμές που συγκρίνουν δύο ή περισσότερες θεραπείες, χρησιμοποιούν δεδομένα από μετρήσεις ποιότητας ζωής για κάθε θεραπεία, ώστε να βρεθεί η καταλληλότερη.
- Τα εργαλεία μέτρησης ποιότητας ζωής μπορούν να χρησιμοποιηθούν για μελλοντικό σχεδιασμό της κλινικής φροντίδας. Καθώς παρέχουν σφαιρική εικόνα



της επίδρασης της νόσου στην καθημερινή ζωή του ατόμου, λεπτομερή αξιολόγηση της νόσου και της επίδρασης της θεραπείας, μπορούν να προβλέψουν μελλοντική ανάγκη για περαιτέρω θεραπεία, αποκατάσταση, ανακουφιστική θεραπεία.

- Συμβάλλουν στην αναγνώριση αλλαγών στην κλινική κατάσταση του ασθενούς κατά τη διάρκεια μίας θεραπείας. Μπορούν να αποκαλύψουν αγχώδεις διαταραχές και καταθλιπτικά συμπτώματα.
- Αποτελούν ένα μέσο καταγραφής της ποιότητας της ιατρικής φροντίδας που παρέχεται.
- Μπορούν να προβέψουν την έκβαση μίας θεραπείας.
- Αποτελούν σημαντική βοήθεια στη λήψη αποφάσεων για θεραπεία σε τελικού σταδίου, απειλητικές για τη ζωή ασθένειες.
- Συμβάλλουν στην καλύτερη επικοινωνία ασθενούς- ιατρού.

### **1.3 ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ - ΑΛΛΑΓΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ**

Η κύηση είναι μία μεταβατική περίοδος με σημαντική επίδραση σε όλους τους τομείς της ζωής των εγκύων γυναικών<sup>15,16</sup>. Κρίνεται συνεπώς, αναγκαία η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι γυναίκες υφίστανται ορμονικές, ανατομικές, ψυχολογικές, συναισθηματικές και φυσιολογικές αλλαγές προκειμένου να προετοιμαστεί το γυναικείο σώμα για τον τοκετό και τη γαλουχία. Η ποιότητα ζωής είναι συνυφασμένη με την υγεία της μητέρας, καθώς και του εμβρύου<sup>17</sup>. Έχει παρατηρηθεί σημαντική μείωση της ποιότητας ζωής κατά την κύηση<sup>18,19</sup>. Ιδίως, στον τομέα της σωματικής και φυσικής υγείας, παρατηρείται σημαντική, σταδιακή υποβάθμιση από το πρώτο προς το τρίτο τρίμηνο της κύησης<sup>19</sup>. Αντίθετα, η πνευματική υγεία παραμένει σταθερή καθ'όλη τη διάρκεια της κύησης. Ορισμένοι επιδημιολογικοί και κοινωνικοί παράγοντες όπως είναι η πρωτοτοκία, η κοινωνική υποστήριξη, το καλό οικονομικό υπόβαθρο έχουν συσχετιστεί με καλύτερη ποιότητα ζωής. Στον αντίποδα, το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ, η εθνική μειονότητα, η ιατρικώς υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, η οικιακή και ενδοοικογενειακή βία καθώς και συμπτώματα στην κύηση όπως είναι η ναυτία, ο έμετος, η επιγαστραλγία, η οσφυαλγία, οι διαταραχές του ύπνου, η δύσπνοια και οι μαιευτικές επιπλοκές είναι παράγοντες συνυφασμένοι με υποβαθμισμένη ποιότητα ζωής<sup>16,18</sup>.

Οι αλλαγές στην ανατομία και τη φυσιολογία κατά τη διάρκεια της κύησης, καθιστούν την κλινική εξέταση της εγκύου δύσκολη και απαιτητική. Σχεδόν όλα τα συστήματα, όπως το καρδιαγγειακό, το αναπνευστικό, το αιμοποιητικό, το γαστρεντερικό, το ενδοκρινικό σύστημα και το ουροποιητικό υφίστανται σημαντικές προσαρμογές, ώστε να ανταποκριθούν στις αυξημένες μεταβολικές ανάγκες της κύησης<sup>20</sup>.

#### ***Καρδιαγγειακό σύστημα***

Όσον αφορά στο καρδιαγγειακό σύστημα, το κλάσμα της καρδιακής εξώθησης αυξάνεται κατά 30-50%, λόγω αύξησης της καρδιακής συχνότητας της εγκύου και αύξησης του όγκου παλμού. Το προφορτίο, δηλαδή η ποσότητα του αίματος που επιστρέφει στην καρδιά, αυξάνεται. Ενώ, το μεταφορτίο μειώνεται λόγω της

αγγειοδιαστολής, οδηγώντας σε αύξηση του όγκου παλμού κατά 20-30%<sup>21</sup>. Η προγεστερόνη και το οξείδιο του αζώτου προκαλούν χάλαση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων και πτώση στις συστηματικές αντιστάσεις των αγγείων. Η πτώση αυτή, οδηγεί σε μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης (ΜΑΠ). Η συστολική πίεση παραμένει σταθερή, ενώ η διαστολική πίεση μειώνεται, φτάνοντας στο ναδίρ στις 28 εβδομάδες της κύησης. Επίσης, παρατηρείται αύξηση στη βασική κατανάλωση οξυγόνου και μείωση στη κολλοειδοσμοτική πίεση<sup>22</sup>. Οι παραπάνω προσαρμογές του καρδιαγγειακού συστήματος, καθιστούν την έγκυο γυναίκα επιρρεπή στο πνευμονικό οίδημα. Φυσιολογικές αλλαγές, όπως η χαμηλή αρτηριακή πίεση της εγκύου και η ταχυκαρδία, καθιστούν δύσκολη την αναγνώριση σημείων καταπληξίας. Ως εκ τούτου, η μητρική απώλεια αίματος θα πρέπει να εκτιμάται πρώτα από τα σημεία εμβρυϊκής δυσχέρειας, διότι η υπόταση της εγκύου επέρχεται μόνο μετά από σημαντική, απώλεια όγκου αίματος.

### ***Αναπνευστικό σύστημα***

Οίδημα του φάρυγγα και του λάρυγγα, αγγειοδιαστολή των αιμοφόρων αγγείων της ρινός αποτελούν συνήθεις αλλαγές του αναπνευστικού συστήματος. Κοινά συμπτώματα κατά τη διάρκεια της κύησης, είναι η ρινίτιδα, η ρινική συμφόρηση και η ρινόρροια. Η ζωτική χωρητικότητα των πνευμόνων παραμένει σταθερή αλλά η υπολειπόμενη, λειτουργική χωρητικότητα μειώνεται, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο για υποξικά επεισόδια, εξαιτίας και της παράλληλης αύξησης κατανάλωσης του οξυγόνου<sup>23</sup>. Επίσης, η δύσπνοια στην εκπνοή που εμφανίζεται συχνά αποτελεί πρόκληση για τη διάγνωση αναπνευστικών παθήσεων. Ωστόσο, οι παράμετροι της σπιρομέτρησης παραμένουν σταθερές<sup>24</sup>. Εξαιτίας του υπεραερισμού, παρατηρείται αναπνευστική αλκάλωση, που οδηγεί σε αύξηση της μερικής πίεσης του οξυγόνου (PaO<sub>2</sub>) και πτώση της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα (PaCO<sub>2</sub>) στη μητρική κυκλοφορία. Η απέκκριση των διττανθρακικών αυξάνεται, για να αντιρροπήσει την αναπνευστική αλκάλωση. Συνεπώς, τα χαμηλά επίπεδα διττανθρακικών καθιστούν τις έγκυες γυναίκες, με ινσουλινο-εξαρτώμενο διαβήτη τύπου 1, επιρρεπείς σε κετοξέωση<sup>25</sup>.

### ***Αιμοποιητικό σύστημα***

Οι αιματολογικές αλλαγές στην κύηση, περιλαμβάνουν αύξηση του όγκου πλάσματος κατά 30-50% και της παραγωγής των ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά 18-25%, γεγονός που οδηγεί σε αναιμία από αραιώση. Παρατηρείται πτώση της αιμοσφαιρίνης μέχρι το τέλος του δευτέρου τριμήνου. Οι ανάγκες σε σίδηρο αυξάνονται κατά την κύηση, λόγω της μεταφοράς του, δια της μητροπλακουντιακής οδού στο έμβρυο. Η σοβαρή αναιμία έχει συσχετιστεί με πρόωρο τοκετό και όψιμη αποβολή. Επίσης, μπορεί να παρατηρηθεί ήπια λευκοκυττάρωση και θρομβοπενία της κύησης<sup>26</sup>. Τέλος, το ινωδογόνο, οι παράγοντες πήξης VII, VIII, IX, X, XII και η αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C αυξάνονται. Η προθρομβωτική αυτή κατάσταση, σε συνδυασμό με τη φλεβική στάση, αυξάνει τον κίνδυνο για συμβάματα φλεβικής θρομβοεμβολής κατά την κύηση<sup>27</sup>.

### ***Ενδοκρινικό σύστημα***

Η εκλυτική ορμόνη της κορτικοτροπίνης (CRH) και η εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών (GnRH) αυξάνονται στην κύηση, λόγω της πλακουντιακής τους έκφρασης<sup>28</sup>. Η GnRH είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη του πλακούντα και η CRH διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην έναρξη του τοκετού<sup>29</sup>. Οι αυξανόμενες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης και προγεστερόνης στην κύηση, προκαλούν μείωση των γοναδοτροπινών. Τόσο η ελεύθερη, όσο και η συζευγμένη μορφή της κορτιζόλης αυξάνονται, εξαιτίας της πλακουντιακής έκκρισης CRH και της αδρενοκορτικοτρόπου ορμόνης (ACTH). Ωστόσο, η ημερήσια διακύμανση της ACTH και της κορτιζόλης παραμένουν σταθερές, στην κύηση<sup>30</sup>. Παρατηρείται σταδιακή αύξηση των συγκεντρώσεων της προλακτίνης, προκειμένου να προετοιμαστεί το γυναικείο σώμα για τη γαλουχία, μετά τον τοκετό. Στο πρώτο τρίμηνο, υπάρχει μία φυσιολογική ελάττωση της TSH, λόγω της θυρεοτρόπου δράσης της χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG). Λόγω της υπεριοιστρογοναιμίας της κύησης, αυξάνεται η ηπατική σύνθεση της θυρεοδεσμευτικής σφαιρίνης (TBG). Κατά συνέπεια, η ολική θυροξίνη (T<sub>4</sub>) και η ολική τριϊωδοθυρονίνη (T<sub>3</sub>) αυξάνονται, αλλά οι ελεύθερες μορφές T<sub>4</sub> και T<sub>3</sub> παραμένουν σταθερές. Επίσης, οι ανάγκες του ιωδίου αυξάνονται, εξαιτίας της πλακουντιακής μεταφοράς προς το έμβρυο και της αυξημένης νεφρικής κάθαρσης του ιωδίου κατά τη διάρκεια της κύησης<sup>31</sup>. Τέλος, ο μεταβολισμός του λίπους και των υδατανθράκων αλλάζουν στην κύηση. Κύρια πηγή μητρικής ενέργειας αποτελούν τα λιπαρά οξέα και η γλυκερόλη, ενώ η γλυκόζη και τα αμινοξέα χρησιμοποιούνται από το έμβρυο<sup>32</sup>. Παρά την υπερπλασία των β-κυττάρων του παγκρέατος και την αύξηση της έκκρισης της ινσουλίνης, επικρατεί μία κατάσταση αντίστασης στην ινσουλίνη. Αυτό συμβάλλει στην επαρκή μεταφορά γλυκόζης στο έμβρυο<sup>33</sup>. Στο δεύτερο τρίμηνο, αυξάνεται ο μεταβολισμός του λίπους, των τριγλυκεριδίων και της συνολικής χοληστερόλης. Το αποθηκευμένο λίπος χρησιμοποιείται για τις μητρικές ανάγκες, ιδίως στο τρίτο τρίμηνο. Η αυξημένη λιπόλυση οδηγεί σε αύξηση της απελευθέρωσης των ελεύθερων λιπαρών οξέων και της γλυκερόλης<sup>34</sup>. Η διαφορική διάγνωση ενδοκρινικών και μεταβολικών παθήσεων στην κύηση, όπως είναι το σύνδρομο Cushing ή το σύνδρομο Addison από τη φυσιολογική, υπερμεταβολική κατάσταση της κύησης αποτελεί ιδιαίτερη πρόκληση.

### ***Ουροποιητικό σύστημα***

Η διάταση του πυελοκαλυκτικού συστήματος των νεφρών και των ουρητήρων είναι συχνή στην κύηση και οφείλεται στη δράση της προγεστερόνης και στη συμπίεση των ουρητήρων από τη μήτρα. Οι ουρολιθιάσεις, οι νεφρολιθιάσεις, η πυελονεφρίτιδα είναι συχνά προβλήματα στην κύηση. Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) αυξάνεται, με αποτέλεσμα να αυξάνεται και η νεφρική απέκκριση αλβουμίνης και πρωτεΐνης. Οι φυσιολογικές αυτές αλλαγές δυσκολεύουν τη διάγνωση νεφρικής νόσου<sup>35</sup>.

### ***Πεπτικό σύστημα***

Όσον αφορά στο γαστρεντερικό σύστημα, παρατηρείται καθυστέρηση στη γαστρική κένωση λόγω της προγεστερόνης. Η παραγωγή γαστρίνης από τον πλακούντα αυξάνει τη γαστρική οξύτητα. Ο τόνος του γαστρο-οισοφαγικού σφιγκτήρα ελαττώνεται, καθιστώντας συμπτώματα, όπως η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και ο οπισθοστερνικός καύσος αρκετά συχνά. Τέλος, η ναυτία, ο έμετος, η δυσκοιλιότητα

είναι συνήθη στην κύηση. Ως αποτέλεσμα, η διάγνωση του κοιλιακού άλγους κατά την κύηση και η αναγνώριση σημείων περιτοναϊσμού είναι αρκετά απαιτητική<sup>36</sup>.

Συμπτώματα που οφείλονται στην κύηση συχνά μειώνουν την ποιότητα ζωής, όπως η ναυτία, ο έμετος, η κόπωση, η συχνουρία και η κοιλική υπερέκκριση κατά το πρώτο τρίμηνο. Κατά το δεύτερο τρίμηνο, η εμπειρία της κυοφορίας είναι λιγότερο στρεσογόνος. Αντίθετα, στο τρίτο τρίμηνο η κατάθλιψη και το άγχος υπερισχύουν<sup>15</sup>. Όπως είναι αναμενόμενο, η ποιότητα ζωής υποβαθμίζεται σταδιακά από το πρώτο προς το τελευταίο τρίμηνο<sup>37</sup>. Προβλεπτικοί παράγοντες καλής ποιότητας ζωής είναι η προσδοκώμενη κύηση, η κοινωνική στήριξη, η επαγγελματική απασχόληση, η οικογενειακή κατάσταση. Αντίθετα, η χρήση παράνομων ουσιών, το αλκοόλ, η ηλικία κύησης, η ηλικία της μητέρας, η απουσία συντρόφου επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής<sup>38</sup>.

Σκοπός αυτής της βιβλιογραφικής ανασκόπησης ήταν η αναγνώριση των εργαλείων, που έχουν αναπτυχθεί για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής των γυναικών, κατά τη διάρκεια της κύησης. Τα εργαλεία αυτά διακρίνονται σε γενικά ερωτηματολόγια με ευρεία εφαρμογή σε όλο τον πληθυσμό, σε ειδικά ερωτηματολόγια που έχουν αναπτυχθεί και έχει αξιολογηθεί η εγκυρότητά τους, στην κύηση και τέλος ειδικά ερωτηματολόγια για συγκεκριμένες παθήσεις που είναι συνήθεις στην κύηση. Επίσης, γίνεται αναφορά σε βιοδείκτες που δυνητικά μπορούν να προβλέψουν και να υποδείξουν καταστάσεις άγχους και κατάθλιψης της μητέρας στην κύηση και στη λοχεία.

## 2. ΜΕΘΟΔΟΙ

Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας περιέλαβε άρθρα που δημοσιεύτηκαν μετά το έτος 2000. Έγινε έρευνα στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed, Central, Scopus, Google Scholar, χρησιμοποιώντας τους όρους αναζήτησης “(pregnant women OR pregnancy OR prenatal OR postnatal OR antenatal care) AND (quality of life OR health-related quality of life OR maternal anxiety OR depression OR stress) AND [(questionnaires OR scales OR assessment OR measurement OR tools) OR (maternal stress biomarkers OR gut microbiome OR genetics OR epigenetics)]”.

### **3. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ**

Τα τελευταία έτη έχουν αναπτυχθεί διάφορα εργαλεία για τη μέτρηση ποιότητας ζωής τόσο στο γενικό πληθυσμό, όσο και σε συγκεκριμένες κατηγορίες ατόμων όπως είναι οι έγκυες γυναίκες. Εκτός από τους παραδοσιακούς δείκτες της θνητότητας και της θνησιμότητας, η έννοια της ποιότητας ζωής συνυφασμένη με την υγεία συμπληρώνει την αξιολόγηση τόσο της παροχής υπηρεσιών υγείας, όσο και της αποτελεσματικότητας των ιατρικών παρεμβάσεων και θεραπειών. Η υποκειμενική εκτίμηση της ποιότητας ζωής, όπως την αντιλαμβάνεται το ίδιο το άτομο, αποτελεί στοιχείο κλειδί για την αξιολόγηση των θεραπευτικών παρεμβάσεων.

## 4. ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

### 4.1 ΓΕΝΙΚΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Τα γενικά εργαλεία που έχουν χρησιμοποιηθεί κατά κόρον κατά τη διάρκεια της κήσης με σκοπό την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής είναι το Medical Outcomes Study Short Form 36 Survey (SF-36)<sup>39</sup>, η σύντομη και έγκυρη έκδοσή του (SF-12)<sup>40</sup>, το World Health Organization's Quality of Life Scale (WHOQOL)<sup>41</sup>, η σύντομη έκδοσή του, που αποτελείται από 26 ερωτήσεις (WHOQOL-BREF)<sup>42</sup>. Το SF-36 αποτελείται από 36 ερωτήσεις, καταναμημένες σε 8 κλίμακες που αφορούν την υγεία: λειτουργικότητα, φυσική, συναισθηματική, πνευματική υγεία, σωματικό πόνο, γενική υγεία, ζωτικότητα, κοινωνικότητα. Το WHOQOL περιλαμβάνει 100 ερωτήσεις καταναμημένες σε 6 κατηγορίες, εκ των οποίων η φυσική, ψυχολογική υγεία, η ανεξαρτησία, η κοινωνική υγεία, το περιβάλλον και η πνευματική υγεία.

Το European Quality of Life Instrument (EQ-5D)<sup>43</sup>, του οποίου η αυθεντική ονομασία είναι «EuroQoL instrument» αποτελείται από δύο μέρη. Το πρώτο είναι ένα περιγραφικό σύστημα που αφορά την κινητικότητα, την αυτοφροντίδα, τις συνήθειες δραστηριότητες, τον πόνο και τη δυσφορία, το άγχος και την κατάθλιψη και το δεύτερο μέρος είναι μια οπτική αναλογική κλίμακα (VAS), δηλαδή μία κλίμακα ψυχομετρικής απόκρισης, στην οποία οι ερωτηθέντες καθορίζουν το επίπεδο συμφωνίας τους, μεταξύ δύο σημείων: «πλήρης υγεία» και «θάνατος». Η κλίμακα της σωματικής υγείας και συμπτωμάτων από το ερωτηματολόγιο Primary Health Questionnaire (PHQ-15)<sup>44</sup>, έχει αξιολογηθεί και έχει αποδειχθεί η εγκυρότητα της χρήσης της, για την εκτίμηση της φυσικής υγείας των γυναικών, μετά τον τοκετό<sup>44</sup>.

Επίσης, έγκυρο και αξιόπιστο εργαλείο για τη μέτρηση της πνευματικής και φυσικής υγείας των γυναικών στην κήση και τη λοχεία αποτελεί το Patient-Reported Outcome Measurement Information System Global Short Form (PROMIS-GSF)<sup>45</sup>. Οι κλίμακες Sense of Coherence του Antonovsky και Health Index (HI) έχουν χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της ευημερίας και της αίσθησης της συνοχής στην κήση<sup>46</sup>. Άλλα γενικά εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν στην κήση είναι το Nottingham Health Profile (NHP)<sup>47</sup>, το Duke Health Profile (DHP)<sup>48</sup>, το Symptom Check List 90 (SCL-90)<sup>49</sup>, η σύντομη έκδοσή του, το Brief Symptom Inventory (BSI)<sup>50</sup> και το General Health Questionnaire (GHQ)<sup>51</sup>. Το NHP αποτελείται από δύο μέρη. Το πρώτο περιλαμβάνει 38 ερωτήσεις σχετικά με τον πόνο, την ενέργεια, τον ύπνο, την κινητικότητα, το συναίσθημα, την κοινωνική απομόνωση και το δεύτερο μέρος αποτελείται από 7 ερωτήσεις που αφορούν την επαγγελματική δραστηριότητα, την κοινωνική ζωή, την οικογενειακή ζωή, το νοικοκυριό, τη σεξουαλική υγεία, την ερασιτεχνική δραστηριότητα και τις διακοπές<sup>47,52</sup>. Το DHP αποτελείται από 17 ερωτήσεις που αφορούν τη φυσική, πνευματική, κοινωνική υγεία, αυτοεκτίμηση και 4 ερωτήσεις που αφορούν τον πόνο, την κατάθλιψη, το άγχος και την αναπηρία<sup>48,53</sup>. Το SCL-90 περιλαμβάνει 90 ερωτήσεις καταναμημένες σε δύο κλίμακες (πρωτοπαθή συμπτώματα και ψυχική δυσφορία) και χρησιμοποιείται κυρίως για την εκτίμηση της ψυχικής υγείας<sup>49</sup>. Το BSI μετράει τις ίδιες παραμέτρους<sup>50</sup>. Το GHQ είναι έγκυρο εργαλείο για χρήση στο πρώτο τρίμηνο της κήσης και στη λοχεία και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν μέθοδος «screening» ψυχιατρικών διαταραχών στην κήση<sup>54,55</sup>.

Τέλος, η κλίμακα Quality of Life Scale αποτελείται από 16 ερωτήσεις που μετρούν την υλική ευημερία, το καλώς έχειν, την κοινωνική ζωή, την προσωπική ανάπτυξη, την

ανεξαρτησία<sup>56</sup>. Το ερωτηματολόγιο Ferrans & Powers Quality of Life Index αξιολογεί την ποιότητα ζωής στα πλαίσια της προσωπικής ικανοποίησης<sup>57</sup>. Το Katz's Activity's Daily Living Index (ADL) αξιολογεί τη λειτουργικότητα στην καθημερινή ζωή και εντοπίζει πιθανή δυσκολία στην εκτέλεση καθημερινών δραστηριοτήτων<sup>58</sup>. Η κλίμακα Satisfaction Life Scale (SWLS) αξιολογεί την υποκειμενική ευμάρεια και ικανοποίηση για τη ζωή<sup>59</sup>. Τα εργαλεία Horowitz Impact of Events Scale και Ferrans & Powers Quality of Life Index-Cardiac Version-IV<sup>60</sup> αξιολογούν την ποιότητα ζωής μετά από στρεσογόνο καταστάσεις και έχουν χρησιμοποιηθεί για την διερεύνηση της επίδρασης της περιγεννητικής καρδιομυοπάθειας στην ποιότητα ζωής<sup>61</sup>. Όλα τα παραπάνω γενικά ερωτηματολόγια έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως στην κύηση, για την εκτίμηση της ποιότητας ζωής.

## 4.2 ΕΙΔΙΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Εκτός από τα γενικά ερωτηματολόγια, που αφορούν το γενικό πληθυσμό, έχουν δημιουργηθεί ειδικά ερωτηματολόγια που αφορούν αποκλειστικά τις γυναίκες κατά τη διάρκεια της κύησης ή και της λοχείας. Τα παρακάτω εργαλεία διερευνούν την επίδραση της ανεπίπλεκτης κύησης στην ποιότητα ζωής<sup>62</sup>.

- QOL-GRAV. Πρόκειται για ένα έγκυρο, απλό ερωτηματολόγιο, ειδικά σχεδιασμένο για την κύηση, με μεγαλύτερη ευαισθησία στη δυνητική επίδραση της φυσιολογικής κύησης στην ποιότητα ζωής<sup>62</sup>.
- Mother Generated Index (MGI). Έγκυρο εργαλείο που εκτιμάει την ποιότητα ζωής τόσο κατά τη διάρκεια της κύησης, όσο και στη λοχεία<sup>63</sup>.
- Pregnancy Symptoms Inventory (PSI). Είναι έγκυρο εργαλείο για χρήση στην κύηση και αποτελεί χρήσιμη μέθοδο αναγνώρισης συχνών προβλημάτων στην κύηση<sup>64</sup>.
- The Maternal Postpartum Quality of Life tool (MAPP-QOL). Η αξιοπιστία και η εγκυρότητα δομής αυτού του εργαλείου είναι αποδεκτές και δυνητικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της ποιότητας ζωής στη λοχεία<sup>65</sup>.
- Preliminary Evaluation of the well-being in Pregnancy (WiP). Ο έλεγχος της εγκυρότητας του ερωτηματολογίου δεν έχει ολοκληρωθεί πλήρως. Ωστόσο, τα δεδομένα της ψυχομετρικής εκτίμησης είναι ενθαρρυντικά και το συγκεκριμένο εργαλείο φαίνεται να αντικατοπτρίζει επαρκώς το καλώς έχειν στην κύηση<sup>66</sup>.
- Life-Event Scale for Pregnant Women. Εκτιμάει την ποιότητα ζωής σε σχέση με το άγχος που σχετίζεται με την κύηση γενικά, αλλά και με συγκεκριμένες μαιευτικές επιπλοκές<sup>67</sup>.
- Childbirth Experience Questionnaire (CEQ). Αξιολογεί την ποιότητα ζωής, σε σχέση με την εμπειρία του πρώτου τοκετού<sup>68</sup>.
- Pregnancy Outcome Questionnaire (POQ). Αξιολογεί την ποιότητα ζωής μετά από μία περιγεννητική απώλεια<sup>69</sup>.
- Pregnancy Experience Questionnaire (PES). Διερευνά την επίδραση των φυσιολογικών αλλαγών της κύησης στην ποιότητα ζωής<sup>70</sup>.



### 4.3 ΕΙΔΙΚΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΠΑΘΗΣΕΙΣ - ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ

Τα ερωτηματολόγια που είναι ειδικά για συγκεκριμένες παθήσεις και προβλήματα, έχουν χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της ποιότητας ζωής εγκύων γυναικών με προβλήματα κατά τη διάρκεια της κύησης. Κάποια ερωτηματολόγια έχουν σχεδιαστεί αποκλειστικά για την κύηση και η εγκυρότητά τους έχει αξιολογηθεί, ενώ κάποια άλλα έχουν χρησιμοποιηθεί, χωρίς να έχουν προηγηθεί μελέτες για την εγκυρότητα και την αξιοπιστία τους στην κύηση.

Η αξιοπιστία και η εγκυρότητα δεν είναι εγγενείς ιδιότητες του εργαλείου μέτρησης αλλά της χρήσης του σε μία χρονική στιγμή, σε ένα συγκεκριμένο πληθυσμό και σε ένα συγκεκριμένο περιβάλλον. Επομένως, η εγκυρότητα και η αξιοπιστία ποικίλλει από δείγμα σε δείγμα, από μία κατάσταση σε μία άλλη και για αυτό ουσιαστικά η αξιολόγηση της εγκυρότητας ενός εργαλείου-ερωτηματολογίου αφορά μία συγκεκριμένη ομάδα ή σκοπό και όχι το ίδιο εργαλείο μέτρησης.

#### *Ναυτία και έμετος*

*Έχουν χρησιμοποιηθεί στην κύηση:*

- Rhode's Index of Vomiting and Nausea: χρησιμοποιήθηκε στην κύηση σαν κριτήριο εγκυρότητας για την ανάπτυξη και το σχεδιασμό άλλων ερωτηματολογίων<sup>71</sup>.
- McGill Nausea Questionnaire: χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση της ναυτίας που βιώνουν οι γυναίκες στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, σε σχέση με τη ναυτία που βιώνουν οι καρκινοπαθείς μετά από χημειοθεραπεία<sup>72</sup>.

*Έχουν αναπτυχθεί για χρήση αποκλειστικά στην κύηση:*

- Nausea and Vomiting Pregnancy QoL (NVP): αποτελείται από 30 ερωτήσεις, καταμετρημένες σε 4 κλίμακες (φυσικά συμπτώματα/επιβαρυντικοί παράγοντες, κόπωση, συναισθήματα και περιορισμοί). Η εγκυρότητά του έχει ελεγχθεί για το πρώτο τρίμηνο<sup>73</sup>.
- Pregnancy Unique Quantification of Emesis (PUQE): αποτελείται από 3 ερωτήσεις (επεισόδια εμέτων την ημέρα, διάρκεια ναυτίας σε ώρες την ημέρα, επεισόδια παλινδρόμησης)<sup>74</sup>.
- Modified PUQE by Lacasse: έγκυρο για το πρώτο τρίμηνο<sup>75</sup>.
- Hyperemesis Impact of Symptoms Questionnaire (HIS): έγκυρο και αξιόπιστο για την εκτίμηση της επίδρασης της υπερέμεσης της κύησης στην ποιότητα ζωής<sup>76</sup>.

#### *Συμπτώματα από το ουροποιητικό*

*Έχουν χρησιμοποιηθεί στην κύηση:*

- Incontinence Impact Questionnaire (IIQ)<sup>77</sup>.
- Urogenital Distress Inventory (UDI)<sup>77</sup>.
- Incontinence Questionnaire Short Form (ICIQ-SF): είναι έγκυρο για χρήση στην κύηση και τη λοχεία<sup>78</sup>.
- Wexner Incontinence Scale: συστήνεται ψυχομετρική ανάλυση της κλίμακας Wexner σε μεγαλύτερο δείγμα εγκύων γυναικών<sup>78</sup>.
- Overactive Bladder Questionnaire (OAB): χρησιμοποιήθηκε κυρίως στο πρώτο τρίμηνο, για τη διερεύνηση της επίδρασης της υπερδραστικής κύστης στην ποιότητα ζωής<sup>79</sup>.
- Kings Health Questionnaire (KHQ): χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής σε πρωτοτόκες γυναίκες με ακράτεια ούρων<sup>80</sup>.

*Έγκυρα εργαλεία για χρήση στην κύηση:*

- Incontinence Questionnaire Short Form (ICIQ-SF)<sup>78</sup>.
- Η ισπανική έκδοση της σύντομης μορφής των ερωτηματολογίων UDI-6 and the IIQ-7<sup>81</sup>.

***Άλγος στην οσφύ:***

*Έχουν χρησιμοποιηθεί στην κύηση:*

- McGill Pain Questionnaire: χρησιμοποιήθηκε για τη μελέτη της επίδρασης της φυσιοθεραπείας στην οσφυαλγία και το άλγος των ποδιών κατά τη διάρκεια της κύησης<sup>82</sup>.
- Oswestry Low Back Disability Questionnaire: αξιολογεί τη λειτουργικότητα στην καθημερινότητα και τους πιθανούς περιορισμούς<sup>83</sup>.
- Disability Rating Index (DRI): έχει χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη της επίδρασης της οσφυαλγίας σε προχωρημένη κύηση, στην ποιότητα ζωής<sup>84</sup>.

*Έχουν αναπτυχθεί για χρήση αποκλειστικά στην κύηση:*

- Pregnancy Mobility Index (PMI): αξιόπιστο και έγκυρο εργαλείο για χρήση στην κύηση. Αποτελείται από ερωτήσεις που αφορούν τις καθημερινές δραστηριότητες. Μεγαλύτεροι περιορισμοί στην καθημερινή λειτουργικότητα αξιολογήθηκαν κατά τη διάρκεια της κύησης, σε σχέση με τη λοχεία<sup>85</sup>.

***Άγχος και κατάθλιψη***

*Έχουν χρησιμοποιηθεί στην κύηση:*

- Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)<sup>86</sup>.
- Beck Depression Intervention (BDI)<sup>87</sup>.
- Perceived Stress Scale (PSS)<sup>88</sup>.
- Center for Epidemiology Scale-Depression 20 (CESD)<sup>89</sup>.
- Zung's Self-Rating Anxiety Scale (ZSRDS)<sup>90</sup>.
- State-Trait Anxiety Inventory (STAI)<sup>91</sup>.
- Penn State Worry Questionnaire (PSWQ)<sup>92</sup>.
- Hamilton Anxiety Scale<sup>93,94</sup>.
- Hamilton Depression Scale<sup>95</sup>.
- Mood Disorders Insight Scale<sup>94</sup>.
- Antidepressant Compliance Questionnaire<sup>94</sup>.

*Εγκυρα εργαλεία για χρήση στην κύηση:*

- Edinburg Postnatal Depression Scale: έγκυρο για χρήση στην κύηση<sup>96</sup>.
- Τρεις ερωτήσεις από την κλίμακα «άγχους», αποτελούν σύντομη έκδοση του ερωτηματολογίου HADS-A. Η ψυχομετρική αξιολόγηση ανέδειξε καλή ευαισθησία στην εκτίμηση του περιγεννητικού άγχους. Ωστόσο, η εγκυρότητά του δεν έχει αποδειχθεί πλήρως<sup>97</sup>.
- Τρεις ερωτήσεις από τη σύντομη έκδοση του ερωτηματολογίου STAI-S αναγνωρίστηκαν ως αξιόπιστοι δείκτες άγχους κατά τη διάρκεια της κύησης. Δεν έχει αξιολογηθεί πλήρως η εγκυρότητα του<sup>97</sup>.
- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) συστήνει τη χρήση των δύο πρώτων ερωτήσεων του ερωτηματολογίου Generalized Anxiety Disorder (GAD-2), σαν μέθοδο «screening» για την εκτίμηση του περιγεννητικού άγχους<sup>97</sup>.

*Έχουν αναπτυχθεί για χρήση αποκλειστικά στην κύηση:*

- Brief Measure of Worry Severity (BMWS)<sup>98</sup>.
- Cambridge Worry Scale (CWS): τα δεδομένα από τη ψυχομετρική ανάλυση ανέδειξαν υψηλή ευαισθησία για τρεις ερωτήσεις που αφορούν τον τοκετό, την πιθανότητα αποβολής, την πιθανότητα επιπλοκής στην κύηση<sup>99</sup>.
- Wijma Delivery Expectancy/Experience Questionnaire (W-DEQ). Δεν έχει ολοκληρωθεί η αξιολόγηση της εγκυρότητάς του<sup>100</sup>.

- Maternity Blues Questionnaire. Αποτελείται από 28 ερωτήσεις και είναι έγκυρο για χρήση στην κύηση, με στόχο την αναγνώριση εγκύων με ψυχολογικά προβλήματα<sup>101</sup>.
- Prenatal Distress Questionnaire. Αξιόπιστο και έγκυρο εργαλείο για την εκτίμηση του άγχους κατά τη διάρκεια της κύησης<sup>102</sup>.
- Pregnancy-Related Anxiety Questionnaire-Revised (PRAQ-R). Πρόκειται για ένα χρήσιμο εργαλείο που μπορεί να αναγνωρίσει συγκεκριμένους τομείς που σχετίζονται με το άγχος της κύησης<sup>103</sup>.
- Pregnancy-Related Beliefs (PRBQ) Questionnaire: Αναγνωρίζει γυναίκες υψηλού κινδύνου για επιλόχειο κατάθλιψη και αξιολογεί τη μητρική στάση<sup>104</sup>.
- Edinburg Postnatal Depression Scale: η εγκυρότητα του έχει μελετηθεί τόσο για την περιγεννητική περίοδο, όσο και για τη λοχεία<sup>96</sup>.
- High-Risk Pregnancy Stress Scale (HRPSS)<sup>105</sup>.
- Oxford Worries about Labor Scale (OWLS)<sup>106</sup>.
- Postpartum Specific Anxiety Scale (PSAS)<sup>107</sup>.
- Pregnancy Stress Rating Scale (PSRS)<sup>108</sup>.
- Prenatal Psychosocial Profile-Stress Subscale (PPPS)<sup>109</sup>.

### **Διαταραχές ύπνου**

*Έχουν χρησιμοποιηθεί στην κύηση:*

- Insomnia Severity Index. Έχει χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη της αποτελεσματικότητας της ψηφιακής γνωστικής, συμπεριφορικής θεραπείας της αϋπνίας σε έγκυες γυναίκες<sup>110</sup>.
- Pittsburg Sleep Quality Questionnaire. Χρησιμοποιήθηκε για τη διερεύνηση των διαταραχών του ύπνου κατά τη διάρκεια της κύησης<sup>111</sup>.

### **Φυσική δραστηριότητα**

*Έχουν χρησιμοποιηθεί στην κύηση:*

- International Fitness Scale. Χρησιμοποιήθηκε σε μελέτη για τη διάκριση των διαφορετικών επιπέδων φυσικής κατάστασης μεταξύ εγκύων γυναικών και την εκτίμηση της επίδραση της φυσικής κατάστασης στην ποιότητα ζωής<sup>112</sup>.

*Έχουν αναπτυχθεί για χρήση αποκλειστικά στην κύηση:*

- Pregnancy Physical Activity Questionnaire (PPAQ). Αξιολογεί τη φυσική δραστηριότητα των εγκύων γυναικών. Η γαλλική και τουρκική έκδοση του ερωτηματολογίου έχουν επαρκή αξιοπιστία και εγκυρότητα δομής<sup>113</sup>.
- Pregnancy Mobility Index (PMI)<sup>85</sup>.
- The Pregnancy and Motherhood Evaluation Questionnaire (PMEQ). Είναι ένα έγκυρο εργαλείο που εκτιμάει την επίδραση των διαφόρων σωματικών αναπηριών στην κύηση και τη μητρότητα<sup>114</sup>.
- Prenatal Activity Restriction Stress Questionnaire (PARSQ)<sup>115</sup>.

### ***Δυσπεψία και γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση***

*Έχουν χρησιμοποιηθεί στην κύηση:*

- Reflux Disease Questionnaire<sup>116</sup>.
- Quality of life in Reflux and Dyspepsia Questionnaire<sup>116</sup>.

### ***Πυελικό άλγος και διαταραχές πυελικού εδάφους***

*Έχουν χρησιμοποιηθεί στην κύηση:*

- Pelvic Girdle Questionnaire. Έχει χρησιμοποιηθεί στην κύηση για την εκτίμηση εγκύων γυναικών με πυελικό άλγος<sup>117</sup>.
- Roland Morris Disability Questionnaire. Χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της επίδρασης της άσκησης στο πυελικό και οσφυϊκό άλγος που οφείλονται στην κύηση<sup>118</sup>.

*Έγκυρα εργαλεία για χρήση στην κύηση:*

- German Pelvic floor Questionnaire<sup>119</sup>.

### ***Ρινίτιδα και άσθμα***

*Έχουν χρησιμοποιηθεί στην κύηση:*

- 20-item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT20). Το ερωτηματολόγιο αυτό περιλαμβάνει 20 ερωτήσεις και χρησιμοποιήθηκε στα πλαίσια μελέτης της επίδρασης της ρινίτιδας στην κακή ρύθμιση του βρογχικού άσθματος κατά τη διάρκεια της κύησης καθώς και την επίδραση της ρινίτιδας στην ποιότητα ζωής<sup>120</sup>.
- Asthma Specific Quality of Life Questionnaire-Marks (AQLQ-M). Χρησιμοποιήθηκε σε έγκυες γυναίκες με βρογχικό άσθμα, με σκοπό την αναγνώριση δυνητικής επίδρασης του άσθματος στην ποιότητα ζωής<sup>121</sup>.
- Perceived Control of Asthma Questionnaire (PCAQ). Χρησιμοποιήθηκε για τον καθορισμό των διαφόρων κοινωνικών και ψυχολογικών παραγόντων που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο έξαρσης του άσθματος στην κύηση<sup>122</sup>.

### ***Κοινωνική υποστήριξη***

*Έχουν χρησιμοποιηθεί στην κύηση:*

- Multi-dimensional Scale of Perceived Social Support<sup>123</sup>.
- Berlin Social Support (BSS). Χρησιμοποιήθηκε για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της κοινωνικής υποστήριξης, του άγχους και της ποιότητας ζωής<sup>124</sup>.

*Έχουν αναπτυχθεί για χρήση αποκλειστικά στην κύηση:*

- Maternal Social Support Scale (MSSS). Περιλαμβάνει 21 ερωτήσεις και πρόκειται για ένα έγκυρο και αξιόπιστο εργαλείο, που αναπτύχθηκε και σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση της μητρικής κοινωνικής στήριξης<sup>125</sup>.

### ***Σακχαρώδης διαβήτης***

*Έχουν χρησιμοποιηθεί στην κύηση:*

- Diabetes-related Stress. Το εργαλείο αυτό χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της ποιότητας ζωής των εγκύων γυναικών με σακχαρώδη διαβήτη, τόσο κατά τη διάρκεια της κύησης, όσο και στη λοχεία<sup>126</sup>.
- Diabetes health distress<sup>126</sup>.

*Έχουν αναπτυχθεί για χρήση αποκλειστικά στην κύηση:*

- Gestational Diabetes Mellitus Questionnaire (GDMQ36). Το ερωτηματολόγιο περιλαμβάνει 36 ερωτήσεις και είναι αξιόπιστο και έγκυρο για την εκτίμηση της ποιότητας ζωής των εγκύων γυναικών με σακχαρώδη διαβήτη στην κύηση<sup>127</sup>.

### ***Σύνδρομο ανήσυχων ποδιών***

*Έχουν χρησιμοποιηθεί στην κύηση:*

- Restless Legs Syndrome Rating Scale (RLS)<sup>128</sup>.

### ***Σεξουαλική ζωή***

*Έχουν χρησιμοποιηθεί στην κύηση:*

- Female Sexual Function Index (FSFI). Χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της επίδρασης της κύησης στη σεξουαλική ζωή του ζευγαριού<sup>129</sup>.
- Sexual Quality of Life Questionnaire-Female<sup>130</sup>.

*Έχουν αναπτυχθεί για χρήση αποκλειστικά στην κύηση:*

- Pregnancy and Sexual Function Questionnaire (PSFQ)<sup>131</sup>.

### ***Ακράτεια κοπράνων***

*Έχουν χρησιμοποιηθεί στην κύηση:*

- Fecal Incontinence QOL Score<sup>132</sup>.
- St. Mark's Score<sup>132</sup>.

### ***Λειτουργικές διαταραχές του εντέρου***

*Έχουν χρησιμοποιηθεί στην κύηση:*

- Irritable Bowel Syndrome Quality of Life Measure<sup>133</sup>.
- Rome III Questionnaire for Functional Bowel Disorders. Και τα δύο ερωτηματολόγια χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση της λειτουργίας του εντέρου και της επίδρασης των λειτουργικών διαταραχών του, στην κύηση<sup>134</sup>.

### ***Σωματική εμφάνιση***

*Έχουν αναπτυχθεί για χρήση αποκλειστικά στην κύηση:*

- Body Understanding Measure for Pregnancy Scale (BUMPS). Σχεδιάστηκε για χρήση αποκλειστικά στην κύηση και η εγκυρότητά του έχει ελεγχθεί<sup>135</sup>.

### ***Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση***

*Έχουν χρησιμοποιηθεί στην κύηση:*

- Venous Insufficiency Epidemiological and Economic Study (VEINES)-QOL questionnaire. Χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της επίδρασης της επιπλεγμένης κύησης, με εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, στην ποιότητα ζωής<sup>136</sup>.

## 5. ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

### 5.1 ΚΟΡΤΙΖΟΛΗ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ

Η κορτιζόλη είναι μία στεροειδής ορμόνη που συντίθεται στη φλοιώδη μοίρα των επινεφριδίων από την κορτιζόνη, η οποία είναι αδρανής και μετατρέπεται τελικά στη δραστική μορφή της, την υδροκορτιζόνη. Η κορτιζόλη είναι γνωστή και ως «ορμόνη του στρες». Όταν το στρες αυξάνεται σε μεγάλο βαθμό και διαρκεί για μεγάλο χρονικό διάστημα, όπως συμβαίνει και στην κατάθλιψη, τα επίπεδα της κορτιζόλης αυξάνονται, προκαλώντας διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες στον οργανισμό. Τα γλυκοκορτικοειδή διαδραματίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στη λειτουργία και στην ομοίωση του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η χρόνια έκθεση σε αυξημένα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών έχει συσχετιστεί με ανατομικές αλλαγές του εγκεφάλου, με διαταραχές του ύπνου, της διάθεσης, γνωστική δυσλειτουργία και ψυχιατρικές παθήσεις<sup>137</sup>.

*Η δράση των γλυκοκορτικοειδών σε κυτταρικό επίπεδο στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα:*

Τα γλυκοκορτικοειδή προσδένονται σε δύο τύπους ενδοκυττάρων υποδοχέων στον εγκέφαλο. Οι υποδοχείς των γλυκοκορτικοειδών εκφράζονται στους νευρώνες του εγκεφάλου και στα κύτταρα της γλοίας. Οι υποδοχείς των αλατοκορτικοειδών εκφράζονται στον ιππόκαμπο. Η κορτιζόλη προσδένεται στους υποδοχείς αλατοκορτικοειδών με πολύ μεγαλύτερη συγγένεια σε σχέση με τους υποδοχείς των γλυκοκορτικοειδών. Συνεπώς, σε καταστάσεις υποκορτιζολαιμίας, οι υποδοχείς των αλατοκορτικοειδών καταλαμβάνονται, ενώ οι υποδοχείς των γλυκοκορτικοειδών θα καταληφθούν μόνο σε καταστάσεις αύξησης της κορτιζόλης, όπως στο σύνδρομο Cushing, σε στρες και στην ενεργό φάση του κιρκάδιου ρυθμού<sup>138</sup>. Ο ενδοκυττάριος μεταβολισμός των γλυκοκορτικοειδών ρυθμίζεται από το ένζυμο 11β-υδροξυστεροειδική αφυδρογονάση (11β-HSD). Υπάρχουν δύο τύποι του ενζύμου. Ο τύπος 1, εκφράζεται στα κύτταρα του ιπποκάμπου και μετατρέπει την κορτιζόνη σε κορτιζόλη, αυξάνοντας την ενδοκυττάρια συγκέντρωση της κορτιζόλης. Αντιθέτως, ο τύπος 2, ο οποίος μετατρέπει την ενεργό κορτιζόλη στην ανενεργό μορφή της, την κορτιζόνη, δεν εκφράζεται στον ιππόκαμπο. Συνεπώς στις περιοχές του εγκεφάλου που δεν εκφράζεται ο τύπος 2 του ενζύμου 11β-HSD, ενεργοποιούνται οι υποδοχείς των αλατοκορτικοειδών από τα γλυκοκορτικοειδή<sup>139</sup>.

*Η επίδραση της υπερκορτιζολαιμίας στη μνήμη και στη γνωστική λειτουργία*

Τα γλυκοκορτικοειδή δρουν στον ιππόκαμπο, μία περιοχή του εγκεφάλου που είναι υπεύθυνη για την επεξεργασία και τη διαχείριση της μνήμης. Φυσιολογικές ή ήπια αυξημένες τιμές γλυκοκορτικοειδών διευκολύνουν τη διαδικασία εκμάθησης και απομνημόνευσης. Ωστόσο, η χρόνια έκθεση σε υψηλές τιμές γλυκοκορτικοειδών μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια ελλείμματα προσοχής, μνήμης, κατανόησης, λεκτικής ευχέρειας και δυσλειτουργία σε διάφορες γνωστικές διεργασίες όπως η οπτικοχωρική λειτουργία. Τα ελλείμματα αυτά αφορούν κυρίως στην ανάκληση πληροφοριών και όχι στην απόκτηση αυτών<sup>140</sup>. Ο εγκεφαλικός νευροτροφικός παράγοντας (Brain-derived neurotrophic factor)/(BDNF) είναι απαραίτητος για τη μνήμη και προστατεύει από δυνητική διαταραχή της χωρικής μνήμης από το στρες<sup>141</sup>. Η υπερκορτιζολαιμία οδηγεί σε μείωση του BDNF<sup>142</sup>. Επίσης, τα γλυκοκορτικοειδή μπορεί να επηρεάσουν τη



γνωστική λειτουργία μέσω της δράσης τους στην αμυγδαλή και τους μετωπιαίους λοβούς του εγκεφάλου<sup>143</sup>.

#### *Η επίδραση της υπερκορτιζολαιμίας στη διάθεση*

Ασθενείς με σύνδρομο Cushing και υπερκορτιζολαιμία εμφάνισαν διαταραχή στη διάθεση, όπως ευερεθιστότητα και συναισθηματική αστάθεια. Σε ασθενείς με συναισθηματικές διαταραχές, όπως η οξεία, μείζουσα καταθλιπτική διαταραχή παρατηρήθηκε αυξημένη δραστηριότητα του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια (σύνδρομο ψευδο-Cushing) και υπερκορτιζολαιμία<sup>144</sup>.

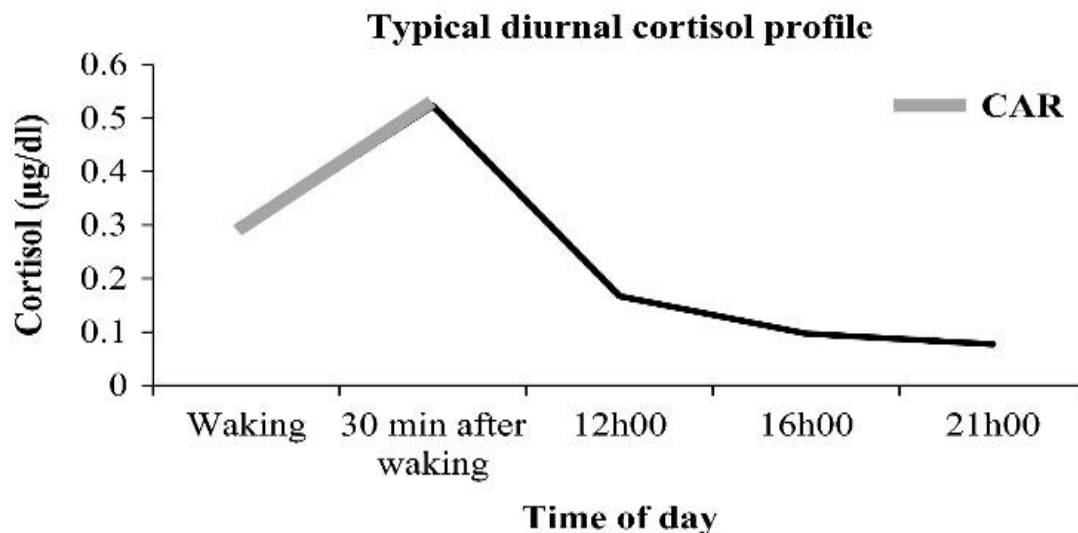
#### *Η επίδραση της υπερκορτιζολαιμίας στον ύπνο*

Η διάρκεια της φάσης REM (rapid eye movement) του ύπνου, δηλαδή του ύπνου γρήγορων κινήσεων των ματιών, μειώνεται σε ασθενείς με υπερκορτιζολαιμία.

#### *Η επίδραση της υπερκορτιζολαιμίας στην ατροφία του εγκεφάλου*

Πιθανή συσχέτιση υπάρχει μεταξύ της ατροφίας του εγκεφάλου και της υπερκορτιζολαιμίας που εμφανίζεται σε καταστάσεις όπως ο αλκοολισμός<sup>145</sup>, η κατάθλιψη<sup>146</sup> και το σύνδρομο μετατραυματικού στρες<sup>147</sup>.

Η ποιότητα ζωής επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από το στρες<sup>148</sup>. Η προσπάθεια εντοπισμού πιθανών βιοδεικτών ενδεικτικών της ποιότητας ζωής αποτελεί πρόκληση, ιδίως όταν πρόκειται για έγκυες γυναίκες. Το ενδοκρινικό σύστημα υφίσταται αλλαγές και προσαρμογές κατά την κύηση που επηρεάζουν τη συμπεριφορά, τη διάθεση της μητέρας, καθώς και την ανάπτυξη του εμβρύου. Σε καταστάσεις στρες, η CRH παράγεται στον υποθάλαμο και οδηγεί σε απελευθέρωση της ACTH και αύξηση της σύνθεσης της κορτιζόλης από το φλοιό των επινεφριδίων. Η υπερκορτιζολαιμία, σαν απάντηση στο στρες, αυξάνει την ευαισθησία των εγκύων γυναικών στην κατάθλιψη. Συγκεκριμένα, ο πλακούντας εκκρίνει CRH, οδηγώντας σε αύξηση της μητρικής CRH και της συγκέντρωσης κορτιζόλης. Δυσλειτουργία του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια σε συνδυασμό με την υπερκορτιζολαιμία θα μπορούσε δυνητικά να οδηγήσει σε κατάθλιψη. Άλλος πιθανός μηχανισμός που εξηγεί την επιλόχειο κατάθλιψη είναι η απότομη υποκορτιζολαιμία που εμφανίζεται αμέσως μετά τον τοκετό, εξαιτίας της απόσυρσης της πλακουντιακής κορτιζόλης και της καταστολής της CRH του υποθαλάμου. Η ημερήσια διακύμανση του ρυθμού έκκρισης της κορτιζόλης παραμένει σταθερή κατά τη διάρκεια της κύησης, σύμφωνα με τον κερκάρδιο ρυθμό «Εικόνα 2». Παρατηρείται αύξηση της κορτιζόλης 30-45 λεπτά μετά την αφύπνιση (cortisol awakening response-CAR) και μείωση της κορτιζόλης σταδιακά κατά τη διάρκεια της ημέρας, φτάνοντας στο ναδίρ τα μεσάνυχτα. Από το πρώτο έως και το τρίτο τρίμηνο, παρατηρείται διπλάσια έως τετραπλάσια αύξηση της παραγωγής κορτιζόλης<sup>149</sup>.



Εικόνα 2. Τυπικός ημερήσιος ρυθμός έκκρισης κορτιζόλης.

## 5.2 ΚΟΡΤΙΖΟΛΗ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΤΡΙΧΩΝ

Η κορτιζόλη του τριχωτού της κεφαλής αποτελεί βιοδείκτη χρόνιου στρες στην κύηση. Καθώς οι τρίχες μεγαλώνουν, οι ορμόνες στα μαλλιά αντικατοπτρίζουν μία σωρευτική ενδοκρινική δραστηριότητα και αποτελούν ένδειξη αυξημένης παραγωγής κορτιζόλης σε χρονικό διάστημα έως και 6 μήνες πριν<sup>150</sup>. Το περιγεννητικό στρες έχει συσχετιστεί με αύξηση της συγκέντρωσης της κορτιζόλης στα μαλλιά της εγκύου γυναίκας. Ωστόσο, το στρες νωρίς στην κύηση, δηλαδή στο πρώτο τρίμηνο δεν φαίνεται να σχετίζεται με αύξηση της κορτιζόλης στις τρίχες. Πρόκειται δηλαδή, για ένα βιοδείκτη που αφορά το άμεσο παρελθόν μόνο. Στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο, η κορτιζόλη στα μαλλιά ήταν αυξημένη σε γυναίκες με περιγεννητικό στρες. Σε ό,τι αφορά τη κορτιζόλη σε δείγμα τριχών από το νεογνό, παρατηρήθηκε μείωση της συγκέντρωσης σε περίπτωση άγχους της μητέρας στο τρίτο τρίμηνο, αλλά αύξηση σε άγχος σχετιζόμενο με την κύηση<sup>151</sup>. Τέλος, η κορτιζόνη και ο λόγος κορτιζόνη προς κορτιζόλη (κορτιζόνη/κορτιζόλη) θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σαν δείκτης άγχους στην κύηση<sup>152</sup>.

## 5.3 ΚΟΡΤΙΖΟΛΗ ΣΙΕΛΟΥ

Η μέτρηση της κορτιζόλης στο σάλιο αποτελεί έναν εναλλακτικό τρόπο μέτρησης των ορμονών. Στο αίμα η κορτιζόλη βρίσκεται δεσμευμένη με τις πρωτεΐνες του ορού και η ελεύθερη μορφή της, υπάρχει σε μικρό ποσοστό. Η ελεύθερη κορτιζόλη στον ορό εισέρχεται στο σάλιο, μέσω ενδοκυτταρικών μηχανισμών. Τα επίπεδα της κορτιζόλης στο σάλιο δεν επηρεάζονται ούτε από το ρυθμό ροής του σάλιου, ούτε από τα σιαλικά ένζυμα. Υψηλής ποιότητας μελέτες ανέδειξαν τη συσχέτιση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων 1-5 εβδομάδες μετά τον τοκετό, με τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης σιέλου, υποδεικνύοντας διαταραχή στην απάντηση του άξονα του υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, μελαγχολικού τύπου κατάθλιψη, παροδική, περιγεννητική συναισθηματική αστάθεια, επιλόχειο θλίψη, γνωστή και ως «maternal blues» ή «baby blues». Αντιθέτως, η μειωμένη συγκέντρωση κορτιζόλης σιέλου έχει συσχετιστεί με

χρόνια κατάθλιψη (με διάρκεια μεγαλύτερη από τις 12 εβδομάδες της λοχείας) και άτυπη κατάθλιψη. Σε περιπτώσεις χρόνιου στρες, η αρχική υπερκορτιζολαιμία μεταπίπτει σε υποκορτιζολαιμία με την πάροδο του χρόνου, για την προστασία του εγκεφάλου και του μεταβολισμού<sup>153</sup>. Δεν υπάρχει συσχέτιση της περιγεννητικής κατάθλιψης και της κορτιζόλης σιέλου. Ωστόσο, οι γυναίκες με κατάθλιψη κατά τη διάρκεια της κύησης τους είχαν μεγαλύτερη αύξηση της κορτιζόλης, μετά την αφύπνιση (CAR). Στην περιγεννητική περίοδο, φάνηκε να υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της CAR και της συναισθηματικής αστάθειας στην κύηση<sup>154</sup>.

## 5.4 ΆΛΛΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Βιοδείκτες οξειδωτικού στρες όπως η συγκέντρωση της 8-ισο-προσταγλανδίνης-F2a στα ούρα έχουν συσχετιστεί με ψυχολογικό στρες στην κύηση, ιδιαίτερα σε γυναίκες με χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο<sup>155</sup>. Επίσης, προτείνεται η κορτιζόλη ούρων ως βιοδείκτης για την εκτίμηση του στρες<sup>156</sup>, ενώ η μέτρηση της α-αμυλάσης στο σάλιο μπορεί να αναγνωρίσει έγκυες γυναίκες με οξεία διαταραχή στρες<sup>157</sup>. Η μέτρηση της χρωμογρανίνης Α/πρωτεΐνης στο σάλιο θα μπορούσε δυνητικά να καθορίσει την ύπαρξη μητρικού άγχους, αλλά σε περιπτώσεις χρόνιου στρες, οι συγκεντρώσεις της καταστέλλονται<sup>158</sup>. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D θα μπορούσε να προβλέψει την κατάθλιψη<sup>159</sup>. Έχει αναφερθεί ότι η δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA) στους όνυχες νεογνών από μητέρες με περιγεννητικό άγχος μπορεί να είναι αυξημένη. Συνεπώς, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως αναδρομικός βιοδείκτης ενδομήτριου στρες, ενδεικτικός μητρικού στρες<sup>160</sup>. Η οξυτοκίνη έχει προταθεί σαν αποτελεσματικός βιοδείκτης του στρες στην κύηση<sup>161</sup>. Η ανεπάρκεια του φολικού οξέος στην κύηση έχει συσχετιστεί, μεταξύ άλλων, με αυξημένο κίνδυνο για επιλόχειο κατάθλιψη και η παράταση της χορήγησης συμπληρωμάτων φολικού οξέως, φάνηκε να μειώνει τον κίνδυνο<sup>162</sup>.

## 5.5 ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ

Το ψυχολογικό και κοινωνικό άγχος έχει συσχετιστεί με αύξηση της φλεγμονώδους δράσης κατά τη διάρκεια της κύησης και δυσμενείς μαιευτικές καταστάσεις. Η απουσία κοινωνικής στήριξης και τα υψηλά επίπεδα άγχους σχετίζονται με υψηλά επίπεδα ιντερλευκίνης-6 (IL-6) νωρίς στην κύηση, αλλά και αργότερα, χαμηλά επίπεδα ιντερλευκίνης-10 (IL-10) νωρίς στην κύηση και αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)<sup>163</sup>. Στο τρίτο τρίμηνο, προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως η ιντερλευκίνη-1β (IL-1β) αυξάνονται, σε απάντηση στο στρες<sup>163</sup>. Αυξημένα επίπεδα ιντερλευκίνης-17α (IL-17α) σχετίζονται με υψηλό προγεννητικό στρες της μητέρας, χαμηλή μητρική συναισθηματική νοημοσύνη, χαμηλή μητρική αφοσίωση και προσήλωση<sup>164</sup>. Τέλος, ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων α (TNF-α) φαίνεται να αυξάνεται σε γυναίκες με καταθλιπτικά συμπτώματα στην κύηση και μειώνεται σε γυναίκες υπό φαρμακευτική αγωγή για καταθλιπτική διαταραχή<sup>165</sup>.

## 5.6 ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΚΑΙ ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

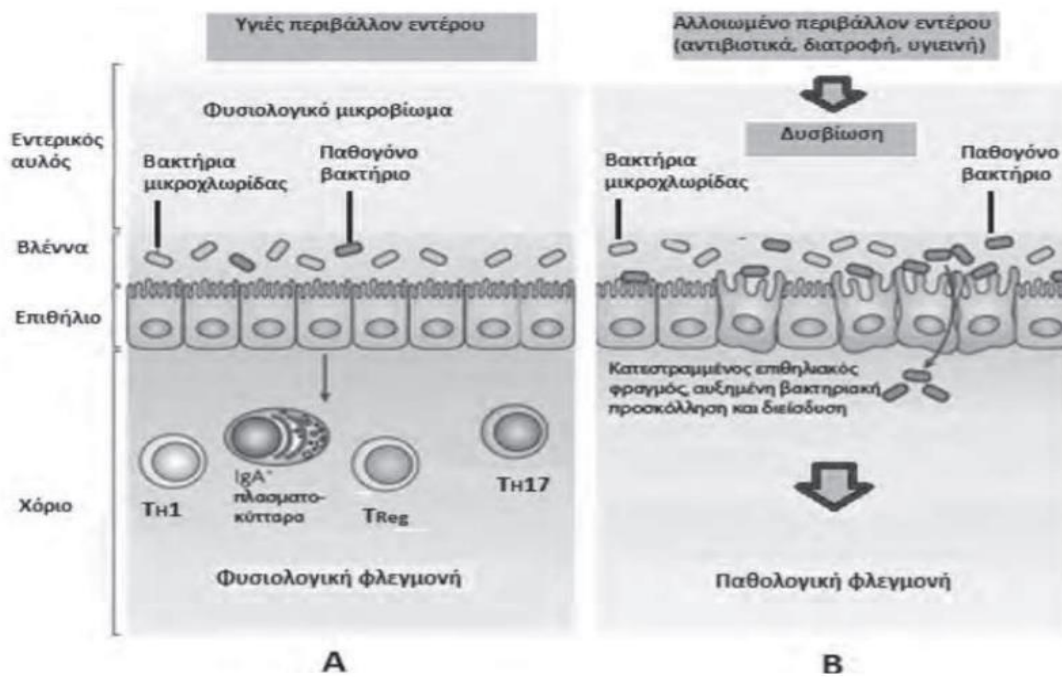
Διάφορες μελέτες διερεύνησαν πιθανούς γενετικούς και επιγενετικούς βιοδείκτες που θα μπορούσαν να προβλέψουν την επιλόχειο κατάθλιψη, με επακόλουθη αρνητική επίδραση στην ποιότητα ζωής. Ένας συνδυασμός γενετικών πολυμορφισμών όπως είναι οι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (single nucleotide variants, SNPs), προσθήκες ή ελλείμματα γενετικού υλικού, περιβαλλοντικοί παράγοντες, επιγενετικοί μηχανισμοί, όπως η μεθυλίωση του DNA θα μπορούσαν ενδεχομένως, να καθορίσουν τον κίνδυνο για επιλόχειο κατάθλιψη<sup>166</sup>. Έχει προταθεί θετική συσχέτιση της μεθυλίωσης του DNA με την επιλόχειο κατάθλιψη<sup>167</sup>.

## 5.7 ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΜΙΚΡΟΧΛΩΡΙΔΑ - ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ

Η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της υγείας και ενός μεγάλου φάσματος ασθενειών με το ανθρώπινο μικροβίωμα, ξεκίνησε ήδη από την αρχαιότητα, όταν ο Ιπποκράτης επισήμανε ότι «η κακή πέψη είναι η ρίζα όλων των δεινών», ενώ το 1907 προτάθηκε από τον Metchnikoff η συσχέτιση της υγείας με την εντερική μικροχλωρίδα<sup>168</sup>. Ανθρώπινο μικροβίωμα ή μικροχλωρίδα είναι το σύνολο των μικροβιακών πληθυσμών που αποικίζουν τον ανθρώπινο οργανισμό. Ο ρόλος της ανθρώπινης μικροχλωρίδας είναι αδιαμφισβήτητα πολύ σημαντικός, καθώς συμμετέχει στη σύνθεση βιταμινών, στη διατήρηση της ομοιόστασης του ανοσοποιητικού συστήματος, στη ρύθμιση των φλεγμονωδών αντιδράσεων, στο μεταβολισμό των χολικών αλάτων και στον καταβολισμό των λιπαρών οξέων, των φυτικών ινών<sup>169</sup>. Τα τελευταία χρόνια, η εξέλιξη της βιοπληροφορικής έχει συμβάλλει στην ανάπτυξη μεθόδων μελέτης των μικροβίων απευθείας από το περιβάλλον τους. Διάκριση θα πρέπει να γίνει ανάμεσα στη μικροχλωρίδα που αποτελεί το σύνολο των μικροβίων που αποικίζουν τον οργανισμό (βακτήρια, ιοί, μύκητες, ευκαρυωτικοί μικροοργανισμοί) και το μικροβίωμα που αποτελεί το σύνολο των γονιδίων των μικροβίων ενός ανθρώπινου οργανισμού<sup>170</sup>.

### *Συμβίωση, δυσβίωση και ανοσοποιητικό σύστημα*

Οι μικροοργανισμοί της ανθρώπινης μικροχλωρίδας βρίσκονται σε κατάσταση «συμβίωσης» στον ανθρώπινο οργανισμό, δηλαδή τον ξενιστή τους. Σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως συμβαίνει με την αλόγιστη και ακατάλληλη χρήση αντιβιοτικών και την κατανάλωση οινοπνεύματος, διαταράσσεται η ισορροπία της μικροχλωρίδας και επικρατούν συνθήκες «δυσβίωσης». Αυτή η δυσβίωση μπορεί να οδηγήσει σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις και ασθένειες<sup>171</sup> «Εικόνα 3».



**Εικόνα 3.** Στην εικόνα 3A απεικονίζεται το εντερικό περιβάλλον ενός υγιούς ξενιστή, όπου επικρατεί συνθήκη συμβίωσης στη μικροχλωρίδα, με αποτέλεσμα τη διατήρηση της φυσιολογικής φλεγμονής και εντερικής ομοιοστασίας. Στην εικόνα 3B απεικονίζεται διαταραχή της ισορροπίας και συνθήκη δυσβίωσης, με αποτέλεσμα την παθολογική φλεγμονή και την αλλοίωση του εντερικού περιβάλλοντος.

### Εντερική μικροχλωρίδα και κύηση

Στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, η εντερική μικροχλωρίδα δε μεταβάλλεται<sup>172</sup>. Ωστόσο, στο τρίτο τρίμηνο παρατηρείται σημαντική μεταβολή στη δομή και τη σύνθεσή της, με αποτέλεσμα να υπάρχει μεγάλη ποικιλομορφία στην εντερική μικροχλωρίδα μεταξύ των εγκύων γυναικών<sup>172</sup>. Συγκεκριμένα, παρατηρείται αύξηση του γένους *Proteobacteria* και *Actinobacteria*, ενώ το *Faecalibacterium*, που παράγει βουτυρικό με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, φαίνεται να ελαττώνεται στο τρίτο τρίμηνο, συγκριτικά με το πρώτο<sup>172</sup>. Μελέτες αναφέρουν μείωση της ποικιλομορφίας της εντερικής μικροχλωρίδας, καθώς εξελίσσεται η κύηση<sup>172</sup>. Σε μία φυσιολογική, υγιή κύηση, το σώμα υφίσταται ορμονικές, ανοσολογικές και μεταβολικές αλλαγές<sup>173,174</sup>. Αυξάνεται το σωματικό λίπος και μειώνεται η ευαισθησία στην ινσουλίνη<sup>175</sup>, η οποία έχει συσχετιστεί με αλλαγές στο ανοσολογικό προφίλ των γυναικών κατά τη διάρκεια της κύησης, όπως η αύξηση των κυτοκινών (TNF- $\alpha$ , IL-6)<sup>176</sup>. Η αλλαγή στην εντερική χλωρίδα κατά τη διάρκεια της κύησης θα μπορούσε να αποδοθεί σε διάφορους παράγοντες, όπως η ετερογένεια στο δείκτη μάζα σώματος, στην ηλικία, την εθνικότητα, τον τρόπο ζωής, το βαθμό αντίστασης στην ινσουλίνη, το γενετικό προφίλ, την ηλικία κύησης, τη διατροφή. Όλα τα παραπάνω αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες που δυναμικά επηρεάζουν και καθορίζουν το μικροβίωμα<sup>177</sup>.

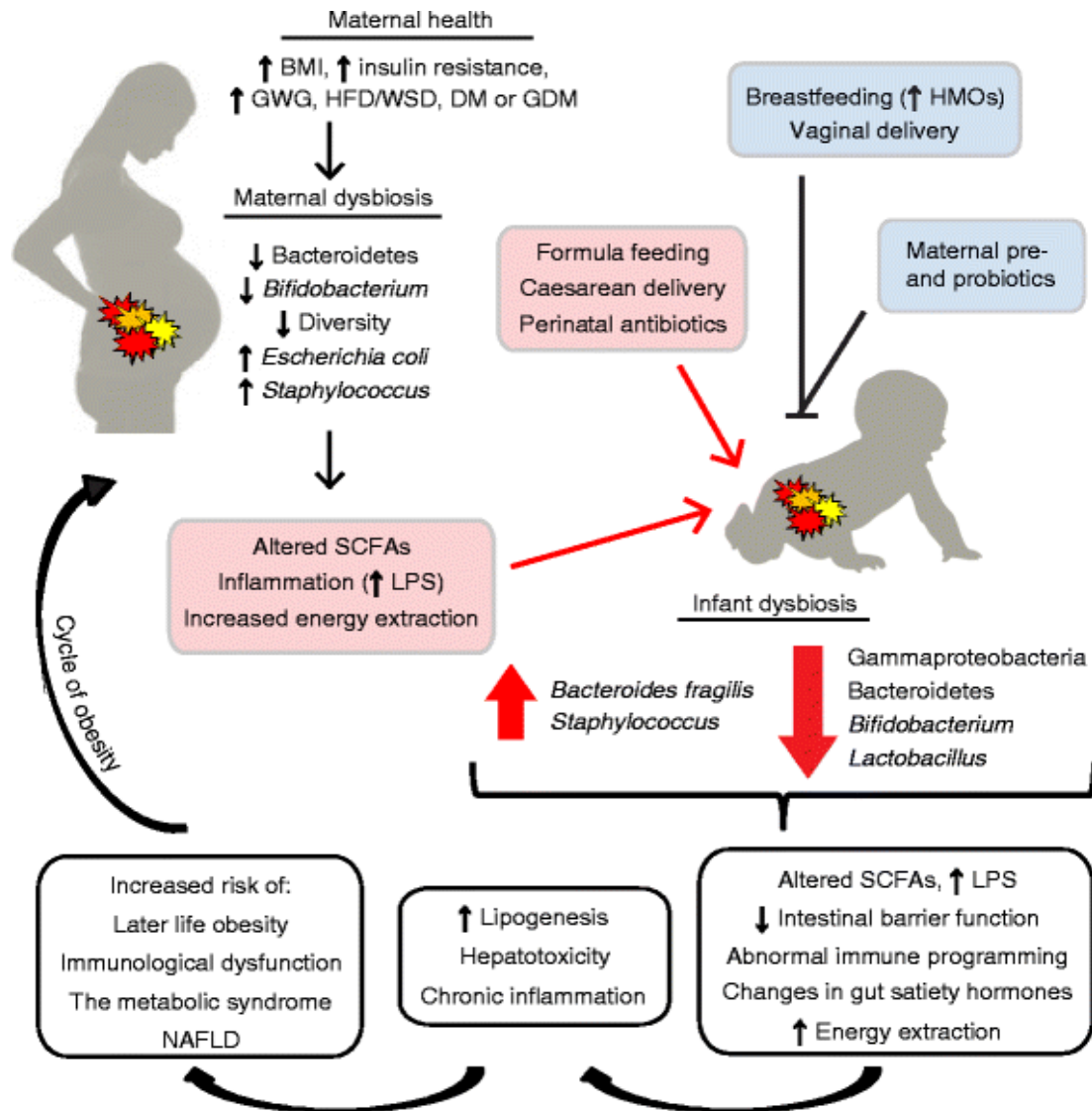
Η κύηση αποτελεί μία «διαβητογόνο κατάσταση», ιδίως προς τα τελευταία τρίμηνα<sup>178</sup>. Η αντίσταση στην ινσουλίνη, η υπεργλυκαιμία και η αύξηση του λιπώδους ιστού, που στοχεύουν στη θρέψη του εμβρύου, μέσω της διαπλακουντιακής μεταφοράς της μητρικής γλυκόζης προς το έμβρυο και την προετοιμασία του σώματος για τις ενεργειακές απαιτήσεις της γαλουχίας αντίστοιχα, σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών στα τελευταία τρίμηνα της κύησης<sup>173,178,179</sup>.

Παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυττοκινών IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-6 και TNF- $\alpha$  ήταν σημαντικά υψηλότερα στο τρίτο τρίμηνο<sup>172,176</sup>. Παρόλο που στον πλακούντα επικρατεί μία αντιφλεγμονώδης κατάσταση, προκειμένου να μην απορριφθεί το έμβρυο<sup>173</sup>, μελέτες υποστηρίζουν ότι στο τρίτο τρίμηνο επικρατεί μία κατάσταση χαμηλού βαθμού φλεγμονής στην εντερική μικροχλωρίδα<sup>172</sup>.

Τόσο το μεταβολικό σύνδρομο, όσο και η παχυσαρκία σχετίζονται με δυσβίωση, φλεγμονή, υπεργλυκαιμία και αυξημένο σωματικό λίπος, με ολέθριες, μακροχρόνιες συνέπειες για την υγεία<sup>180,181</sup>. Παρόμοιες αλλαγές υφίστανται και στην κύηση, αλλά σε αντίθεση με το μεταβολικό σύνδρομο και την παχυσαρκία, είναι ιδιαίτερα ευεργετικές για την ανάπτυξη του εμβρύου<sup>182,183</sup>. Μελέτες υποστηρίζουν πως η εντερική μικροχλωρίδα επηρεάζει το μεταβολισμό του ξενιστή. Ωστόσο, η κατάσταση ενός ξενιστή (κύηση ή όχι) καθορίζει την ερμηνεία του αποτελέσματος (υγεία ή ασθένεια). Εξάλλου, οι μεταβολικές αυτές αλλαγές στην κύηση είναι απαραίτητες για την υποστήριξη μίας υγιούς κύησης<sup>182,183</sup>. Η σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας καθορίζεται από περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η διατροφή<sup>184</sup>, από γενετικούς παράγοντες του ξενιστή<sup>185</sup> και από το ανοσοποιητικό σύστημα<sup>186</sup>.

#### *Εντερική χλωρίδα και υγεία εμβρύου*

Η σύνθεση του μικροβιώματος του εμβρύου καθορίζεται από τη διατροφή της μητέρας, το επίπεδο της υγείας της μητέρας, τον τρόπο του τοκετού, την αύξηση του βάρους της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης, το γενετικό προφίλ και τη χρήση αντιβιοτικών. Τόσο η κύηση, όσο και η λοχεία αποτελούν κρίσιμες περιόδους για την πρόληψη εμφάνισης μεταβολικών νοσημάτων στην επόμενη γεννιά «Εικόνα 4». Ο σακχαρώδης διαβήτης και η παχυσαρκία της μητέρας μπορεί να επηρεάσουν το μικροβίωμα των νεογνών, με μακροχρόνιες συνέπειες για την υγεία τους<sup>187</sup>.



**Εικόνα 4.** Καταστάσεις της υγείας της μητέρας όπως ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος, η μεγάλη πρόσληψη βάρους στην κύηση, η αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυτικού τύπου διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά σχετίζονται με εντερική δυσβίωση (↓Bacteroidetes, ↓Bifidobacterium, ↓ποικιλομορφίας, ↑Escherichia coli, ↑Staphylococcus), η οποία μπορεί να μεταδοθεί απευθείας στο έμβryo κατά την ενδομήτρια ζωή. Η δυσβίωση στο έντερο του εμβρύου προκαλεί αλλαγές στην παραγωγή των μεταβολιτών των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου, επιγενετικές αλλαγές, προφλεγμονώδη κατάσταση. Περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως η θρέψη (μητρικός θηλασμός ή ξένο γάλα), ο τρόπος τοκετού, η θεραπεία με αντιβιοτικά μπορούν επίσης να επηρεάσουν τη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος του εμβρύου. Αυτές οι αλλαγές στο μικροβίωμα του εμβρύου μπορεί να οδηγήσουν στη γέννηση μεγάλων για την ηλικία κύησης νεογνά, με αυξημένο λιπώδη ιστό και υψηλό κίνδυνο για παχυσαρκία, διαταραχές στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και σε λιπώδη διήθηση του ήπατος στην μετέπειτα παιδική και ενήλικη ζωή.

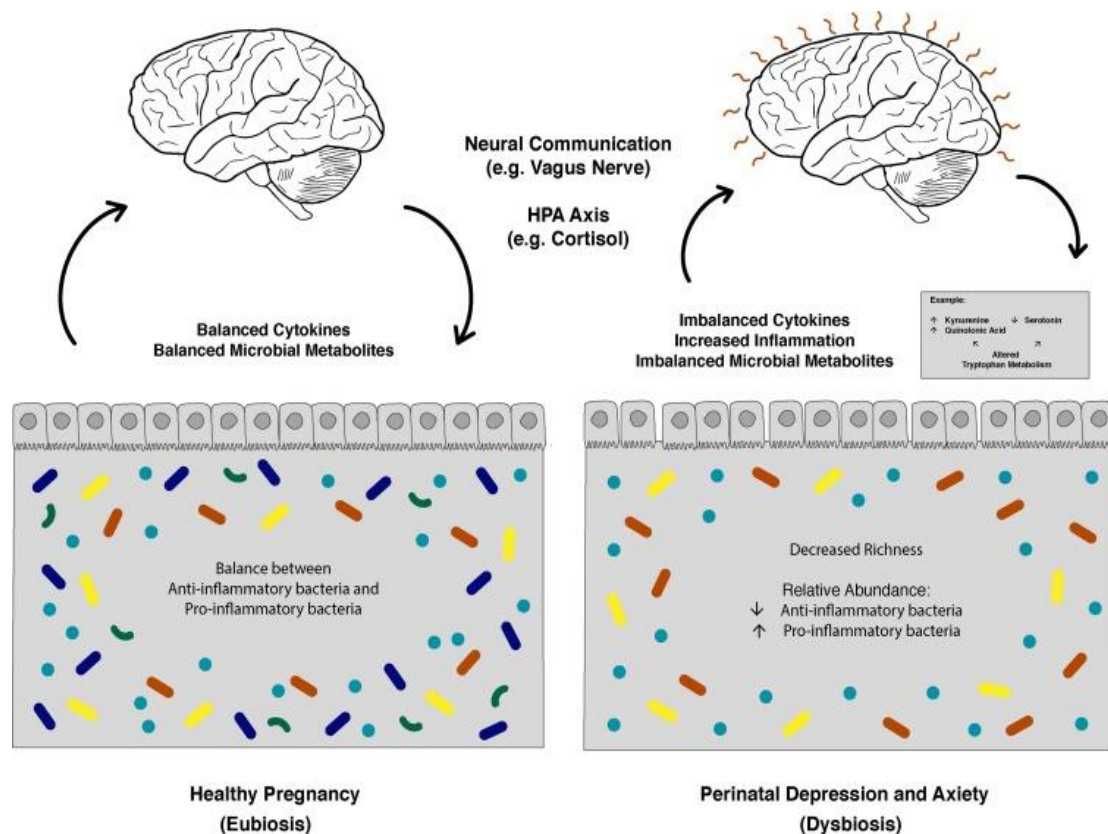
#### Εντερική χλωρίδα και πνευματική υγεία (κατάθλιψη, στρες, ποιότητα ζωής)

Η περιγεννητική κατάθλιψη μπορεί να προκληθεί από διάφορους παράγοντες, όπως περιβαλλοντικούς, κοινωνικούς, ανοσολογικούς, νευρολογικούς, ενδοκρινικούς παράγοντες και από τη δυσβίωση της εντερικής μικροχλωρίδας μέσω του άξονα εντερικής μικροχλωρίδας-εγκεφάλου<sup>188</sup>. Καταστάσεις όπως φλεγμονές, χρόνιες παθήσεις, διατροφή μπορούν να μεταβάλλουν την εντερική μικροχλωρίδα,



προκαλώντας νευροφλεγμονώδεις και νευροενδοκρινικές μεταβολές. Οι μεταβολίτες που παράγονται από τους μικροοργανισμούς επηρεάζουν την εγκεφαλική λειτουργία και δυνητικά μπορεί να οδηγήσουν σε μείζουσα κατάθλιψη, με αρνητική επίπτωση στην ποιότητα ζωής. Οι ορμόνες που παράγονται στην κύηση μεταβάλλουν το εντερικό μικροβίωμα της εγκύου, με αποτέλεσμα να προκύπτουν αλλαγές στα κυρίαρχα είδη βακτηρίων και κατά συνέπεια και μεταβολές στο λειτουργικό δυναμικό του μικροβιώματος<sup>189</sup>.

Σε μία φυσιολογική κύηση, υπάρχει ισορροπία μεταξύ των βακτηρίων με προφλεγμονώδη και αντιφλεγμονώδη δράση (ευβίωση), όπως και με τις κυττοκίνες. Αντιθέτως, σε εγκυμοσύνες που επιπλέκονται με κατάθλιψη και άγχος, οι κυττοκίνες και οι μεταβολίτες των μικροοργανισμών χάνουν την ισορροπία τους, με αποτέλεσμα την αυξημένη φλεγμονή. Συγκεκριμένα, τα προφλεγμονώδη βακτήρια κυριαρχούν και τα αντιφλεγμονώδη μειώνονται (δυσβίωση)<sup>189</sup> «Εικόνα 5». Χαρακτηριστικό παράδειγμα μεταβολικής οδού που επηρεάζεται από τη δυσβίωση της μικροχλωρίδας, με επίδραση κατ' επέκταση στον εγκέφαλο, είναι ο μεταβολισμός της τρυπτοφάνης<sup>190</sup>.

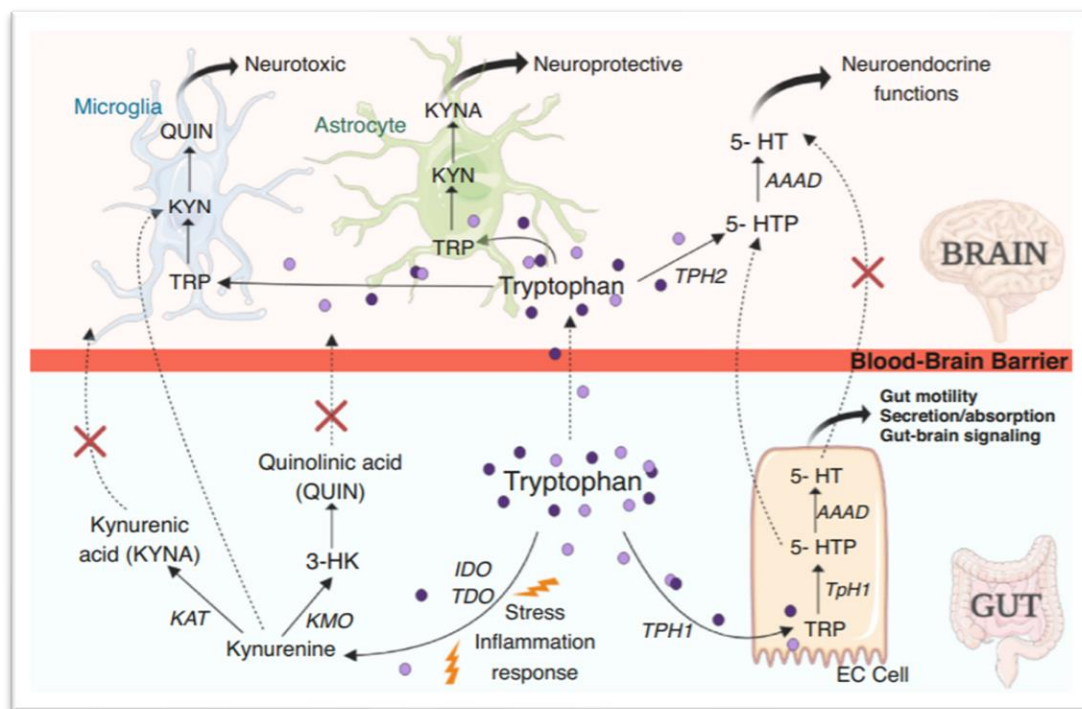


**Εικόνα 5.** Απεικονίζεται η φυσιολογική κύηση, όπου υπάρχει ισορροπία ανάμεσα στις κυτοκίνες και στα προφλεγμονώδη και αντιφλεγμονώδη βακτήρια (ευβίωση). Σε αντιπαράθεση, απεικονίζεται μία κύηση, επιπλεγμένη με κατάθλιψη και άγχος, όπου υπάρχει διαταραχή στην ισορροπία των κυτοκινών, αύξηση της φλεγμονής, αύξηση των προφλεγμονωδών βακτηρίων (δυσβίωση).



### Μεταβολισμός τρυπτοφάνης και κατάθλιψη

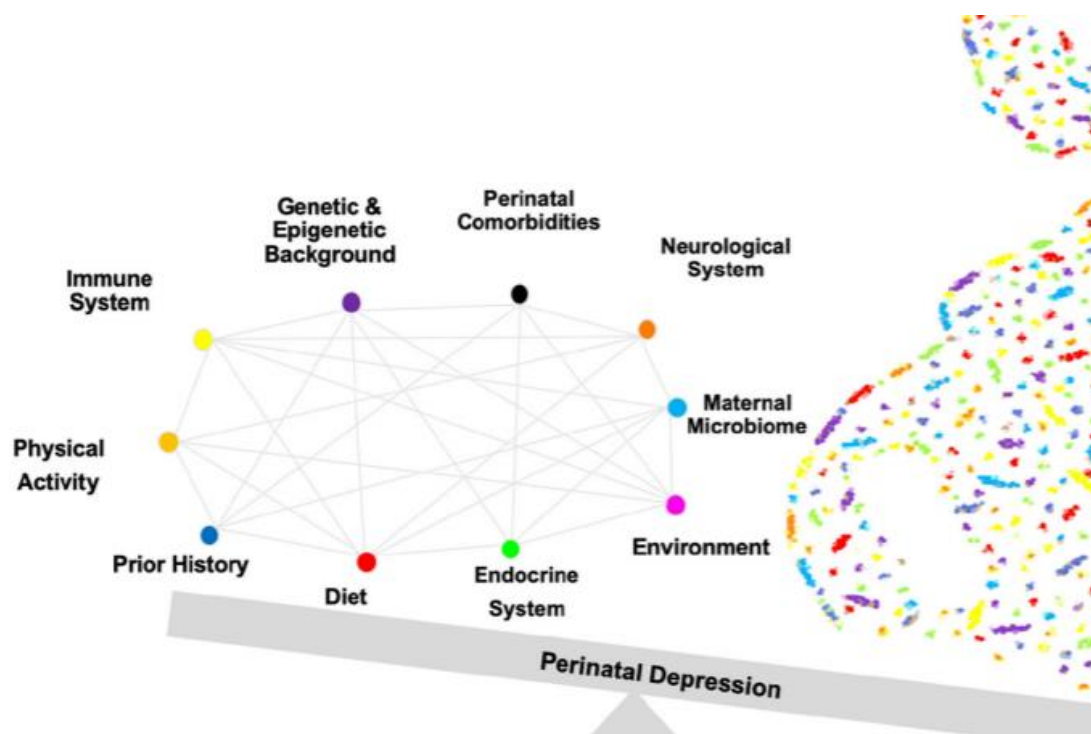
Σε συνθήκες στρες και φλεγμονής, ο μεταβολισμός της τρυπτοφάνης τόσο στο έντερο, όσο και στον εγκέφαλο μεταβάλλεται. Διαταραχή στην ισορροπία της συγκέντρωσης των διαφόρων μορίων που προκύπτουν από το μεταβολισμό της τρυπτοφάνης, έχει συνέπειες στη σηματοδότηση μεταξύ εγκεφάλου και εντέρου. Μετά την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος ή σε συνθήκες στρες, η τρυπτοφάνη μετατρέπεται, στο έντερο σε κυνουρενίνη, αντί να μεταβολίζεται σε 5-υδροξυτρυπτοφάνη (5-HTP). Η 5-HTP διασχίζει εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και αυξάνει τη σύνθεση της σεροτονίνης στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ). Η μείωση των μεταβολιτών 5-HTP οδηγεί σε μείωση της κινητικότητας και της λειτουργίας του γαστρεντερικού συστήματος. Στον εγκέφαλο, η τρυπτοφάνη μεταβολίζεται, μέσω της οδού της κυνουρενίνης από τα αστροκύτταρα και τα μικρογλοιακά κύτταρα σε κυνουρενικό οξύ και κινολινικό οξύ αντίστοιχα «Εικόνα 6». Η ισορροπία ανάμεσα στους δύο μεταβολίτες της τρυπτοφάνης, το κυνουρενικό οξύ και το κινολινικό οξύ, στον εγκέφαλο αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο για την υγεία. Αυξημένη ενεργοποίηση του μεταβολισμού της κυνουρενίνης έχει συσχετιστεί με ένα μεγάλο φάσμα νευροψυχιατρικών διαταραχών, όπως η κατάθλιψη<sup>190</sup>.



**Εικόνα 6.** Μεταβολισμός τρυπτοφάνης και επίδραση εγκεφάλου-εντερικού μικροβιώματος, σε συνθήκες άγχους και στρες.

Στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης, βρέθηκε ότι η εντερική μικροχλωρίδα των γυναικών με καταθλιπτικά συμπτώματα αλλάζει. Το γένος *Faecalibacterium* αυξάνεται, ενώ το γένος *Ruminococaceae* ελαττώνεται. Αλλαγές στο νευρο-ανοσοποιητικό σύστημα της μητέρας και στην εντερική μικροχλωρίδα έχουν συσχετιστεί με περιγεννητική κατάθλιψη «Εικόνα 7». Το εντερικό μικροβίωμα των γυναικών με άγχος στο τελευταίο τρίμηνο της κύησης διαφέρει σημαντικά από αυτό των εγκύων γυναικών, χωρίς άγχος.

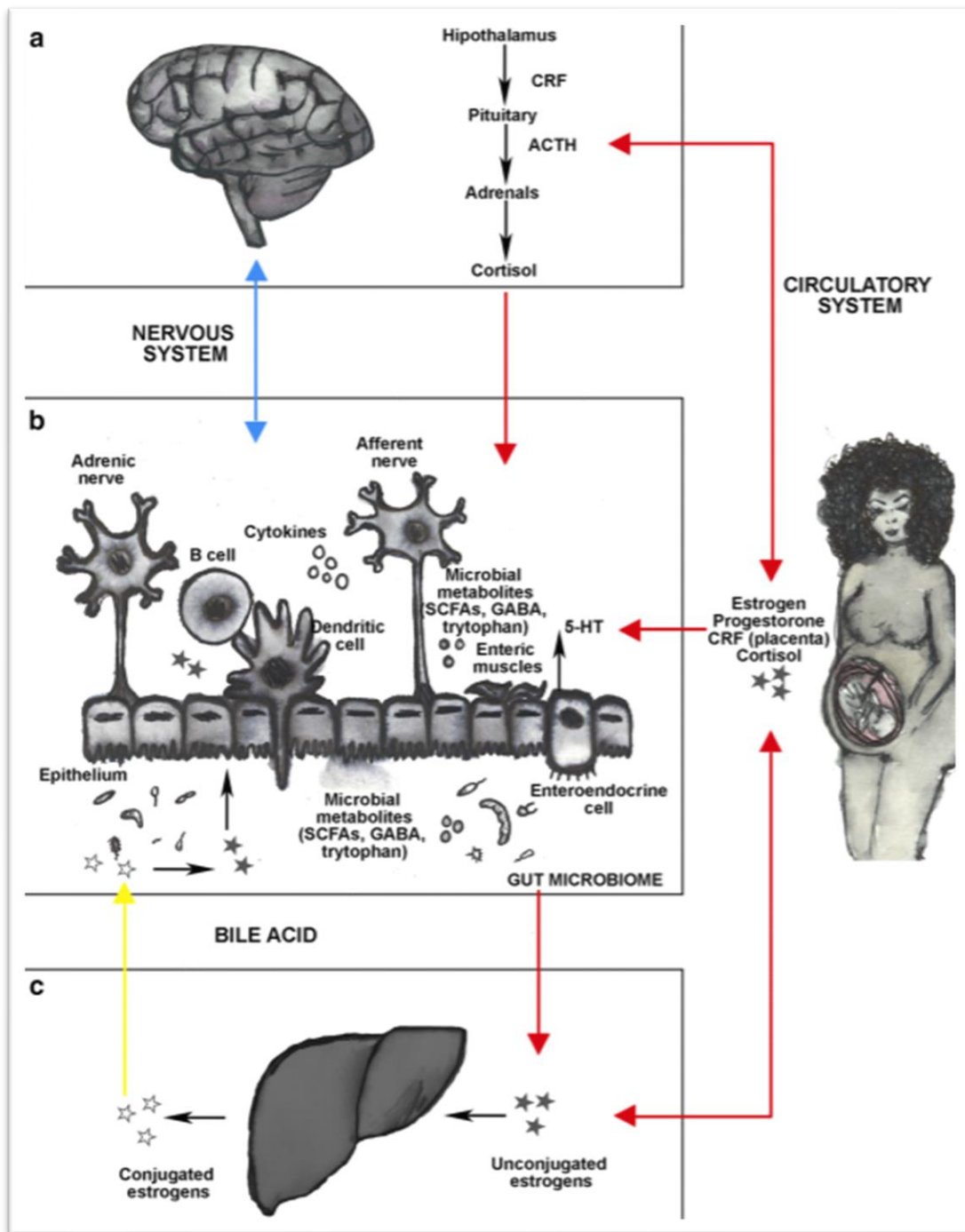
Η κατάθλιψη στην κύηση έχει συσχετιστεί με αλλαγή στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος, στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης<sup>189</sup>. Επίσης, το μικροβίωμα των νεογνών που γεννιούνται από μητέρες με αυξημένα επίπεδα στρες διαφέρει από το μικροβίωμα νεογνών που γεννιούνται από μητέρες με χαμηλά επίπεδα στρες στην κύηση<sup>191</sup>. Συνεπώς, το εντερικό μικροβίωμα θα μπορούσε δυνητικά να προβλέψει την κατάθλιψη και τις περιγεννητικές διαταραχές στη διάθεση.



**Εικόνα 7.** Η περιγεννητική κατάθλιψη και οι διαταραχές της διάθεσης στην κύηση έχουν συσχετιστεί με διάφορους παράγοντες όπως είναι γενετικοί, επιγενετικοί παράγοντες, κοινωνικο-οικονομικοί, τρόπος ζωής, μεταβολές στο ανθρώπινο μικροβίωμα, διατροφή, περιγεννητικές συννοσηρότητες, προηγούμενο ιστορικό.

#### Άξονας εγκεφάλου-εντερικού μικροβιώματος

Ο άξονας εγκεφάλου-εντερικού μικροβιώματος μεταβάλλεται στην κύηση και τη λοχεία. Έχουν προταθεί τρεις μηχανισμοί που εξηγούν τον τρόπο δράσης του μικροβιώματος στον εγκέφαλο και κατ'επέκταση στην πνευματική υγεία: 1) φλεγμονή, 2) άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, 3) νευροδιαβιβαστικά και σηματοδοτικά μονοπάτια «Εικόνα 8». Ο άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια απελευθερώνει κορτικοστεροειδή που ρυθμίζουν το ανοσοποιητικό σύστημα, μεταβάλλοντας έμμεσα το μικροβίωμα και το εντερικό επιθήλιο<sup>188</sup>. Η δραστηριότητα του εγκεφάλου μεταβιβάζεται στο έντερο μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου. Οι μεταβολίτες που παράγονται από τους μικροοργανισμούς, όπως τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου και το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) μπορούν άμεσα και έμμεσα να επηρεάσουν την εγκεφαλική λειτουργία. Οι νευροδιαβιβαστές μπορούν να ρυθμίσουν το εντερικό οικοσύστημα μέσω αντιμικροβιακών πεπτιδίων. Κατά την κύηση, η δομή του εγκεφάλου μεταβάλλεται λόγω ορμονικών αλλαγών, ιδίως των οιστρογόνων, της προγεστερόνης και της CRH, που ρυθμίζει τον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια. Το εντερικό μικροβίωμα μπορεί να μεταβάλλει την αναλογία ενεργών και ανενεργών μεταβολιτών των οιστρογόνων<sup>189</sup>.



**Εικόνα 8.** Άξονας εγκεφάλου-εντερικού μικροβιώματος. Απεικονίζονται οι πιθανοί μηχανισμοί δράσης και αλληλεπίδρασης του εντερικού μικροβιώματος με τον εγκέφαλο. Οι γραμμές με τα διπλά βέλη υποδεικνύουν αμφίδρομη επικοινωνία. Οι γραμμές με ένα βέλος υποδεικνύουν μία μόνο κατεύθυνση επικοινωνίας. Το κόκκινο χρώμα αναπαριστά την επικοινωνία μέσω της αιματογενούς οδού, το μπλε χρώμα αναπαριστά την επικοινωνία δια του νευρικού συστήματος και η κίτρινη δια των χολικών οξέων.

## 6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η κύηση έχει συσχετιστεί με υποβάθμιση της ποιότητας ζωής, ιδίως στο τρίτο τρίμηνο. Η διερεύνηση και η γνώση των διαθέσιμων εργαλείων αξιολόγησης της ποιότητας ζωής, είναι σημαντική γιατί επιτρέπει τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των εγκύων γυναικών, την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των ιατρικών παρεμβάσεων και θεραπειών που αφορούν τη γυναίκα και το έμβρυο, καθώς και την έγκαιρη αναγνώριση των γυναικών που αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου εμφάνισης νευροψυχιατρικών διαταραχών, όπως η κατάθλιψη. Η βιβλιογραφική αυτή ανασκόπηση εντόπισε και αναγνώρισε τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα εργαλεία για την εκτίμηση της ποιότητας ζωής στην κύηση. Η αξιοπιστία και η εγκυρότητα αυτών των εργαλείων ποικίλλει. Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται τα έγκυρα ερωτηματολόγια για χρήση στην κύηση.

**Πίνακας 1.** Έγκυρα εργαλεία αξιολόγησης της ποιότητας ζωής στην κύηση. CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, DHEA: δεϋδροεπιανδροστερόνη, IL: ιντερλευκίνη, TNF-α: παράγοντας νέκρωσης του όγκου-α, (\*) χρήση στη λοχεία.

<b>Κύριος τομέας / Ειδικές καταστάσεις</b>	<b>Ερωτηματολόγιο/ Βιοδείκτες</b>
Ερωτηματολόγια ειδικά για την κύηση	QOL-GRAV <sup>62</sup> , MGI <sup>63</sup> , PSI <sup>64</sup> , WiP <sup>66</sup> , CES <sup>68</sup> , PES <sup>70</sup> , Life-Event Scale for Pregnant Women <sup>67</sup> , MAPP-QOL <sup>65</sup> (*)
Φυσική δραστηριότητα στην κύηση	PMI <sup>85</sup> , PPAQ <sup>113</sup> , PSEQ <sup>114</sup> , PARSQ <sup>115</sup>
Σεξουαλική ζωή στην κύηση	PSFQ <sup>131</sup>
Σωματική εμφάνιση στην κύηση	BUMPS <sup>135</sup>
Κοινωνική υποστήριξη στην κύηση	MSSS <sup>125</sup>
Κύηση επιπλεγμένη με ναυτία και έμετο	NVP <sup>73</sup> , PUQE <sup>74</sup> , Modified PUQE <sup>75</sup> , HIS <sup>76</sup>
Κύηση επιπλεγμένη με ακράτεια ούρων	ICIQ-SF <sup>78</sup> (*)
Κύηση επιπλεγμένη με πυελικές διαταραχές	German Pelvic Floor Questionnaire <sup>119</sup>
Κύηση επιπλεγμένη με σακχαρώδη διαβήτη στην κύηση (ΣΔΚ)	GDMQ36 <sup>127</sup>
Κύηση / Λοχεία επιπλεγμένη με άγχος / κατάθλιψη	BMWS <sup>98</sup> , CWS <sup>99</sup> , W-DEQ <sup>100</sup> , Maternal Blues Questionnaire <sup>101</sup> , PDQ <sup>102</sup> , PRAQ-R <sup>103</sup> , PRBQ <sup>104</sup> , EPDS <sup>96</sup> , HRPSS <sup>105</sup> , OWLS <sup>106</sup> , PSAS <sup>107</sup> , PSRS <sup>108</sup> , PPS <sup>109</sup>

## 7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Nobile M. (2014). THE WHO DEFINITION OF HEALTH: A CRITICAL READING. *Medicine and law*, 33(2), 33–40.
2. Felce, D., & Perry, J. (1995). Quality of life: its definition and measurement. *Research in developmental disabilities*, 16(1), 51–74. [https://doi.org/10.1016/0891-4222\(94\)00028-8](https://doi.org/10.1016/0891-4222(94)00028-8)
3. Cella, D., Riley, W., Stone, A., Rothrock, N., Reeve, B., Yount, S., Amtmann, D., Bode, R., Buysse, D., Choi, S., Cook, K., Devellis, R., DeWalt, D., Fries, J. F., Gershon, R., Hahn, E. A., Lai, J. S., Pilkonis, P., Revicki, D., Rose, M., ... PROMIS Cooperative Group (2010). The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) developed and tested its first wave of adult self-reported health outcome item banks: 2005-2008. *Journal of clinical epidemiology*, 63(11), 1179–1194. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.011>
4. The patient voice in 'shared decision making' in clinical practice and research. (2016). *Health expectations : an international journal of public participation in health care and health policy*, 19(5), 991–992. <https://doi.org/10.1111/hex.12499>
5. O'Connor, A. M., Graham, I. D., & Visser, A. (2005). Implementing shared decision making in diverse health care systems: the role of patient decision aids. *Patient education and counseling*, 57(3), 247–249. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2005.04>.
6. Baumhauer, J. F., & Bozic, K. J. (2016). Value-based Healthcare: Patient-reported Outcomes in Clinical Decision Making. *Clinical orthopaedics and related research*, 474(6), 1375–1378. <https://doi.org/10.1007/s11999-016-4813-4>
7. Karimi, M., & Brazier, J. (2016). Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference?. *Pharmacoeconomics*, 34(7), 645–649. <https://doi.org/10.1007/s40273-016-0389-9>
8. Aaronson N. K. (1988). Quality of life: what is it? How should it be measured?. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*, 2(5), 69–64.
9. Testa, M. A., & Simonson, D. C. (1996). Assessment of quality-of-life outcomes. *The New England journal of medicine*, 334(13), 835–840. <https://doi.org/10.1056/NEJM199603283341306>
10. Vanleerberghe, P., De Witte, N., Claes, C., Schalock, R. L., & Verté, D. (2017). The quality of life of older people aging in place: a literature review. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 26(11), 2899–2907. <https://doi.org/10.1007/s11136-017-1651-0>
11. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. (1995). *Social science & medicine* (1982), 41(10), 1403–1409. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(95\)00112-k](https://doi.org/10.1016/0277-9536(95)00112-k)



12. Detmar, S. B., Muller, M. J., Schornagel, J. H., Wever, L. D., & Aaronson, N. K. (2002). Health-related quality-of-life assessments and patient-physician communication: a randomized controlled trial. *JAMA*, 288(23), 3027–3034. <https://doi.org/10.1001/jama.288.23.3027>
13. Revicki, D., Hays, R. D., Cella, D., & Sloan, J. (2008). Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. *Journal of clinical epidemiology*, 61(2), 102–109. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.03.012>
14. Cella, D., Bullinger, M., Scott, C., Barofsky, I., & Clinical Significance Consensus Meeting Group (2002). Group vs individual approaches to understanding the clinical significance of differences or changes in quality of life. *Mayo Clinic proceedings*, 77(4), 384–392. <https://doi.org/10.4065/77.4.384>
15. Yikar, S. K., & Nazik, E. (2019). Effects of prenatal education on complaints during pregnancy and on quality of life. *Patient education and counseling*, 102(1), 119–125. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2018.08.023>
16. Lagadec, N., Steinecker, M., Kapassi, A., Magnier, A. M., Chastang, J., Robert, S., Gaouaou, N., & Ibanez, G. (2018). Factors influencing the quality of life of pregnant women: a systematic review. *BMC pregnancy and childbirth*, 18(1), 455. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-2087-4>
17. Nakamura, Y., Takeishi, Y., Atogami, F., & Yoshizawa, T. (2012). Assessment of quality of life in pregnant Japanese women: comparison of hospitalized, out-patient, and non-pregnant women. *Nursing & health sciences*, 14(2), 182–188. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2018.2011.00676.x>
18. Elsenbruch, S., Benson, S., Rücke, M., Rose, M., Dudenhausen, J., Pincus-Knackstedt, M. K., Klapp, B. F., & Arck, P. C. (2007). Social support during pregnancy: effects on maternal depressive symptoms, smoking and pregnancy outcome. *Human reproduction (Oxford, England)*, 22(3), 869–877. <https://doi.org/10.1093/humrep/del432>
19. Haas, J. S., Jackson, R. A., Fuentes-Afflick, E., Stewart, A. L., Dean, M. L., Brawarsky, P., & Escobar, G. J. (2005). Changes in the health status of women during and after pregnancy. *Journal of general internal medicine*, 20(1), 45–51. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2004.40097.x>
20. Tan, E. K., & Tan, E. L. (2013). Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 27(6), 791–802. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2013.08.001>
21. San-Frutos, L., Engels, V., Zapardiel, I., Perez-Medina, T., Almagro-Martinez, J., Fernandez, R., & Bajo-Arenas, J. M. (2011). Hemodynamic changes during pregnancy and postpartum: a prospective study using thoracic electrical bioimpedance. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 24(11), 1333–1340. <https://doi.org/10.3109/14767058.2011.556203>
22. Melchiorre, K., Sharma, R., & Thilaganathan, B. (2012). Cardiac structure and function in normal pregnancy. *Current opinion in obstetrics & gynecology*, 24(6), 413–421. <https://doi.org/10.1097/GCO.0b013e328359826f>

23. Hegewald, M. J., & Crapo, R. O. (2011). Respiratory physiology in pregnancy. *Clinics in chest medicine*, 32(1), 1–13.  
<https://doi.org/10.1016/j.ccm.2010.11.001>
24. Contreras, G., Gutiérrez, M., Beroíza, T., Fantín, A., Oddó, H., Villarroel, L., Cruz, E., & Lisboa, C. (1991). Ventilatory drive and respiratory muscle function in pregnancy. *The American review of respiratory disease*, 144(4), 837–841.  
<https://doi.org/10.1164/ajrccm/144.4.837>
25. Templeton, A., & Kelman, G. R. (1976). Maternal blood-gases, PAo<sub>2</sub>--Pao<sub>2</sub>, physiological shunt and VD/VT in normal pregnancy. *British journal of anaesthesia*, 48(10), 1001–1004. <https://doi.org/10.1093/bja/48.10.1001>
26. Peck, T. M., & Arias, F. (1979). Hematologic changes associated with pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology*, 22(4), 785–798.  
<https://doi.org/10.1097/00003081-197912000-00002>
27. Marik, P. E., & Plante, L. A. (2008). Venous thromboembolic disease and pregnancy. *The New England journal of medicine*, 359(19), 2025–2033.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMra0707993>
28. Mastorakos, G., & Ilias, I. (2000). Maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy and the postpartum period. Postpartum-related disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 900, 95–106.  
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06220.x>
29. Majzoub, J. A., McGregor, J. A., Lockwood, C. J., Smith, R., Taggart, M. S., & Schulkin, J. (1999). A central theory of preterm and term labor: putative role for corticotropin-releasing hormone. *American journal of obstetrics and gynecology*, 180(1 Pt 3), S232–S241. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(99\)70707-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(99)70707-6)
30. Odagiri, E., Ishiwatari, N., Abe, Y., Jibiki, K., Adachi, T., Demura, R., Demura, H., & Shizume, K. (1988). Hypercortisolism and the resistance to dexamethasone suppression during gestation. *Endocrinologia japonica*, 35(5), 685–690. <https://doi.org/10.1507/endocrj1954.35.685>
31. Hershman J. M. (2008). The role of human chorionic gonadotropin as a thyroid stimulator in normal pregnancy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 93(9), 3305–3306. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1461>
32. Butte N. F. (2000). Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *The American journal of clinical nutrition*, 71(5 Suppl), 1256S–61S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/71.5.1256s>
33. Illsley, N. P., & Baumann, M. U. (2020). Human placental glucose transport in fetoplacental growth and metabolism. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1866(2), 165359. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.12.010>
34. Herrera E. (2002). Lipid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetus and newborn. *Endocrine*, 19(1), 43–55.  
<https://doi.org/10.1385/ENDO:19:1:43>
35. Dure-Smith P. (1970). Pregnancy dilatation of the urinary tract. The iliac sign and its significance. *Radiology*, 96(3), 545–550.  
<https://doi.org/10.1148/96.3.545>

36. Broussard, C. N., & Richter, J. E. (1998). Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterology clinics of North America*, 27(1), 123–151. [https://doi.org/10.1016/s0889-8553\(05\)70350-2](https://doi.org/10.1016/s0889-8553(05)70350-2)
37. Morin, M., Claris, O., Dussart, C., Frelat, A., de Place, A., Molinier, L., Matillon, Y., Elhinger, V., & Vayssiere, C. (2019). Health-related quality of life during pregnancy: A repeated measures study of changes from the first trimester to birth. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 98(10), 1282–1291. <https://doi.org/10.1111/aogs.13624>
38. Calou, C., de Oliveira, M. F., Carvalho, F., Soares, P., Bezerra, R. A., de Lima, S., Antezana, F. J., de Souza Aquino, P., Castro, R., & Pinheiro, A. (2018). Maternal predictors related to quality of life in pregnant women in the Northeast of Brazil. *Health and quality of life outcomes*, 16(1), 109. <https://doi.org/10.1186/s12955-018-0917-8>
39. Ware, J. E., Jr, & Sherbourne, C. D. (1992). The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical care*, 30(6), 473–483.
40. Gandek, B., Ware, J. E., Aaronson, N. K., Apolone, G., Bjorner, J. B., Brazier, J. E., Bullinger, M., Kaasa, S., Leplege, A., Prieto, L., & Sullivan, M. (1998). Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *Journal of clinical epidemiology*, 51(11), 1171–1178. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(98\)00109-7](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(98)00109-7)
41. Power, M., Quinn, K., Schmidt, S., & WHOQOL-OLD Group (2005). Development of the WHOQOL-old module. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 14(10), 2197–2214. <https://doi.org/10.1007/s11136-005-7380-9>
42. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. (1998). *Psychological medicine*, 28(3), 551–558. <https://doi.org/10.1017/s0033291798006667>
43. Herdman, M., Gudex, C., Lloyd, A., Janssen, M., Kind, P., Parkin, D., Bonse, G., & Badia, X. (2011). Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 20(10), 1727–1736. <https://doi.org/10.1007/s11136-011-9903-x>
44. Wilkie, S., Crawley, R., Button, S., Thornton, A., & Ayers, S. (2018). Assessing physical symptoms during the postpartum period: reliability and validity of the primary health questionnaire somatic symptom subscale (PHQ-15). *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology*, 39(1), 56–63. <https://doi.org/10.1080/0167482X.2017.1289167>
45. Slavin, V., Gamble, J., Creedy, D. K., Fenwick, J., & Pallant, J. (2019). Measuring physical and mental health during pregnancy and postpartum in an Australian childbearing population - validation of the PROMIS Global Short Form. *BMC pregnancy and childbirth*, 19(1), 370. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2546-6>



46. Sjöström, H., Langius-Eklöf, A., & Hjertberg, R. (2004). Well-being and sense of coherence during pregnancy. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 83(12), 1112–1118. <https://doi.org/10.1111/j.0001-6349.2004.00153.x>
47. Hunt, S. M., McKenna, S. P., McEwen, J., Williams, J., & Papp, E. (1981). The Nottingham Health Profile: subjective health status and medical consultations. *Social science & medicine. Part A, Medical sociology*, 15(3 Pt 1), 221–229. [https://doi.org/10.1016/0271-7123\(81\)90005-5](https://doi.org/10.1016/0271-7123(81)90005-5)
48. Parkerson, G. R., Jr, Broadhead, W. E., & Tse, C. K. (1991). Development of the 17-item Duke Health Profile. *Family practice*, 8(4), 396–401. <https://doi.org/10.1093/fampra/8.4.396>
49. Urbán, R., Arrindell, W. A., Demetrovics, Z., Unoka, Z., & Timman, R. (2016). Cross-cultural confirmation of bi-factor models of a symptom distress measure: Symptom Checklist-90-Revised in clinical samples. *Psychiatry research*, 239, 265–274. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.03.039>
50. Derogatis, L. R., & Melisaratos, N. (1983). The Brief Symptom Inventory: an introductory report. *Psychological medicine*, 13(3), 595–605.
51. Lesage F-X, Martens-Resende S, Deschamps F, Berjot S. (2011). Validation of the General Health Questionnaire (GHQ-12) adapted to a work-related context, *I*(2), 44–8.
52. Olsson, C., & Nilsson-Wikmar, L. (2004). Health-related quality of life and physical ability among pregnant women with and without back pain in late pregnancy. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 83(4), 351–357.
53. Wang, P., Liou, S. R., & Cheng, C. Y. (2013). Prediction of maternal quality of life on preterm birth and low birthweight: a longitudinal study. *BMC pregnancy and childbirth*, 13, 124. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-13-124>.
54. Sharp D. J. (1988). Validation of the 30-item General Health Questionnaire in early pregnancy. *Psychological medicine*, 18(2), 503–507. <https://doi.org/10.1017/s0033291700008047>
55. Nott, P. N., & Cutts, S. (1982). Validation of the 30-item General Health Questionnaire in postpartum women. *Psychological medicine*, 12(2), 409–413. <https://doi.org/10.1017/s0033291700046742>
56. Burckhardt, C.S., Anderson, K.L. (2003). The Quality of Life Scale (QOLS): Reliability, Validity, and Utilization. *Health Qual Life Outcomes* 1, 60 (2003). <https://doi.org/10.1186/1477-7525-1-60>
57. Ferrans C. E. (1996). Development of a conceptual model of quality of life. *Scholarly inquiry for nursing practice*, 10(3), 293–304.
58. Katz, S., & Akpom, C. A. (1976). 12. Index of ADL. *Medical care*, 14(5 Suppl), 116–118. <https://doi.org/10.1097/00005650-197605001-00018>
59. Diener, E., Emmons, R. A., Larsen, R. J., & Griffin, S. (1985). The Satisfaction With Life Scale. *Journal of personality assessment*, 49(1), 71–75. [https://doi.org/10.1207/s15327752jpa4901\\_13](https://doi.org/10.1207/s15327752jpa4901_13)
60. Horowitz, M., Wilner, N., & Alvarez, W. (1979). Impact of Event Scale: a measure of subjective stress. *Psychosomatic medicine*, 41(3), 209–218. <https://doi.org/10.1097/00006842-197905000-00004>

61. Donnenwirth, J. A., Hess, R., & Ross, R. (2020). Post-Traumatic Stress, Depression, and Quality of Life in Women with Peripartum Cardiomyopathy. *MCN. The American journal of maternal child nursing*, *45*(3), 176–182. <https://doi.org/10.1097/NMC.0000000000000614>
62. Vachkova, E., Jezek, S., Mares, J., & Moravcova, M. (2013). The evaluation of the psychometric properties of a specific quality of life questionnaire for physiological pregnancy. *Health and quality of life outcomes*, *11*, 214. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-11-214>
63. Symon, A., Downe, S., Finlayson, K. W., Knapp, R., Diggle, P., & SHIP trial team (2015). The feasibility and acceptability of using the Mother-Generated Index (MGI) as a Patient Reported Outcome Measure in a randomised controlled trial of maternity care. *BMC medical research methodology*, *15*, 100. <https://doi.org/10.1186/s12874-015-0092-0>
64. Foxcroft, K. F., Callaway, L. K., Byrne, N. M., & Webster, J. (2013). Development and validation of a pregnancy symptoms inventory. *BMC pregnancy and childbirth*, *13*, 3. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-13-3>
65. Hill, P. D., Aldag, J. C., Hekel, B., Riner, G., & Bloomfield, P. (2006). Maternal Postpartum Quality of Life Questionnaire. *Journal of nursing measurement*, *14*(3), 205–220. <https://doi.org/10.1891/jnm-v14i3a005>
66. Alderdice, F., McNeill, J., Gargan, P., & Perra, O. (2017). Preliminary evaluation of the Well-being in Pregnancy (WiP) questionnaire. *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology*, *38*(2), 133–142. <https://doi.org/10.1080/0167482X.2017.1285898>
67. Barnett, B. E., Hanna, B., & Parker, G. (1983). Life event scales for obstetric groups. *Journal of psychosomatic research*, *27*(4), 313–320. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(83\)90054-5](https://doi.org/10.1016/0022-3999(83)90054-5)
68. Dencker, A., Taft, C., Bergqvist, L., Lilja, H., & Berg, M. (2010). Childbirth experience questionnaire (CEQ): development and evaluation of a multidimensional instrument. *BMC pregnancy and childbirth*, *10*, 81. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-10-81>
69. Theut, S. K., Pedersen, F. A., Zaslou, M. J., & Rabinovich, B. A. (1988). Pregnancy subsequent to perinatal loss: parental anxiety and depression. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *27*(3), 289–292. <https://doi.org/10.1097/00004583-198805000-00004>
70. DiPietro, J. A., Ghera, M. M., Costigan, K., & Hawkins, M. (2004). Measuring the ups and downs of pregnancy stress. *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology*, *25*(3-4), 189–201. <https://doi.org/10.1080/01674820400017830>
71. Zhou, Q., O'Brien, B., & Soeken, K. (2001). Rhodes Index of Nausea and Vomiting--Form 2 in pregnant women. A confirmatory factor analysis. *Nursing research*, *50*(4), 251–257. <https://doi.org/10.1097/00006199-200107000-00009>
72. Lacroix, R., Eason, E., & Melzack, R. (2000). Nausea and vomiting during pregnancy: A prospective study of its frequency, intensity, and patterns of change. *American journal of obstetrics and gynecology*, *182*(4), 931–937. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(00\)70349-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(00)70349-8)

73. Lacasse, A., & Bérard, A. (2008). Validation of the nausea and vomiting of pregnancy specific health related quality of life questionnaire. *Health and quality of life outcomes*, 6, 32. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-6-32>
74. Koren, G., Boskovic, R., Hard, M., Maltepe, C., Navioz, Y., & Einarson, A. (2002). Motherisk-PUQE (pregnancy-unique quantification of emesis and nausea) scoring system for nausea and vomiting of pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 186(5 Suppl Understanding), S228–S231. <https://doi.org/10.1067/mob.2002.123054>
75. Lacasse, A., Rey, E., Ferreira, E., Morin, C., & Bérard, A. (2008). Validity of a modified Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE) scoring index to assess severity of nausea and vomiting of pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 198(1), 71.e1–71.e717. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.05.051>
76. Power, Z., Campbell, M., Kilcoyne, P., Kitchener, H., & Waterman, H. (2010). The Hyperemesis Impact of Symptoms Questionnaire: development and validation of a clinical tool. *International journal of nursing studies*, 47(1), 67–77. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2009.06.012>
77. Hagen, S., Hanley, J., & Capewell, A. (2002). Test-retest reliability, validity, and sensitivity to change of the urogenital distress inventory and the incontinence impact questionnaire. *Neurourology and urodynamics*, 21(6), 534–539. <https://doi.org/10.1002/nau.10075>
78. Slavin, V., Gamble, J., Creedy, D. K., & Fenwick, J. (2019). Perinatal incontinence: Psychometric evaluation of the International Consultation on Incontinence Questionnaire-Urinary Incontinence Short Form and Wexner Scale. *Neurourology and urodynamics*, 38(8), 2209–2223. <https://doi.org/10.1002/nau.24121>
79. Blaivas, J. G., Panagopoulos, G., Weiss, J. P., & Somaroo, C. (2007). Validation of the overactive bladder symptom score. *The Journal of urology*, 178(2), 543–547. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.03.133>
80. Dolan, L. M., Walsh, D., Hamilton, S., Marshall, K., Thompson, K., & Ashe, R. G. (2004). A study of quality of life in primigravidae with urinary incontinence. *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction*, 15(3), 160–164. <https://doi.org/10.1007/s00192-004-1128-x>
81. Ruiz de Viñaspre Hernández, R., Tomás Aznar, C., & Rubio Aranda, E. (2011). Validación de la versión española de las formas cortas del Urogenital Distress Inventory (UDI-6) y del Incontinence Impact Questionnaire (IIQ-7) en mujeres embarazadas [Validation of the Spanish version of the short forms of the Urogenital Distress Inventory (UDI-6) and the Incontinence Impact Questionnaire (IIQ-7) in pregnant women]. *Gaceta sanitaria*, 25(5), 379–384. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2011.05.010>
82. Poděbradská, R., Šarmírová, M., Janura, M., Elfmark, M., & Procházka, M. (2019). The effect of physiotherapy intervention on the load of the foot and low back pain in pregnancy. Vliv fyzioterapeutických postupů na zatížení plosky a bolesti zad v těhotenství. *Ceska gynekologie*, 84(6), 450–457.

83. Roland, M., & Fairbank, J. (2000). The Roland-Morris Disability Questionnaire and the Oswestry Disability Questionnaire. *Spine*, 25(24), 3115–3124. <https://doi.org/10.1097/00007632-200012150-00006>
84. Olsson, C., & Nilsson-Wikmar, L. (2004). Health-related quality of life and physical ability among pregnant women with and without back pain in late pregnancy. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 83(4), 351–357.
85. van de Pol, G., de Leeuw, J. R., van Brummen, H. J., Bruinse, H. W., Heintz, A. P., & van der Vaart, C. H. (2006). The Pregnancy Mobility Index: a mobility scale during and after pregnancy. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 85(7), 786–791. <https://doi.org/10.1080/00016340500456373>
86. Karimova, G., & Martin, C. (2003). A psychometric evaluation of the Hospital Anxiety and Depression Scale during pregnancy. *Psychology, health & medicine*, 8(1), 89–103. <https://doi.org/10.1080/1354850021000059296>
87. Richter, P., Werner, J., Heerlein, A., Kraus, A., & Sauer, H. (1998). On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology*, 31(3), 160–168. <https://doi.org/10.1159/000066239>
88. Yokokura, A., Silva, A., Fernandes, J., Del-Ben, C. M., Figueiredo, F. P., Barberi, M. A., & Bettiol, H. (2017). Perceived Stress Scale: confirmatory factor analysis of the PSS14 and PSS10 versions in two samples of pregnant women from the BRISA cohort. *Cadernos de saude publica*, 33(12), e00184615. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00184615>
89. Darcy, J. M., Grzywacz, J. G., Stephens, R. L., Leng, I., Clinch, C. R., & Arcury, T. A. (2011). Maternal depressive symptomatology: 16-month follow-up of infant and maternal health-related quality of life. *Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM*, 24(3), 249–257. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2011.03.100201>
90. Chen, X., Hu, W., Hu, Y., Xia, X., & Li, X. (2020). Discrimination and structural validity evaluation of Zung self-rating depression scale for pregnant women in China. *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology*, 1–9. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/0167482X.2020.1770221>
91. Delgado, A. M., Freire, A. D., Wanderley, E. L., & Lemos, A. (2016). Analysis of the Construct Validity and Internal Consistency of the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) State-Anxiety (S-Anxiety) Scale for Pregnant Women during Labor. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*, 38(11), 531–537. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1593894>
92. Voegtline, K., Payne, J. L., Standeven, L. R., Sundel, B., Pangtey, M., & Osborne, L. M. (2021). Using the Penn State Worry Questionnaire in the Peripartum. *Journal of women's health (2002)*, 10.1089/jwh.2020.8669. Advance online publication. <https://doi.org/10.1089/jwh.2020.8669>
93. Maier, W., Buller, R., Philipp, M., & Heuser, I. (1988). The Hamilton Anxiety Scale: reliability, validity and sensitivity to change in anxiety and depressive disorders. *Journal of affective disorders*, 14(1), 61–68. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(88\)90072-9](https://doi.org/10.1016/0165-0327(88)90072-9)

94. Misri, S., Eng, A. B., Abizadeh, J., Blackwell, E., Spidel, A., & Oberlander, T. F. (2013). Factors impacting decisions to decline or adhere to antidepressant medication in perinatal women with mood and anxiety disorders. *Depression and anxiety*, 30(11), 1129–1136. <https://doi.org/10.1002/da.22137>
95. Williams J. B. (1988). A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Archives of general psychiatry*, 45(8), 742–747. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800320058007>
96. Kozinszky, Z., & Dudas, R. B. (2015). Validation studies of the Edinburgh Postnatal Depression Scale for the antenatal period. *Journal of affective disorders*, 176, 95–105. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.01.044>
97. Sinesi, A., Maxwell, M., O'Carroll, R., & Cheyne, H. (2019). Anxiety scales used in pregnancy: systematic review. *BJPsych open*, 5(1), e5. <https://doi.org/10.1192/bjo.2018.75>
98. Austin, M. P., Tully, L., & Parker, G. (2007). Examining the relationship between antenatal anxiety and postnatal depression. *Journal of affective disorders*, 101(1-3), 169–174. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.11.015>
99. Green, J. M., Kafetsios, K., Statham, H. E., & Snowden, C. M. (2003). Factor structure, validity and reliability of the Cambridge Worry Scale in a pregnant population. *Journal of health psychology*, 8(6), 753–764. <https://doi.org/10.1177/13591053030086008>
100. Wijma, K., Wijma, B., & Zar, M. (1998). Psychometric aspects of the W-DEQ; a new questionnaire for the measurement of fear of childbirth. *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology*, 19(2), 84–97. <https://doi.org/10.3109/01674829809048501>
101. Kennerley, H., & Gath, D. (1989). Maternity blues. I. Detection and measurement by questionnaire. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 155, 356–362.
102. Ibrahim, S. M., & Lobel, M. (2020). Conceptualization, measurement, and effects of pregnancy-specific stress: review of research using the original and revised Prenatal Distress Questionnaire. *Journal of behavioral medicine*, 43(1), 16–33. <https://doi.org/10.1007/s10865-019-00068-7>
103. Brunton, R. J., Dryer, R., Krägeloh, C., Saliba, A., Kohlhoff, J., & Medvedev, O. (2018). The pregnancy-related anxiety scale: A validity examination using Rasch analysis. *Journal of affective disorders*, 236, 127–135. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.04.116>
104. Leach, D. M., Terry, P., & Nikčević, A. V. (2018). The Pregnancy Related Beliefs Questionnaire (PRBQ): An examination of the psychometric properties in perinatal samples. *Clinical psychology & psychotherapy*, 25(1), 152–162.
105. Frazier, T., Hogue, C. J., & Yount, K. M. (2018). The Development of the Healthy Pregnancy Stress Scale, and Validation in a Sample of Low-Income African American Women. *Maternal and child health journal*, 22(2), 247–254. <https://doi.org/10.1007/s10995-017-2396-7>
106. Redshaw, M., Martin, C., Rowe, R., & Hockley, C. (2009). The Oxford Worries about Labour Scale: women's experience and measurement characteristics of a



- measure of maternal concern about labour and birth. *Psychology, health & medicine*, 14(3), 354–366. <https://doi.org/10.1080/13548500802707159>
107. Fallon, V., Halford, J., Bennett, K. M., & Harrold, J. A. (2016). The Postpartum Specific Anxiety Scale: development and preliminary validation. *Archives of women's mental health*, 19(6), 1079–1090. <https://doi.org/10.1007/s00737-016-0658-9>
  108. Chen C. H. (2015). Revision and validation of a scale to assess pregnancy stress. *The journal of nursing research : JNR*, 23(1), 25–32. <https://doi.org/10.1097/jnr.0000000000000047>
  109. Curry, M. A., Campbell, R. A., & Christian, M. (1994). Validity and reliability testing of the Prenatal Psychosocial Profile. *Research in nursing & health*, 17(2), 127–135. <https://doi.org/10.1002/nur.4770170208>
  110. Felder, J. N., Epel, E. S., Neuhaus, J., Krystal, A. D., & Prather, A. A. (2020). Efficacy of Digital Cognitive Behavioral Therapy for the Treatment of Insomnia Symptoms Among Pregnant Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA psychiatry*, 77(5), 484–492. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.4491>
  111. Sedov, I. D., Cameron, E. E., Madigan, S., & Tomfohr-Madsen, L. M. (2018). Sleep quality during pregnancy: A meta-analysis. *Sleep medicine reviews*, 38, 168–176. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.06.005>
  112. Romero-Gallardo, L., Soriano-Maldonado, A., Ocón-Hernández, O., Acosta-Manzano, P., Coll-Risco, I., Borges-Cosic, M., Ortega, F. B., & Aparicio, V. A. (2020). International Fitness Scale-IFIS: Validity and association with health-related quality of life in pregnant women. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 30(3), 505–514. <https://doi.org/10.1111/sms.13584>
  113. Sattler, M. C., Jaunig, J., Watson, E. D., van Poppel, M., Mokkink, L. B., Terwee, C. B., & Dietz, P. (2018). Physical Activity Questionnaires for Pregnancy: A Systematic Review of Measurement Properties. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 48(10), 2317–2346. <https://doi.org/10.1007/s40279-018-0961-x>
  114. Panuccio, F., Berardi, A., Marquez, M. A., Messina, M. P., Valente, D., Tofani, M., & Galeoto, G. (2020). Development of the Pregnancy and Motherhood Evaluation Questionnaire (PMEQ) for evaluating and measuring the impact of physical disability on pregnancy and the management of motherhood: a pilot study. *Disability and rehabilitation*, 1–7. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/09638288.2020.1802520>
  115. Hung, H. Y., Hung, S. P., & Chang, Y. J. (2020). Development and validation of the prenatal activity restriction stress questionnaire: a Rasch rating scale analysis. *BMC pregnancy and childbirth*, 20(1), 659. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03347-3>
  116. Fill Malfertheiner, S., Seelbach-Göbel, B., Costa, S. D., Ernst, W., Reuschel, E., Zeman, F., Malfertheiner, P., & Malfertheiner, M. V. (2017). Impact of gastroesophageal reflux disease symptoms on the quality of life in pregnant women: a prospective study. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 29(8), 892–896. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000905>

117. Girard, M. P., O'Shaughnessy, J., Doucet, C., Lardon, E., Stuge, B., Ruchat, S. M., & Descarreaux, M. (2018). Validation of the French-Canadian Pelvic Girdle Questionnaire. *Journal of manipulative and physiological therapeutics*, 41(3), 234–241. <https://doi.org/10.1016/j.jmpt.2018.01.001>
118. Sklempe Kokic, I., Ivanisevic, M., Uremovic, M., Kokic, T., Pisot, R., & Simunic, B. (2017). Effect of therapeutic exercises on pregnancy-related low back pain and pelvic girdle pain: Secondary analysis of a randomized controlled trial. *Journal of rehabilitation medicine*, 49(3), 251–257. <https://doi.org/10.2340/16501977-2196>
119. Metz, M., Junginger, B., Henrich, W., & Baeßler, K. (2017). Development and Validation of a Questionnaire for the Assessment of Pelvic Floor Disorders and Their Risk Factors During Pregnancy and Post Partum. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 77(4), 358–365. <https://doi.org/10.1055/s-0043-102693>
120. Powell, H., Murphy, V. E., Hensley, M. J., Giles, W., Clifton, V. L., & Gibson, P. G. (2015). Rhinitis in pregnant women with asthma is associated with poorer asthma control and quality of life. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*, 52(10), 1023–1030. <https://doi.org/10.3109/02770903.2015.1054403>
121. Powell, H., McCaffery, K., Murphy, V. E., Hensley, M. J., Clifton, V. L., Giles, W., & Gibson, P. G. (2011). Psychosocial outcomes are related to asthma control and quality of life in pregnant women with asthma. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*, 48(10), 1032–1040. <https://doi.org/10.3109/02770903.2011.631239>
122. Powell, H., McCaffery, K., Murphy, V. E., Hensley, M. J., Clifton, V. L., Giles, W., & Gibson, P. G. (2013). Psychosocial variables are related to future exacerbation risk and perinatal outcomes in pregnant women with asthma. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*, 50(4), 383–389. <https://doi.org/10.3109/02770903.2012.757777>
123. Yu, M., Qiu, T., Liu, C., Cui, Q., & Wu, H. (2020). The mediating role of perceived social support between anxiety symptoms and life satisfaction in pregnant women: a cross-sectional study. *Health and quality of life outcomes*, 18(1), 223. <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01479-w>
124. Iwanowicz-Palus, G., Zarajczyk, M., Pięta, B., & Bień, A. (2019). Quality of Life, Social Support, Acceptance of Illness, and Self-Efficacy among Pregnant Women with Hyperglycemia. *International journal of environmental research and public health*, 16(20), 3941. <https://doi.org/10.3390/ijerph16203941>
125. Pascoe, J. M., Ialongo, N. S., Horn, W. F., Reinhart, M. A., & Perradatto, D. (1988). The reliability and validity of the maternal social support index. *Family medicine*, 20(4), 271–276.
126. Dalfrà, M. G., Nicolucci, A., Bisson, T., Bonsembiante, B., Lapolla, A., & QLISG (Quality of Life Italian Study Group) (2012). Quality of life in pregnancy and post-partum: a study in diabetic patients. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 21(2), 291–298. <https://doi.org/10.1007/s11136-011-9940-5>
127. Mokhlesi, S., Simbar, M., Ramezani Tehrani, F., Kariman, N., & Alavi Majd, H. (2019). Quality of life questionnaire for women with gestational diabetes

- mellitus (GDMQ-36): development and psychometric properties. *BMC pregnancy and childbirth*, 19(1), 454. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2614-y>
128. Akbaş, P., & Sözbir, Ş. Y. (2019). Restless legs syndrome and quality of life in pregnant women. *Revista da Associação Médica Brasileira (1992)*, 65(5), 618–624. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.65.5.618>
  129. Tosun Güleröğlü, F., & Gördeles Beşer, N. (2014). Evaluation of sexual functions of the pregnant women. *The journal of sexual medicine*, 11(1), 146–153. <https://doi.org/10.1111/jsm.12347>
  130. Kisa, S., Zeyneloğlu, S., Yılmaz, D., & Güner, T. (2014). Quality of sexual life and its effect on marital adjustment of Turkish women in pregnancy. *Journal of sex & marital therapy*, 40(4), 309–322. <https://doi.org/10.1080/0092623X.2012.751071>
  131. Amaral, T. L., & Monteiro, G. T. (2014). Tradução e validação de questionário de função sexual na gravidez (PSFQ) [Translation and validation of the Pregnancy and Sexual Function Questionnaire (PSFQ)]. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*, 36(3), 131–138. <https://doi.org/10.1590/s0100-72032014000300007>
  132. Johannessen, H. H., Mørkved, S., Stordahl, A., Sandvik, L., & Wibe, A. (2014). Anal incontinence and Quality of Life in late pregnancy: a cross-sectional study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 121(8), 978–987. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12643>
  133. Johnson, P., Mount, K., & Graziano, S. (2014). Functional bowel disorders in pregnancy: effect on quality of life, evaluation and management. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 93(9), 874–879. <https://doi.org/10.1111/aogs.12434>
  134. Johnson, P., Mount, K., & Graziano, S. (2014). Functional bowel disorders in pregnancy: effect on quality of life, evaluation and management. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 93(9), 874–879. <https://doi.org/10.1111/aogs.12434>
  135. Kirk, E., & Preston, C. (2019). Development and validation of the Body Understanding Measure for Pregnancy Scale (BUMPS) and its role in antenatal attachment. *Psychological assessment*, 31(9), 1092–1106. <https://doi.org/10.1037/pas0000736>
  136. Wik, H. S., Enden, T. R., Jacobsen, A. F., & Sandset, P. M. (2011). Long-term quality of life after pregnancy-related deep vein thrombosis and the influence of socioeconomic factors and comorbidity. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 9(10), 1931–1936. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04468.x>
  137. León-Carrión, J., Atutxa, A. M., Mangas, M. A., Soto-Moreno, A., Pumar, A., Leon-Justel, A., Martín-Rodríguez, J. F., Venegas, E., Domínguez-Morales, M. R., & Leal-Cerro, A. (2009). A clinical profile of memory impairment in humans due to endogenous glucocorticoid excess. *Clinical endocrinology*, 70(2), 192–200. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03355.x>



138. de Kloet, E. R., Otte, C., Kumsta, R., Kok, L., Hillegers, M. H., Hasselmann, H., Kliegel, D., & Joëls, M. (2016). Stress and Depression: a Crucial Role of the Mineralocorticoid Receptor. *Journal of neuroendocrinology*, 28(8), 10.1111/jne.12379. <https://doi.org/10.1111/jne.12379>
139. Holmes, M. C., Yau, J. L., Kotelevtsev, Y., Mullins, J. J., & Seckl, J. R. (2003). 11 Beta-hydroxysteroid dehydrogenases in the brain: two enzymes two roles. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1007, 357–366. <https://doi.org/10.1196/annals.1286.035>
140. Jameison, K., & Dinan, T. G. (2001). Glucocorticoids and cognitive function: from physiology to pathophysiology. *Human psychopharmacology*, 16(4), 293–302. <https://doi.org/10.1002/hup.304>
141. Radecki, D. T., Brown, L. M., Martinez, J., & Teyler, T. J. (2005). BDNF protects against stress-induced impairments in spatial learning and memory and LTP. *Hippocampus*, 15(2), 246–253. <https://doi.org/10.1002/hipo.20048>
142. Chen, H., Lombès, M., & Le Menuet, D. (2017). Glucocorticoid receptor represses brain-derived neurotrophic factor expression in neuron-like cells. *Molecular brain*, 10(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s13041-017-0295-x>
143. Lupien, S. J., Maheu, F., Tu, M., Fiocco, A., & Schramek, T. E. (2007). The effects of stress and stress hormones on human cognition: Implications for the field of brain and cognition. *Brain and cognition*, 65(3), 209–237. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2007.02.007>
144. Watson, S., Gallagher, P., Del-Estal, D., Hearn, A., Ferrier, I. N., & Young, A. H. (2002). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with chronic depression. *Psychological medicine*, 32(6), 1021–1028. <https://doi.org/10.1017/s0033291702005998>
145. Marchesi, C., De Risio, C., Campanini, G., Piazza, P., Grassi, M., Chiodera, P., Vescovi, P. P., & Coiro, V. (1994). Cerebral atrophy and plasma cortisol levels in alcoholics after short or a long period of abstinence. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 18(3), 519–535. [https://doi.org/10.1016/0278-5846\(94\)90009-4](https://doi.org/10.1016/0278-5846(94)90009-4)
146. Sheline, Y. I., Wang, P. W., Gado, M. H., Csernansky, J. G., & Vannier, M. W. (1996). Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(9), 3908–3913. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.9.3908>
147. Bremner, J. D., Randall, P., Scott, T. M., Bronen, R. A., Seibyl, J. P., Southwick, S. M., Delaney, R. C., McCarthy, G., Charney, D. S., & Innis, R. B. (1995). MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *The American journal of psychiatry*, 152(7), 973–981. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.7.973>
148. Zhang, H., Zhang, Q., Gao, T., Kong, Y., Qin, Z., Hu, Y., Cao, R., & Mei, S. (2019). Relations between Stress and Quality of Life among Women in Late Pregnancy: The Parallel Mediating Role of Depressive Symptoms and Sleep Quality. *Psychiatry investigation*, 16(5), 363–369. <https://doi.org/10.30773/pi.2019.02.14>

149. Seth, S., Lewis, A. J., & Galbally, M. (2016). Perinatal maternal depression and cortisol function in pregnancy and the postpartum period: a systematic literature review. *BMC pregnancy and childbirth*, *16*(1), 124. <https://doi.org/10.1186/s12884-016-0915-y>
150. Kirschbaum, C., Tietze, A., Skoluda, N., & Dettenborn, L. (2009). Hair as a retrospective calendar of cortisol production-Increased cortisol incorporation into hair in the third trimester of pregnancy. *Psychoneuroendocrinology*, *34*(1), 32–37. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.08.024>
151. van der Voorn, B., Hollanders, J. J., Kieviet, N., Dolman, K. M., de Rijke, Y. B., van Rossum, E., Rotteveel, J., Honig, A., & Finken, M. (2018). Maternal Stress During Pregnancy Is Associated with Decreased Cortisol and Cortisone Levels in Neonatal Hair. *Hormone research in paediatrics*, *90*(5), 299–307. <https://doi.org/10.1159/000495007>
152. Scharlau, F., Pietzner, D., Vogel, M., Gaudl, A., Ceglarek, U., Thiery, J., Kratzsch, J., Hiemisch, A., & Kiess, W. (2018). Evaluation of hair cortisol and cortisone change during pregnancy and the association with self-reported depression, somatization, and stress symptoms. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, *21*(1), 43–50. <https://doi.org/10.1080/10253890.2017.1392507>
153. Seth, S., Lewis, A. J., & Galbally, M. (2016). Perinatal maternal depression and cortisol function in pregnancy and the postpartum period: a systematic literature review. *BMC pregnancy and childbirth*, *16*(1), 124. <https://doi.org/10.1186/s12884-016-0915-y>
154. Iliadis, S. I., Comasco, E., Sylvén, S., Hellgren, C., Sundström Poromaa, I., & Skalkidou, A. (2015). Prenatal and Postpartum Evening Salivary Cortisol Levels in Association with Peripartum Depressive Symptoms. *PloS one*, *10*(8), e0135471. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135471>
155. Eick, S. M., Meeker, J. D., Brown, P., Swartzendruber, A., Rios-McConnell, R., Shen, Y., Milne, G. L., Vélez Vega, C., Rosario, Z., Alshawabkeh, A., Cordero, J. F., & Ferguson, K. K. (2019). Associations between socioeconomic status, psychosocial stress, and urinary levels of 8-iso-prostaglandin-F<sub>2α</sub> during pregnancy in Puerto Rico. *Free radical biology & medicine*, *143*, 95–100. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.07.032>
156. Katz, V. L., Warren, M., Ekstrom, R. D., Mason, G., Heine, A., & Golden, R. (1999). Psychobiological markers of stress in pregnancy: 6-sulfatoxymelatonin-a longitudinal study. *American journal of perinatology*, *16*(5), 233–238. <https://doi.org/10.1055/s-2007-993864>
157. Guglielminotti, J., Dehoux, M., Mentré, F., Bedairia, E., Montravers, P., Desmonts, J. M., & Longrois, D. (2012). Assessment of salivary amylase as a stress biomarker in pregnant patients. *International journal of obstetric anaesthesia*, *21*(1), 35–39. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2011.09.008>
158. Tsubouchi, H., Nakai, Y., Toda, M., Morimoto, K., Chang, Y. S., Ushioda, N., Kaku, S., Nakamura, T., Kimura, T., & Shimoya, K. (2011). Change of salivary stress marker concentrations during pregnancy: maternal depressive status suppress changes of those levels. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, *37*(8), 1004–1009. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2010.01473.x>

159. Aghajafari, F., Letourneau, N., Mahinpey, N., Cosic, N., & Giesbrecht, G. (2018). Vitamin D Deficiency and Antenatal and Postpartum Depression: A Systematic Review. *Nutrients*, *10*(4), 478. <https://doi.org/10.3390/nu10040478>
160. Tegethoff, M., Raul, J. S., Jamey, C., Khelil, M. B., Ludes, B., & Meinlschmidt, G. (2011). Dehydroepiandrosterone in nails of infants: a potential biomarker of intrauterine responses to maternal stress. *Biological psychology*, *87*(3), 414–420. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2011.05.007>
161. Rudzik, A. E., Breakey, A., & Bribiescas, R. G. (2014). Oxytocin and Epstein-Barr virus: Stress biomarkers in the postpartum period among first-time mothers from São Paulo, Brazil. *American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council*, *26*(1), 43–50. <https://doi.org/10.1002/ajhb.22489>
162. Yan, J., Liu, Y., Cao, L., Zheng, Y., Li, W., Huang, G. (2017). Association between duration of folic acid supplementation during pregnancy and risk of postpartum depression. *Nutrients* *9*. <https://doi.org/10.3390/nu9111206>
163. Coussons-Read, M. E., Okun, M. L., & Nettles, C. D. (2007). Psychosocial stress increases inflammatory markers and alters cytokine production across pregnancy. *Brain, behavior, and immunity*, *21*(3), 343–350. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.08.006>
164. Moore, T. A., Case, A. J., Mathews, T. L., Epstein, C. M., Kaiser, K. L., & Zimmerman, M. C. (2019). Interleukin-17A and Chronic Stress in Pregnant Women at 24–28 Weeks Gestation. *Nursing research*, *68*(2), 167–173. <https://doi.org/10.1097/NNR.0000000000000334>
165. Miller, E. S., Grobman, W. A., Culhane, J., Adam, E., Buss, C., Entringer, S., Miller, G., Wadhwa, P. D., Keenan-Devlin, L., & Borders, A. (2018). Antenatal depression, psychotropic medication use, and inflammation among pregnant women. *Archives of women's mental health*, *21*(6), 785–790. <https://doi.org/10.1007/s00737-018-0855-9>
166. Elwood, J., Murray, E., Bell, A., Sinclair, M., Kernohan, W. G., & Stockdale, J. (2019). A systematic review investigating if genetic or epigenetic markers are associated with postnatal depression. *Journal of affective disorders*, *253*, 51–62. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.04.059>
167. Skalkidou, A., Poromaa, I. S., Iliadis, S. I., Huizink, A. C., Hellgren, C., Freyhult, E., & Comasco, E. (2019). Stress-related genetic polymorphisms in association with peripartum depression symptoms and stress hormones: A longitudinal population-based study. *Psychoneuroendocrinology*, *103*, 296–305. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.02.002>
168. Podolsky S. H. (2012). Metchnikoff and the microbiome. *Lancet (London, England)*, *380*(9856), 1810–1811. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)62018-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)62018-2)
169. Dumas M. E. (2011). The microbial-mammalian metabolic axis: beyond simple metabolism. *Cell metabolism*, *13*(5), 489–490. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.04.005>
170. Gordon J. I. (2012). Honor thy gut symbionts redux. *Science (New York, N.Y.)*, *336*(6086), 1251–1253. <https://doi.org/10.1126/science.1224686>

171. Ubeda, C., & Pamer, E. G. (2012). Antibiotics, microbiota, and immune defense. *Trends in immunology*, 33(9), 459–466.  
<https://doi.org/10.1016/j.it.2012.05.003>
172. Koren, O., Goodrich, J. K., Cullender, T. C., Spor, A., Laitinen, K., Bäckhed, H. K., Gonzalez, A., Werner, J. J., Angenent, L. T., Knight, R., Bäckhed, F., Isolauri, E., Salminen, S., & Ley, R. E. (2012). Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*, 150(3), 470–480.  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.07.008>
173. Mor, G., & Cardenas, I. (2010). The immune system in pregnancy: a unique complexity. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989)*, 63(6), 425–433. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x>
174. Newbern, D., & Freemark, M. (2011). Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 18(6), 409–416.  
<https://doi.org/10.1097/MED.0b013e32834c800d>
175. Barbour, L. A., McCurdy, C. E., Hernandez, T. L., Kirwan, J. P., Catalano, P. M., & Friedman, J. E. (2007). Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes care*, 30 Suppl 2, S112–S119. <https://doi.org/10.2337/dc07-s202>
176. Kirwan, J. P., Hauguel-De Mouzon, S., Lepercq, J., Challier, J. C., Huston-Presley, L., Friedman, J. E., Kalhan, S. C., & Catalano, P. M. (2002). TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes*, 51(7), 2207–2213. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.7.2207>
177. DiGiulio, D. B., Callahan, B. J., McMurdie, P. J., Costello, E. K., Lyell, D. J., Robaczewska, A., Sun, C. L., Goltsman, D. S., Wong, R. J., Shaw, G., Stevenson, D. K., Holmes, S. P., & Relman, D. A. (2015). Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(35), 11060–11065. <https://doi.org/10.1073/pnas.1502875112>
178. Vijay-Kumar, M., Aitken, J. D., Carvalho, F. A., Cullender, T. C., Mwangi, S., Srinivasan, S., Sitaraman, S. V., Knight, R., Ley, R. E., & Gewirtz, A. T. (2010). Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science (New York, N.Y.)*, 328(5975), 228–231.  
<https://doi.org/10.1126/science.1179721>
179. Tilg, H., & Moschen, A. R. (2006). Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature reviews. Immunology*, 6(10), 772–783. <https://doi.org/10.1038/nri1937>
180. Cani, P. D., Amar, J., Iglesias, M. A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., Neyrinck, A. M., Fava, F., Tuohy, K. M., Chabo, C., Waget, A., Delmée, E., Cousin, B., Sulpice, T., Chamontin, B., Ferrières, J., Tanti, J. F., Gibson, G. R., Casteilla, L., Delzenne, N. M., ... Burcelin, R. (2007). Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 56(7), 1761–1772.  
<https://doi.org/10.2337/db06-1491>
181. Gregor, M. F., & Hotamisligil, G. S. (2011). Inflammatory mechanisms in obesity. *Annual review of immunology*, 29, 415–445.  
<https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101322>

182. Di Cianni, G., Miccoli, R., Volpe, L., Lencioni, C., & Del Prato, S. (2003). Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 19(4), 259–270. <https://doi.org/10.1002/dmrr.390>
183. Nelson, S. M., Matthews, P., & Poston, L. (2010). Maternal metabolism and obesity: modifiable determinants of pregnancy outcome. *Human reproduction update*, 16(3), 255–275. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp050>
184. Wu, G. D., Chen, J., Hoffmann, C., Bittinger, K., Chen, Y. Y., Keilbaugh, S. A., Bewtra, M., Knights, D., Walters, W. A., Knight, R., Sinha, R., Gilroy, E., Gupta, K., Baldassano, R., Nessel, L., Li, H., Bushman, F. D., & Lewis, J. D. (2011). Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science (New York, N.Y.)*, 334(6052), 105–108. <https://doi.org/10.1126/science.1208344>
185. Spor, A., Koren, O., & Ley, R. (2011). Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. *Nature reviews. Microbiology*, 9(4), 279–290. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2540>
186. Slack, E., Hapfelmeier, S., Stecher, B., Velykoredko, Y., Stoel, M., Lawson, M. A., Geuing, M. B., Beutler, B., Tedder, T. F., Hardt, W. D., Bercik, P., Verdu, E. F., McCoy, K. D., & Macpherson, A. J. (2009). Innate and adaptive immunity cooperate flexibly to maintain host-microbiota mutualism. *Science (New York, N.Y.)*, 325(5940), 617–620. <https://doi.org/10.1126/science.1172747>
187. Soderborg, T. K., Borengasser, S. J., Barbour, L. A., & Friedman, J. E. (2016). Microbial transmission from mothers with obesity or diabetes to infants: an innovative opportunity to interrupt a vicious cycle. *Diabetologia*, 59(5), 895–906. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3880-0>
188. Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2012). Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature reviews. Neuroscience*, 13(10), 701–712. <https://doi.org/10.1038/nrn3346>
189. Peñalver Bernabé, B., Maki, P. M., Dowty, S. M., Salas, M., Cralle, L., Shah, Z., & Gilbert, J. A. (2020). Precision medicine in perinatal depression in light of the human microbiome. *Psychopharmacology*, 237(4), 915–941. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05436-4>
190. Gheorghe, C. E., Martin, J. A., Manriquez, F. V., Dinan, T. G., Cryan, J. F., & Clarke, G. (2019). Focus on the essentials: tryptophan metabolism and the microbiome-gut-brain axis. *Current opinion in pharmacology*, 48, 137–145. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2019.08.004>
191. Zijlmans, M.A.C., Korpela, K., Riksen-Walraven, J.M., de Vos, W.M., de Weerth, C., 2015. Maternal prenatal stress is associated with the infant intestinal microbiota. *Psychoneuroendocrinology* 53. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.01.006>