



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA” BUCUREȘTI**

REZUMAT

TEZĂ DE DOCTORAT

**PREDICȚIA RISCULUI DE PREECLAMPSIE
PRIN SCREENING DE PRIM TRIMESTRU**

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:

Prof. Univ. Dr. RADU VLĂDĂREANU

DOCTORAND

Dr. IOAN-BOGDAN LUCHIAN

BUCUREȘTI

2016

Cuvânt înainte

Această lucrare se datorează sprijinului și bunăvoinței multor persoane. Astfel la finalul acestei frumoase experiențe doresc să-mi îndrept cele mai frumoase gânduri și nu în ultimul rând recunoștința tuturor celor care mi-au fost alături.

Aș începe prin a-i mulțumi în mod special coordonatorului meu, Prof. Dr. Radu Vlădăreanu, fără de al cărui sprijin și ajutor această teză nu ar fi existat.

Le mulțumesc în mod deosebit doamnelor Conf. Dr. Cristina Neagu și Dr. Manuela Neagu care mi-au oferit suport și încredere încă de la începutul ideii de a deveni student doctorand.

De asemenea, îi port recunoștință doamnei Dr. Andreea Velișcu, care m-a ajutat de la început în realizarea proiectului de cercetare și în strângerea datelor necesare.

Mulțumiri speciale mamei mele, Dr. Lenuța Luchian care m-a susținut și s-a implicat direct, ajutându-mă să strâng informațiile necesare și tatălui meu pentru susținerea de la bun început.

Îi port recunoștință domnului Prof. Dr. Bogdan Marinescu pentru sprijinul acordat pe parcursul dezvoltării mele profesionale.

Nu în ultimul rând, doresc să mulțumesc tuturor colegilor doctori și nu numai, cu care am colaborat și care mi-au fost alături în acești ani.

În final, îmi împărtășesc toată dragostea părinților mei, surorii mele și soției mele care m-au susținut și încurajat pe întreaga mea perioadă de studiu.

Bogdan Luchian

București, 2016

Cuprinsul Tezei de Doctorat

PARTE GENERALĂ.....	4
Introducere.....	5
Definiția preeclampsiei.....	5
Istoricul preeclampsiei	6
Epidemiologie	7
Factori de risc.....	8
Clasificarea preeclampsiei.....	13
Determinarea valorii tensionale.....	14
Fiziopatologia preeclampsiei.....	15
Prevenția și predicția preeclampsiei	19
Factori pro și antiangiogenici	22
Consecințele preeclampsiei	27
Screeningul preeclampsiei în prezent.....	28
PARTEA SPECIALĂ	29
Proiectul de cercetare	30
Obiectivul studiului.....	32
Metode de studiu	33
Studiu I.....	33
Material și metodă.....	33
Rezultate.....	37
Discuții	58
Prezentare de caz	61
Studiu II	63
Material și metodă.....	63
Rezultate.....	64
Discuții	70
Studiu III.....	72
Material și metodă.....	72
Rezultate.....	73
Discuții	76
Originalitatea și contribuția inovatoare a tezei de doctorat.....	77
Perspective în viitor	78
Discuții generale	79
CONCLUZII.....	82
BIBLIOGRAFIE	84
LISTĂ ABREVIERI	94
ANEXE	95
LUCRĂRI ELABORATE, PUBLICATE ÎN LEGĂTURĂ CU	
SUBIECTUL TEZEI DE DOCTORAT	101

Introducere

Preeclampsia reprezintă o importantă cauză de morbiditate și mortalitate materno-fetală. Datorită etiologiei încă incomplet elucidate, multiple studii au fost și sunt derulate cu scopul de a identifica un test de screening și un tratament specific. Prin impactul negativ asupra sănătății materno-fetale și datorită cunoștințelor insuficiente acesta prezintă un interes științific crescut. De asemenea se cercetează cu un deosebit interes și posibilele fenomene etiopatogenice implicate.

Definiția preeclampsiei

Preeclampsia (PE) este un sindrom ce prezintă o paletă largă de manifestări clinice secundare unei patologii complexe. Această afecțiune este specifică sarcinii.

Definiția comun acceptată este cea a societății americane de obstetrică și ginecologie.

Conform acesteia preeclampsia este definită drept hipertensiune arterială nou apărută după 20 de săptămâni de sarcină ($>140/90$ mmHg) asociată cu proteinurie ($> +1$; 300 mg proteine în urina colectată/24 ore). În prezent diagnosticul de preeclampsie poate fi susținut și în lipsa proteinuriei, dacă se asociază hipertensiunii una dintre următoarele din tabelul 1.

Tabel 1

Insuficiență renală	Raport creatinina serică/plasmatică $> 0,09$ mmol/L sau oligurie
Afectare hepatică	Valori crescute transaminaze; epigastralgie; dureri hipocondru drept
Afectare neurologică	Convulsii (eclampsie); cefalee severă; tulburări vedere (scotoame)
Afectare hematologică	Trombocitopenie; CID; Hemoliză
Restricție de creștere intrauterină	

Dacă primele încercări terapeutice au fost descrise încă de pe vremea lui Hippocrate, principalul obiectiv în anii 1900 a fost prevenția și tratarea crizelor convulsive. În prezent clasificarea afecțiunilor hipertensive în sarcină cuprinde hipertensiunea gestațională, preeclampsia, eclampsia, preeclampsia asociată hipertensiunii cronice, sindromul HELLP.

Incidența preeclampsiei variază la nivel global, conform OMS aceasta se situează între 2-8%. Valoarea mai ridicată este raportată în țările în curs de dezvoltare. O rată de morbiditate și mortalitate materno-fetală crescută se întâlnește în țările slab dezvoltate sau în curs de dezvoltare. Această afecțiune reprezintă la nivel mondial a treia cauză de morbiditate și mortalitate maternă. Prin rata crescută de complicații preeclampsia prezintă un prognostic sever în sarcină.

Rata nou-născuților prematuri secundară preeclampsiei este estimată în SUA la 15%.

De asemenea se pare că atât mamele, cât și feții proveniți din sarcini complicate cu preeclampsie prezintă riscuri și ulterior, mai ales din punct de vedere al afecțiunilor cardiovasculare, respiratorii și cerebrale. În prezent, cercetarea s-a axat pe identificarea unui test de screening eficient care să poată fi aplicat și integrat în primul trimestru de sarcină. Scopul acestuia este de a identifica cu o acuratețe cât mai bună pacientele cu risc de preeclampsie ulterior în sarcină.

Contribuția personală

Proiectul de cercetare

Prevenția în sănătate reprezintă una dintre principalele scopuri ale medicinei secolului XXI, fiind implicate numeroase resurse în cercetarea clinică și fundamentală.

În ultimii ani se încearcă identificarea precoce, încă din primul trimestru de sarcină a cauzelor care pot afecta progresia normală a acesteia. Inițial investigațiile de prim trimestru s-au rezumat la analize uzuale, ecografie de confirmare și screening pentru afecțiuni genetice, în principal pentru sindromul Down. La ora actuală se acordă o atenție deosebită identificării precoce și a altor afecțiuni precum preeclampsia, diabetul gestațional, restricția de creștere intrauterină și nașterea prematură.

Aceste tendințe încearcă să eficientizeze urmărirea gravidei și să conducă la un prognostic cât mai bun la finalul celor 9 luni de sarcină.

Identificarea unor elemente de screening pentru afecțiunile hipertensive asociate sarcinii, în special preeclampsiei, reprezintă o provocare în cercetarea medicală.

Au fost derulate numeroase studii în acest sens, care au examinat numeroși markeri cu scopul de a identifica un test de screening eficient.

Preeclampsia nu este o boală, ci este o afecțiune complexă, cu o etiologie incomplet elucidată, dar care prezintă un impact important în sarcină. La baza acesteia nu stă un singur factor etiologic, ci o multitudine - factori genetici, imunologici, inflamatori, socio-demografici și medicali.

Screeningul preeclampsiei este necesar din primul trimestru de sarcină, astfel încât atât medicul, cât și gravida să fie informați, iar pe cât posibil să se intervină preventiv.

Scopul acestui studiu este să identifice și să verifice un model de screening bazat pe elemente clinice (factori de risc), elemente biochimice (markeri biochimici) și elemente ecografice (indici velocimetrici) la pacientele gravide.

Un test ideal necesită o sensibilitate și specificitate înaltă, alături de o rată cât mai redusă de rezultate fals-pozitive. Acesta trebuie să fie ușor reproductibil, accesibil și să prezinte o acceptabilitate crescută atât din partea pacientelor, cât și din partea medicilor.

Conform normelor în vigoare un test de screening trebuie să aibă o sensibilitate peste 70% și o rată de rezultate fals-pozitive sub 5% pentru a putea fi validat.

Obiectivele de studiu

- I) Având în vedere ultimele cercetări efectuate și date publicate referitor la screening-ul preeclampsiei în trimestrul I de sarcină, am elaborat un studiu care să verifice utilizarea combinată a valorilor Doppler înregistrate la nivelul arterelor uterine, a markerilor biochimici efectuați în cazul screening-ului pentru sindromul Down și a informațiilor obținute prin anamneză.
- II) Investigarea importanței acestui test de screening din punctul de vedere al pacientelor pe baza unui chestionar
- III) Investigarea ipotezei implicării infecției cu *Chlamydia trachomatis* în apariția preeclampsiei în trimestrul III de sarcină.

Metode de studiu

Studiul I

Scopul principal al tezei a fost reprezentat de cercetarea markerilor biochimici și ecografici utilizați în primul trimestru, alături de datele anamnestice, în identificarea precoce a pacientelor cu risc de preeclampsie în sarcină.

Aceștia au fost evaluați atât individual, cât și în asociere.

Material și metode

Plecând de la datele publicate în literatura de specialitate s-a realizat un studiu prospectiv ce a investigat predicția preeclampsiei utilizând următorii markeri de prim trimestru (indici de pulsilitate artere uterine, PAPP-A, β -hCG, TAM, acid uric)

Studiul s-a desfășurat pe o perioadă de 32 luni din octombrie 2013 până în aprilie 2016 și au fost incluse în studiu 300 paciente ce s-au adresat unităților medicale următoare: Spital Clinic de Obstetrică și Ginecologie „Prof. Dr. Panait Sîrbu”, Cabinete medicale Dr. Luchian și Spitalul de Obstetrică și Ginecologie Ploiești și a fost efectuat respectând normele în vigoare.

Tuturor pacientelor li s-a explicat importanța studiului, iar informațiile au fost enunțate pe înțelesul acestora. Toate pacientele au completat consimțăminte pentru investigațiile desfășurate în cursul studiului.

Criteriile de includere în studiu au fost: paciente gravide cu vârsta gestațională cuprinsă între 11-13,6 săptămâni de sarcină care se prezintă pentru screening-ul de prim trimestru.

Criteriile de excludere: gravide care nu au efectuat screening-ul de prim trimestru, sarcini oprite în evoluție până în 24 săptămâni de gestație sau paciente pentru care nu s-au putut obține informații despre parcursul și terminarea sarcinii.

În final, în studiu au rămas 260 de paciente. Restul pacientelor au fost eliminate din studiu pe baza criteriilor de excludere sau datorită pierderii contactului cu acestea și lipsa obținerii informațiilor despre evoluția și finalizarea sarcinii.

În cazul tuturor pacientelor incluse în studiu s-a efectuat anamneza completă, s-a înregistrat tensiunea arterială, valoarea PAPP-A, a beta-hCG, valoarea acidului uric și valorile fluxurilor pe arterele uterine.

Doppler-ul pe arterele uterine a fost executat cu asistența sau de către medici cu competență în ecografie.

Tehnica predominant utilizată a fost cea a ecografiei abdominale și s-a utilizat Doppler-ul color pentru identificarea arterelor uterine.

S-a calculat apoi valoarea tensiunii arteriale medii (TAM). Calcularea acesteia a fost efectuată utilizând valorile tensiunii arteriale sistolice (TAS) și pe cele ale tensiunii arteriale diastolice (TAD) în formula:

$$\text{TAM: } (TAS + 2 \times TAD) / 3$$

Datele evoluției sarcinii au fost colectate din foile de observație și condicile din unitățile medicale. La final pacientele au fost împărțite în două grupuri, un grup care a dezvoltat preeclampsie în cursul sarcinii și un alt grup fără preeclampsie, grup control.

Markeri biochimici – au fost înregistrate valorile PAPP-A, beta-hCG și acidului uric. Pentru PAPP-A și beta-hCG s-a luat în calcul valoarea MoM (multiplu de mediană)

Toate datele au fost colectate în perioada de 11 – 13,6 săptămâni de sarcină, datarea corectă a sarcinii fiind efectuată pe baza măsurării valorii CRL și nu după ultima menstruație, deși a fost notată și aceasta.

De asemenea pentru toate pacientele introduse în studiu a fost înregistrată și modalitatea de naștere, spontan versus cezariană. Acest aspect fiind important pentru comparația grupului cu preeclampsie, cu cel control.

Analiza datelor a fost realizată utilizându-se programul SPSS® versiunea 19.

Rezultate

Analiza statistică descriptivă

În ceea ce privește variabilele referitoare la caracteristicile fizice ale pacienților din lotul de studiu, rezultatele analizei descriptive sunt rezumate în tabelul 2:

Tabel 2

		Statistics			
N	Valid	Vârsta	Greutate	Înălțime	IMC
	Missing				
		260	260	260	260
		0	0	0	0
Mean		28,5977	58,6404	165,2115	0,3549
Std. Error of Mean		0,31502	0,48850	0,28395	0,00284
Median		29,0000	58,0000	165,0000	0,3497
Mode		29,00	59,00	167,00	0,33
Std. Deviation		5,07948	7,87686	4,57852	0,04586
Variance		25,801	62,045	20,963	0,002
Minimum		18,00	40,00	149,00	0,25
Maximum		42,00	98,00	181,00	0,58

Vârsta medie în lotul studiat este de 28 de ani, valorile fiind cuprinse 18 și 42 de ani. Greutatea medie este de 58,6 kg, cu un minim de 40 și un maxim de 98 kg. Înălțimea medie este de 165 cm, iar valoarea IMC este cuprinsă între 25 și 58, cu o medie de 35,49.

Tabel 3. a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

		Statistics				
N	Valid	PAAP-A	b-HCG	IP mediu	Ac uric	TAM
	Missing					
		260	260	260	260	260
		0	0	0	0	0
Mean		1,9813	1,4441	1,1561	3,5250	84,9273
Std. Error of Mean		0,33733	0,31295	0,03050	0,31067	0,32282
Median		1,6350	1,0200	1,2000	3,3000	84,0000
Mode		1,22	0,87	0,00	3,40	82,80 ^a
Std. Deviation		5,43926	5,04611	0,49187	5,00942	5,20525
Variance		29,586	25,463	0,242	25,094	27,095
Minimum		0,57	0,00	0,00	0,00	70,80
Maximum		89,00	82,00	2,81	83,00	105,00

În tabelul 3, se pot observa valorile medii ale variabilelor ce descriu constante biologice incluse în studiu:

- PAAP-A (1,9813),
- beta-HCG (1,444),
- IP mediu (1,156),
- acid uric (3,525) și
- TAM (84,9).

În ceea ce privește variabilele categoriale, rezultatele analizei statistice descriptive arată astfel:

1. Pentru modul de obținere a sarcinii, în majoritatea cazurilor (85,8%), avem de a face cu o sarcină spontană (1), în 5,8% din cazuri s-a apelat la FIV (2), iar în 4,2% din cazuri la IA (3).
2. Din totalul pacientelor incluse în studiu (260), 38 erau fumătoare (1), ceea ce reprezintă un procent de 14,6%, în vreme ce restul de 85,4% erau nefumătoare
3. Nașterea prin operație cezariană (1) a fost înregistrată la 106 paciente, reprezentând 40,8% din totalul cazurilor incluse în studiu. Restul pacientelor au născut spontan
4. Din cele 260 de paciente incluse în studiu, 16 (6,2%) au prezentat preeclampsie (1), în vreme ce restul de 244 paciente (93,8%) nu au prezentat preeclampsie

În ceea ce privește variabilele descriptive, s-a observat că preeclampsia se corelează semnificativ statistic cu greutatea și cu IMC. Dintre cele două, corelația cu IMC este mai puternică.

Preeclampsia se corelează semnificativ statistic cu valorile PAAP-A, IP mediu, cât și cu cele de la nivelul arterelor uterine bilateral. De asemenea se corelează statistic și cu valoarea tensiunii arteriale medii.

În schimb, valorile beta HCG și acidului uric nu se corelează semnificativ statistic cu prezența preeclampsiei.

Preeclampsia se corelează atât cu modul de obținere a sarcinii cât și cu modul de naștere, corelația fiind mai puternică în cazul modului de obținere a sarcinii.

În cazul FIV și IA, riscul de preeclampsie este mai ridicat, ca și în cazul nașterii prin cezariană.

În schimb, fumatul nu este asociat semnificativ statistic cu prezența preeclampsiei

În cea de-a treia parte a analizei statistice, am folosit analiza discriminativă. Într-o primă etapă, am inclus 7 variabile independente, respectiv modul de obținere a sarcinii, modalitatea de naștere, IP mediu, beta HCG, PAAP-A, tensiunea arterială medie și indicele de masă corporală. Variabila dependentă este preeclampsia.

Tabel 4.

Tests of Equality of Group Means

	Wilks' Lambda	F	df1	df2	Sig.
modobtsarc	0,944	14,614	1	247	0,000
PAPPA	0,778	70,616	1	247	0,000
TAM	0,885	32,150	1	247	0,000
IMC	0,965	8,880	1	247	0,003
IPmediu	0,925	20,087	1	247	0,000

În tabelul ANOVA se poate observa că cea mai mică valoare a Wilks' Lambda este pentru IMC, urmată de IP mediu, modobtsarc, TAM și PAAP-A, aceasta fiind și ordinea importanței

variabilelor respective pentru funcția discriminativă. Testul F arată că aceste valori sunt semnificative statistic pentru toate variabilele. Rezultatele se corelează cu testul de corelație Pearson.

Coefficienții nestandardizați din tabelul 5 ne permit să scriem funcția discriminantă.

Tabel 5
Canonical Discriminant Function Coefficients

	Function
	1
modobtsarc	0,756
PAAPA	-1,816
TAM	0,082
IMC	3,507
Ipmediu	0,733
(Constant)	-6,931

Unstandardized coefficients

Funcția discriminativă obținută și utilizată pentru identificarea pacienților la risc:

$$P = -6,931 + 0,756 \times \text{modobtsarc} + 3,507 \times \text{IMC} + 0,733 \times \text{IPmediu} + 0,082 \times \text{TAM} - 1,816 \times \text{PAAPA}$$

Tabel 6.
Functions at Group Centroids

Preeclampsie	Function
	1
0,00	-0,179
1,00	3,247

Unstandardized canonical discriminant functions evaluated at group means.

Valoarea centroizilor este pentru prezența preeclampsiei 3,247, iar pentru grupul fără preeclampsie este de -0,179. O valoare cât mai apropiată de aceste valori include pacienta într-unul dintre cele două grupuri.

Ultimul tabel validează capacitatea funcției de a discrimina pacientele incluse în studiu și de a le așeza corect în cele două grupuri.

Specificitatea acestei funcții este de 84,6%, în vreme ce sensibilitatea este de 98,3%.

În total, au fost clasificate corect cu ajutorul funcției discriminative, 97,6% din cazuri. Valoarea predictivă pozitivă este de 99,14%, iar valoarea predictivă negativă este 73,33%.

Tabel 7.**Classification Results^{b,c}**

		Preeclampsie	Predicted Group Membership		Total
			0,00	1,00	
Original	Count	0,00	234	2	236
		1,00	2	11	13
	%	0,00	99,2	0,8	100,0
		1,00	15,4	84,6	100,0
Cross-validated ^a	Count	0,00	232	4	236
		1,00	2	11	13
	%	0,00	98,3	1,7	100,0
		1,00	15,4	84,6	100,0

a. Cross validation is done only for those cases in the analysis. In cross validation, each case is classified by the functions derived from all cases other than that case.

b. 98,4% of original grouped cases correctly classified.

c. 97,6% of cross-validated grouped cases correctly classified.

Dacă realizăm aceeași analiză discriminantă, dar în varianta Stepwise, din cele 5 variabile independente introduse, 4 au fost utilizate în analiză, iar IMC a fost exclus.

Tabel 8.**Variables Entered/Removed^{a,b,c,d}**

Step	Entered	Wilks' Lambda							
		Statistic	df1	df2	df3	Exact F			
						Statistic	df1	df2	Sig.
1	PAPPA	0,778	1	1	247,000	70,616	1	247,000	0,000
2	TAM	0,700	2	1	247,000	52,729	2	246,000	0,000
3	Modobtsarc	0,665	3	1	247,000	41,177	3	245,000	0,000
4	IPmediu	0,636	4	1	247,000	34,983	4	244,000	0,000

At each step, the variable that minimizes the overall Wilks' Lambda is entered.

a. Maximum number of steps is 10.

b. Minimum partial F to enter is 3.84.

c. Maximum partial F to remove is 2.71.

d. F level, tolerance, or VIN insufficient for further computation.

Table 9.**Wilks' Lambda**

Step	Number of Variables	Lambda	df1	df2	df3	Exact F			
						Statistic	df1	df2	Sig.
1	1	0,778	1	1	247	70,616	1	247,000	0,000
2	2	0,700	2	1	247	52,729	2	246,000	0,000
3	3	0,665	3	1	247	41,177	3	245,000	0,000
4	4	0,636	4	1	247	34,983	4	244,000	0,000

Se poate observa că funcția discriminantă este semnificativă statistic pentru oricare din cele 4 variante (cu una, două, trei sau toate cele 4 variabile incluse).

Ordinea variabilelor incluse în analiza este următoarea:

Tabel 10.

Variables in the Analysis

Step		Tolerance	F to Remove	Wilks' Lambda
1	PAAPA	1,000	70,616	
2	PAAPA	0,999	64,981	0,885
	TAM	0,999	27,318	0,778
3	PAAPA	0,997	63,925	0,838
	TAM	0,999	26,585	0,737
	modobtsarc	0,998	12,949	0,700
4	PAAPA	0,992	64,823	0,804
	TAM	0,973	19,004	0,685
	modobtsarc	0,997	11,746	0,666
	IPmediu	0,969	11,240	0,665

Se observă că dintre toate cele 4 variabile, cea mai mare valoare a Wilks' Lambda este la PAAP-A.

Coefficienții de discriminare pentru noua funcție sunt prezentați în Tabelul 11:

Tabel 11.

Canonical Discriminant Function Coefficients

	Function
	1
modobtsarc	0,786
PAAPA	-1,797
TAM	,094
IPmediu	0,744
(Constant)	-6,787

Unstandardized coefficients

Iar ecuația arată astfel:

$$P = -6,787 + 0,786 \times \text{modobtsarc} - 1,797 \times \text{PAAPA} + 0,094 \times \text{TAM} + 0,744 \times \text{IPmediu}$$

Valoarea centrozilor diferă ușor de cei obținuți în analiza precedentă:

Tabel 12.

Functions at Group Centroids

Preeclampsie	Function
	1
0,00	-0,177
1,00	3,214

Discuții

Preeclampsia este o veritabilă problemă de sănătate în sarcină. Impactul asupra sănătății materno-fetale este de o înaltă gravitate. Un model de screening nu există la nivel național.

Deși aceasta nu reprezintă o indicație pentru cezariană în lotul studiat majoritatea pacientelor cu preeclampsie au născut prin operație cezariană. Conform ghidurilor de specialitate în cazul pacientelor cu preeclampsie se recomandă declanșarea nașterii/ inducerea travaliului dacă nu există contraindicații.

Acest fapt, întâlnit în lotul studiat, se datorează diagnosticului tardiv, atunci când semnele și simptomele atrag atenția asupra acestei complicații. Deoarece de cele mai multe ori preeclampsia precipită lucrurile și monitorizarea unei astfel de gravide este dificilă se ajunge în cele mai multe cazuri la intervenție chirurgicală de urgență. Intervenția se impune pentru a reduce cât mai mult cu putință consecințele acestei afecțiuni.

Analiza datelor în ceea ce privește statutul de fumător și modul în care acesta relaționează cu preeclampsia, rezultatele obținute se suprapun peste cele din literatura de specialitate, date care subliniază efectul protector. Bineînțeles că acest fapt nu contestă și nici nu reduce impactul negativ al tutunului asupra sănătății.

Conform analizei statistice a rezultat că sarcina obținută prin FIV sau prin tehnici de inseminare se asociază cu risc crescut de apariție al preeclampsiei comparativ cu sarcina spontană; fapt ce se corelează cu informațiile prezente în literatură. Este cunoscut că un posibil mecanism patogenic ar fi reprezentat de expunerea redusă la spermă. Astfel tehnicile de reproducere umană asistată reprezintă un factor de risc.

Un lucru de subliniat și foarte util pentru practica medicală subliniază importanța înregistrării valorii tensiunii arteriale medii, care asociat cu anamneza poate orienta medicul de familie, medicul ginecolog în vederea obținerii scor de risc pentru apariția preeclampsiei. Obținerea valorii tensiunii arteriale medii nu este dificilă, dar necesită obligativitatea monitorizării tensiunii arteriale. În momentul actual disponibilitatea aparatelor automate face ca acest lucru de bază să fie ușor de realizat.

Un alt parametru important este indicele de masă corporală. Este ușor de obținut după cântărirea și măsurarea pacientei și ar trebui conținut de orice fișă medicală a unui pacient, dar mai ales în cazul unei gravide. Acestea reprezintă date ce trebuie colectate cu ocazia primului consult medical în sarcină. Studiul a demonstrat relația dintre acesta și riscul apariției preeclampsiei.

În ceea ce privește acidul uric, monitorizarea acestuia în primul trimestru și corelarea cu preeclampsia nu pare să fie utilă. Rezultatul obținut se corelează cu date din literatura de specialitate. Nu există un consens privind valoarea acidului uric în primul trimestru de sarcină și riscul de preeclampsie în trimestrul III.

Analiza statistică cu privire la parametrul β -hCG privind asocierea valorii acestuia cu apariția preeclampsiei nu a găsit-o semnificație statistică. Datele obținute sunt susținute și de studiile publicate în literatura de specialitate, acesta nefiind un marker valoros.

În ceea ce privește PAAP-A acesta prezintă o sensibilitate bună în predicția preeclampsiei și poate fi utilizat cu succes în calculul unui scor de risc. Acesta este implicat în sarcină la creșterea placentară și fetală. Valorile reduse se corelează cu apariția preeclampsiei. Studii ample au arătat utilitatea acestuia în utilizarea combinată cu alți markeri.

Chiar dacă evaluarea indicilor de pulsilitate pe arterele uterine nu intră în evaluarea ecografică obligatorie de prim trimestru (screening ecografic trimestru I), determinarea acestora este necesară pentru identificarea pacientelor cu risc de preeclampsie. Datele obținute în studiul efectuat demonstrează importanța evaluării ecografice Doppler în trimestru I.

Analiza combinată a acestor markeri poate identifica pacientele cu risc cu o specificitate de 84,6%, în vreme ce sensibilitatea este de 98,3%, rezultate obținute în studiul efectuat.

Studiu II

Investigarea importanței acestui test de screening din punctul de vedere al pacientelor pe baza unui chestionar

Orice metodă de screening indiferent de cât de invazivă sau non-invazivă este ar trebui investigată și din punctul de vedere al acceptabilității populației țintă și al cunoștințelor existente.

Un test de predicție nu poate fi perfect și nu poate avea o acuratețe de 100%, astfel că rezultatele fals pozitive/negative prezintă la rândul lor efecte, dar nedorite.

Material și metode

În acest scop s-a realizat un studiu prospectiv observațional pe baza unui chestionar. Acesta a fost realizat utilizându-se programul gratuit Google Forms. Au fost create 14 întrebări care s-au referit la mediul de proveniență, ultimele studii terminate, modul de monitorizare al tensiunii arteriale acasă și în sarcină, la importanța acestei investigații.

O întrebare a investigat impactul screeningului preeclampsiei asupra stării psihologice a gravidei. Întrebările au fost concepute cât mai concis și s-a utilizat un limbaj simplu, iar în cea mai mare parte răspunsurile au fost de tipul Da sau Nu. Pentru a răspunde trebuia doar să se bifeze una dintre opțiuni.

Formularele au fost distribuite prin mediul online la paciente gravide și lăuze. S-a încercat distribuirea cât mai largă utilizându-se accesul la rețelele de socializare. Formularul se completa anonim, pentru a se obține o rată de răspuns cât mai mare. Persoanele care completau formularul puteau opta pentru primirea la final a rezultatelor studiului. S-a ales această modalitate deoarece în momentul actual internetul este un mijloc din ce în ce mai răspândit în societate și pentru a crește confortul și acceptabilitatea persoanelor chestionate.

Analiza datelor completate urma să sublinieze importanța monitorizării tensiunii în sarcină, a necesității screeningului pentru preeclampsie și totodată conduita medicului și a pacientelor referitor la această patologie.

Un model al chestionarului a fost atașat lucrării de față.

Toate datele obținute au fost importate în programul Microsoft Office –Excel™ și prelucrate.

Rezultatele au fost expuse sub formă de grafice pentru o reliefare cât mai bună a informațiilor obținute.

Rezultate

Un total de 151 de chestionare au fost completate și analizate.

Distribuția pe grupe de vârstă și nivelul educațional este sugestivă pentru modul de distribuire și administrare a chestionarului. Majoritatea respondenților au studii liceale și universitare.

Deși un procent important consideră utilă și necesară determinarea tensiunii arteriale, doar o treime au tensiometru acasă, dar mai mult de jumătate își determină valoarea tensiunii arteriale doar cu ocazia consultației medicale.

Aproximativ doua treimi dintre persoanele chestionate au relatat că medicul a monitorizat tensiunea arterială cu ocazie fiecărui consult medical, dar un lucru alarmant este reprezentat de faptul că în 10% dintre cazuri acest lucru nu s-a efectuat pe parcursul sarcinii

În cazul informării pacientei în legătură cu riscul apariției afecțiunilor hipertensive în sarcină datele arată că 40% nu au primit astfel de informații. Acest fapt atrage atenția asupra necesității îmbunătățirii modului de monitorizare al gravidei. Datele contrastează cu procentul foarte mare al pacientelor care ar dori să fie informate despre riscul apariției acestei afecțiuni. Conform datelor din literatură informarea pacientei poate crea și neajunsuri.

Deși puține studii au fost efectuate în legătură cu riscul emoțional legat de predicția preeclampsiei și de etica unor astfel de teste de screening este foarte importantă consilierea eficientă și atentă a pacientei. Un procent semnificativ (64%) dintre respondente afirmă că ar fi influențate dacă ar afla despre un asemenea risc.

Din datele prezentate reiese necesitatea implementării unui screening pentru afecțiunile hipertensive în sarcină și se observă procentul mare de paciente (25%) ce au avut probleme hipertensive. Dintre paciente peste 10% au afirmat că au urmat tratament antihipertensiv pe parcursul sarcinii. Chiar dacă întrebările au avut un caracter general se observă incidența crescută a complicațiilor legate de tensiunea arterială pe parcursul sarcinii.

Discuții

În urma studiului se observă necesitatea integrării predicției preeclampsiei în practica curentă, monitorizarea atentă a gravidei și informarea corectă a acesteia.

Pentru a reduce impactul negativ în cazul pacientelor cu risc consilierea trebuie efectuată cu atenție, iar pacienta trebuie să cunoască opțiunile, dar mai ales consecințele afecțiunilor hipertensive. Impactul preeclampsiei asupra mamei, dar și a produsului de concepție trebuie avut în vedere și expus pacientei. Trebuie comparat acest aspect cu screeningul pentru afecțiuni genetice (ex. sindromul Down).

Conform studiului efectuat de Harris și colaboratorii impactul unui test de screening care vizează o afecțiune ce implică fătul este mai puternic decât cea care se adresează mamei. Posibil că acest fapt se datorează acceptării mai ușor a unui rău ce te privește personal, decât al propriului copil. (ex. preeclampsie versus trisomia 21) Trebuie să primeze efectele benefice pentru ca așa posibilele efecte adverse să fie acceptate.

Din totalul persoanelor chestionate, 80% au vârsta cuprinsă între 25 și 35 de ani.

85% dintre pacientele intervievate consideră importantă monitorizarea tensiunii arteriale, dar doar aproximativ o treime dispun de tensiometru acasă. Peste jumătate dintre respondenti (56%) își monitorizează tensiunea arterială doar cu ocazia consultului medical.

9% dintre acestea afirmă că nu și-au monitorizat tensiunea pe parcursul sarcinii, nici măcar la consultul medical.

Aceste date susțin necesitatea informării și educării pacientei mai ales cu ocazia sarcinii.

60% afirmă că au fost informate despre riscul apariției preeclampsiei în sarcină și aproape 90% dintre respondente doresc să fie informate despre acest risc.

Conform datelor din literatură informarea pacientei poate crea și neajunsuri.

Deși puține studii au fost efectuate în legătură cu riscul emoțional legat de predicția preeclampsiei și de etica unor astfel de teste de screening este foarte importantă consilierea eficientă și atentă a pacientei. În cadrul studiului un procent semnificativ dintre respondente (64%) afirmă că ar fi influențate emoțional dacă ar afla despre un asemenea risc.

25% afirmă că s-au confruntat cu probleme legate de tensiunea arterială în sarcină, iar 15% au primit tratament antihipertensiv.

Implementarea unui screening în primul trimestru de sarcină pentru preeclampsie ar putea fi combătută de rezultatele fals-negative. Dacă ar fi să comparăm cu screeningul pentru aneuploidii, unde un test fals-negativ s-ar traduce prin nașterea unui copil cu sindrom genetic; în cazul preeclampsiei afecțiunea ar fi identificată pe parcursul sarcinii. În cazul unui rezultat fals-pozitiv acțiunea terapeutică preventivă prezintă un impact minor în ceea ce privește mama și sarcina (administrarea de aspirină), pe când în cazul aneuploidiilor ar conduce la investigații invazive necesare.

Astfel integrarea alături de screeningul pentru sindromul Down și a preeclampsiei este fezabilă și nu se traduce obligatoriu prin creșterea complexității.

Studiu III

Studierea corelației infecție *Chlamydia* - preeclampsie

Al treilea obiectiv de studiu a fost să se cerceteze dacă există o asocieră între infecția cu *Chlamydia trachomatis* și apariția preeclampsiei. Această idee a plecat de la datele publicate de câteva studii din literatură, care au analizat această corelație, dar fără a se ajunge la un consens.

De ce *Chlamydia trachomatis*?

Deoarece reprezintă cea mai frecventă infecție transmisă pe cale sexuală, deși mai mulți agenți infecțioși au fost analizați de-a lungul timpului în legătură cu predicția riscului de preeclampsie.

În protocolul extins de urmărire al sarcinii, sau în cazul pacientelor cu probleme legate de fertilitate ori cu avorturi spontane se recomandă efectuarea culturilor din col pentru *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* și *Chlamydia trachomatis*.

Chlamydia poate fi identificată printr-o paletă bogată de teste, cele mai frecvent utilizate fiind: culturile și determinarea antigenului. Alte metode sunt reprezentate de: citologie, detectarea directă a anticorpilor prin fluorescență, serologie, tehnici de amplificare a acizilor nucleici. Screening-ul pentru *Chlamydia trachomatis* pare fezabil în sarcină acolo unde incidența afecțiunii este crescută, adică în grupurile la risc.

Material și metode

Studiul a fost de tip retrospectiv. Acesta a inclus toate gravidele care au născut în cadrul SCOG „, Prof. Dr. Panait Sîrbu în anul 2013 și care au fost testate pentru *Chlamydia trachomatis*. Au fost înregistrate atât pacientele cu rezultate pozitive, cât și cele negative.

Toate datele au fost obținute din foile de observație.

Cel de-al doilea parametru urmărit a fost apariția preeclampsiei.

Preeclampsia a fost definită drept hipertensiune arterială (TA sistolică peste 140 mmHg și TA diastolică peste 90 mmHg) apărută după 20 săptămâni de sarcină asociată cu proteinurie (peste 300 mg/dl) conform definiției societății internaționale pentru studiul afecțiunilor hipertensive în sarcină.

Pacientele au fost împărțite în două loturi, cele cu infecție cu *Chlamydia* și cele fără infecție. Pentru fiecare lot s-a analizat numărul de cazuri de preeclampsie. De asemenea s-au notat și datele referitoare la vârstă, greutate, înălțime, status fumător/nefumător. Toate datele au fost introduse în programul Excel pentru a fi apoi analizate din punct de vedere statistic.

Rezultate

78 gravide cu infecție cu *Chlamydia trachomatis* și 180 fără infecție. Vârsta medie a pacientelor a fost de 27,95 ani.

Din pacientele investigate 9 gravide pozitive pentru *Chlamydia* au dezvoltat preeclampsie, iar în cazul celor negative au fost înregistrate 12 cazuri. În tabelul 13 sunt sintetizate datele cele mai relevante ale lotului studiat.

Analiza statistică nu a găsit nicio asociere directă între pacientele pozitive pentru *Chlamydia* și preeclampsie cu o singură excepție. Aceasta a fost reprezentată de pacientele cu vârsta cuprinsă între 30 și 35 de ani, utilizând Pearson Chi-squared test.

Asocierea rezultat test *Chlamydia* - preeclampsie, vârsta sub 35 de ani utilizând Pearson's Chi-squared test cu Yates' continuity correction. Data: CHLAM[VARSTA <= 35] și PREECL[VARSTA <= 35] X-squared = 4.6484, df = 1, p-value = 0.03108. Valoarea p obținută se înscrie sub valoarea 0,05 ceea ce arată asociere semnificativ statistică.

Tabel 13.

	Total paciente (n=258)	Chlamydia pozitive (n=78)
Vârsta medie (ani)	27.95	26,85
Status fumător	44	14
Cazuri preeclampsie	21	9

Pentru restul cazurilor nu s-a obținut nicio asociere semnificativ statistică.

Statistici sumare pentru toate datele:

Tabel 14.

ID	VÂRSTA	APF	CHLAM	MODN	PREECL
MP : 11	Min. :18.00	IGIP :101	NEG:180	CEZ: 89	DA: 21
CS : 8	1st Qu.:24.00	IIGIP : 84	POZ: 78	SP :169	NU:237
AN : 7	Median :27.00	IIGIIP : 28			
AM : 6	Mean :27.95	IIIGIP : 14			
AP : 6	3rd Qu.:31.00	IIIGIIP: 12			
(Other):219	Max. :40.00	VGIP : 4			
NA's : 1		(Other): 15			

Tabel 15.

G	H	FUM
Min. : 47.00	Min. :153.0	DA: 44
1st Qu.: 56.00	1st Qu.:162.0	NU:214
Median : 60.00	Median :165.0	
Mean : 61.04	Mean :164.8	
3rd Qu.: 64.00	3rd Qu.:167.0	
Max. :116.00	Max. :181.0	

Asocierea rezultat test *Chlamydia*--preeclampsie, vârsta sub 35 de ani:

Pearson's Chi-squared test with Yates' continuity correction

data: CHLAM[VARSTA <= 35] and PREECL[VARSTA <= 35]

X-squared = 4.6484, df = 1, p-value = 0.03108

Discuții

Chlamydia trachomatis reprezintă cea mai frecventă infecție transmisă pe cale sexuală și prezintă consecințe severe asupra sănătății sexuale și reproductive. Implicațiile cele mai severe se regăsesc asupra femeii. Ținând cont de schimbările ce au avut loc în ceea ce privește atitudinea sexuală în ultimele decenii, pare interesantă căutarea unor corelații între anumite afecțiuni și agenții patogeni frecvent întâlniți.

În sarcină, aceasta poate conduce la naștere prematură, dar în ceea ce privește implicarea acesteia în apariția preeclampsiei, datele sunt neclare.

Chlamydia reprezintă o cauză importantă de infertilitate, iar în cazul unei sarcini poate conduce la avort, ruptură precoce de membrane și naștere prematură.

În urma studiului efectuat nu am găsit o corelație între prezența infecției cu *Chlamydia* și apariția preeclampsiei, asocierea prezentă pentru grupul de paciente sub 35 ani nu o găsesc relevantă.

Deși datele din literatură nu infirmă posibilitatea unei relații directe între cele două, deocamdată niciun studiu realizat nu a reușit să demonstreze sau să infirme cert o astfel de supoziție.

Totuși un studiu prospectiv efectuat pe un număr mult mai mare de paciente ar putea conduce la o concluzie definitivă.

Originalitatea și contribuțiile inovatoare ale tezei

Subiectul de cercetare abordat în cadrul tezei de doctorat reprezintă o temă de mare actualitate pe plan național și internațional, mai ales datorită complicațiilor materno fetale.

Originalitatea studiului constă în analiza unor parametri variați, care au la bază informațiile existente despre etiopatogenia preeclampsiei. Acești biomarkeri au fost analizați atât individual, cât și împreună, în trimestrul I.

Evaluarea informațiilor deținute, dar și a interesului pacientelor pentru un eventual test de predicție a reprezentat o altă etapă în cercetare.

Investigarea asocierii dintre infecția cu *Chlamydia* și apariția preeclampsiei a reprezentat o altă direcție de cercetare.

Rezultatele obținute aduc contribuții valoroase în vederea evaluării și includerii acestora în screeningul de prim trimestru.

Studiul de față deschide oportunitatea combinării mai multor teste, bazate pe concepte diferite în scopul îmbunătățirii abilității predictive a screeningului de trimestru I.

Implementarea rezultatelor obținute ar putea conduce la îmbunătățirea monitorizării sarcinilor cu risc de a dezvolta preeclampsie, și astfel s-ar putea reduce morbiditatea și mortalitatea materno-fetală.

Perspective în viitor

În urma cercetărilor efectuate și a rezultatelor obținute am ridicat câteva noi întrebări ce ar necesita să fie studiate mai amănunțit.

1. Cât de eficient este screeningul și care este rata de reducere a efectelor negative asupra mamei și sarcinii?
2. Care este impactul screeningului asupra stării de bine materne în sarcină, rata implementării în România și numărul de cazuri identificate astfel?
3. Este cu adevărat eficientă implementarea unui astfel de screening în trimestrul întâi de sarcină?
4. Ar trebui oferit screeningul la toate pacientele sau doar la cele cu risc crescut?

Preeclampsia – unde suntem?; unde trebuie să ajungem?

Prin toate studiile desfășurate sau în curs de efectuare, pe lângă identificarea și evaluarea unor markeri predictivi s-au adus și noi informații despre fiziopatologia preeclampsiei. Odată cu rezolvarea enigmei de la baza acesteia se poate obține un tratament eficient, care să reducă complicațiile induse. Importanța este cu atât mai mare pentru statele slab dezvoltate, unde rata acestei afecțiuni este mai crescută.

Testul de screening trebuie să fie cât mai ușor de realizat și ieftin pentru a putea fi implementat la nivel global.

În momentul de față pentru o afecțiune cu etiologie multifactorială este nevoie cu siguranță de combinația mai multor factor predictivi care să fie analizați pentru a crește rata de detecție. De asemenea în cazul pacientelor la risc se poate administra preventiv aspirina, medicament accesibil și care aparent este sigur în sarcină. Efectele benefice ale aspirinei au fost evidențiate în multiple trialuri clinice.

Discuții generale

Medicina preventivă reprezintă cheia într-o societate modernă, în care costurile sistemului de sănătate au devenit din ce în ce mai mari. Așa cum a fost postulat „a preveni este mai bine decât a trata”.

În cazul gravidei două etape sunt cele mai importante: prima reprezentată de diagnosticul/screening-ul preconcepțional și a doua reprezentată de cel din trimestru I. Impactul asupra gravidei, cuplului, sistemului de sănătate este cu atât mai mic cu cât diagnosticul este pus precoc. În prezent tendința este către identificarea situațiilor patologice cât mai rapid posibil astfel încât tratamentul, atunci când există, să poată fi început sau planificat, iar dacă nu există și condițiile legislative permit, terminarea sarcinii să poată fi efectuată. Exemplul cel mai simplu este reprezentat de screening-ul pentru aneuploidii. Tendința actuală se îndreaptă către teste cu acuratețe cât mai mare, dar care să fie accesibile și ușor de implementat.

În cazul testelor de screening pentru sindromul Down, se propune realizarea inițială a ecografiei și doar în cazurile cu risc efectuarea testării biochimice (beta-hCG și PAAP-A). O astfel de abordare ar reduce la 20% recoltările biochimice, lucru tradus prin reducerea importantă a costurilor, iar examinarea ecografică ar aduce informații legate și de alte posibile anomalii. Astfel

se observă importanța reducerii costurilor și eficientizării maxime a testelor. Deci în cazul preeclampsiei rămâne încă de discutat eficiența cost-beneficiu a unui astfel screening. De ce? Dacă luăm în considerare incidența (crescută în țările în curs de dezvoltare) și costul testului de screening cel mai eficient (factori risc, Doppler pe arterele uterine și dozări ale PAAP-A și PIGF) discuțiile balanței cost-eficiență necesită încă studii. Dar dacă luăm în calcul utilizarea elementelor comune necesare pentru efectuarea screening pentru aneuploidii și adăugăm elemente ecografice precum indicii de pulsilitate artere uterine putem totuși obține un test predictiv eficient.

În ceea ce privește efectuarea măsurătorii indicelui de pulsilitate pe arterele uterine, chiar dacă reprezintă o investigație opțională în cadrul ecografiei de trimestru I, realizarea nu prezintă un grad înalt de dificultate comparat cu informația pe care o aduce. Dacă în cazul screeningului pentru sindrom Down au fost incluși noi markeri precum osul nazal, Doppler duct venos și valvă tricuspidă se poate adăuga și Doppler-ul pe arterele uterine. Se poate observa acceptabilitatea din partea populației a acestor teste atunci când informarea este eficientă. O altă problemă poate fi ridicată de diagnosticarea și raportarea corectă a cazurilor de preeclampsie. Dacă definiția de bază și poate cea mai utilizată în majoritatea centrelor de obstetrică și ginecologie se bazează pe proteinurie, probabilitatea pierderii unor cazuri/diagnostice este crescută, mai ales în cazurile de preeclampsie severă. Când preeclampsia severă este diagnosticată opțiunea terminării sarcinii (extragere făt și placentă) este rapid luată. Acest fapt se bazează pe creșterea incidenței operației cezariene la nivel național și pe dezvoltarea serviciilor de terapie intensivă neonatologie. De asemenea dacă ar fi diagnosticate drept preeclampsie și cazurile fără proteinurie, dar cu alte semne asociate hipertensiunii, incidența reală a afecțiunii ar fi mai mare. Realizarea unei colaborări eficiente medic ginecolog, medic cardiolog este necesară, datorită creșterii ponderii afecțiunilor cardiovasculare asociate sarcinii. Acest lucru se datorează creșterii vârstei la care o femeie alege să aibă un copil, incidenței crescute a obezității și a altor afecțiuni asociate (boli de nutriție și metabolism).

Concluzii

Chiar dacă se cunosc complicațiile determinate de preeclampsie în momentul actual nu este implementat și nu se utilizează un program de screening la nivel național.

Metoda de bază se rezumă la anamneză și la monitorizarea tensiunii arteriale. Suspiciunea și diagnosticul acestei afecțiuni este realizată în trimestrul doi și trei, atunci când semnele și simptomele devin alarmante.

Impactul nefast nu se rezumă doar asupra perioadei sarcinii, ci se traduce printr-un risc crescut de afecțiuni cardiovasculare pe parcursul vieții ulterioare atât pentru mama, cât și pentru copil. Riscurile materne sunt reprezentate de apariția eclampsiei, complicațiilor hepato-renale, edemului pulmonar.

Mortalitatea maternă reprezintă una dintre complicațiile redutabile și care situează preeclampsia printre cauzele principale.

În prezent nu există un tratament curativ pentru preeclampsiei, singura soluție medicală fiind reprezentată de terminarea sarcinii cu extragerea fătului și a placentei. De asemenea încă se efectuează studii privind opțiunile terapeutice preventive în cazul pacientelor cu risc.

Screeningul pentru preeclampsie este un important instrument pentru identificarea pacientelor cu risc încă din primul trimestru și reducerea morbidității și mortalității materno fetale prin urmărirea atentă a acestor gravide și administrarea profilactică a aspirinei.

Chiar dacă sensibilitatea și specificitatea nu este foarte ridicată utilitatea acestuia există.

Integrarea valorilor anamnestice, indicelui mediu de pulsilitate pe arterele uterine, a PAAP-A și a TAM pot oferi un test eficient și simplu de aplicat.

Valorile obținute în cadrul studiului se încadrează între cele disponibile în literatura de specialitate și demonstrează eficiența acestuia.

Chiar dacă nu putem încă discuta de un test care să ofere precizia perfectă în predicția timpurie a preeclampsiei, putem însă să ne bazăm pe elementele descrise.

Un alt element important este reprezentat de rezultatele obținute în urma chestionării pacientelor privind monitorizarea tensiunii arteriale și screeningul pentru preeclampsie. Acestea au arătat un interes crescut și au subliniat necesitatea acestora. Nu trebuie trecut însă cu vederea impactul psiho-afectiv secundar rezultat atunci când testul este pozitiv.

În primul rând rezultatele obținute în urma analizării anamnezei, tensiunii arteriale medii, valorilor PAAP-A, indici velocimetrici medii artere uterine demonstrează aplicabilitatea acestora în predicția preeclampsiei. Atât tensiunea arterială medie, PAAP-A, cât și indicele de pulsilitate mediu pe arterele uterine oferă o sensibilitate acceptabilă în predicția preeclampsiei.

În al doilea rând utilizarea combinată a acestora determină cu o specificitate de și o sensibilitate de pacientele aflate la risc.

Deși cea mai frecventă infecție transmisă sexual *Chlamydia trachomatis*, cu implicații multiple atât în sănătatea reproductivă rezultatele obținute au arătat că nu se corelează cu apariția preeclampsiei, dar datorită datelor insuficiente în literatura de specialitate, cât și în cazul lotului studiat, o concluzie generală nu poate fi trasă.

Cercetarea continuă a unor noi mijloace pentru identificarea precoce a afecțiunilor severe ce pot întuneca prognosticul sarcinii (preeclampsie, diabet gestațional, infecții, afecțiuni genetice) au scopul de a reduce impactul negativ și consecințele acestora.

Bazându-se pe aceste rezultate un studiu prospectiv multicentric la nivel național ar fi necesar pentru a se adopta apoi o strategie de screening eficientă în cazul preeclampsiei și care să fie integrată în primul trimestru.

Integrarea în primul trimestru de sarcină a screeningului pentru aneuploidii cu cel pentru preeclampsie, naștere prematură, diabet gestațional ar aduce beneficii uriașe în dispensarizarea optimă a gravidei.

BIBLIOGRAFIE

1. Duley L. The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia. *Seminars in Perinatology*. 2009. p. 130–7.
2. Poon LC, Nicolaides KH. Early prediction of preeclampsia. *Obstet Gynecol Int* [Internet]. 2014;2014:297397. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4127237&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
3. Manaj A, Rrugia A, Manoku N. The impact of preeclampsia in pregnancy. *J Prenat Med* [Internet]. 2011;5:19–22. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3279149&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Wagner LK. Diagnosis and management of preeclampsia. *American Family Physician*. 2004. p. 2317–24.
5. Perinatal A, Collaborative E. APEC Guidelines Preeclampsia APEC Guidelines Preeclampsia [Internet]. Alabama Perinatal Excellence Collaborative. 2014. p. 1–9. Available from: https://www.cmqcc.org/preeclampsia_toolkit
6. Bell MJ. A historical overview of preeclampsia-eclampsia. *JOGNN - J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2010;39(5):510–8.
7. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens*. 2014;4(2):97–104.
8. WHO | Maternal mortality. World Health Organization; [cited 2016 Feb 13]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/en/>
9. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal Mortality From Preeclampsia/Eclampsia. *Seminars in Perinatology*. 2012. p. 56–9.
10. Ronsmans C, Graham WJ. Maternal mortality: who, when, where, and why. *Lancet* [Internet]. 2006;368(9542):1189–200. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067360669380X>
11. World Health Organization (WHO). Trends in Maternal Mortality : 1990 to 2013 Estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, the World Bank and the United Nations Population Division [Internet]. Organization. 2014. p. 1–55. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241500265_eng.pdf
12. Khan KS, Wojdyla D, Say L, G??lmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006;367(9516):1066–74.
13. Williams D. Long-Term Complications of Preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2011;31(1):111–22.
14. Liu X, Olsen J, Agerbo E, Yuan W, Wu C Sen, Li J. Maternal preeclampsia and childhood asthma in the offspring. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(2):181–5.
15. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(1).
16. Shamsi U, Hatcher J, Shamsi A, Zuberi N, Qadri Z, Saleem S. A multicentre matched case control study of risk factors for preeclampsia in healthy women in Pakistan. *BMC Womens Health*. 2010;10:14.
17. Makkonen N, Heinonen S, Kirkinen P. Obstetric prognosis in second pregnancy after preeclampsia in first pregnancy. *Hypertens Pregnancy*. 2000;19(2):173–81.
18. Kenny LC, Black MA, Poston L, Taylor R, Myers JE, Baker PN, et al. Early pregnancy prediction of preeclampsia in nulliparous women, combining clinical risk and biomarkers: The Screening for Pregnancy Endpoints (SCOPE) international cohort study. *Hypertension*. 2014;64(3):644–52.
19. Harutyunyan A, Armenian H, Petrosyan V. Interbirth interval and history of previous preeclampsia: a case-control study among multiparous women. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2013;13(1):244. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/13/244>
20. Basso O, Christensen K, Olsen J. Higher risk of pre-eclampsia after change of partner. An effect of longer interpregnancy intervals? *Epidemiology*. 2001;12:624–9.
21. Trogstad LI, Eskild a., Magnus P, Samuelsen SO, Nesheim BI. Changing paternity and time since last pregnancy; the impact on pre-eclampsia risk. A study of 547 238 women with and without previous pre-eclampsia. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2001;30(6):1317–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11821338>
22. Sadat Z, Abedzadeh Kalahroudi M, Saberi F. The effect of short duration sperm exposure on development of preeclampsia in primigravida women. *Iran Red Crescent Med J* [Internet]. 2012;14(1):20–4. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3372022&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
23. Gonz??lez-Comadran M, Avila JU, Tasc??n AS, Jimen??z R, Sol?? I, Brassesco M, et al. The impact of donor insemination on the risk of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. 2014. p. 160–6.
24. Wright D, Akolekar R, Syngelaki A, Poon LCY, Nicolaides KH. A competing risks model in early screening for preeclampsia. *Fetal Diagn Ther*. 2012;32(3):171–8.
25. Carr DB, Epplein M, Johnson CO, Easterling TR, Critchlow CW. A sister's risk: Family history as a predictor of preeclampsia. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005. p. 965–72.
26. Bezerra PCFM, Leão MD, Queiroz JW, Melo EMD, Pereira FVM, Nóbrega MH, et al. Family history of hypertension as an important risk factor for the development of severe preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89(5):612–7.
27. Cohen AL, Wenger JB, James-Todd T, Lamparello BM, Halprin E, Serdy S, et al. The association of circulating angiogenic factors and HbA1c with the risk of preeclampsia in women with preexisting diabetes. *Hypertens pregnancy* [Internet]. 2014 Feb [cited 2016 Feb 17];33(1):81–92. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3894714&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
28. Triche EW, Saftlas AF, Belanger K, Leaderer BP, Bracken MB. Association of asthma diagnosis, severity, symptoms, and treatment with risk of preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2004;104(3):585–93.
29. Rudra CB, Williams MA, Frederick IO, Luthy DA. Maternal asthma and risk of preeclampsia: a case-control study. *J Reprod Med* [Internet]. 2006;51(2):94–100. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16572909
30. Jeyabalan A. Epidemiology of preeclampsia: Impact of obesity. *Nutr Rev*. 2013;71(SUPPL1).
31. Dayan N, Pilote L, Opatrny L, Basso O, Messerlian C, El-Messidi A, et al. Combined impact of high body mass index and in vitro fertilization on preeclampsia risk: A hospital-based cohort study. *Obesity*. 2015;23(1):200–6.

32. Venditti CC, Casselman R, Young I, Karumanchi SA, Smith GN. Carbon monoxide prevents hypertension and proteinuria in an adenovirus sFlt-1 preeclampsia-like mouse model. *PLoS One*. 2014;9(9):e106502.
33. Karumanchi SA, Levine RJ. How does smoking reduce the risk of preeclampsia? *Hypertension*. 2010;55(5):1100–1.
34. Service NH, Pregnancy COF. H Ypertension in Pregnancy Pre Eclampsia : Pre Con-cep-tion Counselling for Women With a History of, or Significant Risk Factors. 2012;1–3.
35. Roberge S, Villa P, Nicolaides K, Gigu??re Y, Vainio M, Bakthi A, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2012. p. 141–6.
36. Forest C. CANDIDATE BIOCHEMICAL MARKERS FOR EARLY PREGNANCY SCREENING OF PREECLAMPSIA A Definition of Preeclampsia (National High Blood Pressure Education Program Working Normal BP prior With proteinuria. 2011;
37. Subtil D, Goeusse P, Puech F, Lequien P, Biaisque S, Breart G, et al. Aspirin (100 mg) used for prevention of pre-eclampsia in nulliparous women: The Essai R??gional Aspirine M??re-Enfant study (Part 1). *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2003;110(5):475–84.
38. Trivedi N a. A meta-analysis of low-dose aspirin for prevention of preeclampsia. *J Postgrad Med*. 2011;57(2):91–5.
39. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol [Internet]*. 2010;116(2 Pt 1):402–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20664402>
40. Robert L. Barbieri M. Low-Dose Aspirin for Preventing Pre-Eclampsia: Dueling Guidelines. *NEJM J Watch [Internet]*. Journal Watch; 2015 Nov 24 [cited 2016 Mar 23];2015:NA39640. Available from: <http://www.jwatch.org/na39640/2015/11/24/low-dose-aspirin-preventing-pre-eclampsia-dueling.abstract>
41. McCombs J. Treatment of preeclampsia and eclampsia. *Clinical pharmacy*. 1992. 236-245 p.
42. May 2013 to 31. 2014;1–6.
43. Roberge S, Demers S, Nicolaides KH, Bureau M, Côté S, Bujold E. Prevention of pre-eclampsia by low-molecular weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol [Internet]*. 2015;(April):548–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26481090>
44. Rodger M a., Langlois NJ, de Vries JI, Rey E, Gris J-C, Martinelli I, et al. Low-molecular-weight heparin for prevention of placenta-mediated pregnancy complications: protocol for a systematic review and individual patient data meta-analysis (AFFIRM). *Syst Rev [Internet]*. 2014;3(1):69. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4094595&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
45. Basaran A, Basaran M, Topatan B. Combined vitamin C and E supplementation for the prevention of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv. United States*; 2010 Oct;65(10):653–67.
46. Spinnato J a. New therapies in the prevention of preeclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol [Internet]*. 2006;18(6):601–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17099329>
47. Bodnar LM, Simhan HN, Catov JM, Roberts JM, Platt RW, Diesel JC, et al. Maternal vitamin D status and the risk of mild and severe preeclampsia. *Epidemiology [Internet]*. 2014;25(2):207–14. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4053531&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
48. Hypp??nen E, Cavadino A, Williams D, Fraser A, Vercekey A, Fraser WD, et al. Vitamin D and Pre-Eclampsia: Original data, systematic review and meta-analysis. *Ann Nutr Metab*. 2014;63(4):331–40.
49. Smith MA. Preeclampsia. *Prim Care*. 1993;20(3):655–64.
50. Early T. Pre-Eclampsia Detection of. Management.
51. American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. ACOG Practice Bulletin No. 33. *Obstet Gynecol [Internet]*. 2002;99(1):159–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16175681>
52. Pre-eclampsia ; early prediction and long- term consequences Institute of Cardiovascular and Medical Sciences. 2012;
53. Mammaro A, Carrara S, Cavaliere A, Ermito S, Dinatale A, Pappalardo EM, et al. Hypertensive disorders of pregnancy. *J Prenat Med*. 2009;3(1):1–5.
54. Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi J-M. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag [Internet]*. 2011 Jul [cited 2015 Aug 4];7:467. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3148420&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
55. Salafia CM, Pezzullo JC, Lopez-Zeno JA, Simmens S, Minior VK, Vintzileos AM. Placental pathologic features of preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol. UNITED STATES*; 1995 Oct;173(4):1097–105.
56. Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Annu Rev Pathol [Internet]*. 2010;5:173–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20078220>
57. Roberts JM, Escudero C. The placenta in preeclampsia. *Pregnancy Hypertension*. 2012. p. 72–83.
58. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: The role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation*. 2011;123(24):2856–69.
59. Sadler TW (Thomas W. Langman’s Embriologie Medicală. 10th ed. Editura Medicală Callisto; 2008. 380 p.
60. Sadler TW (Thomas W. Langman JM embryology. Langman’s medical embryology. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2013. 208-232 p.
61. Preeclampsia: Pathogenesis [Internet]. [cited 2016 Feb 15]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-pathogenesis>
62. Minire A, Milton M, Imri V, Lauren M, Aferdita M. Maternal complications of preeclampsia. *Med Arch (Sarajevo, Bosnia Herzegovina)*. 2013;67(5):339–41.
63. Stepan H. New Insights into the Biology of Preeclampsia. *Biol Reprod [Internet]*. 2006 May 1;74(5):772–6. Available from: <http://www.biolreprod.org/cgi/doi/10.1095/biolreprod.105.045997>

64. Smets EML, Visser A, Go ATJI, Van Vugt JMG, Oudejans CBM. Novel biomarkers in preeclampsia. *Clinica Chimica Acta*. 2006. p. 22–32.
65. Ahmed A, Ramma W. Unravelling the theories of pre-eclampsia: Are the protective pathways the new paradigm? *Br J Pharmacol*. 2015;172(6):1574–86.
66. Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension*. 2005. p. 1077–85.
67. Hladunewich M, Karumanchi SA, Lafayette R. Pathophysiology of the Clinical Manifestations of Preeclampsia. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2007 Apr 11 [cited 2016 Jan 10];2(3):543–9. Available from: <http://cjasn.asnjournals.org/content/2/3/543.full>
68. Bainbridge SA, Roberts JM. Uric Acid as a Pathogenic Factor in Preeclampsia. *Placenta* [Internet]. 2008 Mar;29(SUPPL.):67–72. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0143400407002640>
69. Kane SC, Da Silva Costa F, Brennecke SP. New directions in the prediction of pre-eclampsia. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2014;54(2):101–7.
70. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: A systematic evidence review for the u.s. preventive services task force. *Ann Intern Med* [Internet]. 2014;160(10):695–703. Available from: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed12&AN=2014353681\&http://sfx.ucl.ac.uk/sfx_local?sid=OVID:embase&id=pmid&id=doi:10.7326/M13-2844&issn=0003-4819&isbn=&volume=160&issue=10&spage=695&pages=695-703&date=2014&title=A
71. Austdal M, Tanger??s LH, Skr??stad RB, Salvesen K, Austgulen R, Iversen AC, et al. First trimester urine and serum metabolomics for prediction of preeclampsia and gestational hypertension: A prospective screening study. *Int J Mol Sci*. 2015;16(9):21520–38.
72. Audibert F, Boucoiran I, An N, Aleksandrov N, Delvin E, Bujold E, et al. Screening for preeclampsia using first-trimester serum markers and uterine artery Doppler in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(4).
73. Carty DM, Delles C, Dominiczak AF. Novel Biomarkers for Predicting Preeclampsia. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2008. p. 186–94.
74. Petla LT, Chikkala R, Ratnakar KS, Kodati V, Sritharan V. Biomarkers for the management of pre-eclampsia in pregnant women. *Indian J Med Res*. 2013;138(JUL 2013):60–7.
75. Anderson UD, Olsson MG, Kristensen KH, Åkerström B, Hansson SR. Review: Biochemical markers to predict preeclampsia. In: *Placenta*. 2012.
76. Chafetz I, Kuhnreich I, Sammar M, Tal Y, Gibor Y, Meiri H, et al. First-trimester placental protein 13 screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(1).
77. Park HJ, Kim SH, Jung YW, Shim SS, Kim JY, Cho YK, et al. Screening models using multiple markers for early detection of late-onset preeclampsia in low-risk pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2014;14(1):35. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3944217&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
78. Keikkala E. PREDICTING PRE-ECLAMPSIA Angiogenic factors and various forms of human chorionic gonadotropin. 2014.
79. Saxena A, Seely E, Rich-Edwards J, Wilkins-Haug L, Karumanchi A, McElrath T. 732: First trimester PAPP-A levels correlate with sFlt-1 levels longitudinally in pregnant women with and without preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(1):S325.
80. Park HJ, Shim SS, Cha DH. Combined screening for early detection of pre-eclampsia. *Int J Mol Sci*. 2015;16(8):17952–74.
81. Zhong Y, Zhu F, Ding Y. Serum screening in first trimester to predict pre-eclampsia, small for gestational age and preterm delivery: systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. BMC Pregnancy & Childbirth; 2015;15(1):191. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4548561&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
82. Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic Factors and Preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2011;31(1):33–46.
83. Silasi M, Cohen B, Karumanchi SA, Rana S. Abnormal placentation, angiogenic factors, and the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2010;37(2):239–53.
84. Sgambati E, Marini M, Zappoli Thyron GD, Parretti E, Mello G, Orlando C, et al. VEGF expression in the placenta from pregnancies complicated by hypertensive disorders. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2004;111(6):564–70.
85. Marini M, Vichi D, Toscano A, Zappoli Thyron GD, Parretti E, Mello G, et al. Expression of vascular endothelial growth factor receptor types 1, 2 and 3 in placenta from pregnancies complicated by hypertensive disorders. *Reprod Fertil Dev*. Australia; 2007;19(5):641–51.
86. Ferrara N, Kerbel RS. Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature*. England; 2005 Dec;438(7070):967–74.
87. Wu FTH, Stefanini MO, Gabhann F Mac, Kontos CD, Annex BH, Popel AS. A systems biology perspective on sVEGFR1: Its biological function, pathogenic role and therapeutic use. *J Cell Mol Med*. 2010;14(3):528–52.
88. Shibuya M. Differential roles of vascular endothelial growth factor receptor-1 and receptor-2 in angiogenesis. *J Biochem Mol Biol* [Internet]. 2006;39(5):469–78. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cmedm&AN=17002866&site=ehost-live>
89. Fan X, Rai A, Kambham N, Sung JF, Singh N, Pettitt M, et al. Endometrial VEGF induces placental sFLT1 and leads to pregnancy complications. *J Clin Invest*. 2014;124(11):4941–52.
90. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim K-H, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004;350(7):672–83.
91. Stepan H, Unversucht A, Wessel N, Faber R. Predictive value of maternal angiogenic factors in second trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. *Hypertension*. 2007;49(4):818–24.

92. Cerdeira AS, Karumanchi AS. Biomarkers in Preeclampsia. In: Biomarkers of Kidney Disease. 2011. p. 385–426.
93. Yu CKH, Khouri O, Onwudiwe N, Spiliopoulos Y, Nicolaides KH. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler imaging: Relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(3):310–3.
94. Mihiu D, Mihiu CM. Ultrasonography of the uterus and ovaries. *Med Ultrason.* 2011;13(3):249–52.
95. Ellis H. Anatomy of the uterus. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine.* 2011. p. 99–101.
96. McBride AW, Li J, Gutman R. Anatomy of the Pelvis. *J Pelvic Med Surg* [Internet]. 2003;9(3):103–23. Available from: http://www.crossref.org/deleted_DOI.html/nhttp://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00146866-200305000-00001
97. Zanoschi Ch. *Tratat de Anatomie Ginecologică.* Iasi: Scripta Manent; 2004. 620 p.
98. Papageorgiou AT, Leslie K. Uterine artery Doppler in the prediction of adverse pregnancy outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19:103–9.
99. Detti L, Johnson SC, Diamond MP, Puscheck EE. First-trimester Doppler investigation of the uterine circulation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2006. p. 1210–8.
100. Ohkuchi A, Takahashi K, Hirashima C. Prediction of Early-Onset Preeclampsia Using Uterine Artery Doppler. 2014;2(2):2–9.
101. Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, Hernandez-Andrade E, et al. ISUOG practice guidelines: Use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(2):233–9.
102. Hashish N, Hassan A, El-Semary A, Gohar R, Youssef MAFM. Could 3D placental volume and perfusion indices measured at 11-14 weeks predict occurrence of preeclampsia in high-risk pregnant women? *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2015;28(9):1094–8. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84935429411&partnerID=40&md5=0bdada196c4556cf992d9e32de1af759>
103. Odibo AO, Goetzinger KR, Huster KM, Christiansen JK, Odibo L, Tuuli MG. Placental volume and vascular flow assessed by 3D power Doppler and adverse pregnancy outcomes. *Placenta.* 2011;32(3):230–4.
104. V. MJ, C. FF, M. FE, F. BG, B. HV, J.L. BR. Placental volume and three dimensional power Doppler analysis of placental circulation in high risk pregnancies in early pregnancy. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2010;23:506. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L70201160/nhttp://dx.doi.org/10.3109/14767051003802503/nhttp://sfx.aub.aau.dk/sfxaub?sid=EMBASE&issn=14767058&id=doi:10.3109%2F14767051003802503&atitle=Placental+volume+and+three+dim>
105. Haggerty CL, Panum I, Uldum SA, Bass DC, Olsen J, Darville T, et al. Chlamydia trachomatis infection may increase the risk of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens An Int J Women's Cardiovasc Heal* [Internet]. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy; 2013;3(1):28–33. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210778912003649>
106. Canakci V, Canakci CF, Canakci H, Canakci E, Cicek Y, Ingec M, et al. Periodontal disease as a risk factor for pre-eclampsia: a case control study. *AustNZJObstetGynaecol.* 2004;44(0004-8666 (Print) LA - eng PT - Journal Article SB - IM):568–73.
107. Malhotra M, Sood S, Mukherjee A, Muralidhar S, Bala M. Genital Chlamydia trachomatis: an update. *Indian J Med Res* [Internet]. 2013;138(3):303–16. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3818592&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
108. Haggerty CL, Gottlieb SL, Taylor BD, Low N, Xu F, Ness RB. Risk of Sequelae after Chlamydia trachomatis Genital Infection in Women. *J Infect Dis* [Internet]. 2010;201(Suppl 2):S134–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20470050>
109. Ingrid G, Rours JG. Infections during Pregnancy Chlamydia trachomatis Infections during Pregnancy Consequences for pregnancy outcome and infants. 2010. 9-210 p.
110. Xiong X, Demianczuk NN, Saunders LD, Wang FL, Fraser WD. Impact of preeclampsia and gestational hypertension on birth weight by gestational age. *Am J Epidemiol.* 2002;155(3):203–9.
111. Fayyad AM, Harrington KF. Prediction and prevention of preeclampsia and IUGR. *Early Human Development.* 2005. p. 865–76.
112. Seely EW, Rich-Edwards J, Lui J, Nicklas JM, Saxena A, Tsigas E, et al. Risk of future cardiovascular disease in women with prior preeclampsia: a focus group study. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2013;13:240. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3878371&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
113. Seely EW, Tsigas E, Rich-Edwards JW. Preeclampsia and future cardiovascular disease in women: How good are the data and how can we manage our patients? *Seminars in Perinatology.* 2015. p. 276–83.
114. Backes CH, Markham K, Moorehead P, Cordero L, Nankervis C a, Giannone PJ. Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. *J Pregnancy.* 2011;2011:214365.
115. Tach?? V, Baer RJ, Currier RJ, Li CS, Towner D, Waetjen LE, et al. Population-based biomarker screening and the development of severe preeclampsia in California. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(4):377.e1–377.e8.
116. Skwarecki B. ACOG Warns Against First-Trimester Preeclampsia Screening. 2015; Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/849974>
117. Planning RL, Pregnancy RU. C ommittee opinion. 2016;(654):1–4.
118. Myatt L, Roberts JM. Preeclampsia: Syndrome or Disease? *Current Hypertension Reports.* 2015.
119. Nicolaides KH. Turning the pyramid of prenatal care. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(3):183–96.
120. Nicolaides KH. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment. *Prenatal Diagnosis.* 2011;31(1):3–6.
121. de Jong CL, Paarlberg KM, van Geijn HP, Schipper EJ, Bast A, Kostense PJ, et al. Decreased first trimester uric acid production in future preeclamptic patients. *J Perinat Med* [Internet]. 1997;25(4):347–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9350605>

122. S.K. Laughon, MD, J. Catov, R.W. Powers JMR and REG. First trimester uric acid and adverse pregnancy outcomes. *Am J Hypertens*. 2011;24(4):489–95.
123. Di Lorenzo G, Ceccarello M, Cecotti V, Ronfani L, Monasta L, Brumatti LV, et al. First trimester maternal serum PIGF, free β -hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia. *Placenta*. 2012;33(6):495–501.
124. Keikkala E, Ranta JK, Vuorela P, Leinonen R, Laivuori H, Vaisanen S, et al. Serum hyperglycosylated human chorionic gonadotrophin at 14-17 weeks of gestation does not predict preeclampsia. *Prenat Diagn*. 2014;34(7):699–705.
125. Antsaklis A, Daskalakis G. Uterine Artery Doppler in the Prediction of Preeclampsia and Adverse Pregnancy Outcome. *Donald Sch J Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;4(2):p 117–22.
126. Harris JM, Franck L, Green B, Michie S. The psychological impact of providing women with risk information for pre-eclampsia: a qualitative study. *Midwifery*. Scotland; 2014 Dec;30(12):1187–95.
127. Hall DR. ETHICAL ISSUES IN PRE-ECLAMPSIA : HURRY UP AND WAIT. 2014;(December).
128. Harris JM, Franck L, Green B, Michie S. The psychological impact of providing women with risk information for pre-eclampsia: A qualitative study. *Midwifery* [Internet]. Elsevier; 2014;30(12):1187–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.midw.2014.04.006>
129. Assessing the psychological impact of a first-trimester antenatal screening program for pre-eclampsia : A systematic review Please contact James Harris for further information on james.harris.09@ucl.ac.uk. 2009;53(5):2009.
130. Jorgensen JM, Hedley PL, Gjerris M, Christiansen M. Ethical issues related to screening for preeclampsia. *Bioethics*. 2014;28(7):360–7.
131. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther*. 2013;33(1):8–15.