

رهنمودهای عملی ISUOG: نقش سونوگرافی در غربالگری و پیگیری پره اکلامپسی

ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in Screening for and follow-up of pre-eclampsia

مترجم:

دکتر نسترن تیموری، جراح و متخصص زنان و زایمان، فلوشیپ پریناتالوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران.

ویرایش:

دکتر شیده آریانا، جراح و متخصص زنان و زایمان، فلوشیپ پریناتالوژی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی.

دکتر حمیرا وفايي، جراح و متخصص زنان و زایمان، فلوشیپ پریناتالوژی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

دکتر شهره روزمه، جراح و متخصص زنان و زایمان، فلوشیپ پریناتالوژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

Translated by:

Nastaran Teimoori, MD, Obstetrician and Gynecologist, Perinatologist, Tehran University of Medical Sciences

Reviewed by:

Dr Shideh Ariana, MD, Obstetrician and Gynecologist, Perinatologist, Faculty member of Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Dr Homeira Vafaei, MD, Obstetrician and Gynecologist, Perinatologist, Faculty member of Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

Dr Shoreh Roozmeh, MD, Obstetrician and Gynecologist, Perinatologist, Shiraz University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

کمیته استانداردهای بالینی

انجمن بین‌المللی سونوگرافی در زنان و زایمان (ISUOG) یک سازمان علمی است که روش بالینی سونوگرافی، آموزش با کیفیت بالا و تحقیق در رابطه با روشهای تصویربرداری تشخیصی در سلامت زنان را ترغیب می‌نماید. هدف کمیته استانداردهای بالینی ایزوگ (CSC) ISUOG توسعه رهنمودهای عملی و تجمیع نظر

متخصصین به عنوان توصیه‌های آموزشی است تا بدین وسیله رویکردی مبتنی بر اجماع نظر صاحب‌نظران برای تصویربرداری تشخیصی در اختیار پزشکان حوزه بهداشت و سلامت قرار دهد. هدف این کمیته انعکاس مطالبی است که توسط ISUOG به عنوان بهترین رویکرد در نظر گرفته شده است. اگرچه ISUOG نهایت تلاش خود را در جهت تضمین دقیق بودن راهکارهای ارائه شده می‌نماید اما نه انجمن و نه کارکنان یا اعضای آن، مسئولیتی را در قبال هرگونه پیامدهای ناشی از داده‌های غیردقیق یا گمراه‌کننده در ارتباط با گزینه‌ها یا اظهار نظرهای صادر شده توسط CSC نمی‌پذیرند. هدف از اسناد ISUOG CSC، ایجاد یک استاندارد حقوقی مراقبت نیست، زیرا تفسیر اطلاعات آن ممکن است بر اساس شرایط فردی، پروتکل‌های بومی و منابع موجود تحت تأثیر قرار گیرد. راهکارهای تصویب شده می‌توانند با اجازه ISUOG آزادانه منتشر شوند. (info@isoug.org)

مقدمه

فشارخون بارداری در ۱۰ درصد زنان حامله رخ میدهد^۱ و میزان بروز جهانی پره اکلامپسی (PE) تقریباً ۳ درصد است^۲. تفاوت‌های قابل ملاحظه موجود میان کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه منتسب به تفاوت‌های واقعی یا تفاوت‌های ناشی از جمع آوری داده‌ها میباشد. PE و عوارض آن یکی از عوامل مهم دخیل در مرگ و میر و عوارض مادری و پریناتال در کل جهان است^۳. باتوجه به این که مراقبت‌های به موقع و موثر می‌توانند نتیجه PE را بهبود بخشند^۲، تدوین استراتژی‌های پیش‌بینی کننده و روش‌های پیشگیری موثر از آن یک هدف مهم در راستای مراقبت‌های پریناتال و تحقیقات در این زمینه میباشد.

PE یک بیماری چندسیستمی با منشأ چندعاملی است: این عوامل شامل نقص در تشکیل جفت، فاکتورهای استرس اکسیداتیو، عوامل اتوایمیون، فعال شدن پلاکت و ترومبین، التهاب داخل عروقی، اختلال اندوتلیال، عدم تعادل در آنژیوژنز و تطابق نامناسب سیستم قلبی عروقی مادر می‌باشد^۴. تهاجم ناقص جفتی ارتباط قوی با اکثر مواد PE زودرس و شدید دارد^۴. برعکس، به نظر می‌رسد برای ایجاد PE که خود را در اواخر حاملگی مثلاً بعد از ۳۴ هفته نشان می‌دهد تهاجم جفتی ناقص اهمیت کمتری دارد.

تغییرات بافت‌شناسی جفت در بارداری‌هایی که در زمان ترم تحت تأثیر بیماری قرار می‌گیرند در مقایسه با مواردی که به صورت زودرس با PE عارضه دار شده‌اند، به طور قابل ملاحظه کمتر است^۴ و عوامل مادری (مثل سندرم متابولیک یا فشار خون مزمن) ارتباط پراهمیت‌تری دارند^۴.

تفاوت PE زودرس و دیررس همچنین شامل ریسک فاکتورها^۵، پاسخ دهی عروق مادری^۸، روش‌های غربالگری^۹ و اثربخشی روش‌های پیشگیری است^{۱۰}.

افزایش توجه به پاتوفیزیولوژی PE که در استراتژی‌های فعلی غربالگری مشهود است مبتنی بر سابقه بیماری، خصوصیات جامعه‌شناسی، شاخص‌های زیستی (از جمله فشار خون) و داپلر شریان رحمی می‌باشد^{۱۱}. تا کنون بیش از ۱۰ هزار مقاله با شاخص PubMed مرتبط با غربالگری PE وجود دارند که نشانه علاقه‌مندی وافر به این حوزه است. کمتر از یک پنجم مقالاتی که در دهه‌های گذشته توسعه یافته‌اند به غربالگری اولیه می‌پردازند. هدف این دستورالعمل، بررسی آخرین شواهد و در صورت امکان، ارائه توصیه‌های مبتنی بر همین شواهد در خصوص نقش سونوگرافی در غربالگری و پیگیری PE است. این دستورالعملها بر ابعاد فنی/بالینی غربالگری متمرکز هستند و به مباحث اقتصاد و سیاست‌های سلامت نظیر قابلیت مشاوره و مقرون به صرفه بودن غربالگری نمی‌پردازد. به علاوه، این راهکارها با این فرضیه که منابع مورد نیاز برای اجرای غربالگری و پیگیری (تجهیزات، ارزیابی‌کننده‌ها، نیروهای متخصص) موجود است تدوین شده‌اند. مراحل و روش‌های بیان شده در این دستورالعمل، به‌عنوان یک استاندارد قانونی برای خدمات بالینی در نظر گرفته نشده‌اند.

واژه‌شناسی: غربالگری در برابر پیش‌بینی

اگرچه عبارات «غربالگری» و «پیش‌بینی» غالباً به جای هم استفاده می‌شوند اما در حقیقت، غربالگری فرآیندی گسترده‌تری است که با دعوت از یک گروه جمعیتی برای مشارکت، آغاز شده و با درمان افراد پرخطر خاتمه می‌یابد.^{۱۲} هر چند پیش‌بینی یا محاسبه ریسک ابتلا به بیماری، یک عنصر مکمل در فرآیند غربالگری است اما معادل غربالگری نیست زیرا غربالگری دربرگیرنده ارائه مداخله پیشنهاد شده به افراد پرخطر با هدف تغییر سیر طبیعی بیماری و نهایتاً بهبود نتیجه است.^{۱۳} در مراقبت پیش از تولد غربالگری عمدتاً گزینه‌ای برای پیشنهاد ختم به موقع بارداری به والدین با جنین‌هایی با شرایط غیرقابل درمان است؛ این موضوع در واقع دیدگاه غربالگری سازمان بهداشت جهانی را مبنی بر پیشگیری از بیماری فراهم می‌کند. در راستای اهداف این دستورالعمل، درخصوص PE، «غربالگری» عبارت ارجح در شناسایی به موقع موارد در معرض خطر است که می‌تواند منجر به پیشگیری از توسعه بیماری شود درحالی‌که «پیش‌بینی» عبارت ارجح در شرایطی است که هیچ‌گونه شواهدی دال بر بهبود نتایج در شناسایی زنان در معرض خطر وجود نداشته باشد.

اطلاعات مرتبط موجود برای آزمونگر

توصیه

- آزمونگرانی که در غربالگری PE مشارکت دارند باید درباره ریسک فاکتورهای اصلی PE اطلاعات به روز داشته باشند (نکته عملی مفید).

با عنایت به اینکه غربالگری سونوگرافی برای PE نباید مجزا از مفهوم مراقبت پره ناتال باشد، توصیه می‌شود متخصصانی که غربالگری PE را انجام می‌دهند، درباره ریسک فاکتورهای اثبات شده دارای اطلاعات به روز داشته باشند و هدفشان شناسایی آن‌ها در طول غربالگری باشد. ارزیابی ریسک عموماً باید دربرگیرنده چهار حوزه کلی باشد که عبارت اند از: پروفایل ریسک فردی (شامل سن، قومیت، پاریته، سیگار، سوابق پزشکی زایمان و روش بارداری)، پروفایل ریسک متابولیک (شامل شاخص توده بدنی (BMI) و سابقه دیابت)، پروفایل ریسک قلبی عروقی (شامل شرایط فعلی قلبی-عروقی و اندازه‌گیری متوسط فشار خون شریانی) و پروفایل ریسک جفتی (شامل داپلر شریان رحمی و بیومارکرهای سرم مادر).^{۱۱}

غربالگری برای پره اکلامپسی با استفاده از سونوگرافی

استفاده از سونوگرافی به عنوان ابزاری برای غربالگری/پیش‌بینی PE مبتنی بر این حقیقت است که در جفت معیوب تغییرات شریانه‌های مارپیچی به صورت ناقص صورت می‌گیرد. در PE ضایعات پاتولوژیک عروقی پرزهای جفتی، چهار تا هفت برابر شایعتر از بارداری‌های بدون PE هستند^{۱۴} که موجب افزایش مقاومت در برابر جریان خون شریان رحمی می‌گردند.^{۱۵} اندازه‌گیری مقاومت جریان خون شرایین رحمی که نمایانگر تکامل ناقص شرایین مارپیچی است از طریق ارزیابی داپلر صورت می‌گیرد.

باید از کدام شاخص داپلر استفاده کرد

توصیه

- برای بررسی مقاومت شریان رحمی در غربالگری PE باید از شاخص ضربانی PI استفاده شود (درجه توصیه: B)

همان‌گونه که در رهنمودهای عملی ISUOG در باب استفاده از سونوگرافی داپلر در مامایی بیان شده^{۱۶}، نسبت سیستول به دیاستول (S/D)، شاخص مقاومت (RI) و (PI) سه شاخص برتر هستند که با کمک آن‌ها می‌توان شکل موجی سرعت جریان شریانی را توصیف کرد. PI رایج‌ترین شاخص مورد استفاده است؛ مزیت آن نسبت

به RI در ارزیابی شکل موجی داپلر شریان رحمی آن است که PI میانگینی از تمام سرعت های ماگزیم در طول سیکل (چرخه) قبلی را نشان می دهد. در حالیکه که RI صرفاً دو نقطه در چرخه قبلی را بررسی می کند. به علاوه، PI ثابت تر است و وقتی مقادیر دیاستول اسیست یا معکوس هستند، به حد بی نهایت نمی رسد^{۱۶}. همچنین از notch یا دندان شریان رحمی در غربالگری PE استفاده می شود^{۱۷} و وجود ناچ دوطرفه مرتبط با اختلال عملکرد اندوتلیال مادری (جریان پایین تر- واسطه اتساع در شریان براهیال) است. علیرغم مقبولیت نتوریک این موضوع به عنوان یک شاخص غربالگری^{۱۸}، ناچ دوطرفه در ۴۳ درصد موارد حاملگی های نرمال در سه ماهه اول رخ می دهد^{۱۹}، و ناشایع نیست. این موضوع اختصاصیت آن را کاهش می دهد. همچنین، در ارزیابی سه ماهه دوم حاملگی، ناچ شریان رحمی علیرغم درصد غربالگری مثبت بالاتر، حساسیت مشابه با افزایش PI دارد. به علاوه درجاتی از ذهنیت فردی در تشخیص nothching دخیل هستند که این موضوع هم ارزش آن را به عنوان یک نشانگر غربالگری محدود می کند.

متآنالیز سال ۲۰۰۸ نشان داد که افزایش PI به تنهایی یا در ترکیب با ناچ، پیش بینی کننده ترین شاخص داپلر برای PE است^{۲۰}. پس از آن تعداد قابل توجهی از شواهد منتشر شده، متوسط PI شریان رحمی را به عنوان شاخص داپلر ارجح برای غربالگری PE عنوان کردند. این شاخص برای غربالگری و پیشگیری در تست سه ماهه نخست بارداری مورد استفاده است^{۲۱-۲۳}.

تست سه ماهه اول بارداری

توصیه

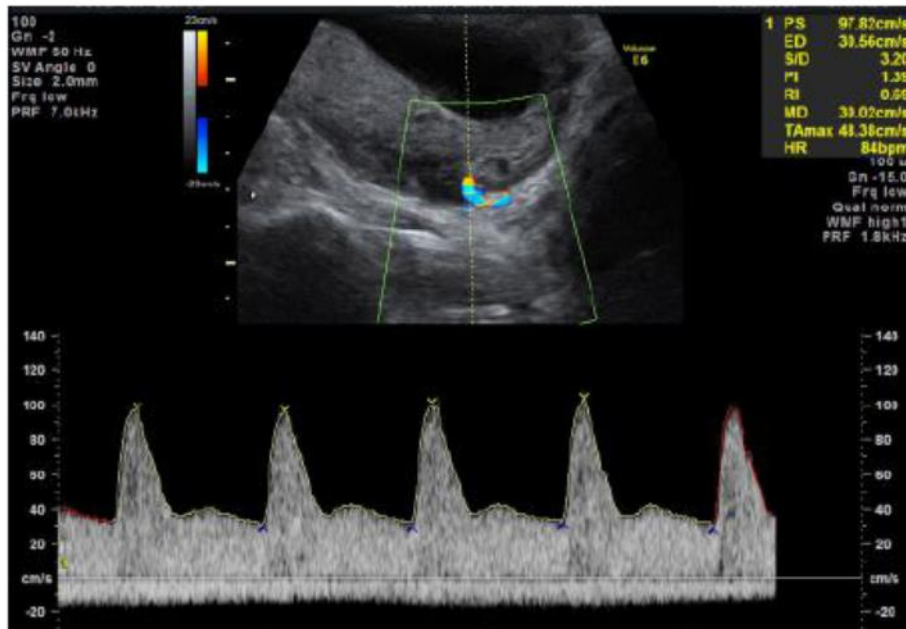
- ارزیابی داپلر شریان های رحمی در ۱۱+۰ تا ۱۳+۶ هفته را می توان بر اساس ارجحیت های مکانی و منابع در دسترس با رویکرد شکمی یا واژینال انجام داد (نکته عملی مفید).

توصیه های تکنیکال

- در غربالگری سه ماهه اول صدک $PI > 90^{th}$ شریان رحمی با میزان غربالگری مثبت ۱۰ درصد می تواند ۴۸ درصد زنان با PE زودرس و ۲۶ درصد زنان با هر نوعی از PE را نشان دهد. (سطح شواهد ++۲).

بررسی داپلر شریان رحمی در تست سه ماهه نخست بارداری: تکنیک. بررسی داپلر شریان های رحمی در دوره ۱۱+۰ تا ۱۳+۶ هفته به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است. در بسیاری از کشورها بررسی سونوگرافی سه ماهه اول در طی این دوره به صورت روتین انجام می شود و لذا به لحاظ منطقی بررسی همزمان داپلر شریان رحمی در طی این دوره قابلیت اجرایی دارد. ارزیابی زودتر به طور گسترده مورد مطالعه قرار نگرفته است زیرا تهاجم تروفوبلاست هنوز آنقدر پیشرفت نکرده که قابل ارزیابی باشد.

برای ارزیابی مقاومت شریان رحمی در سه ماهه نخست بارداری در رویکرد شکمی، باید ابتدا یک نمای میدساژیتال از رحم و گردن رحم آورده شود. سپس با استفاده از نقشه داپلر رنگی، پروب به آرامی به سمت پهلوها tilt می شود به طوری که شریان های رحمی با جریان خون با سرعت بالا در کنار گردن رحم و رحم شناسایی می شوند (شکل ۱). دریچه نمونه گیری داپلر موج باید باریک باشد (تقریباً ۲ میلی متر) و در شاخه رو به بالا یا رو به پایین شریان رحمی در نزدیکترین نقطه به مدخل گردن رحم با زاویه انسداد کمتر از ۳۰ درجه قرار داده شود^{۲۴}. حداکثر سرعت سیستولی باید بیشتر از ۶۰ سانتی متر در ثانیه باشد تا تأیید شود رگ ارزیابی شده مربوط به شریان رحمی بوده است. زمانی که حداقل سه موج با شکل یکسان حاصل شده باشند PI اندازه گیری می شود^{۲۵} و^{۲۶}. متد دقیق این اندازه گیری را می توان در مقاله مشاوره عملی که در این نشریه منتشر شده است یافت^{۲۷}. با استفاده از این رویکرد، PI شریان رحمی را می توان در بیش از ۹۵ درصد موارد اندازه گیری کرد^{۲۵}.



شکل ۱ بررسی سونوگرافی داپلر شریان رحمی از راه شکم در تست سه ماهه اول بارداری. رنگ شریان رحمی در مقطع پاراسرویکال قرار گرفته است و می بایست حداقل سه موج همسان با استفاده از زاویه تابش نزدیک به صفر درجه ثبت شده است.

ارزیابی مقاومت شریان رحمی در رویکرد واژینال نیز از اصول مشابهی پیروی می کند، زن با مثانه خالی در وضعیت لیٹوتومی قرار می گیرد و از پروب واژینال برای دستیابی به مقطع ساژیتال گردن رحم استفاده می شود. برای مشاهده شبکه عروقی پاراسرویکال و شریان رحمی در سطح سوراخ داخلی گردن رحم پروب به پهلوها حرکت داده می شود. اندازه گیری ها با زاویه کمتر از ۳۰ درجه گرفته می شود.

توصیه

- برای ارزیابی شاخص های داپلر شریان رحمی باید از روش استاندارد بیان شده در این گایدلاین استفاده شود (نکته عملی مفید).

برای اطمینان از قابلیت تکرار پذیری اندازه گیری ها پایبندی به یک روش استاندارد شده ضروری است. مطالعات ارزیابی کننده قابلیت تکرار پذیری در این روش نشانگر ضرایب همبستگی ۰/۸۵-۰/۸۰ و هماهنگی میان مشاهده گران هستند^{۲۹، ۳۰}. البته، محدوده مورد توافق به میزان ۳۵%± برای رویکرد واژینال و ۴۰%± برای رویکرد شکمی یافت شده است^{۳۰}. بر این مبنای، قابلیت تکرار پذیری این روش باید ضعیف تا متوسط در نظر گرفته شود^{۳۱}. در کنار تفاوت های متاثر از مشاهده گران، شاخص های داپلر می توانند در طول آزمایش به دلیل عواملی همچون انقباضات رحم و تغییر در تعداد ضربان قلب دستخوش تغییر گردد. اگرچه نمی توان مانع

از تأثیر این عوامل شد اما استفاده از یک پروتکل استاندارد شده آزمایشی^{۲۷}، برای کاهش تفاوت‌های وابسته به اپراتور ضروری است زیرا خطای سیستماتیک در اندازه‌گیری می‌تواند بر میزان مثبت غربالگری اثر بگذارد^{۳۲}.

توصیه‌های تکنیکال

- صدک ۹۵ برای میانگین PI شریان رحمی به دست آمده با استفاده از رویکرد شکمی بین ۱۳،۱۱+۰ تا ۱۳،۱۱+۰ هفته، ۲/۳۵ است (سطح شواهد: ۲+).
- در رویکرد واژینال مقاومت شریان رحمی اندازه‌گیری شده بالاتر از روش شکمی است؛ در رویکرد واژینال در طول سری-دمی جنین (CRL) ۶۵ میلی‌متر، صدک ۹۵ برای میانگین PI شریان رحمی تقریباً ۳/۱۰ است که با افزایش CRL به تدریج کاهش پیدا می‌کند (سطح شواهد: ۲+).
- همچنین PI شریان رحمی ممکن است تحت تأثیر عوامل وابسته به مادر مانند اصالت نژادی، شاخص توده بدنی و PE قبلی نیز باشد (سطح شواهد: ۲++).

توصیه

- باتوجه به تأثیر عوامل وابسته به مادر بر PI شریان رحمی، گنجاندن این عوامل در یک مدل غربالگری چند عاملی نسبت به استفاده از این تست به صورت مستقل با کات آف مطلق ارجح می‌باشد (گرید توصیه شده: B).

صدک ۹۵ میانگین PI شریان رحمی در رویکرد شکمی برای دوره ۱۱+۰ تا ۱۳+۶ هفته، حدود ۲/۳۵ است^{۲۵} و در طول این دوره بدون تغییر^{۲۵} و یا با تمایل کمی رو به کاهش است^{۳۰}. در دو مطالعه مقایسه‌ای، نشان داده شد که مقادیر PI در رویکرد واژینال بالاتر از رویکرد شکمی است یعنی میانگین PI ۱/۹۸ در برابر ۳۳۱/۸۳ و ۱/۶۰ در برابر ۳۰۱/۵۲ است. نزدیک بودن پروب به رگ و زوایه تابش کمتر در رویکرد واژینال می‌تواند این موضوع را توجیح کند^{۳۰}. صدک ۹۵ برای میانگین PI شریان رحمی به دست آمده از رویکرد واژن، برای CRL‌های تا ۶۵ میلی‌متر ۳/۱۰ گزارش شده که به طور پیش‌رونده کاهش پیدا می‌کند تا به عدد ۲/۳۶ در CRL ۸۴ میلی‌متر برسد.

PI شریان رحمی در زنانی که PE در آن‌ها ایجاد نشده، می‌تواند تحت تأثیر عوامل وابسته به مادر نظیر نژاد (نژاد آفریقایی با PI افزایش یافته همراه است)، BMI (کاهش PI با افزایش BMI) و سابقه PE قبلی (مرتبط با افزایش PI) باشد^{۲۶}. ارتباط میان کاهش PI و افزایش BMI روشن نیست؛ در این زنان سطوح افزایش یافته استروژن به عنوان دلیل بالقوه اتساع عروقی رحمی تشریح شده است^{۲۶} و^{۳۴}. یک کات آف مطلق عددی برای PI شریان رحمی منعکس‌کننده دقیق مقاومت شریان رحمی نیست و پیشنهاد شده که در سه ماهه اول بارداری PI شریان رحمی باید به عنوان ضرایب میانه (MoM) نه به صورت اعداد مطلق بیان شود^{۳۵}.

توصیه

- میانگین PI شریان رحمی باید عنوان شاخص داپلر منتخب در غربالگری سه ماه اول بارداری در نظر گرفته شود (گرید توصیه: B).

در یکی از نخستین مطالعاتی که از متدولوژی استاندارد جاری برای ارزیابی داپلر شریان رحمی در تست سه ماهه اول بارداری استفاده شده است، میانگین صدک $PI > 95^{th}$ ، حساسیت ۲۷ درصد برای PE و حساسیت ۶۰ درصد برای PE منجر به زایمان قبل از هفته ۳۲ را داشته است^{۲۵}. مطالعات بعدی از کمترین حد PI شریان رحمی (یعنی PI در سمت با کمترین مقاومت) استفاده کردند زیرا برآورد نقطه‌ای در ناحیه زیر منحنی (AUC)

در مدل رگرسیون در زمانی که از کمترین PI استفاده می شد بهترین میانگین PI بود (۰/۹۱ در مقابل ۰/۹۰ برای PE اولیه)^{۳۶}. البته فاصله اطمینان برای AUCs همپوشانی داشت و ارجحیت روش PI پایین تر در تحقیقات بزرگ دیگر به تأیید نرسیده است (AUC، ۰/۷۹ برای میانگین و ۰/۷۶ برای پایین ترین مقدار PI برای PE اولیه با همپوشانی فاصله اطمینان (ها) CI)^{۳۷}. هر دو تکنیک قابل قبول هستند اما میانگین PI شریان رحمی رایج ترین شاخص استفاده شده برای تست داپلر شریان رحمی در سه ماهه اول و دوم بارداری است و در اکثر نرم افزارهای تجاری از همین ارقام مرجع پیش فرض استفاده می کنند.

ناچ دوطرفه با افزایش ۲۲ برابر ریسک برای PE و افزایش تقریباً ۹ برابری ریسک برای تولد نوزاد کوچک برای سن بارداری (SGA) همراه است^{۳۸}؛ البته، این را می توان در حدود ۵۰ درصد زنان باردار در هفته های ۱۱+۰ تا ۱۳+۶ مشاهده کرد^{۳۹،۲۵،۱۹}. بنابراین، اختصاصیت این شاخص برای PE بسیار پایین است. یک متاآنالیز جدید گزارش کرده است که بررسی داپلر شریان های رحمی در سه ماهه اول می تواند ۴۷/۸ درصد موارد PE زودرس (میزان مثبت- کاذب ۶/۷ درصد) و ۲۶/۴ درصد موارد PE در هر مرحله (میزان مثبت- کاذب ۶/۶ درصد) را در زمان استفاده از کات آف صدک ۹۰ برای PI یا RI پیش بینی کند^{۴۰}. البته، غربالگری ترکیبی (شامل عوامل وابسته به مادر، فشار خون متوسط شریانی مادر، داپلر شریان رحمی و فاکتورهای رشد وابسته به جفت (PIGF)) دارای ارزش پیش بینی بالاتری هستند (بعداً به تفصیل بحث خواهیم کرد) و در صورت در دسترس بودن باید به غربالگری بر مبنای داپلر ترجیح داده شود.

سه ماهه دوم بارداری

توصیه

- بررسی داپلر شریان های رحمی در غربالگری سه ماهه دوم بارداری بر اساس اولویت ها و منابع بومی در دسترس می تواند به صورت شکمی یا واژینال اجرا شود (نکته عملی مفید).

بررسی داپلر شریان رحمی در سه ماهه دوم بارداری: تکنیک. مقاومت جریان شریان رحمی را می توان هم از راه شکم و هم از راه واژن بررسی کرد. تکنیک شکمی کاملاً مشابه با همان روش استفاده شده در سه ماهه اول بارداری است و تفاوت اصلی آن شناسایی شریان های رحمی راست و چپ در محل تقاطع با شریان های ایلیاک خارجی و نه در بخش پاراسرویکال می باشد. پس از شناسایی شریان برای دستیابی به امواج از داپلر موج پالسی استفاده می شود. وقتی حداقل سه موج متوالی مشابه حاصل شوند، PI سنجیده شده و حضور یا عدم حضور early diastolic notch ثبت می شود^{۴۱}.

در روش ترانس واژینال، از بیمار خواسته می شود ممانه خود را خالی کند و در وضعیت لیتوتومی پشتی قرار داده می شود. پروب سونوگرافی در فورنیکس قدامی قرار داده می شود و سرویکس در مقطع میدسازیتال شناسایی می شود. سپس پروب به فورنیکس دو طرف حرکت داده می شود و شریان های رحمی طرفین با استفاده از داپلر رنگی در سطح سوراخ داخلی سرویکس شناسایی می شود. از داپلر موج پالسی برای دستیابی امواج پشت سر هم استفاده می شود. PI و RI اندازه گیری می شود و وجود یا عدم وجود ناچ دیاستولی اولیه ثبت می گردد^{۴۲}. بررسی امواج داپلر شریان رحمی به دنبال این رویکرد، در ۹۹ درصد زنان میسر است^{۴۲}. همانند سه ماهه اول بارداری در رویکرد شکمی یا واژینال، باید به حفظ زاویه کمتر از ۳۰ درجه و حداکثر سرعت سیستولی بیشتر از ۶۰ سانتی متر بر ثانیه توجه کرد تا مطمئن شویم امواج بررسی شده متعلق به شریان رحمی و نه شریان قوسی است^{۴۴}.

مشاوره تکنیکال

- همانند سه ماهه اول بارداری، PI شریان رحمی در سه ماهه دوم بارداری در زمان اندازه گیری از راه واژینال بالاتر است (سطح شواهد: ++۲).

- در هفته ۲۳ بارداری صدک نود و پنجم برای میانگین PI شریان رحمی، در رویکرد شکمی ۱/۴۴ و در رویکرد واژینال ۱/۵۸ است (سطح شواهد: ۲+).
- صدک نود و پنجم میانگین PI شریان رحمی ما بین هفته‌های ۲۰ تا ۲۴ تا حدود ۱۵ درصد کاهش و بین هفته‌های ۲۲ و ۲۴ تا کمتر از ۱۰ درصد کاهش دارد (سطح شواهد: ۲+++).

توصیه

- میانگین PI شریان رحمی باید برای پیش‌بینی PE استفاده شود. به نظر می‌رسد، در موارد جفت یک طرفه، افزایش یک طرفه PI، به شرطی که میانگین PI در محدوده نرمال باشد باعث افزایش ریسک PE نخواهد شد (گراید توصیه: B).

همانند تست سه ماهه اول بارداری، یافته‌های PI شریان‌های رحمی از طریق واژینال در مقایسه با اعداد به دست آمده از رویکرد شکمی بالاتر است. در یک مطالعه مقایسه‌ای از ۹۶ زن بین هفته‌های ۲۰ تا ۲۶، میانگین PI شریان رحمی، با روش واژینال ۱/۰۷ و با روش شکمی ۰/۹۶ بود. میانگین زاویه insonation (تابش) در سونوگرافی واژینال پایین‌تر بود (۱۰ درجه در برابر ۱۷/۵ درجه)؛ البته، PI یک نسبت است و محتمل‌ترین دلیل در خصوص تفاوت میان ارقام شکمی و واژینال، مکان متفاوت آناتومیک انداز‌گیری است. هر دو تکنیک قابلیت بازتولید مشابهی دارند. (ضریب همخوانی بین مشاهده‌گرها 0/86 در مقابل 0/81؛ حدود توافق ۳۵%±)۲۰.

در هفته ۲۳ صدک نود و پنجم برای میانگین PI شریان رحمی در رویکرد شکمی ۱/۴۴^{۴۱}، و با رویکرد واژینال ۱/۵۸ به دست آمده است^{۴۲}. صدک نود و پنجم میانگین PI شریان رحمی، بین ۲۰ تا ۲۴ هفته حدود ۱۵ درصد و بین هفته‌های ۲۲ و ۲۴ کمتر از ۱۰ درصد کاهش می‌یابد^{۴۴}.

در جفت یک‌طرفه، مقاومت در برابر جریان رحمی در طرف مقابل معمولاً افزایش یافته است. به نظر نمی‌رسد PI افزایش یافته یک طرفه، به شرطی که PI میانگین، در محدوده نرمال باشد موجب افزایش ریسک PE شود^{۴۵}.

عملکرد پیش‌بینی PE در سه ماهه دوم بارداری. داپلر شریان رحمی در پیش‌بینی PE زودرس از لحاظ کارایی بهتر است؛ مطالعه بیش از ۳۲/۰۰۰ زن نشان می‌دهد که PI شریان رحمی به تنهایی می‌تواند ۸۵ درصد موارد PE زودرس را پیش‌بینی کند در حالیکه تنها ۴۸ درصد موارد پره اکلامپسی با شروع دیررس را در ترکیب با فاکتورهای مادری را شناسایی می‌کند^{۴۶}. به علاوه، به نظر می‌رسد ریسک PE زودرس با افزایش مقاومت شریان رحمی افزایش می‌یابد؛ PI میانگین ۱/۶ با نسبت احتمال مثبت (LR+) ۳/۰۷، میانگین PI ۱/۸ با LR+ ۸/۰۰ و PI میانگین ۲/۲ با LR+ ۲۷/۰۸ (انداز‌گیری‌ها از طریق واژینال)^{۴۶} مرتبط است. به طور کلی، سرعت‌سنجی داپلر شریان رحمی برای پیش‌بینی موارد شدیدتر و پیچیده‌تر بهتر است. به عنوان مثال، اثبات شده میانگین PI بیشتر از ۱/۶۵ (در رویکرد واژینال) ۴۱ درصد کل موارد PE را شناسایی می‌کند اما در بررسی زیرگروه‌ها، نرخ پیش‌بینی برای PE با محدودیت رشد جنین ۶۹% درصد و برای PE با رشد نرمال جنین ۲۴ درصد است. این یافته را می‌توان به این شکل توصیف کرد که مقاومت بالا در شریان‌های رحمی منعکس‌کننده تشکیل ناقص جفت است که دارای تأثیری زیان‌آور بر رشد جنین می‌باشد.

ناچ دیاستولیک در داپلر شریان رحمی با ریسک فزاینده PE مرتبط است^{۴۱، ۴۲، ۴۳ و ۴۴}. البته با میزان مثبت-کاذب یکسان، PI شریان رحمی حساسیت بیشتری نسبت به ناچ دارد^{۴۲}، که نمایانگر غیرضروری بودن افزودن ناچ به غربالگری است هر چند که همه تحقیقات این را تأیید نمی‌کنند^{۴۷}.

از منظر سلامت مادران، مطالعه ۴۹۱ زن که در زمان غربالگری سه ماهه دوم بارداری برای PE تحت اکوکاردیوگرافی ترنس‌توراسیک قرار گرفتند نشان داد که در زنان دارای میانگین PI شریان رحمی بالاتر از

صدک نودم (که در این تحقیق ۱/۲۵ بود) مشکلات قلبی عملکردی قابل توجه و تشخیص داده نشده (۴/۴%) بیشتر از زنان دارای میانگین PI شریان رحمی نرمال (۳/۰%) بود. این شیوع مشخصاً در میان زنان مهاجر بالا بود.^{۴۸}

سه ماهه سوم بارداری

مشاوره تکنیکال

- اگرچه سرعت سنجی شریان رحمی را می‌توان به صورت واژینال ارزیابی کرد اما رایج‌ترین روش بررسی داپلر شریان رحمی در سه ماهه سوم بارداری استفاده از یک رویکرد شکمی است (سطح شواهد: ۴).
- صدک نود و پنجم برای میانگین PI شریان رحمی در هفته های ۳۰ تا ۳۴ با استفاده از رویکرد شکمی ۱/۱۷ می باشد (سطح شواهد: ۲+).

توصیه‌ها

- هم‌اکنون هیچ گونه کارآزمایی بالینی در خصوص تاثیر غربالگری PE در سه ماهه سوم بر نتایج وابسته به مادر، جنینی و نوزادی وجود ندارد؛ متعاقباً، در حال حاضر استفاده از آن را در طبابت روتین را نمی‌توان توصیه کرد (نکته عملی مفید).
- در صورت استفاده از میانگین PI شریان رحمی در سه ماهه سوم بارداری از آن برای پیش‌بینی PE باید استفاده شود (گريد توصیه: B).

روش استاندارد برای بررسی داپلر شریان‌های رحمی در سه ماهه سوم بارداری در رویکرد شکمی مشابه با سه ماهه دوم بارداری است^{۴۱،۴۴}.

در یک تحقیق بزرگ و چند مرکزی در انگلستان، صدک‌های ۹۰ و ۹۵ برای میانگین PI شریان رحمی بین هفته‌های ۳۰+۰ و ۳۴+۶ به ترتیب ۱/۰۳ و ۱/۱۷ بود^{۴۹}. میانگین PI شریان رحمی بیشتر از صدک نود و پنجم (با مثبت- کاذب ۵%) به تنهایی ۵۴ درصد PE قبل از هفته ۳۷ و ۱۴ درصد PE را در هفته ۳۷ یا بیشتر پیش‌بینی می‌کند. مقادیر متناظر برای میانگین PI شریان رحمی بیشتر از صدک نودم (با مثبت- کاذب ۱۰%) به ترتیب ۶۸ و ۱۴ درصد بودند که نشانگر عملکرد ضعیف استفاده از داپلر به تنهایی در پیش‌بینی PE در زمان ترم است^{۴۹}. همین گروه اثربخشی غربالگری در هفته‌های ۳۵ تا ۳۷ را بررسی کردند و دریافتند که داپلر شریان رحمی به تنهایی پیش‌بینی‌کننده ضعیف برای PE است؛ حتی وقتی که داپلر با عوامل وابسته به مادر ترکیب شده بود، میزان شناسایی به ترتیب ۲۶ درصد با مثبت- کاذب ۵ درصد و ۳۷ درصد برای مثبت کاذب ۱۰ درصد بود^{۵۰}.

جریان معکوس شده دیاستولی در شریان رحمی در تست سه ماهه سوم بارداری به صورت پراکنده گزارش شده اند از که در موارد همراهی با نارسایی جفت، این موضوع با پیش آگهی نامطلوب مانند پیشرفت به سمت اکلامپسی و یا مرگ درون رحمی جنین همراه بوده اند^{۵۱،۵۲}.

تغییرات طولی در شاخص‌های داپلر

مشاوره تکنیکال

- بالا باقی ماندن مداوم مقاومت شریان رحمی از سه ماهه اول تا سه ماهه دوم می‌تواند زنان با ریسک بالاتر از نظر PE را شناسایی کند (سطح شواهد: ۲++).

توصیه

- باتوجه به اینکه استراتژی‌های پیشگیرانه برای کاهش ریسک PE (مانند اسپرین با دوز پایین) اگر در سه ماهه نخست بارداری آغاز شوند اثربخش هستند، مصرف آن‌ها باید تا حد امکان در افراد پرخطر هرچه زودتر و بدون انتظار برای بررسی‌های تکمیلی داپلر در سه ماهه دوم بارداری آغاز شود (نکته عملی مفید).

تغییرات طولی شاخص‌های داپلر همانند اندازه‌گیری‌های مقطعی آن‌ها در پیش‌بینی PE مطالعه شده است. مطالعه داپلر شریان رحمی به صورت متوالی در هفته ۱۱ تا ۱۴ و ۱۹ تا ۲۲ ($n = ۸۷۰$) نشان می‌دهد که که ۷۳ درصد موارد افزایش PI در سه ماهه اول بارداری، در سه ماهه دوم نرمال شده بوده‌اند. در زنان با PI در هر دو سه ماهه اول و دوم بالاترین خطر (۳۷/۵ درصد) برای نتایج بد بارداری مثل محدودیت رشد جنین و فشار خون را دارند. برعکس، زنان با PI نرمال در سه ماهه اول بارداری ۹۵ درصد شانس اندازه‌گیری‌های نرمال در سه ماهه دوم بارداری داشته‌اند و این گروه دارای پایین‌ترین احتمال وقوع نتایج بد بارداری بودند (۵/۳ درصد)^{۵۳}.

شاخص دیگر مطالعه شده، تفاوت میان PI شریان رحمی بین سه ماهه اول و دوم است که هر دو به صورت MoM متناظر با سن‌های بارداری بیان شده‌اند. شکاف فزاینده میان PI MOM شریان رحمی در سه ماهه اول و دوم منعکس‌کننده تغییرات معیوب شریان ماریچی است که به نظر می‌رسد این روش دقیق‌ترین روش پیش‌بینی‌کننده برای PE زودرس با (AUC: 0/85) و PE پره ترم (AUC: 0/79) است^{۵۴}. مطالعه دیگر بر روی ۱۰۴ زن با PI بالای شریان رحمی در هفته‌های ۲۰ تا ۲۲ گزارش کرد که یافته‌های غیرطبیعی در هفته‌های ۲۶ تا ۲۸ در ۵۹/۶ درصد موارد باقی می‌ماند؛ زنان با PI دائماً افزایش یابنده در مقایسه با زنانی که PI آن‌ها نرمال شده است، دارای ریسک بالاتر PE (۱۶ درصد در برابر ۱ درصد)، SGA (۳۲ درصد در برابر ۱ درصد) و پذیرش در واحد مراقبت نوزادان (۲۶ درصد در برابر ۴ درصد) هستند^{۵۵}. یک مشکل ارزیابی متوالی داپلر آن است که اگر مداخله به دلیل غربالگری آتی به تأخیر افتد، فرصت برای مداخله پیشگیرانه (یعنی سن کمتر از ۱۶ هفته) از دست می‌رود.

حجم جفت

توصیه

- اگرچه حجم جفت و شاخص‌های واسکولاریزاسیون به عنوان پیش‌بینی‌کننده‌های PE ارزیابی شده‌اند اما آن‌ها نمی‌توانند برای اهداف غربالگری توصیه شوند زیرا قابلیت بررسی مجدد آن‌ها محدود است و این بررسی‌ها نیازمند تجهیزات ویژه بوده و زمان‌بر هستند (نکته عملی مفید).

اندکی پس از معرفی سونوگرافی سه بعدی، حجم جفت سه ماهه اول به عنوان یک پیش‌بینی کننده بالقوه PE ارزیابی شد. در یکی از مطالعات اولیه، حجم جفت در هفته ۱۲ با بررسی داپلر شریان رحمی در هفته ۲۲ مقایسه شد؛ عملکردهای پیش‌بینی‌کننده این دو روش به ترتیب برای PE بدون SGA ۲۰ درصد و ۲۸ درصد؛ برای PE با SGA ۳۱ درصد و ۴۶ درصد؛ و برای PE زودرس ۵۰ درصد و ۵۰ درصد بود^{۵۶}. به همین صورت، حجم جفت به عنوان یک عامل پیش‌بینی‌کننده در مقایسه با میانگین PI شریان رحمی در سه ماهه اول به ترتیب برای PE (۵۶ درصد در برابر ۵۰ درصد) و برای PE منجر به زایمان قبل از هفته ۳۲ (۶۷ درصد در برابر ۶۷ درصد) گزارش شد^{۵۷}. البته، این یافته‌ها مورد تأیید سایر تحقیقات قرار نگرفته‌اند^{۵۸، ۵۹}. شاخص‌های سه بعدی واسکولاریزاسیون جفتی نیز ارزیابی شده‌اند^{۶۰-۶۲}؛ البته این شاخصها می‌تواند تحت تأثیر عواملی چون عمق و مجاورت بافت‌های مختلف تضعیف شوند به علاوه شرایط متفاوت سونوگرافی و فقدان روش دقیق برای بررسی مجدد آن همگی کاربرد بالینی این روش را محدود می‌سازد. (ضرایب همخوانی، بین و درون مشاهده‌گری، به ترتیب، $> 0/40$ و $> 0/66$)^{۶۳}.

اگرچه برای محاسبه حجم جفت قابلیت بررسی مجدد خوبی گزارش شده^{۶۵،۶۴}، اما ارقام نرمال به میزان قابل توجهی متفاوت است (میانگین حجم جفت در سه ماهه نخست بارداری بین ۴۵ تا ۷۴ میلی‌لیتر گزارش شده است^{۶۶،۶۴،۶۱،۵۹}). به علاوه، در حال حاضر محاسبه حجم جفت یک اندازه‌گیری غیر خودکار در ارتباط با متغیر بودن اپراتور است و می‌تواند بسته به تعداد فریم‌های مورد استفاده برای تجزیه و تحلیل حجمی زمان‌بر باشد^{۶۷}.

استراتژی‌های غربالگری ترکیب شده

توصیه‌ها

- ترکیب عوامل وابسته به مادر، فشار خون شریانی مادر، داپلر شریان رحمی و سطح PIGF در هفته‌های ۱۱ تا ۱۳، کارآمدترین مدل غربالگری برای شناسایی زنان در معرض ریسک PE به نظر می‌رسد (گرید توصیه: B).
- باتوجه به ارجح بودن روش غربالگری ترکیبی، در صورت در دسترس بودن باید استفاده از کات اف داپلر به عنوان یک مدالیته تنها برای غربالگری پرهیز شود (گرید توصیه: B).
- برای محاسبه ریسک بیمار به صورت فردی در سه ماهه اول بارداری رویکرد شکمی ارجح است زیرا اکثر الگوریتم‌های غربالگری با استفاده از این رویکرد توسعه یافته‌اند (نکته عملی مفید).

عوامل خطر وابسته به مادر (سابقه، جمعیت‌شناسی، نمایه قلبی- عروقی و متابولیک) و شاخص‌های جفت (مقاومت شریان رحمی و بیومارکرها) برای تعیین پیشرفت به سمت PE شناسایی شده‌اند. بنابراین همانند استراتژی‌های غربالگری اختلالات کروموزومی، روند جاری در غربالگری PE دربرگیرنده ترکیب حضور یا عدم حضور عوامل مختلف خطر به منظور محاسبه ریسک واحد برای هر فرد و سپس مدیریت آن است^{۱۱}. بر مبنای جمعیت، هدف غربالگری ترکیبی بهبود حساسیت غربالگری تک شاخصی و در عین حال کاهش میزان موارد مثبت کاذب است.

غربالگری ترکیبی تقریباً موضوع ۴۰۰ مقاله در PubMed تا آوریل ۲۰۱۸ بوده است. مطالعات گوناگون نشان می‌دهند زنانی که به سمت PE پیشرفت می‌کنند، به طور میانگین فشار خون شریانی بالاتر^{۶۸}، غلظت بالاتر (sFlt-1) fms-like tyrosine kinase-1^{۶۹،۷۰}، و alpha-fetoprotein (AFP)^{۷۱} سرم مادر و غلظت‌های پایین‌تر پروتئین A پلاسمای مرتبط با بارداری (PAPP-A)^{۷۲} و PIGF^{۷۳،۷۰} به همراه مقاومت بالاتر شریانی رحمی را در مقایسه با زنان فاقد آن تجربه کرده‌اند^{۷۴}. عملکرد پیش‌بینی برای تمامی این فاکتورها پیش‌بینی کننده برای PE زودهنگام بهتر از PE تاخیری^{۷۵،۷۶} و ارزیابی آنها (فاکتورها پیش‌بینی کننده) در زمان دیرتر و نزدیک به زمان بروز PE بهتر از بررسی در هفته‌های ۱۱ تا ۱۳ بود^{۶۸،۷۱،۷۲،۷۵}.

مطالعات آینده‌نگر حاصل از تقریباً ۳۶/۰۰۰ حاملگی تک‌قلو نشان داد که با میزان مثبت-کاذب ۱۰ درصد، تنها عوامل مربوط به مادر (شامل سن، وزن، نژادی، زایمان قبلی، سوابق پزشکی و باروری مصرف سیگار) می‌تواند ۴۹ درصد موارد PE را قبل از هفته ۳۷ پیش‌بینی کند. افزودن PIGF به آن، این میزان را به ۶۰ درصد افزایش می‌دهد و غربالگری ترکیبی با خصوصیات وابسته به مادر، میانگین PI شریان رحمی، میانگین فشار شریانی و PIGF در هفته‌های ۱۱ تا ۱۳، ۷۵ درصد موارد PE را تا قبل از هفته ۳۷ و ۴۷ درصد موارد PE را مساوی یا بیشتر از هفته ۳۷ پیش‌بینی می‌کند^{۷۷}. همین پروتکل در بطن آزمایش ASPRE انجام شد^{۷۸،۷۶}؛ در این مطالعه، پس از غربالگری ترکیبی به طور تصادفی اسپرین یا دارونما در افراد دارای ریسک بالا استفاده شد. در این الگوریتم، ترکیب عوامل وابسته به مادر، میانگین فشار خون شریانی، میانگین PI شریان رحمی و PIGF با میزان مثبت-کاذب ۱۰ درصد می‌تواند با قدرت تشخیص ۱۰۰ درصد PE قبل از ۳۲ هفته، با میزان شناسایی ۷۵ درصد PE قبل از ۳۷ هفته و با میزان شناسایی ۴۳ درصد PE ایجاد شده در سن بارداری مساوی یا بیشتر از هفته ۳۷ را تشخیص دهد. درصد سلول آزاد جنین در گردش خون مادر در تست Cell-free DNA

نیز رابطه معناداری با عوامل خطر مادری و جنینی برای PE دارد و میان فتال فرکشن کم و ریسک افزایش یابنده رابطه‌ای معنادار برای PE وجود دارد^{۷۷}؛ البته، تأثیر آن بر غربالگری سه ماهه اول بارداری در مطالعات آینده نگر بررسی نشده است.

همانند سه ماهه اول بارداری در سه ماهه دوم بارداری نیز PI شریان رحمی، فاکتورهای مادری (شامل شاخص توده بدنی، نژاد، سابقه زایمان قبلی، مصرف دخانیات، روش باروری، سوابق پزشکی) و میانگین فشار خون شریانی می‌توانند با میزان مثبت-کاذب ۱۰ درصد تا ۱۰۰ درصد زنانی را که به سمت PE اولیه پیشرفت می‌کنند شناسایی کنند؛ البته، حساسیت این روش برای PE تاخیری و هایپر تانسیون بارداری به ترتیب ۵۶/۴ درصد و ۵۴/۱ درصد است^{۷۸}.

در سه ماهه سوم بارداری، ترکیب عوامل وابسته به مادر و سطح sFlt-1 با میزان مثبت-کاذب ۵ درصد می‌تواند به ترتیب ۸۳ درصد و ۳۸ درصد PE را قبل و بعد از هفته ۳۷ پیش‌بینی کند؛ ارقام متناظر با میزان مثبت-کاذب ۱۰ درصد به ترتیب عبارتند از ۹۴ درصد و ۵۱ درصد^{۴۹}. غربالگری قبلی در تست‌های سه ماهه اول و دوم بارداری باعث بهبود دقت پیش‌بینی غربالگری سه ماهه سوم به تنهایی نمی‌شود^{۷۹}. نژاد بر حساسیت و میزان مثبت کاذب در پیش‌بینی تست سه ماهه سوم بارداری اثر می‌گذارد و در زنان با اصالت آفریقایی-کارائیب هر دو بالاتر است^{۸۰}. شاخص‌های وابسته به مادر و بیومارکرها برای پیش‌بینی PE در اواخر بارداری مهم‌تر هستند. بنابراین، در میان عوامل بالقوه، میانگین فشار خون شریانی، PIGF و sFlt-1 موارد مرتبط با پیش‌بینی PE بین هفته‌های ۳۰ تا ۸۱۳۴ و ۳۵ تا ۸۲۳۷ هستند. برعکس، افزودن PI میانگین شریان رحمی و پارامترهای قلبی عروقی مادر باعث بهبود پیش‌بینی PE پس از هفته‌های ۳۵ و ۳۶ نمی‌شود^{۸۳}. نسبت sFLT-1/PIGF به عنوان یک شاخص مطلق می‌تواند بیش از ۷۵ درصد مواردی را که در طی ۴ هفته دچار PE شده‌اند پیش‌بینی کند اما حساسیت آن در هفته ۳۱ تا ۳۴ به طور معناداری بیشتر از هفته‌های ۳۵ تا ۳۷ است (میزان مثبت کاذب ۱/۷ درصد در برابر ۹/۶ درصد)^{۸۴}.

یک نگرانی رایج در قبال مدل‌های غربالگری ترکیبی آن است که اعمال آنها بر روی جمعیت‌های مناطق مختلف به صورت آینده نگر نتایج متفاوتی را بدنبال داشته است^{۸۵}. غربالگری ترکیبی ASPRE زمانی که بر اساس مجموعه داده‌ها و کارآزمایی بالینی واقعی آن به کار گرفته شود به لحاظ کاربردی عملکرد یکسانی دارد^{۷۶} و^{۹۱} در حقیقت، این مدل غربالگری، برای پیش‌بینی PE اولیه به مراتب کارآمدتر از سیاست‌های غربالگری قبلی است که توسط کالج متخصصان زنان و زایمان آمریکا و انستیتو ملی تعالی بهداشت و سلامت انگلستان توصیه شده است^{۲۲} و^{۸۶}.

ارزیابی همودینامیک مادر

توصیه

- علیرغم این حقیقت که ارزیابی همودینامیک مادر می‌تواند در پیش‌بینی PE ارزشمند باشد اما هنوز داده‌های کمی برای تأیید اجرای مستمر آن در روش‌های بالینی به عنوان یک تست مستقل وجود دارد (نکته عملی مفید).

سازگاری قلبی عروقی مادر نقش کلیدی را در تغییرات همودینامیک حاملگی نرمال ایفا می‌کند. اختلال در این سازگاری و مشکلات قلبی عروقی ساب کلینیکال پیش از حاملگی، با خطر پیدایش PE مرتبط است^{۸۷-۸۹}. زنانی که به سوی PE پیشرفت می‌کنند، پیش از حاملگی دارای عوامل خطر قلبی عروقی هستند که این امر موجب افزایش سختی دیواره شریانی و کارکرد نامناسب قلب در زمان تشخیص بالینی و همچنین هفته‌ها قبل از آغاز آسیب‌شناسی بالینی و ماه‌ها پس از شناسایی حاملگی می‌شود^{۹۰-۱۰۱}. به نظر می‌رسد عوارض قلبی عروقی PE در بلند مدت با افزایش تناوب اختلال کارکرد سیستولیک بطن‌ها^{۱۰۲}، اختلال اندوتلیال^{۱۰۳} و با افزایش ریسک مرگ و میر قلبی عروقی در زندگی همراه است^{۱۰۴-۱۰۶}. نسبت خطر توسعه بیماری قلبی عروقی در آینده در زنانی که قبلاً دچار PE شدید/اکلامپسی شده‌اند، به میزان بالای ۵/۴ است^{۱۰۵}. به علاوه، در زنانی که دچار

PE در حاملگی شوند در مقایسه با زنان فاقد بیماری עודکننده، دچار اختلال پارامترهای قلبی عروقی می باشند که می تواند مانع از تطابق طبیعی در بارداری بعدی شود^{۱۰۷}.

ساده ترین پارامتر همودینامیک با ارزش ثابت شده در غربالگری ترکیبی، میانگین فشار خون شریانی مادر است^{۹۶ و ۷۸ و ۱۰۸}. به علاوه، سختی دیواره شریانی را می توان با سونوگرافی برآورد کرد و اثبات شده که این پارامتر بین زنان دارای PE و زنان با حاملگی نرمال به طور قابل توجهی متفاوت است. در یک مطالعه مروری شامل ۲۳ تحقیق ارزیابی کننده سختی شریانی در ارتباط با بیماری فشار خون بارداری^{۹۰}، زنان دچار PE هم در طی بارداری و هم پس از آن افزایش سختی شریانی داشتند که بیشتر از افراد مبتلا به فشار خون بارداری بود. جالب اینکه شدت PE مرتبط با سختی بیشتر شریانی بود^{۹۰}. هم آنالیز سرعت موج داپلر و هم شاخص Augmentation در مراحل ساب کلینیکال (تا اوایل هفته ۱۱) در زنانی که بعداً دچار PE شدند، بالاتر است^{۹۱ و ۹۲}. مطالعات مقطعی و طولی اثبات کرده اند که شاخص های سختی شریانی می توانند به عنوان تست غربالگری تا هفته ۱۱ بارداری برای پیش بینی ایجاد PE در مراحل ابتدایی و انتهایی بارداری استفاده شوند به ویژه در همراهی با دیگر متغیرهای وابسته به مادر مانند فشار خون سیستولیک مرکزی^{۹۱ و ۹۲}. کمتر بودن دیلاتاسیون وابسته به جریان (flow-mediated dilatation) در تست سه ماهه های اول و دوم در میان زنان پرخطری که دچار PE بعدی شده اند گزارش شده است^{۱۰۹ و ۱۱۰}.

برون ده قلبی در هفته های ۱۱ تا ۱۳ در زنانی که بعداً دچار PE یا فشار خون بارداری می شوند در مقایسه با زنانی که حاملگی بدون عارضه ای دارند، به صورت معناداری بالاتر است^{۹۴}. در ترکیب با دیگر متغیرهای وابسته به مادر با میزان مثبت-کاذب ۱۰ درصد، میزان شناسایی ۴۳/۴ درصد برای تمامی انواع PE، ۵۲ درصد برای PE بدون جنین SGA و ۲۳/۳ درصد برای فشار خون بارداری است^{۹۴}. زنانی که بعداً دچار PE می شوند دارای شواهدی از remodeling هم مرکز بطن چپ در میانه بارداری هستند^{۹۷}.

علیرغم این حقیقت که همودینامیک وابسته به مادر برای شاخص های غربالگری PE نویدبخش است، یک رویکرد ترکیبی از خصوصیات وابسته به مادر و شاخص های بیوشیمیایی برای دستیابی به یک مدل غربالگری بالینی مفید مورد نیاز است. در عین حال، همانطوریکه ارزیابی همودینامیک مادر به طور فزاینده ای در مطالعات PE اجرا شده است استفاده از ابزارها و تکنیک های مناسب و وابسته به جمعیت در زنان باردار ضروری است^{۱۱۱}.

مدیریت پس از غربالگری

توصیه

- شواهدی متقاعدکننده وجود دارد که دوز پایین آسپرین در صورتیکه مصرف آن در زمان غربالگری سه ماهه اول آغاز می شود می تواند به طور قابل توجهی ریسک پیدایش PE زودرس را، کاهش دهد (گرفید توصیه: A).

سه ماهه اول بارداری

هم اکنون، کالج متخصصان زنان و زایمان آمریکا (ACOG)^{۱۱۲}، انستیتو ملی اعتدالی بهداشت و سلامت انگلستان (NICE)^{۱۱۳} و جامعه متخصصان زنان و زایمان کانادا (SOGC)^{۱۱۴} آغاز مصرف دوز پایین آسپرین را قبل از هفته ۱۶ برای زنانی که در معرض ریسک نارسایی جفت هستند، توصیه می کند.

اکثر تحقیقاتی که توصیه های فعلی مبتنی بر آنها هستند، زنان پرخطر را براساس سوابق قبلی و فاکتورهای پزشکی و نه استفاده از روش های غربالگری جاری (یعنی عوامل وابسته به مادر، داپلر و بیوشیمیایی) دسته بندی می کند. در مطالعه ASPRE^{۱۱۵}، به ۱۷۷۶ زن پرخطر از نظر PE بر مبنای غربالگری ترکیبی سه ماهه نخست بارداری از هفته ۱۴-۱۱ تا هفته ۳۶ بارداری آسپرین (۱۵۰ میلی گرم روزانه در زمان خواب) یا دارونما تجویز کردند^{۱۱۵}. بر اساس شواهدی که نشان می دهد بخش قابل توجهی از (۱۰-۳۰ درصد) بیماران مقاومت به دوزهای پایین تر آسپرین دارند دوز ۱۵۰ میلی گرمی آسپرین انتخاب شد^{۱۱۵}، و همین داده ها نشان دادند که دوز بهینه برای بهبود کارکرد تروفوبلاست برابر با ۱۵۰ میلی گرم در بدن است^{۱۱۶}. زمانبندی مصرف مبتنی بر

داده‌هایی بود که به بررسی تأثیر روزانه آسپرین پرداخته و بیان کردند که اثربخشی بهینه برای مصرف در زمان خواب بوده است^{۱۱۷}. کارآزمایی ASPRE روشن کرد که آسپیرین ریسک PE قبل از ۳۷ هفته را تا ۶۲ درصد (از ۴/۳ درصد به ۱/۶ درصد) و همچنین، ریسک PE قبل از ۳۴ هفته را تا ۸۲ درصد کاهش می‌دهد اما این اثر به دلیل پایین بودن میزان مطلق از نظر آماری معنی دار نبود (۰/۴ درصد در برابر ۱/۸ درصد)^{۱۰}. تأثیر مزیت‌بخش آسپرین وابسته به درجه پذیرش بیمار دارد به طوری‌که در زنان دارای پذیرش بهتر کاهش ریسک تا ۹۰ درصد یا بیشتر مشاهده شده است^{۱۱۸}.
غربالگری در سه ماهه اول و مداخله با آسپیرین به نظر مقرون به صرفه است و پیشگیری از تعداد قابل توجه موارد ابتلا باعث صرفه جویی در نظام سلامت می‌شود.

سه ماهه دوم بارداری

پیش‌بینی PE در سه ماهه دوم بارداری به اندازه پیش‌بینی در سه ماهه نخست بارداری حساس است^{۷۰ و ۷۸} اما ارزش آن به علت عدم امکان مداخلات اثربخش در این مرحله از بارداری، محدود است. در حالیکه به نظر می‌رسد شروع آسپیرین در سه ماهه اول بارداری پیدایش PE را کاهش می‌دهد^{۱۲۰ و ۱۲۱}، همچنین آغاز مداخله پس از هفته بیستم غیر مؤثر است^{۱۲۰}. اگرچه پیشگیری از PE پس از سه ماهه دوم بارداری بسیار دیر است اما آگاهی از آن می‌تواند در پیگیری و مدیریت بارداری های پر خطر مفید باشد^{۱۲۲ و ۱۲۳}. البته، تأثیر بالینی پیگیری سختگیرانه در این زمان هنوز باید به اثبات برسد. در طی یک کارآزمایی در اسپانیا ۱۱۶۶۷ زن که برای غربالگری سه ماهه دوم بارداری مراجعه کرده بودند، را در گروه داپلر و بدون داپلر بررسی کردند؛ در این مطالعه ۶۰ درصد زنانی که در آینده دچار PE شده بودند شناسایی شدند، اما درمان آن‌ها در مقایسه با زنانی که در آزمایش داپلر غربالگری سه ماهه دوم شرکت نکرده بودند، موجب بهبود نتایج کوتاه مدت مرتبط با مادر یا پیش از زایمان نشده بود^{۱۲۴}.

سه ماهه سوم بارداری

تست سه ماهه سوم بارداری می‌تواند اکثر زنانی را که در هفته‌های آتی دچار PE خواهند شد را شناسایی کند^{۸۰ و ۱۲۵}. این روند به عنوان بخشی از ارزیابی طولانی مدت ریسک فاکتورها ذکر شده است از که عمدتاً متمرکز بر شناسایی اولیه و غربالگری تفصیلی در سه ماهه نخست بارداری می‌باشد که برای تقسیم‌بندی تمامی عوارض مهم زایمانی و سپس غربالگری یکپارچه بر مبنای ارزیابی ریسک فاکتورها در هر ویزیت است^{۱۲۵ و ۱۲۶}. تأیید و ارزش‌گذاری این استراتژی موضوع تحقیقات آتی است.

حاملگی‌های چندقلویی

توصیه‌ها

- به دلیل افزایش توده جفت در بارداری‌های دوقلویی، میانگین مقاومت در شریان‌های رحمی کمتر است و در صورت امکان باید از محدوده مرجع دوقلویی برای بررسی داپلر استفاده کرد (**گراید توصیه: B**).
- الگوریتم غربالگری ترکیبی تکقلو (عوامل وابسته به مادر، PI شریان رحمی، میانگین فشار خون، PIGF) می‌تواند در دوقلوها نیز استفاده شود و این روش می‌تواند بیش از ۹۵ درصد زنانی را که در بارداری دوقلو دچار PE خواهند شد را شناسایی کند. البته، ارزیابی‌کننده باید آگاه باشد که برای دستیابی به این هدف میزان غربالگری مثبت ۷۵ درصد می‌باشد (**گراید توصیه: B**).

حاملگی دوقلو یک ریسک فاکتور برای عوارض زایمانی از جمله PE است^{۱۲۷}. افزایش حجم جفت در حاملگی دوقلو منجر به کاهش میانگین مقاومت شریان رحمی در مقایسه با حاملگی تکقلو در یک سن باروری یکسان می‌شود^{۱۲۸-۱۳۱} و این موضوع را می‌توان حتی در تست سه ماهه اول بارداری مشاهده کرد^{۱۲۸ و ۱۳۲}. در نتیجه،

استفاده از اندازه‌های مرجع برای حاملگی‌های تکقلو که همواره بالاتر از حاملگی‌های دوقلو هستند، ممکن است منجر به کاهش حساسیت غربالگری داپلر شوند. در یک مطالعه مقایسه‌ای گزارش شده است که استفاده از اعداد خاص دوقلویی منجر به حساسیت ۳۶/۴ درصد و میزان مثبت-کاذب ۱۲ درصد می‌شود؛ درحالی‌که در استفاده از کات آف استاندارد حاملگی تکقلویی، حساسیت ۱۸ درصد و میزان مثبت کاذب ۱/۷ درصد، حاصل خواهد شد.^{۱۳۰}

با خروج موارد دچار TTTS، میانگین PI شریان رحمی در تست سه ماهه اول بارداری در حاملگی‌های دوقلو که دچار PE زودرس می‌شوند ۴۶ درصد در دوقلو‌هایی که دچار PE تاخیری می‌شوند ۲۲ درصد بالاتر از حاملگی دوقلوی بدون عارضه است.^{۱۲۸}

در مطالعه‌ای که بر روی حاملگی‌های دوقلوی دی‌کوریون در هفته‌های ۱۷ تا ۳۸ انجام شد، صدک نود و پنج برای میانگین PI شریان رحمی اندازه‌گیری شده، با رویکرد شکمی برابر با ۱/۲۱ در هفته ۲۱، ۱/۱۶ در هفته ۲۲، ۱/۱۲ در هفته ۲۳ و ۱/۰۹ در هفته ۲۴ بود.^{۱۳۳} با استفاده از رویکرد واژینال، کات آف ۱/۵ برای میانگین PI شریان رحمی در هفته‌های ۲۲ تا ۲۴ دارای حساسیت ۳۳/۳ درصد و میزان مثبت کاذب ۳/۳ درصد برای PE بود (دوقلو‌های مونوکوریون و دی‌کوریون).^{۱۲۹}

به لحاظ تئوریک، دو جفت مجزا می‌تواند بر میزان سازگاری همودینامیک رحم تأثیرگذار باشد دوقلوهای مونو و دی‌کوریونیک دارای توده‌ها و ساختارهای متفاوت جفتی هستند. در تجزیه و تحلیل مدل محاسبه شده در یک جمعیت مرجع که با خصوصیات وابسته به مادر، استاندارد سازی شده است ریسک PE در سن کمتر از هفته ۳۷ بارداری برای دوقلوهای دارای جفت مجزا ۸ درصد و برای دوقلوهای تک جفتی ۱۴ درصد و برای حاملگی تکقلو ۰/۶ درصد بود.^{۱۲۷} در مطالعه انجام شده در سه ماهه اول بارداری، مقاومت شریان رحمی در دوقلوهای مونوکوریون در مقایسه با دوقلوهای دی‌کوریون بالاتر بود. در حقیقت، دوقلوهای مونوکوریون دارای مقاومتی مشابه با جنین‌های تکقلو بودند.^{۱۳۲}

همانند حاملگی تکقلو، غربالگری ترکیبی در حاملگی دوقلو عملکردی بهتر از غربالگری تک جزئی دارد. مطالعه اخیر غربالگری تست سه ماهه نخست را بر اساس عوامل وابسته به مادر، PI شریان رحم، میانگین فشار خون شریانی، PAPP-A و PIGF بررسی و دریافت که میزان شناسایی PE نیازمند به زایمان قبل از هفته‌های ۳۲ و ۳۷ به ترتیب ۱۰۰ درصد و ۹۹ درصد با میزان مثبت-کاذب ۷۵ درصد است. استفاده از چارت‌های خاص دوقلوها منجر به افزایش اندکی در عملکرد این مدل می‌شود.^{۱۳۱}

استفاده از سونوگرافی در بیماران دارای پره اکلامپسی ثابت شده

یکی از اندیکاسیون‌های زایمان در PE تخریب وضعیت جنین است؛ بنابراین، نظارت دقیق جنین تا زمان زایمان ضروری است.^{۱۳۴، ۱۳۵} سونوگرافی جز اصلی ارزیابی جنین می‌باشد. البته، تاکنون هیچ‌گونه ارزیابی کنترل شده‌ای در این خصوص صورت نگرفته است؛ بنابراین، تأثیر استراتژی نظارت بهینه بر نتایج بارداری باید بررسی شود. سه مؤلفه اصلی برای ارزیابی جنین در روش بالینی عبارتند از: (۱) سونوگرافی B-mode، (۲) داپلر و (۳) نظارت بر ضربان قلب جنین.^{۱۳۶}

توصیه‌ها

- باتوجه به اینکه مخاطره وضعیت جنین در PE ثابت شده یک علامت قطعی برای ختم بارداری است، وضعیت جنین باید به طور منظم در این بیماران بررسی شود (نکته عملی مفید).
- پیگیری سونوگرافی در حاملگی‌های تحت تأثیر PE شامل ارزیابی رشد جنین و بیوفیزیکال پروفایل و مطالعات داپلر جنین است (نکته عملی مفید).
- از آنجا که هیچ‌گونه تحقیق کنترل شده‌ای در این زمینه وجود ندارد، مؤلفه‌ها، تناوب و تأثیر نظارت سونوگرافی در حاملگی‌های تحت تأثیر PE می‌بایست تعیین شوند (نکته عملی مفید).

- ارزیابی بیومتری جنین، حجم مایع آمنیوتیک، PI شریان رحمی، شریان آمبیلیکال (UA) و شریان مغزی میانی جنین (MCA) PI و نسبت مغزی- جفتی (CPR) و همچنین بررسی جفت برای رد کردن دکولمان باید در زمانی دچار سردرد، درد شکمی، خونریزی و یا کاهش حرکت جنین هستند، در نظر گرفته شود (نکته عملی مفید).

- تست‌های مشابهی باید در مورد زنانی که برای PE یا علائم مشکوک به PE بستری شده‌اند و همچنین برای افراد دچار PE شدید یا سندرم HELLP انجام شود (نکته عملی مفید).

PE به طور شایع با محدودیت رشد جنین رابطه دارد و این جنین‌ها باید زودتر به دنیا بیایند بدتر شدن شرایط این جنین‌ها در مقایسه با جنین‌های دارای رشد محدود در مادران با فشار خون عادی سریع‌تر اتفاق می‌افتد^{۱۳۷}. بنابراین، شناسایی و پیگیری محدودیت رشد جنین اهمیت بیشتری برای بهبود شرایط پریناتال در PE دارد.

سونوگرافی روش B

بیومتری جنین را می‌توان برای شناسایی جنین SGA و پیش‌بینی نوزادان SGA ارزیابی کرد^{۱۳۸}.

شاخص مایع آمنیوتیک. میزان مایع آمنیوتیک را می‌توان با شاخص مایع آمنیوتیک (AFI) یا بزرگ‌ترین پاکه عمودی (MVP) ارزیابی کرد؛ MVP < 2cm و یا AFI < 5cm به عنوان مقادیر کات آف برای تشخیص کاهش مایع آمنیوتیک یا اولیگوهایدرامنیوس در نظر گرفته می‌شوند^{۱۳۹ و ۱۴۰}. اندازه‌گیری MVP در مقایسه با AFI، می‌تواند بدون افزایش عوارض نامطلوب پریناتال منجر به کاهش مداخلات شود^{۱۴۱}.

حرکات جنین. به عنوان بخشی از پروفایل بیوفیزیکیال جنینی، حرکات تنفسی، حرکات بدن/دست و پا و تون عضلات (به عنوان مثال باز و بسته کردن اندام‌ها یا باز و بسته کردن دست‌ها) باید مشاهده شوند^{۱۴۲}. این سه مؤلفه به همراه ارزیابی حجم مایع آمنیوتیک و ضربان قلب جنین، پروفایل بیوفیزیکیال جنین را تشکیل می‌دهند. امتیاز مثبت برای هر مؤلفه عدد ۲ می‌باشد و کل امتیاز پروفایل بیوفیزیکیال (امتیاز BPP) در طیف ۰ تا ۱۰ است. امتیاز BPP برابر یا بیشتر از ۸ نرمال و نشانه سلامت جنین قلمداد می‌شود. امتیاز BPP ۶ تشخیصی نیست و تست باید تکرار شود. امتیاز BPP برابر یا کمتر از ۴ نتیجه‌ای غیر اطمینان‌بخش است و باید زایمان را در نظر گرفت^{۱۴۳ و ۱۴۴}. بیوفیزیکیال پروفایل عمدتاً در آمریکا استفاده می‌شود در حالیکه مدیریت بالینی در اروپا عمدتاً مبنی بر ارزیابی داپلر است. هیچ داده‌ای برای مقرون به صرفه بودن تطبیقی دو روش وجود ندارد.

جفت. رویت جفت می‌تواند به رد کردن علایم PE شدید کمک کند به عنوان مثال جفت ضخیم شده با اکورژنیسیته منتشر با احتمال ادم جفتی، یک جفت نازک با کاهش واسکولاریزاسیون^{۱۴۵ و ۱۴۶} یا مناطق سیستیک نشانگر انفارکتوس یا هماتوم هستند^{۱۴۷ و ۱۴۸}. زنان با PE در معرض ریسک دکولمان نسبی یا کامل می‌باشند؛ بنابراین، ارزیابی ارتباط جفت- میومتریوم مهم است^{۱۴۹ و ۱۵۰}. یافته‌های سونوگرافی مرتبط با دکولمان جفت شامل هماتوم پشت جفت (هیپراکو، ایزواکو، هایپواکو)، هماتوم جلوی جفت، افزایش ضخامت و اکورژنیسیته جفت، جمع شدن ساب کوریونی و مارژینال خون می‌باشند. البته، حساسیت سونوگرافی در تشخیص دکولمان جفت ضعیف است به طوری که تقریباً ۵۰ تا ۷۵ درصد این موارد با سونوگرافی تشخیص داده نمی‌شوند^{۱۵۱ و ۱۵۲}. دکولمان مزمن که می‌تواند به صورت ناحیه سونولوسنت پشت جفتی در تصویربرداری سونوگرافی دیده شود و توالی اولیگوهایدرامنیوس در بیماران PE را ایجاد می‌کند^{۱۵۳}.

داپلر

چهار منطقه شایع در ارزیابی داپلر جنین و مادر عبارتند از: (۱) شریان نافی، (۲) شریان مغز میانی جنینی، (۳) داکتوس ونزوس جنینی و (۴) شریان‌های رحمی.

به طور خلاصه، جریان پایان دیاستولی از بین رفته یا معکوس در UA قویاً با مرگ و میر و عوارض پیش از زایمان ارتباط دارد. کاهش $MCA-PI < 10^{th}$ که نشانه اتساع عروق مغز است در جنین های دچار محدودیت رشد داخل رحمی با زایمان سزارین اورژانس به دلیل ضربان قلب جنینی non-reassuring همراه است^{۱۵۶} -^{۱۵۸}. درصد $CPR < 10^{th}$ نشانه باز توزیع همودینامیک است که می تواند حتی قبل از تحت تأثیر قرار گرفتن UA مشاهده شود و یک علامت برای نظارت دقیق بر جنین به شمار می آید^{۱۵۹-۱۶۱}. موج معکوس در داکتوس ونوزوس، نشانه قوی تخریب وضعیت قلبی جنین است و با ریسک بالای مرگ و میر پیش از تولد و عوارض شدید نوزادی مرتبط است^{۱۶۲ و ۱۶۳}. نتایج آزمایش TRUFFLE با توجه به اینکه اکثر شرکت کنندگان آن یا در زمان شروع مطالعه یا در طول پیگیری دچار PE شده اند نگرش جدیدی را در خصوص پیگیری جنین های دارای محدودیت رشد در PE فراهم کرده است. اثبات شد که در جنین های دارای محدودیت رشد با جریان غیرطبیعی UA بهترین نتایج زمانی حاصل می شود که زایمان تا زمان معکوس شدن موج a در داکتوس به تعویق افتد مگر این که کاهش short term variability در NST مشاهده شود که منجر به زایمان زودتر شود^{۱۳۷ و ۱۶۴ و ۱۶۵}. افزایش مقاومت شریان های رحمی نشانگر تکامل معیوب شریان مارپیچی است و یک نشانه مفید برای زایمان نیست.

راهکارهای ارزیابی داپلر جنین در گذشته منتشر شده است^{۱۶}؛ جزییات بیشتر ارزیابی داپلر خارج از گستره این گایدلاین است.

مشاوره تکنیکال

- مصرف داروهای ضد فشار خون با تغییرات معنادار در شاخص های داپلر وابسته به مادر و جنین همراه نیست (سطح شواهد: ۲+).
- کورتیکواسترئوئیدهای قبل تولد با کاهش گذرای مقاومت عروقی در UA و داکتوس ونوزوس همراه هستند (سطح شواهد: ۲+).
- داده های مربوط به تأثیر بالقوه سولفات منیزیم بر شاخص های داپلر مادر و جنین کافی نیستند (سطح شواهد: ۲-).

استفاده از لابتالول، نیفیدپین یا هیدرالازین رابطه ای با تغییرات داپلر شریان رحمی یا داپلر UA نداشتند^{۱۶۶-۱۶۹}. البته، Grzesiak و همکاران^{۱۷۰} و Lima و همکاران^{۱۷۱} کاهش اندک در MCA-PI و عدم تغییر در دیگر بخش های عروقی را پس از مصرف نیفیدپین گزارش کردند. متیلدوپا نیز هیچ تأثیری بر مقاومت شریان رحم در بیماران دچار بیماری فشار خون بارداری نداشت^{۱۷۲}.

تأثیر کورتیکواسترئوئیدهای قبل از تولد در گردش خون جنین به طور گسترده ای ثبت شده است. کاهش گذرا در مقاومت عروقی و UA-PI و PI داکتوس ونوزوس عموماً مشاهده شده است. داپلر ایسنت یا معکوس پایان دیاستولی و سرعتهای دهلیزی (atrial velocities) پس از مصرف کورتیکواسترئوئیدها بهبود می یابد؛ این اثر عموماً ۴۸ تا ۷۲ ساعت ماندگار است اما در برخی جنین ها می تواند طولانی تر باشد. برخی نیز کاهش اندک در MCA-PI را گزارش کرده اند؛ البته، عدم تأثیر استروئیدها بر داپلر شریان رحمی گزارش شده است^{۱۷۳-۱۷۶}.

هیچ اجماع نظری در خصوص تأثیر سولفات منیزیم بر همودینامیک جنین وجود ندارد. برخی تحقیقات کاهش در PI یا UA RI، شریان رحم و MCA را پس از مصرف سولفات منیزیم گزارش کردند^{۱۷۷-۱۷۹}، اما دیگران جنین تأثیری را نیافتند^{۱۸۰}.

تحقیق آینده

توصیه

- مطالعات در زمینه داپلر باید معیارهای کیفیتی بالا نظیر گردآوری داده‌های آینده نگر، ارائه اسکن‌های خاص با هدف غربالگری پژوهشی و و ارزیابی بیماران متوالی (یعنی جمع‌آوری کیس غیر فرصت‌طلبانه) را محقق‌سازد (گريد توصیه: C).

ارزیابی داپلر از عروق مادر و جنین برای دو دهه مورد استفاده بوده و تأثیر مثبت معناداری بر سلامت مادر و جنین داشته است. البته، ممکن است هم مطالعات قدیمی‌تر و هم جدیدتر داپلر به دلایل مختلفی دچار bias باشند. مطالعات قدیمی‌تر با استفاده از دستگاه‌های سونوگرافی با وضوح تصویر پایین‌تر نسبت به مطالعات جدیدتر انجام شده بودند و مشخص نیست که در صورت استفاده از فناوری‌های جدیدتر سونوگرافی همین نتایج حاصل می‌شدند یا خیر. مطالعات جدیدتر داپلر در زمانی انجام شدند که قبلاً ارزش داپلر تعیین شده بود و این می‌تواند به دو شکل از bias منجر شود: intention-to-treat bias یعنی یافته‌های داپلر می‌توانند بر نحوه مدیریت و همچنین بر سیر طبیعی همه شرایط تشخیص داده شده؛ تأثیر بگذارد و expected-value bias یعنی از زمان ارائه محدوده‌های نرمال اندازه‌گیری‌های داپلر، ارزیابی‌کننده‌ها به صورت ناخودآگاه اندازه‌گیری‌های خود را با طیف نرمال قابل انتظار وفق داده‌اند. و به طور بالقوه خطا در هر مطالعه گذشته نگر وجود دارد. ارزیابی سیستماتیک اخیر نشان می‌دهد^{۱۸۱} که اکثر قریب به اتفاق تحقیقات داپلر از محدودیت‌های متدولوژیکی رنج می‌برند و لذا مجموعه‌ای از معیارهایی که باید در مطالعات آتی با کیفیت بالا به کار گرفته شوند را پیشنهاد نموده اند این معیارها عبارتند از مجموعه داده‌های موثر در آینده، غربالگری خاص برای اهداف تحقیقاتی و ارزیابی سریال بیماران (یعنی باز سرگیری غیر فرصت‌طلبانه)^{۱۸۱}.

خلاصه‌ای از توصیه‌ها

اطلاعات متعارف موجود برای ارزیابی‌کننده

- ارزیابی‌کننده‌های غربالگری PE باید درباره عوامل خطر مهم برای PE دانش به روز داشته باشند (نکته عملی مفید).

غربالگری برای PE با استفاده از سونوگرافی

باید از کدام شاخص داپلر استفاده کرد

- PI باید برای ارزیابی مقاومت شریان رحمی در بطن غربالگری PE استفاده شود (گريد توصیه: B).

سه ماه اول بارداری

- بررسی داپلر شریان‌های رحمی در هفته‌های ۰+۱۱ و ۶+۱۳ را می‌توان بر اساس مزیت‌ها و منابع منطقه‌ای با رویکرد شکمی یا واژینال انجام داد (نکته عملی مفید).
- برای ارزیابی شاخص‌های داپلر شریان رحمی باید از متدولوژی استاندارد شده که در این گایدلاین توصیف شده پیروی شود (نکته عملی مفید).
- میانگین PI شریان رحمی باید شاخص داپلر انتخابی برای غربالگری در سه ماهه اول بارداری باشد (گريد توصیه: B).
- باتوجه به اینکه عوامل وابسته به مادر می‌توانند بر PI شریان رحمی اثر بگذارند، استفاده از آن در یک مدل غربالگری چندعاملی باید در صورت امکان به استفاده از آن به عنوان یک تست مستقل با کات آف مطلق ترجیح داده شود (گريد توصیه: B).

سه ماهه دوم بارداری

- بررسی داپلر شریان‌های رحمی در تست سه ماهه دوم بارداری را می‌توان بر اساس اولویت‌ها و منابع منطقه‌ای از راه شکم یا از راه واژن انجام داد **(نکته عملی مفید)**.
- میانگین PI شریان رحمی باید برای پیش‌بینی PE استفاده شود. در مورد جفت یک طرفه، به نظر می‌رسد افزایش یکطرفه PI در صورتیکه میانگین PI در محدوده نرمال خود باشد، ریسک PE را افزایش نخواهد داد **(گراید توصیه: B)**.

سه ماهه سوم بارداری

- تاکنون هیچ آزمایش تصادفی شده درباره تأثیر غربالگری سه ماهه سوم برای PE بر نتایج مادر، جنین و نوزاد وجود ندارد؛ بنابراین در حال حاضر اجرای آن در بررسی‌های روتین توصیه نمی‌شود **(نکته عملی مفید)**.
- ارزیابی‌ها اگر در تست سه ماهه سوم بارداری ارایه شوند میانگین PI شریان رحمی باید برای پیش‌بینی PE استفاده شود **(گراید توصیه: B)**.

تغییرات طولی در شاخص‌های داپلر

- باتوجه به اینکه استراتژی‌های پیشگیرانه (مانند آسپرین با دوز پایین) زمانی برای کاهش ریسک PE اثر بخش هستند که در سه ماهه اول بارداری آغاز شوند، استفاده از آن‌ها در زنان پرخطر باید در زودترین زمان ممکن و بدون انتظار برای ارزیابی تکمیلی داپلر در سه ماهه دوم بارداری، شروع شود **(نکته عملی مفید)**.

حجم جفت

- اگرچه شاخص‌های حجم جفت و واسکولاریزاسیون به عنوان پیش‌بینی‌کننده‌های PE ارزیابی شده‌اند اما برای اهداف غربالگری نمی‌توان آنها را توصیه کرد زیرا قابلیت بازتولید آن‌ها محدود است و نیازمند به تجهیزات ویژه‌ای بوده و زمان‌بر هستند **(نکته عملی مفید)**.

استراتژی‌های غربالگری ترکیبی

- ترکیب عوامل مرتبط با مادر، فشار خون شریانی مادر، داپلر شریانی رحم و سطح PIGF در هفته‌های ۱۱ تا ۱۳ کارآمدترین مدل غربالگری برای شناسایی زنان در معرض ریسک PE به نظر می‌رسد **(گراید توصیه B)**.
- باتوجه به برتری غربالگری ترکیبی، در صورت امکان دسترسی به غربالگری ترکیبی از استفاده داپلر به عنوان یک مدالیته غربالگری مستقل باید پرهیز شود **(گراید توصیه: B)**.
- رویکرد شکمی برای محاسبه ریسک بیمار در سه ماهه اول بارداری ارجح است زیرا اکثر الگوریتم‌های غربالگری با استفاده از این رویکرد توسعه یافته‌اند **(نکته عملی مفید)**.

ارزیابی همودینامیک مادری

- علیرغم این حقیقت که ارزیابی همودینامیک مادرممکن است در پیش‌بینی PE ارزشمند باشد اما هنوز داده‌های معدودی برای حمایت از اجرای منظم آن در روش بالینی به عنوان یک تست مستقل وجود دارند (نکته عملی مفید).

مدیریت پس از غربالگری

- شواهدی متقاعدکننده وجود دارند که آسپرین با دوز پایین می‌تواند به میزان قابل توجهی ریسک پیدایش PE زودرس را در صورت آغاز مصرف در زمان غربالگری سه ماهه اول بارداری کاهش دهند (گراید توصیه: A).

حاملگی چند قلوایی

- افزایش توده جفت در حاملگی دوقلوئی منجر به کاهش مقاومت میانگین شریان‌های رحمی می‌شود، و لذا در صورت دسترس بودن محدوده‌های مرجع دوقلوئی باید برای بررسی داپلر استفاده شوند (گراید توصیه: B).
- می‌توان الگوریتم غربالگری ترکیبی (عوامل وابسته به مادر، PI شریان رحمی، میانگین فشار خون و PIGF) مخصوص تک‌قلوها را برای دوقلوها نیز استفاده کرد و بیش از ۹۵ درصد زنان دارای حاملگی دوقلو را که بعدها دچار PE خواهند شد، را شناسایی می‌کند. البته ارزیابی کننده باید از این موضوع مطلع باشد که میزان مثبت غربالگری ۷۵ درصد می‌باشد (گراید توصیه: B).

استفاده از سونوگرافی در بیماران دارای PE مسجل

- باتوجه به اینکه تخریب وضعیت جنین در PE یک علامت بالقوه ختم بارداری است، وضعیت جنین باید به طور منظم در این بیماران بررسی شود (نکته عملی مفید).
- پیگیری سونوگرافی در حاملگی‌های تحت تأثیر PE شامل ارزیابی رشد جنین و بیوفیزیکیال پروفایل و مطالعات داپلر جنین است (نکته عملی مفید).
- از آنجا که هیچ‌گونه تحقیق کنترل شده تصادفی سازی شده در رابطه با مؤلفه‌ها، تناوب و تأثیر نظارت سونوگرافی در حاملگی‌های تحت تأثیر PE وجود ندارد، این موضوع باید بررسی شود (نکته عملی مفید).
- ارزیابی بیومتری جنین، حجم مایع آمنیوتیک، شریان رحمی، PI شریان آمبیلیکال (UA) و شریان مغزی میانی جنین (MCA)، و نسبت مغزی-جفتی (CPR) و همچنین ارزیابی جفت برای رد کردن دکولمان باید در زنانی که دچار سردرد، درد شکمی، خونریزی و یا کاهش حرکت جنین هستند، در نظر گرفته شود (نکته عملی مفید).
- تست‌های مشابهی باید برای زنانی که برای PE یا علائم مظنون به PE بستری شده‌اند و همچنین برای افراد دچار PE شدید یا سندرم HELLP انجام شوند (نکته عملی مفید).

تحقیق آینده

مطالعات در زمینه داپلر باید معیارهای کیفیتی بالا نظیر گردآوری داده‌های آینده نگر، ارائه اسکن‌های خاص با هدف غربالگری پژوهشی و و ارزیابی بیماران متوالی (یعنی جمع‌آوری کیس غیر فرصت‌طلبانه) را محقق سازد (گراید توصیه: C).

منابع

- .1 Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33: 130– 137.
- .2 Dolea C, AbouZahr C. Global burden of hypertensive disorders of pregnancy in the year 2000. Evidence and Information for Policy (EIP). World Health Organization: Geneva, 2003. http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_hypertensivedisordersofpregnancy.pdf
- .3 WHO. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. WHO: Geneva, Switzerland, 2011. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241548335/en/
- .4 Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10: 466 – 480.
- .5 Melchiorre K, Sharma R, Thilaganathan B. Cardiovascular implications in preeclampsia: an overview. *Circulation* 2014; 130: 703 – 714.
- .6 Mifsud W, Sebire NJ. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36: 117 – 128.
- .7 Llurba E, Carreras E, Gratacos E, Juan M, Astor J, Vives A, Hermosilla E, Calero I, Millan P, Garcia-Valdecasas B, Cabero L. Maternal history and uterine artery Doppler in the assessment of risk for development of early-and late-onset preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol Int* 2009; 2009: 275613.
- .8 Stergiotou I, Crispi F, Valenzuela-Alcaraz B, Bijmens B, Gratacos E. Patterns of maternal vascular remodeling and responsiveness in early-versus late-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 558.e1 – 14.
- .9 O’Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 103.e1 – 12.
- .10 Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gizurarson S, Maclagan K, Nicolaides KH. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017; 377: 613 – 622.
- .11 Baschat AA. First-trimester screening for pre-eclampsia: moving from personalized risk prediction to prevention. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 119 – 129.
- .12 World Health Organization. Screening for various cancers. Secondary screening for various cancers 2018. <http://www.who.int/cancer/detection/variouscancer/en/>
- .13 Public Health England. Guidance: Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme. Secondary guidance: criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme 2015. <https://www.gov.uk/government/publications/evidence-review-criteria-national-screening-programmes/criteria-for-appraising-the-viability-effectiveness-and-appropriateness-of-a-screening-programme>.

- .14 Falco ML, Sivanathan J, Laoreti A, Thilaganathan B, Khalil A. Placental histopathology associated with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 295 – 301.
- .15 Orabona R, Donzelli CM, Falchetti M, Santoro A, Valcamonico A, Frusca T. Placental histological patterns and uterine artery Doppler velocimetry in pregnancies complicated by early or late pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 580 – 585.
- .16 Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, Hernandez-Andrade E, Kalache K, Kingdom J, Kiserud T, Lee W, Lees C, Leung KY, Malinger G, Mari G, Prefumo F, Sepulveda W, Trudinger B. ISUOG Practice Guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 233 – 239.
- .17 Papageorghiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second-Trimester Screening Group. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 441 – 449.
- .18 Brodzki J, Lanne T, Laurini R, Strevens H, Wide-Swensson D, Marsal K. Vascular mechanical properties and endothelial function in pre-eclampsia with special reference to bilateral uterine artery notch. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87: 154 – 162.
- .19 Melchiorre K, Leslie K, Prefumo F, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery Doppler indices in the prediction of small-for-gestational age pregnancy and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 524 – 529.
- .20 Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, Zwinderman AH, Robson SC, Bindels PJ, Kleijnen J, Khan KS. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008; 178: 701 – 711.
- .21 Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O’Gorman N, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Nicolaides KH. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 492 – 495.
- .22 Tan MY, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Greco E, Wright A, Maclagan K, Poon LC, Nicolaides KH. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51: 743 – 750.
- .23 Tan MY, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Greco E, Papaioannou G, Wright D, Nicolaides KH. Prediction and prevention of small-for-gestational-age neonates: evidence from SPREE and ASPRE. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 52 – 59.
- .24 Tayyar A, Guerra L, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Uterine artery pulsatility index in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 689 – 697.

- .۲۵ Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11 – 14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 583 – 586.
- .۲۶ Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 742 – 749.
- .۲۷ Khalil A, Nicolaides KH. How to record uterine artery Doppler in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 478 – 479.
- .۲۸ Gomez O, Martinez JM, Figueras F, Del Rio M, Borobio V, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. Uterine artery Doppler at 11 – 14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 490 – 494.
- .۲۹ Ridding G, Schluter PJ, Hyett JA, McLennan AC. Uterine artery pulsatility index assessment at 11 – 13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36: 299 – 304.
- .۳۰ Ferreira AE, Mauad Filho F, Abreu PS, Mauad FM, Araujo Junior E, Martins WP. Reproducibility of first- and second-trimester uterine artery pulsatility index measured by transvaginal and transabdominal ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 546 – 552.
- .۳۱ Martins WP, Nastri CO. Interpreting reproducibility results for ultrasound measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 479 – 480.
- .۳۲ Rolnik DL, da Silva Costa F, Sahota D, Hyett J, McLennan A. Quality assessment of uterine artery Doppler measurement in first-trimester combined screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018. DOI: 10.1002/uog.19116.
- .۳۳ Plasencia W, Barber MA, Alvarez EE, Segura J, Valle L, Garcia-Hernandez JA. Comparative study of transabdominal and transvaginal uterine artery Doppler pulsatility indices at 11 – 13 + 6 weeks. *Hypertens Pregnancy* 2011; 30: 414 – 420.
- .۳۴ Resnik R, Killam AP, Battaglia FC, Makowski EL, Meschia G. The stimulation of uterine blood flow by various estrogens. *Endocrinology* 1974; 94: 1192 – 1196.
- .۳۵ Poon LC, Nicolaides KH. Early prediction of preeclampsia. *Obstet Gynecol Int* 2014; 2014: 297397.
- .۳۶ Poon LC, Staboulidou I, Maiz N, Plasencia W, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler at 11 – 13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 142 – 148.
- .۳۷ Napolitano R, Rajakulasingam R, Memmo A, Bhide A, Thilaganathan B. Uterine artery Doppler screening for pre-eclampsia: comparison of the lower, mean and higher first-trimester pulsatility indices. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 534 – 537.
- .۳۸ Harrington K, Carpenter RG, Goldfrad C, Campbell S. Transvaginal Doppler ultrasound of the uteroplacental circulation in the early prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 674 – 681.

- .39 Alves JA, Silva BY, de Sousa PC, Maia SB, Costa F da S. Reference range of uterine artery Doppler parameters between the 11th and 14th pregnancy weeks in a population sample from Northeast Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2013; 35: 357 – 362.
- .40 Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, Zamora J, Thilaganathan B, Illanes SE, Khan KS, Aquilina J, Thangaratinam S. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 500 – 507.
- .41 Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 559 – 564.
- .42 Papageorghiou AT, Yu CK, Erasmus IE, Cuckle HS, Nicolaides KH. Assessment of risk for the development of pre-eclampsia by maternal characteristics and uterine artery Doppler. *BJOG* 2005; 112: 703 – 709.
- .43 Yu CK, Khouri O, Onwudiwe N, Spiliopoulos Y, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second-Trimester Screening Group. 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: 310 – 313.
- .44 Gomez O, Figueras F, Fernandez S, Bennasar M, Martinez JM, Puerto B, Gratacos E. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11 – 41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 128 – 132.
- .45 Contro E, Maroni E, Cera E, Youssef A, Bellussi F, Pilu G, Rizzo N, Pelusi G, Ghi T. Unilaterally increased uterine artery resistance, placental location and pregnancy outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 153: 143 – 147.
- .46 Yu CK, Smith GC, Papageorghiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second-Trimester Screening Group. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 429 – 436.
- .47 Espinoza J, Kusanovic JP, Bahado-Singh R, Gervasi MT, Romero R, Lee W, Vaisbuch E, Mazaki-Tovi S, Mittal P, Gotsch F, Erez O, Gomez R, Yeo L, Hassan SS. Should bilateral uterine artery notching be used in the risk assessment for preeclampsia, small-for-gestational-age, and gestational hypertension? *J Ultrasound Med* 2010; 29: 1103 – 1115.
- .48 Melchiorre K, Sutherland GR, Liberati M, Bhide A, Thilaganathan B. Prevalence of maternal cardiac defects in women with high-resistance uterine artery Doppler indices. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 310 – 316.
- .49 Tsiakkas A, Saiid Y, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 30 – 34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 87.e1 – 17.
- .50 Andrietti S, Silva M, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 35 – 37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 72 – 79.

- .51 Lau WL, Lam HS, Leung WC. Reversed diastolic flow in the uterine artery – a new Doppler finding related to placental insufficiency? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 232 – 235.
- .52 Ekici E, Vicdan K, Dayan H, Danisman N, Gokmen O. Reverse end-diastolic uterine artery velocity in a pregnant woman complicated by mild preeclampsia and severe growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 66: 79 – 82.
- .53 Gomez O, Figueras F, Martinez JM, del Rio M, Palacio M, Eixarch E, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 802 – 808.
- .54 Napolitano R, Melchiorre K, Arcangeli T, Dias T, Bhide A, Thilaganathan B. Screening for pre-eclampsia by using changes in uterine artery Doppler indices with advancing gestation. *Prenat Diagn* 2012; 32: 180 – 184.
- .55 Ghi T, Contro E, Youssef A, Giorgetta F, Farina A, Pilu G, Pelusi G. Persistence of increased uterine artery resistance in the third trimester and pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 577 – 581.
- .56 Hafner E, Metzenbauer M, Hofinger D, Stonek F, Schuchter K, Waldhor T, Philipp K. Comparison between three-dimensional placental volume at 12 weeks and uterine artery impedance/notching at 22 weeks in screening for pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia and fetal growth restriction in a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 652 – 657.
- .57 Rizzo G, Capponi A, Cavicchioni O, Vendola M, Arduini D. First trimester uterine Doppler and three-dimensional ultrasound placental volume calculation in predicting pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 138: 147 – 151.
- .58 Odeh M, Ophir E, Maximovsky O, Grinin V, Bornstein J. Placental volume and three-dimensional power Doppler analysis in prediction of pre-eclampsia and small for gestational age between week 11 and 13 weeks and 6 days of gestation. *Prenat Diagn* 2011; 31: 367 – 371.
- .59 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: 230 – 234.
- .60 Hafner E, Metzenbauer M, Stumpflen I, Waldhor T, Philipp K. First trimester placental and myometrial blood perfusion measured by 3D power Doppler in normal and unfavourable outcome pregnancies. *Placenta* 2010; 31: 756 – 763.
- .61 Plasencia W, Gonzalez-Davila E, Gonzalez Lorenzo A, Armas-Gonzalez M, Padron E, Gonzalez-Gonzalez NL. First trimester placental volume and vascular indices in pregnancies complicated by preeclampsia. *Prenat Diagn* 2015; 35: 1247 – 1254.
- .62 Demers S, Girard M, Roberge S, Tetu A, Giguere Y, Forest JC, Bujold E. First-trimester placental and myometrial blood perfusion measured by three-dimensional power Doppler in preeclampsia. *Am J Perinatol* 2015; 32: 920 – 926.

- .ᶑᶓ Martins WP, Lima JC, Welsh AW, Araujo Junior E, Miyague AH, Filho FM, Raine-Fenning NJ. Three-dimensional Doppler evaluation of single spherical samples from the placenta: intra- and interobserver reliability. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 200 – 206.
- .ᶑᶔ Burstein E, Sheiner E, HersHKovitz R. Three-dimensional placental volume measurements between 11 and 13 weeks' gestation. *Am J Perinatol* 2009; 26: 169 – 171.
- .ᶑᶕ Cabezas Lopez E, Martinez-Payo C, Engels Calvo V, San Frutos Llorente L, Perez-Medina T. Reproducibility of first trimester three-dimensional placental measurements. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 201: 156 – 160.
- .ᶑᶖ Aye CY, Stevenson GN, Impey L, Collins SL. Comparison of 2-D and 3-D estimates of placental volume in early pregnancy. *Ultrasound Med Biol* 2015; 41: 734 – 740.
- .ᶑᶗ Martins WP, Ferriani RA, Ferreira AC, Spara P, Pinheiro Filho L, dos Reis RM, Filho FM. [The reproducibility of VOCAL endometrial volume measurement – importance of the step rotation]. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2006; 28: 38 – 43.
- .ᶑᶘ Tayyar A, Krithinakis K, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Mean arterial pressure at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 573 – 579.
- .ᶑᶙ Tsiakkas A, Mendez O, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Maternal serum soluble fms-like tyrosine kinase-1 at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 478 – 483.
- .ᶑᶙ Khalil A, Maiz N, Garcia-Mandujano R, Penco JM, Nicolaides KH. Longitudinal changes in maternal serum placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 in women at increased risk of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 324 – 331.
- .ᶑᶑ redaki FE, Mataliotakis M, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Maternal serum alpha-fetoprotein at 12, 22 and 32 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 466 – 471.
- .ᶑᶒ Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 2008; 28: 7 – 10.
- .ᶑᶓ Tsiakkas A, Cazacu R, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 472 – 477.
- .ᶑᶔ O'Gorman N, Tampakoudis G, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Uterine artery pulsatility index at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 565 – 572.
- .ᶑᶕ Wright A, Guerra L, Pellegrino M, Wright D, Nicolaides KH. Maternal serum PAPP-A and free beta-hCG at 12, 22 and 32 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 762 – 767.
- .ᶑᶖ O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Wright A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Jani J, Molina FS, de Paco Matallana C, Papantoniou N, Per-sico N, Plasencia W, Singh M, Nicolaides KH. Accuracy of competing risks model in screening for

pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11 – 13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 751 – 755.

.^{∇∇} Rolnik DL, da Silva Costa F, Lee TJ, Schmid M, McLennan AC. Association between fetal fraction on cell-free DNA testing and first-trimester markers for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018. DOI: 10.1002/uog.18993.

.^{∇^} Onwudiwe N, Yu CK, Poon LC, Spiliopoulos I, Nicolaides KH. Prediction of pre-eclampsia by a combination of maternal history, uterine artery Doppler and mean arterial pressure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 877 – 883.

.^{∇⁹} Andrietti S, Carlucci S, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Repeat measurements of uterine artery pulsatility index, mean arterial pressure and serum placental growth factor at 12, 22 and 32 weeks in prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 221 – 227.

.^{^.} Panaitescu A, Ciobanu A, Syngelaki A, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia at 35 – 37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 501 – 506.

.^{^)} Valino N, Giunta G, Gallo DM, Akolekar R, Nicolaides KH. Biophysical and biochemical markers at 30 – 34 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 194 – 202.

.^{^∇} Valino N, Giunta G, Gallo DM, Akolekar R, Nicolaides KH. Biophysical and biochemical markers at 35 – 37 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 203 – 209.

.^{^∇} Guy GP, Ling HZ, Garcia P, Poon LC, Nicolaides KH. Maternal cardiac function at 35 – 37 weeks' gestation: prediction of pre-eclampsia and gestational hypertension. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 61 – 66.

.^{^∇} Dragan I, Wright D, Fiolna M, Leipold G, Nicolaides KH. Development of pre-eclampsia within 4 weeks of sFlt-1/PIGF ratio > 38: comparison of performance at 31 – 34 vs 35 – 37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 209 – 212.

.^{^Δ} Oliveira N, Magder LS, Blitzer MG, Baschat AA. First-trimester prediction of pre-eclampsia: external validity of algorithms in a prospectively enrolled cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 279 – 285.

.^{^∇} O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, Carbone IF, Dutemeyer V, Fiolna M, Frick A, Karagiannis N, Mastrodima S, de Paco Matallana C, Papaioannou G, Pazos A, Plasencia W, Nicolaides KH. Multi-center screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11 – 13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 756 – 760.

.^{^∇} Magnussen EB, Vatten LJ, Lund-Nilsen TI, Salvesen KA, Davey Smith G, Romundstad PR. Prepregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ* 2007; 335: 978.

- .⁸⁸ Hale SA, Badger GJ, McBride C, Magness R, Bernstein IM. Prepregnancy vascular dysfunction in women who subsequently develop hypertension during pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2013; 3: 140 – 145.
- .⁸⁹ Mahendru AA, Everett TR, Wilkinson IB, Lees CC, McEniery CM. A longitudinal study of maternal cardiovascular function from preconception to the postpartum period. *J Hypertens* 2014; 32: 849 – 856.
- .⁹⁰ Hausvater A, Giannone T, Sandoval YH, Doonan RJ, Antonopoulos CN, Matsoukis IL, Petridou ET, Daskalopoulou SS. The association between preeclampsia and arterial stiffness. *J Hypertens* 2012; 30: 17 – 33.
- .⁹¹ Khalil A, Akolekar R, Syngelaki A, Elkhoul M, Nicolaides KH. Maternal hemodynamics at 11 – 13 weeks' gestation and risk of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 28 – 34.
- .⁹² Khalil A, Garcia-Mandujano R, Maiz N, Elkhoul M, Nicolaides KH. Longitudinal changes in maternal hemodynamics in a population at risk for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 197 – 204.
- .⁹³ Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension* 2008; 52: 873 – 880.
- .⁹⁴ De Paco C, Kametas N, Rencoret G, Strobl I, Nicolaides KH. Maternal cardiac output between 11 and 13 weeks of gestation in the prediction of preeclampsia and small for gestational age. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 292 – 300.
- .⁹⁵ Melchiorre K, Sutherland GR, Liberati M, Thilaganathan B. Preeclampsia is associated with persistent postpartum cardiovascular impairment. *Hypertension* 2011; 58: 709 – 715.
- .⁹⁶ Melchiorre K, Sutherland GR, Baltabaeva A, Liberati M, Thilaganathan B. Maternal cardiac dysfunction and remodeling in women with preeclampsia at term. *Hypertension* 2011; 57: 85 – 93.
- .⁹⁷ Melchiorre K, Sutherland G, Sharma R, Nanni M, Thilaganathan B. Mid-gestational maternal cardiovascular profile in preterm and term pre-eclampsia: a prospective study. *BJOG* 2013; 120: 496 – 504.
- .⁹⁸ Stott D, Nzelu O, Nicolaides KH, Kametas NA. Maternal hemodynamics in normal pregnancy and in pregnancy affected by pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 359 – 364.
- .⁹⁹ Gagliardi G, Tiralongo GM, LoPresti D, Pisani I, Farsetti D, Vasapollo B, Novelli GP, Andreoli A, Valensise H. Screening for pre-eclampsia in the first trimester: role of maternal hemodynamics and bioimpedance in non-obese patients. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 584 – 588.
- .¹⁰⁰ Milic NM, Milin-Lazovic J, Weissgerber TL, Trajkovic G, White WM, Garovic VD. Preclinical atherosclerosis at the time of pre-eclamptic pregnancy and up to 10 years

postpartum: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 110 – 115.

.101 De Haas S, Ghossein-Doha C, Geerts L, van Kuijk SMJ, van Drongelen J, Spaanderman MEA. Cardiac remodeling in normotensive pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 683 – 696.

.102 Orabona R, Vizzardi E, Sciatti E, Bonadei I, Valcamonico A, Metra M, Frusca T. Insights into cardiac alterations after pre-eclampsia: an echocardiographic study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 124 – 133.

.103 Breetveld NM, Ghossein-Doha C, van Neer J, Sengers M, Geerts L, van Kuijk SMJ, van Dijk AP, van der Vlugt MJ, Heidema WM, Brunner-La Rocca HP, Scholten RR, Spaanderman MEA. Decreased endothelial function and increased subclinical heart failure in women several years after pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 196 – 204.

.104 Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 335: 974.

.105 McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J* 2008; 156: 918 – 930.

.106 Brown MC, Best KE, Pearce MS, Waugh J, Robson SC, Bell R. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 1 – 19.

.107 Ghossein-Doha C, Spaanderman ME, Al Doulah R, Van Kuijk SM, Peeters LL. Maternal cardiac adaptation to subsequent pregnancy in formerly pre-eclamptic women according to recurrence of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 96 – 103.

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

.109 Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frolich JC, Vallance P, Nicolaides KH. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethyl-arginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet* 2003; 361: 1511 – 1517.

.110 Noori M, Donald AE, Angelakopoulou A, Hingorani AD, Williams DJ. Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension. *Circulation* 2010; 122: 478 – 487.

.111 Foo FL, McEniery CM, Lees C, Khalil A, International Working Group on Maternal H. Assessment of arterial function in pregnancy: recommendations of the International Working Group on Maternal Hemodynamics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 324 – 331.

- .112 American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-dose aspirin use during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018; 132: e44 – e52.
- .113 NICE. Clinical Guideline 107. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. Secondary Clinical Guideline 107. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management 2011. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg107/chapter/1-Guidance#reducing-the-risk-of-hypertensive-disorders-in-pregnancy>.
- .114 Lausman A, McCarthy FP, Walker M, Kingdom J. Screening, diagnosis, and management of intrauterine growth restriction. *J Obstet Gynaecol Can* 2012; 34: 17 – 28.
- .115 Caron N, Rivard GE, Michon N, Morin F, Pilon D, Moutquin JM, Rey E. Low-dose ASA response using the PFA-100 in women with high-risk pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; 31: 1022 – 1027.
- .116 Panagodage S, Yong HE, Da Silva Costa F, Borg AJ, Kalionis B, Brennecke SP, Murthi P. Low-dose acetylsalicylic acid treatment modulates the production of cytokines and improves trophoblast function in an in vitro model of early-onset preeclampsia. *Am J Pathol* 2016; 186: 3217 – 3224.
- .117 Ayala DE, Ucieda R, Hermida RC. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int* 2013; 30: 260 – 279.
- .118 Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Delgado JL, Vojtassakova D, de Alvarado M, Kapeti E, Rehal A, Pazos A, Carbone IF, Dutemeyer V, Plasencia W, Papantoniou N, Nicolaides KH. Aspirin for evidence-based preeclampsia prevention trial: influence of compliance on beneficial effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217: 685.e1 – 5.
- .119 Ortvad D, Hawkins TL, Johnson JA, Hyett J, Metcalfe A. Cost-effectiveness of first-trimester screening and early preventative use of aspirin in women at high risk of early-onset pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018. DOI: 10.1002/uog.19076.
- .120 Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguere Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 402 – 414.
- .121 Roberge S, Demers S, Nicolaides KH, Bureau M, Cote S, Bujold E. Prevention of pre-eclampsia by low-molecular-weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 548 – 553.
- .122 Litwinska M, Wright D, Efeturk T, Ceccacci I, Nicolaides KH. Proposed clinical management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 19 – 24 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 367 – 372.
- .123 Litwinska M, Syngelaki A, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 19 – 24 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 365 – 372.
- .124 Garcia B, Llorba E, Valle L, Gomez-Roig MD, Juan M, Perez-Matos C, Fernandez M, Garcia-Hernandez JA, Alijotas-Reig J, Higuera MT, Calero I, Goya M, Perez-Hoyos S, Carreras E, Cabero L. Do knowledge of uterine artery resistance in the second trimester and

targeted surveillance improve maternal and perinatal outcome? UTOPIA study: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 680 – 689.

.125 Wright D, Dragan I, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Proposed clinical management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 30 – 34 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 194 – 200.

.126 Nicolaides KH. Turning the pyramid of prenatal care. *Fetal Diagn Ther* 2011; 29: 183 – 196.

.127 Francisco C, Wright D, Benko Z, Syngelaki A, Nicolaides KH. Hidden high rate of pre-eclampsia in twin compared with singleton pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 88 – 92.

.128 Rizzo G, Pietrolucci ME, Aiello E, Capponi A, Arduini D. Uterine artery Doppler evaluation in twin pregnancies at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 557 – 561.

.129 Yu CK, Papageorghiou AT, Boli A, Cacho AM, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction in twin pregnancies at 23 weeks of gestation by transvaginal uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 535 – 540.

.130 Geipel A, Berg C, Germer U, Katalinic A, Krapp M, Smrcek J, Gembruch U. Doppler assessment of the uterine circulation in the second trimester in twin pregnancies: prediction of pre-eclampsia, fetal growth restriction and birth weight discordance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 541 – 545.

.131 Francisco C, Wright D, Benko Z, Syngelaki A, Nicolaides KH. Competing-risks model in screening for pre-eclampsia in twin pregnancy according to maternal factors and biomarkers at 11 – 13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 589 – 595.

.132 Svirsky R, Yagel S, Ben-Ami I, Cuckle H, Klug E, Maymon R. First trimester markers of preeclampsia in twins: maternal mean arterial pressure and uterine artery Doppler pulsatility index. *Prenat Diagn* 2014; 34: 956 – 960.

.133 Geipel A, Hennemann F, Fimmers R, Willruth A, Lato K, Gembruch U, Berg C. Reference ranges for Doppler assessment of uterine artery resistance and pulsatility indices in dichorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 663 – 667.

.134 Shear RM, Rinfret D, Leduc L. Should we offer expectant management in cases of severe preterm preeclampsia with fetal growth restriction? *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1119 – 1125.

.135 Belghiti J, Kayem G, Tsatsaris V, Goffinet F, Sibai BM, Haddad B. Benefits and risks of expectant management of severe preeclampsia at less than 26 weeks gestation: the impact of gestational age and severe fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 465.e1 – 6.

.136 American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 125: Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012; 119: 396 – 407.

- .۱۳۷ Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, Duvekot J, Frusca T, Diemert A, Ferrazzi E, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorgiou AT, Schlembach D, Schneider KT, Thilaganathan B, Todros T, van Wassenaer-Leemhuis A, Valcamonico A, Visser GH, Wolf H, Group T. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 400 – 408.
- .۱۳۸ Sovio U, White IR, Dacey A, Pasupathy D, Smith GC. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study. *Lancet* 2015; 386: 2089 – 2097.
- .۱۳۹ Williams K. Amniotic fluid assessment. *Obstet Gynecol Surv* 1993; 48: 795 – 800.
- .۱۴۰ Moise KJ, Jr. Toward consistent terminology: assessment and reporting of amniotic fluid volume. *Semin Perinatol* 2013; 37: 370 – 374.
- .۱۴۱ Lim KI, Butt K, Naud K, Smithies M. Amniotic fluid: technical update on physiology and measurement. *J Obstet Gynaecol Can* 2017; 39: 52 – 58.
- .۱۴۲ Manning FA. Fetal biophysical profile: a critical appraisal. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45: 975 – 985.
- .۱۴۳ Chari RS, Friedman SA, O'Brien JM, Sibai BM. Daily antenatal testing in women with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1207 – 1210.
- .۱۴۴ Ullah N, Usman M, Khan AR. Sonographic biophysical profile in detection of foetal hypoxia in 100 cases of suspected high risk pregnancy. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2010; 22: 77 – 80.
- .۱۴۵ Predoi CG, Grigoriu C, Vladescu R, Mihart AE. Placental damages in preeclampsia – from ultrasound images to histopathological findings. *J Med Life* 2015; (8 Spec Issue): 62 – 65.
- .۱۴۶ Chen CY, Wang KG, Chen CP. Alteration of vascularization in preeclamptic placentas measured by three-dimensional power Doppler ultrasound. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 1616 – 1622.
- .۱۴۷ Proctor LK, Whittle WL, Keating S, Viero S, Kingdom JC. Pathologic basis of echogenic cystic lesions in the human placenta: role of ultrasound-guided wire localization. *Placenta* 2010; 31: 1111 – 1115.
- .۱۴۸ Auriolles-Garibay A, Hernandez-Andrade E, Romero R, Qureshi F, Ahn H, Jacques SM, Garcia M, Yeo L, Hassan SS. Prenatal diagnosis of a placental infarction hematoma associated with fetal growth restriction, preeclampsia and fetal death: clinicopathological correlation. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36: 154 – 161.
- .۱۴۹ Ananth CV. Ischemic placental disease: a unifying concept for preeclampsia, intrauterine growth restriction, and placental abruption. *Semin Perinatol* 2014; 38: 131 – 132.

- .۱۵۰ Minire A, Mirton M, Imri V, Lauren M, Aferdita M. Maternal complications of preeclampsia. *Med Arch* 2013; 67: 339 – 341.
- .۱۵۱ Glantz C, Purnell L. Clinical utility of sonography in the diagnosis and treatment of placental abruption. *J Ultrasound Med* 2002; 21: 837 – 840.
- .۱۵۲ Jha P, Melendres G, Bijan B, Ormsby E, Chu L, Li CS, McGahan J. Trauma in pregnant women: assessing detection of post-traumatic placental abruption on contrast-enhanced CT versus ultrasound. *Abdom Radiol (NY)* 2017; 42: 1062 – 1067.
- .۱۵۳ Walker M, Whittle W, Keating S, Kingdom J. Sonographic diagnosis of chronic abruption. *J Obstet Gynaecol Can* 2010; 32: 1056 – 1058.
- .۱۵۴ Hartung J, Kalache KD, Heyna C, Heling KS, Kuhlig M, Wauer R, Bollmann R, Chaoui R. Outcome of 60 neonates who had ARED flow prenatally compared with a matched control group of appropriate-for-gestational age preterm neonates. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 566 – 572.
- .۱۵۵ Montenegro N, Santos F, Tavares E, Matias A, Barros H, Leite LP. Outcome of 88 pregnancies with absent or reversed end-diastolic blood flow (AREDF) in the umbilical arteries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 79: 43 – 46.
- .۱۵۶ Prior T, Mullins E, Bennett P, Kumar S. Prediction of intrapartum fetal compromise using the cerebroumbilical ratio: a prospective observational study. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 124.e1 – 6.
- .۱۵۷ Cruz-Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Oros D, Gratacos E. Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 618 – 626.
- .۱۵۸ Eser A, Zulfikaroglu E, Eserdag S, Kilic S, Danisman N. Predictive value of middle cerebral artery to uterine artery pulsatility index ratio in preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 307 – 311.
- .۱۵۹ Piazze J, Padula F, Cerekja A, Cosmi EV, Anceschi MM. Prognostic value of umbilical-middle cerebral artery pulsatility index ratio in fetuses with growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 91: 233 – 237.
- .۱۶۰ Mose JC. The role of maternal & fetal doppler in pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2014; 4: 242.
- .۱۶۱ Yalti S, Oral O, Gurbuz B, Ozden S, Atar F. Ratio of middle cerebral to umbilical artery blood velocity in preeclamptic & hypertensive women in the prediction of poor perinatal outcome. *Indian J Med Res* 2004; 120: 44 – 50.
- .۱۶۲ Cruz-Lemini M, Crispi F, Van Mieghem T, Pedraza D, Cruz-Martinez R, Acosta-Rojas R, Figueras F, Parra-Cordero M, Deprest J, Gratacos E. Risk of perinatal death in early-onset intrauterine growth restriction according to gestational age and cardiovascular Doppler indices: a multicenter study. *Fetal Diagn Ther* 2012; 32: 116 – 122.
- .۱۶۳ Baschat AA. Ductus venosus Doppler for fetal surveillance in high-risk pregnancies. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53: 858 – 868.

- .۱۶۴ Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Calvert S, Derks JB, Diemert A, Duvekot JJ, Ferrazzi E, Frusca T, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorghiou AT, Schlem- bach D, Schneider KT, Thilaganathan B, Todros T, Valcamonico A, Visser GH, Wolf H, TRUFFLE study group. 2 year neurodevelopmental and intermediate peri- natal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet* 2015; 385: 2162 – 2172.
- .۱۶۵ Bilardo CM, Hecher K, Visser GHA, Papageorghiou AT, Marlow N, Thila- ganathan B, Van Wassenaer-Leemhuis A, Todros T, Marsal K, Frusca T, Arabin B, Brezinka C, Derks JB, Diemert A, Duvekot JJ, Ferrazzi E, Ganzevoort W, Mar- tinelli P, Ostermayer E, Schlem- bach D, Valensise H, Thornton J, Wolf H, Lees C, Group T. Severe fetal growth restriction at 26 – 32 weeks: key messages from the TRUFFLE study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 285 – 290.
- .۱۶۶ Baggio MR, Martins WP, Calderon AC, Berezowski AT, Marcolin AC, Duarte G, Cavalli RC. Changes in fetal and maternal Doppler parameters observed during acute severe hypertension treatment with hydralazine or labetalol: a randomized controlled trial. *Ultrasound Med Biol* 2011; 37: 53 – 58.
- .۱۶۷ Erkinaro T, Haapsamo M, Kavasmaa T, Makikallio K, Acharya G, Rasanen J. Fetal cardiac function after labetalol or pindolol for maternal hypertension in a sheep model of increased placental vascular resistance. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 166: 18 – 22.
- .۱۶۸ Ulubasoglu H, Ozmen Bayar U, Kaya C, Ungan B. The effect of nifedipine tocolysis on Doppler indices of the uterine and umbilical arteries. *J Clin Ultrasound* 2015; 43: 322 – 326.
- .۱۶۹ de Heus R, Mulder EJ, Derks JB, Visser GH. The effects of the tocolytics atosiban and nifedipine on fetal movements, heart rate and blood flow. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22: 485 – 490.
- .۱۷۰ Grzesiak M, Ahmed RB, Wilczynski J. 48-hours administration of nifedipine in spontaneous preterm labor – Doppler blood flow assessment of placental and fetal circulation. *Neuro Endocrinol Lett* 2013; 34: 687 – 692.
- .۱۷۱ Lima MM, Souza AS, Diniz C, Porto AM, Amorim MM, Moron AF. Doppler velocimetry of the uterine, umbilical and fetal middle cerebral arteries in preg- nant women undergoing tocolysis with oral nifedipine. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 311 – 315.
- .۱۷۲ Khalil A, Harrington K, Muttukrishna S, Jauniaux E. Effect of antihypertensive therapy with alpha-methyldopa on uterine artery Doppler in pregnancies with hypertensive disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 688 – 694.
- .۱۷۳ Thuring A, Malcus P, Marsal K. Effect of maternal betamethasone on fetal and uteroplacental blood flow velocity waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 668 – 672.
- .۱۷۴ Nozaki AM, Francisco RP, Fonseca ES, Miyadahira S, Zugaib M. Fetal hemody- namic changes following maternal betamethasone administration in pregnancies with fetal

growth restriction and absent end-diastolic flow in the umbilical artery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88: 350 – 354.

.۱۷۵ Shojaei K, Mohammadi N. Comparing the effects of antenatal betamethasone on Doppler velocimetry between intrauterine growth restriction with and without preeclampsia. *Glob J Health Sci* 2015; 7: 344 – 350.

.۱۷۶ Piazze J, Dillon KC, Cerekja A. Betamethasone effects on umbilical arteries and ductus venosus Doppler velocity waveforms in growth-restricted fetuses. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 1179 – 1182.

.۱۷۷ Souza AS, Amorim MM, Coutinho IC, Lima MM, Noronha Neto C, Figueroa JN. Effect of the loading dose of magnesium sulfate (MgSO₄) on the parameters of Doppler flow velocity in the uterine, umbilical and middle cerebral arteries in severe preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2010; 29: 123 – 134.

.۱۷۸ Souza AS, Amorim MM, Coelho IC, Lima MM, Noronha Neto C, Figueroa JN. [Doppler of the umbilical and fetal middle cerebral arteries after magnesium sulfate in preeclampsia]. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2008; 54: 232 – 237.

.۱۷۹ Farshchian N, Rezavand N, Mohammadi S. Effect of magnesium sulfate on Doppler parameters of fetal umbilical and middle cerebral arteries in women with severe preeclampsia. *J Clin Imaging Sci* 2012; 2: 85.

.۱۸۰ Twickler DM, McIntire DD, Alexander JM, Leveno KJ. Effects of magnesium sulfate on preterm fetal cerebral blood flow using Doppler analysis: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 21 – 25.

181. Oros D, Ruiz-Martinez S, Staines Urias E, Conde-Agudelo A, Villar J, Fabre E, Papageorgiou AT. Reference ranges for Doppler indices of umbilical and middle cerebral

APPENDIX 1 Levels of evidence and grades of recommendation used in ISUOG Guidelines

Classification of evidence levels

1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials or randomized controlled trials with very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials or randomized controlled trials with low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials or randomized controlled trials with high risk of bias
2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies or high-quality case-control or cohort studies with very low risk of confounding, bias or chance and high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with low risk of confounding, bias or chance and moderate probability that the relationship is causal
2-	Case-control or cohort studies with high risk of confounding, bias or chance and significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytical studies, e.g. case reports, case series
4	Expert opinion

Grades of recommendation

A	At least one meta-analysis, systematic review or randomized controlled trial rated as 1++ and applicable directly to the target population; or systematic review of randomized controlled trials or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+ applicable directly to the target population and demonstrating overall consistency of results
B	Body of evidence including studies rated as 2++ applicable directly to the target population and demonstrating overall consistency of results; or evidence extrapolated from studies rated as 1++ or 1+
C	Body of evidence including studies rated as 2+ applicable directly to the target population and demonstrating overall consistency of results; or evidence extrapolated from studies rated as 2++
D	Evidence of level 3 or 4; or evidence extrapolated from studies rated as 2+
Good practice point	Recommended best practice based on the clinical experience of the Guideline Development Group

arteries and cerebroplacental ratio: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018.
DOI: 10.1002/uog.20102.