



**ΑΝΟΙΚΤΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΚΥΠΡΟΥ**

**ΣΧΟΛΗ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ & ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

*«ΠΟΛΙΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑΣ &
ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ»*

ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΜΑΣΤΕΡ

ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΕΣ ΤΟΥ ΠΡΩΩΡΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ ΚΑΙ ΠΡΟΒΛΕΠΤΙΚΗ
ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΔΙΑΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ
ΜΗΤΡΑΣ

ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ

ΕΙΡΗΝΗ ΚΑΪΜΕΝΟΠΟΥΛΟΥ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΠΕΤΡΟΣ ΓΑΛΑΝΗΣ

ΛΕΥΚΩΣΙΑ, ΜΗΝΑΣ, ΕΤΟΣ
05/2017

ΣΧΟΛΗ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ & ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΠΟΛΙΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑΣ &
ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ»

ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΜΑΣΤΕΡ

ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΕΣ ΤΟΥ ΠΡΩΡΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ ΚΑΙ ΠΡΟΒΛΕΠΤΙΚΗ
ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΔΙΑΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ
ΜΗΤΡΑΣ

ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ

ΕΙΡΗΝΗ ΚΑΪΜΕΝΟΠΟΥΛΟΥ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΠΕΤΡΟΣ ΓΑΛΑΝΗΣ

ΛΕΥΚΩΣΙΑ, ΜΗΝΑΣ, ΕΤΟΣ
05/2017

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

| | |
|--|-----------|
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ..... | 5 |
| SUMMARY..... | 7 |
| ΕΙΣΑΓΩΓΗ..... | 9 |
| ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ..... | 11 |
| 1. ΠΡΟΩΡΟΣ ΤΟΚΕΤΟΣ..... | 11 |
| 1.1 Υπολογισμός και σημαντικότητα της ηλικίας κύησης..... | 11 |
| 1.1.1 Υπολογισμός της πρώτης ημέρας της τελευταίας περιόδου (Last Menstrual Period-LMP)..... | 12 |
| 1.1.2 Υπερηχογραφικός έλεγχος του εμβρύου..... | 12 |
| 1.2 Ορισμοί και κατηγοριοποίηση πρόωρου τοκετού..... | 14 |
| 1.1.3 Τελειόμηνος τοκετός..... | 15 |
| 1.1.4 Πρόωρος τοκετός..... | 16 |
| 1.1.4.1 Κατηγοριοποίηση πρόωρου τοκετού με βάση την ηλικία κύησης..... | 16 |
| 1.1.4.2 Κατηγοριοποίηση πρόωρου τοκετού με βάση τις κλινικές εκδηλώσεις του..... | 19 |
| 2.1 Εισαγωγή..... | 25 |
| 2.2 Ομαδοποίηση παραγόντων κινδύνου..... | 26 |
| 2.3 Συστήματα βαθμολόγησης κινδύνου για πρόωρο τοκετό..... | 29 |
| 2.3.1 Σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου..... | 30 |
| 2.3.1.1 Κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες και δημογραφικά στοιχεία..... | 31 |
| 2.3.1.2 Τρόπος ζωής της μητέρας..... | 36 |

| | | |
|--|--|----|
| 2.3.1.3 | Ιατρικό- μαιευτικό ιστορικό της μητέρας | 41 |
| 2.4 | Ελεγκτικοί μηχανισμοί..... | 44 |
| 2.4.1 | Παρακολούθηση της δραστηριότητας της μήτρας (HUAM, αντίληψη συμπτωμάτων από τη μητέρα- συσπάσεις μήτρας)..... | 45 |
| 2.4.2 | Κλινική εξέταση τραχήλου και απεικονιστικές μέθοδοι..... | 48 |
| 2.4.2.1 | Κλινική εξέταση τραχήλου..... | 48 |
| 2.4.2.2 | Υπερηχογραφική εκτίμηση..... | 50 |
| ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ..... | | 54 |
| 1. | ΣΚΟΠΟΣ | 54 |
| 2. | ΜΕΘΟΔΟΣ..... | 55 |
| 2.1 | Ερευνητικός Σχεδιασμός..... | 55 |
| 2.3 | Μέθοδος Συλλογής Δεδομένων | 55 |
| 2.4 | Εργαλείο συλλογής δεδομένων | 55 |
| 2.5 | Ανάλυση δεδομένων | 56 |
| 2.6 | Περιορισμοί μελέτης..... | 57 |
| 3. | ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ..... | 58 |
| 3.2 | Συσχετίσεις..... | 63 |
| 3.3 | Πολυμεταβλητή Ανάλυση..... | 66 |
| 4 | ΣΥΖΗΤΗΣΗ | 69 |
| 5 | ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ | 72 |
| ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι. ΑΔΕΙΑ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ..... | | 73 |
| ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ. ΦΟΡΜΑ ΣΥΜΠΛΗΡΩΣΗΣ ΙΑΤΡΙΚΟΥ- ΜΑΙΕΥΤΙΚΟΥ | | |
| ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ | | 75 |
| ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ | | 79 |

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Προσδιοριστές πρόωρου τοκετού και η προγνωστική ικανότητα της διακολπικής μέτρησης του τραχήλου

Εισαγωγή: Ο πρόωρος τοκετός θεωρείται ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα δημόσιας υγείας, καθώς συνδέεται με υψηλά ποσοστά νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας που οδηγούν σε μεγάλη κοινωνική, οικονομική και ψυχολογική επιβάρυνση για τις οικογένειες. Παρά την πρόοδο της τεχνολογίας και τη βελτίωση της γνώσης στην σύγχρονη γυναικολογία και νεογνολογία, η συχνότητα εμφάνισης πρόωρου τοκετού αυξάνεται με την πάροδο των ετών. Η έγκαιρη ανίχνευση των εγκύων υψηλού κινδύνου είναι καθοριστικής σημασίας για την πρόληψη της πρόωρης γέννησης και τη διευκόλυνση της διάγνωσης και των θεραπευτικών παρεμβάσεων. Η μέτρηση του μήκους του τραχήλου της μήτρας με τη χρήση του διακολπικού υπερήχου αποτελεί παράγοντα υψηλής προγνωστικής αξίας και έχουν γίνει αρκετές προσπάθειες για την ενσωμάτωσή του ως πρότυπη μέθοδο προγεννητικού ελέγχου. Στην Ελλάδα, ωστόσο, εξακολουθεί να υπάρχει δισταγμός στην τακτική χρήση της, με αποτέλεσμα συγκρούσεις στους επαγγελματίες υγείας και ηθικά διλήμματα.

Σκοπός: Η διερεύνηση της σχέσης του μήκους τραχήλου της μήτρας, που έχει μετρηθεί με τη μέθοδο της διακολπικής υπερηχογραφίας και της εμφάνισης πρόωρου τοκετού σε έγκυες που διένυαν την 20^η έως την 24^η εβδομάδα κύησης.

Μέθοδος: Διεξήχθη μια συγχρονική μελέτη με έγκυες που επισκέφθηκαν ένα νοσοκομείο στην Αθήνα κατά τη διάρκεια της 20-24ης εβδομάδας εγκυμοσύνης τους. Η διακολπική υπερηχογραφική μέτρηση του μήκους του τραχήλου πραγματοποιήθηκε ως πρότυπος προγεννητικός έλεγχος. Τα κοινωνικο-δημογραφικά δεδομένα και άλλα χαρακτηριστικά των εγκύων συλλέχθηκαν με ένα ερωτηματολόγιο που διανεμήθηκε κατά την πρώτη επίσκεψή τους. Πραγματοποιήθηκαν συσχετίσεις με πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση μεταξύ των μεταβλητών του μήκους του τραχήλου και του πρόωρου τοκετού. Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με το IBM SPSS 23.0.

Αποτελέσματα: Συνολικά 7116 έγκυες υποβλήθηκαν σε διακολπικό υπερηχογράφημα. Το συνολικό ποσοστό πρόωρου τοκετού ήταν 15% και 36% όταν προσαρμόστηκε για τις πρωτότοκες έγκυες. Η μέση ηλικία των εγκύων ήταν 32,2 έτη και η πλειοψηφία του δείγματος δεν είχαν συνοδά νοσήματα, είχαν φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος και ήταν μη καπνίστριες. Οι μετρήσεις του μήκους του τραχήλου της μήτρας ομαδοποιήθηκαν σύμφωνα με σύγχρονα τεκμηριωμένα δεδομένα, χρησιμοποιώντας το διαχωριστικό όριο των 25mm. Το 25% των εγκύων γυναικών με μικρό μήκος τράχηλου είχε πρόωρο τοκετό και το 2% είχε ιατρογενή πρόωρο τοκετό σε σύγκριση με το 3% και το 1% αντίστοιχα για την ομάδα με φυσιολογικό τράχηλο. Η συχνότητα της επανεμφάνισης πρόωρου τοκετού ήταν 18%, αλλά δεν συσχετίστηκε σημαντικά με μια νέα πρόωρη γέννα. Το μήκος τραχήλου μήτρας <25mm συσχετίστηκε ανεξάρτητα και προέβλεψε την εμφάνιση του πρόωρου τοκετού ($b = 1,905$, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1,702-2,107).

Συμπέρασμα: Η μέτρηση του τραχήλου της μήτρας χρησιμοποιώντας διακολπικό υπερηχογράφημα όταν πραγματοποιείται την 20ή-24η εβδομάδα της κύησης, μπορεί να είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για την πρόβλεψη των πρόωρων γεννήσεων.

SUMMARY

Risk Factors of preterm delivery and the predictive value of cervical length using transvaginal ultrasound

Background: Preterm delivery is considered to be one of the most significant public health concerns, as it is associated with high rates of neonatal morbidity and mortality resulting in a societal, economical and psychological burden for families. Despite advances in technology and improved knowledge in current obstetrics and neonatology, the incidence of preterm birth increases over the years. Early detection of high risk pregnant women is of paramount importance in order to prevent preterm delivery and facilitate diagnosis and therapeutic interventions. The measurement of cervical length using transvaginal ultrasound has emerged worldwide as a factor with high predictive value and efforts have been made to integrate it as a standard screening test. In Greece, however there is still hesitation in its regular use, resulting in conflicts between healthcare professionals and ethical considerations.

Aim: The aim of the study was to assess the relationship between cervical length of pregnant women at 20-24th week measured by transvaginal ultrasound and the incidence of preterm birth.

Method: A cross-sectional study was conducted with pregnant who visited a hospital in Athens during their 20-24th week of pregnancy. A transvaginal ultrasound measurement of the cervical length was performed as a standard prenatal check up. Social-demographic data and other important maternal characteristics were pooled from a questionnaire distributed at their first visit. Correlations using multiple regression analysis models between variables cervical length and preterm delivery were made. Statistical analysis was performed by the use of SPSS version 23.0.

Results: A total of 7116 pregnant women underwent transvaginal ultrasound. The overall rate of preterm delivery was 15% and 36% when adjusted for nulliparous

women. Mean maternal age was estimated 32.2 years and the majority of the subjects were healthy, had normal BMI and were non-smokers. The measurements of cervical length were grouped according current evidence based data, using a cut-off point of 25mm. 25% of the pregnant women with shortened cervix had preterm delivery and 2% medically induced preterm delivery compared with the rates of 3% and 1% respectively for the group with normal cervix. The frequency of reoccurrence was recorded at 18%, but was not correlated significantly with a new preterm delivery. The factor “cervical length <25mm” was correlated independently and predicted the incidence of preterm delivery (b=1.905, 95% CI: 1.702-2.107).

Conclusion: The measurement of cervical length using transvaginal ultrasound when performed at 20th -24th week of gestation, could be a useful tool in the prediction of preterm births.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ο πρόωρος τοκετός θεωρείται ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα δημόσιας υγείας, καθώς συνδέεται με υψηλά ποσοστά νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας που οδηγούν σε μεγάλη κοινωνική, οικονομική και ψυχολογική επιβάρυνση για τις οικογένειες. Παρά την πρόοδο της τεχνολογίας και τη βελτίωση της γνώσης στην σύγχρονη γυναικολογία και νεογνολογία, η συχνότητα εμφάνισης πρόωρου τοκετού αυξάνεται με την πάροδο των ετών. Η αύξηση της ηλικίας μητρότητας και η διάδοση των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, το παθολογικό και μαιευτικό ιστορικό της μητέρας καθώς και οι επιπλοκές στην κύηση, όπως η κολπική αιμορραγία στο πρώτο ή δεύτερο τρίμηνο, οι παθήσεις της μήτρας (συγγενείς ανωμαλίες μήτρας, ινομυώματα, μυομητρική δραστηριότητα), οι παθήσεις του τραχήλου (ανεπάρκεια τραχήλου, κωνοειδής εκτομή), οι επιπλοκές του πλακούντα και του αμνιακού υγρού, αλλά και ο σύγχρονος τρόπος ζωής (χρήση καπνού, αλκοόλ, ναρκωτικών ουσιών κτλ) αποτελούν μερικούς από τους βασικούς αιτιολογικούς παράγοντες που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση του πρόωρου τοκετού.

Η έγκαιρη ανίχνευση των εγκύων υψηλού κινδύνου είναι υψίστης σημασίας για την πρόληψη της πρόωρης γέννησης και τη διευκόλυνση της διάγνωσης και των θεραπευτικών παρεμβάσεων. Η εύρεση των προσδιοριστών που συσχετίζονται ανεξάρτητα και δύναται να προβλέψουν τον πρόωρο τοκετό θα διευκολύνει τον εντοπισμό των εγκύων υψηλού και χαμηλού κινδύνου και θα συμβάλλει στην παροχή χρήσιμων πληροφοριών για έρευνα τόσο σε επίπεδο πρόγνωσης και θεραπείας όσο και σε επίπεδο παθοφυσιολογίας που θα διευκολύνουν την περαιτέρω κατανόηση του. Η χρήση των κατάλληλων προσδιοριστών στην πρόγνωση του πρόωρου τοκετού προϋποθέτει ότι θα πρέπει να διαθέτουν υψηλή ειδικότητα, ευαισθησία και ακρίβεια, να είναι διαθέσιμοι και οικονομικοί (Krupa et al 2006). Λόγω της μεγάλης ετερογένειας όμως στα δείγματα των πληθυσμών που μελετώνται και στη διαχείριση

των δεδομένων σε όλα τα επίπεδα, είναι πολύ δύσκολο να βρεθεί μια αποτελεσματική μέθοδος για την πρόγνωση του πρόωρου τοκετού.

Η μέτρηση του μήκους του τραχήλου της μήτρας με τη χρήση του διακολπικού υπερήχου φαίνεται να αποτελεί έναν παράγοντα υψηλής προγνωστικής αξίας και έχουν γίνει αρκετές προσπάθειες για την ενσωμάτωσή του ως πρότυπη μέθοδο προγεννητικού ελέγχου. Στην Ελλάδα, ωστόσο, εξακολουθεί να υπάρχει δισταγμός στην τακτική χρήση της, με αποτέλεσμα συγκρούσεις στους επαγγελματίες υγείας και ηθικά διλήμματα.

Η παρούσα εργασία έχει σαν σκοπό τη διερεύνηση της σχέσης του μήκους τραχήλου της μήτρας, που έχει μετρηθεί με τη μέθοδο της διακολπικής υπερηχογραφίας και της εμφάνισης πρόωρου τοκετού σε έγκυες που διένυαν την 20^η έως την 24^η εβδομάδα κύησης. Για την επίτευξη του ερευνητικού στόχου διεξήχθη μια συγχρονική μελέτη με έγκυες που επισκέφθηκαν ένα νοσοκομείο στην Αθήνα κατά τη διάρκεια της 20-24ης εβδομάδας εγκυμοσύνης τους. Η διακολπική υπερηχογραφική μέτρηση του μήκους του τραχήλου πραγματοποιήθηκε ως πρότυπος προγεννητικός έλεγχος. Τα κοινωνικοδημογραφικά δεδομένα και άλλα σημαντικά χαρακτηριστικά των εγκύων συλλέχθηκαν με ένα ερωτηματολόγιο που διανεμήθηκε κατά την πρώτη επίσκεψή τους.

Στο γενικό μέρος της εργασίας περιγράφεται η έννοια της προωρότητας, γίνεται συζήτηση των προκλήσεων του ορισμού του πρόωρου τοκετού και των μεταβλητών του και παρουσιάζονται βασικά επιδημιολογικά δεδομένα σε παγκόσμια κλίμακα. Επιπλέον γίνεται μια εκτενής συζήτηση των παραγόντων κινδύνου του πρόωρου τοκετού και της πιθανότητας χρήσης τους σαν προγνωστικούς δείκτες.

Στο ειδικό μέρος της εργασίας παρουσιάζονται ο σκοπός και τα επιμέρους ερευνητικά ερωτήματα, η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την συλλογή των δεδομένων και την ανάλυση τους και τέλος παρουσιάζονται τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα της μελέτης.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΠΡΟΩΡΟΣ ΤΟΚΕΤΟΣ

1.1 Υπολογισμός και σημαντικότητα της ηλικίας κύησης

Ως εγκυμοσύνη ορίζεται η εμφύτευση και ανάπτυξη του εμβρύου εντός της γυναικείας μήτρας, μετά την γονιμοποίηση ενός ή και περισσότερων ωαρίων. Η οργανογένεση, η ανάπτυξη και η ωρίμανση του εμβρύου εξελίσσεται στο ενδομητρικό περιβάλλον, με το οποίο δημιουργεί μια δυναμική και συνεχή σχέση και ακολουθεί μια συγκεκριμένη χρονική αλληλουχία που κορυφώνεται το τελευταίο τρίμηνο (Parets et al 2014). Τα διαφορετικά όργανα αναπτύσσονται σε διαφορετικό χρόνο ανάλογα με τις λειτουργίες τους, επομένως η ηλικία κύησης είναι ένας από τους πολλούς παράγοντες που επηρεάζουν την ωρίμανση τους. Βάση αυτών των δεδομένων, η ηλικία κύησης (gestational age-GA) και συνακολούθως η ακριβής ημερομηνία τοκετού είναι ζωτικής σημασίας, καθώς με αυτό τον τρόπο καθορίζεται η προωρότητα και ύπαρξη τυχόν αναπτυξιακής ανωριμότητας του νεογνού. Ο σωστός υπολογισμός της παρέχει ένα πλαίσιο λήψης αποφάσεων στην ιατρική ομάδα σχετικά με τον σχεδιασμό και την έγκαιρη αντιμετώπιση επιπλοκών τόσο του νεογνού όσο και της μητέρας. Επιπρόσθετα, η ακρίβεια διευκολύνει στη δημιουργία ενός χρονικού πλάνου δραστηριοτήτων από τους ίδιους τους γονείς (Hunter 2009).

Η επιβεβαίωση της ηλικίας κύησης προγεννητικά πραγματοποιείται συνήθως με δύο τρόπους:

- Με τον υπολογισμό της πρώτης ημέρας της τελευταίας περιόδου (Last Menstrual Period-LMP) και
- Με υπερηχογραφικό έλεγχο του εμβρύου και στα τρία τρίμηνα.

Αμέσως μετά τη γέννηση χρησιμοποιείται η βαθμολογία Dubowitz, που αποτελεί μια κλινική εκτίμηση της ηλικίας κύησης με βάση διάφορα φυσικά χαρακτηριστικά του

εμβρύου, όπως το δέρμα, τα μάτια και τα αυτιά, την πελματιαία επιφάνεια κτλ, καθώς και σε νευρομυϊκά κριτήρια, που αξιολογούν τον τόνο των άκρων (Dubowitz et al 2005).

1.1.1 Υπολογισμός της πρώτης ημέρας της τελευταίας περιόδου (Last Menstrual Period-LMP)

Ιστορικά, για παραπάνω από διακόσια χρόνια, η ηλικία κύησης υπολογιζόταν με την πρώτη μέθοδο, δηλαδή 266 ημέρες από την ημερομηνία σύλληψης ή 280 ημέρες από την πρώτη ημέρα της τελευταίας περιόδου, η οποία θεωρείται ότι διαρκεί 28 ημέρες και η ωοθυλακιορρηξία γίνεται την 14^η ημέρα του κύκλου. Τον 19^ο αιώνα, ο γυναικολόγος Naegele εφάρμοσε ένα τύπο υπολογισμού της ημερομηνίας τοκετού, ο οποίος χρησιμοποιείται μέχρι και σήμερα, προσθέτοντας 7 ημέρες στην πρώτη ημέρα τελευταίας περιόδου και μετά αφαιρώντας 3 μήνες. Γενικά, η μέθοδος αυτή υπόκειται σε αρκετές παραδοχές, όπως ότι ο κύκλος της γυναίκας είναι φυσιολογικός, ότι η σύλληψη έχει γίνει την ίδια μέρα με την ωορρηξία, δηλαδή την 14^η ημέρα του κύκλου και ότι το ιστορικό της γυναίκας είναι αξιόπιστο, καθώς πολλές φορές μπορεί να μην έχει γίνει ο υπολογισμός σωστά από την ίδια, είτε λόγω μη σωστής καταγραφής είτε λόγω πρώιμων μικροαιμορραγιών. Σε όλες αυτές τις περιπτώσεις υπάρχουν αρκετές διαφορές μεταξύ της πρώτης ημέρας τελευταίας περιόδου και την ημερομηνία σύλληψης και για αυτό το λόγο πρέπει να γίνεται συνεκτίμηση με υπερηχογραφικό έλεγχο (Hunter 2009, Kramer et al 2012).

1.1.2 Υπερηχογραφικός έλεγχος του εμβρύου

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος στο 1^ο τρίμηνο της κύησης αφορά στη μέτρηση του κεφαλουριαίου μήκους του εμβρύου, στο 2^ο τρίμηνο γίνεται μέτρηση της αμφιβρεγματικής διαμέτρου και στο 3^ο τρίμηνο το μήκος μηριαίου οστού και της περιμέτρου της κοιλιάς του εμβρύου (Αντσακλής 2010, Kramer et al 2012). Υπάρχουν ερευνητικά δεδομένα σχετικά με την υπερηχογραφία σε εγκυμονούσες χαμηλού κινδύνου που υποστηρίζουν ότι είναι αμφιλεγόμενο το όφελος της μεθόδου είτε για τη μητέρα είτε για το νεογνό.

Λαμβάνοντας υπόψη αυτά τα στοιχεία, οι Ewigman et al. το 1993 διεξήγαγαν μια μελέτη αναφοράς (RADIUS study) σχετικά με το όφελος της υπερηχογραφίας

στην θνησιμότητα και θνητότητα των νεογνών και κατέληξαν ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα για τις νεογνικές επιπλοκές, ενώ παράλληλα η τακτική χρήση της στον προγεννητικό έλεγχο αυξάνει σημαντικά τον κρατικό και οικογενειακό προϋπολογισμό (Ewigman et al 1993). Παρόλα αυτά υπογραμμίζουν την κοινωνική σημασία της εξέτασης για τις εγκυμονούσες, παραδοχή που έρχεται σε συμφωνία με την Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων, που υποστηρίζει ότι δεν υπάρχει δέσμευση των γυναικολόγων σχετικά με την διεξαγωγή υπερήχων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αλλά ηθική υποχρέωση σε περίπτωση που η μητέρα έχει ανάλογο αίτημα (Hunter2009). Πρόσφατες συστηματικές ανασκοπήσεις υποστηρίζουν τα παραπάνω ερευνητικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της υπερηχογραφίας σε φυσιολογική εγκυμοσύνη (Alfirevic et al 2015) . Παρόλη τη διαμάχη σχετικά με τη χρήση της υπερηχογραφίας σε χαμηλού κινδύνου εγκυμοσύνες παραμένει ξεκάθαρη η συμβολή της σε υψηλού κινδύνουέγκυες , καθώς φαίνεται ότι μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο των νεογνικών θανάτων και να οδηγήσει σε λιγότερες μαιευτικές παρεμβάσεις. Λόγω των ηθικών διλημμάτων στον σχεδιασμό αυτών των μελετών, η μετάφραση και η μεταφορά των αποτελεσμάτων στην καθημερινή πρακτική πρέπει να γίνει με μεγάλη προσοχή, ενώ υπάρχει η ανάγκη για περαιτέρω έρευνα και σε άλλες μεταβλητές που αφορούν στις νεογνικές επιπλοκές, όπως τα νευρολογικά ελλείμματα (Alfirevic et al 2015).

Παρόλο που υπάρχει μεγάλη διαμάχη σχετικά με τις επιδράσεις της εφαρμογής υπερήχων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, είναι πλέον ξεκάθαρο ότι η υπερηχογραφία στο πρώτο τρίμηνο παρέχει μια ακριβή ημερομηνία τοκετού, με ένα περιθώριο λάθους 8%. Η ακρίβεια των αποτελεσμάτων εξαρτάται όμως και από την εκπαίδευση του χρήστη του μηχανήματος, καθώς και των χαρακτηριστικών του ίδιου του μηχανήματος όπως η ποιότητα των εικόνων (Hunter 2009).

Μεταξύ των δύο μεθόδων υπολογισμού της ηλικίας κύησης έχει βρεθεί ότι υπάρχουν αρκετές αποκλίσεις, κυρίως όταν η εγκυμονούσα δεν έχει κάνει υπέρηχο πρώτου τριμήνου ή έχει ξεκινήσει αργά τον προγεννητικό έλεγχο. Σε αυτή την περίπτωση εφαρμόζεται ο «Κανόνας των Οκτώ», μια εξίσωση που έχει εφαρμόστηκε για πρώτη φορά από τους Handlock et al., οι οποίοι έχουν ερευνήσει διεξοδικά τις μετρήσεις ανάπτυξης του εμβρύου. Οι υπολογισμοί αυτοί παρόλο που δεν έχουν ισχύ

επίσημων κατευθυντήριων οδηγιών, χρησιμοποιούνται πλέον στην κλινική πρακτική λόγω της ευκολίας που παρέχει η μετατροπή των στατιστικών αποτελεσμάτων των πινάκων του Handlock σε ποσοστά εκτίμησης. Παρά την τεχνολογική αναβάθμιση και τις προσπάθειες των ερευνητών να αναδείξουν την ακριβέστερη μέθοδο μέτρησης της ηλικίας κύησης και του υπολογισμού της ημερομηνίας τοκετού, η πρόγνωση της καταληκτικής ημερομηνίας παραμένει αμφίβολη. Η καλύτερη προσέγγιση θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει την λήψη αποφάσεων σε ένα πλαίσιο κριτικής σκέψης και συνεκτίμησης όλων των διαθέσιμων μεθόδων, καθώς εγείρονται τόσο ηθικά όσο και νομικά ζητήματα με την εμφάνιση τυχόν επιπλοκών στην κύηση.

1.2 Ορισμοί και κατηγοριοποίηση πρόωρου τοκετού

Για τον ορισμό της προωρότητας ενός νεογνού χρησιμοποιούνταν ήδη από τις αρχές του 1900 στην Ευρώπη το βάρος του νεογνού (Birth Weight) και σχετιζόντουσαν με τις παρακάτω κατηγορίες:

- Χαμηλό βάρος σώματος (<2500γρ)
- Πολύ χαμηλό βάρος σώματος (<1500γρ)
- Εξαιρετικά χαμηλό βάρος σώματος (<1000γρ).

Οι πρώτοι ορισμοί του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για την προωρότητα (1948) χρησιμοποιούσαν το όριο των <2500g, ανεξαρτήτως από την ηλικία κύησης και αυτό το κριτήριο υιοθετήθηκε αργότερα και από την Αμερικανική Ένωση Παιδιατρικής και αναθεωρήθηκε σχετικά νωρίς με την χρήση του βάρους των <1250g, που αντιστοιχεί σε μια ηλικία κύησης περίπου 28 εβδομάδων (Tucker & McGuire 2004). Με την πάροδο του χρόνου όμως και μετά από εκτεταμένη έρευνα σχετικά με τη συσχέτιση βάρους γέννησης και ηλικίας κύησης, περιγράφηκαν περιπτώσεις νεογνών που ζύγιζαν περισσότερο από τα αναμενόμενο για την ηλικία τους, ενώ ήταν η κύηση δεν ήταν τελειόμηνη, με αποτέλεσμα να χάνονται αρκετές περιπτώσεις πρόωρων νεογνών (Institute of Medicine 2007). Επιπλέον πολλά πρόωρα νεογνά με βάρος σε φυσιολογικά πλαίσια παρουσίασαν επιπλοκές λόγω αναπνευστικής δυσχέρειας και ήταν μικρότερα των 37 εβδομάδων. Όλα τα παραπάνω ανέδειξαν τη διαφορά μεταξύ ενός πρόωρου (preterm) που γεννιέται πριν την αναμενόμενη ημερομηνία και ενός αναπτυξιακά ανώριμου νεογνού (premature) που

γεννιέται με μικρότερο βάρος σε σχέση με την ηλικία κύησης. Αυτό πρακτικά σήμαινε ότι και η ηλικία κύησης και το βάρος γέννησης είναι δείκτες προωρότητας και προγνωστικοί δείκτες επιπλοκών, αλλά δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν και οι δύο με τον ίδιο τρόπο. Με βάση τα παραπάνω και στοχεύοντας στην ορθότερη καταγραφή και ανάλυση επιδημιολογικών δεδομένων για τη βελτίωση στη παροχή φροντίδας, η ηλικία κύησης θεωρήθηκε ότι η χρονική κατηγοριοποίηση των πρόωρων τοκετών βάση της ηλικίας κύησης αποτελεί ένα πιο αντιπροσωπευτικό δείκτη της κατηγοριοποίησης των πρόωρων τοκετών χρησιμοποιείται σαν βασική παράμετρος κατηγοριοποίησης από διεθνείς και παγκόσμιους οργανισμούς (Moutquin 2003, Tucker & McGuire 2004, Arzuaga & Lee 2011, Kramer et al 2012).

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, οι δύο κατηγορίες τοκετών που προκύπτουν ανάλογα με την ηλικία κύησης είναι ο τελειόμηνος και ο πρόωρος τοκετός.

1.1.3 Τελειόμηνος τοκετός

Η τυπική διάρκεια μιας εγκυμοσύνης είναι 40 εβδομάδες (9,2 μήνες ή 280 ημέρες), υπολογιζόμενη παραδοσιακά από την πρώτη ημέρα της τελευταίας εμμήνου ρύσεως έως και την αναμενόμενη ημέρα τοκετού. Με βάση την Διεθνή Κατηγοριοποίηση των Νόσων (International Classification of Diseases) του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, μια εγκυμοσύνη διάρκειας 37 έως 42 εβδομάδων ονομάζεται «τελειόμηνη», δηλαδή δεν συμβαίνει ούτε πρόωρα ούτε όψιμα, θεωρώντας ότι αυτό είναι το ιδανικό χρονικό διάστημα για ένα τοκετό χωρίς νεογνικές επιπλοκές (Sprong 2013). Ερευνητικά δεδομένα όμως υποστηρίζουν ότι παρόλη την ελαστικότητα αυτών των 5 εβδομάδων, υπήρχε ο κίνδυνος εμφάνισης σοβαρών πνευμονικών επιπλοκών ικανών να οδηγήσουν και σε θάνατο του νεογνού, κυρίως αναφερόμενες στο διάστημα από την 37^η-39^η καθώς και από την 40^η και μετέπειτα. Για αυτό το λόγο δημιουργήθηκε μια ομάδα ειδικών από διεθνείς συλλόγους και τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας για την περαιτέρω κατηγοριοποίηση των «τελειόμηνων» κυήσεων, η οποία πρότεινε 4 υποκατηγορίες (ACOG 2013, CDC 2016):

- Πρώιμη τελειόμηνη κύηση «early term»=37 εβδομάδες/0 ημέρες έως 38 εβδομάδες/6 ημέρες

- Τελειόμηνη κύηση «full term»= 39 εβδομάδες/0 ημέρες έως 40 εβδομάδες/6 ημέρες
- Καθυστερημένη τελειόμηνη κύηση «late term»=41 εβδομάδες/0 ημέρες έως 41 εβδομάδες/6 ημέρες
- Πολύ καθυστερημένη τελειόμηνη κύηση «Postterm»= 42 εβδομάδες και μετέπειτα

1.1.4 Πρόωρος τοκετός

1.1.4.1 Κατηγοριοποίηση πρόωρου τοκετού με βάση την ηλικία κύησης

Έχοντας καθορίσει το κατώτερο όριο της τελειόμηνης κύησης σαν την 37^η εβδομάδα, κάθε εκδήλωση συστολών που καταλήγουν σε τοκετό και που λαμβάνει χώρα πριν την 37^η εβδομάδα ή τις 259 ημέρες κύησης, υπολογιζόμενες από την πρώτη ημέρα τελευταίας περιόδου ονομάζεται πρόωρος τοκετός (CDC n.d., WHO n.d., Kramer et al 2012, ACOG 2013). Ο παραπάνω ορισμός είναι γενικός και δεν καθορίζει τα ακριβή χρονικά πλαίσια της προωρότητας. Επειδή υπάρχει μεγάλη διαφορά στο ποσοστό επιβίωσης μεταξύ ενός νεογνού 28 εβδομάδων με ένα γεννημένο την 36^η εβδομάδα, θεωρήθηκε απαραίτητο να υπάρξουν υποδιαιρέσεις του πρόωρου τοκετού με βάση την ηλικία κύησης. Έτσι, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας όσον αφορά τον πρόωρο τοκετό, προτείνει την παρακάτω κατηγοριοποίηση (WHO n.d.) :

- Εξαιρετικά πρόωρος τοκετός (<28 εβδομάδες)
- Πολύ πρόωρος τοκετός (<32 εβδομάδες)
- Μέτριος έως ήπιος πρόωρος τοκετός (32 έως <37 εβδομάδες)

Άλλοι συγγραφείς προτείνουν και μια ενδιάμεση υποκατηγορία μεταξύ μετρίου έως ήπιου πρόωρου τοκετού (μέτριος πρόωρος τοκετός 32^η-33^η εβδομάδα και ήπιος πρόωρος τοκετός 34^η έως <37^η εβδομάδα) (Moutquin 2003).

Ενώ υπάρχει ομοφωνία σχετικά με το ανώτερο όριο του πρόωρου τοκετού, το κατώτερο όριο είναι αμφιλεγόμενο, καθώς ταυτόχρονα θα αποτελέσει και το ανώτερο όριο της αυτόματης αποβολής-έκτρωσης. Στον ορισμό του Παγκόσμιου Οργανισμού

Υγείας, όπως φαίνεται παραπάνω, δεν συμπεριλαμβάνεται το κατώτερο όριο στην υποκατηγορία του εξαιρετικά πρόωρου τοκετού. Το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτικής και Γυναικολογίας συμπεριλαμβάνει στον ορισμό του πρόωρου τοκετού την 20^η εβδομάδα κύησης, καθώς έχουν αναφερθεί περιστατικά βιωσιμότητας σε αυτή την ηλικία (Αντσακλής 2010, ACOG 2013). Οι Paret et al. προτείνουν τις εξής 4 υποδιαιρέσεις του πρόωρου τοκετού:

- Εξαιρετικά πρόωρος τοκετός (23^η -27^η εβδομάδα)
- Πολύ πρόωρος τοκετός (28^η-31^η εβδομάδα)
- Μέτριος πρόωρος τοκετός (32^η-33^η εβδομάδα)
- Ήπιος πρόωρος τοκετός (34^η- <37^η εβδομάδα)

Στον ορισμό που παραθέτουν οι συγγραφείς συμπεριλαμβάνουν την 23^η εβδομάδα σαν το κατώτερο όριο πρόωρου τοκετού, υποστηρίζοντας ότι υπάρχουν δεδομένα βιωσιμότητας νεογνών σε αυτή την ηλικία κύησης (Parets et al 2014).

Γενικά, η έννοια της βιωσιμότητας και του κατώτερου ορίου πρόωρου τοκετού έχει απασχολήσει την επιστημονική ιατρική και νομική κοινότητα από τις αρχές του 19^{ου} αιώνα, έως τις ημέρες μας. Η αύξηση γενικά του ποσοστού επιβίωσης των πρόωρων νεογνών αποτελεί ένδειξη της βελτίωσης στην στρατηγική διαχείρισης και θεραπείας, όμως υπάρχει ένα όριο «γκρίζας ζώνης» στον καθορισμό της ηλικίας κύησης κάτω από το οποίο υπάρχει προγνωστική αβεβαιότητα λόγω του κινδύνου εγκεφαλικής βλάβης ή αναπτυξιακής καθυστέρησης του νεογνού. Γενικά, όσο μειώνεται η ηλικία κύησης, τόσο μειώνεται και η πιθανότητα επιβίωσης του νεογνού χωρίς να υπάρχουν σοβαρά αναπτυξιακά ελλείμματα. Η λήψη αποφάσεων σχετικά με το όριο στο οποίο θεωρείται μη αποδεκτή η ποιότητα ζωής είναι εξαιρετικά δύσκολη καθώς εγείρει περίπλοκα κοινωνικά, ηθικά, νομικά και οικονομικά ζητήματα σχετικά με την άμεση έναρξη εντατικής φροντίδας είτε με την παροχή ανακουφιστικής φροντίδας στο νεογνό. Οι περισσότερες χώρες έχουν ένα νομικό πλαίσιο που ορίζει τη βιωσιμότητα και την αυτόματη αποβολή, αλλά γενικά υπάρχουν μεγάλες διαφορές μεταξύ τους, με αποτέλεσμα να δημιουργούνται προβλήματα στην καταγραφή και οι έρευνες που διεξάγονται γύρω από αυτό το θέμα να βασίζονται γενικά σε αμφίβολα

δεδομένα (Arzuaga & Lee 2011, Seri & Evans 2008). Για παράδειγμα υπάρχουν χώρες στις οποίες δεν καταγράφονται οι τοκετοί από 20-23 εβδομάδες, διότι θεωρούνται αυτόματη αποβολή (Αντσακλής 2010). Στη Γαλλία, το όριο κάτω από το οποίο προσφέρεται μόνο ανακουφιστική φροντίδα στα νεογνά είναι <24-25 εβδομάδες, ενώ όσα γεννιούνται άνω του ορίου αυτής της γκρίζας ζώνης, δηλαδή στις 26 εβδομάδες κύησης, δικαιούνται πλήρους ανάνηψης σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Νεογνών, εκτός αν υπάρχουν άλλοι δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες όπως το βάρος, η περιοχή γέννησης, αν είναι μονή ή πολλαπλή κύηση κτλ. (Morielle et al 2010). Στις ΗΠΑ, η κάθε πολιτεία έχει το δικό της νομικό πλαίσιο βιωσιμότητας και αυτόματης αποβολής-έκτρωσης που κυμαίνεται από τις 19 έως 28 εβδομάδες κύησης, με την πλειοψηφία των νόμων να είναι γενικά ασαφής και να παραχωρούν την απόφαση για ανάνηψη ή όχι στην ιατρική ομάδα (Arzuaga & Lee 2011).

Λαμβάνοντας υπόψη τα υπάρχοντα ερευνητικά δεδομένα, η επιβίωση νεογνών <23 εβδομάδων και <500γρ βάρος γέννησης είναι εξαιρετικά απίθανη με ποσοστό περίπου 6%, το οποίο αυξάνεται σε 26% περίπου για νεογνά 23 εβδομάδων, ενώ το ποσοστό για τα νεογνά >25 εβδομάδων και >600γρ βάρους γέννησης ανέρχεται σε 60-70% (Seri & Evans 2008).

Το 2016 συστάθηκε ομάδα εργασίας στην Αυστρία προκειμένου να αναθεωρήσει τις ήδη υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την περίθαλψη των νεογνών που γεννιούνται εξαιρετικά πρόωρα. Ανάμεσα στις συστάσεις ήταν η έναρξη ανακουφιστικής φροντίδας για νεογνά <23 εβδομάδων, που πρακτικά δεν έχουν πιθανότητες για επιβίωση και η έναρξη ανάνηψης για τα νεογνά >24 εβδομάδων. Τα τελευταία δέκα χρόνια το ποσοστό επιβίωσης για τα μωρά που γεννιούνται την 23^η εβδομάδα έχει ανέλθει σε 18-52%, εντούτοις αντιμετωπίζουν πολύ σοβαρούς νευροαναπτυξιακούς κινδύνους και για αυτό το λόγο θα πρέπει να γίνεται συνεκτίμηση και άλλων δεικτών θνητότητας και επιστημονικών δεδομένων από την ιατρική ομάδα και η τελική απόφαση θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει και την απόφαση των γονέων (Berger et al 2016). Έτσι το όριο των 23-24 εβδομάδων που αντιστοιχεί σε βάρος περίπου 500γρ αποτελεί ένα γενικά αποδεκτό κατώτερο όριο επιβίωσης πρόωρων νεογνών για την επιστημονική κοινότητα (Haram et al 2003)

1.1.4.2 Κατηγοριοποίηση πρόωρου τοκετού με βάση τις κλινικές εκδηλώσεις του

Ένας άλλος πολύ σημαντικός δείκτης κατηγοριοποίησης του πρόωρου τοκετού εκτός από την ηλικία κύησης αποτελεί και ο μηχανισμός παθογένεσης του. Στη διεθνή βιβλιογραφία περιγράφονται τρεις διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις:

- Ιατρογενής (medically indicated)
- Πρώιμη πρόωρη ρήξη μεμβρανών (Preterm Premature Rupture of Membranes-pPROM)
- Αυτόματος πρόωρος τοκετός (Spontaneous preterm birth)

Η κατηγοριοποίηση αυτή αποτελεί μεγάλη πρόκληση καθώς πολλές φορές η μία κλινική εκδήλωση συνυπάρχει με την άλλη, με αποτέλεσμα να είναι δύσκολη η εκτίμηση των επιμέρους ποσοστιαίων αναλογιών.

Ο ιατρογενής πρόωρος τοκετός αφορά περίπου το 25% των περιπτώσεων και συνήθως είναι μια απόφαση για την προκλητή έναρξη τοκετού για την αντιμετώπιση επιπλοκών στην κύηση που σχετίζονται τόσο με την μητέρα όσο και με το νεογνό. Στις μητρικές επιπλοκές συμπεριλαμβάνονται η υπέρταση ή άλλες αγγειακές ανωμαλίες, προγεννητική αιμορραγία, παθολογικό ιατρικό ιστορικό (διαβήτης κύησης) και μητρική ηλικία άνω των 35 ετών, ενώ στις νεογνικές επιπλοκές η πολλαπλή κύηση, ανωμαλίες και καθυστέρηση ανάπτυξης εμβρύου (Moutquin 2003, Parets et al 2014).

Η πρώιμη πρόωρη ρήξη μεμβρανών αφορά την ρήξη των νεογνικών μεμβρανών πριν την έναρξη των οδυνών. Οι νεογνικές μεμβράνες (άμνιο και χόριο) βρίσκονται πάνω σε μια βασική μεμβράνη που αποτελείται από κολλαγόνο τύπου II και IV, που προσφέρει μια εξαιρετικά μεγάλη δομική σταθερότητα. Υπάρχουν συγκεκριμένα ένζυμα τα οποία αποδομούν το κολλαγόνο και αυτή η διαδικασία παρομοιάζεται με την επούλωση τραυμάτων. Η πιο συχνή αιτιολογία ενεργοποίησης τέτοιων ενζύμων είναι οι λοιμώξεις και είναι πολυπαραγοντική, περιλαμβάνοντας αύξηση επιπέδων

προσταγλαδινών (PGE2), κυτοκινών όπως η ιντερλευκίνη I (IL-1) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNFa), αλλά και δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) που σηματοδοτούν το μονοπάτι του οξειδωτικού στρες. Οι μηχανισμοί παρόλα αυτά που δημιουργείται η ρήξη των μεμβρανών είναι γενικά υπό διερεύνηση, αλλά οι συνηθέστερες υποθέσεις σχετίζονται με την έναρξη απόπτωσης που ακολουθεί την αποδόμηση της εξωθεμέλιας ουσίας (Institute of Medicine 2007). Όσον αφορά το ποσοστό του πρόωρου τοκετού που οφείλεται σε ρήξη μεμβρανών κυμαίνεται από 25% (Moutquin 2003) έως 40% σύμφωνα με παλαιότερα δεδομένα (Institute of Medicine 2007) και θεωρείται τελικό μονοπάτι προς τον πρόωρο τοκετό. Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με την αυτή την κλινική εκδήλωση εκτός από τις λοιμώξεις είναι διαταραχές μήτρας ή τραχήλου, ρήξη πλακούντα, η αφροαμερικανική καταγωγή και γενικά μειονεκτούντες πληθυσμοί.

Ένας αυτόματος πρόωρος τοκετός αφορά τουλάχιστον το 50% του συνόλου των πρόωρων τοκετών και τις περισσότερες φορές είναι το επακόλουθο των αυτόματων πρόωρων οδυνών και μπορεί να εμφανιστεί είτε χωρίς είτε με ρήξη μεμβρανών. Σε πολλές περιπτώσεις οι έγκυες με αυτόματες οδύνες που οδηγούν σε πρόωρο τοκετό εμφανίζονται ήδη με ρήξη μεμβρανών, με αποτέλεσμα να είναι ιδιαίτερος δύσκολο να διαφοροποιηθεί η μια κατάσταση από την άλλη και να αποφασιστεί ποια έχει προηγηθεί, διευκολύνοντας και τα προβλήματα ορισμών και επιδημιολογικών στοιχείων κάθε κατηγορίας (Kramer et al 2012). Οι κυριότεροι παράγοντες που μπορεί να οδηγήσουν σε ένα αυτόματο πρόωρο τοκετό είναι προηγούμενος πρόωρος τοκετός, στρες, ηλικία μητρότητας κάτω των 18, κατάχρηση ουσιών, διαταραχές μήτρας, παχυσαρκία, λοιμώξεις κτλ αλλά αφορά και πληθυσμούς γυναικών που δεν έχουν εμφανείς παράγοντες κινδύνου (Moutquin, 2003).

1.3 Επιδημιολογικά στοιχεία

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας κάθε χρόνο 15 εκατομμύρια μωρά γεννιούνται πρόωρα, που σημαίνει ότι ένα στα δέκα περίπου παιδιά αντιμετωπίζει το κίνδυνο της προωρότητας. Το μεγαλύτερο ποσοστό αφορά τα αγόρια με ένα ποσοστό 55% και νεογνά που γεννιούνται από την 34^η έως την 36^η εβδομάδα (60-70%), 20 % την κατηγορία του μέτρια πρόωρα τοκετού, 15 % για τα νεογνά που γεννιούνται από την 28^η έως την 31^η εβδομάδα και περίπου 5% για τον εξαιρετικά πρόωρο τοκετό. (Goldenberg et al 2008).

Βάσει ερευνών ανάμεσα σε 184 χώρες, το ποσοστό των πρόωρων τοκετών κυμαίνεται από 5 έως 18% επί του συνόλου των τοκετών, με τις χώρες της Αφρικής και τη Ασίας να κατέχουν την πρώτη θέση όσον αφορά τη συχνότητα τους (60%). Αυτό συμβαίνει καθώς η παροχή υπηρεσιών υγείας στις αναπτυσσόμενες χώρες είναι εξαιρετικά περιορισμένη και υπάρχουν μεγάλες δυσκολίες ακόμη και στη καταγραφή των τοκετών, της ηλικίας κύησης, του βάρους των νεογνών. Γενικά οι διαφορές στην επίπτωση του πρόωρου τοκετού διαφέρει τόσο από χώρα σε χώρα όσο και πληθυσμιακών ομάδων εντός χωρών. Στις ΗΠΑ το ποσοστό για τους μαύρους Αμερικανούς ήταν για το 2009 17,5%, για τους Αμερικανούς 10,9%, και για τους ισπανόφωνους περίπου 11% (Tucker & Guire 2004, Goldenberg et al 2008, Blencowe et al 2012).

Το κατά κεφαλήν εισόδημα παίζει σημαντικό ρόλο στην αναλογία και στην σύγκριση μεταξύ των χωρών αλλά χωρίς να σημαίνει την μείωση του ποσοστού των πρόωρων νεογνών για τις ανεπτυγμένες περιοχές. Υπάρχουν χώρες οι οποίες σημειώνουν αύξηση στην επίπτωση τα τελευταία 20-30 χρόνια όπως οι Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, που το ποσοστό ανέβηκε από 9,5% στις αρχές δεκαετίας του 1980 σε 12,7% το 2005, παρά την ραγδαία αύξηση στην τεχνολογία και τις γνώσεις σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου και την πρόληψη. Αρκετοί συγγραφείς προτείνουν ότι αυτό συμβαίνει λόγω της αύξησης των πολλαπλών κυήσεων και της διάδοσης των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, όπως και η αύξηση της ηλικίας μητρότητας (Tucker & Guire 2004, Goldenberg et al 2008). Το ποσοστό σε

χώρες της Σκανδιναβίας κυμαίνεται σε χαμηλά επίπεδα σε σχέση με άλλες χώρες, περίπου στο 6-7%, (Haram et al 2003), ενώ υπάρχουν και καταγραφές μειώσεων για κάποια χρόνια σε χώρες όπως το Εκουαδόρ, η Κροατία και η Εσθονία (Αντσακλής 2010, Blencowe et al 2012). Δυστυχώς η μεγάλη ετερογένεια στα δείγματα πληθυσμού, οι ανακρίβειες στην μέθοδο καταγραφής και επεξεργασία των δεδομένων και οι διαφορές στο νομικό πλαίσιο κάθε χώρας δημιουργεί ασάφειες στην εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τις αναλογίες του πρόωρου τοκετού.

1.4 Επιπλοκές προωρότητας

Παρά την εκτεταμένη έρευνα σχετικά με την διάγνωση και την πρόληψη του πρόωρου τοκετού, συνεχίζει και παραμένει ένα πολύ σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας. Αυτό οφείλεται καταρχήν στο γεγονός ότι η προωρότητα αποτελεί τον πιο σημαντικό παράγοντα θνητότητας και θνησιμότητας των νεογνών (70% επί του συνόλου των θανάτων), την κυριότερη αιτία νοσηλείας αλλά και θανάτου παιδιών κάτω των 5 ετών (ACOG 2016). Παρόλα αυτά, το ποσοστό των επιβίωσης των νεογνών που γεννιούνται κάτω από το όριο των 28 εβδομάδων συνεχώς αυξάνεται και αγγίζει το 90% για χώρες υψηλού εισοδήματος, ενώ για χώρες χαμηλού εισοδήματος φτάνει μόλις το 10%. Αυτό οφείλεται στην εξέλιξη στις μεθόδους αντιμετώπισης στην νεογνολογία και την βελτίωση στο επίπεδο φροντίδας σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας Νεογνών, επομένως η γέννηση σε ένα κέντρο με ανάλογη εξειδικευμένη φροντίδα αυξάνει την αναλογία επιβίωσης των παιδιών (Blencowe et al 2012).

Αφού το πρόωρο νεογνό ξεπεράσει τον κίνδυνο της βιωσιμότητας, αντιμετωπίζει και τον σοβαρό κίνδυνο της μακροχρόνιας αναπηρίας λόγω της έλλειψης ωριμότητας των οργάνων του. Αυτό αποτελεί και τη μεγαλύτερη πρόκληση, καθώς αντιμετωπίζει μεγάλες δυσκολίες προσαρμογής σε ένα περιβάλλον εκτός μήτρας. Η ωριμότητα είναι μια διαδικασία συνεχιζόμενης ροής για το νεογνό, που λαμβάνει την ιδανική θρέψη, τα απαραίτητα συστατικά για την σύνθεση των ορμονών που είναι υπεύθυνες για την ανάπτυξη του από τον μητρικό πλακούντα (Parets et al 2014). Η σχέση δηλαδή που δημιουργείται μεταξύ του πλακούντα και του εμβρύου είναι δυναμική, καθώς το νεογνό αποτελεί αρχικά ένα ξένο σώμα για τη μητέρα και το ανοσολογικό της σύστημα και πρέπει να επιβιώσει, να προσαρμοστεί

και να αναπτυχθεί σε αυτό το περιβάλλον. Τα περισσότερα πρόωρα νεογνά εμφανίζουν κυρίως νευρολογικές επιπλοκές σε ποσοστό 25-50%, με τα παιδιά σε μεγαλύτερη ηλικία να αναπτύσσουν εγκεφαλική παράλυση, οφθαλμικές διαταραχές και μαθησιακές δυσκολίες. Έχει αναφερθεί ότι από τα παιδιά στην ηλικία των 8 που έχουν γεννηθεί πρόωρα και με χαμηλό βάρος, το 50% περίπου χρειάζεται ειδική βοήθεια στο σχολείο, 20% χρειάζονται ειδικό σχολείο, και το 15% είχε επαναλάβει μία τάξη στο σχολείο. Εκτός από τις νευροαναπτυξιακές διαταραχές και οι πνεύμονες είναι ιδιαίτερα ευπαθή σαν όργανα με ερευνητικά δεδομένα να προτείνουν την αναπνευστική ανεπάρκεια σαν δείκτη πρόγνωσης αναπηρίας στα επιζώντα νεογνά. Άλλοι δείκτες είναι η περιενδοκοιλιακή εγκεφαλική αιμορραγία, η καθυστέρηση στην αύξηση βάρους και η απουσία προγεννητικής έκθεσης σε κορτικοστεροειδή (Rushing & Ment 2004, Saigal & Doyle 2008). Μελετώντας τη φυσιολογία των οργάνων σε νεογνά που γεννήθηκαν μετρίως και ήπια πρόωρα, ο Raju περιέγραψε τον αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακές νόσους, επιληπτικές κρίσεις, άπνοια, υπογλυκαιμία, υποθερμία, ίκτερο, αναπνευστική ανεπάρκεια, αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις και διαταραχές σίτισης (Raju 2012). Λόγω της σχέσης μεταξύ ενδομητρικού περιβάλλοντος και εμβρύου, η υγεία της μητέρας και οι συνήθειες της όπως η κακή διατροφή της μητέρας και η λήψη χαμηλής ποσότητας πρωτεϊνών και υψηλή σε λιπαρά οξέα έχει φανεί ότι ευθύνεται για επίκτητες αλλαγές στα γονίδια του εμβρύου που ρυθμίζουν μεταξύ άλλων τα επίπεδα χοληστερόλης ή τις προτιμήσεις σε τροφές (Parets et al 2014).

Πέρα από την υγεία του ίδιου του νεογνού η οικογένεια αντιμετωπίζει πολύ σοβαρά ηθικά διλήμματα, διότι βιώνει εκτός από φόβο και άγχος για την υγεία του νεογνού και το φόβο της μελλοντικής ποιότητας ζωής τους. Ερωτήματα όπως «αν ήταν αρκετά αυτά που διενεργήθηκαν για την επιβίωση του μωρού» ή «αν το παιδί έχει μια ζωή με πόνο, εξάρτηση και χωρίς νόημα» απασχολούν ιδιαίτερα τους γονείς, που στις περισσότερες περιπτώσεις λαμβάνουν μέρος στις αποφάσεις περί θεραπευτικής αντιμετώπισης (Seri & Evans 2008)

Το οικονομικό ζήτημα επίσης είναι πολύ σημαντικό καθώς το κόστος για την θεραπευτική αντιμετώπιση των επιπλοκών ενός πρόωρου τοκετού είναι ιδιαίτερα ψηλό. Υπολογίζεται ότι στη Μεγάλη Βρετανία για ένα παιδί γεννημένο κάτω των 28

εβδομάδων το ετήσιο κόστος για τα πέντε πρώτα χρόνια της ζωής του έφτασαν περίπου τις 23.000 δολάρια και τις 18.000 δολάρια για τα νεογνά που γεννήθηκαν, με την ηλικία κύησης να συσχετίζεται ανεξάρτητα και να προβλέπει τα έξοδα της ιατρικής υπηρεσίας (Rushing & Ment 2004.) Το συνολικό κόστος στις ΗΠΑ με βάση στοιχεία του έτους 2006 άγγιζε τα 26,2 δισεκατομμύρια δολάρια ή 51.000 δολάρια ανά πρόωρο νεογνό (ACOG 2016). Προγνωστικός δείκτης για τα νοσοκομειακά έξοδα αποτελεί επίσης το φύλο, το έτος γέννησης, η ηλικία της μητέρας, οι μέρες νοσηλείας της προ τοκετού αλλά και το βάρος του νεογνού, καθώς αυξάνονται κατά 75% για νεογνά που ζυγίζουν λιγότερο από 1000 γραμμάρια σε σχέση με αυτά που ζύγιζαν από 1000 έως 1500 γραμμάρια και τέσσερις φορές υψηλότερα από αυτά που ζύγιζαν τουλάχιστον 1500 γραμμάρια (Rushing & Ment 2004).

2. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΕΣ ΠΡΩΩΡΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ

2.1 Εισαγωγή

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, ο πρόωρος τοκετός αποτελεί μια πολυπαραγοντική νόσο, η οποία απασχολεί ιδιαίτερα την επιστημονική κοινότητα τα τελευταία χρόνια. Παρά τις εξελίξεις στο τομέα της τεχνολογίας και της έρευνας, η επίπτωση του όχι μόνο δεν έχει μειωθεί αλλά αυξάνεται με σταθερό ρυθμό. Λόγω της μεγάλης ετερογένειας στα δείγματα των πληθυσμών που μελετώνται και στη διαχείριση των δεδομένων σε όλα τα επίπεδα, είναι πολύ δύσκολο να βρεθεί μια αποτελεσματική μέθοδος για την πρόγνωση του πρόωρου τοκετού, ώστε να είναι έγκαιρη και η θεραπευτική αντιμετώπιση. Ο προσδιορισμός των παραγόντων κινδύνου και των προσδιοριστών που συσχετίζονται ανεξάρτητα και δύναται να προβλέψουν τον πρόωρο τοκετό θα διευκολύνει στον εντοπισμό των γυναικών υψηλού και χαμηλού κινδύνου και θα συμβάλλει στην έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση του, με μεγάλο οικονομικό, ψυχολογικό και κοινωνικό όφελος για την οικογένεια. Επιπρόσθετα, συμβάλλει στην παροχή χρήσιμων πληροφοριών για έρευνα τόσο σε επίπεδο πρόγνωσης και θεραπείας όσο και σε επίπεδο παθοφυσιολογίας που θα διευκολύνουν την περαιτέρω κατανόηση του. Η χρήση των κατάλληλων προσδιοριστών στην πρόγνωση του πρόωρου τοκετού γενικά προϋποθέτει ότι θα πρέπει να διαθέτουν υψηλή ειδικότητα, ευαισθησία και ακρίβεια, να είναι διαθέσιμοι και οικονομικοί (Krupa et al 2006).

Παραδοσιακά, οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνταν για την πρόγνωση περιλάμβαναν το ιατρικό ιστορικό της εγκυμονούσας και κλασσικούς επιδημιολογικούς παράγοντες κινδύνου, όπως φυλή, κοινωνικο-οικονομική τάξη, ηλικία μητέρας, κάπνισμα, χρήση ουσιών, άγχος κτλ, τα οποία όμως δεν προσέφεραν την προαπαιτούμενη ειδικότητα και ευαισθησία (Lockwood & Kuczynski 1999). Με την απαραίτητη γνώση που διαθέτουμε πλέον, η προσέγγιση της πρόγνωσης έχει

στραφεί προς απεικονιστικές μεθόδους όπως η μέτρηση του μήκους του τραχήλου της μήτρας με διακολπικό υπέρηχο, με βιοχημικούς προσδιοριστές, όπως διάφορες κυτοκίνες ή η φιμπρονεκτίνη, που φαίνεται ότι είναι μεγαλύτερης ακρίβειας και προγνωστικής αξίας.

2.2 Ομαδοποίηση παραγόντων κινδύνου

Γενικά, η συσχέτιση των διάφορων παραγόντων κινδύνου με τον πρόωρο τοκετό και η προγνωστική τους αξία έχει φανεί ότι ποικίλλει αρκετά και εξαρτάται κυρίως από το σχεδιασμό των μελετών, με αποτέλεσμα να είναι γενικά δύσκολο να απομονωθούν και να εξετασθούν ξεχωριστά. Για αυτό το λόγο, οι περισσότεροι ερευνητές καταφεύγουν σε μια ομαδοποίηση που διευκολύνει την επεξεργασία των αποτελεσμάτων. Έχουν προταθεί διάφορες κατηγοριοποιήσεις των παραγόντων κινδύνου, οι περισσότερες εμφανίζουν όμως μεγάλη ετερογένεια στο τρόπο ομαδοποίησης των δεικτών, δίνοντας άλλοτε έμφαση στις συσχετίσεις με βάση την κλινική εκδήλωση του, άλλοτε μόνο σε ένα δείκτη και άλλοτε σε ομάδες με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά.

Σε μια από τις πολλές μελέτες αναφοράς το 1974, οι Pariernik & Kaminski έκαναν μια ανάλογη προσπάθεια βαθμολογώντας από το 1 έως το 5, τριάντα αιτιολογικούς παράγοντες κινδύνου εμφάνισης πρόωρου τοκετού και υπολογίζοντας τον συνολικό κίνδυνο από τους βαθμούς που συγκεντρώθηκαν. Οι παράγοντες ομαδοποιήθηκαν στις εξής κατηγορίες:

- **Γενικοί και κοινωνικοί παράγοντες** (χαμηλό βάρος και ύψος μητέρας, ανύπαντρη μητέρα, >2 παιδιά στην οικογένεια χωρίς βοήθεια, χαμηλή κοινωνικο-οικονομική τάξη, ηλικία μητέρα <20 και >40)
- **Δυσμενή μαιευτικά και γυναικολογικά συμβάντα** (δυσμορφίες μήτρας, κυλινδρική μήτρα, προηγούμενη αποβολή από τον 3^ο-6^ο μήνα κύησης, προηγούμενος πρόωρος τοκετός, συσπαστικότητα μήτρας, χαμηλό σημείο

προβολής, λέπτυνση του κατώτερου τμήματος μήτρας, βράχυνση τραχήλου, βατότητα εσωτερικών οστών, ισχιακή προβολή)

- **Κλινική εξέταση και σημάδια κινδύνου** (μητρορραγία, πολλαπλή κύηση, επιπωματικός πλακούντας, υδροάμιον, πρωτεϊνουρία, υπέρταση με ΣΑΠ>130mmHg και/ή διαστολική >90 mmHg, διαταραχές βάρους - υπερβολικό επιπλέον βάρος, χάσιμο βάρους κατά τον προηγούμενο μήνα)
- **Παράγοντες κούρασης** (εργασία εκτός σπιτιού, κουραστική εργασία, διαβίωση σε διαμέρισμα πάνω από τον 3^ο όροφο χωρίς ανελκυστήρα, μακρινή απόσταση μέχρι την εργασία πάνω από 1,5 ώρα ημερησίως)

Οι παραπάνω παράγοντες κινδύνου μελετήθηκαν την 32^η εβδομάδα κύησης και συσχετίστηκαν με δύο ομάδες 375 γυναικών συνολικά συνυπολογίζοντας και το βάρος του νεογνού στις ομάδες με κριτικό όριο τα 2500γρ. Από τις συσχετίσεις που έγιναν στατιστικά σημαντικά για την προωρότητα ήταν οι παθολογικές ανωμαλίες της μήτρας, όπως και οι διαταραχές του βάρους της μητέρας. Παρόλο που οι συγγραφείς τονίζουν την αδυναμία μιας και μόνο κλινικής εξέτασης στην σκιαγράφιση της πορείας μιας εγκυμοσύνης, υπήρχαν πέντε παράγοντες οι οποίοι θεωρήθηκαν σαν «σημάδια κινδύνου για άμεσο τοκετό»: η μητρική σύσπαση, η βράχυνση του τραχήλου, η λέπτυνση του κατώτερου τμήματος μήτρας, η βατότητα εσωτερικών οστών και η ισχιακή προβολή. Από τους υπόλοιπους παράγοντες, η χαμηλή κοινωνικοοικονομική τάξη, η προηγούμενη αποβολή και ένας προηγούμενος πρόωρος τοκετός, η πολλαπλή κύηση και η κουραστική εργασία ήταν στατιστικά σημαντική για τις ομάδες των γυναικών με νεογνό γεννημένο <35 εβδομάδες κι <2000 γραμμάρια, ενώ η ηλικία της μητέρας ήταν στατιστικά σημαντική για την κατηγορία νεογνών <37 εβδομάδες και βάρους >2500 γραμμάρια. Δυστυχώς η έλλειψη σωστής καταγραφής των δεδομένων δεν επιτρέπει την διεξαγωγή περαιτέρω συμπερασμάτων από την ανωτέρω μελέτη (Papiernik & Kaminski 1974).

Η Moutquin το 2003 πρότεινε μια τέτοια ομαδοποίηση πιθανών προσδιοριστών με βάση τις κλινικές εκδηλώσεις, όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 1) (Moutquin 2003).

Πίνακας 2.1. Κλινικές εκδηλώσεις πρόωρου τοκετού και αιτιολογικοί παράγοντες

| Ιατρογενής πρόωρος τοκετός | Πρώιμη πρόωρη ρήξη μεμβρανών | Αυτόματος πρόωρος τοκετός |
|---|---|---|
| <p>Μητρικοί λόγοι</p> <ul style="list-style-type: none"> • Σοβαρή υπέρταση στην εγκυμοσύνη και αγγειακές διαταραχές (προεκλαμψία) • Οξείες/ χρόνιες ιατρικές παθήσεις • Μαιευτικές επιπλοκές • Αιμορραγία • Αποκόλληση πλακούντα • Χorioαμνιονίτιδα • Ηλικία μητέρας >35 ετών <p>Εμβρυϊκοί λόγοι</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ενδομητρική υπολειπόμενη ανάπτυξη • Ασταθής κατάσταση εμβρύου • Ανωμαλίες εμβρύου • Πολλαπλές κυήσεις | <ul style="list-style-type: none"> • Λοιμώξεις • Διάταση μήτρας • Διαταραχές τραχήλου μήτρας • Εθνικότητα (αφροαμερικανική ή) • Χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο | <ul style="list-style-type: none"> • Ιστορικό προηγούμενου ΠΤ ή πρόωρων οδυνών • Ανωμαλίες μήτρας • Άγχος • Κάπνισμα • Χαμηλό BMI-μειωμένη πρόσληψη βάρους • Ηλικία μητέρας <18 ετών • Χρήση χημικών ουσιών • Εργονομικοί παράγοντες-σωματική κόπωση • Άγνωστοι |

Για την καλύτερη περιγραφή των παραγόντων κινδύνου, οι Krupa et al παρουσίασαν την παρακάτω ομαδοποίηση (Krupa et al 2006):

- **Ιστορικό** (ατομικό ιατρικό ιστορικό και συνήθειες μητέρας)
- **Αντίληψη συμπτωμάτων από τη μητέρα** (συσπάσεις μήτρας)
- **Κλινική εξέταση** (απλή κλινική εξέταση τραχήλου, υπερηχογράφημα, Bishop score)

- **Κατ' οίκον παρακολούθηση της δραστηριότητας της μήτρας (HUAM)**
- **Βιοχημικοί δείκτες-απεικονιστικές μέθοδοι** (ιντερλευκίνη-6, εμβρυική φιμπρονεκτίνη, διακολπικός υπέρηχος, μαγνητική τομογραφία).

Γενικά, τα δεδομένα και οι ομαδοποιήσεις που έχουν γίνει στις περιγραφικές μελέτες, ειδικά όσον αφορά τους παράγοντες που σχετίζονται με το ιστορικό συμπεριφοράς και της συνήθειες της μητέρας, όπως η χρήση καπνού και άλλων ουσιών, η διατροφή, η άσκηση, η σεξουαλική δραστηριότητα, η εργασία και άλλοι, παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια και δυσκολία στις μεταξύ τους συγκρίσεις. Μια μεγάλη πρόκληση είναι η μεταξύ τους συσχέτιση, όπως για παράδειγμα το κάπνισμα και το κοινωνικοοικονομικό πλαίσιο, καθώς υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν την σύνδεσή του καπνίσματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου, επομένως είναι δύσκολη η απομόνωση του ενός παράγοντα από τον άλλο όσον αφορά την επίδρασή τους στον πρόωρο τοκετό. Ένα άλλο πολύ σημαντικό πρόβλημα που προκύπτει στις μελέτες είναι και η αξιοπιστία των δεδομένων, καθώς κάποιοι παράγοντες σχετίζονται με παλαιότερες συνήθειες που πρέπει να θυμηθούν οι έγκυες, ενώ για κάποιες άλλες συνυπάρχει και ο φόβος της έκθεσης, όπως για παράδειγμα η χρήση ουσιών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Παρά τα προβλήματα στο σχεδιασμό των διάφορων επιδημιολογικών μελετών, οι πληροφορίες που παρέχουν είναι εξαιρετικά σημαντικές και αποτελούν βάση για περαιτέρω έρευνα (Institute of Medicine 2007).

2.3 Συστήματα βαθμολόγησης κινδύνου για πρόωρο τοκετό

Σε μια προσπάθεια για την εκτίμηση του κινδύνου για πρόωρο τοκετό δημιουργήθηκαν διάφορα συστήματα βαθμολόγησης, τα οποία ποσοτικοποιούσαν γνωστούς αιτιολογικούς παράγοντες με την ελπίδα ότι θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως προσυμπτωματικός έλεγχος. Ήδη από το 1970, στη Γαλλία άρχισαν να εφαρμόζονται και να ενσωματώνονται σε προγράμματα με πρωταρχικό στόχο την μείωση του πρόωρου τοκετού με θετικά αποτελέσματα (Owen & Patel 1995). Άλλες τυχαιοποιημένες μελέτες δεν κατάφεραν να αποδώσουν θετική

προγνωστική αξία σε ανάλογα συστήματα. Από τα πιο πρόσφατες μελέτες έγινε από μια ομάδα ειδικών για το Εθνικό Ινστιτούτο Παιδικής Υγείας και Ανθρώπινης Ανάπτυξης το 1996, οι οποίοι ανέπτυξαν ένα σύστημα βαθμολογίας κινδύνου και ανέλυσαν την ειδικότητα και την ευαισθησία του για την εμφάνιση του αυτόματου πρόωρου τοκετού σε 2929 έγκυες που διένυαν την 23^η και 24^η εβδομάδα κύησης. Διάφοροι παράγοντες όπως το χαμηλό BMI, η αυξημένη βαθμολογία Bishop, η φυλή και το χαμηλό επίπεδο διαβίωσης, καθώς και επιπλοκές που εμφανίζονταν στην εγκυμοσύνη, όπως η μητρορραγία βρέθηκαν να συσχετίζονται θετικά με την εμφάνιση του πρόωρου τοκετού. Στη συνέχεια δημιουργήθηκε μια ομάδα υψηλού κινδύνου (>20%) και μια χαμηλού κινδύνου και εφαρμόστηκε το σύστημα βαθμολογίας και βρέθηκε ότι η ομάδα υψηλού κινδύνου είχε 3,8 περισσότερες φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για αυτόματο πρόωρο τοκετό για πρώτη κύηση και 3,3 για έγκυες που έχουν παραπάνω από ένα παιδί από την ομάδα χαμηλού κινδύνου. Το σύστημα βαθμολόγησης κινδύνου είχε χαμηλά ποσοστά ευαισθησίας σαν τεστ (24,2% και 18,2%) και η θετική προγνωστική αξία υπολογίστηκε σε 28,6% και 33,3%, που θεωρούνται χαμηλά για την χρήση του εργαλείου σαν μέθοδο παρακολούθησης πρόωρου τοκετού. Από την πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που χρησιμοποιήθηκε, διάφοροι παράγοντες όπως το χαμηλό BMI και μια αύξηση Bishop σκορ βρέθηκαν να συσχετίζονται θετικά με τον αυτόματο πρόωρο τοκετό, και άλλα όπως η φυλή, το κοινωνικοοικονομικό στάτους και η εργασία με τον αυτόματο πρόωρο τοκετό σε πρώτη κύηση (Mercer et al 1996).

2.3.1 Σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου

Οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης πρόωρου τοκετού μπορούν να ομαδοποιηθούν ως εξής:

- **Ιστορικό**
 - Κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες και δημογραφικά στοιχεία (ηλικία μητέρας, οικονομικό επίπεδο, φυλή, πατρικοί παράγοντες-οικογενειακή κατάσταση, εργασία)

- Τρόπος ζωής της μητέρας (κάπνισμα, χρήση αλκοόλ και άλλων ουσιών, καφεΐνης, διατροφή και σωματικό βάρος, άθληση, σεξουαλική δραστηριότητα, άγχος)
- Παθολογικό και χειρουργικό ιστορικό της μητέρας (σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση, θυρεοειδοπάθειες, κτλ)
- Μαιευτικό ιστορικό (εξωσωματική γονιμοποίηση, πολλαπλή κύηση, ιστορικό προηγούμενου πρόωρου τοκετού, ιστορικό προηγούμενης αποβολής)
- **Επιπλοκές κύησης**
 - Μητρικές επιπλοκές (ανωμαλίες μήτρας, ανεπάρκεια έσω τραχηλικού στομίου, λοιμώξεις, υπερέμεση, εκλαμψία, ευαισθητοποίηση στον παράγοντα Rhesus)
 - Επιπλοκές εμβρυοπλακουντικές (συγγενείς εμβρυϊκές ανωμαλίες, ανωμαλίες πλακούντα, ισχιακή προβολή, διαταραχές αμνιακού υγρού, φλεγμονές)
- **Περιβαλλοντικοί παράγοντες**

2.3.1. Κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες και δημογραφικά στοιχεία

Ένας μεγάλος αριθμός χαρακτηριστικών της μητέρας, από σωματομετρικά μέχρι και συνήθειες στον τρόπο ζωής της έχουν συσχετιστεί με τον κίνδυνο για πρόωρο τοκετό. Το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, η πολύ νεαρή ή η μεγάλη ηλικία της μητέρας, ο δείκτης μάζας σώματος είναι μερικοί αιτιολογικοί παράγοντες που έχουν ερευνηθεί εκτενώς για την προγνωστική τους ικανότητα, παρόλο που ακόμη δεν είναι πολύ καλά κατανοητό με πιο παθοφυσιολογικό μηχανισμό καταλήγουν σε πρόωρο τοκετό. Παρακάτω αναλύονται οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου από το ιστορικό της εγκυμονούσας που βάση ερευνητικών δεδομένων σχετίζονται με το πρόωρο τοκετό και μπορεί να αποτελέσουν δείκτες εκτίμησης για κατηγοριοποίηση σε υψηλού ή χαμηλού κινδύνου ομάδα.

Η ηλικία της μητέρας είναι ένα από τα πλέον βασικά χαρακτηριστικά που έχουν ερευνηθεί όσον αφορά την σχέση τους με τον πρόωρο τοκετό. Οι αλλαγές στο σύγχρονο τρόπο ζωής και στη θέση της γυναίκας στη κοινωνία, έχουν οδηγήσει σε καταγραφή τοκετών σε ακραίες ηλικίες, δηλαδή κάτω των 18 ετών και άνω των 35. Στις ΗΠΑ το ποσοστό των πρωτότοκων για ηλικίες 30-39 αυξήθηκε για την εικοσαετία 1970-1990 κατά 100% (Αντσακλής 2010). Υπάρχουν συγγραφείς, οι οποίοι έχουν καταγράψει τετραπλάσια πιθανότητα εμφάνισης πρόωρου τοκετού σε έγκυες άνω των 35 απ' ότι στη τυπική αναπαραγωγική ηλικία των 20-30 ετών, που συμφωνεί με το γεγονός ότι όσο αυξάνεται η ηλικία αυξάνονται και ο κίνδυνος για επιπλοκές στην κύηση (Eliyahou et al 2002, Usta & Nassar 2008).

Σε μια μεγάλη μελέτη που διήρκησε πέντε χρόνια και καταγράφηκαν 17.497 τοκετοί, οι Eliyahou et al, εξέτασαν αν τα ποσοστά των πρόωρων τοκετών σχετίζονται με την εθνικότητα, την ηλικία και τον τρόπο ζωής των γυναικών. Από το σύνολο των τοκετών, το 8,5% ήταν πρόωροι και από αυτούς, το 12,5% αφορούσε έγκυες ηλικίας κάτω των είκοσι και άνω των 40. Οι ερευνητές βρήκαν μεγάλη συσχέτιση του παράγοντα ακραίες τιμές στην αναπαραγωγική ηλικία (<21 και 40<) και μικρότερο ποσοστό πρόωρων τοκετών σε μια περιοχή όπου υπήρχε διαθέσιμη ιατρική φροντίδα σε 24^η βάση, καθιστώντας ξεκάθαρη τη συσχέτιση μείωσης επιπλοκών στον τοκετό και κοινωνικών παροχών. Η μικρότερη ηλικία της μητέρας <20 σχετιζόταν με 1,69 μεγαλύτερο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό και η αυξημένη ηλικία της μητέρας με 1,75 (OR=1,69 και 1,75 αντίστοιχα), σε μελέτη συσχέτισης μιας ομάδας ελέγχου 467 τελειόμηνων τοκετών και 467 πρόωρων τοκετών στην Ταϊλάνδη για παράγοντες κινδύνου ανάλογα με τις κλινικές εκδηλώσεις του. Γενικά, οι μητέρες άνω των 35 ετών είχαν 3,27 μεγαλύτερες πιθανότητες για εγκυμοσύνη με επιπλοκές, ενώ είχαν και αυξημένο κίνδυνο για πολύ και μέτριο πρόωρο τοκετό (Ip et al 2010). Σε μεγάλη μελέτη παρατήρησης που έγινε από το 2001 έως το 2012 στην Κίνα για 818.481 γεννήσεις παιδιών και ποσοστό πρόωρου τοκετού να διπλασιάζεται από 56,7 σε 105,2 ανά 1000 γεννήσεις η μεγαλύτερη ηλικία μητέρας (>35) αποτέλεσε ανεξάρτητο παράγοντα πρόβλεψης της προωρότητας (Xu et al 2015). Τα αποτελέσματα των περισσότερων μελετών συμφωνούν ότι η μεγαλύτερη ηλικία της μητέρας έχει σαν αποτέλεσμα περισσότερες πιθανότητες επιπλοκών αλλά για μικρότερες ηλικίες τα δεδομένα είναι αμφιλεγόμενα. Υπάρχουν μελέτες οι οποίες έχουν δείξει ότι και οι

μικρότερες ηλικιακά ομάδες είναι πολύ πιθανό να βιώσουν πρόωρο τοκετό. Σε μια από τις μεγαλύτερες έρευνες που έχουν γίνει για την ανίχνευση κοινωνικών, παθολογικών και μαιευτικών παραγόντων κινδύνου εξετάζοντας 106.345 ασθενείς στη Βαυαρία, τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης για την ηλικία μητρότητας κάτω των 18 και άνω των 35, έδειξαν αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό κάτω των 32 και 37 εβδομάδων ($OR^{32}=1,8$ και $3,4$, $OR^{37}=2,1$ και $2,0$ και $1,4$ αντίστοιχα για κάθε ηλικία). Υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος σε μικρότερη ηλικία για πρόωρο τοκετό και επιπλέον συσχετίζεται ανεξάρτητα και μπορεί να προβλέψει την εμφάνιση του πρόωρου τοκετού (Martius et al 1998). Σε μελέτη των Smith & Pell με αντικείμενο την διερεύνηση της σχέσης μεταξύ μιας πρωτότοκης και δευτερότοκης εφήβου με τον αυξημένο κίνδυνο για περιγεννητικές επιπλοκές στη Σκωτία, οι μη καπνίστριες δευτερότοκες έφηβες από 15-19 είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο για μέτρια πρόωρο ($OR:1,6$) και εξαιρετικά πρόωρο τοκετό ($OR:2,5$), απ' ότι οι μεγαλύτερες έγκυες ηλικίας 20-29. Ο κίνδυνος δηλαδή για πρόωρο τοκετό συσχετιζόταν με την ύπαρξη πρώτου ή δεύτερου παιδιού και όχι μόνο με το ηλικιακό γκρουπ. Επίσης οι ερευνητές σχολίασαν ότι αρκετές μελέτες που στα αποτελέσματά τους φαινόταν μια καθαρή σχέση μεταξύ μικρής μητρικής ηλικίας και επιπλοκών, δεν έχουν λάβει υπόψη το κάπνισμα και άλλους παράγοντες που μπορεί να δημιουργήσουν σφάλμα στο αποτέλεσμα λόγω αλληλοσυσχετίσεων (Smith & Pell 2001).

Ένα άλλο χαρακτηριστικό που μπορεί να δημιουργεί σφάλμα σε αυτές τις περιπτώσεις είναι και η εθνικότητα των γυναικών. Τα ποσοστά του πρόωρου τοκετού, με βάση τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας διαφέρουν αρκετά για κάθε φυλή ή εθνικότητα. Διάφορα ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν αυτές τις διαφορές και τις στηρίζουν τόσο σε γενετικές όσο και σε κοινωνικές διαφορές μεταξύ των φυλών. Το φαινόμενο «weathering» για τους αфроαμερικανούς περιγράφηκε αρχικά από τον Geronimus και υποστηρίζει ότι αυτή η εθνικότητα βιώνει πρόωρα ανεπιθύμητα αποτελέσματα στην υγεία τους λόγω των συσσωρευτικών επιδράσεων των κοινωνικών και οικονομικών διαφορών. Η συνεχής επαφή με στρεσογόνα ερεθίσματα μπορεί να προκαλέσει σημαντικά προβλήματα στην υγεία και στην μητρότητα επίσης (Geronimus et al 2006). Το Ινστιτούτο Υγείας στις ΗΠΑ υποστηρίζει ότι οι αфроαμερικανές έγκυες βιώνουν γενικά αυξημένα επίπεδα άγχους και στρες λόγω ρατσισμού, αλλά και είναι πιο ευαίσθητες σε θέματα λοιμώξεων και σεξουαλικά

μεταδιδόμενων ασθενειών, που ούτως ή άλλως έχουν ενοχοποιηθεί σαν πιθανοί μηχανισμοί παθογένεσης του πρόωρου τοκετού (Lockwood 1999). Αρκετές μελέτες υποστηρίζουν αυτό το φαινόμενο αλλά γενικά υπάρχει διχογνωμία και χαμηλής ποιότητας δεδομένα για την χρήση του σαν βασικό θεωρητικό πλαίσιο (Institute of Medicine 2007), δηλαδή έχει απασχολήσει τους ερευνητές, οι οποίοι υποστηρίζουν ότι επηρεάζονται από τον παράγοντα της φτώχειας, αλλά μόνο από βιολογικούς παράγοντες. Σε μετανάλυση 45 πρωτότυπων μελετών που διενεργήθηκε το 2013, βρέθηκε ότι οι μαύρες έγκυες συσχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό (OR=0,6-2,8) σε σχέση με τις ασιάτισσες και τις ισπανόφωνες. Το ποσοστό πρόωρων τοκετών διαφέρει για μητέρες μικρής ηλικίας, δίνοντας επίσης προβάδισμα στις έγκυες αφροαμερικανικής εθνικότητας (Institute of Medicine 2007). Σε μια μελέτη συσχέτισης της ηλικίας μητρότητας και του αριθμού γεννήσεων ανάλογα με την φυλή ή την εθνικότητα, οι ερευνητές συμφώνησαν με τα αποτελέσματα των Smith & Pell, όσον αφορά τα μεγαλύτερα ποσοστά πρόωρου τοκετού σε πολύτοκες και μικρότερης ηλικίας έγκυες, αλλά όταν επρόκειτο για την αφροαμερικανική ομάδα οι πολύτοκες είχαν τα ίδια ποσοστά εμφάνισης πρόωρου τοκετού σε όλες τις ηλικίες. Για τις κατηγορίες πολύ πρόωρος (28-31 εβδομάδες) και εξαιρετικά πρόωρος τοκετός (<28 εβδομάδες), όσον αφορά τις λευκές έγκυες τα ποσοστά αυξάνονταν με την ηλικία και μάλιστα για τις πρωτότοκες, δεδομένο που έρχεται και σε αντιπαράθεση με άλλες μελέτες. Η πιο αξιοσημείωτη διαφορά ήταν ο αυξημένος κίνδυνος για μέτρια και για εξαιρετικά πρόωρο τοκετό για τις ισπανόφωνες και τις μεγαλύτερες έγκυες, ανεξάρτητα από τον αριθμό των παιδιών που έχουν (Schempf et al 2007).

Άλλο χαρακτηριστικό που έχει ερευνηθεί και συσχετιστεί με το ποσοστό αυτόματων πρόωρων τοκετών και εθνότητας είναι και τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά. Σε μελέτη που διεξήχθη σε 1.655.385 γεννήσεις παιδιών με ποσοστό πρόωρου τοκετού 5,2%, το χαμηλό ύψος σε μη ισπανόφωνες λευκές έγκυες, καθώς και ασιάτισσες ήταν παράγοντας κινδύνου για γεννήσεις τόσο κάτω των 32 όσο και των 37 εβδομάδων, ανεξαρτήτως δείκτη μάζας σώματος, κάτι που δεν παρατηρήθηκε για τις ισπανόφωνες και τις αφροαμερικανές (Shacha et al 2015). Ένα σημαντικό πρόβλημα στο οποίο καταλήγουν πολλοί ερευνητές είναι και το κοινωνικοπολιτικό πλαίσιο στο οποίο ζουν οι γυναίκες διάφορων φυλών (Schaaf et al 2013), αλλά γενικά είναι πολύ δύσκολη η διάκριση μεταξύ των συνθηκών διαβίωσης και της έλλειψης

κοινωνικών παροχών και ιατρικής φροντίδας (Αντσακλής 2010). Το κοινωνικό και οικονομικό πλαίσιο πολλές φορές μπορεί να δημιουργήσει σφάλματα στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων όταν πρόκειται για τη συσχέτιση ποσοστού πρόωρων γεννήσεων και εθνότητας. Οι Haeman et al διεξήγαγαν μελέτη που αφορούσε τους παράγοντες κινδύνου για αυτόματου πρόωρου τοκετού σε έγκυες που είχαν γεννηθεί στην Μανιτόμπα, στον Καναδά με έγκυες που είχαν μεταικήσει για την περίοδο 1999-2000. Ανάμεσα στους διάφορους παράγοντες που είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά ήταν και τα αυξημένα επίπεδα άγχους για τις έγκυες που δεν ήταν ντόπιες (Haeman et al 2005).

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχει υπογραμμίσει τις διαφορές μεταξύ αναπτυσσόμενων και ανεπτυγμένων χωρών όσον αφορά τα ποσοστά των πρόωρων γεννήσεων (Blencow et al 2012). Οι μεγαλύτερες αυτές αναλογίες που αφορούν όχι μόνο την προωρότητα, αλλά γενικά διάφορους δείκτες έκβασης όπως η θνητότητα και θνησιμότητα τόσο των γυναικών όσο και των νεογνών έχουν συσχετιστεί με το κοινωνικό και οικονομικό πλαίσιο σε αυτές τις χώρες. Το χαμηλό εισόδημα, το χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης, η μη επαρκής ιατρική περίθαλψη και το χάσμα στην ιατρική τεχνολογία είναι μερικά από τα χαρακτηριστικά που συνθέτουν την έννοια του κοινωνικοοικονομικού στάτους, αλλά η εκπαίδευση είναι αυτό το χαρακτηριστικό που συνδέεται άμεσα σαν ανεξάρτητος παράγοντας με την υγεία (Kramer et al 2001).

Το χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης τόσο του πατέρα όσο και της μητέρας φαίνεται ότι συνδέεται άμεσα με την αδυναμία ενσωμάτωσης στην κοινωνία, λόγω μειωμένης ικανότητας ανεύρεσης εργασίας και συνοδευόμενης φτώχειας, με την καθυστερημένη ή ελάχιστη προγεννητική ιατρική παρακολούθηση. Οι έγκυες που έχουν χαμηλό κοινωνικοοικονομικό υπόβαθρο αμελούν τις καθιερωμένες επισκέψεις τους στο γιατρό και αυτή η συμπεριφορά μπορεί να οδηγήσει σε περισσότερες επιπλοκές όπως πρόωρη γέννηση χαμηλού βάρους νεογνού, (OR: 9,18) και μεγαλύτερα ποσοστά θνητότητας τόσο για το έμβρυο όσο και για το νεογνό (Raatikainen et al 2007). Ο γενικός προβληματισμός που κυριαρχεί στις περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες είναι οι μεταβλητές που επηρεάζουν το κοινωνικοοικονομικό πλαίσιο, όπως για παράδειγμα η χρόνια υποθρεψία, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές στα σωματομορφικά στοιχεία της εγκυμονούσας.

2.3.1.2 Τρόπος ζωής της μητέρας

Άλλοι παράγοντες που έχουν εξεταστεί είναι το κάπνισμα, η βαριά εργασία, οι διάφορες λοιμώξεις, η κατάχρηση ουσιών (μαριχουάνας, καπνού, κοκαΐνης, καφεΐνης και άλλων ναρκωτικών ουσιών), καθώς και ψυχολογικοί παράγοντες όπως κατάθλιψη, σωματική βία και άγχος (Kramer et al 2000). Η σωματική βία για παράδειγμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε ένα δείγμα 2660 γυναικών αποτέλεσε ανεξάρτητο παράγοντα αύξησε το ποσοστό εμφάνισης του πρόωρου τοκετού (OR: 3,14), σε μελέτη που διεξήχθη από τους Rodrigues και τους συνεργάτες του. Οι ερευνητές πήραν συνέντευξη από τις έγκυες και χρησιμοποιώντας μια κλίμακα βαθμολόγησης για την βία, τα αποτελέσματα από την στατιστική ανάλυση, αφού αποκλείστηκαν άλλοι μεσολαβητές όπως το εισόδημα, η εκπαίδευση, η χρήση αλκοόλ κτλ. (Rodrigues et al 2008). Παρόλη όμως τη πληθώρα των διάφορων μεσολαβητών, το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό πλαίσιο αποτελεί ένα ανεξάρτητο παράγοντα που επηρεάζει τα ποσοστά του πρόωρου τοκετού (Αντσακλής 2010).

Ένας άλλος πολύ σημαντικός παράγοντας που μπορεί να επηρεάσει την έκβαση της εγκυμοσύνης και ιδιαίτερα την ηλικία κύησης είναι η οικογενειακή κατάσταση της μητέρας. Με την αλλαγή στη δομή της σύγχρονης κοινωνίας, το ποσοστό των γυναικών που καταλήγουν ανύπαντρες μητέρες έχει αυξηθεί κατά 40% για το έτος 2007. Μια θεωρία για αυτή τη σύνδεση είναι και τα αυξημένα επίπεδα στρες που μπορεί να βιώνει μια εγκυμονούσα λόγω μειωμένης υποστήριξης, που μπορεί να οδηγήσει και σε καταχρήσεις (Prakesh et al 2011). Σε μια μελέτη κοόρτης που έλαβε χώρα στη Φινλανδία και εξέτασε 25.373 εγκυμοσύνες, οι ερευνητές παρατήρησαν ότι οι άγαμες εγκυμονούσες είχαν χαμηλότερο κοινωνικό επίπεδο όσον αφορά την εργασία, την κατάχρηση καπνού αλλά και ιστορικό εκτρώσεων επηρεάζοντας την έκβαση της εγκυμοσύνης. Για τις ανύπαντρες μητέρες ήταν στατιστικά σημαντική η διαφορά ($p=0,001$) και 1,29 μεγαλύτερος κίνδυνος (OR: 1,29) για την εμφάνιση του πρόωρου τοκετού (Raatikainen et al 2005). Τα αποτελέσματα μεταανάλυσης 21 πρωτότυπων μελετών που είχαν καταγράψει χαμηλό βάρος νεογνού κατά τη γέννηση, πρόωρο τοκετό και μικρότερου βάρους νεογνά σε σχέση με την ηλικία τους, επιβεβαίωσαν τα παραπάνω αποτελέσματα. Το ποσοστό των γυναικών που είχαν πρόωρο τοκετό ήταν μεγαλύτερο για τις ανύπαντρες μητέρες (OR:1,22) και λίγο μεγαλύτερος για τις έγκυες που ήταν αδέσμευτες (OR: 1,54), με

τα ποσοστά αυτά των κινδύνων να είναι λίγο χαμηλότερα σε προσαρμογή των σχετικών κινδύνων. Η οικογενειακή κατάσταση δηλαδή αποτελεί ένα κακό προγνωστικό δείκτη όταν πρόκειται για άγαμες εγκυμονούσες.

Τα ερευνητικά δεδομένα που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής των γυναικών και την εμφάνιση του πρόωρου τοκετού είναι αμφιλεγόμενα ως προς την αξία τους ως προγνωστικοί δείκτες. Παράγοντες όπως το κάπνισμα, η χρήση ουσιών, διατροφή και το άγχος είναι μερικοί από τους παράγοντες που έχουν ερευνηθεί περισσότερο στα πλαίσια της ευκολότερης κατανομής των γυναικών σε χαμηλού και υψηλού κινδύνου ομάδα.

Το κάπνισμα έχει αναγνωριστεί ως ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες που σχετίζονται με τα ανεπιθύμητα αποτελέσματα μιας εγκυμοσύνης. Το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Λοιμώξεων υποδεικνύει ότι το κάπνισμα μπορεί να προκαλέσει πρόωρο τοκετό, διάφορα παθολογικά προβλήματα στο νεογνό κατά τη γέννηση καθώς και θάνατο του νεογνού (CDC 2016). Η συσχέτιση μάλιστα του κινδύνου του πρόωρου τοκετού και του καπνίσματος είναι ανάλογη με τον αριθμό των τσιγάρων που καπνίζουν οι έγκυες. Οι Kyrgklund-Blomberg et al σε προοπτική μελέτη που διεξήγαγαν για τη σχέση της κατηγορίας πολύ πρόωρος τοκετός και κάπνισμα κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι σε σχέση με τις μη καπνίστριες, οι μέτριες καπνίστριες (1-9 τσιγάρα ημερησίως) και οι βαριές καπνίστριες (>10 τσιγάρα ημερησίως) είχαν αυξημένα επίπεδα πολύ πρόωρου τοκετού (OR: 1,4 και 2,9 αντίστοιχα για τις 2 ομάδες καπνιστών). Επίσης οι ερευνητές βρήκαν και δόσοεξαρτώμενη αύξηση του κινδύνου για πρόωρο τοκετό λόγω ρήξης μεμβρανών και αιμορραγιών (Kyrgklund-Blomberg et al 2005). Την ίδια αύξηση παρατήρησαν και άλλοι Γάλλοι ερευνητές, οι οποίοι χρησιμοποίησαν τα δεδομένα από μια μεγάλη μελέτη για να συσχετίσουν τις υποκατηγορίες του πρόωρου τοκετού με το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Τα αποτελέσματα τους ήταν ανάλογα με αυτά άλλων ερευνητών, όμως είχε ενδιαφέρον ότι η κατηγορία των βαριά καπνιστριών μείωσε τον κίνδυνο για πρόωρο τοκετό λόγω υπέρτασης κατά τη διάρκεια της πρωτότοκης εγκυμοσύνης, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η επίδραση του καπνίσματος είναι αρκετά περίπλοκη. Πάντως, παρά την ομοφωνία των περισσότερων ερευνητών για τις ανεπιθύμητες επιδράσεις του καπνού, ειδικά για τις έγκυες που καπνίζουν πάνω από 10 τσιγάρα ημερησίως, φαίνεται ότι οι επιδράσεις

αυτές υπάρχει πιθανότητα να μειωθούν, αν υπάρχει διακοπή του καπνίσματος. Σε προοπτική μελέτη κοόρτης που εξέτασε 2504 πρωτότοκες έγκυες στη Νέα Ζηλανδία και την Αυστραλία (the SCOPE study), η ομάδα των γυναικών που είχαν σταματήσει το κάπνισμα είχαν μικρότερο κίνδυνο για αυτόματο πρόωρο τοκετό από αυτές που κάπνιζαν κατά την διάρκεια της 15^{ης} εβδομάδας κύησης (McCowan et al 2009).

Εκτός από τη κατάχρηση καπνού, έχει διερευνηθεί και η χρήση της καφεΐνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αλλά με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Ο μεταβολισμός της καφεΐνης όπως και άλλων ουσιών μειώνεται κατά τη διάρκεια των τριμήνων και εκτός αυτού σαν ουσία είναι ανιχνεύσιμη στις μυομητρικές εκκρίσεις και στο αμνιακό υγρό, δεδομένα που υπογραμμίζουν την ικανότητα της να περνάει και στον πλακούντα. Κάποιοι ερευνητές έχουν συσχετίσει την λήψη καφεΐνης σε συνδυασμό με άλλες συνήθειες της μητέρας όπως το κάπνισμα. Σε μελέτη που διενεργήθηκε στη Δανία με δείγμα 4111 πρωτότοκες έγκυες με σκοπό τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του καπνίσματος και του πρόωρου τοκετού, βρέθηκε ότι οι καπνίστριες είχαν περίπου 40% μεγαλύτερο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό σε σχέση με τις μη καπνίστριες.

Οι εγκυμονούσες είχαν δηλώσει τις συνήθειες τους μέσω ερωτηματολογίου, ανάμεσα τους και η χρήση καφεΐνης, που συσχετίστηκε με το κάπνισμα και μάλιστα η συσχέτιση τους ήταν δόσοεξαρτώμενη. Οι έγκυες που καταλάωναν πάνω από 400 mg καφεΐνης και κάπνιζαν από 6-10 τσιγάρα καθημερινά είχαν τρεις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο πρόωρου τοκετού από εκείνες που κάπνιζαν από 1-5 τσιγάρα καθημερινά, που δεν είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο σε σχέση με τις μη καπνίστριες (Wisborg et al 1996). Σε μετα-ανάλυση 22 πρωτότυπων μελετών που διενεργήθηκε για τη διερεύνηση της σχέσης κατανάλωσης καφεΐνης και πρόωρου τοκετού δεν φάνηκε να υπάρχει σημαντική στατιστική διαφορά για τις έγκυες που έκαναν χρήση καφεΐνης και την εμφάνιση πρόωρου τοκετού (Maslova et al 2010). Γενικά, πάντως η λήψη 100mg καφεΐνης ημερησίως, σε πρόσφατη μετα-ανάλυση φάνηκε ότι είχε συσχέτιση με τον κίνδυνο για χαμηλό βάρος γέννησης (Rhee et al 2015) .

Από τις καταχρήσεις γενικά ουσιών, η χρήση μαριχουάνας και κοκαΐνης έχουν συνδεθεί με ένα πιθανό ανεπιθύμητο αποτέλεσμα επί του τοκετού, καθώς το ποσοστό των χρηστών σε όλη τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας με την πάροδο των

ετών έχει αυξηθεί κατακόρυφα (Αντσακλής 2010). Το θεωρητικό πλαίσιο για μια τέτοια συσχέτιση στηρίζεται στην έκλυση κατεχολαμινών και στην αγγειοσύσπαση, με αποτέλεσμα τον αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγίες (Institute of Medicine, 2007), ενώ ενοχοποιείται και για αλλαγές στα επίπεδα νευροδιαβιβαστών στο κεντρικό νευρικό σύστημα του εμβρύου και να οδηγήσει σε νευροαναπτυξιακές και συμπεριφορικές ανωμαλίες στο νεογνό (Tabor et al 1991). Οι πρωτότυπες μελέτες που διερευνούν τη σχέση του πρόωρου τοκετού και κατάχρησης ουσιών είναι γενικά παλιές και βασίζονται πολλές φορές σε δεδομένα που είναι δεν μπορούν να γενικευτούν λόγω σύνδεσης που έχει η χρήση με άλλους κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες (Institute of Medicine, 2007). Επίσης, ένα άλλο σημαντικό πρόβλημα που προκύπτει είναι και η ανακρίβεια των καταγραφών, καθώς πολλές φορές δεν αναφέρεται από τις εγκυμονούσες για κοινωνικούς λόγους. Σε μελέτη που έγινε για τον καθορισμό δεικτών που σχετίζονται με την λήψη κοκαΐνης και του πρόωρου τοκετού φάνηκε ότι από το χαμηλότερο ποσοστό των χρηστών ήταν αυτές που το δήλωσαν οικειοθελώς, ενώ η μέτρηση στις τρίχες των μαλλιών και του μεταβολίτη της κοκαΐνης στα ούρα δεν φάνηκε να έχει συσχέτιση με την εμφάνιση του πρόωρου τοκετού (Savitz et al 2002). Έτσι, ενώ υπάρχει ο κίνδυνος για νεογνικές επιπλοκές, η κατάχρηση ναρκωτικών ουσιών δεν έχει αποδείξει ξεκάθαρα την αιτιολογική της σχέση με τον πρόωρο τοκετό.

Όσον αφορά την κατανάλωση αλκοόλ, έχει φανεί ότι η κατανάλωση ενός ή περισσότερων αλκοολούχων ποτών τόσο σε αρχικά στάδια εγκυμοσύνης όσο και στα τελευταία, έχουν επίδραση στο χαμηλό βάρος γέννησης (OR: 4.81- 95%, ΔΕ:1.10-21.08) καθώς και στην εμφάνιση πρόωρου τοκετού (OR: 2.51- 95%,ΔΕ:0.92-6.81) (Jaddoe et al 2007). Σε μια πρόσφατη προοπτική μελέτη 46.252 πρωτότοκων γυναικών στη Νορβηγία που εξέτασε την σχέση της κατανάλωσης αλκοόλ πριν και μετά την εγκυμοσύνη με τον κίνδυνο του πρόωρου τοκετού, δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της κατάχρησης αλκοόλ και πρόωρου τοκετού, ενώ ίσως η περιοδική χρήση αλκοόλ (1-3 φορές το μήνα) κατά τις 15 πρώτες εβδομάδες κύησης να σχετίζεται με ανεπιθύμητα αποτελέσματα (Dale et al 2016). Οι Parazzini et al, στη μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2003 και αφορούσε στον κίνδυνο πρόωρου τοκετού και χρήσης αλκοόλ πριν και κατά τη διάρκεια και των τριών τριμήνων της κύησης, έδειξαν ότι ο κίνδυνος αυξάνεται όταν αυξάνεται η δόση του αλκοόλ (>3 ποτήρια) και στα τρία

τρίμηνα της εγκυμοσύνης (OR:2: 1,8:1,9 για τα τρία τρίμηνα αντίστοιχα). Όταν έγιναν οι διορθώσεις για την μεταβλητή του βάρους γέννησης, βρέθηκαν στατικά σημαντικές συσχετίσεις για τα νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης για το πρώτο τρίμηνο μόνο (OR:3,6, ΔΕ 95% 1,3-11,1) (Parazzini et al 2003).

Η διατροφή της εγκύου και τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά της πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση του πρόωρου τοκετού. Η σχέση του χαμηλού σωματικού βάρους πριν την εγκυμοσύνη έχει ερευνηθεί αρκετά και φαίνεται να σχετίζεται με κίνδυνο για πρόωρο τοκετό (Institute of Medicine, 2007). Στην μελέτη Πρόγνωσης Πρόωρων τοκετών βρέθηκε σημαντικό βαθμού συσχέτιση ενός χαμηλού δείκτη μάζας σώματος προ εγκυμοσύνης (Goldenberg et al 1998), με βάση όμως νεότερα δεδομένα τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά της μητέρας δεν έχουν υψηλή προγνωστική αξία για την εμφάνιση του πρόωρου τοκετού (Honest et al 2005). Αρκετές από τις μελέτες υπολογίζουν το δείκτη μάζας σώματος και τον χρησιμοποιούν σαν βασικό προσδιοριστή. Ως Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) ορίζεται η τιμή που προέρχεται από τον υπολογισμό που προκύπτει από τη διαίρεση του βάρους σε κιλά με το τετράγωνο του ύψους σε εκατοστά του μέτρου.

Δείκτης Μάζας Σώματος = Βάρος (σε κιλά) / Ύψος x Ύψος (σε μέτρα)

Το φυσιολογικό εύρος τιμών κυμαίνεται από 18,5 έως 25% και αποτελεί τον χρυσό κανόνα κατηγοριοποίησης των ατόμων σαν λιποβαρή, κανονικού βάρους, υπέρβαρα ή παχύσαρκα. Μια μεγάλη συστηματική ανασκόπηση που περιέλαβε δημοσιευμένα δεδομένα από το 1968 με σκοπό την διερεύνηση του δείκτη μάζας σώματος της μητέρας και την εμφάνιση του πρόωρου τοκετού ανάλογα με την ηλικία κύησης, βρέθηκε ότι ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος έχουν και διαφορετικά αποτελέσματα όσον αφορά το κίνδυνο. Οι έγκυες με δείκτη μάζας σώματος που αντιστοιχεί σε προ-παχυσαρκία(25-29,9 και 30-34,9 αντίστοιχα) εμφάνισαν μειωμένο κίνδυνο για αυτόματο πρόωρο τοκετό (OR: 0,85 και 0,83 αντίστοιχα), ενώ ο κίνδυνος αυξανόταν για μέτρια πρόωρο τοκετό (OR: 1.20 και 1,60 αντίστοιχα). Οι έγκυες με μεγαλύτερο δείκτη (35-40) εμφάνιζαν μεγαλύτερο κίνδυνο τόσο για πρόωρο τοκετό γενικά όσο και για μέτρια και πολύ πρόωρο τοκετό (OR: 1,33 και 2,43 και 1,96 αντίστοιχα), ενώ οι έγκυες με δείκτη >40 έχουν επίσης μεγάλο κίνδυνο για πολύ

πρόωρο τοκετό (OR: 1,96) (Torloni, et al 2009). Γενικά οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν ότι σε αρκετές περιπτώσεις είναι δύσκολο να διακρίνει κανείς αν το τελικό βάρος της εγκύου οφείλεται σε κακή διατροφή ή σε κατακράτηση υγρών επομένως τα αποτελέσματα των μελετών δεν μπορούν να γενικευτούν. Έχουν αναφερθεί επίσης και αυξημένα ποσοστά πρόωρων τοκετών για ελλείψεις μικροστοιχείων όπως ο ψευδάργυρος, ο σίδηρος και το φυλλικό οξύ (Goldberg et al 2008).

2.3.1.3 Ιατρικό- μαιευτικό ιστορικό της μητέρας

Το προηγούμενο ιστορικό πρόωρου τοκετού αποτελεί έναν από τους πιο σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για έναν επόμενο πρόωρο τοκετό. Ως επανεμφανιζόμενος πρόωρος τοκετός ορίζεται ως δύο ή περισσότερες γεννήσεις πριν την ολοκλήρωση της 37^{ης} εβδομάδας κύησης. Αναφέρεται όμως μια δυσκολία στην ομοφωνία περί των κριτηρίων ένταξης που χρησιμοποιούν οι διάφορες μελέτες με αποτέλεσμα να μη διευκολύνουν την γενίκευση των αποτελεσμάτων τους, όπως η ένταξη πολλαπλών κύσεων, η μη διάκριση μεταξύ των κλινικών εκδηλώσεων του πρόωρου τοκετού (αυτόματος και ιατρογενής πρόωρος τοκετός) και άλλοι (Mazaki-Toni et al 2007).

Υπολογίζεται ότι μια γυναίκα που είχε γεννήσει ήδη μια φορά πρόωρα έχει 14,3-15% πιθανότητες υποτροπής στην επόμενη κύηση, ενώ αυτό το ποσοστό διπλασιάζεται όταν αφορά ιστορικό δύο πρόωρων τοκετών (Goldberg et al 2008, Αντσακλής 2010). Τα αποτελέσματα από την Μελέτη Πρόγνωσης Πρόωρου Τοκετού που είχε σαν στόχο τον υπολογισμό της επανεμφάνισης αυτόματου τοκετού χρησιμοποιώντας σαν δείκτες το ιστορικό της μητέρας, την μητρική φιμπρονεκτίνη και το μήκος τραχήλου της μήτρας, έδειξαν ότι ο κίνδυνος γενικά για επανεμφάνιση τοκετού με δείκτη μόνο το ιστορικό δεν είναι αρκετό για την κατηγοριοποίηση των γυναικών σε ομάδα υψηλού κινδύνου. Στη μελέτη αυτή, η επανεμφάνιση του πρόωρου τοκετού συνδέθηκε με θετικό τεστ φιμπρονεκτίνης και κοντό μήκος τραχήλου (<25mm) (Iams et al 1998). Οι Mazaki-Toni et al διενέργησαν μια εκτεταμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση σχετικά με την επανεμφάνιση του πρόωρου τοκετού και τους παράγοντες που επηρεάζουν ξεχωριστά τις διάφορες κλινικές του εκδηλώσεις. Σημαντική ήταν η συσχέτιση του ιατρογενούς πρόωρου τοκετού, καθώς οι συγγραφείς κατέληξαν ότι όχι μόνο στο ότι είναι παράγοντας κινδύνου αλλά είναι

πιθανό η έγκυος να έχει αυτόματο πρόωρο τοκετό. Γενικά οι ερευνητές εξέτασαν τη σχέση επανεμφάνιση πρόωρου τοκετού και αρκετών παραγόντων κινδύνου και ανέφεραν ότι οι περισσότερες έγκυες που εμφανίζουν αυτόματο πρόωρο τοκετό, συνήθως έχουν τελειόμηνες κύσεις, αλλά η πιθανότητα για πρόωρο τοκετό αυξάνεται όσο μειώνεται η ηλικία της προηγούμενης κύησης (Mazaki-Toni et al 2007). Υπάρχουν κάποιοι συγγραφείς που υποστηρίζουν ότι η επανεμφάνιση ενός πρόωρου τοκετού έχει ένα γενετικό υπόβαθρο, αλλά εντέλει οι περισσότεροι συμφωνούν με την a priori ταξινόμηση αυτών των εγκύων σε ομάδα υψηλού κινδύνου.

Το βεβαρυμμένο παθολογικό και μαιευτικό ιστορικό μιας γυναίκας όπως και οι διάφορες εμβρυοπλακουντιακές ανωμαλίες είναι άρρηκτα συνδεδεμένο με τα ανεπιθύμητα αποτελέσματα στην έκβαση μιας εγκυμοσύνης. Ένας μεγάλος αριθμός ασθενειών όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, παθήσεις του θυρεοειδή, και χρόνια υπέρταση έχουν συνδεθεί κυρίως με τον ιατρογενή πρόωρο τοκετό (Mountquin 2003). Αυτό ίσως να μπορεί να εξηγηθεί με την μείωση του παρεχόμενου οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών μέσω πλακούντα που δύναται να οδηγήσουν σε εμβρυϊκές αναπτυξιακές ανωμαλίες, με αποτέλεσμα να γίνεται προγραμματισμένη διακοπή της κύησης προς όφελος της γυναίκας και του εμβρύου (Institute of Medicine 2007). Η αποκόλληση ή η ρήξη πλακούντα και η ακατάσχετη αιμορραγία για παράδειγμα είναι μια απόλυτη ένδειξη για έναρξη καισαρικής τομής αλλά είναι πολύ πιθανό η έκβαση της κύησης να ήταν ο αυτόματος πρόωρος τοκετός (Αντσακλής 2010). Η αρτηριακή υπέρταση, σε συνδυασμό με την εμφάνιση εκλαμψίας θεωρείται μια από τις σημαντικότερες αιτίες. Οι Meis et al στα πλαίσια της Μελέτης Πρόγνωσης του Πρόωρου Τοκετού εξέτασαν 2929 έγκυες για την διερεύνηση προσδιοριστών που θα προβλέπουν την εμφάνιση του πρόωρου τοκετού. Από το σύνολο των γυναικών, 15,3% είχαν πρόωρο τοκετό εκ των οποίων το 27% αφορούσε ιατρογενή πρόωρο τοκετό. Χρησιμοποιώντας το μοντέλο της γραμμικής παλινδρόμησης, οι παράγοντες που είχαν θετική συσχέτιση με την εμφάνιση του ήταν η απλασία του Muller (OR: 7,02), η οποία όμως ούτως ή άλλως θεωρείται πολύ σπάνια, η πρωτεινουρία σε <24 εβδομάδες κύησης, που μπορεί να είναι ενδεικτική χρόνιας νεφρικής δυσλειτουργίας (OR: 5,85), χρόνια υπέρταση (OR: 4,06), ιστορικό πνευμονοπάθειας με (OR:2,52). Οι ερευνητές κατέληξαν στο ότι υπάρχουν κάποιοι παράγοντες οι οποίοι είναι κοινói

τόσο για τον αυτόματο όσο και για τον ιατρογενή πρόωρο τοκετό, όπως οι πνευμονοπάθειες, η εθνότητα, αλλά το ατομικό παθολογικό ιστορικό της μητέρας είναι πιο πιθανό να καταλήξει σε ιατρογενή πρόωρο τοκετό. Με τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν και οι Morisaki et al, οι οποίοι διεξήγαγαν μια πολύ μεγάλη μελέτη κάνοντας μια δεύτερη ανάλυση δεδομένων 29 χωρών, με σκοπό να εξετάσουν την σχέση της επίδρασης των επιπλοκών της μητέρας και την εμφάνιση του αυτόματου και του ιατρογενή πρόωρου τοκετού. Η αναιμία, η χρόνια υπέρταση και η εκλαμψία-προεκλαμψία ήταν οι κυριότεροι παράγοντες που συσχετίστηκαν με τον ιατρογενή τοκετό (OR: 2,03/2,28/ 5,03) για κάθε Δείκτη Ανθρώπινης Ανάπτυξης. Σε μια δεύτερη ανάγνωση των αποτελεσμάτων, οι ερευνητές παρατήρησαν ότι επειδή το ποσοστό των ιατρογενών πρόωρων τοκετών μειώνονταν ανάλογα με την ανάπτυξη της χώρας, ίσως η αναβάθμιση της ιατρικής παρακολούθησης σε αναπτυσσόμενες χώρες βοηθήσει την αποφυγή ιατρικών επιπλοκών.

Άλλες σοβαρές ανωμαλίες που έχουν καταγραφεί γενικά είναι η ύπαρξη ινομυωμάτων κυρίως μεγάλης διαμέτρου > δεκατοστά που έχει σχετιστεί με την εμφάνιση του πρόωρου τοκετού (Αντσακλής 2010), αλλά και η ανεπάρκεια του τραχήλου της μήτρας μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση πρόωρου τοκετού. Σύμφωνα με το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων, ο όρος «ανεπαρκής τράχηλος» σχετίζεται με την ανώδυνη διαστολή του τραχήλου της μήτρας με απουσία συσπάσεων και η ανικανότητα να συνεχιστεί η εγκυμοσύνη πέραν του δεύτερου τριμήνου. Τις περισσότερες φορές η διάγνωση τίθεται λόγω επαναλαμβανόμενων πρόωρων τοκετών ή αποβολών και μπορεί να προέλθει είτε από κάποια χειρουργική παρέμβαση όπως η κωνοειδής εκτομή είτε μετά από τραυματισμό. Για την συσχέτιση της κωνοειδούς εκτομής με Laser και την εμφάνιση πρόωρου τοκετού, οι Kyrgiou et al, σε μια μετα-ανάλυση με στόχο την διερεύνηση μαιευτικών επιπλοκών μετά από θεραπευτικές επεμβάσεις στον τράχηλο, η κωνοειδής εκτομή με laser loop (LLETZ ή LEEP) με επιπλέον μεταβλητές την ηλικία, την ύπαρξη και άλλων παιδιών στην οικογένεια και το κάπνισμα έδειξαν ένα μεγαλύτερο ποσοστό κινδύνου για πρόωρο τοκετό (RR 2,10 με ΔΕ 95% : 1,34 και 3,29) από αυτές τις μελέτες που δεν είχαν συνυπολογιστεί αυτοί οι παράγοντες. Επίσης υπήρξαν τρεις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν, οι οποίες υπέδειξαν ότι ο κίνδυνος για πρόωρο τοκετό

αυξάνεται όταν αυξάνεται και το μέγεθος της βλάβης στον τράχηλο με LLETZ ή laser εξάχνωση ήταν μεγαλύτερο από 10mm (OR:1,45/ 2,61 αντίστοιχα).

Η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή είναι μια μέθοδος που επιτρέπει στο ζευγάρι να αποκτήσει παιδιά όταν αυτό δεν είναι δυνατόν να γίνει με φυσιολογικό τρόπο. Η αύξηση της ηλικίας μητρότητας, ο σύγχρονος τρόπος ζωής καθώς και διάφορες παθολογικές καταστάσεις έχουν οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας χρήσης της μεθόδου (Tucker & Guire 2004, Goldenberg et al 2008). Επίσης, η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή σχετίζεται ούτως ή άλλως με τις πολλαπλές κυήσεις, που είναι και ένας από τους κλασσικούς αιτιολογικούς παράγοντες του ιατρογενή πρόωρου τοκετού (Goldenberg et al 2008). Η Blickstein αναφέρει ότι εφόσον ακόμη δεν έχει βρεθεί μια κατάλληλη φόρμα για την πρόγνωση του πρόωρου τοκετού, όλες οι κυήσεις που έχουν επιτευχθεί με τη μέθοδο της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής θα πρέπει να θεωρούνται αυτομάτως υψηλού κινδύνου κυήσεις. Οι Helmerhorst et al σε μια εκτεταμένη ανασκόπηση 25 μελετών σχετικά με το περιγεννητικό αποτέλεσμα των μονών και δίδυμων κυήσεων ανάμεσα σε φυσική και τεχνητή σύλληψη, κατέληξαν ότι οι μονές κυήσεις που επιτεύχθηκαν με υποβοηθούμενη αναπαραγωγή είχαν πολύ μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο εμφάνισης πολύ πρόωρου (<32 εβδομάδες) και πρόωρου τοκετού (<37 εβδομάδες) (RR: 3,27, 2,04 αντίστοιχα) από αυτές που είχαν επιτευχθεί με φυσική σύλληψη.

2.4 Ελεγκτικοί μηχανισμοί

Η έγκαιρη ανίχνευση των εγκύων υψηλού κινδύνου είναι υψίστης σημασίας για την πρόληψη της πρόωρης γέννησης και τη διευκόλυνση της διάγνωσης και των θεραπευτικών παρεμβάσεων. Από την ενδεδειγμένη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας οι σημαντικότεροι μηχανισμοί ελέγχου για έναν πρόωρο τοκετό μπορούν να ομαδοποιηθούν ως εξής:

- **Παρακολούθηση της δραστηριότητας της μήτρας** (HUAM, αντίληψη συμπτωμάτων από τη μητέρα- συσπάσεις μήτρας)
- **Κλινική εξέταση τραχήλου και απεικονιστικές μέθοδοι** (απλή κλινική εξέταση τραχήλου, υπερηχογράφημα, βαθμολογία Bishop)

- **Βιοχημικοί δείκτες** (ιντερλευκίνη-6, εμβρυική φιμπρονεκτίνη, διακολπικός υπέρηχος, μαγνητική τομογραφία).

2.4.1 Παρακολούθηση της δραστηριότητας της μήτρας (HUAM, αντίληψη συμπτωμάτων από τη μητέρα- συσπάσεις μήτρας)

Μια από τις αιτίες πρόωρου τοκετού αποτελούν και οι πρόωρες οδύνες, δηλαδή οι κανονικές συσπάσεις της μήτρας πριν να ολοκληρωθούν οι 37 εβδομάδες κύησης, οι οποίες οδηγούν σε αλλαγές στον τράχηλο (λέπτυνση και διαστολή), με αποτέλεσμα το έμβρυο να παίρνει την κανονική θέση τοκετού. Είναι πολύ δύσκολο να προβλεφθεί αν στην πραγματικότητα οι εγκυμονούσες με πρόωρες οδύνες θα έχουν και πρόωρο τοκετό, καθώς υπάρχει ένα ποσοστό 30% που η διακοπή τους είναι αυτόματη και δεν απαιτείται θεραπευτική παρέμβαση, ένα 10% που οδηγούν σε τοκετό (ACOG 2016), ενώ αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα νοσηλείας κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης (Lockwood 2004). Η διάγνωση τους λοιπόν είναι εξαιρετικά σημαντική για την έγκαιρη έναρξη παρεμβάσεων, η αναγνώριση τους όμως αποτελεί πρόκληση καθώς τα συμπτώματα που βιώνει η εγκυμονούσα μπορεί να μην είναι ενδεικτικά των οδυνών με αποτέλεσμα αρκετές από αυτές να καταφεύγουν καθυστερημένα σε ιατρική βοήθεια.

Το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων αναφέρει ότι αν μια εγκυμονούσα έχει βιώσει τα παρακάτω σημεία και συμπτώματα, τότε πιθανώς να έχουν ξεκινήσει πρόωρες οδύνες (ACOG 2016):

- Αλλαγή στη ποιότητα και στη ποσότητα των κολπικών υγρών
- Πυελική πίεση ή πίεση στη κατώτερη κοιλιακή χώρα
- Συνεχής οσφυαλγία
- Μέτριες κοιλιακές συσπάσεις, με ή χωρίς διάρροια
- Κανονικές ή συχνές συσπάσεις της μήτρας, πολλές φορές χωρίς πόνο
- Ρήξη μεμβρανών

Η αντίληψη που έχουν οι εγκυμονούσες σχετικά με τη συμπτωματολογία των πρόωρων οδυνών χρησιμοποιήθηκε από πολλούς ερευνητές για την πρόγνωση του πρόωρου τοκετού που επικεντρώθηκαν κυρίως στις συσπάσεις της μήτρας που αποτελούν και το πιο συχνό σύμπτωμα (Krupa et al 2006). Σε μια μελέτη περιπτώσεως που διενεργήθηκε από τον Katz et al το 1990, 100 ασθενείς που έλαβαν συμβουλές για την έγκαιρη αναγνώριση των συμπτωμάτων των πρόωρων οδυνών συγκρίθηκαν με άλλες 100 που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Τα συμπτώματα ήταν συχνότερα στην ομάδα με τον πρόωρο τοκετό και περίπου το 50% των γυναικών ανέφερε συσπάσεις ανά δέκα λεπτά, αλλά το 30% δεν ανέφερε καθόλου την ύπαρξη συσπάσεων. Η ευαισθησία της αυτοδιάγνωσης ήταν 71% και η ειδικότητα 95%, γενική όμως σαν προσυμπτωματική μέθοδος θεωρήθηκε αδύναμη (Katz et al 1990). Άλλη μελέτη που εξέτασε διάφορα συμπτώματα πρόωρων οδυνών όπως διάρροια και αλλά ποιότητας των κολπικών υγρών φάνηκε ότι σχετίζονταν με την διάγνωση τους, ενώ οι συσπάσεις δεν ήταν στατιστικά σημαντικές (Copper et al 1990). Με βάση τα παραπάνω δεδομένα, η Ομάδα Εργασίας των ΗΠΑ για τις Προληπτικές Στρατηγικές έκρινε την ποιότητα των μελετών και τα αποτελέσματα τους αδύναμη και μη ικανοποιητική για την χρήση της αυτοδιάγνωσης σαν προγνωστικό εργαλείο για την εμφάνιση του πρόωρου τοκετού.

Εφόσον οι συσπάσεις της μήτρας είναι το πιο συχνό σύμπτωμα των πρόωρων οδυνών και δεδομένου ότι η αυτο-διάγνωση στις εγκυμονούσες έχει χαμηλή προγνωστική αξία (Krupa et al 2006), δημιουργήθηκε ένα σύστημα κατ' οίκον παρακολούθησης των συσπάσεων, που θα επέτρεπε έγκαιρη ανίχνευση αυξημένης συχνότητας συσπάσεων. Οι εγκυμονούσες ελάμβαναν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της συσκευής, την οποία χρησιμοποιούσαν για μία ή δύο περιόδους την ημέρα, οι πληροφορίες αποθηκεύονταν στην συσκευή και μεταφέρονταν σε μια βάση δεδομένων που ελέγχονταν από ένα γιατρό ή μαία. Η μέθοδος αυτή έχει ερευνηθεί αρκετά για την αποτελεσματικότητά της και το όφελος της και τα αποτελέσματα είναι αμφιλεγόμενα λόγω της ανομοιογένειας στα δείγματα και στις ομάδες ελέγχου που χρησιμοποιούσαν οι ερευνητές, παρόλο που το επίπεδο σχεδιασμού των μελετών ήταν υψηλό. Για παράδειγμα ένα σημαντικό πρόβλημα είναι η επιλογή ομάδων και γυναικών που θεωρούνταν από το ιστορικό τους υψηλού κινδύνου για πρόωρο τοκετό (Urquhart et al 2015). Αναφέρεται μάλιστα ότι ο Αμερικανικός Οργανισμός

Χορήγησης Τροφής και Φαρμάκων (FDA) είχε δώσει έγκριση για τη συσκευή για τις έγκυες που είχαν ιστορικό προηγούμενου πρόωρου τοκετού κάτι που δημιούργησε σύγχυση (Krupa et al 2006), αλλά η Ομάδα Εργασίας των ΗΠΑ για τις Προληπτικές Στρατηγικές το 1993 αποφάσισε ότι η ποιότητα των δεδομένων είναι χαμηλή ώστε να μπορέσει να το προτείνει σαν μέθοδο screening (Owen & Patel 1995). Πολύ σημαντικός περιορισμός αποτελούσε και η μέθοδος εκπαίδευσης των εγκύων και το επίπεδο του προσωπικού που αποκωδικοποιεί τις πληροφορίες. Οι περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν ότι η μέθοδος διευκολύνει στην ανίχνευση της αυξημένης συχνότητας συσπάσεων της μήτρας, αλλά χωρίς να έχει υψηλή ευαισθησία και θετική προγνωστική αξία στην προωρότητα. Σε μια προοπτική μελέτη παρατήρησης που έγινε για το Εθνικό ίδρυμα Υγείας Παιδιού και Ανθρώπινης Ανάπτυξης σε 306 έγκυες, η συχνότητα των συσπάσεων δεν αυξήθηκε μετά από μία ή δύο εβδομάδες ενός επεισοδίου πρόωρου τοκετού (Iams 2003). Λαμβάνοντας υπόψη ότι δεν υπάρχει ομοφωνία αποτελεσμάτων, οι Colton et al, το 1995 επεξεργάστηκαν ξανά τα αποτελέσματα από έξι διαφορετικές τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες και προέκυψε ένα σημαντική συσχέτιση μεταξύ της χρήσης της συσκευής από έγκυες υψηλού κινδύνου και μείωση στην επίπτωση του πρόωρου τοκετού. Την ίδια προσπάθεια εκ μέρους της Cochrane Library έκαναν και οι Urquhart et al το 2012, οι οποίοι διεξήγαγαν μια συστηματική ανασκόπηση 13 τυχαιοποιημένων μελετών για να εκτιμήσουν αν η κατ' οίκον συσκευή παρακολούθησης των συσπάσεων της μήτρας είναι αποτελεσματική για τις έγκυες που είναι υψηλού κινδύνου για πρόωρο τοκετό και για τα παιδιά τους. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν συνήθως σύγκριναν ομάδες εγκύων που είχαν εκπαιδευτεί στην αυτοεξέταση και σε ομάδες που είχαν την ίδια εκπαίδευση αλλά τους είχε δοθεί και η συσκευή ταυτόχρονα. Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφάνιση του πρόωρου τοκετού, στην εισαγωγή των νεογνών σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και στην θνητότητα τους όταν η ανάλυση συμπεριελάμβανε μόνο καλύτερα σχεδιασμένες μελέτες. Από τα παραπάνω διαφαίνεται ότι η δημιουργία συστημάτων βαθμολόγησης εμφανίζει σημαντικούς περιορισμούς και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν αποτελεσματικός προγνωστικός δείκτης για τον πρόωρο τοκετό.

2.4.2 Κλινική εξέταση τραχήλου και απεικονιστικές μέθοδοι

Η προγεννητική κλινική εξέταση έχει χρησιμοποιηθεί παραδοσιακά για την ανίχνευση τυχόν ανωμαλιών και ένδειξης πρόωρου τοκετού. Η εξέταση τραχήλου είναι η καθιερωμένη κλινική εξέταση που διενεργείται σε μια εγκυμονούσα, βάση του σκεπτικού ότι ο τράχηλος είναι ένα ανατομικό σημείο που μπορεί να αποκαλύψει λόγω θέσης διάφορες παθολογικές διεργασίες που μπορεί να οδηγήσουν σε πρόωρο τοκετό (O'Hara et al 2013). Οι μέθοδοι για την εξέταση του τραχήλου είναι αρκετές και περιλαμβάνουν την δια χειρός εξέταση και συστήματα βαθμολόγησης και την υπερηχογραφική εξέταση του μήκους του τραχήλου, που είναι ένας ακριβής γενικά τρόπος για την μέτρηση του μήκους του τραχήλου και γίνεται συνήθως κοιλιακά, διακολπικά και περιγεννητικά.

2.4.2.1 Κλινική εξέταση τραχήλου

Η δια χειρός εξέταση του τραχήλου θεωρείται από τη φύση της υποκειμενική αφού εξαρτάται πλήρως από τις δεξιότητες και τις γνώσεις του εξεταστή. Για παράδειγμα ένα πολύ σημαντικό πρόβλημα είναι η εκτίμηση του μήκους του τραχήλου, καθώς το υπερκολπικό κομμάτι του τραχήλου αποτελεί και το μισό του μήκος του και διαφέρει από γυναίκα σε γυναίκα (Elghorori et al 2006), αλλά χρησιμοποιώντας κάποια αντικειμενικά κριτήρια και συστήματα βαθμολόγησης μειώνουν τυχόν σφάλματα (Fuentes & Williams 1995). Η χρήση του Bishop σκορ είναι ένα σύστημα βαθμολόγησης που δύναται να παρέχει σημαντικές πληροφορίες στην ιατρική ομάδα για την πορεία της εγκυμοσύνης (Krupa et al 1996, Newman et al 2008). Το σύστημα βαθμολόγησης κατά Bishop δημιουργήθηκε τη δεκαετία του 1960 από τον Edward Bishop για την ανίχνευση του κατά πόσο ο τράχηλος είναι ώριμος για τοκετό και χρησιμοποίησε βάση εμπειρίας πέντε παράγοντες, την εξάλειψη, τη θέση, τη σύσταση και τη διαστολή του τραχήλου καθώς και το ύψος της προβάλλουσας μοίρας για την μέτρηση της επιτυχίας πρόκλησης οδυνών σε εγκυμονούσες με πάνω από ένα παιδί (Newman et al 2008, Laughon 2011). Το σύστημα αυτό είχε βαθμολογία από το 1 έως το 13 και όσο υψηλότερη η βαθμολογία τόσο μεγαλύτερη ήταν και η πιθανότητα της επιτυχίας, και χρησιμοποιείται ακόμη από τους γυναικολόγους για την εκτίμηση της ετοιμότητας για πρόκληση οδυνών με την διαστολή του τραχήλου να θεωρείται και ο

σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας. Η βαθμολογία και οι παράγοντες της μεθόδου φαίνεται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2.2. Σύστημα Βαθμολόγησης του τραχήλου κατά Bishop (Gaia Maternity Hospital 2013)

| Βαθμολογία | 0 | 1 | 2 | 3 |
|---|---------|---------|---------|--------|
| Θέση τραχήλου | Οπίσθια | Μέση | Πρόσθια | |
| Σύσταση τραχήλου | Σκληρός | Μέτριος | Μαλακός | |
| Εξάλειψη | 0-30 | 40-50 | 60-70 | >80 |
| Διαστολή | 0 | 1-2 | 3-4 | >5 |
| Ύψος προβάλλουσας μοίρας | -3 | -2 | -1,0 | +1, +2 |
| <p>Βαθμολογία > 9: Γρήγορη και ευνοϊκή εξέλιξη τοκετού Βαθμολογία > 5: Ευνοϊκή εξέλιξη πρόκλησης</p> | | | | |

Δεδομένου ότι οι παράγοντες που συμπεριλήφθηκαν στο σκορ δεν είχαν ελεγχθεί για την εγκυρότητα και την αξιοπιστία τους με σύγχρονα στατιστικά τεστ, οι Laughon et al χρησιμοποίησαν μια απλοποιημένη μορφή του συστήματος για την πρόγνωση του φυσικού τοκετού σε γυναίκες που εγκυμονούσαν για πρώτη φορά χωρίς επιπλοκές. Η απλοποίηση αφορούσε τρεις παράγοντες του αρχικού σκορ, την εξάλειψη, την διαστολή και το ύψος της προβάλλουσας μοίρας, που όπως υποστηρίζουν οι ερευνητές έχουν την ίδια υψηλή προγνωστική ικανότητα όπως το αρχικό σκορ (Laughon et al 2011). Οι Iams et al, το 1996 εξέτασαν 2531 έγκυες μια φορά κατά την 24^η εβδομάδα κύησης και κατά την 28^η εβδομάδα κύησης και υπολόγισαν την ευαισθησία, την ειδικότητα, την θετική και την αρνητική προγνωστική αξία του συστήματος Bishop σε σχέση με την μέτρηση του μήκους του τραχήλου της μήτρας μέσω διακολπικού υπερήχου. Χρησιμοποιώντας τα σκορ >4 και >6 έδειξαν εκτός ότι υπήρχε μεγάλη διαφορά στις τιμές για αυτά τα δύο σκορ, για παράδειγμα στις 24 εβδομάδες κύησης η ευαισθησία για σκορ >6 εκτιμήθηκε στα

7,9% και για >4 στα 27,6% και για τις 28 εβδομάδες κύησης 15,8% και 42,5%, με χαμηλή θετική προγνωστική για όλες τις μετρήσεις. Γενικά από τις μελέτες φαίνεται η θετική συσχέτιση του συστήματος με τον κίνδυνο για πρόωρο τοκετό αλλά θεωρείται χαμηλής ποιότητας δείκτης πρόγνωσης.

2.4.2.2 Υπερηχογραφική εκτίμηση

Το μήκος του τραχήλου γενικά μπορεί να εκτιμηθεί με δια χειρός εξέταση, αλλά έχει φανεί ότι σε σχέση με άλλες μεθόδους οι μετρήσεις είναι μικρότερες από ότι θα έπρεπε να είναι (O' Hara et al 2013). Η εκτίμηση του μήκους του τραχήλου της μήτρας όπως προαναφέρθηκε μπορεί να γίνει με τρεις τρόπους με τη βοήθεια υπερήχου: κοιλιακά, διακολπικά και περιγεννητικά μέσω διακολπικού υπερήχου και η αξία της στην ανίχνευση εγκύων υψηλού κινδύνου για πρόωρο τοκετό έχει απασχολήσει αρκετά την επιστημονική κοινότητα. Οι τρεις μέθοδοι υπερηχογραφίας σαν screening τεστ έχουν δημιουργήσει διαμάχες στην επιστημονική κοινότητα.. Οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν ότι η διακολπική υπερηχογραφία διαθέτει υψηλή ανάλυση και η εγγύτητα ως προς τον τράχηλο την καθιστούν ακριβέστερη μέθοδο, απ ότι ένας απλός υπέρηχος που μπορεί να παρέχει κακής ποιότητας εικόνα ή μια υποκειμενική εξέταση δια χειρός (Elghorori et al 2006). Πολυάριθμες μελέτες έχουν εξετάσει την συσχέτιση των μεθόδων αυτών με την πρόγνωση του πρόωρου τοκετού και έχουν συγκρίνει ακόμα και τις διαφορετικές προσεγγίσεις μεταξύ τους

Οι Stamilio & Carlson, σε μια ανασκόπηση μελετών που σύγκριναν την διακολπική υπερηχογραφία με τον απλό υπέρηχο κοιλίας, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι παρά την μεγαλύτερη ακρίβεια της πρώτης μεθόδου, ο απλός υπέρηχος θα μπορούσε να συμπεριληφθεί σε μια απλή εξέταση ρουτίνας καθώς είναι εύκολος στην εφαρμογή του και δεν δημιουργεί αισθήματα δυσφορίας. Τα προβλήματα που προκύπτουν κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της εξέτασης είναι αρκετά και περιλαμβάνουν την παχυσαρκία κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης που δεν επιτρέπει την καλή εικόνα, το βαθμό διάτασης της κύστης που όταν είναι γεμάτη μπορεί να οδηγήσει σε ψευδή επιμήκυνση του τραχήλου (O' Hara et al 2015), η απόσταση της κεφαλής από το εξεταζόμενο σημείο, το ίδιο το έμβρυο ειδικά για κυήσεις > 20 εβδομάδων και τέλος λάθος διαχείριση της κεφαλής από τον εξεταστή

(Khalifeh & Berghella 2016). Οι Jafari-Dehkordi et al, υποστηρίζουν την προγνωστική αξία της διακολπικής υπερηχογραφίας, αλλά κρίνοντας και από την χώρα τους συμπεραίνουν ότι πολλές φορές αυτή η μέθοδος δεν είναι διαθέσιμη όπως είναι η απλή υπερηχογραφία (Jafari-Dehkordi et al, 2015). Υπάρχουν ερευνητές που υποστηρίζουν μια καλή συσχέτιση μεταξύ των μετρήσεων του μήκους του τραχήλου τόσο με την κοιλιακή υπερηχογραφία όσο και με τη διακολπική, ειδικά όταν η κοιλιακή διενεργείται με άδεια κύστη (Khalifeh & Berghella 2016). Οι Cho & Roh σε μια προοπτική μελέτη, συσχέτισαν τις μετρήσεις του τραχήλου της μήτρας μέσω κοιλιακής και διακολπικής υπερηχογραφίας σε έγκυες που διένυαν την 20^η και την 29^η εβδομάδα κύησης και στη συνέχεια διερεύνησαν το κατά πόσο ένας βραχύς τράχηλος που έχει μετρηθεί με υπέρηχο κοιλίας μπορεί να προβλέψει κοντό τράχηλο όταν μετριέται με διακολπικό υπέρηχο (Cho & Roh 2016). Οι μέσες μετρήσεις των μηκών του τραχήλου για τις δύο μεθόδους δεν διέφεραν μεταξύ τους, ενώ η ευαισθησία της μέτρησης ενός κοντού τραχήλου κάτω του ορίου των 2 cm ήταν 100% για την πρόβλεψη του κοντού τραχήλου που μετριέται μέσω απλής υπερηχογραφίας. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι σε τραχήλους μεγαλύτερους από 2 cm, υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να μη χρειαστεί να διενεργηθεί μια διακολπική υπερηχογραφία, ενώ για μικρότερες μετρήσεις και για μη καλή εικόνα θα χρειαστεί επιπλέον συνεκτίμηση και με τη δεύτερη μέθοδο.

Το φυσιολογικό μήκος του τραχήλου της μήτρας είναι περίπου 4-5 εκατοστά, όταν μια γυναίκα δεν είναι έγκυος και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με την αύξηση της ηλικίας κύησης μειώνεται. Πολυάριθμες μελέτες έχουν γίνει σχετικά με τη συσχέτιση του μήκους του τραχήλου της μήτρας και της προγνωστικής του αξίας στον πρόωρο τοκετό. Η βασική θεωρία είναι ότι όσο μικρότερος είναι ο τράχηλος τόσο μεγαλύτερος ο κίνδυνος του πρόωρου τοκετού (Elghorori et al 2006). Υπάρχει όμως διχογνωμία για το διαχωριστικό όριο από το οποίο και μετά ο τράχηλος θα θεωρείται βραχύς και η γυναίκα θα αντιμετωπίζει την απειλή του πρόωρου κινδύνου. Πολλοί είναι οι ερευνητές οι οποίοι έχουν επιχειρήσει να δημιουργήσουν πίνακες με τιμές αναφοράς για το μήκος του τραχήλου σε σχέση με την ηλικία κύησης, αλλά οι μελέτες αυτές παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια τόσο στον επιλεγμένο πληθυσμό όσο και στη μέθοδο που θα χρησιμοποιήσουν για να μετρήσουν το μήκος του τραχήλου της μήτρας (Salomon et al 2009). Οι Jafari-Dehkordi et al, εξετάζοντας 930

ασυμπτωματικές έγκυες δημιούργησαν ένα πίνακα με προτεινόμενες φυσιολογικές τιμές μήκους τραχήλου ανάλογα με την ηλικία κύησης, μετρούμενου μέσω απλής υπερηχογραφίας. Από τις 10 έως τις 24 εβδομάδες δεν υπήρχαν σημαντικές αλλαγές, ενώ για το 2^ο και το 3^ο τρίμηνο οι τιμές ήταν 38,28mm (\pm 5,13) και 36,58mm (\pm 4,58) αντίστοιχα (Jafari-Dehkordi et al 2015). Οι Iams et al, εξέτασαν 2531 έγκυες στις 24 και 28 εβδομάδες κύησης μέσω διακολπικής υπερηχογραφίας. Στις 24 εβδομάδες κύησης το μήκος του τραχήλου ήταν 35.2 (\pm 8,3mm), ενώ στις 28 εβδομάδες ήταν 33,7 (\pm 8,5mm) αντίστοιχα. Οι ερευνητές κατέληξαν ότι ο σχετικός κίνδυνος για πρόωρο τοκετό αυξάνεται, αγγίζοντας το 9,49 για μήκος 22 mm στην 24^η εβδομάδα εγκυμοσύνης και να ανεβαίνει στο 13,99 για 13mm, ενώ για την 28^η εβδομάδα ο αντίστοιχος σχετικός κίνδυνος είναι 13,88 και 24,94mm. Η πιθανότητα δηλαδή να προβλέπει το μήκος του τραχήλου την πιθανότητα του πρόωρου τοκετού είναι πολύ μεγάλη (Iams et al 1996). Η θετική προγνωστική αξία του μήκους τραχήλου της μήτρας γενικά για τιμές από 15 έως 34 mm κυμαίνεται από 6% έως 44% (Grimes-Dennis & Berghella 2007). Οι ίδιοι συγγραφείς τονίζουν ότι θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και η ομάδα υψηλού ή χαμηλού κινδύνου όταν γίνεται αναφορά σε προγνωστικές αξίες, καθώς τα ερευνητικά δεδομένα δεν υποστηρίζουν ότι το κοντό μήκος τραχήλου της μήτρας έχει αξία σε χαμηλού κινδύνου εγκυμονούσες.

Η ηλικία κύησης και ο προκαθορισμός μιας συγκεκριμένης ομάδας πληθυσμού γενικά παίζει σημαντικό ρόλο στην προγνωστική αξία του κοντού τραχήλου. Οι Conoscenti et al διενέργησαν διακολπική μέτρηση του τραχήλου της μήτρας κατά τη διάρκεια της 14^{ης} εβδομάδας κύησης και δεν μπόρεσαν να αποδείξουν μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των δύο μεταβλητών. Αναφέρουν επίσης ότι για την αποφυγή σφαλμάτων στην ακρίβεια ενός screening τεστ, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη η ηλικία κύησης, η προτυποποίηση της μεθόδου, ο πληθυσμός που επιλέγεται και η παρουσία άλλων παραγόντων κινδύνου (Conoscenti et al 2003). Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν και οι Cavalho et al, οι οποίοι σύγκριναν το μήκος του τραχήλου στις 11-14 εβδομάδες και τις 22-24 εβδομάδες κύησης. Το ποσοστό των γυναικών που είχαν κοντό τράχηλο κατά το δεύτερο τρίμηνο είχε και μεγαλύτερα ποσοστά να βιώσει πρόωρο τοκετό με ένα μέσο μήκος τραχήλου 26,7mm από μια τελειόμηνη γυναίκα (Cavalho et al 2003).

Για την παρερμηνεία των αποτελεσμάτων μεγάλη προσοχή θα πρέπει να δίνεται και στην χρήση και απόδοση των μεθόδων ανάλυσης και τις διάφορες παραδοχές που γίνονται στα πλαίσια της διευκόλυνσης συσχετίσεων. Οι Salomon et al υπέδειξαν ότι το μήκος του τραχήλου δεν ακολουθεί μια κανονική κατανομή, επομένως στις 6614 μετρήσεις που έκαναν 4 εκπαιδευμένοι χειριστές σε μέσω διακολπικής υπερηχογραφίας σε διάστημα 3 χρόνων, χρησιμοποίησαν μια μη παραμετρική Μέθοδο (LMS) για την περιγραφή των αποτελεσμάτων τους. Υποστηρίζουν ότι παρόλο που σχετίζεται το μήκος του τραχήλου της μήτρας και θεωρείται καλός προγνωστικός δείκτης για την προωρότητα, θα πρέπει να γίνεται πάντα συνεκτίμηση της ηλικίας κύησης. Υπάρχουν ερευνητές οι οποίοι υποστηρίζουν την χρήση του διαχωριστικού ορίου των 25mm σαν το πιο ακριβές για την περιγραφή της πρόγνωσης στους περισσότερους εξεταζόμενους πληθυσμούς και κυρίως για τον αυτόματο τοκετό κάτω των 35 εβδομάδων (Grimes-Dennis & Berghella 2007). Οι προηγούμενοι όμως ερευνητές έκαναν μια συσχέτιση του ορίου αυτού και των τιμών που βρήκαν οι ίδιοι μη ακολουθώντας την κανονική κατανομή και έδειξαν ότι η χρήση του τελικά συνέβαλλε στη μείωση της εμφάνισης του πρόωρου τοκετού. Ίσως η χρήση μικρότερων δειγμάτων και η παρατήρηση των διαγραμμάτων για την κατανομή να επιτρέπει την χρήση του ορίου των 25mm ανεξαρτήτως ηλικίας κύησης, αλλά η ερμηνεία των αποτελεσμάτων θα πρέπει να γίνεται πάντα με προσοχή.

Στην μεγάλη προοπτική μελέτη για την Πρόγνωση του Πρόωρου Τοκετού, από τις πρώτες συσχετίσεις που έγιναν ήταν αυτή που αφορούσε και την επίδραση του μικρού μήκους του τραχήλου της μήτρας στην εμφάνιση του αυτόματου πρόωρου τοκετού <35 εβδομάδες τόσο για 1 νεογνό όσο και για δίδυμη κύηση. Διενεργώντας δεύτερη ανάλυση των αποτελεσμάτων με συνμεταβλητή τη εμβρυική φιμπρονεκτίνη για διάφορες ηλικίες κύησης (24^η έως 30^η) μπόρεσαν να δείξουν ότι ένας βραχύς τράχηλος μήτρας μπορεί να προβλέψει ένα θετικό τεστ φιμπρονεκτίνης και αντιστρόφως (Goldenberg et al 2000), υπογραμμίζοντας την αξία και των δύο μεθόδων σαν προγνωστικοί δείκτες του πρόωρου τοκετού.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της σχέσης του μήκους τραχήλου της μήτρας, που έχει μετρηθεί με τη μέθοδο της διακολπικής υπερηχογραφίας και της εμφάνισης πρόωρου τοκετού σε έγκυες που διένυαν την 20^η έως την 24^η εβδομάδα κύησης.

Οι επιμέρους στόχοι της μελέτης είναι:

- Να περιγραφούν τα κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά που ενδεχομένως σχετίζονται με το παθολογικό και μαιευτικό ιστορικό των εγκύων που διένυαν την 20^η έως την 24^η εβδομάδα κύησης.
- Να περιγραφεί η κατανομή του μήκους τραχήλου μήτρας, που έχει μετρηθεί με τη μέθοδο της διακολπικής υπερηχογραφίας στις έγκυες που διένυαν την 20^η έως την 24^η εβδομάδα κύησης.
- Να διερευνηθεί η σχέση κοινωνικο-δημογραφικών στοιχείων και παθολογικού και μαιευτικού ιστορικού με την εμφάνιση του πρόωρου τοκετού στις έγκυες που διένυαν την 20^η έως την 24^η εβδομάδα κύησης.
- Να διερευνηθεί η σχέση του μήκους τραχήλου που έχει μετρηθεί με τη μέθοδο της διακολπικής υπερηχογραφίας με την εμφάνιση του πρόωρου τοκετού στις έγκυες που διένυαν την 20^η έως την 24^η εβδομάδα κύησης.

2.ΜΕΘΟΔΟΣ

2.1 Ερευνητικός Σχεδιασμός

Πρόκειται για μια συγχρονική μελέτη.

2.2 Χώρος μελέτης

Ο χώρος στο οποίο έλαβε χώρα η συλλογή των δεδομένων ήταν το ΛΗΤΩ Μαιευτικό Γυναικολογικό και Χειρουργικό Κέντρο, στην Αθήνα.

2.3 Μέθοδος Συλλογής Δεδομένων

Τα δεδομένα που αφορούσαν τους διάφορους προσδιοριστές του πρόωρου τοκετού συλλέχθηκαν μέσω ερωτηματολογίου που δίνονταν στις έγκυες που επισκέπτονταν το μαιευτήριο και περιελάμβανε στοιχεία του ιατρικού ιστορικού τους. Το ερωτηματολόγιο αποτελεί επίσημο έγγραφο του Μαιευτηρίου και για τη συλλογή των δεδομένων χορηγήθηκε έγκριση από το επιστημονικό συμβούλιο. Αυτό περιελάμβανε ένα εισαγωγικό σημείωμα που παρουσίαζε το σκοπό και τη σημασία της μελέτης, ενώ διαβεβαιώθηκε ότι δεν υπήρχε οικονομική ή άλλου είδους επιβάρυνση του ιδρύματος. Χορηγήθηκε επίσης και η συγκατάθεση της διευθύντριας του τμήματος υπερήχων για τη συλλογή των δεδομένων. Τονίζεται ότι διατηρήθηκε η ανωνυμία των εγκύων και το απόρρητο των δεδομένων. Η συγκέντρωση των δεδομένων για τη μελέτη έγινε τον Απρίλιο του 2017 και αφορά δεδομένα για το χρονικό διάστημα 2005-2014. Οι έγκυες διένυαν την 20^η με 24^η εβδομάδα κύησης, διάστημα κατά το οποίο πραγματοποίησαν το υπερηχογράφημα του Β' Επιπέδου και συναίνεσαν στην εξέταση της διακολπικής μέτρησης του τραχήλου της μήτρας. Η έκβαση της κύησης παρακολουθήθηκε μέσω ηλεκτρονικής καταχώρησης δεδομένων στον φάκελο της κάθε μία ασθενούς.

2.4 Εργαλείο συλλογής δεδομένων

Το ερωτηματολόγιο αποτελείται από 25 συνολικά ερωτήσεις. Οι πρώτες ερωτήσεις αφορούν ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των εγκύων, όπως η ηλικία, το βάρος και το ύψος και των δύο γονιών, τη χρήση καπνού και αλκοόλ. Οι επόμενες ερωτήσεις

αφορούν το παθολογικό ιστορικό των εγκύων (ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη, υπέρτασης, επιληψίας), τη λήψη φαρμάκων, το σταθερό κύκλο και την ημερομηνία τελευταίας περιόδου, καθώς και τυχόν προηγούμενες επεμβάσεις στον τραχήλο. Στη συνέχεια περιλαμβάνονται ερωτήσεις που αφορούν στο μαιευτικό ιστορικό της μητέρας όπως αν η σύλληψη ήταν φυσιολογική ή αν χρειάστηκε η διενέργεια εξωσωματικής γονιμοποίησης. Πιο συγκεκριμένα όσον αφορά την εξωσωματική γονιμοποίηση αν υπάρχει η περίπτωση δωρεάς ωαρίου ή χρήσης παγωμένων ωαρίων της μητέρας. Επιπρόσθετα περιλαμβάνονται ερωτήσεις σχετικά με τυχόν προηγούμενες κήσεις (προηγούμενες εγκυμοσύνες και τοκετοί, αποβολές, διακοπές κύησης, προηγούμενες εξωμήτριες κήσεις, ύπαρξη προηγούμενου πρόωρου τοκετού και του φύλου του νεογνού) και τυχόν παθολογικά προβλήματα που μπορεί να εμφάνισε μια έγκυος κατά τη διάρκεια μιας εγκυμοσύνης, όπως σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση ή προεκλαμψία. Εκτός από τα παραπάνω περιλαμβάνεται και μια ερώτηση για την ύπαρξη κληρονομικού ιστορικού και συγγενών ανωμαλιών στην οικογένεια. Τέλος υπάρχουν δύο ερωτήσεις που αφορούν την ύπαρξη τυχόν χρωμοσωμικών ή άλλων ανωμαλιών στο έμβρυο.

2.5 Ανάλυση δεδομένων

Οι προσδιοριστές που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα έρευνα ακολούθησαν την κανονική κατανομή. Αρχικά δημιουργήθηκαν δυο κατηγορίες που σχετίζονται με το μήκος τραχήλου: η πρώτη κατηγορία περιλάμβανε έγκυες με μήκος τραχήλου μικρότερο του κατωτάτου φυσιολογικού ορίου ($<25\text{mm}$) και η δεύτερη έγκυες με μήκος τραχήλου μεγαλύτερο ή ίσο του κατωτάτου φυσιολογικού ορίου ($\geq 25\text{mm}$). Οι παραπάνω κατηγορίες αποτέλεσαν διχοτόμο μεταβλητή για τις καταγραφές έκβασης κύησης του πληθυσμού. Με στόχο να διερευνηθεί ο βαθμός σημαντικότητας των προσδιοριστών σε σχέση με την έκβαση της κύησης, δημιουργήθηκε ακόμα μια διχοτόμος μεταβλητή που σχετίζεται με τις εβδομάδες ολοκλήρωσης της κύησης. Η μια κατηγορία περιλάμβανε τις έγκυες που είχαν φυσιολογική έκβαση κύησης (≥ 37 εβδομάδων) ενώ η δεύτερη εκείνες που είτε απέβαλλαν ή επήλθε μη ιατρογενής πρόωρος τοκετός (<37 εβδομάδες).

Για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ των προσδιοριστών και της έκβασης της κύησης (σε εβδομάδες), έγινε χρήση του μοντέλου γραμμικής παλινδρόμησης (Linear Regression) με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης και επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας (τιμές p) καθώς και με συντελεστές προσδιορισμού (R^2).

Στη συνέχεια ακολουθήθηκε η μέθοδος πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης με την προς τα πίσω διαγραφή των προσδιοριστών (backward elimination). Η μέθοδος περιλαμβάνει την εκκίνηση με όλους τους υποψήφιους προσδιοριστές με τα παραπάνω κριτήρια, αξιολογώντας τη σημαντικότητα κάθε ενός από αυτούς και διαγράφοντας όσους η απώλεια προκαλεί την πιο στατιστικά ασήμαντη επιδείνωση της προσαρμογής του μοντέλου. Το χρησιμοποιούμενο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας στη παρακάτω δοκιμασία θα είναι τιμή $p < 0,05$. Όλες οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες (N) και σχετικές (%) συχνότητες. Για την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το IBM SPSS Statistics 23.

2.6 Περιορισμοί μελέτης

Σημαντικοί περιορισμοί είναι η εξαγωγή των δεδομένων από ερωτηματολόγιο που δεν είχε κατασκευαστεί από την ερευνήτρια για την συλλογή των δεδομένων. Ένα σημαντικό πρόβλημα που προέκυψε ήταν στο ότι δεν υπήρχε ορισμός κατώτερου ορίου στον πρόωρο τοκετό και δεν έγινε διαχωρισμός του από τις αυτόματες αποβολές, με αποτέλεσμα να υπάρχει σφάλμα στον προσδιοριστή «έκβαση κύησης» σχετικά με τις γεννήσεις ζωντανών ή νεκρών παιδιών. Η βιβλιογραφία ορίζει σαν κατώτερο όριο βιωσιμότητας τις 24 εβδομάδες, αλλά στην παρούσα φάση υπήρχε αδυναμία ελέγχου αυτού του παράγοντα. Τέλος, σημαντικό περιορισμό αποτελεί η ίδια η φύση των παραγόντων που εξετάζονται καθώς υπάρχουν συσχετίσεις μεταξύ των μεταβλητών που εμποδίζουν την γενίκευση των αποτελεσμάτων.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Ο μελετώμενος πληθυσμός περιλάμβανε 7.116 έγκυες που επισκέφθηκαν το μαιευτήριο Λητώ από το 2005 έως το 2014. Η πλειοψηφία των γυναικών ανήκαν στην ηλικιακή ομάδα των 31-35 με ποσοστό 44%, με την ηλικία 25-30 να ακολουθεί με ποσοστό 31%.

Η μέση ηλικία των γυναικών που βρίσκονται υπό μελέτη ήταν 32,2 έτη, με την πλήρη ανάλυση και ποσόστωση των ηλικιακών ομάδων να απεικονίζεται στον Πίνακα 3.1.

Πίνακας 3.1. Ηλικιακές ομάδες

| Ηλικία | N | % |
|------------------------|-------------|----------|
| 17-24 | 247 | 3% |
| 25-30 | 2.216 | 31% |
| 31-35 | .110 | 44% |
| 36-40 | 1.379 | 19% |
| >40 | 164 | 2% |
| Μέση τιμή | 32,2 | |
| Τυπική Απόκλιση | 4,25 | |

Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI)

Για τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά των γυναικών υπολογίστηκε ο Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI), που χρησιμοποιεί το ύψος και το βάρος. Η αναλυτική καταμέτρηση και ποσόστωση απεικονίζεται στον Πίνακα 3.2. Σημειώνεται ότι για 1.502 εγκύους του πληθυσμού (ποσοστό 21%) δεν υπήρχε καταγεγραμμένη μέτρηση είτε του ύψους ή του βάρους κατά την περίοδο της εξέτασης με συνέπεια να μην είναι δυνατός ο υπολογισμός του Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI).

Πίνακας 3.2. Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI)

| Δείκτης Μάζας Σώματος | N | % |
|-----------------------------------|-------|-------------|
| | . | |
| Λιποβαρής (<18,5) | 198 | 3% |
| Φυσιολογικό βάρος (18,5 έως 24,9) | 3.693 | 52% |
| Υπέρβαρος (25 έως 29,9) | 1.230 | 17% |
| Παχύσαρκος (>30) | 493 | 7% |
| ΔΞ/ΔΑ | 1.502 | 21% |
| ΣΥΝΟΛΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ | 7.116 | 100% |

Κάπνισμα

Η συντριπτική πλειοψηφία των εγκύων (87%) δήλωσε πως δεν ήταν καπνίστριες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η πλήρης ανάλυση και ποσόστωση των κατά δήλωση απαντήσεων απεικονίζεται στον Πίνακα 3.3.

Πίνακας 3.3. Κάπνισμα

| Κάπνισμα | N | % |
|------------------|-------|-------------|
| | | |
| Ναι | 902 | 13% |
| Όχι | 6.160 | 87% |
| Άγνωστο | 54 | 1% |
| ΣΥΝΟΛΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ | 7.116 | 100% |

Συνοδά Νοσήματα

Σχεδόν όλες οι έγκυες δεν έπασχαν από κάποιο συνοδό νόσημα κατά τη στιγμή της εξέτασης του Β' Επιπέδου, είτε κληρονομικής φύσεως ή ως αποτέλεσμα της ίδιας της κύησης (95,2%). Το μεγαλύτερο ποσοστό των συνοδών νοσημάτων αφορούσε προβλήματα με το θυρεοειδή (2,7%). Η αναλυτική καταγραφή και ποσόστωση των Συνοδών Νοσημάτων απεικονίζεται στον Πίνακα 3.4. Σημειώνεται ότι το σύνολο των απόλυτων τιμών και ποσοστών υπεραθροίζουν (ξεπερνούν το σύνολο του

πληθυσμού) διότι υπήρξαν παρατηρήσεις εγκύων που έπασχαν από περισσότερα του ενός συνοδά νοσήματα.

Πίνακας 3.4. Συνοδά Νοσήματα

| Συνοδά Νοσήματα | N | % |
|--------------------------------|--------------|--------------|
| Σακχαρώδης Διαβήτης | 21 | 0,3% |
| Χρόνια υπέρταση | 22 | 0,3% |
| Αναπνευστική νόσος | 13 | 0,2% |
| Επιληψία | 9 | 0,1% |
| Αυτοάνοση νόσος | 13 | 0,2% |
| Υπερτασική νόσος της κύησης | 10 | 0,1% |
| Σακχαρώδης Διαβήτης της Κύησης | 33 | 0,5% |
| Προβλήματα Θυρεοειδή | 189 | 2,7% |
| Θρομβοφιλία | 21 | 0,3% |
| Συγγενείς ανωμαλίες | 27 | 0,4% |
| Κανένα | 6.776 | 95,2% |
| ΣΥΝΟΛΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ | 7.116 | 100% |

Μαιευτικό Ιστορικό

Ένας από τους βασικούς προσδιοριστές είναι και η προηγούμενη έκβαση κύησης. Φαίνεται από τα στοιχεία πως οι έγκυες με ιστορικό πρόωρου τοκετού (<37 εβδομάδες) ή αποβολής ήταν 15% στον συνολικό πληθυσμό ή 36% αν από την ανάλυση εξαιρεθούν εκείνες που δεν είχαν καμία προηγούμενη κύηση. Σύμφωνα επίσης με τα στοιχεία που προκύπτουν από το μαιευτικό ιστορικό φαίνεται πως το ποσοστό των εγκύων με προηγούμενη κύηση φυσιολογικής έκβασης είναι περίπου ίδιο με το ποσοστό εκείνων που η κύηση κατέληξε σε αποβολή, πρόωρο τοκετό ή τεχνητή διακοπή. Η πλήρης καταγραφή του Μαιευτικού Ιστορικού απεικονίζεται στον Πίνακα 3.5.

Πίνακας 3.5. Μαιευτικό Ιστορικό

| Μαιευτικό Ιστορικό | N | % | % πληθυσμού με προηγούμενη κύηση |
|---|--------------|-------------|---|
| Αποβολή/Πρόωρος τοκετός (<37 εβδομάδες) | 1.062 | 15% | 36% |
| Φυσιολογική έκβαση προηγούμενης κύησης | 1.434 | 20% | 48% |
| Τεχνητές διακοπές | 477 | 7% | 16% |
| Καμία προηγούμενη κύηση | 4.143 | 58% | - |
| ΣΥΝΟΛΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ | 7.116 | 100% | - |

Μήκος Τραχήλου

Όλες οι έγκυες υπεβλήθησαν σε διακολπική μέτρηση τραχήλου της μήτρας (n=7.116). Βάση διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με τις μετρήσεις του μήκους του τραχήλου της μήτρας, για τις ανάγκες της παρούσας μελέτης χρησιμοποιήθηκε ως διαχωριστικό όριο (cut off point) τα 25mm. Όλες οι καταγραφές κατηγοριοποιήθηκαν σε δύο ομάδες:

- Έγκυες με μήκος τραχήλου μικρότερο του κατωτάτου φυσιολογικού ορίου (<25mm) και
- Έγκυες με μήκος τραχήλου μεγαλύτερο ή ίσο του κατωτάτου φυσιολογικού ορίου (≥ 25 mm).

Σύμφωνα με τις καταγραφές, 259 έγκυες παρατηρήθηκαν με μήκος τραχήλου <25mm. Η ομάδα αυτή αποτελεί το υποσύνολο του δείγματος που θα μελετηθεί περαιτέρω, με χρήση και παράλληλη εξέταση πρόσθετων μεταβλητών, ώστε να παρατηρηθούν τυχόν διαφοροποιήσεις στην κατάληξη της κύησης σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό. Τα αποτελέσματα αυτής της σύγκρισης θα αποτελέσουν βάσιμη ένδειξη για το αν μπορεί το μήκος τραχήλου να θεωρηθεί ή όχι βασικός παράγοντας εκλογής για την πρόγνωση του πρόωρου τοκετού. Συνδυαστικά με το μήκος τραχήλου, χρήσιμη πληροφορία μπορεί να αντληθεί από τη μορφολογία του έσω τραχηλικού στομίου. Υπό φυσιολογικές συνθήκες το έσω τραχηλικό στόμιο είναι

κλειστό ενώ σε περίπτωση ανεπάρκειας τραχήλου το στόμιο αυτό ανοίγει προοδευτικά σχηματίζοντας έτσι μια χοάνη (funneling). Η αναλυτική καταγραφή και ποσόστωση των κατηγοριών του Μήκους Τραχήλου απεικονίζεται στον Πίνακα 6, ενώ αντίστοιχη ανάλυση για την Διαστολή Έσω Τραχηλικού Στομίου (Funneling) απεικονίζεται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 3.6. Μήκος Τραχήλου

| Μήκος τραχήλου μήτρας | N | % |
|------------------------------|----------|-------------|
| | | |
| <25mm | 259 | 4% |
| ≥25mm | 6.857 | 96% |
| ΣΥΝΟΛΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ | 7.116 | 100% |

Πίνακας 5.7. Διαστολή Έσω Τραχηλικού Στομίου (Funneling)

| Διαστολή Έσω Τραχηλικού Στομίου (Funneling) | N | % |
|--|----------|-------------|
| | | |
| Ναι | 39 | 1% |
| Όχι | 7.077 | 99% |
| ΣΥΝΟΛΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ | 7.116 | 100% |

Κρυοπηξία/Laser Τραχήλου

Στον υπό μελέτη πληθυσμό παρουσιάζονται 57 έγκυες με αναφορά πρότερης επέμβασης στον τράχηλο, όπως αυτό απεικονίζεται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 7.8. Κρυοπηξία / Laser Τραχήλου

| Κρυοπηξία / Laser Τραχήλου | N | % |
|-----------------------------------|----------|-------------|
| Κρυοπηξία / Laser τραχήλου | 57 | 0.8% |
| ΣΥΝΟΛΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ | 7.116 | 0.8% |

3.2 Συσχετίσεις

Έκβαση κύησης και μήκος τραχήλου

Αναφορικά με το μήκος τραχήλου, όπως και στη μονομεταβλητή ανάλυση, δημιουργήθηκαν δυο κατηγορίες: έγκυες με μήκος τραχήλου μικρότερο του κατωτάτου φυσιολογικού ορίου (<25mm) και έγκυες με μήκος τραχήλου μεγαλύτερο ή ίσο του κατωτάτου φυσιολογικού ορίου (≥ 25 mm). Οι παραπάνω κατηγορίες αποτέλεσαν διχοτόμο μεταβλητή για τις καταγραφές έκβασης κύησης του πληθυσμού. Σύμφωνα με τα στοιχεία παρατηρείται σημαντική αύξηση των αποβολών/πρόωρων τοκετών στις έγκυες με μήκος τραχήλου <25mm σε σχέση με εκείνες που είχαν φυσιολογικό μήκος (25% έναντι 3%). Η συγκεκριμένη μέτρηση αποτελεί σοβαρή ένδειξη ότι το μήκος τραχήλου, σε συνδυασμό και με άλλες μετρήσεις, αποτελεί βασικό παράγοντα εκλογής για την πρόγνωση του πρόωρου τοκετού. Η αναλυτική καταγραφή και ποσόστωση της έκβασης της παρούσας κύησης σε σχέση με τη διχοτόμο μεταβλητή του μήκους τραχήλου απεικονίζεται στον Πίνακα 3.9. Καθώς οι ιατρογενείς πρόωροι τοκετοί είναι εκτός του σκοπού της παρούσας έρευνας, σημειώνεται ότι η συγκεκριμένη ομάδα των 87 γυναικών εξαιρείται από κάθε υπολογισμό των διμεταβλητών και πολυμεταβλητών αναλύσεων ώστε να προκύψουν ορθότερα και ακριβέστερα αποτελέσματα.

Πίνακας 3.9. Έκβαση κύησης και μήκος τραχήλου

| Έκβαση κύησης και μήκος τραχήλου | Πληθυσμός | Μήκος τραχήλου | |
|--|--------------|----------------|--------------|
| | | <25mm | ≥25mm |
| | 7.116 | 259 | 6.857 |
| Φυσιολογική έκβαση κύησης | 6.768 | 189 | 6.579 |
| | 95% | 73% | 96% |
| Αποβολή / Πρόωρος τοκετός (<37 εβδομάδες) | 261 | 65 | 196 |
| | 4% | 25% | 3% |
| ΙΑτρογενής Πρόωρος τοκετός (<37 εβδομάδες) | 87 | 5 | 82 |
| | 1% | 2% | 1% |

Έκβαση κύησης και προσδιοριστές

Με στόχο τη διερεύνηση του βαθμού σημαντικότητας των προσδιοριστών σε σχέση με την έκβαση της κύησης, δημιουργείται μια νέα διχοτόμος μεταβλητή που ορίζεται από τις εβδομάδες ολοκλήρωσης της κύησης. Η μια κατηγορία περιλαμβάνει τις έγκυες που είχαν φυσιολογική έκβαση κύησης (≥37 εβδομάδων) ενώ η δεύτερη εκείνες που είτε απέβαλλαν ή επήλθε μη ιατρογενής πρόωρος τοκετός (<37 εβδομάδες). Ο Πίνακας 3.10 απεικονίζει το βαθμό επιρροής του κάθε προσδιοριστή στην έκβαση της κύησης, σε απόλυτα νούμερα και ποσοστά.

Πίνακας 3.10. Έκβαση κύησης και προσδιοριστές

| Έκβαση κύησης και προσδιοριστές | Πληθυσμός | Φυσιολογική έκβαση κύησης | Αποβολή/Πρόωρος τοκετός (<37 εβδ) |
|---|------------|---------------------------|-----------------------------------|
| | 7.029 | 6.768 | 261 |
| Μήκος τραχήλου | | | |
| <25mm | 254 | 189 | 65 |
| | 4% | 3% | 25% |
| ≥25mm | 6.775 | 6.579 | 196 |
| | 96% | 97% | 75% |
| Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) | | | |
| Λιποβαρής (<18.5) | 196 | 194 | 2 |
| | 3% | 3% | 1% |
| Φυσιολογικό βάρος (18.5 έως 24.9) | 3.649 | 3.520 | 129 |
| | 52% | 52% | 49% |
| Υπέρβαρος (25 έως 29.9) | 1.218 | 1.176 | 42 |
| | 17% | 17% | 16% |
| Παχύσαρκος (>30) | 483 | 463 | 20 |
| | 7% | 7% | 8% |
| Κάπνισμα | | | |
| Ναι | 885 | 852 | 33 |
| | 13% | 13% | 13% |
| Όχι | 6.090 | 5.865 | 225 |
| | 87% | 87% | 86% |
| Χοανοειδής μορφολογία στο έσω τραχηλικό στόμιο | | | |
| Ναι | 38 | 20 | 18 |
| | 1% | 0% | 7% |
| Όχι | 6.991 | 6.748 | 243 |
| | 99% | 100% | 93% |
| Συνοδά νοσήματα | | | |
| Σακχαρώδης Διαβήτης | 20 | 18 | 2 |
| | 0% | 0% | 1% |
| Χρόνια υπέρταση | 14 | 13 | 1 |
| | 0% | 0% | 0% |
| Αναπνευστική νόσος | 13 | 13 | 0 |
| | 0% | 0% | 0% |
| Επιληψία | 9 | 9 | 0 |
| | 0% | 0% | 0% |
| Αυτοάνοση νόσος | 13 | 12 | 1 |
| | 0% | 0% | 0% |

| | | | |
|--|------------|------------|------------|
| Υπερτασική νόσος της κύησης | 7 | 7 | 0 |
| | 0% | 0% | 0% |
| Σακχαρώδης Διαβήτης της Κύησης | 31 | 30 | 1 |
| | 0% | 0% | 0% |
| Προβλήματα Θυρεοειδή | 187 | 181 | 6 |
| | 3% | 3% | 2% |
| Θρομβοφιλία | 21 | 20 | 1 |
| | 0% | 0% | 0% |
| Συγγενείς ανωμαλίες | 25 | 21 | 4 |
| | 0% | 0% | 2% |
| Κρυοπηξία/Laser τραχήλου | | | |
| Ναι | 56 | 54 | 2 |
| | 1% | 1% | 1% |
| Όχι | 6.973 | 6.714 | 259 |
| | 99% | 99% | 99% |
| Προηγούμενες εκβάσεις κύησης | | | |
| Αποβολή/Πρόωρος τοκετός (<37 εβδομάδων) | 1.039 | 991 | 48 |
| | 15% | 15% | 18% |
| Καμία προηγούμενη κύηση ή Φυσιολογική έκβαση προηγούμενης κύησης | 5.521 | 5.332 | 189 |
| | 79% | 79% | 72% |
| Τεχνητή διακοπή | 469 | 445 | 24 |
| | 7% | 7% | 9% |

3.3 Πολυμεταβλητή Ανάλυση

Εν συνεχεία πραγματοποιήθηκε ανάλυση των παραπάνω προσδιοριστών με την έκβαση κύησης (σε εβδομάδες) ως εξαρτημένη μεταβλητή, κάνοντας χρήση το μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης (Linear Regression) με διαστήματα εμπιστοσύνης 95%, με επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας (τιμές p) καθώς και με συντελεστές προσδιορισμού (R^2). Κατόπιν τούτου προέκυψαν οι προσδιοριστές με βάση τη στατιστική τους σημαντικότητα στο επίπεδο του 20% (τιμή $p < 0,2$) και στη συνέχεια έγινε χρήση της μεθόδου πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης με την προς τα πίσω διαγραφή των προσδιοριστών (backward elimination). Η μέθοδος περιλαμβάνει την εκκίνηση με όλους τους υποψήφιους προσδιοριστές με τα παραπάνω κριτήρια, αξιολογώντας τη σημαντικότητα κάθε ενός από αυτούς χρησιμοποιώντας ένα

επιλεγμένο κριτήριο προσαρμογής μοντέλου και διαγράφοντας τον προσδιοριστή η απώλεια του οποίου προκαλεί την πιο στατιστικά ασήμαντη επιδείνωση της προσαρμογής του μοντέλου και επαναλαμβάνοντας αυτή τη διαδικασία έως ότου να μην υπάρχουν πλέον άλλοι προσδιοριστές χωρίς στατιστικά σημαντική απώλεια προσαρμογής. Το χρησιμοποιούμενο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας στη παραπάνω δοκιμασία είναι τιμή $p < 0,05$.

Στην πολυμεταβλητή ανάλυση ο προσδιοριστής Φυσιολογικό βάρος ($BMI=18.5$ έως 24.9) της εγκύου βρέθηκε να σχετίζεται θετικά με την εξαρτημένη μεταβλητή (έκβαση κύησης) ($\beta=0,122$), ενώ ο προσδιοριστής Παχύσαρκος ($BMI > 30$) βρέθηκε να σχετίζεται αρνητικά με την έκβαση της κύησης ($\beta=-0,161$). Δηλαδή, όταν μια εγκυμονούσα έχει φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα να έχει φυσιολογική έκβαση κύησης, ενώ όταν ο δείκτης μάζας σώματος είναι στις τιμές της παχυσαρκίας (>30), τότε έχει μεγαλύτερες πιθανότητες να γεννήσει πρόωρα.

Επίσης αρνητικά συσχετίστηκε ο προσδιοριστής αποβολή/πρόωρος τοκετός (>37 εβδομάδες) με την εξαρτημένη μεταβλητή (έκβαση κύησης), ($b=-0,207$). Το ιστορικό πρόωρων τοκετών καθώς και των προηγούμενων αποβολών επηρεάζει αρνητικά την έκβαση κύησης σε εβδομάδες μια επόμενης κύησης.

Τέλος, το μήκος του τραχήλου της μήτρας δείχνει πως έχει σημαντικό ρόλο στην εξαρτημένη μεταβλητή (έκβαση κύησης) προσδίδοντας θετικό πρόσημο και ανεβάζοντας κατά πολύ τον μέσο όρο εβδομάδων της εξαρτημένης μεταβλητής έκβαση κύησης σε εβδομάδες ($b=1,907$). Πιο συγκεκριμένα, όσο πιο μικρό είναι το μήκος τραχήλου της μήτρας, τόσο πιο μεγάλη η πιθανότητα να γεννήσει για έγκυος πρόωρα.

Τα αποτελέσματα της πολυμεταβλητής γραμμικής παλινδρόμησης φαίνονται στον πίνακα 3.11.

Πίνακας 3. 11. Πολυμεταβλητή ανάλυση

| Ανεξάρτητη μεταβλητή | Συντελεστής b | 95% διάστημα εμπιστοσύνης | Τιμή p |
|-----------------------------------|---------------|---------------------------|--------|
| (Constant) | 36,378 | 36,174 έως 36,582 | ,000 |
| Φυσιολογικό βάρος (18,5 έως 24,9) | 0,122 | 0,051 έως 0,193 | ,001 |
| Παχύσαρκος (>30) | -0,161 | -0,301 έως 0,020 | ,025 |
| Αποβολή/Πρόωρος τοκετός (<37 εβδ) | -0,207 | -0,304 έως -0,111 | ,000 |
| Μήκος τραχήλου >=25 mm | 1,905 | 1,702 έως 2,107 | ,000 |
| | | | |

4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο πρόωρος τοκετός αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο καθώς αυξάνει τα επίπεδα νεογνικής αλλά και παιδικής νοσηρότητας και θνητότητας, ενώ αυξάνει και το ψυχολογικό και οικονομικό φορτίο για τους γονείς (Blencowe et al 2012). Η διερεύνηση των αιτιολογικών παραγόντων που μπορεί να σχετίζονται ανεξάρτητα και να προβλέπουν την εμφάνιση του πρόωρου τοκετού θα έχουν μεγάλη αξία στην διάγνωση και τις θεραπευτικές παρεμβάσεις, αλλά και στην πρόληψη αυτής της πολυπαραγοντικής νόσου. Το μήκος του τραχήλου της μήτρας είναι πολύ στενά συνδεδεμένο με τον πρόωρο τοκετό. Βάσει ερευνητικών δεδομένων όσο μειώνεται το μήκος του τραχήλου της μήτρας, τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος για εμφάνιση πρόωρου τοκετού. Η μέθοδος μέτρησης του μήκους τραχήλου με διακολπική υπερηχογραφία θεωρείται ένας από τους πιο σημαντικούς προσδιοριστές και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν πρότυπη μέθοδος προγεννητικής παρακολούθησης της εγκυμοσύνης για την μείωση τυχόν επιπλοκών.

Η μελέτη αυτή διερεύνησε τη σχέση του μήκους τραχήλου της μήτρας, που έχει μετρηθεί με τη μέθοδο της διακολπικής υπερηχογραφίας και της εμφάνισης πρόωρου τοκετού σε έγκυες που διένυαν την 20^η έως την 24^η εβδομάδα κύησης.

Το ιστορικό μιας εγκυμονούσας φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην συσχέτιση του με τον πρόωρο τοκετό και είναι πολυάριθμες μελέτες έχουν ασχοληθεί με την διερεύνηση της φύσης της σχέσης του. Από τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά μιας εγκύου, ο φυσιολογικός δείκτης μάζας σώματος BMI, που υπολογίζεται από το ύψος και το βάρος και εφόσον το ύψος παραμένει σταθερό, ο δείκτης μάζας σώματος επηρεάζεται σταθερά από το σωματικό βάρος της εγκύου. Στη παρούσα μελέτη φαίνεται ότι ο BMI για φυσιολογικές τιμές σχετίζεται θετικά με την έκβαση της κύησης, σε σχέση με τη περίπτωση που θεωρείται ένα άτομο παχύσαρκο (BMI >30) και έχει αρνητική επίδραση στον χρόνο γέννησης. Αυτά τα αποτελέσματα συμφωνούν με μεγάλες μελέτες που έχουν γίνει και υποστηρίζουν την παχυσαρκία σαν ένα από τους παράγοντες κινδύνου πρόωρου τοκετού (Torloni et al

2009). Λόγω του γεγονότος ότι το βάρος επηρεάζεται από πολλούς άλλους παράγοντες όπως το άγχος, η κακή διατροφή, η κατακράτηση υγρών κτλ, αποτελεί ένα αδύναμο προσδιοριστή του πρόωρου τοκετού.

Ο σύγχρονος τρόπος ζωής έχει αυξήσει τις καταχρήσεις τόσο σε επίπεδο γενικού πληθυσμού όσο και σε επίπεδο ειδικών πληθυσμών, όπως είναι οι εγκυμονούσες. Διάφοροι Διεθνείς Οργανισμοί έχουν τονίσει την επίδραση που μπορεί να έχει η δοσοεξαρτώμενη χρήση καπνού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στην ανάπτυξη του εμβρύου, αλλά και στην έκβαση της κύησης (Kyrklund-Blomberg et al 2005). Οι έγκυες που συμμετείχαν σε αυτή τη μελέτη κατά ένα μεγάλο ποσοστό ήταν μη καπνίστριες, γεγονός που οδήγησε και στον αποκλεισμό του από το μοντέλο της πολλαπλής παλινδρόμησης που έγινε με την ανεύρεση των σημαντικών προσδιοριστών του πρόωρου τοκετού.

Σημαντικό παράγοντα σφάλματος σε αυτές τις περιπτώσεις αποτελεί η προθυμία της δήλωσης κατάχρησης από τις έγκυες, καθώς οι περισσότερες δεν θέλουν να δηλώσουν για κοινωνικούς λόγους τη χρήση που κάνουν, μειώνοντας ακόμη περισσότερο την αξία του σαν αιτιολογικό παράγοντα πρόωρου τοκετού (Institute of Medicine 2007).

Από τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά του ιστορικού, στη παρούσα μελέτη το δείγμα στην συντριπτική του πλειοψηφία ήταν υγιείς, με τα προβλήματα του θυρεοειδή να είναι τα πιο συνηθισμένα με ποσοστό 2,7%, που όμως δε φαίνεται από άλλες μελέτες να σχετίζεται με την εμφάνιση του πρόωρου τοκετού. Όσον αφορά τις παθήσεις τραχήλου που έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού, η χοανοειδής μορφολογία δεν είχε μεγάλη συχνότητα στο δείγμα για τη συσχέτιση του με την έκβαση της κύησης.

Το προηγούμενο ιστορικό πρόωρου τοκετού αποτελεί ένα από τους πιο σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για έναν επόμενο πρόωρο τοκετό. Η επανεμφάνιση της πρόωρης γέννησης ενός παιδιού έχει μελετηθεί αρκετά και φαίνεται να οφείλεται σε γενετικούς παράγοντες ή και παθολογικούς όπως για παράδειγμα η ανεπάρκεια του τραχήλου της μήτρας. Στη παρούσα μελέτη, οι έγκυες με ιστορικό πρόωρου τοκετού (<37 εβδομάδες) ή αποβολής αποτελούν το 36% για τις

πρωτότοκες εγκυμονούσες. Σύμφωνα επίσης με τα στοιχεία που προκύπτουν από το μαιευτικό ιστορικό φαίνεται πως το ποσοστό των εγκύων με προηγούμενη κύηση φυσιολογικής έκβασης είναι περίπου ίδιο με το ποσοστό εκείνων που η κύηση κατέληξε σε αποβολή, πρόωρο τοκετό ή τεχνητή διακοπή.

Από τα αποτελέσματα της γραμμικής παλινδρόμησης βρέθηκε αρνητική συσχέτιση του προσδιοριστή πρόωρου τοκετού στην έκβαση κύησης. Αυτό το αποτέλεσμα είναι σημαντικό και συμφωνεί με τα αποτελέσματα αρκετών ερευνών που θεωρούν τον προσδιοριστή τόσο σημαντικό, ώστε να θεωρείται ένας βασικούς παράγοντες για τους οποίους αυτόματα οι έγκυες ομαδοποιούνται σε υψηλού κινδύνου κύηση (Mazaki-Toni et al 2007), παρά τις αντιδράσεις για την έλλειψη τεκμηριωμένων δεδομένων (Iams et al 1998).

Ο σημαντικότερος προσδιοριστής που συσχετίζεται ανεξάρτητα και μπορεί να προβλέψει την εμφάνιση του πρόωρου τοκετού ήταν το μήκος τραχήλου μήτρας <25mm, που είναι ένα αποτέλεσμα για το οποίο υπάρχει ομοφωνία στη διεθνή βιβλιογραφία για την προγνωστική του αξία. Αξίζει να σημειωθεί όμως ότι για την ανάλυση των δεδομένων έγιναν αρκετές παραδοχές, οι οποίες αποτελούν ταυτόχρονα και περιορισμούς της παρούσας μελέτης. Καταρχήν το διαχωριστικό όριο για την ομαδοποίηση των μετρήσεων αποφασίστηκε, βάση άλλων ερευνητικών στοιχείων να είναι τα 25mm. Αυτή η παραδοχή έχει σχολιαστεί αρκετά στην επιστημονική κοινότητα για την εγκυρότητα της, καθώς υπάρχουν ερευνητές που υποστηρίζουν ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τους περισσότερους εξεταζόμενους πληθυσμούς (Grimes-Dennis & Berghella 2007), ενώ υπάρχουν άλλοι όπως οι Salomon et al, οι οποίοι απέδειξαν ότι η χρήση του ορίου αυτού μπορεί να οδηγήσει ακόμη και στα αντίθετα αποτελέσματα για την έκβαση της κύησης. Επιπλέον, η κανονική κατανομή που ακολουθήθηκε και στη συγκεκριμένη μελέτη έχει ενοχοποιηθεί για εξαγωγή συμπερασμάτων με μεγάλο σφάλμα (Salomon et al 2009).

5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ανεύρεση αξιόπιστων δεικτών για την ανίχνευση γυναικών υψηλού κινδύνου για πρόωρο τοκετό έχει απασχολήσει ιδιαίτερα την επιστημονική κοινότητα. Τα ποσοστά επίπτωσης του πρόωρου τοκετού, με την πάροδο των ετών αυξάνονται με αποτέλεσμα να κρίνεται όλο και περισσότερο επιτακτική η ενσωμάτωση στην κλινική πρακτική δεικτών που θα αποτελέσουν πρότυπη μέθοδο προγεννητικής εξέτασης. Αυτή η διαδικασία δεν είναι εύκολη καθώς ο πρόωρος τοκετός είναι μια πολυπαραγοντική νόσος με άγνωστη ακόμη παθοφυσιολογία. Η μέτρηση του τραχήλου της μήτρας μέσω διακολπικής υπερηχογραφίας κερδίζει συνεχώς έδαφος για την αξιοπιστία της, την εγκυρότητα της και την ακρίβεια της σαν μέθοδος πρόγνωσης πρόωρου τοκετού. Στην Ελλάδα γίνονται ακόμη προσπάθειες για την ένταξή της στις εξετάσεις ρουτίνας.

Η παρούσα μελέτη διερεύνησε τη σχέση που έχει η μέτρηση του τραχήλου της μήτρας στη πρόγνωση του πρόωρου τοκετού σε έναν πληθυσμό περίπου 7000 εγκύων που επισκέφτηκαν νοσοκομείο της Αθήνας για τη περίοδο 2005-2014 κατά την 20-24^η εβδομάδα κύησης. Το αποτέλεσμα των συσχετίσεων είναι σύμφωνο με την διεθνή βιβλιογραφία και προτείνει την θετική σχέση που υπάρχει μεταξύ ενός κοντού τραχήλου μήτρας (<25mm) και της εμφάνισης πρόωρου τοκετού. Παρά τους περιορισμούς της έρευνας, τα αποτελέσματα αυτά μπορούν να συνεισφέρουν στην αύξηση της αξιοπιστίας του δείκτη, προσφέροντας χρήσιμες διαγνωστικές πληροφορίες για έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση και μείωση των επιπλοκών από μια κακή έκβαση εγκυμοσύνης.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι. ΑΔΕΙΑ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Αθήνα, Απρίλιος 2017

Αξιότιμα μέλη του Επιστημονικού Συμβουλίου και Διοικητικού Συμβουλίου του Μαιευτηρίου ΛΗΤΩ,

Ονομάζομαι Ειρήνη Καϊμενοπούλου, είμαι μέλος του Διοικητικού Προσωπικού και εργάζομαι στο τμήμα Εμβρυομητρικής και Προγεννητικού Ελέγχου. Στην παρούσα φάση εκπονώ την πτυχιακή εργασία για την απόκτηση μεταπτυχιακού τίτλου σπουδών με αντικείμενο «Πολιτική Υγείας και Σχεδιασμός Υπηρεσιών Υγείας» στο Ανοικτό Πανεπιστήμιο Κύπρου. Το θέμα της πτυχιακής μου εργασίας είναι «Προσδιοριστές του πρόωρου τοκετού και προβλεπτική ικανότητα της διακολπικής μέτρησης του τραχήλου της μήτρας».

Παρόλο που η επιστήμη της μαιευτικής και της γυναικολογίας έχει εξελιχθεί τα τελευταία χρόνια, η επίπτωση του πρόωρου τοκετού δεν έχει μειωθεί καθώς υπάρχουν αρκετοί προσδιοριστές που μπορεί να σχετίζονται με έναν πρόωρο τοκετό. Η αύξηση της ηλικίας μητρότητας και η διάδοση των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής που οδηγούν σε αύξηση του ποσοστού των πολύδυμων κύσεων, η κοιλιακή αιμορραγία στο πρώτο ή δεύτερο τρίμηνο, η κατάχρηση καπνού ή αλκοόλ, οι παθήσεις της μήτρας (συγγενείς ανωμαλίες μήτρας, ινομώματα, μυομητρική δραστηριότητα), οι παθήσεις του τραχήλου (ανεπάρκεια τραχήλου, κωνοειδής εκτομή), οι επιπλοκές του πλακούντα (αποκόλληση, προδρομικό ή επιωματικό πλακούντα), οι επιπλοκές του αμνιακού υγρού (ολιγάμνιο, υδράμνιο, χοριοαμνιτίδα), αποτελούν από τους βασικούς προσδιοριστές που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε ότι αφορά τον πρόωρο τοκετό. Ο πρόωρος τοκετός αποτελεί μια από τις πιο σημαντικές αιτίες νεογνικής νοσηρότητας και θνητότητας, που έχουν σαν αποτέλεσμα ψυχολογικό και οικονομικό κόστος τόσο για το οικογενειακό περιβάλλον και για το ίδιο το παιδί, όσο και για τις υπηρεσίες υγείας κατά τη διάρκεια της ζωής του.

Η έγκαιρη αναγνώριση της πιθανότητας του πρόωρου τοκετού έχει απασχολήσει την επιστημονική κοινότητα καθώς με αυτό τον τρόπο αυξάνεται σημαντικά το ποσοστό επιβίωσης των νεογνών, γίνεται καλύτερη παρακολούθηση της κύησης και προγραμματισμός του τοκετού και πρόβλεψη της ανάγκης για νεογνολογική υποστήριξη. Τα ευρήματα των μετρήσεων μπορεί να διευκολύνουν την εκτίμηση του

κινδύνου για πρόωρο τοκετό σε κύσεις με ή χωρίς προηγούμενο ιστορικό προδιαθεσικών παραγόντων.

Για την εκπόνηση της ερευνητικής μου εργασίας, θα ήθελα την έγκρισή σας, προκειμένου να συλλέξω στοιχεία από ήδη καταχωρημένες μετρήσεις στα ηλεκτρονικά αρχεία του νοσοκομείου σας. Όλες οι παρεχόμενες πληροφορίες θα αντιμετωπιστούν με **ανωνυμία** και **εμπιστευτικότητα**. Τα αποτελέσματα της έρευνας θα είναι στην διάθεσή σας το 2^ο εξάμηνο του 2017. Δεν θα υπάρξει οικονομική ή άλλη επιβάρυνση του ιδρύματός σας.

Σας ευχαριστώ εκ των προτέρων για τη συνεργασία σας.

Με εκτίμηση,

Καϊμενοπούλου Ειρήνη

Σκρα 1

Νέα Φιλαδέλφεια , 143 42 Αθήνα

Τηλ. Επικοινωνίας: 6946031070

e-mail: i.kaimenopoulou@yahoo.gr

4/2017
Επιβεβαιώθηκε
Καϊμενοπούλου
Ειρήνη
4/2017
Αριθμός: 014199910 ΤΗΛ: 2109919004

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ. ΦΟΡΜΑ ΣΥΜΠΛΗΡΩΣΗΣ ΙΑΤΡΙΚΟΥ- ΜΑΙΕΥΤΙΚΟΥ
ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ

Αγαπητή κυρία,

Συγχαρητήρια για την εγκομοσύνη σας!

Επιδιώκουμε να σας προσφέρουμε υψηλή ποιότητα υπηρεσιών τόσο σε επιστημονικό επίπεδο όσο και σε επίπεδο εξυπηρέτησης και επικοινωνίας.

Θα θέλαμε τη συγκατάθεσή σας για να διατηρήσουμε ανώνυμα τα στοιχεία σας για ερευνητικούς ιατρικούς σκοπούς.

Συμφωνώ

Δεν συμφωνώ

Σας παρακαλούμε να συμπληρώσετε το παρακάτω έντυπο που αφορά στο ιατρικό ιστορικό σας.

ΕΠΩΝΥΜΟ :

ΟΝΟΜΑ :

Τηλέφωνο Επικοινωνίας :

Ημερομηνία γέννησης :

Θεράπων Ιατρός :

Βάρος πριν την εγκυμοσύνη:..... Βάρος τώρα:..... Βάρος πατέρα:

Ύψος: Ύψος πατέρα:

Κάπνισμα: ΝΑΙ ΟΧΙ

Αν ΝΑΙ πόσα τσιγάρα την ημέρα;.....

Αλκοόλ: ΝΑΙ ΟΧΙ

Αν ΝΑΙ πόσα ποτά την εβδομάδα;

Σημειώστε εάν έχετε κάποιο πρόβλημα υγείας:

Σακχαρώδης Διαβήτης: ΝΑΙ ΟΧΙ

Υπέρταση: ΝΑΙ ΟΧΙ

Επιληψία: ΝΑΙ ΟΧΙ

Άλλη νόσος (διευκρινίστε):

Παίρνετε φάρμακα και ποια; (εκτός από αυτά που παίρνετε για την εγκυμοσύνη)

Έχετε κάνει επέμβαση στον τράχηλο; (κρυοπηξία, laser) ΝΑΙ ΟΧΙ

Τελευταία περίοδος (πρώτη ημέρα) :/...../..... ΠΗΤ:

Σταθερός κύκλος; ΝΑΙ ΟΧΙ Κάθε: (ημέρες)

Φυσιολογική σύλληψη ΝΑΙ ΟΧΙ

Εξωσωματική γονιμοποίηση: ΝΑΙ ΟΧΙ

Έχετε συλλάβει με δωρεά ωαρίου ΝΑΙ ΟΧΙ

Αν ΝΑΙ ποια ήταν η ηλικία της δότριας;

Παγωμένα ωάρια ΝΑΙ ΟΧΙ

Αν ΝΑΙ ποια η ημερομηνία κατάψυξης;

Προηγούμενες εγκυμοσύνες: ΝΑΙ ΟΧΙ

Προηγούμενες αποβολές: ΝΑΙ ΟΧΙ

Πόσες; Σε ποιά εβδομάδα κύησης; (περίπου)

Προηγούμενες διακοπές κύησης: ΝΑΙ ΟΧΙ

Πόσες; Σε ποιά εβδομάδα κύησης; (περίπου)

Υπήρχε κάποια ανωμαλία στο έμβρυο; ΝΑΙ ΟΧΙ

Υπήρχε κάποια χρωμοσωμική ανωμαλία στο έμβρυο; ΝΑΙ ΟΧΙ

.....

Προηγούμενες εξωμήτριες κυήσεις: ΝΑΙ ΟΧΙ

Πόσες;

Προηγούμενοι τοκετοί: ΝΑΙ ΟΧΙ

Πόσοι;

Ημερ/νία τοκετού: Αγόρι Κορίτσι Βάρος γέννησης.....gr Εβδομάδα

Κύησης:..... Φυσιολογικός τοκετός Καισαρική

Ημερ/νία τοκετού: Αγόρι Κορίτσι Βάρος γέννησης.....gr Εβδομάδα

Κύησης:..... Φυσιολογικός τοκετός Καισαρική

Ημερ/νία τοκετού: Αγόρι Κορίτσι Βάρος γέννησης.....gr Εβδομάδα

Κύησης:..... Φυσιολογικός τοκετός Καισαρική

Ημερ/νία τοκετού: Αγόρι Κορίτσι Βάρος γέννησης.....gr Εβδομάδα

Κύησης:..... Φυσιολογικός τοκετός Καισαρική

Έχετε γεννήσει ποτέ πρόωρα; (νωρίτερα από 37 εβδομάδες) ΝΑΙ ΟΧΙ

Εάν ΝΑΙ πόσους πρόωρους τοκετούς και σε ποιες εβδομάδες;

Γεννήθηκαν όλα τα παιδιά σας υγιή; ΝΑΙ ΟΧΙ

Τι πρόβλημα υπάρχει;

Είχατε προβλήματα σε προηγούμενες εγκυμοσύνες σας; (για παράδειγμα σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση, προεκλαμψία);

Υπάρχει ιστορικό συγγενών ανωμαλιών ή άλλων κληρονομικών ασθενειών στην οικογένειά σας;
ΝΑΙ ΟΧΙ

Εάν ΝΑΙ τι πρόβλημα υπάρχει;

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GML. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 11. Art. No.: CD007529. DOI: 10.1002/14651858.CD007529.pub3.

Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 4. Art. No.: CD001450. DOI: 10.1002/14651858.CD001450.pub4.

American College of Obstetricians and Gynecologists. (2013). Definition of term pregnancy. Committee Opinion No. 579. *Obstetrics and Gynecology*, 122, 1139–1140.

American College of Obstreticians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 159: Management of Preterm Labor. [Obstet Gynecol. 2016; 127\(1\):e29-38](#)

Arzuaga, B. H. and Lee, B. H. (2011) ‘Limits of Human Viability in the United States: A Medicolegal Review’, *Pediatrics*, 128(6), pp. 1047–1052. doi: 10.1542/peds.2011-1689.

Bavaliya, M., Shah, B. and Munshi, S. (2014) ‘Study of Risk Factors for Preterm Neonates’, 3(1), pp. 9–10.

Berger, A., Kiechl-Kohlendorfer, U., Berger, J., Dilch, A., Kletecka-Pulker, M., Urlesberger, B., Wald, M., Weissensteiner, M. and Salzer, H. (2016) ‘Erstversorgung von Frühgeborenen an der Grenze der Lebensfähigkeit’, *Monatsschrift Kinderheilkunde*, (7), pp. 711–5. doi: 10.1007/s00112-016-0149-0.

Blencowe, H., Cousens, S., Oestergaard, M. Z., Chou, D., Moller, A., Narwal, R., Adler, A., Garcia, C. V., Rohde, S., Say, L., Lawn, J. E., Town, C. and Africa, S. (2012) ‘National , regional , and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries : a systematic analysis and implications’, *The Lancet*. Elsevier Ltd, 379(9832), pp. 2162–2172. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60820-4.

Blickstein, I. (2006) 'Does assisted reproduction technology, per se, increase the risk of preterm birth?', *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 113(SUPPL. 3), pp. 68–71. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01126.x.

Burguet, A., Kaminski, M., Abraham-Lerat, L., Schaal, J. P., Cambonie, G., Fresson, J., Grandjean, H., Truffert, P., Marpeau, L., Voyer, M., Rozé, J. C., Treisser, A. and Larroque, B. (2004) 'The complex relationship between smoking in pregnancy and very preterm delivery. Results of the Epipage study', *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 111(3), pp. 258–265. doi: 10.1046/j.1471-0528.2003.00037.x.

Centers for Disease Control and Prevention. (n.d.). *Preterm birth*. From <http://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/PretermBirth.htm>

Colton T, Kayne HL, Zhang Y, Heeren T. (1995). A metaanalysis of home uterine activity monitoring. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.173(5):1499-505.

Copper, R. L., Goldenberg, R. L., Davis, R. O., Cutter, G. R., DuBard, M. B., Corliss, D. K. and Andrews, J. B. (1990) 'Warning symptoms, uterine contractions, and cervical examination findings in women at risk of preterm delivery', *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 162(3), pp. 748–754. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(90\)91000-3](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(90)91000-3).

Dale, M. T. G., Bakketeig, L. S. and Magnus, P. (2016) 'Alcohol consumption among first-time mothers and the risk of preterm birth: A cohort study', *Annals of Epidemiology*. Elsevier Inc, 26(4), pp. 275–282. doi: 10.1016/j.annepidem.2015.08.013.

Dubowitz, L., Ricci, D. and Mercuri, E. (2005) 'The Dubowitz neurological examination of the full-term newborn', *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 11(1), pp. 52–60. doi: 10.1002/mrdd.20048.

Elghorori, M. R., Hassan, I., Dartey, W., Abdel-Aziz, E. and Bradley, M. (2006) 'Comparison between subjective and objective assessments of the cervix before

induction of labour.’, *Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 26(6), pp. 521–526. doi: 10.1080/01443610600797459.

Eliyahu, S., Weiner, E., Nachum, Z. and Shalev, E. (2002) ‘Epidemiologic risk factors for preterm delivery’, *Israel Medical Association Journal*, 4(12), pp. 1115–1117.

Ewigman, B. G., Crane, J. P., Frigoletto, F. D., LeFevre, M. L., Bain, R. P. and McNellis, D. (1993) ‘Effect of Prenatal Ultrasound Screening on Perinatal Outcome’, *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society, 329(12), pp. 821–827. doi: 10.1056/NEJM199309163291201.pp. 108–112. doi: 10.1016/j.ajog.2011.10.864.

Gaia Maternity Hospital (2013). Πρόκληση Τοκετού, Athens, σελ 17-25.<http://www.gaiamaternity.gr/MD/sites/default/files/pdf/Protocols/proklisi%20toketou.pdf>

Geronimus, A. T., Hicken, M., Keene, D. and Bound, J. (2006) ““Weathering” and age patterns of allostatic load scores among blacks and whites in the United States’, *American Journal of Public Health*, 96(5), pp. 826–833. doi: 10.2105/AJPH.2004.060749.

Goldenberg, R. L., Culhane, J. F., Iams, J. D. and Romero, R. (2008) ‘Epidemiology and causes of preterm birth’, *The Lancet*, pp. 75–84. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60074-4.

Goldenberg, R. L., Iams, J. D., Mercer, B. M., Meis, P. J., Moawad, A. H., Copper, R. L., Das, A., Thom, E., Johnson, F., McNellis, D., Miodovnik, M., Van Dorsten, J. P., Caritis, S. N., Thurnau, G. R. and Bottoms, S. F. (1998) ‘The preterm prediction study: the value of new vs standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. NICHD MFMU Network.’, *American journal of public health*, 88(2), pp. 233–8. doi: 10.2105/AJPH.88.2.233.

Haram, K., Mortensen, J. H. S. and Wollen, A.-L. (2003) ‘Preterm delivery: an overview.’, *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 82(8), pp. 687–704. doi: 10.1111/j.1365-3113.2003.04718.x [pii].

Heaman, M. I., Blanchard, J. F., Cupton, A. L., Moffatt, M. E. K. and Currie, R. F. (2005) 'Risk factors for spontaneous preterm birth among Aboriginal and non-Aboriginal women in Manitoba', *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 19(3), pp. 181–193. doi: 10.1111/j.1365-3016.2005.00644.x.

Helmerhorst, F. M., Perquin, D., Donker, D. and Keirse, M. (2004) 'Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies', *Bmj*, 328(7434), pp. 261–0. doi: 10.1136/bmj.37957.560278.EE.

Honest, H., Bachmann, L. M., Ngai, C., Gupta, J. K., Kleijnen, J. and Khan, K. S. (2005) 'The accuracy of maternal anthropometry measurements as predictor for spontaneous preterm birth - A systematic review', *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, pp. 11–20. doi: 10.1016/j.ejogrb.2004.07.041.

Hunter, L. A. (2009) 'Issues in Pregnancy Dating: Revisiting the Evidence', *Journal of Midwifery & Women's Health*, 54(3), pp. 184–190. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmwh.2008.11.003>.

Iams, J. D., Goldenberg, R. L., Meis, P. J., Mercer, B. M., Moawad, A., Das, A., Thom, E., McNellis, D., Copper, R. L., Johnson, F. and Roberts, J. M. (1996) 'The Length of the Cervix and the Risk of Spontaneous Premature Delivery', *New England Journal of Medicine*, 334(9), pp. 567–573. doi: 10.1056/NEJM199602293340904.

[Iams JD](#)¹, [Goldenberg RL](#), [Mercer BM](#), [Moawad A](#), [Thom E](#), [Meis PJ](#), [McNellis D](#), [Caritis SN](#), [Miodovnik M](#), [Menard MK](#), [Thurnau GR](#), [Bottoms SE](#), [Roberts JM](#) (1998). The Preterm Prediction Study: recurrence risk of spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. [American Journal of Obstetrics and Gynecology](#).178(5):1035-40.

[Iams JD](#) (2003). What have we learned about uterine contractions and preterm birth? The HUAM Prediction Study. *Seminars in Perinatology*.27(3):204-11,(abstract).

Institute of Medicine (US) Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes; Behrman RE, Butler AS, editors. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*. Washington (DC): National Academies Press (US);

2007. 2, Measurement of Fetal and Infant Maturity. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11382/>

Institute of Medicine (US) Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes; Behrman RE, Butler AS, editors. Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention. Washington (DC): National Academies Press (US);

2007. 6, Biological Pathways Leading to Preterm Birth. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11353/>

Institute of Medicine (US) Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes; Behrman RE, Butler AS, editors. Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention. Washington (DC): National Academies Press (US);

2007. 3, Behavioral and Psychosocial Contributors to Preterm Birth. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11361/>

Institute of Medicine (US) Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes; Behrman RE, Butler AS, editors. Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention. Washington (DC): National Academies Press (US);

2007. 4, Sociodemographic and Community Factors Contributing to Preterm Birth. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11388/>

Ip, M., Peyman, E., Lohsoonthorn, V. and Williams, M. A. (2010) 'A case-control study of preterm delivery risk factors according to clinical subtypes and severity', *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 36(1), pp. 34–44. doi: 10.1111/j.1447-0756.2009.01087.x.

Jaddoe, V. W. V, Bakker, R., Hofman, A., Mackenbach, J. P., Moll, H. A., Steegers, E. A. P. and Witteman, J. C. M. (2007) 'Moderate Alcohol Consumption During Pregnancy and the Risk of Low Birth Weight and Preterm Birth. The Generation R Study', *Annals of Epidemiology*, 17(10), pp. 834–840. doi: 10.1016/j.annepidem.2007.04.001.

Katz, M., Goodyear, K. and Creasy, R. K. (1990) 'Early signs and symptoms of preterm labor', *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 162(5), pp. 1150–1153. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(90\)90004-Q](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(90)90004-Q).

Khalifeh, A. and Berghella, V. (2016) ‘Not transabdominal!’, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 215(6), p. 739–744.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.07.019>.

Kramer, M. S., Goulet, L., Lydon, J., Seguin, L., McNamara, H., Dassa, C., Platt, R. W., Fong Chen, M., Gauthier, H., Genest, J., Kahn, S., Libman, M., Rozen, R., Masse, A., Miner, L., Asselin, G., Benjamin, A., Klein, J. and Koren, G. (2001) ‘Socio-economic disparities in preterm birth: causal pathways and mechanisms’, *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 15(s2), pp. 104–123. doi: 10.1046/j.1365-3016.2001.00012.x.

Kramer, M. S., Papageorghiou, A., Culhane, J., Bhutta, Z., Goldenberg, R. L., Gravett, M., Iams, J. D., Conde-Agudelo, A., Waller, S., Barros, F., Knight, H. and Villar, J. (2012) ‘Challenges in defining and classifying the preterm birth syndrome’, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Elsevier Inc.

Kramer, M. S., Séguin, L., Lydon, J. and Goulet, L. (2000) ‘Socio-economic disparities in pregnancy outcome: Why do the poor fare so poorly?’, *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 14(3), pp. 194–210. doi: 10.1046/j.1365-3016.2000.00266.x.

Krupa, F. G., Faltin, D., Cecatti, J. G., Surita, F. G. C. and Souza, J. P. (2006) ‘Predictors of preterm birth’, *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. Wiley Online Library, 94(1), pp. 5–11. doi: 10.1016/j.ijgo.2006.03.022.

Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. (2006). Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 11;367(9509):489-98.

Kyrklund-Blomberg, N. B., Granath, F. and Cnattingius, S. (2005) ‘Maternal smoking and causes of very preterm birth’, *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 84(6), pp. 572–577. doi: 10.1111/j.0001-6349.2005.00848.x.

Laughon, S. K., Zhang, J., Troendle, J., Sun, L. and Reddy, U. M. (2011) ‘Using a Simplified Bishop Score to Predict Vaginal Delivery’, *Obstetrics & Gynecology*, 117(4), pp. 805–811. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182114ad2.

Lockwood C. J. & Kuczynski E. (1999). 'Markers of risk for preterm delivery ', *Journal of Perinatal Medicine* , p. 5. doi: 10.1515/JPM.1999.001 .

Lockwood CJ. (2004). Diagnosis of preterm labor and overview of preterm birth UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-preterm-labor-and-overview-of-preterm-birth>.

Martius, J. A., Steck, T., Oehler, M. K. and Wulf, K. H. (1998) 'Risk factors associated with preterm (<37+0 weeks) and early preterm birth (<32+0 weeks): univariate and multivariate analysis of 106 345 singleton births from the 1994 statewide perinatal survey of Bavaria', *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, 80(2), pp. 183–189. doi: 10.1016/S0301-2115(98)00130-4.

Maslova, E., Bhattacharya, S., Lin, S. and Michels, K. B. (2010) 'Caffeine consumption during pregnancy and risk of preterm birth ':, *American Journal of Clinical Nutrition*, 92, pp. 1120–1132. doi: 10.3945/ajcn.2010.29789.1120.

Mazaki-Tovi Shali, Romero Roberto, Kusanovic Juan Pedro, Erez Offer, Pineles Beth L., Gotsch Francesca Mittal Pooja, T. N. G. (2007) 'Recurrent Preterm Birth', *Seminars in Perinatology*, 31(3), pp. 142–158. doi: 10.1053/j.semperi.2007.04.001.

McCowan, L. M. E., Dekker, G. A., Chan, E., Stewart, A., Chappell, L. C., Hunter, M., Moss-Morris, R. and North, R. A. (2009) 'Spontaneous preterm birth and small for gestational age infants in women who stop smoking early in pregnancy: prospective cohort study', *Bmj*, 338(2), pp. b1081–b1081. doi: 10.1136/bmj.b1081.

Meis, P. J., Goldenberg, R. L., Mercer, B. M., Iams, J. D., Moawad, A. H., Miodovnik, M., Menard, M. K., Caritis, S. N., Thurnau, G. R., Bottoms, S. F., Das, A., Roberts, J. M. and McNellis, D. (1998) 'The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development.', *American journal of obstetrics and gynecology*, 178(3), pp. 562–567. doi: S0002937898001082 [pii].

Mercer, B. M., Goldenberg, R. L., Das, A., Moawad, A. H., Iams, J. D., Meis, P. J., Copper, R. L., Johnson, F., Thom, E., McNellis, D., Miodovnik, M., Menard, M. K., Caritis, S. N., Thurnau, G. R., Bottoms, S. F. and Roberts, J. (1996) 'The preterm

prediction study: A clinical risk assessment system', *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 174(6), pp. 1885–1895. doi: 10.1016/S0002-9378(96)70225-9.

Moriette, G., Rameix, S., Azria, E., Fournié, A., Andrini, P., Caeymaex, L., Dageville, C., Gold, F., Kuhn, P., Storme, L. and Siméoni, U. (2010) 'Naissances très prématurées: Dilemmes et propositions de prise en charge. Première partie: pronostic des naissances avant 28 semaines, identification d'une zone «grise»', *Archives de Pédiatrie*, 17(5), pp. 518–526. doi: 10.1016/j.arcped.2009.09.025.

Moutquin, J. (2003) 'Classification and heterogeneity of preterm birth', *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 110(April), pp. 30–33. doi: 10.1016/S1470-0328(03)00021-1.

Newman, R., Goldenberg, R., Iams, J., Meis, P., Mercer, B., Moawad, A., Thom, E., Miodovnik, M., Caritis, S., Dombrowski, M., Newman, R. B. and Chairman, V. (2008) 'Preterm Prediction Study: Comparison of the Cervical Score and Bishop Score for Prediction of Spontaneous Preterm Delivery', *Obstet Gynecol. Obstet Gynecol*, 112(3), pp. 508–515. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181842087.

O'Hara S, Zelesco M, Sun Z (2013). 'Cervical length for predicting preterm birth and a comparison of ultrasonic measurement techniques'. *Australasian Journal of Ultrasound in Medicine*, 16(3), pp. 124–134. doi: 10.1002/j.2205-0140.2013.tb00100.x.

O'Hara S, Zelesco M, Sun Z. (2015) 'A comparison of ultrasonic measurement techniques for the maternal cervix in the second trimester A comparison of ultrasonic measurement techniques for the maternal cervix in the second trimester', *Australasian Journal of Ultrasound in Medicine*, 18(3), pp. 1–6. doi: 10.1002/j.2205-0140.2015.tb00211.x.

Owen P and Patel N, (1995). Prevention of Preterm Birth. *Baillidre' s Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 9(3):465-79.

Papiernik, E. and Kaminski, M. (1974) 'Multifactorial study of the risk of prematurity at 32 weeks of gestation L A study of the frequency of 30 predictive characteristics in obstetrics , particularly if we consider its It is impossible to solve this problem with curative', 2, pp. 30–36.

- Parazzini, F., Chatenoud, L., Surace, M., Tozzi, L., Salerio, B., Bettoni, G. and Benzi, G. (2003) 'Moderate alcohol drinking and risk of preterm birth', *European Journal of Clinical Nutrition*, 57(10), pp. 1345–1349. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601690.
- Parets, S., Bedient, C., Menon, R. and Smith, A. (2014) 'Preterm Birth and Its Long-Term Effects: Methylation to Mechanisms', *Biology*, 3(3), pp. 498–513. doi: 10.3390/biology3030498
- Raatikainen, K., Heiskanen, N. and Heinonen, S. (2005) 'Marriage still protects pregnancy', *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 112(10), pp. 1411–1416. doi: 10.1111/j.1471-0528.2005.00667.x.
- Raatikainen, K., Heiskanen, N. and Heinonen, S. (2007) 'Under-attending free antenatal care is associated with adverse pregnancy outcomes', *BMC Public Health*, 7(1), p. 268. doi: 10.1186/1471-2458-7-268.
- Raju, T. N. K. (2012) 'Developmental physiology of late and moderate prematurity', *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. Elsevier Ltd, pp. 126–131. doi: 10.1016/j.siny.2012.01.010.
- Rhee, J., Kim, R., Kim, Y., Tam, M., Lai, Y., Keum, N. N. and Oldenburg, C. E. (2015) 'Maternal caffeine consumption during pregnancy and risk of low birth weight: A dose-response meta-analysis of observational studies', *PLoS ONE*, 10(7), pp. 1–18. doi: 10.1371/journal.pone.0132334.
- Rodrigues, T., Rocha, L. and Barros, H. (2008) 'Physical abuse during pregnancy and preterm delivery', *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 198(2), pp. 1–6. doi: 10.1016/j.ajog.2007.05.015.
- Rushing, S. and Ment, L. R. (2004) 'Preterm birth: A cost benefit analysis', *Seminars in Perinatology*, pp. 444–450. doi: 10.1053/j.semperi.2004.10.007.
- Saigal, S. and Doyle, L. W. (2008) 'Preterm Birth 3. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood', *The Lancet*, 371, pp. 261–269.

[Savitz DA](#), [Henderson L](#), [Dole N](#), [Herring A](#), [Wilkins DG](#), [Rollins D](#), [Thorp JM Jr.](#) (2002) Indicators of cocaine exposure and preterm birth. [Obstetrics and Gynecology](#). 99(3):458-65. (abstract).

Schaaf JM, Liem SM, Mol BW, Abu-Hanna A, R. A. (2013) 'Ethnic and racial disparities in the risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis.', *American Journal of Perinatology*, 30(6), pp. 433–450.

Schempf, A. H., Branum, A. M., Lukacs, S. L. and Schoendorf, K. C. (2007) 'Maternal age and parity-associated risks of preterm birth: Differences by race/ethnicity', *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 21(1), pp. 34–43. doi: 10.1111/j.1365-3016.2007.00785.x.

Seri, I. and Evans, J. (2008) 'Limits of viability: definition of the gray zone.', *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, 28 Suppl 1, pp. S4–S8. doi: 10.1038/jp.2008.42.

Shachar, B. Z., Mayo, J. A., Lee, H. C., Carmichael, S. L., Stevenson, D. K., Shaw, G. M. and Gould, J. B. (2015) 'Effects of race/ethnicity and BMI on the association between height and risk for spontaneous preterm birth', *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Elsevier Inc., 213(5), p. 700e1-700e9. doi: 10.1016/j.ajog.2015.07.005.

Shah, P. S., Zao, J. and Ali, S. (2011) 'Maternal marital status and birth outcomes: A systematic review and meta-analyses', *Maternal and Child Health Journal*, 15(7), pp. 1097–1109. doi: 10.1007/s10995-010-0654-z.

Smith, G. C. and Pell, J. P. (2001) 'Teenage pregnancy and risk of adverse perinatal outcomes associated with first and second births: population based retrospective cohort study.', *BMJ (Clinical research ed.)*, 323(7311), p. 476. doi: 10.1136/bmj.323.7311.476.

Spong, C. Y. (2013) 'Defining "Term" Pregnancy', *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 309(23), pp. 2445–2446. doi: 10.1001/jama.2013.6235.

Stamilio, D. and Carlson, L. M. (2016) 'Transabdominal ultrasound is appropriate', *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, p. 739–743.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2016.07.020.

[Tabor BL](#), [Soffici AR](#), [Smith-Wallace T](#), [Yonekura ML](#), (1991).The effect of maternal cocaine use on the fetus: changes in antepartum fetal heart rate tracings. [American Journal of Ostretics and Gynecology](#). 165(5 Pt 1):1278-81(abstract).

Torloni, M. R., Betrán, A. P., Daher, S., Widmer, M., Dolan, S. M., Menon, R., Bergel, E., Allen, T. and Merialdi, M. (2009) 'Maternal BMI and preterm birth: A systematic review of the literature with meta-analysis', *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. Taylor & Francis, 22(11), pp. 957–970. doi: 10.3109/14767050903042561.

Tucker, J. and McGuire, W. (2004) 'ABC of preterm birth Epidemiology of preterm birth.', *Bmj*, 329(7467), pp. 675–678. doi: 10.1136/bmj.329.7467.675.

Urquhart C, Currell R, Harlow F, Callow L. Home uterine monitoring for detecting preterm labour. **Cochrane Database of Systematic Reviews 2015**, Issue 1. Art. No.: CD006172. DOI: 10.1002/14651858.CD006172.pub3.

Usta I and Nassar (2008). Advanced Maternal Age. Part I: Obstetric Complications *American Journal of Perinatology*; 25(8): 521-534. doi: 10.1055/s-0028-1085620

[Wisborg K¹](#), [Henriksen TB](#), [Hedegaard M](#), [Secher NJ](#), (1996). "Smoking during pregnancy and preterm birth". *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 103(8):800-805.

World Health Organization (n.d.) Preterm birth. Fact sheet. Retrieved April,2017, from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>

Xu, H., Dai, Q., Xu, Y., Gong, Z., Dai, G., Ding, M., Duggan, C., Hu, Z. and Hu, F. B. (2015) 'Time trends and risk factor associated with premature birth and infants deaths due to prematurity in Hubei Province, China from 2001 to 2012.', *BMC pregnancy and childbirth*. BMC Pregnancy and Childbirth, 15(1), p. 329. doi: 10.1186/s12884-015-0767-x.

Jafari-Dehkordi, E., Adibi, A., & Sirus, M. (2015). Reference range of the weekly uterine cervical length at 8 to 38 weeks of gestation in the center of Iran. *Advanced Biomedical Research*, 4, 115. <http://doi.org/10.4103/2277-9175.157839>

Iams, J. D., Goldenberg, R. L., Meis, P. J., Mercer, B. M., Moawad, A., Das, A., Thom, E., McNellis, D., Copper, R. L., Johnson, F. and Roberts, J. M. (1996) 'The Length of the Cervix and the Risk of Spontaneous Premature Delivery', *New England Journal of Medicine*, 334(9), pp. 567–573. doi: 10.1056/NEJM199602293340904.

Salomon, L. J., Diaz-Garcia, C., Bernard, J. P. and Ville, Y. (2009) 'Reference range for cervical length throughout pregnancy: Non-parametric LMS-based model applied to a large sample', *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 33(4), pp. 459–464. doi: 10.1002/uog.6332.

Cho, H. J. and Roh, H.-J. (2016) 'Correlation Between Cervical Lengths Measured by Transabdominal and Transvaginal Sonography for Predicting Preterm Birth', *Journal of Ultrasound in Medicine*, 35(3), pp. 537–544. doi: 10.7863/ultra.15.03026.

Grimes-Dennis, J. and Berghella, V. (2007) 'Cervical length and prediction of preterm delivery', *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 19(2), pp. 191–195. doi: 10.1097/GCO.0b013e3280895dd3.

Goldenberg, R. L., Iams, J. D., Das, A., Mercer, B. M., Meis, P. J., Moawad, A. H., Miodovnik, M., VanDorsten, J. P., Caritis, S. N., Thurnau, G. R., Dombrowski, M. P., Roberts, J. M. and McNellis, D. (2000) 'The Preterm Prediction Study: Sequential cervical length and fetal fibronectin testing for the prediction of spontaneous preterm birth', *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 182(3), pp. 636–643. doi: 10.1067/mob.2000.104212.

Conoscenti, G., Meir, Y. J., D'Ottavio, G., Rustico, M. A., Pinzano, R., Fischer-Tamaro, L., Stampalija, T., Natale, R., Maso, G. and Mandruzzato, G. (2003) 'Does cervical length at 13-15 weeks' gestation predict preterm delivery in an unselected population?', *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 21(2), pp. 128–134. doi: 10.1002/uog.47.

Αντσακλής Π, (2010). Υπερηχογραφικός Έλεγχος του τραχήλου της μήτρας στο πρώτο τρίμηνο της κύησης για την πρόγνωση του πρόωρου τοκετού. Διατριβή επί διδακτορία, Α΄Μαιευτική και Γυναικολογική κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών