

NO: 19663

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΩΦ: 19532,
ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
Διευθυντής: Καθηγητής Δημήτριος Τριχόπουλος



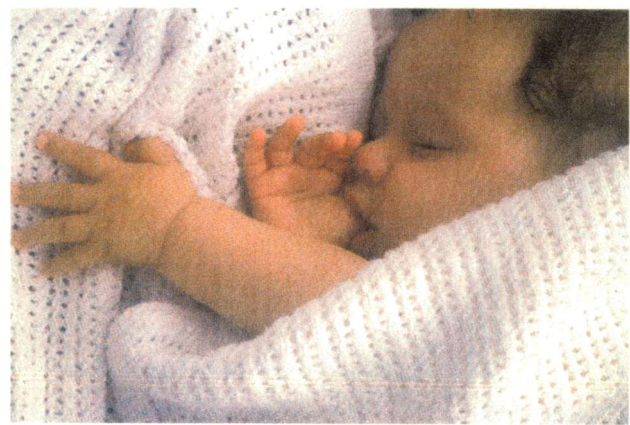
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΠΡΟΩΡΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ

ΗΡΑΚΛΗΣ Π. ΣΑΛΒΑΝΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2003







Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ
ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ
ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ
ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ἩΓΗΣΑΣΘ
ΑΙ ΜΕΝΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ
Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ
ΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ,
ΗΝ ΧΡΗΖΟΥΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ
ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ
ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ
ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΛΡ
ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΜΙ.
ΔΙΔΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ὈΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ
ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ
ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΜΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ Υ
ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ
ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ Δ
Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ
ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΛ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ
ΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΥΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ
ΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ,
ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ὈΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ
ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ, Τ
ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ
ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ
ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ,
Η ΙΔΩ, Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΗΣ ΚΑΤΑ Β
ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΚΑΛΕΕΣΘΑΙ
ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ
ΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ
Α ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ
ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π
ΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ
ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ



Οι απόψεις που εκφράζονται σε αυτή την εργασία
αποτελούν προσωπικές εκτιμήσεις του συγγραφέα.

ΠΡΟΛΕΓΟΜΕΝΑ

Οι πρόωροι τοκετοί αποτελούν μία από τις κύριες αιτίες περιγεννητικού θανάτου, νεογνικής νοσηρότητας και μετέπειτα βλαβών. Εκτός από το ανθρώπινο κόστος, το οικονομικό και το ηθικό κόστος δεν είναι αμελητέα. Οι πρόωροι τοκετοί είναι κατά συνέπεια σημαντικοί και ως κλινικό πρόβλημα και ως θέμα δημόσιας υγείας.

Οι επιδημιολογικές μελέτες που τελικά στοχεύουν στην πρόληψη τους, διερευνούν παράγοντες κινδύνου που μπορούν να ελεγχθούν στις ομάδες υψηλού κινδύνου και στο γενικό πληθυσμό. Πολλές άλλες κλινικές μελέτες έχουν ερευνήσει τον πρόωρο τοκετό με ποικίλα αποτελέσματα. Επί του παρόντος ένα από τα συμπεράσματα είναι ότι η συχνότητα του δεν έχει μειωθεί.

Τη σημαντική προσπάθεια που καταβάλλει το υγειονομικό προσωπικό της Χώρας μας για τη βελτίωση των περιγεννητικών δεικτών την έχω βιώσει τα τελευταία 17 χρόνια που εργάζομαι στο Νεογνολογικό τμήμα του Ν.Μ. ΕΛΕΝΑΣ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ κοντά στον αείμνηστο διευθυντή κ. Ιωάννη Σοφατζή. Πολλές φορές όμως την ελπίδα της νέας ζωής που ανατέλλει, τη διαδέχεται η πίκρα και η απογοήτευση των δυσάρεστων επακόλουθων της προωρότητας και μετά ξανά η ελπίδα. Κάθε βήμα προς τα εμπρός στηρίζεται σε μια καινούργια μελέτη.

Ένας ακαδημαϊκός, ο οποίος απλώς παραθέτει δεδομένα, δεν νοείται δάσκαλος. Πραγματικός δάσκαλος είναι αυτός που υποβάλλει σε συνεχή κριτική τη διαδικασία της μάθησης και της έρευνας και ως εκ τούτου, διαμορφώνει τρόπους συμπεριφοράς και πρότυπα σκέψης που ακολουθούν τους διδασκόμενους σε ολόκληρη τη ζωή τους. Είμαι πεπεισμένος ότι ο ακαδημαϊκός καθηγητής κ. Δημήτρης Τριχόπουλος, ο οποίος επόπτευε τη μελέτη αυτή, αποτελεί αληθινό δάσκαλο που με τις καίριες παρεμβάσεις του καθόρισε τις κατευθυντήριες γραμμές.

Ιδιαίτερα ευχαριστώ την εξαιρετικά βοηθητική, υποστηρικτική και δημιουργική συνεισφορά της καθηγήτριας κ. Ελένης Πετρίδου, η έμπνευση και η φαντασία της οποίας μαζί με τη θετική διάθεσή της με βοήθησε στην ολοκλήρωση της μελέτης.

Σημαντική και παράλληλα θετική υπήρξε και η συμβολή του κ. Ξενοφώντα Ζαβιτσάνου.

Αξιόλογη και καθοριστική ήταν η βοήθεια του κ. Νίκου Δεσύπρη στη στατιστική ανάλυση των στοιχείων.

Τέλος, αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω και κάποιους άλλους αφανείς ανθρώπους που συνέβαλαν με την προσφορά τους στην ολοκλήρωση της μελέτης αυτής.

Η. Σαλβάνος

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΔΙΑΤΡΙΒΗ: ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΠΡΩΩΡΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ

Υποψήφιος διδάκτορας: **Ηρακλής Π. Σαλβάνος**

Α) Ημερομηνία αιτήσεως: 28/5/1997

Β) Ημερομηνία ορισμού της τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 10/7/1997

Γ) Τα μέλη της συμβουλευτικής Επιτροπής:

Δημήτριος Τριχόπουλος

Ξενοφών Ζαβιτσάνος

Ελένη Πετρίδου

Δ) Ορισμός θέματος διατριβής: 8/10/99

Ε) Το ερευνητικό πρωτόκολλο κατατέθηκε την 8/10/1999

ΣΤ) Η διδακτορική διατριβή ολοκληρώθηκε την

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνοματεπώνυμο: Ηρακλής Σαλβάνος

Ημερομηνία γέννησης: 1/1/1957

Τόπος γέννησης: Περίθεια Κέρκυρας

Οικογενειακή κατάσταση: έγγαμος και πατέρας τριών παιδιών.

Διεύθυνση κατοικίας: Κ.Παλαμά αρ. 9, Ίλιον, 13122 .

Τηλέφωνα: οικίας 2102638700 Νοσοκομείου 2106429183 Κινητό 0946335075

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Πτυχίο Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών (1980).

Άδεια άσκησης Ιατρικού επαγγέλματος (1980).

Λήψη τίτλου ειδικότητας Παιδιατρικής (1985).

Εξειδίκευση στη Νεογνολογία-Εντατική Θεραπεία Νεογνών (1996).

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΑΣΚΗΣΗ

1. Εξειδίκευση στην Παθολογία (401 Γ.Σ.Ν.Α) 1981-1982.
2. Εξειδίκευση στην Παιδιατρική, στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων 1983-1985 και λήψη ειδικότητας Παιδιατρικής.
3. Εργαζόμενος στο Π.Γ.Ν.Μ. ΕΛΕΝΑΣ BENIZEΛΟΥ από 13/11/85 μέχρι 13/5/87 ως ειδικευμένος παιδίατρος του Παιδιατρικού-Νεογνολογικού Τμήματος.
4. Εργαζόμενος στο Π.Γ.Ν.Μ. ΕΛΕΝΑΣ BENIZEΛΟΥ, από 14/5/87 μέχρι 23/11/98, ως επιμελητής Β΄ στο ΕΣΥ, στο Νεογνολογικό Τμήμα.
5. Εργαζόμενος στο Π.Γ.Ν.Μ. ΕΛΕΝΑΣ BENIZEΛΟΥ, από 23/11/98 μέχρι σήμερα, ως επιμελητής Α΄ στο ΕΣΥ, στο Νεογνολογικό Τμήμα.
6. Από 23/9/1991 μέχρι 31/3/1992 μετεκπαίδευση στο Νεφρολογικό τμήμα του Π.Γ.Ν.Π. ΠΑΝ. & ΑΓΛΑΪΑ ΚΥΡΙΑΚΟΥ.
7. Την 23η Δεκεμβρίου 1996 απόκτηση τίτλου εξειδίκευσης στην εντατική θεραπεία .
8. Από 1/5/1999 μέχρι 15/8/1999 μετεκπαίδευση στο Νεογνολογικό Τμήμα του JEWISH GENERAL HOSPITAL MCGILL UNIVERSITY MONTREAL.
9. Παρακολούθηση των Σεμιναρίων «Epidemiology: Principles & Methods», «Practical Aspects of Protocol Development» (McGill University, Montreal, Canada, May June 1999).

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΔΙΕΘΝΩΝ ΣΕΜΙΝΑΡΙΩΝ – ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ

1. Διεθνές Σεμινάριο Νεογνολογίας (Αθήνα, Μάιος 1987).
2. 23rd Annual Meeting of S.E.P.C.R. Respiratory Failure (Greece, June 1988).
3. Management of Respiratory Failure-Respiratory function tests (Greece, June 1988).
4. Διεθνές Σεμινάριο Νεογνολογίας (Αθήνα, Οκτώβριος 1989).
5. University of London: Course in Perinatal Pediatrics for senior pediatricians (London, November 1990).
6. 4th European Workshop on Neonatology (Greece, October 1993).
7. Ipokrates International & Harvard Medical School. Seminar on Neonatology: Respiratory problems (Krems, June 1996).
8. Mc Gill University: 7th International Workshop on Nephrology (Italy, April 1997).
9. Ipokrates International & Harvard Medical School. Clinical seminar “Strategies on Mechanical Ventilation in Newborns and Infants” (Prague, April 1998).
10. 8ο Διεθνές Συμπόσιο Περιγεννητικής Ιατρικής (Κύπρος, Φεβρ. 2000).
11. Post-Graduate Seminar on Perinatal Medicine (Athens, June 2000).
12. 1st International Meeting of the International Society of Perinatal Obstetricians (Athens, June 2000).
13. XVII European Congress of Perinatal Medicine (Porto, Portugal, June 2000).

14. 41st Annual Meeting of the European Society for Pediatric Research (Rhodes, Greece, Sept.2000).
15. Neonatal Seminar (Malmo, Sweden, June 2001).
16. XVIII European Congress of Perinatal Medicine (Oslo, Norway, June 2002).
17. Neonatal Update for Senior Paediatricians (London, Nov.2002).
18. 8ο Ελληνотουρικό Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής (Θεσσαλονίκη, Απρίλιος 2003).

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. P.Lapatsanis, G.Vrionis, H.Salvanos, A.Challa. Intracellular phosphate metabolism in metabolic disorders. Pediatric Research Societies in Europe (Münich, October 1985).
2. E.Androulakakis, E.Papandreou, G.Potakis, H.Salvanos, et al. Intestinal obstruction due to arteriovenous malformations. Mediterranean Pediatric Surgical Congress (Greece, September 1989).
3. E.Papandreou, G.Potakis, D.Kayias, N.Zavras, J.Bisiadis, S.Aspradakis, H.Salvanos, et al. Near total pancreatectomy in the management of nesidioblastosis. 16th International Congress of Pediatric Surgery (Greece, September 1991).
4. D.Kayias, H.Salvanos, S.Eglezou, et al. The small penis in children. 21st Greek & Mediterranean Congress of Pediatric Surgery (Cyprus, October 1996).
5. J.Sofatzis, H.Salvanos, M.Tzaki, J.Varvarigos. Attitudes of obstetricians toward immaturity. Turkish-Hellenic Scientific Meeting (Turkey, October 1997).
6. J.Sofatzis, H.Salvanos, J.Varvarigos. The infants' condition at birth in 170 pregnancies of 22-31 weeks gestation. Turkish-Hellenic Scientific Meeting (Turkey, October 1997).
7. H.Salvanos, E.Petridou, N.Dessypris, A.Skalkidou, J.Sofatzis, D.Trichopoulos. Are there common triggers of preterm deliveries? XVII European Congress of Perinatal Medicine (Porto, Portugal, June 2000).
8. H.Salvanos, E.Petridou, N.Dessypris, A.Skalkidou, J.Sofatzis, D.Trichopoulos. Preterm Deliveries: Triggering Factors. European Society for Pediatric Research (Rhodes, September 2000).
9. T.Aivazoglou, E.Kapsanakis, A.Papadopoulou, G.Potakis, D.Kayias, A.Bikou, K.Georgonikou, H.Salvanos. L'atresie de l'oesophage accompagnée d'une fistule tracheo-oesophagienne chez les jumeaux bivitellins. 58^{ème} Congrès de Chirurgie Pédiatrique (Paris, September 2001).
10. I.Glynou, H.Salvanos, M.Simou, H.Kada, P.Papathanasiou. Economic evaluation of preventive therapy in neonates from HbsAg seropositive mothers. 12th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Milan, Italy, April 2002).
11. H.Salvanos, K.Savoglou, P.Salvanos, P.Papathanasiou. Antibiotic use in VLBW infants. XVIII European Congress of Perinatal Medicine (Oslo, Norway, June 2002).
12. H.Salvanos, M.Strouthou, E.Glynou, E.Kada, P.Papathanasiou. Cost saving from repackaging of expensive commercial drugs (Aunativ). XVIII European Congress of Perinatal Medicine (Oslo, Norway, June 2002).
13. H.Salvanos, E.Rigopoulou, P.Salvanos, P.Papathanasiou. Factors that influence the use of antibiotics in VLBW infants. XVIII European Congress of Perinatal Medicine (Oslo, Norway, June 2002).

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΞΕΝΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. P.Lapatsanis, G.Vrionis, H.Salvanos, A.Challa. Intracellular phosphate metabolism in metabolic disorders. Pediatric Research, 1985;19:1117.
2. E.Petridou, D.Richardson, N.Dessypris, A.Malamitsi-Puchner, S.Mantagos, D.Nicolopoulos, C.Papas, H.Salvanos, S.Sevastiadou, J.Sofatzis and D.Trichopoulos. Outcome prediction in Greek neonatal intensive care units using a score for neonatal acute physiology (SNAP). Pediatrics, 1988;101:1037-1044.

3. E.Petridou, H.Salvanos, A.Skalkidou, N.Dessypris, N.Moustaki, D.Trichopoulos. Are there common triggers of preterm deliveries?, Br J Obstet Gynaecol 2001;108:598-604 .
4. H.Salvanos, E.Petridou, N.Dessypris, A.Skalkidou, J.Sofatzis, D.Trichopoulos. Preterm Deliveries: Triggering Factors. Pediatric Research 2001;49:277
5. E.Petridou, A.Skalkidou, E.Papathoma, H.Salvanos, D.Trichopoulos. Growth velocity during the first postnatal week of life is linked to a spurt of IGF-I effect. Paediatric & Perinatal Epidemiology. Accepted for publication.
6. A.Skalkidou, E.Petridou, E.Papathoma, H.Salvanos, G.Chrousos, D.Trichopoulos. Birth size and neonatal levels of major components of the IGF system: Implications for later risk of cancer. Journal of Paediatrics Endocrinology & Metabolism 2002;15:1479-1486.

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΣΕΜΙΝΑΡΙΩΝ-ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

- 1) Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα στο Σακχαρώδη Διαβήτη (Αθήνα, Νοέμβριος 1984).
- 2) 12ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο (Αθήνα, Μάιος 1986).
- 3) 5ο Πανελλήνιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (Αθήνα, Μάρτιος 1988).
- 4) Διανοσοκομειακές Μετεκπαιδευτικές συναντήσεις Περιγεννητικής Ιατρικής και Γυναικολογίας (Αθήνα, Απρίλιος 1988).
- 5) 1ο Μετεκπαιδευτικό Παιδιατρικό Διήμερο (Αθήνα, Οκτώβριος 1988).
- 6) Β' Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Νοσηλευτικής στη Νεογνολογία (Αθήνα, Μάιος 1989).
- 7) Επιστημονική Ημερίδα: «Το πρόωρο νεογνό με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης» (Αθήνα, Σεπτέμβριος 1989).
- 8) Β' Μετεκπαιδευτικό Συμπόσιο Μαιευτικής-Γυναικολογίας «ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΛΟΥΡΟΣ» (Αθήνα, Μάρτιος 1990).
- 9) Επιστημονική Ημερίδα «Εξελίξεις στη σύγχρονη Εμβρυϊκή παρακολούθηση» (Αθήνα, Νοέμβριος 1990).
- 10) Επιστημονική Ημερίδα «Ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης» (Αθήνα, Ιανουάριος 1991).
- 11) Σεμινάριο Παιδονευρολογίας (Ιωάννινα, 1991).
- 12) 7ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής (Θεσ/νίκη, Μάιος 1992).
- 13) 1ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Περιγεννητικής Ιατρικής και Βιολογίας της Αναπαραγωγής (Αθήνα, Σεπτέμβριος 1992).
- 14) 6ο Σεμινάριο Νεογνολογίας (Αθήνα, Δεκέμβριος 1993).
- 15) 14ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Παιδιατρικής (Αθήνα, Νοέμβριος 1994).
- 16) 3ο Ειδικό Μεταπτυχιακό Σεμινάριο «Νοσήματα του ήπατος στα παιδιά» (Αθήνα, Απρίλιος 1996).
- 17) 29η Παιδιατρική Θεραπευτική Ενημέρωση (Αθήνα, Απρίλιος 1996).
- 18) 9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής (Ναύπλιο, Απρίλιος 1996).
- 19) Ημερίδα «Μητρικός Θηλασμός» (Αθήνα, Νοέμβριος 1996).
- 20) 5η Επιστημονική Ημερίδα Παιδιατρικών Αναπνευστικών Παθήσεων: «Βρογχοπνευμονική Δυσπλασία-Άσθμα μετά από άσκηση» (Αθήνα, Μάιος 1996).
- 21) 5ο Ειδικό Μεταπτυχιακό Σεμινάριο «Αλλεργικές παθήσεις στα παιδιά» (Αθήνα, Απρίλιος 1998).
- 22) 31η Παιδιατρική Θεραπευτική Ενημέρωση (Αθήνα, Απρίλιος 1998).
- 23) 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής (Καλαμάτα, Μάιος 1998).
- 24) Επιστημονική Διημερίδα 4α Βενιζέλεια (Αθήνα, Μάιος 1998).
- 25) Μετεκπαιδευτική Ημερίδα: «Το Αλλεργικό Παιδί στην Κλινική Πράξη» (Αθήνα, Μάρτιος 2000).
- 26) «Η υπέρταση ως αντικείμενο των ιατρικών ειδικοτήτων» (Αθήνα, Απρίλιος 2000).
- 27) 8ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής και Γυναικολογίας (Θεσ/νίκη, Μάιος 2000).
- 28) Ημερίδα: «Λέμφωμα Hodgkin. Πρόσφατες εξελίξεις» (Αθήνα, Μάιος 2000).

- 29) Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο 2000: «Μυελοϋπερπλαστικά Σύνδρομα» (Αθήνα, Ιούνιος 2000).
- 30) 9η Επιστημονική Ημερίδα Παιδιατρικών Αναπνευστικών Παθήσεων: «Παιδικός Πνεύμονας και Περιβάλλον» (Αθήνα, Ιούνιος 2000).
- 31) 38ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο (Κως, Ιούνιος 2000).
- 32) 11^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αιματολογίας (Θεσ/νίκη, Νοέμβριος 2000).
- 33) 11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής (Αθήνα, Μάρτιος 2001).
- 34) 39ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο (Κρήτη, Ιούνιος 2001).
- 35) 1η Ημερίδα της Ελληνικής Εταιρείας Παιδιατρικής Δερματολογίας (Αθήνα, Δεκέμβριος 2001).
- 36) 15ο Εαρινό Προσυνεδριακό Σεμινάριο “Αρτηριακή Υπέρταση: Επίκαιρα θέματα και Σύγχρονες Προκλήσεις” (Αθήνα, Μάιος 2002).
- 37) 28ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο (Αθήνα, Μάιος 2002).
- 38) 12ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής (Θεσσαλονίκη, Απρίλιος 2003).
- 39) Εαρινό Συμπόσιο Παιδοχειρουργικής Εταιρείας (Θεσσαλονίκη, Απρίλιος 2003).

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Π.Λαπατσάνης, Γ.Βρυώνης, Η.Σαλβάνος, Α.Χάλλα. Μεταβολισμός ενδοκυτταρίου φωσφόρου σε μεταβολικές διαταραχές. 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής (Αθήνα, 1985).
2. Π.Πικούλη, Ι.Σοφατζής, Η.Σαλβάνος, κ.ά. Προγεννητικός έλεγχος της Ηπατίτιδας Β. 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής και Γυναικολογίας (Θεσ/νίκη, 1988).
3. Ε.Ανδρουλακάκης, Ε.Παπανδρέου, Γ.Ποτάκης, Η.Σαλβάνος, κ.ά. Απόφραξη του εντέρου οφειλομένη σε αρτηριοφλεβώδεις ανωμαλίες. 14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Παιδών (Ηράκλειο, Κρήτης, 1989).
4. Χρ.Ροσόλυμος, Κ.Γεωργίου, Α.Γεωργούλης, Η.Σαλβάνος, κ.ά. Εργασία της μητέρας στην εγκυμοσύνη. 5ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής και Γυναικολογίας (Ιωάννινα, 1991).
5. Γ.Λιόσης, Ι.Βαρβαρίγος, Χ.Γεωργατζόγλου, Σ.Εγγλέζου, Η.Σαλβάνος, Ι.Σοφατζής. Συσχέτιση ενδομητρίων και εξωμητρίων παραμέτρων για την αξιολόγηση της περιγεννητικής ασφυξίας. 29ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο (Ηράκλειο, Κρήτης, 1991).
6. Κ.Φωτίου, Ο.Ραυτοπούλου, Α.Γεωργούλης, Η.Σαλβάνος, Ε.Παπαδάκη. Ανθρωπομετρικές μετρήσεις τελειομένων νεογνών στα τελευταία τριάντα χρόνια. 29ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο (Ηράκλειο, Κρήτης, 1991).
7. Ε.Μάνδουλα, Μ.Κολιού, Δ.Δαμιανός, Μ.Σταμούλη, Η.Σαλβάνος, Ι.Σοφατζής, Δ.Αναγνωστάκης. Ισοένζυμα κρεατινικής-κινάσης στον ορό λιποβαρών νεογνών τις δύο πρώτες μέρες της ζωής. 29ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο (Ηράκλειο, Κρήτης, 1991).
8. Ε.Παπανδρέου, Γ.Ποτάκης, Δ.Καγιάς, Η.Σαλβάνος, Η σχεδόν ολική παγκρεατεκτομή για τη θεραπεία υπογλυκαιμίας σε βρέφος με νησιδιοβλάστωση. 16ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Παιδών (Χαλκιδική, 1991).
9. Η.Σαλβάνος, Π.Παπαθανασίου, Ε.Παπανδρέου, Χ.Θεοδωρίδης. Θεραπευτική αντιμετώπιση νησιδιοβλάστωσης. 7ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής (Θεσ/νίκη, 1992).
10. Γ.Αλεξάτος, Ι.Διακάκης, Κ.Αλεξάκης, Η.Σαλβάνος, Ι.Γαζής, Κ.Κολιόπουλος. Είδος τοκετού στα χαμηλού βάρους έμβρυα. Β' Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Συμπόσιο Μαιευτικής-Γυναικολογίας (Αθήνα, 1990).
11. Ι.Σοφατζής, Η.Σαλβάνος, Ι.Βαρβαρίγος, Κ.Παπάς. Περιγεννητική έκβαση 170 κυήσεων ωριμότητας 22-31 εβδομάδων. 9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής (Ναύπλιο, 1996).
12. Ι.Σοφατζής, Η.Σαλβάνος, Χ.Γεωργατζόγλου, Κ.Παπάς. Περιγεννητική έκβαση 170 κυήσεων ωριμότητας 22-31 εβδομάδων. 35ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο (Αγία Πελαγία, Κρήτη, 1997).
13. Ι.Σοφατζής, Η.Σαλβάνος, Μ.Τζάκη, Ι.Βαρβαρίγος. Όριο βιωσιμότητας: η άποψη των μαιευτρών. 35ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο (Αγία Πελαγία, Κρήτη, 1997).

14. Σ.Σεβαστιάδου, Ε.Πετρίδου, Α.Μαλαμίτση, Σ.Μανταγός, Κ.Παπάς, Η.Σαλβάνος, Ι.Σοφατζής, Δ.Νικολόπουλος. Πρόγνωση εκβάσεως νεογνών σε μονάδες εντατικής νοσηλείας με τη χρήση της βαθμολογίας SNAP. 35ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο (Αγία Πελαγία, Κρήτη, 1997).
15. Η.Σαλβάνος, Ι.Βαρβαρίγος, Χ.Μπαλαφούτας, Ι.Σοφατζής. Πρόωρος τοκετός πριν τις 32 εβδομάδες κύησης. Η στάση των Μαιευτήρων. 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής (Καλαμάτα, 1998).
16. Η. Σαλβάνος, Ε.Πετρίδου, Ν.Δεσύπρης, Α.Σκαλκίδου, Ι.Σοφατζής, Δ.Τριχόπουλος. Η σεξουαλική πράξη εκλυτικός παράγοντας πρόωρου τοκετού. 8ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής και Γυναικολογίας (Θεσσαλονίκη, 2000).
17. Η. Σαλβάνος, Ε.Πετρίδου, Ν.Δεσύπρης, Α.Σκαλκίδου, Ι.Σοφατζής, Δ.Τριχόπουλος. Υπάρχουν γνωστά εκλυτικά αίτια στην προωρότητα; 38ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο (Κως, 2000).
18. Μ.Στρούθου, Η.Σαλβάνος, Ε.Καψανάκης, Κ.Σηφιανού, Θ.Αϊβάζογλου, Ι.Σοφατζής. Ατρησία οισοφάγου-τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο σε δίδυμα νεογνά. 11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής (Αθήνα, 2001).
19. Η.Σαλβάνος, Μ.Στρούθου, Ε.Γλυνού, Ε.Καδά, Ι.Σοφατζής. Μείωση κόστους θεραπείας από κατάλληλη διάθεση φαρμάκου. 11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής (Αθήνα, 2001).
20. Η.Σαλβάνος, Μ.Στρούθου, Κ.Βασιλάκη, Αικ. Σάβογλου, Ι.Σοφατζής. Χρήση αντιβιοτικών στα VLBW νεογνά. 11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής (Αθήνα, 2001).
21. Ε.Γλυνού, Η.Σαλβάνος, Μ.Σίμου, Ι.Σοφατζής, Ε.Καδά. Οικονομική μελέτη προληπτικής θεραπείας σε νεογνά μητέρων φορέων ηπατίτιδας Β. 6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσοκομειακών Λοιμώξεων (Αθήνα, 2001).
22. Η.Σαλβάνος, Μ.Στρούθου, Ε.Γλυνού, Ε.Καδά, Ι.Σοφατζής. Μείωση κόστους προφύλαξης νεογνών μητέρων HBSAg+. 39ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο (Κρήτη, 2001).
23. Η.Σαλβάνος, Μ.Στρούθου, Κ.Βασιλάκη, Π.Παπαθανασίου. Αντιβιοτικά στα VLBW νεογνά. 39ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο (Κρήτη, 2001).
24. Η.Σαλβάνος, Π.Παπαθανασίου. Παράγοντες που επηρεάζουν τη χρήση αντιβιοτικών στα νεογνά. 39ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο (Κρήτη, 2001).
25. Α.Σκαλκίδου, Ε.Πετρίδου, Ε.Παπαθωμά, Η.Σαλβάνος, Γ.Χρούσος, Δ.Τριχόπουλος. Σωματομετρικοί δείκτες κατά τη γέννηση και σύστημα ινσουλινοδραστικών παραγόντων. 28ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο (Αθήνα, 2002).
26. Α.Σκαλκίδου, Ε.Πετρίδου, Ε.Παπαθωμά, Η.Σαλβάνος, Δ.Τριχόπουλος. Η ταχύτητα ανάπτυξης κατά την πρώτη εβδομάδα ζωής σχετίζεται με απότομη αύξηση του ινσουλινοδραστικού παράγοντα –Ι. 28ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο (Αθήνα, 2002).
27. Η.Σαλβάνος, Α.Σκαλκίδου, Ε.Πετρίδου, Ε.Παπαθωμά, Γ. Χρούσος, Δ.Τριχόπουλος. Η δράση του συστήματος των αυξητικών παραγόντων (IGF) σε τελειόμηνα υγιή νεογνά. 12ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής (Θεσσαλονίκη, 2003).
28. Δ.Καγιάς, Εμ.Καψανάκης, Γ.Ποτάκης, Καλ.Σηφιανού, Η.Σαλβάνος, Π.Παπαθανασίου. Εμβρυϊκός ύδρωπας: Συναγερμός Ιατρικής Ομάδας λόγω υψηλής επικινδυνότητας. Εαρινό Συμπόσιο Παιδοχειρουργικής Εταιρείας (Θεσσαλονίκη, 2003).

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. Π.Λαπατσάνης, Γ.Βρυώνης, Η.Σαλβάνος, Α.Χάλλα. Μεταβολισμός ενδοκυτταρίου φωσφόρου σε μεταβολικές διαταραχές. Παιδιατρική 1986; 49: 270-278.
2. Ε.Ανδρουλακάκης, Ε.Παπανδρέου, Γ.Ποτάκης, Η.Σαλβάνος, κ.ά. Απόφραξη του εντέρου οφειλομένη σε αρτηριοφλεβώδεις ανωμαλίες: παρουσίαση δύο περιπτώσεων. Ελληνική Παιδοχειρουργική 1990; 10: 36-38.
3. Γ.Λιόσης, Ι.Βαρβαρίγος, Χ.Γεωργατζόγλου, Σ.Εγγλέζου, Η.Σαλβάνος, Ι.Σοφατζής. Συσχέτιση ενδομητρίων και εξωμητρίων παραμέτρων για την αξιολόγηση της περιγεννητικής ασφυξίας. Παιδιατρική 1993; 497-502.

4. Ι.Σοφατζής, Η.Σαλβάνος, Χ.Γεωργατζόγλου, Β.Πούπουζας. Οξυγονοθεραπεία στα νεογνά. ΕΛΕΥΘΕΡΟ 1997;2: 55-62.

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ-ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

1. H.Salvanos, E.Petridou, N.Dessypris, A.Skalkidou, J.Sofatzis, D.Trichopoulos. Are there common triggers of preterm deliveries? XVII European Congress of Perinatal Medicine (Porto, Portugal, June 2000).
2. H.Salvanos, E.Petridou, N.Dessypris, A.Skalkidou, J.Sofatzis, D.Trichopoulos. Preterm Deliveries: Triggering Factors. European Society for Pediatric Research (Rhodes, September 2000).
3. E.Petridou, H.Salvanos, A.Skalkidou, N.Dessypris, N.Moustaki, D.Trichopoulos. Are there common triggers of preterm deliveries?, Br J Obstet Gynaecol 2001;108:598-604.
4. H.Salvanos, E.Petridou, N.Dessypris, A.Skalkidou, J.Sofatzis, D.Trichopoulos. Preterm Deliveries: Triggering Factors. Pediatric Research 2001; 49: 277.
5. Η.Σαλβάνος, Ε.Πετρίδου, Ν.Δεσύπρης, Α.Σκαλκίδου, Ι.Σοφατζής, Δ.Τριχόπουλος. Η σεξουαλική πράξη εκλυτικός παράγοντας πρόωρου τοκετού. 8ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής και Γυναικολογίας (Θεσσαλονίκη, 2000).
6. Η. Σαλβάνος, Ε.Πετρίδου, Ν.Δεσύπρης, Α.Σκαλκίδου, Ι.Σοφατζής, Δ.Τριχόπουλος. Υπάρχουν γνωστά εκλυτικά αίτια στην προωρότητα; 38ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο (Κως, 2000).

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΡΟΛΕΓΟΜΕΝΑ	3
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	5
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ	11
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	13
1. ΠΡΩΩΡΟΤΗΤΑ	14
1.1.Εισαγωγή-Ορισμοί	14
1.2.Ηλικία Κύησης (Η.Κ)	15
1.3.Διεθνείς Συγκρίσεις	17
2. ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ	
2.1.Για τη Μητέρα	20
2.2. Για το Νεογνό	21
2.2.α. Νευροαναπτυξιακή έκβαση	24
2.2.β. Βλάβη της ακοής	27
2.2.γ. Βλάβες της όρασης	28
2.2.δ. Προοδευτικός Υδροκέφαλος	29
2.2.ε. Μικρές βλάβες	29
2.2.στ. Διαταραχές αντίληψης και γνώσης	30
2.2.ζ. Ανάπτυξη γλώσσας	31
2.2.η. Κινητική εξέλιξη	31
2.2.θ. Ανάπτυξη Νευροσυμπεριφοράς	32
2.2.ι. Σχολική πορεία	33
2.2.ια. Συνέπειες στα μικρού βάρους γέννησης (IUGR) νεογνά	33
2.3. Οικονομική επίπτωση	35
2.4. Ηθικά διλήμματα	37
3. ΑΙΤΙΕΣ ΠΡΩΩΡΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ	39
3.1. Κοινωνικοδημογραφικοί Παράγοντες	39
3.1.α. Ηλικία μητέρας	39
3.1.β. Φυλή- Εθνικότητα	40
3.1.γ. Οικογενειακή κατάσταση	41
3.1.δ. Κοινωνικοοικονομική κατάσταση	41
3.2. Γενετικοί παράγοντες	43
3.2.α. Οικογενείς και γενεαλογικοί παράγοντες	43
3.2.β. Φύλο του εμβρύου	43
3.3. Ανθρωπομετρικά στοιχεία της μητέρας	44
3.3.α. Βάρος πριν από την κύηση. (Προ της κύησης BMI)	44
3.3.β. Ύψος μητέρας	45
3.3.γ. Πρόσληψη βάρους κατά την εγκυμοσύνη	45
3.3.δ. Δίαιτα και διατροφικοί παράγοντες	47
3.4. Μαιευτικό ιστορικό	48
3.4.α. Τόκος	48
3.4.β. Μεσοδιαστήματα κνήσεων	49
3.4.γ. Προηγούμενοι πρόωροι τοκετοί	49
3.4.δ. Προηγούμενα θνησιγενή ή νεογνικοί θάνατοι	49
3.4.ε. Προηγούμενες αυτόματες αποβολές	50
3.4.στ. Προηγούμενες προκλητές εκτρώσεις	50
3.4.ζ. Προηγούμενη στειρότητα	51
3.5. Ιατρικές επιπλοκές της κύησης	51
3.5.α. Επιβεβλημένος πρόωρος τοκετός	52
3.5.β. Άλλες επιπλοκές	52
3.5.γ. Πολύδυμος κύηση	53

3.6. Χρήση και κατάχρηση ουσιών	53
3.6.α. Κάπνισμα	53
3.6.β. Κατανάλωση οινόπνευματος	54
3.6.γ. Κατανάλωση καφέ	55
3.6.δ. Χρήση μαριχουάνας, κοκαΐνης και άλλων εξαρτησιογόνων ουσιών	55
3.7. Προγεννητική φροντίδα	55
3.8. Φυσική δραστηριότητα	
3.8.α. Εργασία-φυσική δραστηριότητα	56
3.8.β. Ανάπαυση-φυσική δραστηριότητα	57
3.9. Περιβαλλοντικές και εργασιακές επιδράσεις	57
3.10. Σεξουαλική δραστηριότητα κατά την κύηση	59
3.11. Εποχικότητα	59
3.12. Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες	60
3.13. Μητρική ψυχική επιβάρυνση	60
3.14. Λοίμωξη	61
3.14.α. Μικροβιακός αποικισμός του κόλπου	61
3.14.β. Ο ρόλος της λοίμωξης του κατώτερου ουροποιητικού	62
3.14.γ. Παράγοντες στη λοίμωξη του αμνιακού υγρού	63
3.15. Δείκτες πρόωρου τοκετού	65
3.15. Ο κόλπος ως δείκτης	66
3.16. Πρόωρος τοκετός-Νεώτερες απόψεις	69
3.16.α. Πρόωρος ρήξη μεμβρανών χωρίς λοίμωξη	69
3.16.β. Η ρελαξίνη	70
3.16.γ. Ο εμβρυϊκός ρόλος στον καθορισμό της διάρκειας κύησης	72
3.16.δ. Εμφάνιση αυξημένης ενδοκρινικής εμβρυϊκής λειτουργίας	72
3.17. Αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα και πρόωρος τοκετός	73
3.18. Ανοσοβιολογία της σχέσης μητέρας-παιδιού	73
3.19. Η μητρική ψυχική επιβάρυνση σαν σήμα στο νεογνό	76
3.20. Αρτηριοσκλήρυνση και πρόωρος τοκετός (ομοιότητες)	78
4. ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ	79
Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	81
1. Εισαγωγή	82
2. Μέθοδοι	86
3. Αποτελέσματα	88
4. Συζήτηση	97
5. Περίληψη	101
6. ABSTRACT	102
Γ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	103
Δ. ΤΟ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ	125



A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΠΡΟΩΡΟΤΗΤΑ

1.1.Εισαγωγή-Ορισμοί

Το έμβρυο αρχίζει τον τοκετό κατά τη χρονική στιγμή που βάζει τα πόδια του στον πυθμένα της μήτρας και σπρώχνει για να βγει από την κοιλιά της μητέρας του, άποψη που υποστήριξε ο Ιπποκράτης το 460 π.Χ. και ίσχυσε μέχρι το 16ο αιώνα. Ανετράπη από τον Ιταλό ανατόμο Fabricius ab Aquapendente που υποστήριξε ότι ο κύριος μηχανισμός έναρξης του τοκετού ήταν η δράση του μυομητρίου. Κατά το 19ο αιώνα το ενδιαφέρον έναρξης του τοκετού στράφηκε στην εμβρυϊκή ωριμότητα. Όμως μέχρι σήμερα η έναρξη του τοκετού και ιδιαίτερα του πρόωρου παραμένει ακαθόριστη [1].

Η προωρότητα καθορίστηκε αρχικά με βάση το βάρος γέννησης (Β.Γ.). Ο Φινλανδός παιδίατρος Arvo Yllräk, πριν 80 περίπου χρόνια, εισήγαγε ως κριτήριο προωρότητας το βάρος γέννησης κάτω των 2500 γραμμαρίων, γεγονός που υιοθετήθηκε και το 1937 από τη Διεθνή Επιτροπή Υγείας στη Γενεύη, ανεξαρτήτως διάρκειας κύησης [2,3].

Το 1963, η Lubchencho περιέγραψε την συσχέτιση μεταξύ Β.Γ και ηλικίας κύησης για κύηματα 24-42 εβδομάδων και το 1969, οι Butler και Alberucan χρησιμοποίησαν τον όρο πρόωρο για κύησεις κάτω των 37 συμπληρωμένων εβδομάδων (λιγότερο από 259 ημέρες) [3,4].

Σήμερα ισχύουν οι ορισμοί του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) που διατυπώθηκαν στην 9η και 10η Διεθνή Ταξινόμηση Νόσων και Προβλημάτων Υγείας [5]. Πρόωρο νεογνό θεωρείται εκείνο που γεννιέται πριν συμπληρωθούν 37 εβδομάδες κύησης (259 ημέρες). Η ηλικία κύησης (Η.Κ) μετρείται από την 1η μέρα της τελευταίας φυσιολογικής εμμήνου ρύσεως (Τ.Φ.Ε.Ρ) μέχρι τον τοκετό και εκφράζεται σε συμπληρωμένες ημέρες ή συμπληρωμένες εβδομάδες.

Η περιγεννητική περίοδος αρχίζει από την 22η συμπληρωμένη εβδομάδα κύησης (154 ημέρες), όταν το κύημα έχει βάρος 500 γρ. περίπου ή μήκος σώματος (κεφαλής- πτέρνας) 25εκ. και τελειώνει την 7η ημέρα ζωής. Το χαμηλότερο βιολογικά όριο επιβίωσης είναι σήμερα οι 22 συμπληρωμένες εβδομάδες, όσοι δε τοκετοί συμβαίνουν ενωρίτερα χαρακτηρίζονται αποβολές. Βάρος γέννησης νεογνού ή εμβρύου είναι το βάρος που λαμβάνεται εντός της 1ης ώρας ζωής μετά τη γέννηση [6].

Τα πρόωρα νεογνά, δηλαδή αυτά που γεννιούνται μετά από διάρκεια κύησης μικρότερης των 37 εβδ.(154-259 ημερών), διακρίνονται σε: πολύ πρόωρα, αυτά που γεννιούνται πριν συμπληρώσουν την 32η εβδομάδα κύησης (154-224 ημέρες) και σε υπερβολικά πρόωρα, αυτά που δεν έχουν συμπληρώσει την 28η εβδομάδα κύησης(154-196 ημέρες). Τα νεογνά, ως προς το βάρος γέννησης διακρίνονται σε: μικρού βάρους γέννησης, κάτω των 2500 γρ.

(ως και 2499 γρ.), σε πολύ μικρού βάρους γέννησης, κάτω των 1500 γρ. (ως και 1499γρ.) και σε υπερβολικά μικρού βάρους γέννησης, κάτω των 1000 γρ.(μέχρι 999 γρ.) [5,7].

Γέννηση ζώντος νεογνού είναι η πλήρης εκβολή από την μητέρα του προϊόντος σύλληψης ανεξάρτητα από τη διάρκεια της κύησης, το οποίο μετά τον αποχωρισμό του αναπνέει ή δείχνει οιοδήποτε στοιχείο ζωής, όπως καρδιακούς παλμούς, σφυγμούς στον ομφάλιο λώρο ή σαφείς κινήσεις των γραμμωτών μυών, ανεξάρτητα αν έχει κοπεί ο ομφάλιος λώρος ή όχι, ή αν ο πλακούντας είναι ακόμα προσκολλημένος.

1.2.Ηλικία Κύησης (Η.Κ)

Κάθε μελέτη που αναφέρεται στα αίτια, τους μηχανισμούς και τα μέτρα πρόληψης του πρόωρου τοκετού στηρίζεται στην επακριβή εκτίμηση της Η.Κ. Σε πολλές εγκυμοσύνες η Η.Κ είναι επακριβώς γνωστή γιατί ο χρόνος σύλληψης είναι γνωστός (π.χ. εξωσωματική γονιμοποίηση, τεχνητή σπερματέγχυση και πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας). Όταν όμως η σύλληψη δεν είναι γνωστή, για τον καθορισμό της Η.Κ χρησιμοποιείται η ημερομηνία έναρξης της Τ.Φ.Ε.Ρ., προσθέτοντας παραδοσιακά δύο εβδομάδες από την έναρξη της Τ.Φ.Ε.Ρ. ως τη σύλληψη. Η πληροφορία της ημερομηνίας της Τ.Φ.Ε.Ρ. είναι πιθανό να μας δίνει την καλύτερη εκτίμηση της Η.Κ για την πλειονότητα των εγκύων γυναικών. Η μέθοδος θεωρείται αξιόπιστη εφόσον οι γυναίκες είναι βέβαιες για την ακριβή ημερομηνία της Τ.Φ.Ε.Ρ. (± 3 ημέρες), η διάρκεια ροής ήταν φυσιολογική γι' αυτές και ο κύκλος τους δεν ήταν περισσότερο από 35 ημέρες.

Για τις ανακρίβειες του καθορισμού της Η.Κ, όταν η σύλληψη δεν είναι επακριβώς γνωστή, ευθύνονται οι σημαντικές ατομικές διαφορές μεταξύ Τ.Φ.Ε.Ρ. και σύλληψης (7-25 ημέρες), η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων, οι μη αναγνωρισμένες πρώιμες αυτόματες αποβολές, οι μη σταθεροί κύκλοι, οι αιμορραγίες στην αρχή της κύησης και τα σφάλματα αναφοράς των μητέρων, που συνήθως είναι πιο συχνά στις γυναίκες χαμηλότερου κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου [8-12].

Ο ορισμός του WHO δεν είναι εφαρμόσιμος στο 10% περίπου των κυήσεων, εάν η Τ.Φ.Ε.Ρ. δεν είναι γνωστή ή είναι αβέβαιη. Σε αυτές πρέπει να εκτιμηθεί η Η.Κ από επιπλέον παραμέτρους, όπως τη θετικοποίηση του τεστ της κύησης, τις μετρήσεις του ύψους του πυθμένα της μήτρας, την αρχική ανεύρεση εμβρυϊκών καρδιακών παλμών και τους υπερήχους. Μετά τη γέννηση, οι μετρήσεις της Η.Κ γίνονται με βάση τη φυσική και νευρολογική ωριμότητα του νεογνού (Dubowitz, Ballard, new Ballard). Προγενέστερες μελέτες συσχετίζουν καλά τη νεογνική ωριμότητα με την Η.Κ, ενώ μεταγενέστερες δείχνουν ότι οι εκτιμήσεις αυτές υπερεκτιμούν την Η.Κ στα πρόωρα κατά 2-4 εβδομάδες και την υποεκτιμούν στα υπέρωριμα, αν και η νέα μορφή εκτίμησης του N. Ballard score

αναφέρεται σαν πιο ακριβής δείκτης. Εν τούτοις όμως ακόμη υπερεκτιμά τα πολύ μικρά πρόωρα κατά 1–2 εβδομάδες [13-18].

Αξίζει να ληφθεί υπόψη ότι η νευρολογική εκτίμηση ενός νεογνού άρρωστου και διασωληνωμένου είναι δύσκολη και αναξιόπιστη, ενώ χρησιμοποιώντας μόνο τα φυσικά χαρακτηριστικά οδηγούμαστε σε μεγαλύτερες ανακρίβειες. Ο βαθμός της ωριμότητας για δεδομένη Η.Κ και Β.Γ ποικίλλει κατά άτομο και φυλή και επιβραδύνεται ή επιταχύνεται από παθολογικές καταστάσεις. Η επιτάχυνση της εμβρυϊκής ωριμότητας συνήθως μειώνει την περιγεννητική θνησιμότητα και νοσηρότητα, ενώ η καθυστέρηση έχει μεγαλύτερους κινδύνους επιπλοκών (π.χ. νεογνά διαβητικών μητέρων). Επομένως, η μετά τη γέννηση εκτίμηση είναι λιγότερο ακριβής ιδιαίτερα όταν πρόκειται για νεογνά βαριά άρρωστα, πολύ πρόωρα, υπερώριμα, με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (IUGR), νεογνά πολυδύμων κύσεων ή νεογνά διαβητικών μητέρων [14,15,18].

Οι παθολογοανατόμοι για να εκτιμήσουν την Η.Κ εμβρύων και νεογνών, συνεχίζουν να χρησιμοποιούν ανθρωπομετρικές μετρήσεις, βασισμένες στις μετρήσεις μήκους σώματος, περιμέτρου κεφαλής, μήκους πέλματος και βάρους γέννησης. Είναι απλούστερες και πιο αντικειμενικές από τις άλλες μετά τη γέννηση μεθόδους, αλλά επιπλέον και πιο ακριβείς για τα νεογνά κάτω των 28 εβδομάδων [18].

Κατά τα τελευταία 15–20 χρόνια η μέτρηση της Η.Κ με υπερήχους, (μέτρηση της αμφιβρεγματικής διαμέτρου [BPD] μέχρι το 2ο τρίμηνο, όχι μετά την 20ή εβδομάδα), έχει σε πολλά κέντρα γίνει ο αποδεκτός τρόπος εκτίμησης της εμβρυϊκής ηλικίας και αποτελεί τη «χρυσή μέθοδο», ενώ σε άλλα χρησιμοποιείται ως εναλλακτική λύση όταν η ημερομηνία της Τ.Φ.Ε.Ρ. δεν είναι αξιόπιστη.

Σε αναπτυσσόμενες χώρες όπου τα μηχανήματα υπερήχων δεν υπάρχουν, η μέθοδος εκτίμησης της Η.Κ με την Τ.Φ.Ε.Ρ. είναι ακόμη ο μόνος τρόπος εκτίμησης της Η.Κ

Η φιλοσοφία της χρήσης των υπερήχων με βάση την αμφιβρεγματική διάμετρο (BPD) στηρίζεται στην υπόθεση ότι σ' αυτό το πρώιμο διάστημα της κύησης όλα τα κεφάλια των εμβρύων ή άλλα εμβρυϊκά ή μητρικά χαρακτηριστικά έχουν την ίδια ανάπτυξη.

Η υπόθεση αυτή δεν είναι πλήρως σωστή καθώς υπάρχουν ποικίλες μεταβολές της BPD με δοθείσες βιολογικές μεταβολές. Η μέθοδος όμως επαναπροσδιορισμού της Η.Κ στο μέσον του 2ου τριμήνου δημιουργεί ένα περιορισμό της βιολογικής ποικιλίας. Η μέτρηση του κεφαλοουραίου μήκους του εμβρύου με υπερήχους, πριν τη 12η εβδομάδα της κύησης, εκτιμά την Η.Κ με ακρίβεια 4–7 ημερών. Μετά τη 12η εβδομάδα, αυξάνουν οι ατομικές διαφορές της ανάπτυξης στα διάφορα χαρακτηριστικά (π.χ. αμφιβρεγματική διάμετρος, μήκος μηριαίου, διάμετρος θώρακα), που χρησιμοποιούνται στον υπολογισμό και έτσι μειώνεται η ακρίβεια τους. Επιπλέον, πέραν των 18-20 εβδομάδων η χρήση της

εμβρυϊκής ανάπτυξης προς καθορισμό της Η.Κ επηρεάζεται από παθολογικές καταστάσεις που οδηγούν είτε στην ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (IUGR), είτε σε μεγάλου μεγέθους έμβρυα (LGA) [19].

Από κλινική άποψη η εκτίμηση της πιθανής ημερομηνίας τοκετού (Π.Η.Τ.) βασισμένης στους υπερήχους, συγκρινόμενη με εκείνη της Τ.Φ.Ε.Ρ, έχει δείξει να μετατίθεται η Π.Η.Τ. προς μετέπειτα ημερομηνία. Η παρατήρηση αυτή σημαίνει ότι η ημέρα 283η σύμφωνα με την Τ.Φ.Ε.Ρ. θα είναι η 280η με τους υπερήχους. Έτσι όλη η καμπύλη του πληθυσμού θα μετατεθεί προς τα δεξιά, με αποτέλεσμα ο αριθμός των προώρων να φαίνεται αυξημένος [20].

Υπάρχει συμφωνία των δύο μεθόδων για τοκετούς μεταξύ 37 και 40 εβδομάδων. Αν και τα υπερηχογραφικά ευρήματα εκτίμησης της Η.Κ δεν είναι ελεύθερα λαθών, η συστηματική διαφορά μεταξύ υπερήχων και Τ.Φ.Ε.Ρ. μπορεί να επηρεάσει την αξιοπιστία των δεδομένων, λόγω διαφορετικών κριτηρίων διαχρονικά [11,21,22,23].

Αν και μπορεί να υπάρξει διαφωνία εάν η ωριμότητα είναι πιο σημαντικός δείκτης του πρόωρου από τη χρονολογική ηλικία, δεν υπάρχει ομοφωνία στη χρήση της νεογνικής ωριμότητας για τους πιστοποιούμενους πρόωρους τοκετούς. Το Β.Γ σε αντίθεση είναι εύκολο να μετρηθεί και προσφέρεται σε όλους τους τοκετούς. Η χρήση του χαμηλού Β.Γ σαν δείκτη προωρότητας βοηθάει στο διαχωρισμό μεταξύ λιποβαρών και κανονικού βάρους προώρων. Διαφορές φυλετικές, εθνικές, φύλου και βάρους κατά τη γέννηση έχουν αναγνωρισθεί από μακρού. Το Β.Γ αυξανόμενης της Η.Κ διαφέρει στις απλές κινήσεις, στα δίδυμα και τρίδυμα και αυξάνεται η διαφορά μετά την 28η εβδομάδα [21-23].

Είναι σημαντικό να καθορίσουμε την Η.Κ και την ωριμότητα ενός νεογνού. Στην πλειονότητα των προώρων που παρουσιάζουν επιπλοκές, η αντιμετώπισή τους είναι συμπτωματική, ανεξάρτητα από την Η.Κ. Τα ενδομητρίως καθυστερημένα νεογνά θα πρέπει να αναγνωρίζονται κατά τη γέννηση και να παρακολουθούνται κατάλληλα. Στην τρέχουσα φροντίδα υγείας ο καθορισμός της ωριμότητας ή της Η.Κ έχει σημασία πρωτίστως για τα νεογνά που είναι στα όρια του υψηλού κινδύνου, π.χ. νεογνά στα χαμηλότερα όρια βιωσιμότητας και στα ανώτερα όρια προωρότητας και υπερωριμότητας.

1.3.Διεθνείς Συγκρίσεις

Το χαμηλότερο όριο προωρότητας (22 συμπληρωμένες εβδομάδες ή Β.Γ 500 γρ.), εάν δεν υπάρχει η Τ.Φ.Ε.Ρ μπορεί να διαφέρει όταν συγκρίνονται διαφορετικοί πληθυσμοί. Αυτό συμβαίνει κυρίως γιατί τα θνησιγενή μετριοούνται με τα ζωντανά ως μέρος των προώρων. Διαφορετικές πολιτικές εγγραφής έχουν χωριστές καταγραφές θνησιγενών και διαφορετικούς κανόνες για αναφορά όνιμων αποβολών ή πολύ πρόωρων νεογνών. Αυτό

είναι εμφανές στις Σκανδιναβικές χώρες όπου οι πολιτικές εγγραφής είναι 16 εβδ. στη Νορβηγία, 28 εβδ. στη Δανία και Σουηδία και 24 εβδ. στην Ισλανδία. Υπάρχει επομένως προέχουσα εγγραφή των θνησιγενών στη Νορβηγία και λιγότερο στην Ισλανδία, Δανία και Σουηδία [2].

Οι διεθνείς συγκρίσεις των πρόωρων τοκετών είναι ακόμη περισσότερο προβληματικές λόγω των διαφορών στην πληρότητα καταγραφής των τοκετών, στους ποικίλους ορισμούς των πρόωρων τοκετών και στην πλημμελή επιβεβαίωση της ηλικίας κύησης.

Στις Σκανδιναβικές χώρες όπου εκτιμάται η ηλικία κύησης με βάση την Τ.Φ.Ε.Ρ., έχει βρεθεί ότι κατά τα τελευταία 25–30 χρόνια έχει πράγματι επέλθει μικρή μεταβολή στη συχνότητα του πρόωρου τοκετού. Στη Σουηδία φαίνεται να υπάρχει μικρή αύξηση της προωρότητας από 5,5% το 1973 σε 6,1% το 1981[24]. Στη Φινλανδία η συχνότητα των πρόωρων στις απλές κήσεις το 1966 ήταν 9,1% ενώ το 1985-86 ήταν 4,8% [25].

Στη Νορβηγία όπου καταγράφονται όλα τα κύηματα από τη 16η εβδομάδα της κύησης, ζωντανά και νεκρά, έχει επέλθει μικρή μεταβολή στους πρόωρους τοκετούς. Η ηλικία κύησης βασισμένη στην Τ.Φ.Ε.Ρ. δείχνει ότι η αναλογία των πρόωρων ελάχιστα έχει μεταβληθεί τα τελευταία 25–30 χρόνια, κυμαίνόμενη περί το 5-6%. Παρουσιάζουν μικρή μόνο αύξηση τα πρόωρα κάτω των 34 εβδομάδων. Μια πιθανή εξήγηση για το γεγονός αυτό είναι η περισσότερο ενεργή παρέμβαση των μαιευτήρων και η αυξημένη επιβίωση των μικρών νεογνών λόγω βελτίωσης της περιγεννητικής και νεογνικής φροντίδας [26].

Στην Αγγλία και την Ουαλία υπήρξε μικρή μείωση των πρόωρων από 5,4% το 1958 στο 5,1% το 1970 ενώ η συχνότητα των γεννήσεων με Β.Γ 2500 γρ. ή λιγότερο, δεν άλλαξε μεταξύ 1979 και 1983. Το 1996 τα νεογνά κάτω των 2500 γρ. ήταν 7,28%, ή 0,49% κάτω των 1000 γρ., 1,22% κάτω των 1500 γρ., 1,45% κάτω των <2000 γρ. και 4,61% κάτω των 2500 γρ.[31,184].

Στη Σκωτία η συχνότητα από 9,3% το 1951-55 υποχώρησε στο 6,8% το 1976-'80 [2].

Οι εθνικές μελέτες στη Γαλλία δείχνουν ότι η συχνότητα του πρόωρου τοκετού μειώθηκε από 8,2% το 1972, στο 6,8% το 1976 και 5,6% το 1981 παράλληλα με μείωση των νεογνών με Β.Γ κάτω των 1500 γρ. από 0,8% το 1972 στο 0,4% το 1981. Μια πιο πρόσφατη μελέτη σε περιοχή της Γαλλίας εκτιμά τη συχνότητα των πρόωρων σε 4,8% για το 1988-89 συγκρινόμενο με 6,8% της ίδιας περιοχής το 1981 και το 5,9% όλων των τοκετών τα τελευταία 30 χρόνια [32,191].

Είναι εντυπωσιακό πόσο μικρές τοποχρονικές διαφορές υπάρχουν ακόμα και όταν δε λαμβάνονται υπόψη οι διαφορές στον ορισμό του πρόωρου τοκετού.

Σύμφωνα με τα εθνικά στατιστικά δεδομένα των ΗΠΑ η αναλογία των πρόωρων μειώθηκε ελαφρώς από 9,2% το 1970 σε 8,9% το 1975-1980, αλλά μετά αυξήθηκε σε

9,7% το 1985 και σε 10,2% το 1988. Παρόμοιες μεταβολές υπάρχουν και για τις γεννήσεις κάτω των 32 εβδομάδων, που αποτελούν το 1,9% των ζώντων γεννήσεων. Το 1996 η συχνότητα των χαμηλού βάρους γέννησης ήταν 7,4% και είναι υψηλότερη από εκείνη του 1998 (6,9%) [27,28].

Η συχνότητα των πρόωρων τοκετών είναι υψηλότερη στις ΗΠΑ από πολλές άλλες βιομηχανικές χώρες και την τοποθετεί στην 25η θέση στον κόσμο. Περισσότερα από 250.000 χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά γεννιούνται ετησίως στις ΗΠΑ, αποτελώντας το 7% περίπου όλων των ζώντων γεννήσεων. Από αυτά περίπου 50.000 ετησίως είναι πολύ χαμηλού βάρους γέννησης αποτελώντας το 1,5% όλων των γεννήσεων [12,29,30].

Η συχνότητα των χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών έχει παραμείνει σχετικά σταθερή τα τελευταία 40 χρόνια. Η προσεκτική παρατήρηση όμως του ποσοστού των χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών, δείχνει μια μικρή αλλά σταθερή αύξηση του αριθμού τους από το 1984. Η αύξηση οφείλεται στην ακριβέστερη και πληρέστερη καταγραφή της ηλικίας κύησης από το 1980 και μετά, στην πιο δυναμική αντιμετώπιση των μαιευτήρων και στην αυξημένη επίπτωση των πολυδύμων κύσεων, ενώ παροδικές μειώσεις στη νεογνική θνησιμότητα έχουν αυξήσει το συνολικό πληθυσμό των βιολογικά ευαίσθητων νεογνών, [12,28-30].

Στον Καναδά, η συχνότητα των πρόωρων έχει αυξηθεί από το 6,3% των γεννηθέντων ζώντων νεογνών το 1981-1983, στο 6,8% το 1992-1994, με σχετική αύξηση 9%. Η αύξηση των πρόωρων από απλές κύσεις ήταν 5%, οι πολύδυμες κύσεις αυξήθηκαν από 1,9% στο 2,1% και η συχνότητα των πρόωρων από πολύδυμες κύσεις αυξήθηκε κατά 25%. Συνεπώς η αύξηση των πρόωρων στον Καναδά οφείλεται κυρίως στην αύξηση της συχνότητας των πολυδύμων κύσεων, στις μαιευτικές παρεμβάσεις και στη χρήση των υπερήχων για την εκτίμηση της ηλικίας κύησης [33].

Το 1983 στην Ελλάδα η προωρότητα ήταν 7% συνολικά, ενώ το 6% ήταν νεογνά με Β.Γ κάτω των 2500 γρ. Το 1998 η προωρότητα ήταν 10% και τα νεογνά κάτω των 2500 γρ. ήταν 7,5% [34].

Στις αναπτυσσόμενες χώρες πολλά στοιχεία σχετικά με την ηλικία κύησης δεν είναι εν πολλοίς διαθέσιμα λόγω του υψηλού ποσοστού γεννήσεων στο σπίτι και της μη γνωστής Τ.Φ.Ε.Ρ, έτσι είναι δύσκολο να εκτιμηθεί το ποσοστό των πρόωρων [35]. Ο υψηλός ρυθμός νεογνών χαμηλού βάρους γέννησης (IUGR) στις αναπτυσσόμενες χώρες οφείλεται κυρίως σε ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, ενώ για τις ανεπτυγμένες χώρες ο πρόωρος τοκετός είναι σημαντικός παράγων. Οι Villar και Belizan (1982) υπολόγισαν ότι υπάρχει εξαπλάσια διαφορά στη συχνότητα της ενδομήτριας

καθυστέρησης της ανάπτυξης μεταξύ ανεπτυγμένων και αναπτυσσομένων χωρών αλλά μόνο δύο φορές διαφορά στη συχνότητα προώρων χαμηλού βάρους γέννησης.

2. ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ

2.1. Για τη Μητέρα

Βιολογικά, σε πολλές περιπτώσεις οι έγκυες είναι πρόθυμες να διακινδυνεύσουν για το έμβρυό τους, αλλά κάποιες φορές εξαιτίας των προβλημάτων κατά την εγκυμοσύνη, έρχονται σε δύσκολη θέση ή σε <σύγκρουση> με το κύημα.

Η σύγκρουση αυτή αρχίζει με την εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου όπου τα εμβρυϊκά κύτταρα (τροφοβλάστη) προσβάλλουν το ενδομήτριο και ανακατασκευάζουν τις σπειροειδείς αρτηρίες. Η διαδικασία αυτή επιτρέπει στο νεογνό άμεση πρόσβαση στο αρτηριακό αίμα της μητέρας του. Δεν υπάρχει μητρικός μηχανισμός που να μπορεί να περιορίσει αυτή την εμβρυϊκή διεργασία επειδή τα ίδια αγγεία αιματώνουν και το μητρικό ιστό. Από την άλλη, από τη στιγμή της εμφύτευσης ως το τέλος της κύησης, ο πλακούντας είναι ελεύθερος να απελευθερώνει ορμόνες και άλλες ουσίες απευθείας στην κυκλοφορία της μητέρας, με σκοπό να επηρεάζει το μητρικό μεταβολισμό προς όφελος του εμβρύου. Η προσαρμογή όλων των μητρικών συστημάτων είναι απαραίτητη για να διατηρηθεί η κύηση. Αν η μητέρα σταθεί ανίκανη να απαντήσει επαρκώς στα εμβρυϊκά ορμονικά ερεθίσματα θα οδηγήσει σε εμφάνιση ανωμαλιών, που θα επηρεάσει και τους δύο μητέρα και έμβρυο, όπως στο διαβήτη της κύησης, στην τοξαιμία και στην προεκλαμψία. Αργότερα στην κύηση όταν η βιωσιμότητα του εμβρύου είναι δυνατή, το έμβρυο αρχίζει να είναι βιολογικά πιο μεγάλης αξίας. Η μητέρα για προγεννητικό έλεγχο μπορεί να κάνει αμνιοκέντηση, λήψη εμβρυϊκού αίματος και ενδομήτρια μετάγγιση (Rh-ισοανοποίηση, αναιμία, ύδρωπας), καθώς και επεμβάσεις λόγω υδρονέφρωσης, συγγενούς υδροκεφάλου, υδροθώρακα κλπ. του νεογνού [36].

Σε περίπτωση που απαιτούνται τοκολυτικά φάρμακα η μητέρα εκτίθεται σε κινδύνους επιπλοκών, όπως πνευμονικό οίδημα, υπόταση, υπεργλυκαιμία, πόνο στο στήθος κλπ. Η χορήγηση διγοξίνης στην εμβρυϊκή αρρυθμία έχει αυξημένο κίνδυνο τοξικών συμπτωμάτων στη μητέρα [37,38].

Η κλινικής κατάστασης ή η νοσηλεία της μητέρας ενδείκνυται σε περιπτώσεις όπως, επαπειλούμενου πρόωρου τοκετού, υπέρτασης, προεκλαμψίας και ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης. Η μητέρα περιορίζεται στις απόλυτα αναγκαίες δραστηριότητες και δεν μπορεί να συνεχίζει τις κανονικά σχεδιασμένες όπως σπουδές, δουλειά, άσκηση. Ανέχεται όλους τους περιορισμούς και τα βάρη προκειμένου να προστατεύσει τη βιωσιμότητα του νεογνού της. Ο κίνδυνος για την υγεία της μπορεί να

είναι μεγάλος σε περιπτώσεις προεκλαμψίας ή χοριοαμνιονιτίτιδας. Πρόκληση τοκετού για να διαφυλαχθεί η υγεία της μητέρας μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την επιβίωση του νεογνού [489,490,491,492].

Η καισαρική τομή είναι απαραίτητη για να επιτευχθούν τα ιδεώδη αποτελέσματα της μοντέρνας μαιευτικής γυναικολογίας στην οποία θα έχουμε υγιή νεογνά και υγιείς μητέρες. Επείγουσα καισαρική τομή ενδείκνυται όταν υπάρχει εμβρυϊκή δυσπραγία που μπορεί να έχει σοβαρή επίπτωση στο νεογνό (νοσηρότητα και θνησιμότητα). Οι χειρουργικοί κίνδυνοι για τη μητέρα αν και ελάχιστοι, περιλαμβάνουν τη χειρουργική θνησιμότητα, εισρόφηση, αιμορραγία, υπόταση, πνευμονοθώρακα, πνευμονικό οίδημα, λοίμωξη και μετεγχειρητικά, κήλη και θρομβοεμβολικές επιπλοκές. Οι επιπλοκές αυτές είναι ελαφρά υψηλότερες στις παχύσαρκες γυναίκες.

Η λήψη τοξικών ουσιών από σημαντικό ποσοστό γυναικών κατά την κύηση (κάπνισμα, οινόπνευμα, ναρκωτικά), δημιουργεί βλάβη στο έμβρυο [36].

Η γέννηση πρόωρου νεογνού κάτω των 32 εβδ. μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού [39,40]. Η χρησιμοποίηση επίσης χημειοθεραπευτικών φαρμάκων λόγω καρκίνου ανακαλυφθέντος κατά την κύηση θέτει σε κίνδυνο την υγεία του εμβρύου. Για το λόγο αυτό μετά τον τοκετό αρχίζει αμέσως η χημειοθεραπεία ή σε σπάνιες περιπτώσεις γίνεται διακοπή της εγκυμοσύνης. Η περίοδος της οργανογένεσης κατά το 1ο τρίμηνο ιδίως στις 5-10 πρώτες εβδομάδες είναι το πιο κριτικό σημείο για το έμβρυο όταν εκτίθεται σε τερατογενείς παράγοντες. Επίσης απαιτείται προσοχή στην ακτινοβολία, στις χειρουργικές επεμβάσεις, στον έλεγχο του διαβήτη καθώς επίσης και τις μεταγώσεις αίματος. Γονείς με παιδιά με λευχαιμία ή με μεσογειακή αναιμία μπορούν να αρχίσουν μία κύηση με στόχο να συμβάλλουν με το αίμα από τον ομφάλιο λώρο στη θεραπεία του άρρωστου παιδιού [41].

Όλες αυτές οι παρεμβάσεις και θεραπείες δεν προσφέρουν ιατρικό όφελος στη μητέρα, αλλά μόνο κίνδυνο. Η συγκατάθεση και η συνεργασία της κατά τη διαδικασία των παρεμβάσεων είναι απαραίτητη, αφού της έχουν αναλυθεί λεπτομερώς από το γιατρό ποιά είναι τα οφέλη και οι κίνδυνοι για το έμβρυο και γι' αυτήν.

2.2. Για το Νεογνό

Η σημασία της συνεχούς παρακολούθησης των προώρων αρχίζει να γίνεται εμφανής στα τέλη της δεκαετίας του 1940, όταν παρατηρείται επιδημία τύφλωσης -κυρίως στις ΗΠΑ- μετά τη χορήγηση οξυγόνου για τη θεραπεία των πρόωρων νεογνών. Με τα ευρήματα αυτά περιορίστηκε η χρήση του οξυγόνου σε συγκέντρωση κάτω του 40%. Η επίπτωση της τύφλωσης μειώθηκε αισθητά. Η χρήση όμως του οξυγόνου αποδείχθηκε ότι έχει

καταστροφικά αποτελέσματα στον εγκέφαλο και στην επιβίωση. Στις αρχές του 1950 έγινε αντιληπτό ότι η προωρότητα ήταν η πρώτη αιτία περιγεννητικής θνησιμότητας και ότι δεν υπήρχαν επαρκή στοιχεία για τους επιβιώσαντες. Με αλληπάλληλες μελέτες επισημάνθηκε η βελτίωση της επιβίωσης αλλά και τα παθολογικά αποτελέσματα της προωρότητας που επιβεβαίωναν τις νοητικές δυσλειτουργίες των προώρων [42]. Σημαντικές καινοτομίες μετά τις αλληπάλληλες ενθαρρυντικές αναφορές περί της επιβίωσης των προώρων, εισήχθησαν στις δεκαετίες του '60 και '70 με την εισαγωγή του μηχανικού αερισμού, της πρώιμης σίτισης με γλυκόζη, τη διόρθωση της οξεοβασικής ισορροπίας, τη μείωση των επιπέδων χολερυθρίνης και τη συνεχή καρδιοαναπνευστική παρακολούθηση, ενώ ένας νέος κλάδος επιστημόνων ασχολούμενος αποκλειστικά με την εντατική θεραπεία των νεογνών αναπτυσσόταν. Οι νέες μονάδες εντατικής νοσηλείας πετυχαίνουν αύξηση του ποσοστού επιβίωσης και μείωση της νοσηρότητας, ενώ δημιουργείται η ανάγκη για την εισαγωγή νέων τεχνικών, θεραπειών και οδηγιών, καθώς και κλινικών ερευνών [43,44].

Ως βλάβη ορίζεται η εγκεφαλική παράλυση οιασδήποτε τύπου ή βαρύτητας, διανοητική καθυστέρηση, τύφλωση ή νευροαισθητηριακή κώφωση. Ως σημαντική βλάβη ή μεγάλη ανικανότητα, θεωρείται η σοβαρή λειτουργική απώλεια σε τέτοια έκταση που επηρεάζει τη φυσιολογική ζωή. Νοητική καθυστέρηση ορίζεται η καθορισμένη νοημοσύνη ή το αναπτυξιακό πηλίκο που είναι λιγότερο από δύο σταθερές αποκλίσεις κάτω του μέσου όρου της διορθωμένης ηλικίας. Υπάρχει συχνά σε συνδυασμό με ένα ή περισσότερα μεγάλα σοβαρά προβλήματα, κυρίως την εγκεφαλική παράλυση. Πράγματι η βαρεία διανοητική καθυστέρηση και η εγκεφαλική παράλυση αποτελούν τους περιγεννητικούς νεογνικούς παράγοντες κινδύνου [45].

Όλα αυτά δείχνουν, ότι η πλειονότητα των επιζώντων προώρων και των πολύ μικρού Β.Γ νεογνών δεν είναι καθυστερημένα, σύμφωνα με τους ορισμούς του WHO, αν και το ποσοστό των καθυστερημένων είναι υψηλότερο από εκείνο του γενικού πληθυσμού. Τα «υγιή» επιβιώντα πρόωρα αν και μη καθυστερημένα παρουσιάζουν προβλήματα καθώς μεγαλώνουν.

Περιγεννητική θνησιμότητα ορίζεται ο αριθμός των όψιμων εμβρυϊκών θανάτων (εμβρυϊκοί θάνατοι 28 εβδομάδων και μεταγενέστερα) σύν τους πρώιμους νεογνικούς θανάτους (0-6 ημέρες ζωής) ανά 1000 γεννήσεις. Επειδή δεν υπάρχει διεθνής ορισμός για τους εμβρυϊκούς θανάτους, διεθνείς συγκρίσεις της περιγεννητικής θνησιμότητας είναι δύσκολο να γίνουν. Η πλειονότητα των εμβρυϊκών θανάτων είναι αποτέλεσμα χρόνιας ασφυξίας (60-70%), συγγενών ανωμαλιών (20-25%), επιπλοκών της κύησης όπως: αποκόλλησης πλακούντα, σακχαρώδη διαβήτη, ενδομήτριας λοίμωξης (5-10%) και

αγνώστου αιτιολογίας (5-10%). Αν και η συχνότητα των συγγενών ανωμαλιών έχει παραμείνει σχετικά σταθερή τα τελευταία χρόνια, καλύτερη αντιμετώπιση της κύησης οδήγησε σε σημαντική μείωση την περιγεννητική θνησιμότητα από 9,1 σε 2,5/1000 γεννημένα νεογνά από το 1990 ως το 1996.

Βρεφική θνησιμότητα ορίζεται ο αριθμός των θανάτων που συμβαίνουν τον 1ο χρόνο ζωής ανά 1000 ζωντανές γεννήσεις. Διακρίνεται στη νεογνική θνησιμότητα (N.M.R.), (θάνατοι μέχρι την 27η ημέρα ζωής), και τη μετανεογνική ή όψιμη βρεφική θνησιμότητα (θάνατοι μεταξύ 28 ημερών και 1 έτους) [5,7].

Η βρεφική θνησιμότητα έχει μειωθεί δραστικά από το 1970. Αρχικά η μεγαλύτερη μείωση υπήρξε στη νεογνική θνησιμότητα, αλλά τα 10 τελευταία χρόνια οι πρόοδοι έχουν συμπεριλάβει στη μείωση και τη μετανεογνική θνησιμότητα. Μεταξύ 1988 και 1995 η βρεφική θνησιμότητα βελτιώθηκε σημαντικά (από 9,9 σε 7,6/1000 ζώσες γεννήσεις) με βελτίωση και στη νεογνική θνησιμότητα. Η πτώση αυτή συμπίπτει με την έναρξη χορήγησης του επιφανειοδραστικού παράγοντα για τη θεραπεία του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας και πιθανώς οφείλεται στη νέα θεραπευτική προσέγγιση [46,47].

Η νεογνική θνησιμότητα ισούται με τον αριθμό των θανάτων που συμβαίνουν εντός των πρώτων 28 ημερών μετά τον τοκετό ανά 1000 ζώσες γεννήσεις. Αν και η βρεφική θνησιμότητα αντανακλά την υγεία γενικώς της κοινωνίας, η νεογνική θνησιμότητα θεωρείται το αποτέλεσμα παραγόντων που σχετίζονται με την κύηση και τον τοκετό. Η χωριστή θεώρηση πρώιμων και όψιμων νεογνικών θανάτων μπορεί επιπλέον να δια φωτίσει τα προβλήματα. Η νεογνική θνησιμότητα αποτελεί το 67% περίπου όλων των βρεφικών θανάτων. Οι μισοί από όλους τους νεογνικούς θανάτους οφείλονται σε 4 κύριες αιτίες: 1) χαμηλό βάρος γέννησης, 2) οξεία περιγεννητική ασφυξία, 3) συγγενείς ανωμαλίες και 4) περιγεννητικές λοιμώξεις. Μεταξύ 1988 και 1996 η νεογνική και η μετανεογνική θνησιμότητα μειώθηκαν κατά 30% περίπου και πιστεύεται ότι η μεγάλη βελτίωση σχετίζεται με μείωση των οξέων περιγεννητικών καταστάσεων, καθώς και με αιτίες σχετιζόμενες με τους όψιμους νεογνικούς θανάτους.

Υπάρχει μια ομάδα νεογνών που γεννιέται μετά από πολύ σύντομη κύηση 22-25 εβδομάδων ή B.Γ κάτω των 500-800 γρ. Η συχνότητα των νεογνών αυτών είναι περί το 0,3% και η επιβίωσή τους κυμαίνεται ανάλογα με την ηλικία κύησης και το κέντρο και φθάνει το 60%. Τα αγόρια έχουν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης από ότι τα κορίτσια, ενώ όσα κορίτσια και μικρού βάρους γέννησης νεογνά είχαν πάρει προγεννητικά κορτιζόνη, είχαν το πλεονέκτημα της επιβίωσης χωρίς προβλήματα. Η επίπτωση της βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας ήταν 50% στις 36 εβδομάδες. Οι

πολύδυμες κήσεις είχαν επίσης χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης και υψηλότερη επίπτωση βλαβών από τις απλές κήσεις. Ο θάνατος και οι επιπλοκές οφείλονται γενικά στην ανεπάρκεια των υπερβολικά ανώριμων οργανικών συστημάτων για να στηρίζουν την εξωμήτρια ζωή. Η επιβίωση των οριακά δυναμένων να ζήσουν νεογνών δεν είναι το μόνο πρόβλημα που πρέπει να θεωρείται στα νεογνά αυτά αλλά η ποιότητα ζωής των επιζώντων [6,12,48-52].

Αν και ο βαθμός ωρίμανσης καθορίζει την επιβίωση και την έκβαση, αναφέρουμε την έκβαση σύμφωνα με την ηλικία κύησης ή το Β.Γ, ένεκα της έλλειψης καλών δεικτών μέτρησης της ωριμότητας στην κάθε ηλικία. Με ποσοστό επιβίωσης περί το 95% για πρόωρα που ζυγίζουν 1200-2500 γρ. και 60% για εκείνα μεταξύ 500 και 750 γρ., η επίπτωση και το μέγεθος των νευρολογικών προβλημάτων που σχετίζονται με τη θεραπεία των πρόωρων και βαρειά άρρωστων νεογνών απέκτησαν μεγάλο ενδιαφέρον. Αν και οι ανωμαλίες ποικίλουν με την Η.Κ, τα δημογραφικά των πληθυσμών και τη διάρκεια της παρακολούθησης, τα συχνότερα επακόλουθα είναι εκείνα που παρουσιάζονται στα παιδιά με Β.Γ <425 γρ. Η φροντίδα των μεγαλύτερων πρόωρων νεογνών στα ανώτερα όρια της προωρότητας (π.χ.33-36 εβδ., 2000-2600 γρ. Β.Γ) γενικά θεωρείται ότι είναι ρουτίνα. Η θνησιμότητα και η νοσηρότητα τους γενικά θεωρούνται πολύ μικρές. Προσεκτική όμως παρατήρηση της ειδικής θνησιμότητας και νοσηρότητας ανά ηλικία κύησης αποκαλύπτει ότι είναι μεγαλύτερη από την αναμενόμενη στα νεογνά που γεννιούνται στις 33-36 εβδ. Πιθανώς αυτά τα πρόωρα δεν έχουν προσεκτική παρακολούθηση, πρόληψη και πρώιμη θεραπεία των επιπλοκών που τα πολύ πρόωρα λαμβάνουν και στερούνται εντατικής νοσηλείας ενώ είναι σε κίνδυνο [53,54].

Η ηλικία κύησης παρά το βάρος γέννησης ήταν ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης για θάνατο, ενώ η παράταση της κύησης για λίγες μόνο ημέρες είχε σαν αποτέλεσμα τη μείωση της θνησιμότητας. Η θνησιμότητα είναι μεγαλύτερη σε μη πανεπιστημιακά νοσοκομεία επιπέδου 1 και 2 από τις νεογνικές μονάδες εντατικής θεραπείας σε νοσοκομεία επιπέδου 3. Στα χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά κάτω των 2500 γρ. αναλογεί το 63% της βρεφικής θνησιμότητας, έχουν 40πλάσιο κίνδυνο θανάτου τον 1ο μήνα ζωής και 3πλάσιο κίνδυνο για μακροχρόνιες βλάβες. Βάσει των δεδομένων αυτών η προφύλαξη των πρόωρων και χαμηλού βάρους νεογνών αποτελεί μία από τις σημαντικότερες προτεραιότητες των κρατών [46,55].

2.2.α.Νευροαναπτυξιακή έκβαση

Παρά την σημαντική βελτίωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας των πρόωρων νεογνών, μετά τη βελτίωση της φροντίδας τους στις Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας

(MEN), μόνιμα νευροαναπτυξιακά προβλήματα παρουσιάζονται σε πολλά επιβιώσαντα [56,57].

Οι μεγάλες νευροαισθητηριακές βλάβες που συνδέονται με προωρότητα είναι: η εγκεφαλική παράλυση, κυρίως η σπαστική διπληγία, η νοητική καθυστέρηση [πχ. νοητικό πηλίκο (I.Q.) κάτω των δύο σταθερών αποκλίσεων (SD) κάτω του μέσου], η νευροαισθητηριακή κώφωση και οι βλάβες της όρασης [58]. Οι μεγάλες αναπτυξιακές ανικανότητες μπορεί να συμβούν ταυτόχρονα στο ίδιο παιδί και μπορεί να επιπλακούν με προοδευτικό υδροκέφαλο ή σπασμούς. Εμφανίζονται έως την ηλικία των 2 ετών και ποικίλουν σε βαρύτητα. Παιδιά με μία ή περισσότερες τέτοιες βλάβες συνήθως απαιτούν ειδικά προγράμματα στο σχολείο και ιδιαίτερη μεταχείριση σε όλη την παιδική ηλικία. Οι καταστάσεις είναι πιο συχνές 2-5 φορές στα μικρού ως προς τα κανονικού βάρους γέννησης παιδιά. Σαν ομάδα, η συχνότητα των βλαβών αυξάνει μειούμενου του Β.Γ και της ηλικίας κύησης, ενώ τα προβλήματα είναι περισσότερα στα αγόρια παρά στα κορίτσια. [59]. Η επίπτωση των μεγάλων προβλημάτων είναι σημαντικά μικρότερη από την αρχικά προβλεπόμενη στην έναρξη της περιόδου των νεογνικών μονάδων και πολύ περισσότερο στους προβληματικούς επιζήσαντες που προστίθενται στον πληθυσμό [60]. Έχουν αναφερθεί αυξήσεις στην επίπτωση και την επικράτηση των μεγάλων βλαβών μεταξύ των πιο μικρών και πλέον αρρώστων επιζήσαντων. Αναφέρεται μια σταθερά μεγάλη νοσηρότητα στα νεογνά με Β.Γ<800 γρ., των οποίων η επιβίωση έχει αυξηθεί σημαντικά κατά την περίοδο αυτή [61]. Η ενθαρρυντική διαπίστωση ότι η επίπτωση των σοβαρών νευροαναπτυξιακών ελλειμμάτων παραμένει σταθερή, ενώ η επιβίωση συνεχίζει να αυξάνεται, έχει επανειλημμένα επιβεβαιωθεί ακόμη και για τα υπερβολικά μικρού βάρους νεογνά με Β.Γ<750γρ. [62,63]

Η εγκεφαλική παράλυση είναι διαφόρων τύπων και βαρύτητας και παραμένει η επικρατέστερη σοβαρή αναπτυξιακή βλάβη που εμφανίζεται στα πρόωρα παιδιά. Η επίπτωση στα πολύ χαμηλού βάρους γέννησης ποικίλλει από 6-10% και κατά προσέγγιση το 40% όλων των παιδιών με εγκεφαλική παράλυση γεννήθηκαν πρόωρα [64]. Οι τύποι εγκεφαλικής παράλυσης που μπορεί να παρουσιαστούν στα παιδιά που εξέρχονται από τις μονάδες (MEN) είναι η σπαστική (πυραμιδική) και η αθετωσική (εξωπυραμιδική), τα σύνδρομα δε της σπαστικής εγκεφαλικής παράλυσης είναι η διπληγία, η ημιπληγία και η τετραπληγία που εκφράζονται ως νευρομυϊκές ανωμαλίες και είναι πιο συχνές στα χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά. Η σπαστική διπληγία, στην οποία τα πόδια είναι πιο επηρεασμένα από τα χέρια, είναι στενά συνδεδεμένη με την προωρότητα (πχ. τουλάχιστον τα 2/3 όλων των παιδιών με αυτή την ανωμαλία γεννιούνται πριν τις 37 εβδομάδες κύησης) και για περισσότερο από έναν αιώνα είχε αναφερθεί ως η νόσος της

προωρότητας. Οι περισσότερες περιπτώσεις αυξημένων βλαβών παρουσιάζονται σε νεογνά που γεννιούνται μετά από κύηση 28-34 εβδομάδων. Παρά τη μακρά εντύπωση της σχέσης σπαστικής διπληγίας και προωρότητας, οι ακριβείς αιτιολογικοί παράγοντες που εμπλέκονται συχνά δυσκολεύουν την ακριβή συσχέτιση κυρίως προοπτικά. Ούτε η βαρύτητα της περιγεννητικής και νεογνικής νόσου ούτε η παρουσία ή η βαρύτητα της εγκεφαλικής αιμορραγίας, μπορούν αξιόπιστα να προβλέψουν την σπαστική διπληγία. Δεδομένα που προέρχονται από μελέτες που συσχετίζουν ευρήματα υπερηχογραφικά, νευροπαθολογικά και κλινικές πληροφορίες, οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η σπαστική διπληγία είναι η κλινική έκφραση της περικολιακής λευκομαλακίας και των ποικιλιών της. Πρόωρα νεογνά που γεννιούνται από μητέρες με πρόωρο ρήξη μεμβρανών (PROM) ή και χοριοαμνιονίτιδα φαίνεται να έχουν αυξημένο κίνδυνο [52,65-70,494,495]. Συνολικά τα αίτια της σπαστικής διπληγίας είναι συχνά πολυπαραγοντικά και όλα τα χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά χρειάζονται στενή νευροκινητική παρακολούθηση κατά τα 2 πρώτα έτη της ζωής τους, ανεξάρτητα από την πορεία τους, κατά τη νοσηλεία τους. Η εμφάνιση της πιο βαρείας βλάβης, της σπαστικής τετραπληγίας, στην οποία όλα τα άκρα επηρεάζονται εξίσου, μπορεί συχνά να προβλεφθεί καλύτερα στα παιδιά που είχαν διάφορα σοβαρά συμβάματα όπως: ασφυξία, μεγάλη αμφοτερόπλευρη ενδοκοιλιακή αιμορραγία με διάταση των κοιλιών, παρατεταμένους νεογνικούς σπασμούς και λοίμωξη του Κ.Ν.Σ. Ως επί το πλείστον, τα πρόωρα παιδιά με σπαστική διπληγία έχουν σχεδόν μεσαίες νοητικές ικανότητες, ενώ παιδιά με σπαστική τετραπληγία είναι πιο πιθανό να έχουν σοβαρές γνωστικές βλάβες. Προϋπάρχουσα νόσος της μητέρας, άρρεν φύλο, συγγενείς ανωμαλίες, χαμηλό Apgar score, σπασμοί, περικολιακή αιμορραγία, υπερχολερυθριναιμία και παροδική υποθυροξιναιμία ήταν συνδεδεμένα με αυξημένο κίνδυνο νοητικής καθυστέρησης [71,72].

Η πορεία στη νεογνική μονάδα και η θεραπεία σχετίζονται με τη σχολική πορεία μόνο σε εκείνα τα παιδιά με σημαντικά αισθητηριακά προβλήματα (τύφλωση, κώφωση) ή κινητικά προβλήματα (πχ. εγκεφαλική παράλυση). Βαρείες ανικανότητες (κατηγοριοποίηση σωματικών βλαβών, αισθητηριακές βλάβες, εμφανής διανοητική καθυστέρηση, εκπαιδεύσιμη νοητική καθυστέρηση) είναι στενά συνδεδεμένες με περιγεννητικά γεγονότα και αριθμούς στο 9% του δείγματος μόνον, ενώ το 17% εμπίπτει στις κατηγορίες των συγκινησιακών προβλημάτων, ειδικών μαθησιακών και διαταραχών της ομιλίας και του λόγου. Η μακροχρόνια έκβαση των παιδιών αυτών ήταν άμεσα σχετιζόμενη με κοινωνικοδημογραφικούς δείκτες παρά με το περιγεννητικό ιστορικό, καταδεικνύοντας την επίδραση τους μετά τη γέννηση κοινωνικών παραγόντων στη μακροχρόνια έκβαση των νεογνών που επιβιώνουν στις νεογνικές μονάδες [73,74].

Φαίνεται να υπάρχει κάποια αύξηση στην επικράτηση των βαρειά διανοητικά καθυστερημένων παιδιών μετά την αύξηση της επιβίωσης στα πολύ μικρού βάρους γέννησης νεογνά. Η διανοητική καθυστέρηση συμβαίνει στο 4-5% των πολύ μικρού βάρους γέννησης νεογνών ως τη σχολική ηλικία. Μεμονωμένη διανοητική καθυστέρηση χωρίς εγκεφαλική παράλυση αναφέρεται ως επακόλουθο σοβαρής βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας κυρίως σε περιπτώσεις παρατεταμένης διάρκειας μηχανικού αερισμού και χορήγησης οξυγόνου [75,76]. Επιπλέον η ανάπτυξη της ομιλίας, τα προβλήματα συμπεριφοράς και η χρήση των υπηρεσιών υγείας σχετίζονταν με το βαθμό της εκπαίδευσης των γονιών [77,78].

2.2.β. Βλάβη της ακοής.

Τα πρόωρα νεογνά που επιβιώνουν στις νεογνικές μονάδες, έχουν αυξημένο κίνδυνο απώλειας της ακοής τύπου αγωγιμότητας και αισθητηριακού [51,79]. Ο κίνδυνος αισθητηριακής βλάβης ικανής να απαιτεί ειδική βοήθεια, ειδική εκπαίδευση και μη φωνητική επικοινωνιακή τακτική (60-100 dB) συνήθως απαιτείται στο 2-3% των πολύ μικρού βάρους γέννησης νεογνών ενώ για άλλους στο 5-9% [80]. Έκθεση σε ωτοτοξικά φάρμακα, λοιμώξεις, υποξία, ισχαιμία και υπερχολερυθριναιμία είναι μεταξύ των επιδρώντων και αθροιστικών παραγόντων που συμβάλλουν στην αισθητηριακή βλάβη. Η διάρκεια και η έκταση της υπερχολερυθριναιμίας στα πολύ μικρού βάρους γέννησης νεογνά έχει μελετηθεί εκτεταμένα. Επίπεδα χολερυθρίνης $> 14\text{mg/dl}$ συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο κώφωσης στα πολύ μικρού βάρους γέννησης νεογνά αλλά όχι στα υγιή πρόωρα με Β.Γ > 1500 γρ. Άλλοι έχουν τονίσει τη δυνητική ωτοτοξικότητα της υπερχολερυθριναιμίας με υποξία, οξέωση και παρατεταμένη χορήγηση πολλαπλών ωτοτοξικών φαρμάκων (αμινογλυκοσίδες και φουροσεμίδη). Οι παράγοντες αυτοί και τα πρόσθετα αποτελέσματα της παρατεταμένης νόσου αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου στον πληθυσμό αυτόν [81]. Υπάρχει διάχυτη η εντύπωση ότι παιδιά ανεξαρτήτως βάρους που παρουσιάζουν επίμονη πνευμονική υπέρταση αποτελούν μία ιδιαίτερη ομάδα υψηλού κινδύνου για αισθητηριακή κώφωση με επικράτηση 20-40%. Σε μερικές περιπτώσεις η απώλεια είναι προοδευτική τα 3 πρώτα χρόνια της ζωής. Επίσης τα παιδιά με παρατεταμένη υποξία, σοβαρή οξεία και χρόνια πνευμονική νόσο και πολλές εργαστηριακές διερευνήσεις είναι υψηλού κινδύνου, λόγω ενοχοποίησης του θορύβου από τις θερμοκοιτίδες. Πολλοί από τους παράγοντες κινδύνου είναι οι ίδιοι με της εγκεφαλικής παράλυσης και αυτές οι δύο βλάβες συνήθως συμβαίνουν συχνά στο ίδιο παιδί.

Ήπια προς μέτρια (25-59 db) αισθητηριακή κώφωση ικανή να καθυστερήσει την ανάπτυξη της ομιλίας αλλά συμβατή με τη φωνητική επικοινωνία συμβαίνει με αυξημένη συχνότητα 6-8% στα μικρού βάρους γέννησης νεογνά. Μη διαγνωσθείσες μονόπλευρες αισθητικές απώλειες της ακοής, με αντίθετες εξελίξεις γλώσσας και μάθησης, μπορεί να εμφανιστούν στα μεγαλύτερα παιδιά. Η χρόνια μέση ωτίτιδα με συλλογή στο μέσον ούς έχει υψηλή επίπτωση, προκαλεί απώλεια ακοής μεγαλύτερη από 25 dB και συμβαίνει στα μικρού βάρους γέννησης νεογνά [82]. Ακοολογικές μέθοδοι διερεύνησης βασισμένες στα προκλητά ακουστικά δυναμικά, προσφέρουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα στον έλεγχο της κώφωσης των νεογνών.

2.2.γ.Βλάβες της όρασης

Η μεγαλύτερη αιτία απώλειας όρασης στα μικρού βάρους γέννησης νεογνά είναι η οπισθοφακική ινοπλασία, τώρα αποκαλούμενη αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας. Με την ελεγχόμενη χορήγηση οξυγόνου τα τελευταία 15 χρόνια η αμφιβληστροειδοπάθεια έγινε σπάνια, παρά την αύξηση της επιβίωσης των πρόωρων νεογνών. Με τον όρο αναγνωρίζεται ότι η κύρια αιτία της βλάβης είναι η προωρότητα. Είναι νόσος των μικρού βάρους γέννησης νεογνών. Πρακτικά ούτε αποκόλληση πλακούντα ούτε μικρές ουλές στον αμφιβληστροειδή περιγράφονται στα μεγαλύτερα πρόωρα νεογνά. Στα μικρού βάρους γέννησης νεογνά η συχνότητα της αμφιβληστροειδοπάθειας είναι στα πρώιμα στάδια 20-25%, υφιέμενη σε πιο προχωρημένο στάδιο σε 5-10%, ενώ με ουλές και μεγάλες οπτικές βλάβες που παρουσιάζουν τύφλωση και απαιτούν ειδική εκπαιδευτική βοήθεια σε 2-4%. Η κατανομή των οπτικά νοσούντων παιδιών είναι εις βάρος των παιδιών με $B.G < 1000$ γρ. Στα παιδιά αυτά η υφιέμενη αμφιβληστροειδοπάθεια συμβαίνει στο 40-50% των επιζώντων, η ουλοτική στο 10-25% και η με μεγάλες διαταραχές της όρασης στο 5-10% [79,83,84].

Η ανώμαλη αγγείωση του αμφιβληστροειδή είναι το κορυφαίο χαρακτηριστικό της βλάβης. Ο εμβρυϊκός αμφιβληστροειδής που αναπτύσσεται έξω από τη μήτρα είναι ευαίσθητος σε πολλούς παράγοντες που διαταράσσουν τη φυσιολογική ανάπτυξή του. Τέτοιοι παράγοντες είναι η υπεροξία, η υποξία, οι μεταβολές στο $PaCO_2$, το pH, η κατανάλωση οξυγόνου από τον αμφιβληστροειδή, η έκθεση στο φως και άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την αιμάτωση του και μπορούν να παίξουν βλαπτικό ρόλο. Ο τύπος της αμφιβληστροειδοπάθειας μπορεί να είναι ανωριμότητα (πάντα)+οξυγόνο (συχνά)+άλλοι παράγοντες (ποικιλία) = αμφιβληστροειδοπάθεια. Τα μικρότερα και πιο άρρωστα νεογνά με τις πιο πολλές επιπλοκές, έχουν τις περισσότερες πιθανότητες για

αμφιβληστροειδοπάθεια. Ακόμη και τα νεογνά με αμφιβληστροειδοπάθεια σε ύφεση έχουν αυξημένους κινδύνους για αβλωπία και στραβισμό. Η μυωπία των προώρων ακόμα και χωρίς αμφιβληστροειδοπάθεια συμβαίνει στο 1/3 των επιβιούντων πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών. Ο στραβισμός μπορεί να αποτελεί ένα μεμονωμένο πρόβλημα ή μπορεί να είναι ένα γενικευμένο νευροκινητικό πρόβλημα όπως η εγκεφαλική παράλυση. Οπτικές και ακουστικές βλάβες μπορεί να συνυπάρχουν και η προωρότητα είναι η γενεσιουργός αιτία. Ο έλεγχος των οφθαλμών και της οπτικής οξύτητας πρέπει να αποτελούν μέρος της παρακολούθησης κυρίως στα προσχολικά χρόνια [84-86].

2.2.δ. Προοδευτικός Υδροκέφαλος

Η συχνότητά του κυμαίνεται στο 20-40% των πολύ μικρού βάρους γέννησης νεογνών. Πολλές αναφορές έχουν απογοητευτικά υψηλές τιμές μεθαιμορραγικού υδροκεφάλου, ενώ πιο πρόσφατες δείχνουν ενθαρρυντικά στοιχεία χαμηλής συχνότητας 2-4% προοδευτικού υδροκεφάλου που απαιτούν κοιλιοπεριτοναϊκή παροχέτευση [88,89].

Στο υπερηχογράφημα έχουν εμφάνιση εγκεφαλικής αιμορραγίας συχνά ενδοκοιλιακής με διάταση των κοιλιών [87]. Συνεχής παρακολούθηση με υπερηχογράφημα ή αξονική τομογραφία εγκεφάλου δείχνει ότι οι πιο πολλές περιπτώσεις κοιλιακής διάτασης είτε λύνονται αυτόματα ή σταματούν. Η αναγκαιότητα παρέμβασης (επανειλημμένες παρακεντήσεις, διουρητικά), παραμένει ασαφής. Η ανάγκη για κοιλιοπεριτοναϊκή παροχέτευση προκύπτει συνήθως μεταξύ 2ης και 8ης εβδομάδας της ζωής. Αν και οι πρώτοι μήνες της ζωής στα πρόωρα νεογνά είναι ο χρόνος που εμφανίζεται ο υδροκέφαλος, τον ίδιο χρόνο επίσης πολλά πρόωρα εμφανίζουν ταχεία ανάπτυξη του εγκεφάλου. Έτσι η αύξηση της περιμέτρου της κεφαλής σε σχέση με το βάρος και το μήκος σώματος είναι συνήθως ένα φυσιολογικό παρά παθολογικό σημείο.

2.2.ε. Μικρές βλάβες

Αν και οι μεγάλες και σοβαρές βλάβες είναι εύκολο να αναγνωριστούν, ένα ευρύ φάσμα εκδηλώσεων γνωστικών, συμπεριφοράς, άλλων μικρότερων νευροαναπτυξιακών και νευρολογικών επακόλουθων εμφανίζονται στα μικρού βάρους γέννησης πρόωρα νεογνά. Οι οντότητες αυτές γίνονται εμφανείς αυξανόμενης της ηλικίας κυρίως κατά τα πρώτα 6 έτη της ζωής. Οι ήπιες αυτές διαταραχές αναπτυξιακές και συμπεριφοράς προκαλούν μικρή δυσλειτουργία στο σχολείο και επηρεάζουν τη φυσιολογική ακαδημαϊκή και κοινωνική πρόοδο. Συνολικά τα προβλήματα αυτά συχνά αναφέρονται υπό τον όρο «νέα

νοσηρότητα» της προωρότητας δηλώνοντας την πιο ήπια φύση τους και την πιο συχνή εμφάνισή τους με την πάροδο των χρόνων [58,60].

Ειδικοί τύποι αναπτυξιακών διαταραχών που έχουν περιγραφεί σε μικρού βάρους γέννησης νεογνά, περιλαμβάνουν γνωστικές διαταραχές (χαμηλότερο I.Q.), διαταραχές λόγου και ομιλίας, επίμονες νευροκινητικές ανωμαλίες περιλαμβάνοντας δυσκολίες ισορροπίας και συνέργειας και προβλήματα αντίληψης. Η επίπτωση των μικρών αυτών επακόλουθων αυξάνει μειούμενου του βάρους γέννησης και της ηλικίας κύησης και είναι μεγαλύτερη στα αγόρια. Η συχνότητα κυμαίνεται στα πολύ μικρού βάρους γέννησης νεογνά από 15-25%. Πρόσφατες μελέτες για τα πάρα πολύ μικρού βάρους γέννησης νεογνά ξεπερνούν το 50% [90,91]. Τα νεογνά με παρατεταμένη νοσηλεία και πολλές επιπλοκές, έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κάποιου τύπου αναπτυξιακής δυσλειτουργίας. Έτσι τα μικρότερα και πιο άρρωστα νεογνά, κυρίως τα πάρα πολύ μικρού βάρους γέννησης που επέζησαν από το 1990 και ύστερα, είναι τα πιο ευαίσθητα στην εμφάνιση αυτών των προβλημάτων. Σε όλες τις μελέτες έκβασης νεογνών υπάρχει το σταθερό εύρημα ότι τα πρόωρα είναι λιγότερο συγκρίσιμα και λιγότερο ανθεκτικά από τα τελειόμηνα [60]. Το 15-20% των σοβαρών βλαβών σχετίζεται με το 35-45% των πολύ μικρού βάρους γέννησης νεογνών που επιβιώνουν και παρουσιάζουν προβλήματα αναπτυξιακά και συμπεριφοράς [79,90].

2.2.στ. Διαταραχές αντίληψης και γνώσης

Σταθερά έχουν παρατηρηθεί ελλείμματα στα τέστ νοημοσύνης στα μικρού βάρους γέννησης νεογνά, συγκρινόμενα με τα τελειόμηνα. Επιπλέον, οι διαφορές αυτές στις γνωστικές εξελίξεις γίνονται εμφανείς τα πρώτα χρόνια της ζωής και κατόπιν επιμένουν και αυξάνονται κατά τη διάρκεια της προσχολικής και πρώτης σχολικής ηλικίας ακόμη και αν ο μόνος ισχυρός δείκτης του δείκτη νοημοσύνης (I.Q.)—η κοινωνικοοικονομική κατάσταση—ελεγχθεί επαρκώς. Με άλλα λόγια σημαντικά ελλείμματα στη γνωστική και τη λειτουργία της αντίληψης συμβαίνουν συχνά ακόμη και στη μέση προς ανώτερη κοινωνική τάξη παιδιών που γεννήθηκαν πρόωρα κυρίως, συγκρινόμενα με τα αντίστοιχα τελειόμηνα [92].

Γνωστικές αναπτυξιακές διαφορές μεταξύ προώρων και τελειομήνων έχουν αναφερθεί στα βρέφη από νωρίς. Έχει δείχθει ότι στα μικρού βάρους γέννησης νεογνά τα γνωστικά ελλείμματα δείκτη νοημοσύνης (I.Q.) αυξάνονται με μείωση του βάρους γέννησης στα 4 πρώτα χρόνια της ζωής [93-96]. Τα παιδιά με I.Q. < 80 στα 4 χρόνια ζωής ήταν: 29% με B.Γ < 2041 γρ., 13% με B.Γ 2041-2494 γρ. και 4% με B.Γ > 2494 γρ. Οι γνωστικές ικανότητες των πάρα πολύ μικρού βάρους γέννησης προσχολικών παιδιών έχουν τύχει

πρόσφατα ιδιαίτερης προσοχής. Σε σύγκριση με τελειόμηνια και μικρού βάρους γέννησης νεογνά στην ηλικία των 4 ετών, βρέθηκε ότι και οι δύο ομάδες έχουν 2,5 φορές περισσότερες πιθανότητες να έχουν άριστη ανάπτυξη [93]. Έχει βρεθεί ότι το μεγαλύτερο έλλειμμα στην πλήρη κλίμακα του I.Q. το έχουν παιδιά που γεννήθηκαν με Β.Γ < 1500 γρ., ενδιάμεσο έλλειμμα τα παιδιά που γεννήθηκαν με Β.Γ 1501-2000 γρ. και τα λιγότερο εμφανή ελλείμματα εκείνα που γεννήθηκαν με Β.Γ 2001-2500 γρ.

2.2.ζ. Ανάπτυξη γλώσσας

Η αντίληψη (ακουστική, οπτική, αντίληψη γραφής) και η έκφραση της γλώσσας είναι διαταραχές που παρουσιάζονται στην ηλικία των 2 χρόνων σε παιδιά υψηλού κινδύνου, κυρίως πρόωρα σε σχέση με τα υγιή τελειόμηνια [56,57,97].

Τονίζεται ότι η καθυστέρηση αυτή δεν οφείλεται στην κοινωνική θέση που είναι σημαντικός παράγοντας που καθορίζει την εξέλιξη της γλώσσας. Το βάρος γέννησης και η ηλικία κύησης σχετίζονται αρνητικά με την ανάπτυξη της γλώσσας σε όλες τις ηλικίες. Οι επιπλοκές της περιγεννητικής περιόδου σχετίζονται με την έκφραση της γλώσσας στην ηλικία των 5 ετών. Με βάση μεγάλη ποικιλία μετρήσεων, μειωμένη ανάπτυξη της γλώσσας έχει αναφερθεί στη σύλληψη, αντίληψη και στις παραμέτρους έκφρασης όπως το λεξιλόγιο, την ανεύρεση λέξεων και σε ικανότητες όπως την ποιότητα της ομιλίας, δηλαδή την άρθρωση και τη ροή, ακόμη και σε μεγαλύτερες ηλικίες [98].

2.2.η. Κινητική εξέλιξη

Πολυάριθμες μελέτες έχουν πιστοποιήσει ότι η νευροκινητική ανάπτυξη των χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων ετών της ζωής είναι διαφορετική, πιο καθυστερημένη και γενικά πιο προβληματική από εκείνη των υγιών τελειομήνων [56,57].

Τα αναπτυξιακά αποτελέσματα των προώρων της κλίμακας Bayley είναι σταθερά και σημαντικά κάτω εκείνων των τελειομήνων βρεφών στους 12 μήνες διορθωμένης ηλικίας, αλλά τα κινητικά αποτελέσματα είναι συνήθως 10-15 βαθμούς (πρακτικά μία σταθερή απόκλιση) κάτω των προώρων νοητικών αποτελεσμάτων της ηλικίας τους. Το γεγονός αυτό της παροδικής νευροκινητικής καθυστέρησης στα πρώτα χρόνια της ζωής, περιγράφηκε ως παροδική δυστονία των μικρού βάρους γέννησης νεογνών. Η επικράτηση της δυστονίας αυτής ποικίλλει αντίστροφα με το βάρος γέννησης καθώς και με τις περιγεννητικές και νεογνικές επιπλοκές. Η παροδική δυστονία περιλαμβάνει τέτοια νευρολογικά ευρήματα όπως αυξημένο ή μειωμένο μυϊκό τόνο, μειωμένες εκούσιες κινήσεις, διαταραχές των αρχέγονων αντανακλαστικών, καθυστέρηση των φυσιολογικών

αυτόματων βρεφικών αντιδράσεων και ασύμμετρη νευροκινητική εξέλιξη. Λόγω της ομοιότητας των νευροκινητικών σημείων με εκείνα της εγκεφαλικής παράλυσης δεν είναι εκπληκτικό ότι αξιόπιστη διάγνωση της εγκεφαλικής παράλυσης είναι πολύ δύσκολο να γίνει στα πρόωρα νεογνά κατά την πρώιμη ηλικία. Η Amiel-Tison (1976) αναφέρει ότι κατά τους 8-10 μήνες διορθωμένης ηλικίας τα πιο πολλά μικρού βάρους γέννησης νεογνά με παροδική δυστονία βαθμιαία έχουν φυσιολογική εξέλιξη, ενώ τα λίγα εκείνα που έχουν μόνιμη εγκεφαλική παράλυση συνεχίζουν να εξελίσσονται παθολογικά [99]. Έτσι τα νεογνά ηλικίας 12 μηνών διακρίνονται σε τρεις διαγνωστικές και προγνωστικές κατηγορίες: εκείνα που ήταν πάντα φυσιολογικά νευρολογικά όλο τον χρόνο 25-30%, εκείνα που έδειξαν παροδική δυστονία με επακόλουθο φυσιολογική εξέλιξη 65-70%, και εκείνα με εγκεφαλική παράλυση 5-10%. Μεταγενέστερες μελέτες στην ηλικία των 2 ετών δείχνουν ότι τα βρέφη που είχαν παροδική δυστονία είναι πιθανόν να έχουν προβλήματα γλωσσικά, μαθησιακά και συμπεριφοράς (ελάσσων εγκεφαλική δυσλειτουργία), στην όψιμη παιδική ηλικία σε σχέση με εκείνα που δεν είχαν ποτέ τέτοιες ανωμαλίες [100,101]. Έχουν επίσης ανευρεθεί σημαντικές διαφορές στην κινητική ανάπτυξη των προώρων κατά την προσχολική ηλικία σε σχέση με τα τελειόμνηνα [50,102].

2.2.θ. Ανάπτυξη Νευροσυμπεριφοράς

Καθώς τα επιβιώντα πρόωρα εκτιμώνται πιο κριτικά σε μεγαλύτερες ηλικίες, μια ποικιλία από δυναμικές δυσλειτουργίες συμπεριφοράς κατά τη βρεφική και παιδική ηλικία είναι προφανής. Παρά τις συγκρίσεις πολλές φορές προώρων χωρίς επιπλοκές, στη πορεία τους δείχνουν να είναι λιγότερο άριστα από τα υγιή τελειόμνηνα βρέφη.

Τα πρόωρα είναι σημαντικά χαμηλότερα στον αισθητικό προσανατολισμό, τη ρύθμιση της συμπεριφοράς και τη ρύθμιση του αυτόνομου συστήματος, επίσης απορυθμίζονται και κλαίνει περισσότερο, είναι λιγότερο ήσυχα και αλλάζουν τη συμπεριφορά τους πιο συχνά. Σύνολο μελετών χρησιμοποιώντας ηλεκτροφυσιολογικές τεχνικές δείχνει καθυστερημένη ωρίμανση στα φλοιώδη και στελεχιαία ακουστικά προκλητά δυναμικά, μειωμένο χρόνο μεταβλητότητας της καρδιάς και του πνευμονογαστρικού. Επίσης υπάρχει μεταβολή στη διάθεση, την κοινωνική επικοινωνία και ανοχή και στη συγκινησιακή έκφραση και επηρεασμό. Τα υψηλού κινδύνου νεογνά γελούν, παρακολουθούν και απαντούν λιγότερο και έχουν λιγότερα αστεία και δραστηριότητα από τα φυσιολογικά βρέφη, καθώς και μειωμένο ενδιαφέρον για παιχνίδια, ευχαρίστηση και είναι πιο ευερέθιστα [103,104].

2.2.1. Σχολική πορεία

Αν και ο απόλυτος αριθμός των παιδιών που επιβιώνουν στις νεογνικές μονάδες με μεγάλα αισθητηριακά και κινητικά προβλήματα είναι μικρός, οι ανάγκες τους για ειδική εκπαίδευση μπορεί να προκαλέσει σημαντικές μεταβολές στο εκπαιδευτικό σύστημα.

Οι μελέτες που έχουν γίνει στα μικρού βάρους γέννησης νεογνά σχετικά με τη σχολική τους πορεία, όσον αφορά μαθησιακά και προβλήματα συμπεριφοράς, δείχνουν ότι τα παιδιά αυτά έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης δυσλειτουργίας κάποιου βαθμού και άνω του 73% είναι στην κύρια εκπαίδευση. Επίσης μικρή εγκεφαλική δυσλειτουργία φαίνεται να είναι η μόνη επικρατούσα διαταραχή στο 20% του πληθυσμού αυτού [56,57,58,105,107]. Στα υπερβολικά μικρού βάρους γέννησης νεογνά αν και είναι μικρός ο αριθμός τους ακόμη, η αποτυχία τους σε ακαδημαϊκό και κοινωνικό επίπεδο είναι μεγάλη. Είναι σημαντικά υψηλότερο το ποσοστό της δυσλειτουργίας αυτής στα αγόρια ως προς τα κορίτσια, ενώ συμπεριφορά όπως υπερδραστηριότητα, μεταβολές της διάθεσης, συμπτώματα νευροψυχιατρικά (ευερεθιστότητα, θλίψη, φόβοι κλπ.) επιμένουν ή αυξάνονται. Οι παρατηρήσεις αυτές ισχύουν και για τα παιδιά ηλικίας 8-15 ετών, στους τομείς έκφρασης της γλώσσας, ακαδημαϊκής επιτυχίας, κοινωνικής καταξίωσης και συγκινησιακής ωριμότητας, προβλήματα που δεν μπορούν να αποδοθούν στο κοινωνικό επίπεδο ή στην ποιότητα γονεϊκής συμπεριφοράς [98,106,108].

Όσο μειώνεται το βάρος γέννησης, ο βαθμός ανεπάρκειας, η φοίτηση σε ειδικά σχολεία και η διάκριση σε νοητικές βλάβες αυξάνουν ακόμη και αν το οικογενειακό περιβάλλον είναι άριστο [109]. Το I.Q σε πολλά μικρού βάρους γέννησης παιδιά είναι πάνω από 85, ενώ τα υπερβολικά μικρού βάρους γέννησης έχουν ακόμη χαμηλότερο. Τα υπερβολικά μικρού βάρους γέννησης παιδιά έχουν μειωμένη προσοχή, μειωμένες γλωσσικές ικανότητες, κοινωνική συμπεριφορά και μειωμένη αθλητική δραστηριότητα σε σχέση με όλες τις άλλες ομάδες βάρους γέννησης. Η συμπεριφορά στη τάξη των υπερβολικά χαμηλού βάρους γέννησης παιδιών χαρακτηρίζεται από τους δασκάλους πολύ περιορισμένη, αν και ήταν παιδιά χωρίς βαθμό αποτυχίας. Επιπλέον, η μακροχρόνια έκβαση μπορεί να βελτιωθεί ακόμη και με την πρώιμη διερεύνηση που έχει στόχο την εκπαιδευτική υποστήριξη και τονίζεται η δυσκολία αξιολόγησης των παιδιών πριν την ηλικία αυτή [110].

2.2.1α. Συνέπειες στα μικρού βάρους γέννησης (IUGR) νεογνά

Νεογνά με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (IUGR) θεωρούνται εκείνα που η ανάπτυξή τους υπολείπεται κατά δύο σταθερές αποκλίσεις κάτω του μέσου ΒΓ ή κάτω της

3ης εκατοστιαίας θέσης ή κατ' άλλους κάτω της 10ης εκατοστιαίας θέσης. Η διάγνωση των μικρού βάρους γέννησης για την ηλικία κύησης νεογνών, είναι χρήσιμη στον προσδιορισμό του πληθυσμού υψηλού κινδύνου, λόγω της αναγκαίας παρακολούθησης, ενώ αιτιολογικά είναι ετερογενής.

Σημαντικό στοιχείο των νεογνών με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, είναι η διαφορά στην έκβαση σε σχέση με την περίοδο που άρχισε η καθυστέρηση. Πρώιμη δράση της αιτίας στο 2ο 3μηνο της κύησης ως την 26η εβδομάδα θα έχει ως αποτέλεσμα ένα συμμετρικά μικρό νεογνό ενώ επιβράδυνση μετά την 26η εβδομάδα στο 3ο τρίμηνο θα προκαλέσει ένα δυσανάλογα μικρό νεογνό με σχετικά μεγάλο κεφάλι.

Ενδομήτρια καθυστέρηση, συγγενείς ανωμαλίες, θνησιμότητα, υψηλός κίνδυνος περιγεννητικών-νεογνικών επιπλοκών και μακροχρόνια έκβαση, αντανακλούν όχι μόνο τη φύση της βλάβης αλλά και το χρόνο επίδρασης. Είναι ανάγκη να διαχωριστούν τα πρώιμα από τα όψιμα μικρού βάρους γέννησης για την ηλικία κύησης νεογνά. Τα πρώιμα συνήθως παρουσιάζουν συγγενείς ανωμαλίες και αναστολή αύξησης της κεφαλής που σχετίζεται με καθυστέρηση στη νευρολογική εξέλιξη, ενώ τα όψιμα έχουν ιστορικό πλακουντιακής ανεπάρκειας ή χρόνιας νόσου της μητέρας και συνήθως ανακάμπτουν μετά τον τοκετό [12,111].

Νεογνά με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης από μητροπλακουντιακή ανεπάρκεια είναι συνήθως δυσανάλογα στην ανάπτυξη και πιο ώριμα από το αναμενόμενο για την ηλικία τους. Πριν ακόμη επηρεαστεί η ανάπτυξη του εμβρύου, η ωριμότητά του επιταχύνεται στα έμβρυα υπερτασικών μητέρων και σε πολύδυμες κύσεις μετά την 32η εβδομάδα. Η σχετική ανάπτυξη του εγκεφάλου και η επιτάχυνση της ωρίμανσης πιθανώς σημαίνουν μια αντιρροπιστική απάντηση στη περιορισμένη διατροφή του εμβρύου, μια προσπάθεια να διατηρήσει εφόδια και να προετοιμαστεί για γρηγορότερη εξωμήτρια ζωή, ενώ η υψηλότερη επίπτωση νευροαναπτυξιακών ανωμαλιών στα νεογνά αυτά αποδεικνύει ότι ο αντιρροπιστικός αυτός μηχανισμός δεν είναι πάντα αποτελεσματικός.

Η μακροχρόνια εξέλιξη από την άποψη μικρών και μεγάλων βλαβών και της σχολικής επίδοσης είναι σημαντικά χειρότερη για τα πρώιμα μικρού βάρους γέννησης νεογνά σε σχέση με τα όψιμα [112].

Σημαντική διαφορά υπάρχει μεταξύ πρόωρων και τελειόμηνων μικρού βάρους γέννησης νεογνών ως προς τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα, υπερτερούντων των προώρων. Η θνησιμότητα στα πρόωρα < 32 εβδ. με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης είναι υψηλότερη, ενώ η νοητική εξέλιξη, οι διαταραχές του λόγου και οι ανάγκες για ειδική εκπαίδευση είναι μεγαλύτερες απ'ό,τι στα κανονικού βάρους. Το 15% των προώρων μικρού βάρους για την ηλικία κύησης, στα δύο χρόνια έχει εγκεφαλική παράλυση,

διπλάσια εκείνης των κανονικού βάρους γέννησης, παθολογική νοημοσύνη-ελάχιστα έχουν τον μέσο όρο γνωστικής ικανότητας-και η πλειονότητα είχε οριακή εξυπνάδα, ιδίως παιδιά γονέων χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου. Το μήκος σώματος υπολείπεται στους 3 μήνες ζωής στο 81% των μικρού βάρους γέννησης, ενώ το 28% είχε μικρή ανάπτυξη στα 5 πρώτα χρόνια ζωής [12,111,113].

Υπάρχει αυξανόμενη τάση συσχέτισης του μικρού Β.Γ με την υγεία στη μετέπειτα ζωή και ιδιαίτερα με χρόνια εκφυλιστικά νοσήματα, όπως υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, υπερλιπιδαιμία και καρδιαγγειακά νοσήματα που αποτελούν τις κύριες αιτίες θανάτου στη μέση και μετέπειτα ζωή. Το μεγάλο ΒΣ σχετίζεται με καρκίνο του προστάτη και πιθανώς καρκίνο του μαστού [143].

2.3 Οικονομική επίπτωση

Η ανάγκη περίθαλψης των άρρωστων νεογνών έχει αυξηθεί τεράστια τα τελευταία 30 χρόνια. Από την αρχική χρήση των θερμοκοιτίδων, την χορήγηση οξυγόνου και διαλυμάτων γλυκόζης για τα σχεδόν τελειόμηνια νεογνά, τώρα η μονάδα εντατικής θεραπείας (MEN) προσφέρει πολλές δυνατότητες που συμβάλλουν στην επιβίωση των νεογνών που πριν δεν ήταν βιώσιμα (συγγενείς ανωμαλίες, πρόωρα, ασφυκτικά).

Είναι γνωστό ότι δε θα ωφεληθούν όλα τα νεογνά εξ ίσου από την παροχή νοσηλείας στις MEN. Σημαντικό στοιχείο είναι ο χρόνος νοσηλείας των επιζώντων νεογνών. Μια μέση νοσηλεία 127 ημερών για ένα επιβιών νεογνό χαμηλού βάρους γέννησης και 148 ημερών για ένα υγιές επιβιών, είναι χρόνοι νοσηλείας μεγαλύτεροι από εκείνους των μεγαλύτερων παιδιών, με αποτέλεσμα την πλήρωση των νεογνικών θέσεων. Τα μεγαλύτερα και πιο ώριμα νεογνά μπορεί να υστερούν σε φροντίδα ως προς τα πρόωρα, λόγω πληρότητας των μονάδων και μεταφοράς τους σε άλλο χώρο νοσηλείας. Υπάρχει αύξηση των κλινών στις νεογνικές μονάδες από 3/1000 ζώσες γεννήσεις το 1983, σε 4,3/1000 ζώσες γεννήσεις το 1991 (αύξηση 43%) [114].

Παρά τις σημαντικές τεχνολογικές εξελίξεις τις τελευταίες δεκαετίες που οδήγησαν στη σημαντική αύξηση της επιβίωσης των μικρού βάρους γέννησης νεογνών, παράλληλα αυξήθηκε σημαντικά και το κόστος νοσηλείας. Τα νεογνά που γεννιούνται πρόωρα απαιτούν σημαντικά υψηλότερο ιατρικό και οικονομικό κόστος από τα φυσιολογικά τελειόμηνια. Εκτιμάται λοιπόν ότι το 35% του κόστους όλων των υπηρεσιών υγείας δαπανάται για τα βρέφη και το 10% για τα παιδιά. Για το πρώτο έτος ζωής η πλειονότητα των ιατρικών εξόδων οφείλεται στην αρχική νοσηλεία, λόγω της νοσηλείας σε μονάδα εντατικής θεραπείας, η οποία αποτελεί έναν από τους πλέον δαπανηρούς τύπους νοσηλείας [115-119].

Τα υπερβολικά μικρού βάρους γέννησης νεογνά είναι 50 φορές πιο ακριβά στην αρχική τους νοσηλεία και 20 φορές στη νοσηλεία του 1ου έτους ως προς τις άλλες γεννήσεις. Αιτία του υψηλού κόστους είναι η υψηλή τους νοσηρότητα και θνησιμότητα. Αποτελούν το 1% όλων των γεννήσεων και απαριθμούν το 46% όλων των βρεφικών θανάτων. Στα νεογνά με Β.Γ>750 γρ., μια αύξηση του βάρους κατά 250 γρ. θα εξοικονομούσε κατά μέσο όρο 12.000-16.000\$, στο κόστος νοσηλείας του 1ου έτους, ενώ αύξηση κατά 500 γρ. θα επέφερε μείωση κατά 28.000\$. Όλες όμως οι αυξήσεις του βάρους σώματος δεν μειώνουν το κόστος. Σε νεογνά με Β.Γ<750 γρ., αύξηση στο Β.Γ μπορεί να αυξήσει το κόστος νοσηλείας, όπως αύξηση σε Β.Γ 750-999 γρ. αυξάνει το κόστος αγωγής του 1ου έτους κατά 29.000\$. Έτσι η εξοικονόμηση που θα προκύψει από παρεμβάσεις που μειώνουν τον αριθμό των μικρού βάρους γέννησης νεογνών, εξαρτάται από την ακριβή φύση της μεταβολής του βάρους γέννησης. Το κόστος νοσηλείας αυξάνει ανάλογα με το βαθμό προωρότητας. Υπάρχει αντίστροφη σχέση μεταξύ Β.Γ και συνολικού κόστους νοσηλείας, και είναι 82,6\$ ανά γρ. για τα νεογνά 800 γρ., ως 3,5\$ ανά γρ. για τα νεογνά 1500 γρ. Άλλοι εκτιμώντας το κόστος από την άποψη της θνησιμότητας ή των βλαβών, θέτουν υπό αμφισβήτηση την προσφορά περίθαλψης στα νεογνά κάτω των 800 γρ. και ακόμη περισσότερο στο χαμηλότερο όριο βιωσιμότητας (22-24 εβδ, ή 400-600 γρ.), όπου κάθε εβδομάδα ωριμότητας κάνει τη διαφορά υπό τη διπλή έννοια της επιβίωσης (οξέων και μακροχρονίων επιπλοκών) και του οικονομικού βάρους [114,121].

Το 1995, το 7% των γεννήσεων στις Η.Π.Α ήταν μικρού βάρους γέννησης και το 11% πρόωρα. Οι εκτιμήσεις για το κόστος της περιγεννητικής φροντίδας το 1995 ήταν 6.850\$ ανά μητέρα και νεογνό, ενώ το ημερήσιο κόστος συντήρησης της υψηλής τεχνολογίας έφθανε τα 1000-1500\$ για τις υπηρεσίες του νοσοκομείου και τα 250-300\$ για τους γιατρούς-αδελφές. Το μέσο κόστος για ένα μικρού βάρους γέννησης νεογνό και επιβίωσης χωρίς μεγάλες βλάβες, ήταν 13 φορές μεγαλύτερο από ό,τι για ένα νεογνό 1500-2000 γρ., ενώ το κόστος για ένα νεογνό Β.Γ<1000 γρ. ήταν 55 φορές περισσότερο. Έτσι τα νεογνά 1500-1999 γρ. κοστίζουν περίπου 10 φορές πιο πολύ από τα φυσιολογικά, ενώ τα 2000-2499 γρ. 4 φορές. Τα έξοδα επομένως των μικρού βάρους γέννησης νεογνών είναι σημαντικά και η έρευνα που θα βοηθήσει στη μείωση της προωρότητας, θα μειώσει και τα σχετικά κονδύλια [115,122].

Τα έξοδα που συνεπάγονται τα μικρού βάρους γέννησης νεογνά είναι δεδομένα. Τα έξοδα αυτά πληρώνονται από τα ασφαλιστικά ταμεία, τους ιδιωτικούς φορείς, το δημόσιο και σημαντικό μέρος από τις οικογένειες. Παρά τις προσπάθειες υπολογισμού του κόστους νοσηλείας επισήμως, το ανεπίσημο κόστος μπορεί να φθάσει για ένα παιδί με ειδική φροντίδα το 15% του ετήσιου οικογενειακού εισοδήματος. Πέρα από τα έξοδα για ειδική

διατροφή, φροντίδα και άλλες ειδικές ανάγκες, ο ένας γονιός μπορεί να χάσει τη δουλειά του και να προκληθεί έντονο στρες στην οικογένεια λόγω αυξημένης νοσηρότητας, νοητικής καθυστέρησης και μειωμένου προσδόκιμου επιβίωσης. Τα έξοδα αυτά είναι επίσης απώλειες για την κοινωνία. Το 52% των μακροχρόνιων εξόδων των νεογνών αυτών σχετίζεται με την εκπαίδευση για τις ειδικές ανάγκες. Το κόστος-όφελος δείχνει όφελος για τα νεογνά >1000 γρ., ζημία για τα 500-999 γρ., θέτοντας ερωτηματικά για την οικονομική αξία αντιμετώπισης της ομάδας αυτής. Αν και το θέμα κόστους-οφέλους των νεογνών αυτών ενδιαφέρει σημαντικά, ηθικές και εθιμικές αποφάσεις σχετικά με τη θεραπεία δεν έχουν σταματήσει την πρόοδο της περίθαλψης και της τεχνολογίας.

Σημαντικές καινοτομίες στη νεογνική τεχνολογία και τη φροντίδα των νεογνών αλλάζουν τα δεδομένα του κόστους νοσηλείας των προώρων. Η είσοδος του επιφανειοδραστικού παράγοντα στη θεραπεία της αναπνευστικής δυσχέρειας των νεογνών-ακριβού φαρμάκου-μειώνει το ακριβό κόστος νοσηλείας, στην αρχική νοσηλεία. Τα προγεννητικά χορηγούμενα στεροειδή μειώνουν τη νοσηρότητα και θνησιμότητα, προσφέροντας έτσι εξοικονόμηση χρημάτων [118,120,125,126,127].

Σημαντικές μεταβολές συνέβησαν επίσης στην αγορά εργασίας στο χώρο της υγείας (ασφάλειες, προσλήψεις), καθώς και σε νέα σχήματα νοσηλευτικής φροντίδας που στοχεύουν στην καλύτερη πρόγνωση των μικρού βάρους γέννησης νεογνών και τη μείωση του κόστους νοσηλείας τους [115].

Πολλές χώρες έχουν αναγνωρίσει ότι τα έξοδα για την υγεία είναι πολλά και περιορισμένα και θέτουν όρια στη χρήση τους [12,20,128,129].

Οι μελέτες αυτές κόστους-ωφέλειας (cost-benefit), αλλά ακόμα και οι μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας (cost-effectiveness), ξενίζουν τον αναγνώστη-ιατρό αλλά και οιοδήποτε άλλο άτομο. Η μετατροπή της ανθρώπινης ζωής σε νομισματική μονάδα και μόνο, δεν πρέπει με κανένα τρόπο να απομακρύνει από τη βασική αρχή ότι « το κόστος της ανθρώπινης ζωής είναι ανυπολόγιστο, δεν αποτιμάται » και κάτω από αυτό το πρίσμα, οι μελέτες αυτές έχουν περιορισμένη αξία. Η εφαρμογή τους πρέπει να περιορίζεται αυστηρά αφενός στην ιεράρχηση αναγκών στην παροχή ιατρικής φροντίδας ή πρόληψης και αφετέρου στην εξοικονόμηση οικονομικών πόρων, οι οποίοι θα μπορούν να διατεθούν επωφελώς σε κρίσιμους τομείς της Δημόσιας Υγείας [501].

2.4. Ηθικά διλήματα

Η εφαρμογή στη νεογνολογία νεωτέρων γνώσεων και τεχνολογιών κυρίως τις τρεις τελευταίες δεκαετίες, έχει οδηγήσει σε μια σταθερή μείωση της ουδού της ηλικίας κύησης, άνω της οποίας τα νεογνά μπορούν να επιβιώσουν. Η ουδός κάτω από την οποία

η επιβίωση επί του παρόντος είναι αδύνατη και πάνω από αυτήν με κατάλληλη φροντίδα είναι δυνατή, αλλά όχι βεβαία, είναι μεταξύ 22 και 25 εβδομάδων με αντίστοιχο Β.Γ 400-600 γρ. Με την πάροδο του χρόνου είναι πιθανό αυτά τα όρια να κατέβουν, καταλήγοντας σε ένα πλατώ, εκτός εάν νεώτερη τεχνολογία συμβάλλει στην περαιτέρω μείωση. Εντός του ορίου βιωσιμότητας με την εφαρμογή κατάλληλης αγωγής πολλά νεογνά - περισσότερα από τα μισά- επιζούν για λίγες ώρες και τα επζήσαντα έχουν υψηλό κίνδυνο για μακροχρόνια βλάβη. Εάν θα παρέχεται και για πόσο συνεχής εντατική θεραπεία στα νεογνά της ζώνης αυτής, είναι ένα δύσκολο ηθικό θέμα για τους γονείς, τους γιατρούς, τις αδελφές και την κοινωνία.

Εάν θα γίνει ανάνηψη και αν θα αρχίσει εντατική θεραπεία στα πολύ μικρού βάρους νεογνά, είναι ένα στιγμιαίο ερώτημα. Και οι δυο αποφάσεις θετική ή αρνητική έχουν σημαντικά επακόλουθα. Άρνηση ανάνηψης ενός νεογνού που εσφαλμένα κρίνεται ως μη βιώσιμο, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο μόνιμων βλαβών, ενώ αντίθετα ανάνηψη και συνεχής εντατική θεραπεία νεογνού που δεν είναι αρκετά ώριμο για να επιβιώσει χωρίς υποστηρικτικά μηχανήματα είναι δυσχερή για το προσωπικό και τους γονείς, πηγή σπατάλης πόρων και πιθανώς απάνθρωπο για το νεογνό. Οι αποφάσεις αυτές πρέπει να παρθούν εντός λεπτών μετά τη γέννηση, μερικές φορές από άπειρους γιατρούς και συχνά χωρίς τη συμμετοχή των γονιών ή τη συμβολή ενός πιο έμπειρου γιατρού ή ομάδας που θα μπορούσε να βοηθήσει. Αλληλένδετο με το ερώτημα περί έναρξης της θεραπείας είναι και το ερώτημα εφόσον αρχίσει τέτοια θεραπεία εάν μπορεί να διακοπεί σιγά-σιγά. Τα δυο ερωτήματα εμπλέκονται περισσότερο από την άποψη του ηθικού σφάλματος που έχει η διακοπή της υποστηρικτικής αγωγής, εφόσον αυτή άρχισε. Δεν είναι εκπληκτικό κατά συνέπεια ότι η κατάλληλη προσέγγιση των πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών μετά το όριο βιωσιμότητας είναι στοιχείο αμφισβητήσεων, με συστάσεις για παροχή νοσηλείας στα νεογνά αυτά, είτε σε όλες τις περιστάσεις, είτε υπό προϋποθέσεις, είτε ότι πρέπει να σταματά η παροχή δυναμικής αγωγής [7,12,130-134].

Τα ερωτήματα στην αντιμετώπιση των νεογνών στα όρια βιωσιμότητας σχετίζονται με την ηθική της καλής υγείας, του σεβασμού της προσωπικότητας του ατόμου και της δικαιοσύνης. Οι πράξεις του γιατρού πρέπει να αποβαίνουν προς όφελος του ασθενούς και όχι προς βλάβη. Λόγω του ότι μερικές ενέργειες έχουν ανεπιθύμητα επακόλουθα, ο γιατρός υποχρεούται να επιβεβαιώσει ότι τα θετικά υπερτερούν των αρνητικών. Δεν υπάρχει γενική παραδοχή ποια έκβαση θεωρείται καλή και ποια επιβλαβής. Η ίδια έκβαση για κάποιους θεωρείται θετική και για άλλους επιβλαβής. Ακόμη πιο αμφισβητήσιμο είναι η σχετικότητα του καλού και του επιβλαβούς, όταν συνυπάρχουν και τα δύο αυτά στοιχεία. Με βάση την αρχή του σεβασμού της προσωπικότητας του ατόμου, ο ενήλικας

είναι ελεύθερος να επιλέξει μετά από πλήρη ενημέρωση, ενώ δεν υπάρχει ομοφωνία αν οι γονείς είναι πλήρως ελεύθεροι να αποφασίσουν οτιδήποτε για το παιδί τους ακόμη κι αν εκείνο βρίσκεται στα όρια της βιωσιμότητας. Επιπλέον νομικά απαιτείται ότι θεμελιώδη δικαιώματα δεν θα καταπατώνται σε άτομα με κριτήρια οικονομικά ή κοινωνικά [132,135-139].

Το τεράστιο κόστος νοσηλείας σε σχέση με άλλα πανάκριβα ιατρικά προγράμματα, η πληθώρα προβλημάτων, όπως στρες στους γονείς, αβεβαιότητα για την επιβίωση και την ποιότητα ζωής του νεογνού, καθώς επίσης το δίλημμα αντιμετώπισης γονιών και νεογνού ως προς την έκβαση, που συχνά έχουν γιατροί και αδελφές, δημιουργούν επιπλέον πολλά ηθικά διλήμματα [119,140].

3. ΑΙΤΙΕΣ ΠΡΩΩΡΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ

Την τελευταία δεκαετία, οι ερευνητές έχουν επιχειρήσει να διαχωρίσουν την επιδημιολογία του πρόωρου τοκετού από εκείνη των μικρού βάρους γέννησης και να μελετήσουν τις κατηγορίες του. Έχουν αναφερθεί σε μια μακρά λίστα παραγόντων κινδύνου (π.χ. δημογραφικών χαρακτηριστικών, μαιευτικού ιστορικού, ψυχοκοινωνικών παραγόντων, συμπεριφοράς, κολπικών λοιμώξεων, πρόσληψης ιχνοστοιχείων, αναιμίας, βιολογικών αναλύσεων, μητροπλακουντιακής-εμβρυϊκής παθολογίας, κ.ά.), αλλά δεν είναι απαραίτητο οι παράγοντες αυτοί να συνδέονται με την αιτιολογία.

3.1. Κοινωνικοδημογραφικοί Παράγοντες

3.1.α. Ηλικία μητέρας

Οι έφηβες και οι άνω των 35 ετών γυναίκες, έχουν αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό [111,141,142,144-149]. Δεν είναι γνωστό αν η χρονολογική ηλικία είναι ένας ανεξάρτητος παράγων της διάρκειας κύησης ή εάν οι αυξημένοι κίνδυνοι αντανακλούν χαρακτηριστικά που έχει η μεγάλη ηλικία της μητέρας. Οι έφηβες έγκυες συχνά δεν έχουν προγεννητική φροντίδα, ιδίως οι μαύρες και οι χαμηλής κοινωνικοοικονομικής στάθμης. Δόθηκε μεγάλη σημασία στον πρόωρο τοκετό των γυναικών άνω των 35 ετών λόγω του ολοένα αυξανόμενου πληθυσμού εγκύων με πρώτη εγκυμοσύνη σε μεγάλη ηλικία, άνω των 30 ετών [150]. Εν τούτοις υπάρχουν απόψεις περί του μη αυξημένου κινδύνου στις ηλικίες άνω των 30, συγκρινόμενες με τις γυναίκες 20-29 ετών. Ο σχετικός κίνδυνος για πρόωρο τοκετό στις γυναίκες άνω των 35 ετών μειώθηκε από 1,7 το 1976, σε 1 το 1981, παράλληλα με τη βελτίωση της περιγεννητικής φροντίδας και την αύξηση των εργαζομένων γυναικών σε μεγαλύτερη ηλικία [151].

Οι έφηβες λευκές γυναίκες γεννούν παιδιά που είναι ελαφρύτερα κατά 149 γρ., ενώ οι μαύρες κατά 99 γρ., σε σχέση με εκείνα των μητέρων ηλικίας 20-34 ετών. Μητέρες 35 ετών και άνω γεννούν παιδιά που είναι 50 γρ. βαρύτερα από τα παιδιά γυναικών 20-34 ετών. Η νεογνική θνησιμότητα επίσης, είναι ελαφρά μεγαλύτερη στις νεαρότερες και τις μεγαλύτερες γυναίκες. Οι διαφορές αυτές δεν λαμβάνουν υπόψη άλλους παράγοντες χαμηλού βάρους γέννησης όπως: τόκο, μόρφωση, πρόωμη περιγεννητική φροντίδα, βάρος προ της κύησης, πρόσληψη βάρους, κάπνισμα, κ.ά. Όταν όμως με κατάλληλη μεθοδολογία ληφθούν υπόψη οι παράγοντες αυτοί, οι διαφορές στο βάρος και τη θνησιμότητα δεν είναι πια σημαντικές. Τα ευρήματα συνηγορούν ότι η επίπτωση του χαμηλού βάρους σε σχέση με την ηλικία της μητέρας είναι αντιμετωπίσιμα με την εκπαίδευση, τον κατάλληλο οικογενειακό προγραμματισμό και την προγεννητική φροντίδα [152].

3.1.β. Φυλή- Εθνικότητα

Η φυλή πολλές φορές χρησιμοποιείται ως δείκτης της κοινωνικής τάξης, αν και υπάρχουν διάφορα μειονεκτήματα σ' αυτό. Τα μέλη της ίδιας φυλής μπορεί να έχουν διαφορετική συχνότητα προώρων σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές, ενώ υπάρχει μεγάλη ετερογένεια εντός της ίδιας φυλετικής ομάδας. Οι διαφορές παραμένουν ακόμα και μετά τον έλεγχο για την κοινωνική τάξη.

Οι μαύρες γυναίκες έχουν μεγαλύτερη συχνότητα πρόωρων νεογνών από τις λευκές. Ο σχετικός κίνδυνος προωρότητας μαύρων-λευκών ήταν μεγαλύτερος για τις γυναίκες με υψηλότερα επίπεδα εκπαίδευσης, συγκρινόμενος με αυτόν των γυναικών με μόρφωση κατώτερη του λυκείου. Η συχνότητα προώρων παρέμεινε σταθερή από το 1981 έως το 1995, ενώ ο αυξημένος κίνδυνος προωρότητας για τους μαύρους σε σχέση με τους λευκούς μειώθηκε. Το 1995 ο σχετικός κίνδυνος μαύρων-λευκών γυναικών με κολεγιακή μόρφωση ήταν 1,95, ενώ ήταν 1,74 για εκείνες με μόρφωση κατώτερης του λυκείου. Η δημιουργία ομάδας χαμηλού κινδύνου από γυναίκες 20-29 ετών που είχαν 2ο ή 3ο τοκετό με μόρφωση ανώτερη του λυκείου και παντρεμένες, δεν άλλαξαν τον αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό στις μαύρες γυναίκες [30,153-156].

Η φυλετική διαφορά δεν έχει μειωθεί με την πάροδο του χρόνου. Η φυλή της μητέρας είναι ισχυρότερος δείκτης προωρότητας, από την φυλή του πατέρα, αν και η φυλή του πατέρα είναι επίσης σημαντική. Η πιθανότητα του να είναι η φυλετική διαφορά γενετικά καθορισμένη, στηρίζεται σε δεδομένα που δείχνουν διαφορετικές κατανομές ηλικίας κύησης στο μαύρο και το λευκό πληθυσμό. Οι κατανομές της ηλικίας κύησης για μαύρες και μη γυναίκες, εμφανίζονται να αποκλίνουν κατά μία εβδομάδα, με αποτέλεσμα τη μέση

ηλικία κύησης, τις 39 εβδομάδες για τις μαύρες και τις 40 εβδομάδες για τις λευκές, επιβεβαιώνοντας την υπόθεση της εγγενούς βραχύτερης διάρκειας κύησης για τις μαύρες παρά για τις λευκές. Επίσης παρατηρείται μειωμένη νεογνική θνησιμότητα στις μαύρες παρά στις λευκές πριν τις 37 εβδομάδες, αλλά υψηλότερη από τις 37 και μετά. Αν και η υψηλότερη συχνότητα προώρων μεταξύ των μαύρων μπορεί να αντανακλά σε κάποιο βαθμό τη γρηγορότερη ή πρώιμη ωρίμανση των μαύρων εμβρύων, το γεγονός αυτό δεν μπορεί να εξηγήσει από μόνο του τη μεγάλη φυλετική διαφορά. Η διαφορά φαίνεται να προέρχεται και από διαφορές σε οικονομικούς, ψυχολογικούς, κοινωνικούς, περιβαλλοντικούς και ιατρικούς παράγοντες που σαν συγχυτικοί παράγοντες δεν μπορούν εύκολα να ελεγχθούν σε μια επιδημιολογική μελέτη. Γνωρίζουμε λιγότερα για τη διάρκεια κύησης στις άλλες φυλετικές-εθνικές ομάδες [147,157-161].

3.1.γ. Οικογενειακή κατάσταση

Οι ανύπαντρες μητέρες ως προς τις παντρεμένες έχουν διπλάσιο κίνδυνο για μέτριο ή και πολύ πρόωρο τοκετό, ενώ η διαφορά για τα ελαφρά πρόωρα περιορίζεται σημαντικά. Η συχνότητα των μέτρια πρόωρων τοκετών το 1981 για τις ανύπαντρες μητέρες ήταν 11,8% και 6,2% για τις παντρεμένες, ενώ το 1995 ήταν 10,7% και 7,1% αντίστοιχα.

Οι ανύπαντρες μητέρες έχουν συνήθως μεγαλύτερη συχνότητα πρόωρου τοκετού από τις παντρεμένες ακόμη και μετά τον έλεγχο για την συγχυτική επίδραση στη σχέση αυτή άλλων παραγόντων όπως ηλικία, φυλή, εθνικότητα και κοινωνικοοικονομική κατάσταση. Επίσης οι ανύπαντρες μητέρες που ζουν μαζί με τον πατέρα του παιδιού τους, έχουν αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό, που είναι μεταξύ εκείνου των παντρεμένων και των ανύπαντρων γυναικών που ζουν μόνες. Έτσι και η απλή συγκατοίκηση προσφέρει μερική προστασία στον πρόωρο τοκετό [161-169].

3.1.δ. Κοινωνικοοικονομική κατάσταση

Το επίπεδο της εκτιμάται με την εκπαίδευση, την απασχόληση ή το οικογενειακό εισόδημα. Οι παράγοντες αυτοί πιστεύεται ότι έχουν κάποια έμμεση επίδραση και στο Β.Γ [258]. Πολλοί ερευνητές έχουν βρει αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό στις γυναίκες χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου [24,142,147,158,170-178].

Η απασχόληση του πατέρα δε φαίνεται να συμβάλει στην πρόκληση πρόωρου τοκετού [179]. Η κοινωνικοοικονομική κατάσταση είναι στενά συνδεδεμένη με άλλους φυλετικούς, δημογραφικούς, περιβαλλοντικούς και ιατρικούς παράγοντες που μπορεί να επηρεάζουν την έκβαση της κύησης και δεν μπορούν εύκολα να ελεγχθούν στις

επιδημιολογικές μελέτες. Επομένως η κοινωνικοοικονομική κατάσταση δεν είναι ένας ανεξάρτητος καθοριστικός παράγοντας πρόωρου τοκετού.

Η εκπαίδευση της μητέρας παραμένει για πολλούς ερευνητές ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για πρόωρο τοκετό, ενώ άλλοι δεν το υποστηρίζουν. Μητέρες με χαμηλό μορφωτικό επίπεδο είναι πιο πιθανό να γεννήσουν νεογνά χαμηλού Β.Γ και λιγότερο πιθανό να γεννήσουν μεγάλοςωμα νεογνά. Το μέσο Β.Γ αυξάνει με τη μεγαλύτερη εκπαίδευση της μητέρας. Λευκές μητέρες με 12ετή εκπαίδευση, είχαν κατά μέσο όρο βαρύτερα νεογνά κατά 82 γρ. από τις μητέρες που είχαν λιγότερη, ενώ η αντίστοιχη διαφορά για νεογνά γεννημένα από μαύρες ήταν 66 γρ. Μητέρες με εκπαίδευση πέραν των 12 ετών, είχαν ακόμη βαρύτερα νεογνά [111,166-170,180,181].

Αναφέρονται επίσης φυλετικές διαφορές όσον αφορά τις επιδράσεις της εκπαίδευσης. Έχει δειχθεί ότι ο κίνδυνος να γεννηθεί ένα πολύ μικρού βάρους γέννησης νεογνό, ποικίλλει ανάλογα με το εκπαιδευτικό επίπεδο μεταξύ λευκών, αλλά όχι και μεταξύ των μαύρων κατ' άλλους [158]. Νεογνά γεννημένα από μητέρες με όχι υψηλή μόρφωση έχουν λιγότερες πιθανότητες να επιβιώσουν [182,183].

Τα αποτελέσματα της εκπαίδευσης φαίνεται να είναι σταθερά σε όλο το φάσμα της κατανομής του Β.Γ. Το 1981 οι γυναίκες που είχαν μόρφωση κατώτερη του λυκείου, είχαν υπερδιπλάσιο κίνδυνο γέννησης πρόωρου νεογνού, συγκρινόμενες με εκείνες με κολεγιακή μόρφωση. Το 1995 η διαφορά αυτή μικραίνει, όμως ο κίνδυνος από τη διαφορά της μόρφωσης παραμένει σχετικά σταθερός, για τα υπερβολικά και τα μέτρια πρόωρα νεογνά. Η συχνότητα των ελαφρά πρόωρων νεογνών, μητέρων με μόρφωση πλέον της λυκειακής, αυξήθηκε από 5,5% το '81 σε 6,9% το '95, ενώ για τις μητέρες με μόρφωση κατώτερη του λυκείου παραμένει σταθερή στο 10,3% για όλο το ανωτέρω διάστημα.

Οι μητέρες με χαμηλή μόρφωση έχουν χαρακτηριστικά που ενοχοποιούνται για τη γέννηση νεογνών με χαμηλό βάρος γέννησης. Είναι πιθανότερο να είναι νέες, να έχουν λιγότερη προγεννητική φροντίδα, να καπνίζουν κατά τη διάρκεια της κύησης και να μην παίρνουν επαρκές βάρος. Επίσης γυναίκες με φτωχό διαιτολόγιο μπορεί να έχουν δυσκολότερη πρόσβαση στον τόπο της ιατρικής φροντίδας, που μπορεί να ανιχνεύσει τους κινδύνους για πρόωρο τοκετό, ενώ λοιμώξεις του γεννητικού σωλήνα πριν την 30ή εβδομάδα της κύησης συμβαίνουν πιο συχνά στις χαμηλότερου εισοδήματος τάξεις και στις ανύπαντρες γυναίκες. Εξάλλου γυναίκες που ανήκουν σε χαμηλότερες κοινωνικές τάξεις έχουν υψηλότερα επίπεδα στρες με αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών που μπορούν να οδηγήσουν σε αυξημένη σύσπαση της μήτρας. Η καλύτερη εκπαίδευση της μητέρας θα

μπορούσε να βελτιώσει τη διατροφή της, να μειώσει το κάπνισμα κατά την κύηση αλλά να μειώσει και άλλα επιβλαβή αποτελέσματα [169].

3.2. Γενετικοί παράγοντες

3.2.α. Οικογενείς και γενεαλογικοί παράγοντες

Οι αδελφές γυναικών που γέννησαν πρόωρα είναι πιο συχνό να έχουν πρόωρα νεογνά, σε σύγκριση με τις αδελφές γυναικών που είχαν νεογνά με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, ενώ τέτοια συσχέτιση δε βρέθηκε να υπάρχει στις θετές αδελφές [185]. Είναι καλά αποδεδειγμένο ότι πρόωρα νεογνά τείνουν να γεννιούνται στην ίδια γενιά (αδέλφια). Μια γυναίκα που είχε έναν πρόωρο τοκετό, έχει τετραπλάσιο κίνδυνο να έχει και επόμενο νεογνό πρόωρο [142,155,166,167,168,177,186-190].

Όσον αφορά τη συσχέτιση της ηλικίας κύησης από γενιά σε γενιά, αν και είναι στατιστικά σημαντική, είναι εμφανώς πιο ασθενής από τη συσχέτιση του Β.Γ. Το μικρό βάρος γέννησης της μητέρας σχετίζεται αρνητικά με τον κίνδυνο για πρόωρο τοκετό ή τη διάρκεια της κύησης αλλά το εύρημα είναι ασταθές. Εάν η μητέρα γεννήθηκε πρόωρη ή ελαφρώς πρόωρη, ο σχετικός κίνδυνος ως προς το εάν είχε γεννηθεί τελειόμηνη να γεννήσει ένα πρόωρο, ήταν αυξημένος (RR=1,25 και 1,31 αντίστοιχα). Εάν δε η μητέρα ήταν γεννημένη παρατασιακά (42 εβδ.) ή περισσότερο, οι πιθανότητές της για πρόωρο ή ελαφρά πρόωρο τοκετό ήταν ελαττωμένες (RR= 0,91 και 0,78 αντίστοιχα). Ο μη ακριβής καθορισμός ωριμότητας γέννησης της μητέρας ή της καθυστέρησης ανάπτυξης αποδυναμώνουν την παρατήρηση αυτή.

Η τάση να επαναλαμβάνεται η ηλικία κύησης δια των γενεών είναι ξεκάθαρα ασθενέστερη από την αντίστοιχη τάση να επαναλαμβάνεται στα αδέλφια. Αυτό θα μπορούσε να δείχνει ενδεχομένως ότι περιβαλλοντικοί μάλλον παρά γενετικοί παράγοντες επηρεάζουν την τάση της επανάληψης της ηλικίας κύησης. Για το Β.Γ όμως αυτές οι τάσεις είναι του ιδίου μεγέθους δια των γενεών όπως μεταξύ των αδελφών δείχνοντας μια ισχυρότερη γενετική προδιάθεση [192,193,336].

3.2.β. Φύλο του εμβρύου

Αρκετές μελέτες πιστοποιούν την παρατήρηση ότι τα άρρενα γεννιούνται ελαφρά ενωρίτερα ή είναι πιθανότερο να γεννηθούν πιο πρόωρα από τα κορίτσια, αν και έχει παρατηρηθεί και το αντίθετο. Άλλοι ερευνητές δεν έχουν βρεί σημαντικές διαφορές στην ηλικία κύησης, ως προς το φύλο του εμβρύου. Αυτό μπορεί να βοηθήσει στην υποστήριξη της άποψης ότι το φύλο είναι πιθανόν ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για πρόωρο τοκετό, που μπορεί να οφείλεται στο σχετικά μεγαλύτερο Β.Γ για την ηλικία κύησης ή

στην ευαισθησία των γυναικών που έχουν αγόρια στις λοιμώξεις. Τα αγόρια είναι πιο πιθανό να γεννηθούν στις 33-36 εβδ. κύησης ως προς τα κορίτσια ($OR=1,21$), αλλά κάτω των 33 εβδ. δεν υπήρχε διαφορά [194,195].

Είναι γνωστό ότι τα θήλαα βρέφη κατά μέσο όρο ζυγίζουν λιγότερο από τα αρρενα σε όλες τις ηλικίες κύησης και ότι ακόμη είναι πιο πιθανό αυτά να επιβιώσουν. Η διαφορά στο Β.Γ αγοριών και κοριτσιών είναι το καλύτερο μοντέλο για την παρουσίαση μιάς διαφοράς βιολογικά καθορισμένης, επειδή όλοι οι άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν το Β.Γ και την επιβίωση είναι εξ ίσου κατανεμημένοι μεταξύ των δύο φύλων. Οι εμβρυϊκοί παράγοντες που σχετίζονται με την προωρότητα περιλαμβάνουν συγγενείς ανωμαλίες και ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης. Πολλές μελέτες έχουν αναφέρει ότι υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη σχετίζεται με πρόωρο τοκετό. Νεογνά τα οποία γεννήθηκαν πρόωρα είχαν ήδη μικρότερες όλες τις μετρήσεις της εμβρυϊκής ανάπτυξης ως την 32 εβδομάδα, δείχνοντας από ενωρίς επιβράδυνση της ανάπτυξης. Τα έμβρυα με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης ήταν τρεις φορές πιθανότερο να είναι πρόωρα παρά τελειόμνηα [161,196,197].

3.3. Ανθρωπομετρικά στοιχεία της μητέρας

3.3.α. Βάρος πριν από την κύηση. (Προ της κύησης BMI).

Η θρεπτική κατάσταση και οι διατροφικές συνήθειες κατά την κύηση είναι παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί στην αιτιολογία του πρόωρου τοκετού.

Το πλέον σταθερό εύρημα στις κλινικές μελέτες της προωρότητας είναι η μεγάλη συσχέτιση με το χαμηλό πρό της κύησης βάρος της μητέρας. Παρά τα ενδεχόμενα προβλήματα στη μέτρηση του προ της κύησης βάρους, στην πράξη χρησιμοποιείται ο λόγος βάρους προς το τετράγωνο του ύψους, δείκτης σωματικής μάζας (BMI), [κιλά/τετρ. μέτρα] [111,155,166,167,168,170,190,198,199,200].

Το προ της κύησης βάρος θεωρείται ότι είναι ένας δείκτης των ενεργειακών αποθεμάτων της γυναίκας, καθώς και η γενετική της προδιάθεση για παχυσαρκία. Είναι δύσκολο να μετρηθεί ακριβώς στις πιο πολλές γυναίκες και έτσι χρησιμοποιείται το αναφερόμενο. Οι γυναίκες όμως συνήθως υποεκτιμούν το βάρος τους και κυρίως οι παχύσαρκες περισσότερο από τις κανονικού βάρους. Όσον αφορά το Β.Γ του νεογνού είναι δεδομένο (μετρήσιμο), το βάρος δε της μητέρας προ της κύησης συνήθως αναφέρεται από αυτήν, με όλα τα μειονεκτήματα στην αξιοπιστία που αναφέρθηκαν προηγουμένως. Υπάρχει θετική σχέση ανάμεσα στο μέσο Β.Γ και τον προ της κύησης BMI. Όσον αφορά τις μέσες διαφορές του Β.Γ νεογνών λευκών μητέρων είναι: των μεν γυναικών με μέσο BMI (19,8-26) 150 γρ. βαρύτερα, των δε παχύσαρκων ($BMI >29$) 162 γρ. βαρύτερα ως προς τα

νεογνά μητέρων με χαμηλό BMI(<19,8). Οι μέσες διαφορές του B.Γ των μαύρων νεογνών είναι ίδιες ως προς το προ της κύησης BMI. Η διαφορά στο B.Γ των νεογνών, είναι σταθερή σε όλη την κατανομή μεταξύ των γυναικών με χαμηλό και μέσο BMI. Οι διαφορές στο B.Γ παρατηρούνται κυρίως στο υψηλότερο σημείο της κατανομής του B.Γ, για νεογνά γεννημένα από μητέρες με υψηλό και πολύ υψηλό BMI (>29). Αυτό μπορεί να αποδοθεί κυρίως στη μεγαλύτερη ποικιλία του B.Γ των νεογνών βαρύτερων γυναικών, δηλαδή στη μεγαλύτερη σταθερή απόκλιση του B.Γ των νεογνών μητέρων με αυξημένο BMI [201].

Νεογνά που γεννιούνται από βαρύτερες μητέρες είναι βαρύτερα κατά τη γέννηση. Μελέτες σχετικά με τη θνησιμότητα δείχνουν ότι τα νεογνά από παχύσαρκες μητέρες (BMI>29), είναι λιγότερο πιθανό να επιβιώσουν σε σχέση με νεογνά γεννημένα από μητέρες με μέσο BMI. Μεγαλύτερη θνησιμότητα μεταξύ νεογνών γεννημένων από παχύσαρκες μητέρες βρέθηκε να είναι το αποτέλεσμα κυρίως της αύξησης στους πρόωρους τοκετούς μάλλον, παρά της ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης. Άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν στη μεγαλύτερη θνησιμότητα των νεογνών αυτών είναι οι αυξημένες συχνότητες των μητέρων μεγαλύτερης ηλικίας, καθώς και των μητέρων με σακχαρώδη διαβήτη. Είναι πιθανό ότι αυτοί οι παράγοντες μπορεί να σχετίζονται με την αυξημένη ποικιλία στο B.Γ μεταξύ παχύσαρκων γυναικών [202,203,204].

3.3.β. Ύψος μητέρας

Το μικρό ύψος της μητέρας έχει ενοχοποιηθεί ως παράγων προωρότητας αν και το αποτέλεσμα μετριάζεται αν ληφθεί υπόψη το πρό της κύησης μητρικό βάρος / ύψος. Το ύψος της μητέρας έχειδειχθεί ότι σχετίζεται θετικά, ανεξάρτητα με το B.Γ του νεογνού, γιατί η σχέση παραμένει και όταν απαλειφθεί κατά την ανάλυση η συγχυτική επίδραση του BMI της μητέρας πριν από την κύηση. Ανεξάρτητα του βάρους, το ύψος της μητέρας θεωρείται ότι είναι δείκτης και των δύο: του γενετικού υλικού που περνά στο νεογνό και της φυσικής ικανότητας για ενδομήτρια ανάπτυξη [163,167,190,205].

Υπάρχει σταθερή αύξηση στο μέσο βάρος γέννησης νεογνών από μητέρες με μεγαλύτερο ύψος, κατά προσέγγιση 140 γρ. για την λευκή φυλή και 115 γρ. για την μαύρη.

3.3.γ. Πρόσληψη βάρους κατά την εγκυμοσύνη

Έχει παρατηρηθεί ότι η πρόσληψη βάρους κατά την εγκυμοσύνη σχετίζεται στενά με τη διάρκεια της κύησης. Η μεγάλη πλειονότητα της βιβλιογραφίας υποστηρίζει ότι η χαμηλή πρόσληψη βάρους αυξάνει τον κίνδυνο για πρόωρο τοκετό. Η χαμηλή πρόσληψη βάρους μπορεί να είναι ένα σύμπτωμα μάλλον παρά η αιτία για πρόωρο τοκετό. Ο

ανθρωπομετρικός παράγων εκφράζεται είτε με χαμηλή πρόσληψη βάρους κατά την κύηση, είτε ως ανεπαρκής συνολική πρόσληψη βάρους [155,168,198,205, 206,207,208, 209,210].

Η πρόσληψη βάρους κατά την εγκυμοσύνη εξαρτάται από το προ της κύησης βάρος και είναι τόσο μεγαλύτερη όσο μικρότερο είναι το βάρος [201]. Αν και είναι δείκτης της μεταβολής των θρεπτικών αποθηκών κατά την κύηση, η αύξηση του βάρους έχει 4 βασικά χαρακτηριστικά: αποθήκευση λίπους, αύξηση των μαστών και της μήτρας, αύξηση του όγκου πλάσματος και αύξηση του εμβρύου και των στηρικτικών του ιστών. Υπ' αυτή την έννοια η μεγάλη συσχέτιση της πρόσληψης βάρους κατά την εγκυμοσύνη με το βάρος γέννησης μερικά αποδίδεται στην εμβρυϊκή ανάπτυξη. Όμως αφαιρώντας το μεγαλύτερο συστατικό (βάρος εμβρύου) από το βάρος που προσέλαβε η έγκυος κατά την κύηση, η συσχέτιση μεταξύ καθαρά προσλαμβανόμενου βάρους κατά την εγκυμοσύνη και βάρους γέννησης ήταν όμοια με εκείνη για το συνολικό βάρος που προσλήφθηκε και το βάρος γέννησης.

Νεογνά που γεννήθηκαν από μητέρες που κέρδισαν περισσότερο βάρος από το συνιστώμενο ήταν βαρύτερα κατά 150 γρ., ενώ των μητέρων που κέρδισαν λιγότερο από το συνιστώμενο ήταν ίσα ή ελαφρύτερα κατά 120 γρ., ως προς εκείνα των μητέρων με πρόσληψη βάρους εντός των συστάσεων. Η συχνότητα των μικρού βάρους νεογνών γεννημένων από μητέρες που πήραν βάρος λιγότερο από το συνιστώμενο είναι σχεδόν διπλάσια εκείνων που γεννιούνται από μητέρες που πήραν βάρος εντός του συνιστώμενου. Η συχνότητα των μεγάλου βάρους γέννησης νεογνών γεννημένων από μητέρες που πήραν περισσότερο βάρος από το συνιστώμενο, είναι υπερδιπλάσιο εκείνων που γεννήθηκαν από μητέρες που πήραν βάρος εντός των συστάσεων. Η διαφορά στο μέσο βάρος γέννησης είναι σταθερή σ' όλη την κατανομή του Β.Γ για τα νεογνά που οι μητέρες τους πήραν λιγότερο βάρος από το συνιστώμενο. Όμως η κατανομή του Β.Γ νεογνών που γεννήθηκαν από μητέρες με βάρος άνω του συνιστώμενου δεν είναι ισόμετρη-κανονική. Γενικά φαίνεται μια διαφορά στα μεγάλα βάρη γέννησης απ' ότι στα χαμηλά. Έλεγχος κατά τη στατιστική ανάλυση για ηλικία, τόκο, εβδ. κύησης, κάπνισμα, προ της κύησης BMI και ύψος, μειώνει την σχέση μόνο ελαφρά. Τα ευρήματα είναι επίσης ανάλογα και για τη θνησιμότητα. Νεογνά που γεννιούνται από μητέρες που πήραν βάρος κάτω των συστάσεων είναι πιο πιθανό να έχουν υψηλότερη θνησιμότητα όταν συγκρίνονται με βρέφη γεννημένα από μητέρες που ανήκουν σε άλλες ομάδες πρόσληψης βάρους. Όμως νεογνά γεννημένα από μητέρες με πρόσληψη σημαντικά μεγάλου βάρους, ως προς εκείνες που κέρδισαν πάνω από τις συστάσεις, έχουν επίσης ελαφρά αυξημένη θνησιμότητα [202,203,204,,210,211].

3.3.δ. Δίαιτα και διατροφικοί παράγοντες

Η διάρκεια της κύησης πιθανώς αυξάνεται από την κατανάλωση ελαίου ψαριών και κρέατος χωρίς όμως να εμφανίζεται στατιστικά σημαντική σχέση, πιθανώς λόγω του σχετικά μικρού μεγέθους του δείγματος [225,226,227]. Βελτιώνοντας τη διατροφική κατάσταση της εγκύου, βελτιώνεται σημαντικά η εμβρυϊκή ανάπτυξη και η διάρκεια κύησης [375]. Έχειδειχθεί ότι σε γυναίκες σε επίπεδο φτώχειας, η προγεννητική χρήση πολυβιταμινών και μετάλλων μειώνει τη συχνότητα του πρόωρου και του πολύ πρόωρου τοκετού, με αποτέλεσμα ανάλογο της χρήσης.

Η Αμερικάνικη Ακαδημία Παιδιατρικής και ο Σύλλογος Μαιευτήρων Γυναικολόγων δηλώνουν ότι οι συμβουλές διατροφής αποτελούν σημαντικό κομμάτι της περιγεννητικής φροντίδας όλων των ασθενών και η διατροφή της μητέρας μπορεί να συμβάλλει θετικά στη διατήρηση ή βελτίωση της υγείας της, καθώς και στη βελτίωση της υγείας του νεογνού. Οι συστάσεις προ της σύλληψης περιλαμβάνουν λίπος σώματος >20%, BMI 19,8-26 και άριστη θρεπτική κατάσταση κατά την κύηση, επαρκή πρόσληψη βάρους κυρίως πριν τις 24 εβδομάδες (δίαιτα/συμπλήρωμα) και έλεγχο του σιδήρου ορού. Μετά την κύηση δε, περιλαμβάνουν αρκετή πρόσληψη τροφής και καλή διατροφική κατάσταση, κατάλληλη διατροφή κατά το θηλασμό και προγραμματισμό επίτευξης του ιδεώδους BMI σε 6-9 μήνες μετά τον τοκετό.

Σε ορισμένες έρευνες, η διατροφή δεν έχει σχετισθεί με τον πρόωρο τοκετό. Έτσι σε μελέτες όπου το δείγμα γυναικών υποβαλλόταν σε πολλές διαιτητικές στερήσεις δε βρέθηκε σταθερή σχέση με τη διάρκεια της κύησης. Γυναίκες που εκτέθηκαν σε πείνα κατά το 1ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης τους, είχαν ελαφρά υπεροχή των πρόωρων τοκετών αλλά όχι βράχυνση της μέσης ηλικίας κύησης. Έκθεση σε πείνα κατά το 3ο τρίμηνο φαίνεται να έχει σχετισθεί με μία μετριότητα βράχυνση της εγκυμοσύνης αλλά χωρίς αύξηση των πρόωρων τοκετών [212,213].

Όσον αφορά τα ειδικά μέταλλα, η σιδηροπενική αναιμία έχει ενοχοποιηθεί ως παράγοντας κινδύνου για πρόωρο τοκετό. Τα επίπεδα σιδήρου στο αίμα είναι σημαντικά, σχετίζοντας την αναιμία με τον πρόωρο τοκετό, κίνδυνος που αυξάνει σημαντικά εάν είναι επίσης παρούσα κολπική αιμορραγία. Πρόσφατες έρευνες έχουν αντιφατικά ευρήματα σε ό,τι αφορά τη σχέση μεταξύ αναιμίας ή επιπέδου αιματοκρίτη και προωρότητας, πιθανώς λόγω των ποικίλων ορισμών της αναιμίας και των μεθόδων ανάλυσης των δειγμάτων αίματος [166,168,213-218,493].

Η φερριτίνη ορού είναι η πιο ευαίσθητη διαγνωστική μέθοδος είτε εξάντλησης των αποθεμάτων (χαμηλά επίπεδα), ή φλεγμονής ή λοίμωξης (υψηλά επίπεδα). Αυξημένα επίπεδα φερριτίνης (>42 μG /L) την 24η εβδομάδα κύησης σχετίζονται με αυξημένο

κίνδυνο για πρόωρο τοκετό πριν την 32η εβδομάδα. Οι πληροφορίες όσον αφορά άλλα θρεπτικά συστατικά είναι ελλιπείς.

Μητέρες που έπαιρναν φυλλικό οξύ είχαν μεγαλύτερη διάρκεια κύησης [206,219,220].

Χαμηλά επίπεδα Zn (ψευδαργύρου) στις τροφές, μόνα ή σε συνδυασμό με σιδηροπενική αναιμία έχουν σχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό. Επίσης χαμηλά επίπεδα ψευδαργύρου μόνον, σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου και πολύ πρόωρου τοκετού. Τα χαμηλά επίπεδα Zn σχετίζονται επίσης σημαντικά με το χαμηλό Β.Γ, την προεκλαμψία και την πρόωρο ρήξη μεμβρανών. Χορήγηση ψευδαργύρου 25-30 mg/ημέρα αυξάνει σημαντικά το Β.Γ και μειώνει τη συχνότητα του πρόωρου τοκετού [221].

Η έρευνα όσον αφορά το Mg αναφέρει ότι γυναίκες που είχαν κύηση χωρίς επιπλοκή σε σχέση με εκείνες που ακολούθως είχαν προεκλαμψία, είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα Mg κατά το 2ο τρίμηνο. Η χορήγηση Mg κατά την κύηση μειώνει σημαντικά τους πρόωρους τοκετούς και τις προ και μετά τη γέννηση εισαγωγές στη μονάδα. Πολύ μικρά πρόωρα που είχαν προγεννητική έκθεση στο MgSO₄ είχαν χαμηλότερη επίπτωση εγκεφαλικής παράλυσης [222].

Η χορήγηση ασβεστίου συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο για προεκλαμψία, υπέρταση και πρόωρο τοκετό [223,224].

3.4. Μαιευτικό ιστορικό

3.4.α. Τόκος

Καθορίζεται ως ο αριθμός των προηγούμενων γεννήσεων και δεν φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στο γεγονός του πρόωρου τοκετού. Άλλοι μελετητές έχουν βρει αύξηση και άλλοι ελάττωση του κινδύνου για πρόωρο τοκετό αυξανόμενων των τόκων, ενώ ορισμένοι δεν έχουν βρει οποιοδήποτε τύπο επίδρασης [142,155,163,166,168,206,207, 228,229].

Είναι γενικά παραδεκτό ότι τα πρωτότοκα παιδιά κατά μέσο όρο ζυγίζουν λιγότερο από τα επόμενα σε κάθε ηλικία κύησης. Ο μηχανισμός για την εξήγηση αυτού του φαινομένου δεν είναι γνωστός. Η παρατηρηθείσα διαφορά δεν μπορεί να εξηγηθεί πλήρως από τα συνοδά αποτελέσματα άλλων παραγόντων που επηρεάζουν το βάρος γέννησης όπως η ηλικία της μητέρας ή το προ της κύησης βάρος. Ένας μηχανισμός μπορεί να είναι ότι η εμβρυϊκή ανάπτυξη είναι πιο πιθανό να είναι περιορισμένη στην πρωτότοκο γυναίκα, οφειλόμενη στη σχετικά δυνατότερη από μυϊκής ισχύος μήτρα, συγκρινόμενη με την της πολυτόκου [230,502].

3.4.β. Μεσοδιαστήματα κύσεων

Υπάρχουν διαφορετικοί χρηστικοί ορισμοί του σύντομου μεσοδιαστήματος στις κύσεις που έχουν χρησιμοποιηθεί στις διάφορες μελέτες και επομένως δεν μπορεί να εξαχθούν σαφή και γενικά παραδεκτά αποτελέσματα. Αναφέρεται αυξημένος κίνδυνος για πρόωρο τοκετό σε σχέση με το μικρό μεσοδιάστημα, αλλά τα αποτελέσματα δεν ήταν στατιστικά σημαντικά, όταν στην ανάλυση λαμβάνονταν υπόψη συγχυτικοί παράγοντες. Κατά συνέπεια δεν είναι εμφανές εάν υπάρχει οιαδήποτε σχέση του βραχέος μεσοδιαστήματος μεταξύ των τοκετών με τον πρόωρο τοκετό [231-234].

3.4.γ. Προηγούμενοι πρόωροι τοκετοί

Το προηγούμενο ιστορικό χαμηλού βάρους γέννησης ή πρόωρου τοκετού είναι ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες για επόμενο πρόωρο τοκετό. Ο κίνδυνος για πρόωρο τοκετό αυξάνει με τον αριθμό των προηγούμενων χαμηλού βάρους ή πρόωρων νεογνών. Οι πλείστοι εκτιμούν ότι ο σχετικός κίνδυνος με ένα ιστορικό πρόωρου τοκετού ανέρχεται περίπου σε 3-4, ενώ είναι ακόμη μεγαλύτερος για τον τρίτο τοκετό, εάν και οι δύο προηγούμενοι ήταν πρόωροι [123,142,155,166,167,168,177, 186,187,188,207,235,236]. Θεωρείται λοιπόν ότι ο πρόωρος τοκετός του πρώτου νεογνού είναι ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης για επόμενο πρόωρο, απ'ότι είναι το χαμηλό βάρος γέννησης του πρώτου παιδιού. Οι κίνδυνοι της επανάληψης δεν φαίνεται να επηρεάζονται από την παρουσία ιατρικών επιλοκών, τη διάρκεια των μεσοδιαστημάτων των κύσεων, την επιβίωση των νεογνών, ούτε επίσης από το εκπαιδευτικό επίπεδο ή άλλους δυνητικούς κινδύνους που αξιολογήθηκαν. Παρ'όλα αυτά δε φαίνεται άλλες συσχετισμένες να μπορούν να εξηγήσουν το μέγεθος των αναφερομένων συχνοτήτων υποτροπής. Έτσι ενώ ο σχετικός κίνδυνος όπως αναφέρθηκε είναι υψηλός, ο αποδοτέος (οφειλόμενος) κίνδυνος είναι σχετικά μικρός.

Οι πιο πολλές γυναίκες που είχαν πρόωρο τοκετό στην πρώτη τους κύηση θα έχουν τελειώμενη κύηση την επόμενη φορά. Η υποτροπή πρόωρου τοκετού συμβάλλει σε ένα μικρό αλλά μη αμελητέο ποσοστό των πρόωρων τοκετών.

Γυναίκες με ενδεικνυόμενο πρώτο πρόωρο τοκετό είχαν λιγότερες πιθανότητες για δεύτερο αυτόματο ή μη ενδεικνυόμενο πρόωρο τοκετό, συγκρινόμενες με γυναίκες με πρώτο αυτόματο πρόωρο τοκετό. Φυλετικές διαφορές έχουν παρατηρηθεί στη σχέση πρώτου και δεύτερου πρόωρου τοκετού, ενώ προηγούμενο ιστορικό πρόωρου τοκετού είναι σημαντικός παράγων κινδύνου για πρόωρο ρήξη μεμβρανών [237-242].

3.4.δ. Προηγούμενα θνησιγενή ή νεογνικοί θάνατοι

Ένα προηγούμενο θνησιγενές ή νεογνικός θάνατος έχει σχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό. Όμως δεν έχει ελεγχθεί η συγχυτική επίδραση προηγούμενου ιστορικού χαμηλού Β.Γ ή πρόωρου τοκετού. Αυτές οι συσχετίσεις πιθανώς να αντανakλούν την αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα μεταξύ των πρόωρων τοκετών [141,142,155,166,168,229,243].

3.4.ε. Προηγούμενες αυτόματες αποβολές

Αν και αρκετές μελέτες αναφέρουν ότι οι προηγούμενες αυτόματες αποβολές αυξάνουν τον κίνδυνο για πρόωρο τοκετό, ο κίνδυνος εξ αυτών φαίνεται να είναι πολύ μικρότερος από εκείνον του προηγούμενου πρόωρου τοκετού [155,162,167,245].

Ο κίνδυνος εξαρτάται από τον αριθμό, το χρόνο και την ηλικία κύησης των προηγούμενων αποβολών. Ο κίνδυνος δεν φαίνεται να αυξάνει ως τις δύο ή περισσότερες αυτόματες αποβολές. Όμως ακόμη και μετά τρεις ή περισσότερες αυτόματες αποβολές ο σχετικός κίνδυνος εκτιμάται στις διάφορες εργασίες από 1,55-3,3. Μία αυτόματη αποβολή ακολουθούμενη από τοκετό δεν έχει καμία επίπτωση στον κίνδυνο για επόμενο πρόωρο τοκετό και μια αποβολή που έπεται ενός πρόωρου τοκετού μπορεί πραγματικά να ελαττώσει τον κίνδυνο για επόμενο πρόωρο τοκετό. Αν και υπάρχουν πολύ περιορισμένες πληροφορίες για την ηλικία κύησης των προηγηθεισών αυτόματων αποβολών, ο αυξημένος κίνδυνος φαίνεται να σχετίζεται με προηγούμενες αποβολές του δεύτερου και όχι του πρώτου τριμήνου της κύησης. Αυτό είναι κατανοητό επειδή οι αιτίες των καθυστερημένων αποβολών, εν αντιθέσει με των πρόωρων αποβολών, είναι πιο πιθανό να είναι όμοιες με εκείνες του πρόωρου τοκετού. Υπό την έννοια αυτή, οι όψιμες αποβολές και οι πρόωροι τοκετοί μπορεί να είναι διαφορετικές εκφράσεις του ίδιου προβλήματος [244,245].

3.4.στ. Προηγούμενες προκλητές εκτρώσεις

Έχει ενοχοποιηθεί η διαστολή του τραχήλου κατά την προκλητή αποβολή καθώς και η χρήση διαστολέων και ξέστρων για να αφαιρεθούν οι κατακρατημένοι ιστοί μετά μία αυτόματη αποβολή, στην πρόκληση ανεπάρκειας του τραχήλου και προδιάθεσης της γυναίκας για πρόωρο τοκετό στις επόμενες κύσεις.

Διάφορες μελέτες δεν έχουν βρει σχέση μεταξύ της προηγούμενης προκλητής αποβολής και του κινδύνου για πρόωρο τοκετό, ενώ άλλες έρευνες έχουν επιβεβαιώσει ότι εκτρώσεις που γίνονται με διαστολή και ξέστρο και εκείνες που απαιτούν σημαντική διαστολή, μπορεί να σχετίζονται με ελαφρά αύξηση του κινδύνου για πρόωρο τοκετό. Αν υπάρχει μικρός κίνδυνος, πιθανώς να σχετίζεται με την έκτρωση με αναρρόφηση κατά τον

πρώτο μήνα. Υπάρχουν ασαφή στοιχεία για το αποτέλεσμα των πολλαπλών προκλητών αποβολών και υπάρχουν αναφορές ότι δεν βρέθηκε σημαντικά αυξημένος κίνδυνος ακόμη και μετά τρεις ή περισσότερες επιλεκτικές διακοπές της κύησης. Έτσι ενώ μπορεί να υπάρχει κάποιος αυξημένος κίνδυνος από μία προηγηθείσα έκτρωση, δεν είναι πιθανό οι τρέχουσες μέθοδοι έκτρωσης, κυρίως εκείνες που γίνονται κατά το πρώτο τρίμηνο, να αυξάνουν αισθητά τον κίνδυνο για πρόωρο τοκετό [141,155,188,246-249].

3.4.ζ. Προηγούμενη στειρότητα

Οι γυναίκες με προηγούμενη στειρότητα έχουν αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό, αλλά το ιστορικό υπογονιμότητας δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου. Επίσης οι γυναίκες με εξωσωματική γονιμοποίηση, σε απλές κήσεις αποκτούν πρόωρα νεογνά σε ποσοστό 10-20%. Όμως δεν είναι εμφανές εάν οι αυξημένες συχνότητες πρόωρων οφείλονται στις ενέργειες-παρεμβάσεις για τη στειρότητα συμπεριλαμβανομένης της χρήσης γοναδοτροπινών ή στο υποκείμενο πρόβλημα στειρότητας. Η συχνότητα πρόωρου τοκετού σε γυναίκες με εξωσωματική γονιμοποίηση ήταν ίδια με των γυναικών με στειρώση που δεν είχαν θεραπευτεί. Αυτό είναι ενδεικτικό ότι η στειρότητα αυτή καθαυτή αποτελεί παράγοντα κινδύνου. Τα αυξημένα επίπεδα ρελαξίνης που έχουν ανιχνευθεί μετά τη χρήση γοναδοτροπινών, μπορεί να συμβάλλουν στην αύξηση της προωρότητας. Επιπλέον τραύμα, αιμορραγία και πιθανή λοίμωξη της μήτρας από την χρήση καθετήρων στη διαδικασία μεταφοράς του εμβρύου, μπορεί να παίζουν κάποιο ρόλο. Αυξημένες ιατρικές επιπλοκές όπως υπέρταση και αιμορραγία έχουν αναφερθεί στις κήσεις αυτές. Οι ιατρικές πράξεις επομένως μπορούν να αυξήσουν κατά κάποιο τρόπο τη συχνότητα του πρόωρου τοκετού, αν και έχει παρατηρηθεί ίδια συχνότητα πρόωρων τοκετών με αυτόματη και μη αυτόματη έναρξη [141,207,235,250,251,252].

3.5. Ιατρικές επιπλοκές της κύησης

Οι ανωμαλίες του πλακούντα, οι αιμορραγίες της κύησης, η ανεπάρκεια του τραχήλου και οι ανωμαλίες της μήτρας, αναφέρονται μεταξύ των πιο συχνών επιπλοκών που σχετίζονται με πρόωρο τοκετό. Τα αποτελέσματα της αιμορραγίας κατά την κύηση φαίνονται να είναι ιδιαίτερα έντονα κυρίως κατά το 2ο και 3ο τρίμηνο της κύησης, αλλά έχει επίσης ενοχοποιηθεί και η αιμορραγία του 1ου 3μήνου στον πρόωρο τοκετό. Κηλιδώδεις αιμορραγίες σε οιοδήποτε 3μηνο αυξάνουν μέτρια τον κίνδυνο για πρόωρο τοκετό. Η αιμορραγία της κύησης παρουσιάζεται και στην πρόωρο ρήξη μεμβρανών. Αν και ο μηχανισμός που η αιμορραγία προκαλεί πρόωρο τοκετό δεν είναι ακριβώς γνωστός,

ο προδρομικός πλακούντας και η αποκόλληση είναι πιθανώς σημαντικοί συμπαράγοντες [23,141,161,253-256].

3.5.α. Επιβεβλημένος πρόωρος τοκετός

Ο πρόωρος τοκετός διακρίνεται σε αυτόματο πρόωρο τοκετό, εκείνον που ακολουθεί την πρόωρο ρήξη των εμβρυϊκών υμένων και σε πρόωρο τοκετό λόγω ιατρικών ή μαιευτικών ενδείξεων. Ο διαχωρισμός μεταξύ αυτόματου πρόωρου τοκετού και εκείνου με πρόωρο ρήξη μεμβρανών γίνεται συχνά στην κλινική πρακτική, αλλά ο διαχωρισμός παρουσιάζει μεθοδολογικές δυσκολίες. Η ρήξη μεμβρανών συχνά προηγείται του πρόωρου τοκετού και πολλές φορές προηγούνται κρυφά συμπτώματα πρόωρου τοκετού με συστολές της μήτρας όχι πάντα εμφανείς στην έγκυο μέχρι την ρήξη των μεμβρανών. Μια σημαντική απόκλιση στην ταξινόμηση μπορεί επίσης να συμβεί, εάν η προσέγγιση για ιατρική φροντίδα γίνει καθυστερημένα μετά την έναρξη του τοκετού, οπότε αυξάνεται η επίπτωση της πρόωρης ρήξης των εμβρυϊκών υμένων. Γενικώς, η απόφαση για επιβεβλημένο πρόωρο τοκετό λόγω ιατρικών ενδείξεων λαμβάνεται: για να αντιμετωπισθεί η αιτία ενός μητρικού νοσήματος, για να μειωθεί το στρες της κύησης το προερχόμενο ακόμη και από άσχετη αιτία, ή για να απελευθερωθεί το έμβρυο από ένα αφιλόξενο ή βλαπτικό περιβάλλον. Εκτιμάται ότι το 20% περίπου των πρόωρων τοκετών ανήκουν σ' αυτήν την κατηγορία. Παράγοντες κινδύνου για τους ενδεικνυόμενους πρόωρους τοκετούς είναι: η ηλικία της μητέρας, το ιστορικό προηγούμενων θνησιγενών νεογνών και η βακτηριουρία. Παράγοντες κινδύνου για αυτόματο πρόωρο τοκετό είναι: η νεαρή ηλικία της μητέρας, οι πολλαπλές κύσεις (πολυτόκες), το ιστορικό προηγούμενων αποβολών και το κάπνισμα, ενώ και για τις δύο κατηγορίες είναι: το χαμηλό βάρος της μητέρας, η πολυδυμος κύηση και η αιμορραγία στην αρχή της εγκυμοσύνης [156,257,259,260,261].

3.5.β. Άλλες επιπλοκές

Χρόνιες βλάβες που έχουν συνδυαστεί με πρόωρο τοκετό συμπεριλαμβάνουν τα καρδιοπνευμονικά νοσήματα, το σακχαρώδη διαβήτη, το άσθμα, τον υπερθυροειδισμό και την επιληψία, αλλά τα δεδομένα είναι ελλιπή και κάποιες από τις συσχετίσεις μπορούν να αντανakλούν πρόωρες ιατρικές παρεμβάσεις. Τα αρνητικά αποτελέσματα της μητρικής υπέρτασης έχουν βρεθεί παραδοσιακά να περιορίζονται στην ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης. Παρά ταύτα έχει βρεθεί θετική συσχέτιση μεταξύ βαρειάς υπέρτασης ή προεκλαμψίας και αυτόματου πρόωρου τοκετού. Αυξημένος κίνδυνος πρόωρου τοκετού έχει αναφερθεί σε πολυυδράμνιο, σε τραύματα, σε χειρουργικές επεμβάσεις ή αναισθησία κατά την κύηση. Όσον αφορά τις εμβρυϊκές ανωμαλίες και την καθυστέρηση της

ανάπτυξης είναι γνωστό ότι είναι αυξημένες στα πρόωρα ως προς τα τελειόμηννα [111,141,161,196,223,224,262,263].

3.5.γ. Πολύδυμος κύηση

Η συχνότητα διδύμων κύσεων στις ΗΠΑ αυξήθηκε κατά 31%, δηλαδή από 18,9 σε 24,8/1000 ζωντανές γεννήσεις μεταξύ 1980 και 1995. Επιπλέον η συχνότητα γέννησης τριδύμων ή και πλέον αυξήθηκε κατά 245% την ίδια περίοδο ήτοι από 0,37 το 1980 σε 1,275/1000 ζωντανές γεννήσεις το 1995. Το 1995 οι πολύδυμες κύσεις αποτελούσαν το 2,6% όλων των ζωντανών γεννήσεων στις ΗΠΑ. Παρά το μικρό τους αριθμό απαριθμούν το 13% όλων των πρόωρων γεννήσεων και το 20% όλων των χαμηλού βάρους νεογνών. Τα δίδυμα και τα τριδύμα νεογνά αποτελούν το 35,6% και 36,5% αντίστοιχα των IUGR νεογνών και το 52,2 % και το 91,5% αντίστοιχα ζυγίζει λιγότερο από 2500 γρ. κατά τη γέννηση [264-268].

Η μέση διαφορά βάρους γέννησης νεογνών μεταξύ απλών και διδύμων κύσεων είναι 690 γρ. μεταξύ των λευκών νεογνών και 630 γρ. μεταξύ των μαύρων. Η διαφορά του μέσου βάρους γέννησης μεταξύ διδύμων και τριδύμων είναι περισσότερο από 500 γρ. για τα λευκά και τα έγχρωμα νεογνά.

Η αύξηση των πολυδύμων κύσεων αποδίδεται σε δύο παράγοντες: α) στην ωρίμανση ηλικίας του γυναικείου πληθυσμού στον οποίο πλέον του 30% των πρώτων γεννήσεων συμβαίνουν μετά την ηλικία των 30 ετών και β) στην αύξηση της χρήσης της βοηθητικής αναπαραγωγικής τεχνολογίας.

Ο πρόωρος τοκετός στις πολύδυμες κύσεις είναι συνδυασμός ποικίλων παραγόντων όπως: πρόωρης ρήξης μεμβρανών, υπερδιάτασης της μήτρας, πολυυδραμνίου, υποκλινικών λοιμώξεων, προγεννητικής αιμορραγίας, ανεπάρκειας του τραχήλου και του πλακούντα και ψυχολογικού στρες, επιπλέον δε η διάνοιξη του τραχήλου στις διδυμες κύσεις είναι μεγαλύτερη στην έναρξη του πρόωρου τοκετού σε σχέση με τις μονήρεις ή απλές κύσεις, ενώ η βράχυνση και η διάταση του τραχήλου είναι μεγαλύτερη στην όρθια θέση σε σχέση με την κατακεκλιμένη. Η διάρκεια κύησης σε τοκετούς κάτω των 36 εβδομάδων των μονοχοριονικών διαμνιοτικών διδύμων (41,6%) σε σχέση με αυτούς των διχοριονικών διαμνιοτικών διδύμων (59,1%) είναι κατά 12,75 ημέρες ή 1,8 εβδομάδες λιγότερο [269-272].

3.6. Χρήση και κατάχρηση ουσιών

3.6.α. Κάπνισμα

Το κάπνισμα κατά την κύηση είναι ο μεγαλύτερος τροποποιητικός παράγοντας κινδύνου για προωρότητα, χαμηλό βάρος γέννησης και βρεφική θνησιμότητα [111,176,269,273-278]. Έχει πιστοποιηθεί ότι το κάπνισμα της μητέρας μειώνει το μέσο βάρος γέννησης, ευθύνεται για το 20% νεογνών χαμηλού βάρους, και προκαλεί μικρή μόνο βράχυνση της μέσης διάρκειας κύησης. Ενώ η μείωση του Β.Γ συμβάλλει ουσιαστικά στην ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, αυξάνεται επιπλέον μέτρια ο κίνδυνος για πρόωρο τοκετό [163,205,235,262,279,280-285]. Το γεγονός ότι ο κίνδυνος για πρόωρο τοκετό έχει βρεθεί να αυξάνει, αυξανόμενης της κατανάλωσης τσιγάρων ανά ημέρα (δοσολογική σχέση), οδήγησε την επιστημονική σκέψη στην ύπαρξη αιτιολογικής σχέσης και ο εκτιμώμενος σχετικός κίνδυνος για καπνίστριες είναι περίπου 1,2-3,4, ενώ είναι μεγαλύτερος για γεννήσεις που συμβαίνουν πριν τις 33 εβδ. σε σχέση με γεννήσεις πριν τις 37 εβδ. Η αύξηση της προωρότητας στις καπνίστριες οφείλεται στην αύξηση της συχνότητας της αιμορραγίας της κύησης, της αποκόλλησης πλακούντα, σε προδρομικό πλακούντα και πρόωρο ρήξη των εμβρυϊκών υμένων, αλλά δεν μπορεί να ερμηνευτεί πλήρως. Φαίνεται ότι έστω και μερικώς το κάπνισμα έχει άμεσο αποτέλεσμα στον πρόωρο τοκετό [169].

Το κάπνισμα μειώνει την τροφοδοσία με θρεπτικά συστατικά στο έμβρυο [230]. Η διαφορά στο Β.Γ είναι 244 γρ. για τα παιδιά λευκών μητέρων και 167 γρ. για τα παιδιά που είναι γεννημένα από μαύρες μητέρες. Σε μητέρες που διέκοψαν το κάπνισμα κατά την κύηση το μέσο Β.Γ του νεογνού αυξήθηκε κατά 241 γρ., ενώ μείωση στο κάπνισμα κατά την κύηση είχε σαν αποτέλεσμα την αύξηση του Β.Γ κατά 92 γρ. [286].

Νεογνά μητέρων που καπνίζουν έχουν λιγότερες πιθανότητες να επιζήσουν. Αναμφισβήτητα η μείωση ή διακοπή του καπνίσματος κατά την κύηση μπορεί να μειώσει την επίπτωση των χαμηλού βάρους νεογνών και να βελτιώσει την περιγεννητική έκβαση. Δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος του πατέρα και πρόωρου τοκετού [287-291].

3.6.β. Κατανάλωση οινοπνεύματος

Είναι πολύ καλά γνωστό ότι το εμβρυϊκό αλκοολικό σύνδρομο έχει προφανή αποτελέσματα στο βάρος και στην ανάπτυξη του εμβρύου [292,293]. Αν και η πλειονότητα των νεογνών δεν επηρεάζεται σ' αυτό το βαθμό, η μέτρια κατανάλωση οινοπνεύματος κατά την κύηση έχει βρεθεί ότι μειώνει το Β.Γ. Η διαφορά του Β.Γ μεταξύ νεογνών που γεννιούνται από μητέρες που ανέφεραν κατανάλωση δύο ή περισσότερων ποτών την ημέρα και νεογνών μητέρων που δεν ανέφεραν κατανάλωση, είναι 110 γρ. στις λευκές και 37 γρ. στις μαύρες. Οι μητέρες που καταναλώνουν δύο ή περισσότερα ποτά την ημέρα συγκρινόμενες με εκείνες που δεν αναφέρουν χρήση αλκοόλ, έχουν διπλάσιο κίνδυνο να γεννήσουν χαμηλού βάρους νεογνά, ενώ ο κίνδυνος για τις γυναίκες που

αναφέρουν κατανάλωση από 0 έως 2 ποτά την ημέρα είναι μεγαλύτερος κατά 11% για τις λευκές και 24% για τις μαύρες [294-296].

Αμφίβολα αποτελέσματα έχουν περιγραφεί για το αποτέλεσμα της κατανάλωσης οιοπνεύματος στη διάρκεια της κύησης και στον κίνδυνο για πρόωρο τοκετό. Αναφέρεται ασθενής αλλά σημαντικά αρνητική σχέση μεταξύ κατανάλωσης οιοπνεύματος και διάρκειας κύησης, ενώ υπάρχει παρόμοια συσχέτιση με την κατανάλωση πριν την κύηση. Επίσης έχει βρεθεί ότι η μεγάλη κατανάλωση οιοπνεύματος αυξάνει τον κίνδυνο για πρόωρο τοκετό, αλλά δεν έχει βρεθεί δοσολογική σχέση [166,168,169,176,269,274,280,284,297].

3.6.γ. Κατανάλωση καφέ

Η χρήση του καφέ ή της καφεΐνης δε σχετίζεται ούτε με τη διάρκεια κύησης ούτε με τον κίνδυνο για πρόωρο τοκετό [176,274,284,298,299,300].

3.6.δ. Χρήση μαριχουάνας, κοκαΐνης και άλλων εξαρτησιογόνων ουσιών

Μερικές μελέτες έχουν βρει αυξημένη πιθανότητα πρόωρου τοκετού ή μικρότερης διάρκειας κύηση σε μεγάλη χρήση μαριχουάνας, ενώ άλλες όχι. Πιθανά προβλήματα προκύπτουν από την ταξινόμηση της χρήσης μαριχουάνας και τη δυσκολία ελέγχου για επιπρόσθετους παράγοντες, όπως την κατάχρηση άλλων ουσιών [288,301-303].

Η χρήση κοκαΐνης στην κύηση έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με τον πρόωρο τοκετό. Οι μητέρες -χρήστες κοκαΐνης- είναι σε κίνδυνο για αποκόλληση πλακούντα που μπορεί να οδηγήσει σε πρόωρο τοκετό. Πολλές από τις μελέτες μειονεκτούν στην ακριβή μέτρηση της έκθεσης, στο μικρό μέγεθος του δείγματος και στην δυσχέρεια απομόνωσης της δράσης της κοκαΐνης από τους άλλους παράγοντες, αφού η χρήση της συχνά συνοδεύεται από κατάχρηση και άλλων ουσιών (π.χ. crack) καθώς και από αρνητικά κοινωνικά και υγειονομικά χαρακτηριστικά [304-306,496].

Άλλες εξαρτησιογόνες ουσίες όπως η ηρωίνη, έχουν σχετισθεί με πρόωρο τοκετό και πρόωρο ρήξη των εμβρυϊκών υμένων, αλλά τα στοιχεία είναι ελλιπή. Είναι ασαφές εάν ο κίνδυνος σχετίζεται με τα ναρκωτικά αυτά καθαυτά ή με άλλα βλαπτικά στοιχεία του τρόπου ζωής. Τα λίγα δεδομένα που υπάρχουν δεν πιστοποιούν ότι η χρήση LSD ή άλλων ψυχεδελικών φαρμάκων έχουν σημαντικό αποτέλεσμα στη διάρκεια κύησης [297,307, 308].

3.7. Προγεννητική φροντίδα

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι το χαμηλό Β.Γ και ο πρόωρος τοκετός σχετίζονται με το καλώς έχειν της μητέρας, δεικνύοντας ότι το στρες και η έλλειψη κοινωνικής υποστήριξης είναι παράγοντες κινδύνου. Η έρευνα στην αποτελεσματικότητα της υποστήριξης έχει επικεντρωθεί σε προγράμματα επισκέψεων κατ' οίκον σε γυναίκες με μέτριου βαθμού επιπλοκές της κύησης. Αν και υπάρχει μια τάση χαμηλότερης συχνότητας πρόωρου τοκετού στην ομάδα γυναικών με τις κατ' οίκον επισκέψεις από ότι στην ομάδα ελέγχου, η διαφορά δεν ήταν σημαντική [142,171,309].

Σημαντικές συζητήσεις έχουν εστιαστεί στο ρόλο της περιγεννητικής φροντίδας και στη μείωση της συχνότητας των χαμηλού βάρους πρόωρων νεογνών. Είναι γενικά αποδεκτό ότι γυναίκες με μικρή ή καθόλου προγεννητική φροντίδα έχουν αντικειμενικά υψηλότερες συχνότητες χαμηλού βάρους ή πρόωρων νεογνών, αλλά δεν είναι σαφές ότι αυτό αποδίδεται στην έλλειψη προγεννητικής φροντίδας ή σε άλλους μη επακριβώς ελεγχόμενους παράγοντες κινδύνου. Επιπλέον μελέτες που ερευνούν την διάρκεια κύησης έχουν δώσει ευρήματα ασαφή, με ιδιαίτερη αναφορά στον χρόνο έναρξης της φροντίδας παρά στον αριθμό των προγεννητικών επισκέψεων [178,308,310,311].

Το Ινστιτούτο Ιατρικής της Εθνικής Ακαδημίας των Επιστημών των Η.Π.Α, έχει προτείνει κατάλογο της επάρκειας προγεννητικής φροντίδας, τον χρόνο και τον αριθμό των προγεννητικών επισκέψεων. Μελέτες με βάση τις οδηγίες αυτές έχουν δείξει μείωση της συχνότητας του πρόωρου τοκετού. Φυσικά η ποιότητα και η ουσιαστική προγεννητική φροντίδα έχουν μεγαλύτερη σημασία από ότι ο αριθμός των επισκέψεων [312-316].

3.8. Φυσική δραστηριότητα

3.8.α. Εργασία -Φυσική δραστηριότητα

Η επίδραση της φυσικής δραστηριότητας στον πρόωρο τοκετό παραμένει αμφισβητήσιμη. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι οι εργαζόμενες γυναίκες σε σχέση με τις μη εργαζόμενες είτε δεν έχουν αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό είτε έχουν μειωμένο. Η χαμηλότερη συχνότητα πρόωρου τοκετού των εργαζομένων γυναικών πιστεύεται ότι αντανακλά το αποτέλεσμα των υγιών εργαζομένων, καθώς και άλλες διαφορές στα κοινωνικά, οικονομικά και περιβαλλοντικά χαρακτηριστικά μεταξύ εργαζομένων και μη [181,262,317-319].

Παρά ταύτα έχει βρεθεί ότι συγκεκριμένες εργασιακές καταστάσεις συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού. Γυναίκες που εργάζονται σε βιομηχανικά μηχανήματα και σε τομείς όπου δεν απαιτείται νοητική συμμετοχή είχαν αυξημένη συχνότητα πρόωρου τοκετού. Επίσης το ψυχολογικό στρες το σχετιζόμενο με την εργασία παρά η φυσική άσκηση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο. Σε άλλες μελέτες η συχνότητα

του πρόωρου τοκετού σχετίζεται με την παρατεταμένη ορθοστασία, την ανύψωση βαρέων αντικειμένων, την κοπιώδη πολύωρη εργασία και την εργασία σε αντίξοες συνθήκες. Οι γυναίκες που σταμάτησαν να δουλεύουν κατά την κύηση λόγω κόπωσης ή εξάντλησης χωρίς ιατρικούς λόγους είχαν λιγότερους πρόωρους τοκετούς από εκείνες που δεν σταμάτησαν. Πολλές μελέτες δεν επιβεβαιώνουν ότι οι συνθήκες εργασίας σχετίζονται με τον πρόωρο τοκετό. Ο αριθμός των γυναικών που προσλαμβάνονται κατά την κύηση είναι μικρός. Η παρουσία μη σταθμισμένων κοινωνικοοικονομικών διαφορών, οι διαφορές στην πιστοποίηση της φυσικής δραστηριότητας, τα λάθη κατά την ανάκληση των γεγονότων και η ανεπαρκής ισχύς του αποτελέσματος σε μερικές μελέτες είναι πιθανές εξηγήσεις για τα αντιφατικά ευρήματα [142,262,320-325].

3.8.β. Ανάπαυση-φυσική δραστηριότητα

Τα δεδομένα τα σχετικά με την ανάπαυση και τη φυσική δραστηριότητα είναι περιορισμένα. Μεταανάλυση 18 μελετών δεν έδειξε διαφορά ως προς τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μεταξύ γυναικών που έχουν καθιστική ζωή και εκείνων που ασκούνται, κατά την διάρκεια της. Οι μελέτες αυτές περιελάμβαναν μικρά δείγματα, απουσία ελέγχου για συγχυτικούς παράγοντες κ.ά.

Η ελαφρά ή η μέτρια φυσική άσκηση δε φαίνεται να επηρεάζει την διάρκεια της κύησης και έχει σχετισθεί με μειωμένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό. Αν και ελήφθησαν υπόψη πολλοί παράγοντες, ο μειωμένος κίνδυνος μπορεί να αντανάκλα άλλα μη ελεγχόμενα χαρακτηριστικά γυναικών που εργάζονται. Η άσκηση κατά το 3^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης προκαλεί αύξηση της έκκρισης της νορεπινεφρίνης, η οποία θα μπορούσε να προκαλέσει συσπάσεις της μήτρας και πιθανώς πρόωρο τοκετό. Επιπλέον, η άσκηση κατά την κύηση δεν θα φαινόταν αν επηρέαζε εκείνες που δεν είχαν ασκηθεί πριν από την κύηση, εκείνες που έχουν επιπλοκές κατά την κύηση ή εκείνες που έχουν ιστορικό στειρότητας [181,319,326,327,328].

Επιπλέον μελέτες είναι απαραίτητες για να καθοριστούν η επίδραση της έντονης άσκησης στην εγκυμοσύνη και ιδεωδώς σε ελεγχόμενες μελέτες το πιθανό προστατευτικό αποτέλεσμα της ελαφράς ή μέτριας άσκησης.

3.9. Περιβαλλοντικές και εργασιακές επιδράσεις

Οι πιθανές βλαπτικές επιδράσεις των φυσικών και χημικών παραγόντων στους χώρους εργασίας, στην κοινωνία και στην έγκυο έχουν παρουσιαστεί κατά τις τελευταίες δεκαετίες. Η πλειονότητα των μελετών περιλαμβάνει τον τίτλο εργασίας της μητέρας και την έκβαση της εγκυμοσύνης, χρησιμοποιώντας υλικό από συνεντεύξεις ή τυποποιημένες

ερωτήσεις. Οι πληροφορίες είναι περιορισμένες σχετικά με την έκθεση και είναι δύσκολο να απομονώσει κανείς την επίδραση του χώρου εργασίας από άλλους παράγοντες που σχετίζονται με την εργασία, όπως του φυσικού, ψυχολογικού και οικονομικού στρες καθώς και άλλων παραγόντων.

Η δυσκολία επιλογής του κατάλληλου δείγματος πληθυσμού, η μέτρηση της έκθεσης, ο έλεγχος των συγχυτικών παραγόντων και η πιστοποίηση μικρού αποτελέσματος μπορεί να εξηγήσει μερικώς την έλλειψη δεδομένων στην κατηγορία αυτή.

Επεισόδια μόλυνσης του περιβάλλοντος με πετροχημικά, πετρελαιοειδή και οξείδια του αζώτου και του θείου δείχνουν την πιθανότητα τέτοιας έκθεσης σε άντρες, γυναίκες και έμβρυα καθώς και τα βλαπτικά αποτελέσματα στη γονιμότητα, όπως είναι οι συγγενείς ανωμαλίες και τα νευροαναπτυξιακά προβλήματα [329-331].

Τα επίπεδα στο αίμα και στον πλακούντα των οργανοχλωριωμένων τοξινών έχει αναφερθεί ότι είναι αυξημένα στους πρόωρους τοκετούς, αλλά τα δείγματα των τοκετών ήταν μικρά και δεν εκτιμήθηκαν άλλοι συγχυτικοί παράγοντες, έκθεση σε πολυχλωριωμένα παράγωγα και κατανάλωση μολυσμένων ψαριών.

Η έκθεση σε μόλυβδο και σε βαρέα μέταλλα έχει μελετηθεί σε επιδημιολογικές μελέτες. Τα αυξημένα επίπεδα μολύβδου στο αίμα παρουσιάζουν σχετικό κίνδυνο για πρόωρο τοκετό 1,5 – 30. Η έκθεση σε εντομοκτόνα έχει ερευνηθεί σε αγροτικές περιοχές, αλλά δεν έχουν βρεθεί συσχετίσεις, ίσως γιατί οι εκθέσεις είναι περιορισμένες [332-334].

Οι εργάτες της κλωστοϋφαντουργίας, έχουν μελετηθεί αρκετά λόγω της μεγάλης απασχόλησης γυναικών, αλλά υπάρχει μικρή ένδειξη συσχέτισης με τον πρόωρο τοκετό. Αυξημένος κίνδυνος για πρόωρο τοκετό υπάρχει σε γυναίκες που εργάζονται σε τροφές και ποτά καθώς και σε νοσηλεύτριες σε ψυχιατρικούς ασθενείς. Οι χρήστες ηλεκτρικών μηχανημάτων, οι επιστάτριες και οι εργαζόμενες στα τρόφιμα έχουν 1,5-2 σχετικό κίνδυνο για πρόωρο τοκετό. Ο κίνδυνος οφείλεται στην έκθεση της μητέρας στο ηλεκτρικό ρεύμα, τα μέταλλα, τα κεραμικά και τα ξύλα. Έκθεση σε διαλυτικές ουσίες έχει αυξημένο κίνδυνο, με μεγαλύτερο τις εκτιθέμενες στα ηλεκτρονικά. Οι βοηθοί οδοντιάτρων έχουν σχετικό κίνδυνο 2,7, λόγω εργασιακής έκθεσης στο οξείδιο του αιθυλενίου. Η έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία πιθανώς αυξάνει τον κίνδυνο για πρόωρο τοκετό όπως εμφανίστηκε σε γυναίκες της Φινλανδίας που εκτέθηκαν σε ραδιενέργεια από το ατύχημα του Chernobyl. Η λήψη υπερχλωριωμένου ύδατος δεν έδειξε αύξηση της προωρότητας, ενώ η διαβίωση σε περιοχές με επικίνδυνα απόβλητα αυξάνει τον κίνδυνο κατά δύο φορές [320,335,337,338].

Οι μεθοδολογικές προσεγγίσεις θέτουν σοβαρούς περιορισμούς στην εξαγωγή συμπερασμάτων για παράγοντες του χώρου εργασίας και του περιβάλλοντος διαβίωσης

της εγκύου. Πολλές προϋπάρχουσες καταστάσεις επηρεάζουν τον κίνδυνο για πρόωρο τοκετό, όπως η διαφορά κοινωνικοοικονομικής κατάστασης των γυναικών που εργάζονται σε σχέση με εκείνες που δεν εργάζονται, η υγιεινή του χώρου εργασίας και οι αποδοχές. Οι υψηλότερα αμειβόμενες γυναίκες έχουν υψηλότερο κίνδυνο από τις χαμηλότερα αμειβόμενες. Συγχυτικοί παράγοντες όπως το στρες και η φυσική άσκηση κατά την εργασία επηρεάζουν τον κίνδυνο και συχνά συνδέονται με την έκθεση σε τοξικούς παράγοντες.

Συμπερασματικά η σχέση περιβαλλοντικών και χημικών παραγόντων με τον πρόωρο τοκετό πλην του μολύβδου είναι υπό διερεύνηση. Οι πιθανοί κίνδυνοι στους τομείς υγείας από αναισθητικά και χημειοθεραπευτικά φάρμακα καθώς και στον τομέα της μικροηλεκτρονικής βιομηχανίας από διαλυτικά και μέταλλα θα πρέπει να ληφθούν υπόψη σοβαρά και πιθανές σχέσεις με πρόωρο τοκετό να τύχουν περαιτέρω διερεύνησης.

3.10. Σεξουαλική δραστηριότητα κατά την κύηση

Η σεξουαλική δραστηριότητα κατά το τελευταίο διάστημα της κύησης έχει ενοχοποιηθεί σαν πιθανός παράγοντας κινδύνου πρόωρου τοκετού. Μια τέτοια εκδοχή έχει κάποια λογική βάση, αφού το σπέρμα είναι πλούσιο σε διάφορες προσταγλανδίνες, οι οποίες θα μπορούσαν να απορροφηθούν από τον βλεννογόνο του κόλπου και να προκαλέσουν συσπάσεις της μήτρας ή να αποδυναμώσουν τις μεμβράνες. Επιπλέον, η συνουσία θα μπορούσε να οδηγήσει σε πρόωρο τοκετό μέσω σεξουαλικά μεταβιβαζόμενης αμνιακής λοίμωξης ή ως αποτέλεσμα του οργασμού [339-346].

Αν και η οργασμική και η συνουσιακή συχνότητα έχουν σχετισθεί με τον πρόωρο τοκετό σε διάφορες μελέτες, οι μελέτες αυτές έχουν μικρό αριθμό γυναικών ή πλημμελή έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες. Πληρέστερες έρευνες που έχουν εξετάσει τη μειωμένη συχνότητα επαφών προς το τέλος της εγκυμοσύνης, δεν αναφέρουν συσχέτιση είτε με την επαφή είτε με την συχνότητα οργασμού. Γυναίκες που είχαν συχνά συνουσία και ταυτόχρονα αποικισμό του κόλπου με μικροοργανισμούς είχαν αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό. Έτσι, ενώ η σεξουαλική δραστηριότητα δε φαίνεται να είναι παράγοντας κινδύνου για πρόωρο τοκετό, είναι πιθανό υπό ορισμένες συνθήκες να αυξάνει τον κίνδυνο [344,347-350].

3.11. Εποχικότητα

Υπάρχουν δεδομένα ενδεικτικά της εποχικότητας των πρόωρων τοκετών. Μεγάλη έρευνα παρουσίασε αυξημένη πιθανότητα για πρόωρο τοκετό κατά το τέλος του καλοκαιριού και μικρότερη κατά τον Ιανουάριο, ενώ άλλες δείχνουν το φθινόπωρο ή το καλοκαίρι και το

χειμώνα. Υποστηρίζεται ότι η κατανομή αυτή οφείλεται σε λοιμώδη αίτια ή σε πολλούς άλλους παράγοντες που εμφανίζονται εποχιακά, όπως: ενδοκρινολογικά φαινόμενα, περιβαλλοντικές τοξίνες και θρεπτικούς παράγοντες. Οι εποχιακές αυτές εξάρσεις μπορούν επίσης να αντανakλούν διαφορές στα δημογραφικά χαρακτηριστικά ανάλογα με την εποχή της σύλληψης [34,351,352].

3.12. Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες

Οι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί, περιλαμβάνουν γεγονότα μεταβολής της ζωής, άγχος, μεταβολή της στάσης έναντι της κύησης και την κοινωνική στήριξη.

Πρέπει να υποθέσουμε ότι οι γνωστοί παράγοντες ερμηνεύουν μόνο μερικώς τον πρόωρο τοκετό και ότι άγνωστοι παράγοντες, υπάρχουν ακόμα. Ακολουθώντας αναρίθμητες κλινικές παρατηρήσεις, επιδημιολογικές μελέτες προτείνουν την ύπαρξη σχέσης μεταξύ των ψυχολογικών παραγόντων και του πρόωρου τοκετού. Επιπλέον, επισύρουν την προσοχή σε ορισμένα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας ή των συνθηκών ζωής των γυναικών που γεννούν πρόωρα. Οι παράγοντες αυτοί σχετίζονται με ψυχικές λειτουργίες, περιβαλλοντικό στρες ή συμβάντα ζωής, καθώς και παρελθούσες εμπειρίες ή οικογενειακές δομές και λειτουργίες. Μεταξύ των ψυχικών στιγμάτων, το άγχος και η κατάθλιψη είναι τα πιο συχνά αναφερόμενα. Τα αποτελέσματα όμως είναι συχνά αμφισβητούμενα.

Παρά τις πολλές μελέτες που εστιάζονται στα συμβάντα ζωής που συμβαίνουν πριν την κύηση ή κατά τη διάρκειά της, τέτοια όπως θάνατος ή νόσος συγγενών, χωρισμός του ζεύγους, συγκρούσεις ή σκληρότητες, αιφνίδιες δυσκολίες της ζωής, τα αποτελέσματα παραμένουν αμφιλεγόμενα. Θεωρείται επιβαρυντικός ο ρόλος των κακών σχέσεων των στενών συγγενών ή η φτώχη στήριξη του συζύγου κατά την κύηση. Τα αμφιλεγόμενα αποτελέσματα πιθανώς να οφείλονται σε μεθοδολογικές διαφορές (μέγεθος δείγματος, αναδρομικός σχεδιασμός) και σε ανεπαρκή μεθοδολογία για τον προσδιορισμό των ψυχολογικών παραμέτρων στον πληθυσμό των εγκύων γυναικών. Για την προσέγγιση των ψυχολογικών παραμέτρων έχουν αναπτυχθεί διάφορες κλίμακες [353-366].

3.13. Μητρική ψυχική επιβάρυνση (στρες)

Η έρευνα στρες και έκβασης τοκετού αρχίζει από 25 περίπου ετών, με μία εμπειρική μελέτη και έκτοτε επακολούθησαν πάρα πολλές [180,321,361,367-374].

Η μελέτη του στρες και της έκβασης του τοκετού έχει ερευνήσει διάφορους τύπους στρες χρησιμοποιώντας ad hoc κλίμακες σε ερωτηματολόγια ή συνεντεύξεις. Οι πλέον συνήθεις

μετρήσεις είναι εκείνες που εκτιμούν το στρες που προέρχεται από τα μεγάλα αιφνίδια γεγονότα και εκείνες που εκτιμούν το άγχος, κυρίως την κατάσταση και τα στίγματα (trait anxiety). Πρόσφατες έρευνες έχουν εξετάσει άλλες συγκινησιακές καταστάσεις όπως την κατάθλιψη και τη γενικευμένη διαταραχή. Μέχρι τώρα υπάρχει η εκτίμηση πώς αυτές οι διαφορετικές θεωρήσεις του στρες με στοιχεία και μετρήσεις μπορούν να συγκριθούν για την πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού. Η ορθή εκτίμηση θα βοηθούσε τους γιατρούς να χρησιμοποιήσουν τις μετρήσεις του στρες πιο αποτελεσματικά, στοχεύοντας τις γυναίκες που είναι σε κίνδυνο και θα βοηθούσε στην ανάπτυξη αιτιολογικών μοντέλων [354,365,377,378].

Οι υπάρχουσες μελέτες είναι ασαφείς στην εκτίμηση των δημογραφικών στοιχείων της μητέρας και των τρεχουσών ή παρελθόντων ιατρικών καταστάσεων που μπορεί να συγχέονται με το στρες. Οι παράγοντες αυτοί είναι μερικές φορές εξαιρέσιμοι, διαφορετικά θα πρέπει να ελέγχονται σε πολλαπλή ανάλυση. Είναι απαραίτητο να ελέγχονται για την ηλικία, την κοινωνικοοικονομική κατάσταση (εισοδήματα, φτώχεια, εκπαίδευση), τον έγγαμο βίο (ανύπαντρες μητέρες), την εθνικότητα ή την φυλή (εθνικές μειονότητες) και άλλους παράγοντες κινδύνου όπως γυναίκες που βιώνουν μεγαλύτερο στρες κατά την κύηση και τόκο (γυναίκες που έχουν τον πρώτο τους τοκετό). Ομοίως γυναίκες υψηλού κινδύνου που οφείλεται σε επιπλοκές στην παρούσα ή σε προηγούμενες κύσεις ή σε προβλήματα γενικής υγείας όπως νοσήματα καρδιάς ή πνευμόνων, μπορεί να έχουν στρες στην κύηση σαν αποτέλεσμα των δύσκολων αυτών καταστάσεων. Έτσι, όλοι οι παράγοντες που προκαλούν στρες και είναι γνωστό ότι θέτουν κινδύνους για αρνητική έκβαση, θα πρέπει να ελέγχονται [169].

Ένα σημαντικό στοιχείο που προκύπτει από ορισμένες μελέτες, μια νέα μεταβλητή, είναι το άγχος της εγκυμοσύνης. Ο όρος αυτός, αναφέρεται στους φόβους και τις ανησυχίες της γυναίκας σχετικά με την εγκυμοσύνη της, την ανάπτυξη ή την απώλεια του μωρού της, τους προσωπικούς κινδύνους κατά την κύηση καθώς επίσης και σε ερωτήσεις σχετικές με έναν πιθανώς δύσκολο τοκετό.

3.14. Λοίμωξη

Οι ενδομήτριες λοιμώξεις πιστεύεται ότι παίζουν σημαντικό, αιτιολογικό ρόλο στον πρόωρο τοκετό.

3.14.α. Μικροβιακός αποικισμός του κόλπου

Ο κόλπος είναι φυσιολογικά αποικισμένος από ποικιλία μικροοργανισμών πολλοί από τους οποίους αποτελούν την χλωρίδα, ενώ άλλοι είναι δυνητικά παθογόνοι. Δεν είναι

πλήρως γνωστό εάν η βακτηριδιακή χλωρίδα αυτή καθαυτή δρα ως εκλυτικό αίτιο πρόωρου τοκετού ή δευτεροπαθώς που καθίσταται ενεργός μόνο όταν ο τράχηλος δεν είναι ικανός να εκπληρώσει την προστασία του έναντι των ανιουσών λοιμώξεων. Η ανιούσα λοίμωξη είναι ένας από τους σπουδαιότερους μηχανισμούς που εξελίσσονται σε πρόωρο τοκετό. Η λοίμωξη μπορεί να δράσει ως εκλυτικός παράγων, είτε με την έννοια ότι είναι πιο πιθανό να οδηγήσει σε πρόωρο τοκετό όταν ο τράχηλος είναι ανοιχτός στο τέλος της εγκυμοσύνης, είτε όταν ο τράχηλος ανοίγει πρόωρα. Ο βαθμός της τραχηλικής διόδου επηρεάζει τον κίνδυνο για ανιούσα λοίμωξη [380,388-391].

Η λοίμωξη που συμβαίνει με ακέραιες τις μεμβράνες περιορίζει τη λοίμωξη από τη χλωρίδα του κόλπου και του τραχήλου. Η συχνότητα λοίμωξης του αμνιακού υγρού είναι ποικίλη εξαρτώμενη από την ηλικία κύησης κατά τον τοκετό. Είναι ιδιαίτερα υψηλή στα πολύ πρόωρα έμβρυα και βαθμιαία μειώνεται στις 30-34 εβδομάδες και παραμένει σταθερή ως το τέλος της εγκυμοσύνης.

3.14.β. Ο ρόλος της λοίμωξης του κατώτερου ουροποιητικού

Ο ουσιαστικός ρόλος της λοίμωξης στον πρόωρο τοκετό υποστηρίχτηκε από την ανακάλυψη στο αμνιακό υγρό ή το χόριο και το άμνιο των γυναικών με ακέραιες τις μεμβράνες παθογόνων μικροοργανισμών (group B Strept., Ureaplasma Urealyticum, Mycoplasma species, Chlamydia Trachomatis, fungi, Trichomonas Vaginalis, κ.ά.). Ο αποικισμός του χοριοαμνίου ήταν διπλάσιος του αμνιακού υγρού. Ο αποικισμός των ήταν πιο συχνός και αντιστρόφως ανάλογος της ηλικίας κύησης και του βάρους γέννησης του νεογνού, στις γυναίκες με ακέραιες μεμβράνες των οποίων ο τοκετός ήταν αυτόματος, συγκρινόμενος με γυναίκες ίδιας ηλικίας κύησης, που γέννησαν λόγω ιατρικών ή μαιευτικών ενδείξεων διαφορετικών από αυτές του αυτόματου τοκετού. Η αντίστροφη σχέση μεταξύ των θετικών χοριαμνιακών καλλιέργειών και της ηλικίας κύησης δεν παρατηρήθηκε στις γυναίκες με τοκετό λόγω ιατρικών ενδείξεων. Μεταξύ των γυναικών που γέννησαν ως τις 30 εβδομάδες με αυτόματο τοκετό, η καλλιέργεια του χοριοαμνίου ήταν θετική στο 73%, συγκρινόμενη με το 21% των τοκετών λόγω ενδείξεων. Οι καλλιέργειες του χοριοαμνίου ήταν θετικές στο 83% των μητέρων με αυτόματη έναρξη τοκετού και στο 16% των μητέρων που ο τοκετός τους έγινε λόγω ενδείξεων, σε νεογνά που είχαν βάρος γέννησης κάτω των 1000 γρ. Ενας ίσος αριθμός νεογνών γεννιέται σε ηλικίες κύησης που έχουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες στο αμνιακό υγρό, με αρνητική καλλιέργεια υγρού, ώστε η πλειονότητα των νεογνών που γεννιούνται κάτω των 26 εβδομάδων και ένα σημαντικό τμήμα εκείνων που γεννιούνται κάτω των 30 εβδομ. να έχουν εμφανίσει φλεγμονή ή λοίμωξη του αμνιακού υγρού. Τα ευρήματα αυτά

καθρεπτίζονται σε ιστολογικές μελέτες του χορίου και του αμνίου, με διήθηση από πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα σε όλες σχεδόν τις κύήσεις των 20-23 εβδομ., στην πλειονότητα των κάτω των 26 εβδομ. και σε σημαντική αναλογία όσων γεννιούνται πριν την 30η εβδομάδα [141,269,381-395].

3.14.γ. Παράγοντες στη λοίμωξη του αμνιακού υγρού

Ο λόγος της υψηλής συχνότητας λοιμώξεων-φλεγμονών στο αμνιακό υγρό και το χοριοαμνίο είναι ανεξήγητος στις πολύ πρόωρες κύήσεις κάτω των 26 εβδομ., ακόμη και κάτω των 30 εβδομ. Οι μελέτες της χλωρίδας είναι ατελείς από την αρχή ως την 23η εβδομ. της κύησης, ενώ από την 23η ως το τέλος δείχνουν μία μάλλον σταθερή κολλική χλωρίδα.

Ο τράχηλος αρχίζει να πλαταίνει και να λεπταίνει μεταξύ 20-26 εβδομάδων, υπό την επίδραση βιοχημικών αλλαγών (προσταγλανδινών και ιντερλευκίνης) και συστολών της μήτρας. Οι μεταβολές του τραχήλου αυξάνουν την έκθεση στα κολλικά τραχηλικά βακτηρίδια, του ανώτερου τραχηλικού, του χαμηλότερου μητριαίου τμήματος και του χοριοαμνίου, με αποτέλεσμα την αύξηση της λοίμωξης του αμνιακού υγρού και του χοριοαμνίου, δηλαδή του πλέον ευάλωτου φραγμού μεταξύ του κύηματος και του περιβάλλοντος.

Μια άλλη εκδοχή είναι ότι η ξαφνική αύξηση στην αμνιακή λοίμωξη στις 23-30 εβδομ., θα μπορούσε να σχετισθεί με την ωρίμανση του εμβρυϊκού ανοσολογικού συστήματος. Η εμβρυϊκή φαγοκυτταρική άμυνα είναι μειωμένη, η οψωνοποίηση είναι περιορισμένη και τα νεογνά είναι φτωχά στην παραγωγή αντισωμάτων στα βακτηριδιακά πολυσακχαρίδια. Η μητρική ανοσοσφαιρίνη IgG μεταφέρεται σε μεγαλύτερα ποσά ενώ η ανοσοσφαιρίνη IgM αρχίζει να μεταφέρεται στο μέσον της κύησης.

Το χοριοαμνίο είναι σχετικός και όχι απόλυτος φραγμός για τα κολλικά βακτηρίδια που φθάνουν στο αμνιακό υγρό, καλύπτεται από μονή επιθηλιακή στιβάδα και άλλα κύτταρα. Μεγάλη διάταση του τραχήλου επιτρέπει στα χοριοαμνιακά κύτταρα να γίνουν μη ανθεκτικά. Μεγάλη φλεγμονή των κυττάρων προκαλεί κυτταρικό θάνατο. Τα τοξικά μικρόβια διαπερνούν το ακέραιο χοριοαμνίο, ενώ τα εξασθενημένα διαπερνούν το μη ακέραιο. Είναι γνωστό ότι σε γυναίκες με ακέραιες χοριοαμνιακές μεμβράνες και πρόωρο τοκετό οι μικροοργανισμοί είναι ικανοί να προσβάλλουν την αμνιακή κοιλότητα. Η πρόσφυση των μεμβρανών του χοριοαμνίου στον φθαρτό στις πιο πολλές μήτρες, προκαλεί μικροβιακή προσβολή πιο έντονη στο σημείο αυτό, ως προς οιοδήποτε άλλο σημείο της μήτρας.

Οι πιο πολλές αμνιακές λοιμώξεις είναι υποκλινικές, χωρίς πυρετό της μητέρας, ευαισθησία της μήτρας, ταχυκαρδία ή δύσσομο αμνιακό υγρό. Πολύ συχνά όμως η λοίμωξη της μητέρας δεν είναι εμφανής, μέχρι να αρχίσει η λοίμωξη του εμβρύου. Το μόνο εμβρυϊκό σημάδι ενδεικτικό αμνιακής λοίμωξης είναι η εμβρυϊκή ταχυκαρδία, σύμπτωμα ασταθές που υπάρχει επί συστηματικής λοίμωξης του νεογνού. Τι κάνει όμως την αμνιακή λοίμωξη να είναι εμβρυϊκή και όχι μητρική; Το έμβρυο πρωτοαπαντά στη λοίμωξη με απάντηση στο εμβρυϊκό τμήμα του χοριοαμνίου. Προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και προσταγλανδίνες αθροίζονται στο αμνιακό υγρό. Μια συστηματική εμβρυϊκή ανοσοαπάντηση συμβαίνει και παράγει προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και άλλες ενδείξεις στο εμβρυϊκό αίμα. Η εξέταση των πολυμορφοπυρήνων στο αμνιακό υγρό πριν τη ρήξη των υμένων επί φλεγμονής έχει άνω των 25 κυττάρων κατά κυβ. χιλ., τα οποία παράγονται στο νεογνό από πηγές όπως ο ομφάλιος λώρος, οι πνεύμονες ή το χοριοαμνίο, ενώ παράγονται επίσης φλεγμονώδεις δείκτες όπως η ιντερλευκίνη και ο παράγων νέκρωσης των κυττάρων στα μακροφάγα. Έχει βρεθεί σημαντική συσχέτιση μεταξύ λοίμωξης του αμνιακού υγρού και αύξησης των επιπέδων ιντερλευκίνης-1β και ιντερλευκίνης-6 στο αίμα του ομφαλίου λώρου πρόωρων νεογνών με ακέραιες τις μεμβράνες.

Η ανοσολογική απάντηση φαίνεται να προκαλεί προβλήματα στο νεογνικό πνεύμονα και τον εγκέφαλο. Έχει παρατηρηθεί ανεξήγητη εγκεφαλική παράλυση νεογνών, μητέρων με πυρετό άνω των 38 βαθμών κατά τον τοκετό και κλινικά και ιστολογικά ευρήματα χοριοαμνιονίτιδας. Τα νεογνά πολύ χαμηλού βάρους γέννησης έχουν αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικής παράλυσης, εκτιθέμενα σε λοίμωξη του αμνιακού υγρού (πρόωρα με ρήξη μεμβρανών άνω των 24 ωρών και Β.Γ κάτω των 2500 γραμ.). Παράγοντες για περικοιλιακή λευκομαλακία σε νεογνά κάτω των 1750 γραμ. ήταν: η ρήξη μεμβρανών άνω των 18 ωρών και ο πυρετός της μητέρας $>38^{\circ}\text{C}$ σε συνδυασμό με στρεπτοκοκκική λοίμωξη. Οι βλάβες της λευκής ουσίας σχετίζονται με αύξηση της ιντερλευκίνης-1β και ιντερλευκίνης-6 στο αμνιακό υγρό και ιστολογικά χοριοαμνιονίτιδες. Στο σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας έχουμε υψηλά επίπεδα του παράγοντα νέκρωσης των κυττάρων και άνω των 50 πολυμορφοπυρήνων κατά οπτικό πεδίο, χοριοαμνιονίτιδα καθώς και παραμονή στον αναπνευστήρα, εξάρτηση από το οξυγόνο και παραμονή στο νοσοκομείο, ανεξάρτητα από την πνευμονική βλάβη [396,397,399,494,495].

Η περιοδοντίτιδα έχει μελετηθεί επίσης σε γυναίκες που έχουν χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά, προερχόμενα είτε από αυτόματο πρόωρο τοκετό ή από πρόωρο ρήξη μεμβρανών. Έχει διαπιστωθεί ότι οι μητέρες αυτές έχουν περισσότερο βαριά περιοδοντική νόσο από εκείνες που γεννούν νεογνά κανονικού βάρους γέννησης. Είναι πιθανό η στοματική

λοίμωξη με Gram (-) αναερόβια μικρόβια να δράσει περιοδοντικά, ως χρόνιος παράγων αιματογενούς διασποράς βακτηριδίων ή βακτηριακών παραγόντων (λιποπολυσακχαρίτες [LPS] και ενδοτοξίνες), στην εμβρυοπλακουντιακή μονάδα. Είναι επίσης πιθανό οι κυτοκίνες, όπως ο παράγων νέκρωσης των κυττάρων (TNF-α), που παράγονται από το φλεγμονώδες περιοδόντιο και εμφανίζονται στη συστηματική κυκλοφορία να έχουν στόχο τον πλακούντα. Φαίνεται όμως πιθανότερο ότι τα κυκλοφορούντα βακτήρια και τα προϊόντα τους οι λιποπολυσακχαρίτες (LPS), στοχεύουν στον πλακούντα να μετριάσουν τη σύνθεση τοπικά της προσταγλανδίνης (PGE2) και του παράγοντα νέκρωσης των κυττάρων (TNF-α). Θα πρέπει να σημειωθεί, ότι για την εμφάνιση της περιοδοντικής νόσου, τα παθογόνα μικρόβια είναι απαραίτητα, δεν είναι όμως απαραίτητα για την περιοδοντική έκφραση στο έμβρυο. Ο ρόλος της φλεγμονώδους απάντησης του ξενιστή φαίνεται να οφείλεται στον ουσιαστικό καθορισμό της ευαισθησίας και της βαρύτητας. Ο συνδυασμός μεταξύ περιοδοντικής νόσου και πρόωρου τοκετού μπορεί να είναι μια έκφραση της μεταβαλλόμενης ανοσοφλεγμονώδους κατάστασης που θέτει σε κίνδυνο και στις δυο περιπτώσεις. Η περιοδοντίτιδα μπορεί να είναι δείκτης ευαισθησίας για πρόωρο τοκετό καθώς και δυνητικός παράγοντας κινδύνου [398-401,443-445].

Οι κυτοκίνες προκαλούν κυτταρική καταστροφή είτε ενεργοποιώντας την παραγωγή προσταγλανδινών είτε με απευθείας δράση. Επίπεδα ιντερλευκίνης-6 $>7,9$ ng/ml είναι ο καλύτερος δείκτης μικροβιακής προσβολής της αμνιακής κοιλότητας, καθώς και οι μεταβολές στην ιντερλευκίνη-4 και στον παράγοντα νέκρωσης των κυττάρων (TNF-β) μπορεί να έχουν δράση στην ακεραιότητα της μεμβράνης και να οδηγούν σε πρόωρο ρήξη μεμβρανών (PROM). Η χρήση αντιβιοτικών σε γυναίκες με πρόωρο ρήξη μεμβρανών (PROM) παρατείνει τον τοκετό για 1 εβδομάδα κατά 1,6 φορές και επιπλέον μειώνει την περιγεννητική νοσηρότητα περιλαμβανομένης της αμνιονίτιδας, της νεογνικής σηψαιμίας καθώς και της αναπνευστικής δυσχέρειας (RDS) μεταξύ 24-32 εβδομάδων. Το πλέον κατάλληλο σχήμα δεν είναι σαφές, περιλαμβάνει πάντως ευρέως φάσματος αντιβιοτικά [402-406].

3.15. Δείκτες πρόωρου τοκετού

Αυτόματος πρόωρος τοκετός ορίζεται ο τοκετός πριν την 37η εβδομάδα της κύησης μετά από αυτόματη έναρξη ή ρήξη των εμβρυϊκών μεμβρανών. Μετά τη ρήξη των μεμβρανών είναι άνωφελο εάν ο τοκετός προκληθεί ή αρχίσει αυτόματα ή εάν γίνει καισαρική τομή. Ομοίως μετά την αυτόματη έναρξη του τοκετού εάν γίνει Κ.Τ ο τοκετός θα θεωρείται αυτόματος σύμφωνα με τον ορισμό αυτό.

Ο όρος δείκτης δεν είναι καλά καθορισμένος. Θα μπορούσε να περιλαμβάνει οιονδήποτε παράγοντα που προλέγει τον αυτόματο πρόωρο τοκετό, περιλαμβανομένων δημογραφικών παραγόντων (ηλικία, φυλή), προσωπικής συμπεριφοράς (κάπνισμα, χρήση φαρμάκων), φυσικών χαρακτηριστικών (BMI), ευρημάτων στη φυσική εξέταση (μήκος τραχήλου), μετρήσεων διαφόρων ουσιών στα βιολογικά υγρά (εμβρυϊκή φιμπροεκτίνη, ιντερλευκίνη-6), κ.ά. Στους κλινικούς παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνεται η κολπική αιμόρροια, η μεταβολή του τραχήλου και η αντίληψη των συσπάσεων [407,499].

Ο κόλπος ως δείκτης

Δυνητικά οιοσδήποτε μικροοργανισμός στον κόλπο έχει σχετιστεί με πρόωρο τοκετό. Οι περισσότεροι συμφωνούν για τη σχέση του πρόωρου τοκετού με τις γονοκοκκικές λοιμώξεις, με την έναρξη λοίμωξης από χλαμύδια και το σοβαρό αποικισμό με στρεπτόκοκκο της ομάδας B. Λόγω του ότι οι οργανισμοί αυτοί σπάνια ανευρίσκονται στον ανώτερο γεννητικό σωλήνα πριν τη ρήξη των μεμβρανών, δεν είναι σαφές με ποιό μηχανισμό μπορούν να προκαλέσουν είτε την έναρξη της ρήξης των μεμβρανών ή την αυτόματη έναρξη των συσπάσεων [408].

Η βακτηριακή μόλυνση του κόλπου (bacterial vaginosis) με πολυάριθμα βακτήρια και ιούς ή τα παραπροϊόντα τους, όπως γονόκοκκο, χλαμύδια, στρεπτόκοκκο της ομάδας B, ιό του έρπητα και πολλούς άλλους λοιμώδεις παράγοντες, έχει χρησιμοποιηθεί στην πρόβλεψη του αυτόματου πρόωρου τοκετού και συνδέεται σταθερά με κατά προσέγγιση διπλάσιο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό. Στατιστικά, η μικροβιακή κολπίτιδα συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης στο ανώτερο γεννητικό σύστημα πριν τη ρήξη των μεμβρανών και επομένως είναι πιθανό η μικροβιακή κολπίτιδα να είναι δείκτης λοίμωξης κυρίως του ανώτερου γεννητικού συστήματος και δείκτης για αυτόματο πρόωρο τοκετό. Χαρακτηριστικά του κολπικού υγρού έχουν εξεταστεί επιπλέον σαν δείκτες του αυτόματου πρόωρου τοκετού και περιλαμβάνουν την αξιολόγηση της παρουσίας διαφόρων οργανικών οξέων, το υψηλό pH και στοιχεία κυττάρων. Δεν είναι ακόμα γνωστό αν τα χαρακτηριστικά αυτά είναι οι καλύτεροι δείκτες του πρόωρου τοκετού [497,500].

Άλλα χαρακτηριστικά των κολπικών υγρών που έχουν σχετιστεί με τη μελλοντική έναρξη αυτόματου πρόωρου τοκετού ή τη ρήξη μεμβρανών περιλαμβάνουν τις υψηλές τιμές διαφόρων κυτοκινών όπως της ιντερλευκίνης-6, την ανεύρεση μικροβιακών προϊόντων όπως της σιαλιδάσης και βλεννοκινάσης και άλλων δεικτών φλεγμονής που παράγονται από την έγκυο γυναίκα και περιλαμβάνουν τα προϊόντα λευκών αιμοσφαιρίων (λακτοφερρίνες και ποικίλες μεταλλοπρωτεΐνες), την ελαστάση, την μεγάλη βασική

πρωτεΐνη, κ.ά. Όμως δεν είναι σαφές εάν οι μετρήσεις αυτών των μικροβιακών προϊόντων βελτιώνουν την πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού ανεξάρτητα της παρουσίας μικροβιακής κολπίτιδας.

Η εμβρυϊκή φιμπρονεκτίνη (FFN) βρίσκεται στο πλάσμα και στον εξωκυττάριο χώρο. Έχει ενοχοποιηθεί λόγω της παρουσίας της στο αμνιακό υγρό και στον πλακούντα ότι μηχανική ή φλεγμονώδης βλάβη των μεμβρανών πριν τον πρόωρο τοκετό πιθανώς να προκαλεί την απελευθέρωσή της στον τράχηλο και τον κόλπο. Η παρουσία της την 24η εβδομάδα φαίνεται ότι προδιαθέτει στους περισσότερους από τους μισούς αυτόματους πρόωρους τοκετούς κάτω των 30 εβδομάδων [382,386,409]. Αν και η ιστορία της φιμπρονεκτίνης εξελίσσεται ακόμη, φαίνεται ότι αυτή η ιδιάζουσα πρωτεΐνη παραγόμενη από τις μεμβράνες και την τροφοβλάστη, φυσιολογικά σχηματίζει την βιολογική κόλλα που συγκολλά τις εμβρυϊκές μεμβράνες και τον πλακούντα με το φθαρτό. Μετά την 20ή εβδομάδα η εμβρυϊκή φιμπρονεκτίνη δε βρίσκεται στον τράχηλο και τον κόλπο, πιθανώς λόγω της πολύ στέρεης εφαρμογής των μεμβρανών στο φθαρτό που συμβαίνει πριν την 20ή εβδομάδα της κύησης. Όταν η εμβρυϊκή φιμπρονεκτίνη είναι παρούσα, σε συγκέντρωση περισσότερο από 50 ng/ml στον τράχηλο ή τον κόλπο περί την 22-26η εβδ. της κύησης, είναι ισχυρός προγνωστικός δείκτης του επαπειλούμενου πρόωρου τοκετού συχνά συνδεδεμένου με λοίμωξη. Η χρόνια φλεγμονή των μεμβρανών σχετίζεται με την απελευθέρωση εμβρυϊκής φιμπρονεκτίνης στον τράχηλο και τον κόλπο και οδηγεί σε αυτόματα προωρότητα ή ρήξη των μεμβρανών μερικές εβδομάδες αργότερα. Επί του παρόντος η παρουσία εμβρυϊκής φιμπρονεκτίνης στον τράχηλο ή τον κόλπο από την 22-26η εβδ. της κύησης, θεωρείται ο καλύτερος δείκτης αυτόματου πρόωρου τοκετού [411-416].

Το επόμενο βιολογικό υγρό που χρησιμοποιείται ως δείκτης είναι το αμνιακό υγρό. Γενικά δεν αποκτάται από ασυμπτωματικές γυναίκες, πλην της αμνιοκέντησης για γενετικές ενδείξεις. Όσο υψηλότερη είναι η ιντερλευκίνη-6 τη στιγμή της αμνιοκέντησης, τόσο πιθανότερη είναι η απώλεια του εμβρύου μέσα στις επόμενες 4 εβδομάδες. Έχει δειχθεί ότι η αύξηση της ιντερλευκίνης-6 κατά τη στιγμή της αμνιοκέντησης συσχετίζεται με ακόλουθη ρήξη των μεμβρανών και πρόωρο τοκετό μέχρι την 32η εβδ. κύησης. Η ιντερλευκίνη-6 είναι υψηλότερη σε γυναίκες με αυτόματο τοκετό έναντι εκείνων με ενδεικνυόμενο τοκετό, αντιθέτως ανάλογη της ηλικίας κύησης στις γυναίκες με αυτόματο τοκετό και υψηλότερη σε γυναίκες με θετικό έναντι του αρνητικού χοριοαμνίου ή των καλλιργειών του αμνιακού υγρού. Η παρουσία επίσης Ureaplasma στο αμνιακό υγρό την 16-18 εβδ. προλέγει την εμφάνιση αυτόματου πρόωρου τοκετού [411,417-420].

Σε συμπτωματικές γυναίκες είναι εμφανές ότι πολλοί αμνιακοί δείκτες λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένων της ιντερλευκίνης-1, της ιντερλευκίνης-6, του παράγοντα νέκρωσης των κυττάρων (TNF), της α-φετοπρωτεΐνης,, των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, των λευκών αιμοσφαιρίων, της χαμηλής γλυκόζης, κ.ά., χρησιμοποιούνται για να εντοπίσουν την ομάδα υψηλού κινδύνου για πρόωρο τοκετό. Τα τελευταία χρόνια διάφορες ορμόνες στο σίελο, κυρίως η οιστριόλη, έχουν εκτιμηθεί για την πιθανή σχέση τους με τον αυτόματο πρόωρο τοκετό. Η οιστριόλη φαίνεται ότι είναι καλός προγνωστικός δείκτης, όμως επί του παρόντος δεν είναι σαφές πώς θα χρησιμοποιηθεί κατά τον καλύτερο τρόπο στην πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού και ειδικότερα αν θα γίνει μία μέτρηση ή πολλές και σε ποιο χρόνο [369,393,421-429,434,435,498,499].

Άλλο βιολογικό υγρό που μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν δείκτης πρόωρου τοκετού είναι τα ούρα. Η παρουσία διαφόρων ορμονών και οργανισμών έχουν προταθεί σαν χρήσιμοι δείκτες του επαπειλούμενου πρόωρου τοκετού. Επιπροσθέτως τα ούρα έχουν χρησιμοποιηθεί για τη μέτρηση της έκθεσης σε διάφορες περιβαλλοντικές ουσίες, τοξίνες και φάρμακα όπως καπνό και κοκαΐνη. Η χρήση των δύο αυτών ουσιών δεν βοηθά στην πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού. Η εξέταση των ούρων για γλαμύδια και γονόκοκκο είναι πολύ χρήσιμη στην διάγνωση λοίμωξης του κόλπου-τραχήλου από τους οργανισμούς αυτούς.

Η χρησιμοποίηση του ορού ή του πλάσματος για μετρήσεις διαφόρων ουσιών ως δεικτών, έχει χρησιμοποιηθεί για δεκαετίες. Ένας χρήσιμος τρόπος κατηγοριοποίησης των δεικτών αυτών είναι να τους κατατάξει κανείς σε : 1)δείκτες φλεγμονής, που συμπεριλαμβάνουν την CRP, τις ιντερλευκίνες και τις ποικίλες φλεγμονώδεις κυτοκίνες (χυμοκίνες), 2)τις διάφορες πλακουντιακές πρωτεΐνες, όπως την α-φετο-πρωτεΐνη, τις μεγάλες βασικές πρωτεΐνες και την πλακουντιακή ισοφερριτίνη, 3)τις διάφορες πλακουντιακές ορμόνες όπως τη φλοιοτρόπο εκλυτική ορμόνη και τη φλοιοτρόπο ορμόνη, 4)ορμόνες που μπορούν να παραχθούν σε διάφορους ιστούς όπως οιστρογόνα, προγεστερονοειδή, ρελαξίνες κ.ά., και 5)πρωτεΐνες πιο γενικής φύσεως όπως η αλκαλική φωσφατάση και η φερριτίνη που μπορούν δυνητικά να παραχθούν από διαφορετικά όργανα.

Μετρήσεις διαφόρων δεικτών της θρεπτικής κατάστασης, περιλαμβανομένων του Zn, του Fe και ποικίλων βιταμινών όπως του φυλλικού οξέος, έχουν σχετιστεί με τον πρόωρο τοκετό. Κατά συνέπεια ένας ή διάφοροι από τους δείκτες αυτούς τη μία ή την άλλη φορά είναι χρήσιμοι στην πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού. Κανείς όμως δεν έχει αποδειχθεί πλήρως επαρκής για να αναδείξει την ομάδα των γυναικών που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό.

Ακόμη και εάν ένας δείκτης μπορεί να προβλέψει σε σημαντικό βαθμό τον αυτόματο πρόωρο τοκετό, είναι ουσιαστικό να καθοριστεί ακριβώς η ηλικία κύησης, για να πετύχει ο δείκτης το μέγιστο της προγνωστικότητας και κατά συνέπεια να έχει τη μεγάλη χρησιμότητα λόγω επιλογής της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής [439-442].

3.16. Πρόωρος τοκετός-Νεώτερες απόψεις

3.16.a. Πρόωρος ρήξη μεμβρανών χωρίς λοίμωξη

Περίπου ένα 10% όλων των κύησεων τελειώνουν πρόωρα και το 30-40% εξ αυτών είναι αποτέλεσμα της πρόωρης ρήξης μεμβρανών. Οι μεμβράνες φυσιολογικά διατηρούν ένα στείρο περιβάλλον για αύξηση και ανάπτυξη του εμβρύου, σχηματίζουν ένα σημαντικό ανοσολογικό φραγμό και ασκούν έλεγχο του νερού-νατρίου μεταξύ εμβρύου-αμνιακού υγρού και μητρικών τμημάτων και επιπλέον επιτρέπουν εκτασιμότητα και ελαστικότητα στο αναπτυσσόμενο έμβρυο τις τελευταίες εβδομάδες της κύησης που είναι ένας ουσιαστικός παράγων για την επιτυχή έκβαση της εγκυμοσύνης. Οιαδήποτε δομική ανωμαλία των μεμβρανών θα μπορούσε να προκληθεί από διαταραχή στον ενδοκρινή-παρακρινή έλεγχο των μεταλλοπρωτεϊνών (MMPs), ενζύμων που αποδομούν τα συστατικά της εξωκυτταρίου θεμελίου ουσίας (ECM) και θα οδηγούν σε ρήξη μεμβρανών [430].

Η ελαστική φύση των ιστών (υμένων, μήτρας) έχει μεγάλη σημασία στην εκτασιμότητα και την ικανότητα επαναφοράς μετά τις εμβρυϊκές κινήσεις ή τις συσπάσεις της μήτρας. Η ιδιότητα αυτή έχει αναγνωριστεί από πολλά χρόνια, αλλά οι προσπάθειες να ταυτοποιήσουν τις ελαστικές ίνες εντός της εξωκυτταρίου ουσίας (ECM), δεν είχαν στεφθεί με επιτυχία ως πρόσφατα. Το διάμεσο των ιστών κολλαγόνο, είναι τύπου I και III, με μικρά ποσά των τύπων V, VI και VII και προσφέρει μεγάλη δυνατότητα τάσης και εκτασιμότητας της αμνιακής-χοριακής εξωκυτταρίου ουσίας. Η ελαστίνη στις εμβρυϊκές μεμβράνες είναι απροσδιόριστη, γιατί είναι υπερβολικά λεπτή σχετικά με τις περισσότερες κλασσικές ελαστικές ίνες. Καθοριστικό ρόλο για ένα φυσιολογικά κατά τα άλλα ελαστικό σύστημα ικανό να παρέχει ελαστική επαναφορά σε αυτούς τους ιστούς έχει η μεγαλύτερη έκφραση της τροφοελαστίνης στις 28-37 εβδ. Πιστεύεται ότι η συνεχιζόμενη σύνθεση της ελαστίνης συμβαίνει κατά το χρόνο της ταχείας αύξησης της μήτρας, περίοδος όπου υπάρχει μικρή αύξηση των εμβρυϊκών μεμβρανών. Η τροφοελαστίνη παράγεται σε σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα σε μεμβράνες με πρόωρο ρήξη, συγκρινόμενη με εκείνα στον πρόωρο τοκετό. Το εύρημα αυτό δεικνύει ένα πιθανό μειονέκτημα στη σύνθεση της τροφοελαστίνης σε εκείνες τις μεμβράνες που ρήγνυνται πρόωρα, είτε σε πρόωρα είτε σε τελειόμηνα και είναι σημαντικά λιγότερο ελαστική.

Υπάρχουν πολλά συστατικά εξωκυττάρια ουσίας (ECM) που υπάρχουν στις εμβρυϊκές μεμβράνες και πιθανώς έχουν σημαντικές ιδιότητες. Πολλά από αυτά μπορούν να αποδομηθούν από τις μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs), μια οικογένεια 20 περίπου ενζύμων που έχουν ευρείες αλλά επικαλυπτόμενες ιδιότητες για την αποδόμηση της εξωκυττάριας ουσίας (ECM). Όλα τα μέλη της οικογένειας παράγονται από προένζυμα ή ζυμογόνους τύπους, που μετά ενεργοποιούνται από άλλα μέλη μεταλλοπρωτεϊνάσων ή από την πλασμίνη. Η πλασμίνη δημιουργείται από τον ενεργοποιητή του πλασμινογόνου που δρα στο πλασμινογόνο. Λόγω της υψηλής καταστροφικής φύσης των ενζύμων αυτών όταν ενεργοποιηθούν, υπάρχουν επίσης οι ανασταλτές που παράγονται από τα ίδια κύτταρα. Αυτό το σύστημα των ενζύμων και ανασταλτών είναι ενδιαφέρον σε πολλές αναπαραγωγικές λειτουργίες και είναι αναμφίβολα παρόν στις ανθρώπινες εμβρυϊκές μεμβράνες. Η τοπική παραγωγή και ενεργοποίηση των ενζύμων επιτρέπει την απαραίτητη και καλά ελεγχόμενη προσαρμογή της εξωκυττάριας ουσίας (ECM) στις εμβρυϊκές μεμβράνες κατά την κύηση. Μία ακατάλληλη ενεργοποίηση ενός ή περισσότερων ενζύμων στο τέλος της εγκυμοσύνης, θα μπορούσε να μεταβάλλει την ακριβή ρύθμιση της ισορροπίας μεταξύ παραγωγής και αποδόμησης της ουσίας (ECM), με αποτέλεσμα τη λέπτυνση της μεμβράνης και τη ρήξη της. Παροδικές αλλαγές στην έκφραση μερικών ενζύμων κλειδιών μεταλλοπρωτεϊνάσων (MMP), ενός ενεργοποιητή και αναστολέα έχουν πιστοποιηθεί στη φυσιολογική περιγεννητική περίοδο. Η γελατινάση (MMP-9) δείχθηκε ότι είναι αυξημένη στο αμνιακό υγρό μετά το φυσιολογικό τοκετό και την πρόωρο ρήξη μεμβρανών. Αυξημένα επίπεδα ενεργών μεταλλοπρωτεϊνάσων (MMP) έχουν ανιχνευθεί στο χόριο και το αμνίον, σε γυναίκες με πρόωρο ρήξη μεμβρανών. Μια ακατάλληλη ενεργοποίηση του συστήματος αυτού στα πρόωρα, θα έχει ως αποτέλεσμα την πρόωρο ρήξη μεμβρανών [430-433].

3.16.β. Η ρελαξίνη

Η ρελαξίνη του φθαρτού είναι μία εκ των πολλών τοπικά παραγομένων ορμονών που μπορεί να ρυθμίσει την παραγωγή και την ενεργοποίηση των μεταλλοπρωτεϊνάσων (MMPs) στις εμβρυϊκές μεμβράνες. Επειδή η κύρια θέση παραγωγής της ανθρωπίου ρελαξίνης είναι στο ωχρό σωματίο, χρειάστηκαν αρκετά χρόνια να αποδειχθεί ότι ο φθαρτός και η πλακουντιακή συγκυτιοτροφοβλάστη είναι επίσης θέσεις τοπικής παραγωγής και σε πεδίο δράσης τοπικό μάλλον παρά συστηματικό.

Η τοπική δράση προϋποθέτει τοπικούς υποδοχείς. Οι υποδοχείς της ρελαξίνης είναι στο φθαρτό και την χοριονική κυτοτροφοβλάστη. Η εντόπισή τους κατέστη εμφανής χρησιμοποιώντας ρελαξίνη με σεσημασμένο P και συνδεδεμένη στα κύτταρα παράγονται

μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs), υπεύθυνες για την αποδόμηση του διάμεσου κολλαγόνου ή των τύπων του κολλαγόνου I και III στο αμνίο και το χόριο. Ενίσχυση της άποψης περί τοπικής δράσης προέρχεται από το γεγονός ότι αν χοίρειος ρελαξίνη προστεθεί στα αμνιακά και τα χοριακά κύτταρα στο εργαστήριο, θα προκαλέσει μια δοσοεξαρτώμενη αύξηση στη συνολική κολλαγονολυτική δραστηριότητα. Επί του παρόντος ανθρώπιος ρελαξίνη δεν είναι διαθέσιμη, ούτε υπάρχουν μέθοδοι να μετρήσουν την έκφραση ή τη δραστηριότητα των ειδικών μεταλλοπρωτεϊνών (MMPs). Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η ανθρώπινη ρελαξίνη προστιθέμενη σε εμβρυϊκές μεμβράνες στο εργαστήριο μπορεί να προκαλέσει δοσοεξαρτώμενη αύξηση στην έκφραση των γόνων, των πρωτεϊνών και των δραστηριοτήτων του διάμεσου κολλαγόνου (MMP-3), της στρωμελυσίνης-1 (MMP-3) και της γελατινάσης B (MMP-9) αλλά όχι της γελατινάσης A (MMP-2) ή του αναστολέα TIMP-1. Η δράση της ρελαξίνης στα κύτταρα μετριάζεται από τη φωσφορυλίωση της τυροσίνης στο επίπεδο των υποδοχέων. Οι μηχανισμοί χρησιμοποιούμενοι από τη ρελαξίνη δεν φαίνεται να εμπλέκουν την πρωτεϊνική κινάση C ή τις οδούς CAMP της πρωτεϊνικής κινάσης A. Η ρελαξίνη του φθαρτού κατά συνέπεια θα μπορούσε να προκαλέσει ενεργοποίηση ειδικών ενζύμων που μπορούν να προκαλέσουν την αποδόμηση πολλών συστατικών της εξωκυτταρίου θεμελίου ουσίας. Μελέτες *in vitro* δείχνουν ότι η ανθρώπινη ρελαξίνη προστιθέμενη στις εμβρυϊκές μεμβράνες μπορεί να προκαλέσει 30% μείωση στην τάση των ιστών αυτών.

Ο γόνος έκφρασης της ρελαξίνης έχει ποσοτικοποιηθεί στο φθαρτό σε φυσιολογικές κυήσεις, σε τελειόμηνα και σε πρόωρα, απουσία λοίμωξης.

Οι μελέτες δείχνουν ότι σημαντικά περισσότερη ρελαξίνη εκφράζεται στον πρόωρο φθαρτό σε ασθενείς με πρόωρο ρήξη μεμβρανών (PROM), όταν συγκρίνονται με ασθενείς με αυτόματο πρόωρο τοκετό ή πρόωρη καισαρική τομή. Τα στοιχεία αυτά δείχνουν ότι η πρόωρος ρήξη μεμβρανών (PROM) είναι μια παθολογική διαδικασία που εμπλέκει τη μεγάλη παραγωγή ρελαξίνης και είναι διαφορετική από τη ρήξη στο τέλος της εγκυμοσύνης. Ελήφθησαν προφυλάξεις να αποκλεισθούν φλεγμονώδεις μεμβράνες από τις μελέτες αυτές, αφού είναι γνωστό ότι οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες που παράγονται στη λοίμωξη μπορούν να ενεργοποιήσουν τις ίδιες τελικές μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs) όπως τη ρελαξίνη. Η έκφραση της ρελαξίνης στο φθαρτό των ασθενών με πρόωρο ρήξη μεμβρανών (PROM), είναι ανεξάρτητη ή επακόλουθο της χοριοαμνιονιτίδας. Έτσι πιστοποιείται η αυξημένη έκφραση του γόνου της ρελαξίνης στον φθαρτό των ασθενών με πρόωρο ρήξη μεμβρανών (PROM), χωρίς εμφανή στοιχεία λοίμωξης, καθώς και η αυξημένη έκφραση ιντερλευκίνης-1β και IL-6 σε βαρεία λοίμωξη. Όμως η έκφραση ρελαξίνης δεν ήταν αυξημένη σε μέτρια φλεγμονώδεις ή βαρεία φλεγμονώδεις ιστούς,

πιστοποιούμενους με ιστολογική εξέταση. Συμπεραίνουμε λοιπόν ότι η οδός που ρυθμίζει τη ρελαξίνη και μπορεί να οδηγήσει σε πρόωρο ρήξη μεμβρανών (PROM), είναι ανεξάρτητη μιας λοίμωξης-ρυθμιστή της οδού στην πρόωρο ρήξη μεμβρανών (PROM) [431-433].

Η ρελαξίνη επομένως μπορεί να είναι ένας αιτιολογικός παράγων στον πρόωρο τοκετό. Η κυκλοφορία στο αίμα της μητέρας αυξημένων επιπέδων προκαλεί αναδιάταξη του τραχηλικού συνδετικού ιστού και πιθανώς εμπλοκή στους μηχανισμούς του φυσιολογικού ανοίγματος του τραχήλου [436-438].

Ο τοκετός είναι πολυπαραγοντική διαδικασία που εμπλέκει εμβρυϊκούς, πλακουντιακούς και μητρικούς μηχανισμούς. Οι τρεις αδιαχώριστες διαδικασίες που εμπλέκονται στο φυσιολογικό τοκετό στον άνθρωπο είναι η αλλαγή στις συστολές του μυομητρίου, η ρήξη των εμβρυϊκών μεμβρανών και η διαστολή του τραχήλου.

3.16.γ. Ο εμβρυϊκός ρόλος στον καθορισμό της διάρκειας κύησης.

Στα πρόβατα, η διακοπή του εμβρυϊκού υποθάλαμο-υποφύσεο-επινεφριδιακού άξονα σε οιοδήποτε επίπεδο, παρατείνει την κύηση. Η έγχυση φλοιοτρόπου ορμόνης (ACTH) ή κορτιζόνης στο εμβρυϊκό αρνί βραχύνει το μήκος της κύησης.

Ο τοκετός στον άνθρωπο αλλά και στα άλλα βιολογικά είδη είναι προϊόν πολυπαραγοντικών διαδικασιών και είναι δύσκολο να καθορισθεί ακριβώς ποιός είναι ο ενεργοποιών μηχανισμός των γεγονότων που οδηγούν σ' αυτόν. Υπό άλλη άποψη, η αρχή για τον τοκετό είναι η γονιμοποίηση. Μετά από αυτήν, σειρά γενετικά προγραμματισμένων γεγονότων αρχίζει με τρόπο και ταχύτητα που καθορίζεται από τα γονίδια και το περιβάλλον π.χ. τη φύση και την ωρίμανση. Έχει διαπιστωθεί ότι το σταθερό σιτιστικό πρόγραμμα και περιβάλλον, οδηγούν σε ίδια διάρκεια κύησης. Επιπλέον εξωτερικό στρες, θεραπευτικές επιβαρύνσεις στο έμβryo και άλλες καταστάσεις μπορούν να μεταβάλλουν τη διάρκεια κύησης. Ένα καλό παράδειγμα είναι η ανεγκεφαλία. Η επίπτωση του υδραμνίου στην ανεγκεφαλία είναι μεγάλη. Όταν υπάρχει υδράμνιο το μυομήτριο διατείνεται και ο πρόωρος τοκετός είναι συχνός. Όταν όμως η ανεγκεφαλία δε συνοδεύεται από υδράμνιο η κύηση παρατείνεται.

3.16.δ. Εμφάνιση αυξημένης ενδοκρινικής εμβρυϊκής λειτουργίας στο τέλος της κύησης.

Τα οιστρογόνα της μητέρας αμέσως πριν τον αυτόματο τελειόμηνο τοκετό, είναι αυξημένα σε όλα τα θηλαστικά. Η μήτρα κατά τη διάρκεια της κύησης κάνει μικρές ρυθμιστικές συσπάσεις, ενώ κατά τη διάρκεια του τοκετού κάνει μεγάλες και αποτελεσματικές για να εκβάλλει το έμβryo. Έχει παρατηρηθεί ότι καταστάσεις όπου

υπήρχαν αυξημένα μητρικά οιστρογόνα στο τέλος της κύησης συνοδεύονταν από αλλαγή στην δραστηριότητα του μυομητρίου, από απλές συσπάσεις σε μεγάλες συστολές. Συνεπώς υπό φυσιολογικές συνθήκες τα οιστρογόνα έχουν και παρακρινή αποτελέσματα στη θέση παραγωγής τους καθώς και την κλασσική ενδοκρινή τους δράση.

3.17. Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα και πρόωρος τοκετός

Το σύνδρομο αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (aPL) έχει οριστεί ως η παραγωγή αντισωμάτων έναντι αντιγόνων εξαρτημένων από φωσφολιπίδια και εκδηλώνεται με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (IUGR), πρόωρο τοκετό, πρόωρη και βαριά υπέρταση της εγκυμοσύνης, θρομβοπενία, θρομβώσεις ή απώλεια της κύησης. Τα πλέον συχνά ανευρισκόμενα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα είναι το αντιπηκτικό του λύκου (LA), τα αντισώματα αντικαρδιολιπίνης (aCL) και αντιφωσφατίδυλο-σερίνης (aPS) [426,446].

Διαταραχή της φωσφατίδυλο-σερίνης, -είναι στην κυτταρική μεμβράνη πολλών κυττάρων-, στα αιμοπετάλια προκαλεί ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης σχηματίζοντας την ουσία με την οποία σχηματίζονται οι πηκτικοί παράγοντες VIII και IX με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του παράγοντα X. Το σύμπλεγμα προθρομβοκινάσης αποτελείται από ενεργοποιημένους παράγοντες X και V και η προθρομβίνη ενεργοποιείται σε θρομβίνη. Εάν τα τροφοβλαστικά κύτταρα έχουν επιφανειακά φωσφολιπίδια, γεννάται το ερώτημα γιατί ο μηχανισμός πήξεως δεν ενεργοποιείται κατά την κύηση. Τα δεδομένα στηρίζουν την υπόθεση ότι τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα μπορούν να μεταβάλλουν διάφορα στοιχεία στην εξέλιξη της τροφοβλάστης, συμπεριλαμβανομένου του σχηματισμού συγκυτίου, της διήθησης, της παραγωγής ορμόνης και την αντιπηκτική δράση της αννεξίνης V. Καθένα από αυτά μπορεί να συμβάλει στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό απώλειας της κύησης, δυστροφίας, υπέρτασης ή προωρότητας που παρατηρείται στις μητέρες που έχουν αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα [447-449].

3.18. Ανοσοβιολογία της σχέσης μητέρας -παιδιού

Η εγκυμοσύνη είναι ένας δυσχερής ανοσολογικός γρίφος. Παρά τις γενετικές διαφορές, τα μητρικά και τα εμβρυικά κύτταρα εγκαθίστανται παράπλευρα χωρίς την εμφάνιση είτε χημικής είτε κυτταρικής έναντι ξενιστού απάντησης. Ενώ είναι μεγάλης σημασίας, η στρατηγική βελτίωσης των μηχανισμών άμυνας ξενιστού, η αλληλεπίδραση με τα ειδικά συστήματα που προστατεύουν το έμβρυο από τη μητρική κυτταρική προσβολή πρέπει να αποφευχθεί πάση θυσία. Τα συστήματα που προστατεύουν την αποβολή μοσχεύματος

κατά την κύηση λειτουργούν και στους μητρικούς και στους εμβρυϊκούς ιστούς. Η επίτευξη του στόχου αυτού δεν είναι απλό γεγονός.

Ο πλακούντας είναι εξοπλισμένος για να προστατεύεται από καταστροφές προκαλούμενες από αντισώματα. Στην μητέρα έχουν βρεθεί αντιπατρικά αντισώματα καθώς και αντιπατρικά κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα. Οι μητέρες συνθέτουν αντισώματα προσκολλώμενα στο συμπλήρωμα έναντι πατρικών αντιγόνων, αλλά τα τροφοβλαστικά κύτταρα παρουσιάζουν ασυνήθως υψηλά επίπεδα πρωτεϊνών, ρυθμιστικών του συμπληρώματος όπως CD46, CD55 και CD59. Είναι γνωστό ότι οι πρωτεΐνες αυτές αλληλεπιδρούν με το συμπλήρωμα προς αλληλουχία γεγονότων που φυσιολογικά θα συνέβαιναν όταν κυτταροτοξικά αντισώματα συνδέονται με αντιγόνα του πλακούντα. Ένα προβλεπόμενο ορατό αποτέλεσμα θα ήταν η ανεπάρκεια των μητρικών κυτταροτοξικών αντισωμάτων να σκοτώσουν πλακουντιακά κύτταρα που φλεγμαίνουν, κυρίως εκείνα με ενδοκυττάριους οργανισμούς όπως το τοξόπλασμα και τους ιούς. Αν και είναι δύσκολο να αποδειχθεί πειραματικά, κάθετη μετάδοση των ενδοκυττάριων μικροοργανισμών είναι συνήθης δεικνύοντας ότι η καταστροφή είναι ελαττωμένη.

Η ρυθμιζόμενη έκφραση των αντιγόνων των λεμφοκυττάρων εμποδίζει την καταστροφή από τα κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα.

Ο πλακούντας προστατεύει επίσης έναντι της μητρικής κυτταρικής ανοσίας που είναι λειτουργία κυρίως των κυτταροτοξικών T λεμφοκυττάρων. Τα λεμφοκύτταρα CD8 είναι προγραμματισμένα να αναγνωρίζουν και να καταστρέφουν κύτταρα που παρουσιάζουν ξένα ανθρώπινα αντιγόνα λευκοκυττάρων (HLA). Αν και τα κύτταρα στο έμβρυο εκφράζουν την αναμενόμενη σειρά των πολυμορφικών κυττάρων πατρικής και μητρικής προέλευσης Ia και II HLA, το εμβρυϊκό τμήμα των τροφοβλαστικών κυττάρων της μητροεμβρυϊκής επιφανείας δεν εμφανίζεται. Αντί αυτού είτε η αβλαβής ομάδα HLA-G ή καμιά δεν είναι παρούσα στα τροφοβλαστικά κύτταρα που εκτίθενται στο μητρικό φθαρτό και αίμα. Τα ίδια CD8 T λεμφοκύτταρα είναι υπεύθυνα για την καταστροφή των φλεγμονωδών κυττάρων. Η διαδικασία απαιτεί ότι τα Ia και II έχουν πεπτίδια παραγόμενα από μηχανισμούς στα CD8 κύτταρα. Αν και είναι εμφανές ότι τα φλεγμονώδη τροφοβλαστικά κύτταρα HLA-G θα μπορούσαν να αναγνωριστούν και να φονευθούν, τα φλεγμονώδη κύτταρα που δεν εκφράζουν την ομάδα I HLA, ως η συγκυτιοτροφοβλάστη θα μπορούσαν να παραμείνουν αβλαβή. Αυτό όμως με την προστασία από τις ρυθμιστικές πρωτεΐνες του συμπληρώματος δημιουργεί μια κατάσταση ευαισθησίας στις ενδοκυττάριες λοιμώξεις που μπορεί να θέσουν σε κίνδυνο την ανοσία.

Τα δυναμικά γεγονότα που λαμβάνουν χώρα στο πεδίο μητέρας εμβρύου για να εμποδίσουν τις μητέρες από την αποβολή του ημιαλογονικού τους εμβρύου, έχουν ένα

μεγάλο ανεπιθύμητο αποτέλεσμα. Τα προστατευτικά τους συστήματα, οι ανοσολογικοί μηχανισμοί που θα προστατεύσουν τη μητέρα και το έμβρυο από τις λοιμώξεις είναι ρυθμιζόμενοι χαμηλά.

Ο αποκλεισμός ενεργοποιημένων ανοσοκυττάρων που θα μπορούσαν να προστατεύσουν από τις μητροπλακουντιακές λοιμώξεις είναι ένα χαρακτηριστικό των κήσεων, που δημιουργούν αυξημένη ευαισθησία στις λοιμώξεις. Μετά την εμφύτευση, τα μητρικά αιμοποιητικά κύτταρα υφίστανται δραματικές αλλαγές. Τα ειδικά T λεμφοκύτταρα που υπάρχουν άφθονα στο ενδομήτριο περιορίζονται και μεγάλοι υποπληθυσμοί παραμένουν μη ειδικοί αντιγόνων ως μακροφάγα και μητρικά φυσικά κύτταρα φονιάδες (UNK). Η κατάσταση αυτή καλούμενη ‘ανοσο-προνόμιο’ προστατεύει το έμβρυο από προσβολή, αλλά αφήνει τη μητέρα ανήμπορη να σχηματίσει μια αποτελεσματική ανοσο-απάντηση στους λοιμώδεις μικροοργανισμούς.

Μέχρι πρόσφατα, οι μηχανισμοί που προσφέρουν ανοσοπροστασία στη μήτρα και τον πλακούντα ήταν άγνωστοι. Πρόσφατα βρέθηκε ότι ο παράγων νέκρωσης των ιστών (TNF) και Fas σύζευξη εκφράζονται στη σχέση μητέρας-εμβρύου. Η προγεστερόνη έχει άμεσο και έμμεσο αποτέλεσμα στη λειτουργία των λευκοκυττάρων και θα μπορούσε να επηρεάσει την ανοσία στο επίπεδο μητέρας-παιδιού κατά τις λοιμώξεις.

Η κυτταρική ανοσία είναι αυξημένη στην εγκυμονούσα μήτρα. Πρώτα ο υποπληθυσμός των φυσικών κυττάρων φονιάδων (UNK) που βρίσκεται στο φθαρτό αρχίζει την ανοσοαντίδραση παράγοντας την κυτοκίνη διεγερτική των μακροφάγων, την ιντερφερόνη-γ και σκοτώνει επίσης τα φλεγμονώδη κύτταρα. Τα μακροφάγα είναι ο δεύτερος κύριος πληθυσμός κυττάρων στη μήτρα και ο πιο εμφανής στον πλακούντα. Τα κύτταρα αυτά έχουν την ικανότητα της φαγοκυττάρωσης και του καθαρισμού των ανοσοσυμπλεγμάτων, αλλά μερικές από τις εκκριτικές τους λειτουργίες μπορεί να αναστέλλονται από την προγεστερόνη.

Τα μακροφάγα πιθανώς να εμπλέκονται στον πρόωρο τοκετό από λοίμωξη. Όταν ενεργοποιούνται από φλεγμονώδεις καταστάσεις τα κύτταρα αυτά παράγουν υψηλά επίπεδα βιολογικών μεταβολιτών, που περιλαμβάνουν την προσταγλανδίνη PGE2 και τον παράγοντα νέκρωσης των ιστών (TNF) όπου και τα δύο μπορούν να προκαλέσουν συστολές του μυομητρίου.

Αν και η καταστροφική λειτουργία των φυσικών κυττάρων φονιάδων (UNK) μπορεί να αυξηθεί χορηγώντας ιντερλευκίνη-2, τα φυσικά κύτταρα φονιάδες (UNK) είναι ακόμη ικανά για προσβολή των κοντινών τροφοβλαστικών κυττάρων που χρειάζεται να εισφρήσουν στον πλακούντα και το φθαρτό, ενώ η χορήγηση ευρέως φάσματος αναστολέα των προσταγλανδινών όπως της ινδομεθακίνης, θα μπορούσε να εμποδίσει την

παραγωγή προσταγλανδίνης PGE₂, η απώλεια δε της προσταγλανδίνης θα μπορούσε να προκαλέσει διακοπή της κύησης [450-454].

3.19. Η μητρική ψυχική επιβάρυνση (στρες) σαν σήμα στο νεογνό

Το 1984 ετέθη η υπόθεση ότι η μητρική ψυχική επιβάρυνση (στρες) λόγω του ότι σχετίζεται με την μητρική συμπεριφορά, τα προσωπικά χαρακτηριστικά και τις κοινωνικές καταστάσεις μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην αιτιολογία του πρόωρου τοκετού.

Τα αποτελέσματα πολλών μελετών αρχικά ήταν ασαφή λόγω μεθοδολογικών αδυναμιών, προβλημάτων σχεδιασμού των μελετών και αδυναμίας των ερευνητών να συλλάβουν την ιδέα ότι το μητρικό στρες μπορούσε να προκαλέσει πρόωρο τοκετό. Υπήρξε προβληματισμός στον καθορισμό του στρες, της μέτρησης των παραγόντων ψυχοκοινωνικού κινδύνου και της μέτρησης των ενδοκρινικών απαντήσεων. Τα τελευταία χρόνια πολλοί ερευνητές μελέτησαν τη σχέση μεταξύ ψυχολογικών παραγόντων και έκβασης τοκετού. Το αν το ψυχολογικό στρες είναι ένας παράγοντας κινδύνου για πρόωρο τοκετό έχει αρχίσει να επιβεβαιώνεται, η προσοχή δε στρέφεται στους μηχανισμούς ή στις οδούς δια των οποίων το στρες συμβάλλει στον πρόωρο τοκετό [455]. Πολλές διαδικασίες φαίνεται να εμπλέκονται, συμπεριλαμβανομένων ενδοκρινών, ανοσολογικών και διαδικασιών συμπεριφοράς. Μια σημαντική προσφορά στον μηχανισμό του στρες είναι η ομοιόσταση. Το σύστημα του στρες αποτελείται από νευροανατομικές και λειτουργικές περιοχές που προκαλούν μεταβολές της συμπεριφοράς φυσιολογικές και βιοχημικές που στοχεύουν στη διατήρηση της ομοιόστασης που είναι η ισορροπία. Θεωρείται αξίωμα ότι διάφορα ερεθίσματα από το περιβάλλον συμπεριλαμβανομένων φυσικών, θρεπτικών, περιβαλλοντικών και ψυχολογικών μπορούν να διαταράξουν την ομοιόσταση [456-458].

Οι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες πιστεύεται ότι είναι οι πιο δυνατοί ενεργοποιητές του υποθαλαμο-υποφυσιακού άξονα (ΥΥΑ). Ο ΥΥΑ άξονας δραστηριοποιείται κατά την κύηση. Υπάρχει μια προοδευτική αύξηση στη μητρική φλοιοτρόπο ορμόνη και την κορτιζόλη κατά τη διάρκεια της κύησης. Αυτά τα ευρήματα όμως δεν είναι αναμενόμενα, καθώς η κορτιζόλη αναστέλλει την υποφυσιακή φλοιοτρόπο ορμόνη. Η φλοιοτρόπος ορμόνη όμως αυξάνει κατά την κύηση πιθανώς λόγω πλακουντιακής προέλευσης. Ο πλακούντας είναι πηγή παραγωγής και άλλων πεπτιδίων, όπως της εκλυτικής ορμόνης της φλοιοτρόπου και είναι επίσης μια σημαντική παροδική ενδοκρινική μονάδα που επηρεάζει άμεσα το μητρικό υποφυσιακό-επινεφριδιακό άξονα. Αυτή η ορμόνη πιστεύεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στις συνεργαζόμενες ενδοκρινικές απαντήσεις του στρες. Η κορτιζόλη

αναστέλλει την υποθαλαμική εκλυτική ορμόνη αλλά διεγείρει την έκφραση του γονιδίου της εκλυτικής ορμόνης στον πλακούντα. Έτσι η αυξημένη κορτιζόλη κατά την κύηση μεταβάλλει την ευαισθησία του μητρικού υποθαλάμου και της υπόφυσης και επηρεάζει την απάντησή τους [361].

Υπάρχει μια σχέση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων εκλυτικής ορμόνης της φλοιοτρόπου και του πρόωρου τοκετού αλλά δεν έχει παρουσιαστεί ο μηχανισμός που να τον εξηγεί. Πιθανώς η έκφραση του γονιδίου της προωρότητας μπορεί να είναι μια εξήγηση. Έτσι το ψυχολογικό στρες κατά την κύηση θα μπορούσε να μετριάσει την έκφραση του γονιδίου στον πλακούντα μέσω των ορμονών της οδού του στρες, όπως επινεφρίνης-ντορεπινεφρίνης και κορτιζόλης. Επιπλέον η ντορεπινεφρίνη πιστεύεται ότι μειώνει τη νεφρική ροή και διεγείρει τη συσταλτικότητα της μήτρας. Γυναίκες που γεννούν πρόωρα έχουν σημαντικές αυξήσεις της εκλυτικής και της φλοιοτρόπου ορμόνης, αρχίζοντας αρκετές εβδομάδες πριν την έναρξη του πρόωρου τοκετού. Η φλοιοτρόπος ορμόνη είναι μια σπουδαία ρυθμιστική ορμόνη των εμβρυϊκών επινεφριδίων στο τέλος της κύησης και συμβάλλει στην πλακουντιακή παραγωγή οιστρογόνων, ελέγχοντας την προμήθεια προδρόμων οιστρογόνων και από τις δυο πλευρές του πλακούντα, τη μητέρα και το έμβρυο. Ο εμβρυϊκός υποφυσιο-επινεφριδιακός άξονας είναι ευαίσθητος σε διαδικασίες ωρίμανσης προς το τέλος της κύησης, καθώς εκτιμήθηκε με ανάλυση του χρόνου της μη συνεζευγμένης οιστριόλης που δείχνει το μέγιστο στις 32 έως 34 εβδομάδες, ακολουθούμενο από ελάχιστο στις 35 εβδομάδες και νέα αύξηση στις 35-37 εβδομάδες. Η οξεία αύξηση στη μητρική εκλυτική φλοιοτρόπο ορμόνη κατά το τέλος μπορεί να ευθύνεται για αυτές τις μεταβολές, προκαλώντας επιπλέον διέγερση της εμβρυϊκής φλοιοτρόπου και της σύνθεσης αδρενεργών ορμονών καθώς και της έκκρισης κορτιζόλης και δευδροεπιανδροστερόνης. Η θετική παλίνδρομος τροφοδότηση μεταξύ των εμβρυϊκών επινεφριδίων και της πλακουντιακής παραγωγής της εκλυτικής φλοιοτρόπου ορμόνης εφοδιάζει τον μηχανισμό για μεγάλη αύξηση στην εκλυτική φλοιοτρόπο και τα οιστρογόνα, δυο σημαντικούς μεσολαβητές του τοκετού. Η πρώιμος ενεργοποίηση του εκλυτικού παράγοντα της φλοιοτρόπου στον πλακούντα προκαλεί ένα μηχανισμό όπου τα γεγονότα ωρίμανσης μπορούν να συμβούν πρώιμα όπως στην περίπτωση του πρόωρου τοκετού, ενώ η εμβρυϊκή απάντηση παράγοντας πρόδρομες ουσίες όπως η θειϊκή-16-α-δευδροεπιανδροστερόνη στον πλακούντα να σχηματίσει οιστρογόνα σημαντικά για την έναρξη πρόωρου τοκετού.

Μια άλλη εκδοχή είναι ότι το στρες αυξάνει τον κίνδυνο της άτυπης σεξουαλικής συμπεριφοράς, μειώνει τη βοήθεια της προγεννητικής φροντίδας για την ανίχνευση λοίμωξης, επηρεάζει αρνητικά την ανοχή στη θεραπεία και συνεπώς συμβάλλει στην

προωρότητα που συνδέεται με λοίμωξη. Επίσης έχει ενοχοποιηθεί σε καταστάσεις και συμπεριφορές όπως κακές διατροφικές συνήθειες, κάπνισμα και χρήση ουσιών που αυξάνουν τον κίνδυνο για ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης και πρόωρο τοκετό. Τέλος γυναίκες που ζούν με χρόνιο στρες τείνουν να έχουν μικρότερη κοινωνική φροντίδα.

Το στρες είναι πιθανώς ένας αξιοσημείωτος παράγων κινδύνου μόνο όταν συμβαίνει απουσία στηρικτικών μηχανισμών, δημιουργώντας μια γενικότερα ευάλωτη ψυχοκοινωνική κατάσταση.

3.20. Αρτηριοσκλήρυνση και πρόωρος τοκετός (ομοιότητες)

Ο πρόωρος τοκετός συχνά καλείται πολυπαραγοντικός, όρος που τονίζει την ποικιλία των κλινικών εκδηλώσεων και παθογενετικών μηχανισμών που προηγούνται. Τις δεκαετίες του 1950, '60 και '70, ο πρόωρος τοκετός ήταν αποτέλεσμα συνδυασμού κοινωνικών και ιατρικών προβλημάτων όπως: φτώχειας, θρεπτικής ανεπάρκειας, λοιμώξεων και έλλειψης πρόσβασης στην ιατρική φροντίδα. Η είσοδος της τοκόλυσης το 1970 ήταν προσπάθεια κατευνασμού της μητρικής δραστηριότητας ανεξαρτήτως αιτίας. Όταν όμως η συχνότητα του πρόωρου τοκετού δε μειώθηκε με τα τοκολυτικά, το 1980 έγινε η εισαγωγή της ιδέας της πρώιμης διάγνωσης. Τα τοκολυτικά απέτυχαν λόγω της καθυστερημένης χρήσης τους, με συνέπεια να αρχίσει η χρήση τους πιο νωρίς και πιο συχνά. Όταν όμως και αυτή η προσέγγιση αποδείχθηκε απογοητευτική, έγινε στροφή στην ενδομήτρια και εμβρυϊκή λοίμωξη. Το 1990, τα αντιβιοτικά χορηγούμενα είτε κατά τον τοκετό είτε πριν, απέτυχαν να μειώσουν τη συχνότητα του πρόωρου τοκετού.

Αν και υπάρχουν αναρίθμητα για να μάθουμε, είναι καλό να αναρωτηθούμε αν ό,τι έχουμε μάθει το έχουμε οργανώσει κατάλληλα. Η αυτόματη προωρότητα και η αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσος μπορούν να παραλληλιστούν με διάφορους τρόπους. Είναι και οι δυο χρόνιες παθήσεις με πολλαπλές οξείες κλινικές εκδηλώσεις, που προκαλούνται από την αντίδραση πολλών παραγόντων κινδύνου που δημιουργούν την πιθανότητα για να συμβεί η βλάβη. Στην καρδιαγγειακή νόσο η βλάβη είναι σε ένα αγγείο, ενώ στην προωρότητα είναι στο όριο επαφής μητέρας-εμβρύου, στην ένωση του φθαρτού και του χοριοαμνίου.

Η οργάνωση της φροντίδας είναι η ίδια. Η ιατρική φροντίδα και για τα δυο νοσήματα μπορεί να περιγραφεί ως τριτογενής (μετά τη βλάβη), δευτερογενής (πιστοποίηση και φροντίδα των υψηλού κινδύνου προσώπων), και πρωτογενής (προφύλαξη του πληθυσμού από τον κίνδυνο). Στα τριτογενή κέντρα περιγεννητικής φροντίδας περιλαμβάνεται η ακριβής διάγνωση, η περιοχοποίηση της φροντίδας, η τοκόλυση και η προφύλαξη από τη

λοιμώξη του στρεπτόκοκκου της ομάδος Β. Η δευτερογενής φροντίδα περιλαμβάνει γυναίκες σε κίνδυνο λόγω προηγούμενου πρόωρου τοκετού ή πολυδύμου κύησης. Η πρωτογενής φροντίδα, η προφύλαξη του πληθυσμού από τον κίνδυνο μπορεί να προσφερθεί με την προφύλαξη των ανεπιθύμητων κύησεων, των γενετικά μεταδιδόμενων νοσημάτων, την αποφυγή του καπνίσματος και τη μεταβολή της γενικής αντίληψης ότι η προωρότητα είναι προφυλάξιμη κατάσταση.

Τα ευρήματα των φλεγμονωδών κυτοκινών στο 2^ο τρίμηνο στο αμνιακό υγρό, η έκφραση της εμβρυϊκής φιμπροεκτίνης στον τράχηλο και το κοιλικό επίχρισμα, η βράχυνση του τραχήλου που φαίνεται με τους υπερήχους και η αύξηση της συγκέντρωσης οιστριόλης στους σιελογόνους αδένες της μητέρας, όλα παρατηρημένα εβδομάδες έως μήνες πριν τον πρόωρο τοκετό, παρέχουν πειστική απόδειξη ότι ο αυτόματος πρόωρος τοκετός είναι μακροχρόνια διαδικασία. Υπό την έννοια αυτή είναι συγκρίσιμος με την καρδιαγγειακή νόσο, όπου η βλάβη συμβαίνει βραδέως με την πάροδο του χρόνου πριν εμφανιστεί η κλινική νόσος.

Είναι ενδιαφέρον ότι και στα δύο νοσήματα υπάρχουν εξαιρέσεις. Μία οξεία βλάβη μπορεί να προκαλέσει παρόμοια κλινική εικόνα. Και τα δύο νοσήματα γίνονται εμφανή ως επακόλουθα μιας βλάβης στο τοίχωμα ενός αγγείου ή στην επαφή φθαρτού-υμένων. Μια βλάβη μπορεί ή όχι να οδηγήσει σε πρόωρο τοκετό ως αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης πολλαπλών παραγόντων, όπως γιά παράδειγμα ένας μακρύς τράχηλος μπορεί να αντέξει την έναρξη ενός τοκετού με μεγαλύτερη επιτυχία από ότι ένας βραχύς [459].

4. ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ

Η περιγεννητική θνησιμότητα στην Ελλάδα το 1983 ήταν 2,4%, ενώ η προωρότητα ως αιτία θανάτου αποτελούσε το 0,96%, δείκτες υπερδιπλάσιοι εκείνων των ανεπτυγμένων χωρών. Το 1998, η περιγεννητική θνησιμότητα κατέλθε στο 1,05% και η προωρότητα ως αιτία θανάτου στο 0,25%. Το 1983, τα πρόωρα αποτελούσαν το 7% του συνόλου των γεννήσεων, ενώ το 1998 το 10% [34].

Η μεγάλη μείωση της περιγεννητικής θνησιμότητας οφείλεται κατά κύριο λόγο στη μεγάλη βελτίωση της περιγεννητικής φροντίδας στη χώρα μας που ακόμη όμως υστερεί ως προς τις ανεπτυγμένες, παρέχοντας τη δυνατότητα σημαντικών ακόμη εξελίξεων.

Παρά τις συνολικά επίπονες και μακρόχρονες προσπάθειες για την πρόληψη και αποφυγή του πρόωρου τοκετού, οι καταγραφές δείχνουν ότι η συχνότητά του δεν έχει μειωθεί. Η αποτυχία στον τομέα αυτόν πιθανώς να οφείλεται είτε στο ότι δεν έχουμε πλήρη γνώση των αιτιολογικών παραγόντων, είτε ότι δεν έχουμε καταφέρει να τροποποιήσουμε τους παράγοντες αυτούς, είτε ότι και αν τους τροποποιούμε, νέοι μη ελεγχόμενοι παράγοντες

συμβάλλουν στη διαδικασία αυτή. Επιπλέον η πολυπαραγοντική αιτιολογία δικαιολογεί τη δυσκολία αποτελεσματικής πρωτογενούς πρόληψης και αγωγής υγείας στον πληθυσμό. Μια διαφορετική προσέγγιση του θέματος θα απαιτούσε καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών που οδηγούν στον πρόωρο τοκετό. Η επιμονή επομένως στην διερεύνηση της προωρότητας με κάθε είδους επιστημονική έρευνα θεωρείται υποχρέωση όλων των εμπλεκομένων φορέων.

Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.Εισαγωγή

Πρόωρος τοκετός ορίζεται ο τοκετός που λαμβάνει χώρα μετά από κύηση 37 συμπληρωμένων εβδομάδων. Τα πρόωρα νεογνά αποτελούν το 10% περίπου όλων των γεννήσεων. Η προωρότητα σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με την περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα [12,32,460-463].

Ο πρόωρος τοκετός μπορεί να είναι αυτόματος ή επιβεβλημένος (ιατρογενής). Ο ιατρογενής μπορεί να προκληθεί λόγω μητρικών ή εμβρυϊκών ενδείξεων, ενώ ο αυτόματος συμβαίνει συχνά παρά τις επίπονες προσπάθειες των μαιευτήρων περί παράτασης της κύησης. Το 80% των πρόωρων τοκετών ανήκουν στην κατηγορία αυτή.

Παρά την πλούσια έρευνα και τη σχολαστική ιατρική αντιμετώπιση, η επίπτωση του πρόωρου τοκετού δεν έχει μειωθεί σημαντικά τα τελευταία 25 χρόνια, αλλά αντίθετα υπάρχουν πρόσφατα δεδομένα που δείχνουν μικρή αλλά σταθερή αύξηση. Έχει ενοχοποιηθεί ότι η αύξηση αυτή οφείλεται σε συνδυασμό παραγόντων που περιλαμβάνουν: α)την αυξημένη χρήση υπερήχων προς καθορισμό ενωρίς της ηλικίας κύησης, β)την πρόκληση πρόωρου φυσιολογικού τοκετού ή καισαρικής τομής και γ)μεταβολές σε συμπεριφορά και κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες που επηρεάζουν τη διάρκεια κύησης [29,30,33].

Δεδομένης της νοσηρότητας και θνησιμότητας, της σημαντικής οικονομικής επιβάρυνσης για την κοινωνία, καθώς και της συγκινησιακής και ψυχολογικής επιβάρυνσης των ασθενών και των οικογένειών τους, ο πρόωρος τοκετός αποτελεί μια επιπλέον πρόκληση για τους επιστήμονες καθώς και για το σύνολο των επαγγελματιών υγείας.

Η αναζήτηση των παραγόντων κινδύνου και των μηχανισμών του πρόωρου τοκετού, είναι σημαντική για την κατάλληλη πρόληψη και αντιμετώπισή του. Η ανεύρεση των αιτίων δεν είναι ευχερής. Υπάρχουν πολλές μαιευτικές επιπλοκές που μπορούν ανεξάρτητα να οδηγήσουν σε πρόωρο τοκετό. Οι διαδικασίες αυτές μπορεί να ενεργοποιούν ένα μηχανισμό μέσω του οποίου και άλλοι παράγοντες κινδύνου εξασκούν τη δράση τους. Τέτοιες μαιευτικές επιπλοκές είναι η αποκόλληση πλακούντα, ο προδρομικός πλακούντας και η πρόωρος ρήξη των εμβρυϊκών μεμβρανών. Αρκετοί παράγοντες κινδύνου έχουν καταγραφεί μέχρι σήμερα.

Πολλές γυναίκες που έχουν έναν πρόωρο τοκετό, ακολούθως έχουν φυσιολογική διάρκεια κύησης στις επόμενες εγκυμοσύνες τους. Ο πρόωρος τοκετός όμως, αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για επόμενο πρόωρο τοκετό. Η επανάληψη του φαινομένου αυτού στο ίδιο άτομο είναι ενδεικτική μερικής τουλάχιστον γενετικής συμμετοχής [186,187,236].

Η επίπτωση των αυτόματων πρόωρων τοκετών στις μαύρες και τις λευκές είναι ενδεικτική της φυλετικής διαφοράς και είναι διπλάσια στις μαύρες από ό,τι στις λευκές. Η ίδια διαφορά ισχύει και για τους επιβεβλημένους λόγω ιατρικών ενδείξεων πρόωρους τοκετούς. Δεδομένα για άλλες φυλετικές ή εθνικές ομάδες δεν αναφέρονται συχνά, είναι ποικίλα και δύσκολο να ερμηνευτούν. Η φυλετική διαφορά στην προωρότητα μεταξύ μαύρων και λευκών δεν αποτελεί πιθανώς έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου, αλλά ένα δείκτη κινδύνου πολυπαραγοντικό, που περιλαμβάνει κοινωνικά, περιβαλλοντικά και ιατρικά στοιχεία εκφρασμένα στις γυναίκες με χρώμα. Εάν δε δεν ισχύουν μόνο τα ανωτέρω, είναι πιθανόν ένας γενετικός μηχανισμός να συμβάλλει στην ύπαρξη της διαφοράς [154,157,159,160].

Οι μελέτες 35 ετών και πλέον, προερχόμενες από διαφορετικές ειδικότητες (επιδημιολόγων, παθολογοανατόμων, μικροβιολόγων, βιοχημικών και ιατρών περιγεννητικής ιατρικής), έχουν συσχετίσει τη λοίμωξη με τον πρόωρο τοκετό. Τα πλέον σταθερά ευρήματα προέρχονται από τους παθολογοανατόμους, οι οποίοι αναφέρουν ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις χοριοαμνιονίτιδας στους πλακούντες στο 40% όλων των πρόωρων τοκετών κάτω των 37 εβδομάδων. Η συσχέτιση μεταξύ λοίμωξης και πρόωρου τοκετού έχει αναγνωριστεί σε πολλές λοιμώξεις με διαφορετικά μικρόβια (στρεπτόκοκκοι ομάδος B, χλαμύδια, Ναϊσέρρια γονόρροιας, Ουρεόπλασμα, κλπ.). Οι μικροοργανισμοί είτε παράγουν απ' ευθείας προσταγλανδίνες ή παράγουν φωσφολιπάση A2 που οδηγεί στην παραγωγή εκ νέου προσταγλανδινών και στη μετέπειτα ρήξη των μεμβρανών και πρόκληση πρόωρου τοκετού [380,381,382,384,389,390,391].

Λόγω της ολοένα αυξανόμενης και εξελισσόμενης υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (σπερματέγχυση, εξωσωματική γονιμοποίηση), ο αριθμός των πολυδύμων κύσεων έχει αυξηθεί. Τα νεογνά των κύσεων αυτών αποτελούν το 13% των προώρων. Ο μηχανισμός πρόκλησης του πρόωρου τοκετού στις κύσεις αυτές μπορεί να είναι: α) λόγω υπερδιάτασης της μήτρας ένεκα του αυξημένου περιεχομένου, β) εμφάνιση επιπλοκών όπως η ανεπάρκεια του τραχηλικού στομίου και γ) οι ενδοκρινικές μεταβολές οι προκαλούμενες από την κύηση (αυξημένα ποσά οιστρογόνων, προγεστερόνης και λοιπών στεροειδών). Τα αυξημένα ποσά κυκλοφορούντων στεροειδών ορμονών και ρελαξίνης μπορεί να σχετίζονται με την τραχηλική ανεπάρκεια και τον πρόωρο τοκετό [264,265,270].

Η κωνοειδής εκτομή του τραχήλου θεωρείται καθοριστικός παράγοντας πρόωρου τοκετού, μολονότι γυναίκες που υπεβλήθησαν στην επέμβαση αυτή είχαν υψηλότερο κίνδυνο πρόωρου τοκετού και στις προηγούμενες κύσεις. Η κωνοειδής εκτομή του τραχήλου οδηγεί στην αφαίρεση σημαντικού ποσού κολλαγόνου, το οποίο εν συνεχεία

μπορεί να προκαλέσει μείωση της ικανότητας του τραχήλου για έκταση και ευαισθησία για πρόωρο τοκετό. Επιπλέον οι τραχηλικοί αδένες που παράγουν βλέννα αφαιρούνται, μειώνοντας έτσι τον προστατευτικό φραγμό στις ανιούσες λοιμώξεις και τον πρόωρο τοκετό από λοιμώδη αίτια. Έχει ενοχοποιηθεί επίσης ότι ο σχηματισμός ουλής οδηγεί σε απώλεια της ελαστικότητάς του καθιστώντας την κύηση πιο ευάλωτη στη ρήξη μεμβρανών. Η κρυσταλλοειδής και η εκτομή με laser θεωρούνται καταλληλότερες μέθοδοι για τις γυναίκες που μελλοντικά θα μείνουν έγκυες [253,254].

Οι ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας (συγγενείς, επίκτητες), έχουν σχετισθεί με τον πρόωρο τοκετό, λόγω μειωμένου διαθέσιμου όγκου της μήτρας και ανεπάρκειας του τραχηλικού στομίου [141].

Το κάπνισμα κατά την εγκυμοσύνη είναι συνδεδεμένο με τον πρόωρο τοκετό και μάλιστα κατά δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Η αυξημένη συσχέτιση καπνίσματος-πρόωρου τοκετού, μπορεί να εξηγηθεί από τις αυξημένες επιπλοκές της κύησης, όπως την αποκόλληση και τον προδρομικό πλακούντα, την πρόωρο ρήξη μεμβρανών και την ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης [176,273-279,281,285].

Η χρήση τοξικών ουσιών από τη μητέρα έχει σχετισθεί θετικά με τον πρόωρο τοκετό. Η χρήση της κοκαΐνης έχει ενοχοποιηθεί περισσότερο από ότι η χρήση οινόπνευματος και τολουενίου [304-307,496,].

Το βραχύ μεσοδιάστημα μεταξύ των κύσεων, έχει επίσης συσχετισθεί με τον πρόωρο τοκετό, αν και υπάρχουν αντικρουόμενα ευρήματα. Ως βραχύ θεωρείται το μεσοδιάστημα των 3-18 μηνών και πιθανώς οφείλεται στην ανεπάρκεια της μητέρας να αποκαταστήσει τα ελλειμματικά της θρεπτικά αποθέματα από την προηγούμενη εγκυμοσύνη [231-233].

Η συσχέτιση της εργασίας και της φυσικής άσκησης με τον πρόωρο τοκετό έχει επίσης περιγραφεί, καθώς και η επίδραση της παρατεταμένης ορθοστασίας. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην επηρεασμένη ροή αίματος στη μήτρα κατά την επίπονη εργασία ή άσκηση. Τα επίπεδα της φλοιωτρόπου ορμόνης της μητέρας καθώς και της κορτιζόλης μπορεί να επηρεάζονται από την κοπιά της προσπάθειας στο χώρο εργασίας, λόγω κυρίως της ψυχικής της καταπόνησης [317,319,320,323,325,327].

Η ανάλυση της κοινωνικοοικονομικής κατάστασης ως προς τον πρόωρο τοκετό είναι πολύ περίπλοκη. Μπορεί να αναλυθεί επί μέρους ως προς το εισόδημα, τη μόρφωση της μητέρας και του πατέρα και την απασχόληση της μητέρας και του πατέρα. Οιοσδήποτε δείκτης και αν χρησιμοποιηθεί εάν είναι χαμηλός σχετίζεται με τον πρόωρο τοκετό. Ο μηχανισμός δράσης είναι περίπλοκος και πολυπαραγοντικός [147,170,171,172,176].

Η αναιμία της μητέρας (αιμοσφαιρίνη <9,5g/dL) στο 1ο και 2ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης έχει συσχετισθεί με τον πρόωρο τοκετό, ενώ αυτό δεν ισχύει για το 3ο τρίμηνο. Η αναιμία

προκαλεί τον πρόωρο τοκετό, μέσω της αυξημένης σύνθεσης της εκλυτικής της φλοιοτρόπου ορμόνης, δευτεροπαθώς λόγω υποξίας και αυξημένης έκκρισης νοραδρεναλίνης [213-216].

Η νεαρή ηλικία της μητέρας, κάτω των 18-20 ετών ενοχοποιείται ως παράγοντας κινδύνου για πρόωρο τοκετό, ενώ η προχωρημένη ηλικία είναι δυσκολότερο να πιστοποιηθεί ότι έχει κάποια σχέση με αυτό [141,144,146-148,150,151,153].

Διαφορά της ηλικίας κύησης άνω των 7 ημερών μεταξύ εμμήνου ρύσεως και υπερήχων, είναι ενδεικτική της παρατεταμένης περιόδου μεταξύ τελευταίας εμμήνου ρύσεως και συλλήψεως και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό.

Οι προδιαθεσικοί παράγοντες μπορούν επιπλέον να ταξινομηθούν κατά διαφόρους τρόπους, σύμφωνα με τις πεποιθήσεις του ερευνητή [32,168,460,464-467]. Άλλοι παράγοντες επηρεάζουν την εξέλιξη της κύησης, όπως η αιμορραγία, οι χρόνιες λοιμώξεις του ουροποιητικού, το κάπνισμα και οι μορφολογικές ή λειτουργικές ανωμαλίες της μήτρας, ενώ άλλοι είναι παροδικής φύσεως όπως η φυσική άσκηση, η ψυχική επιβάρυνση και η σεξουαλική πράξη και πιστεύεται ότι μπορεί να είναι εκλυτικά αίτια του πρόωρου τοκετού [32,460,465,466]. Η μελέτη της βιβλιογραφίας αποκαλύπτει ότι δεν υπάρχει ομοφωνία εάν αυτοί οι παράγοντες μόνοι ή σε συνδυασμό με άλλους χρόνιους που επηρεάζουν την εξέλιξη της εγκυμοσύνης είναι σημαντικά εκλυτικά αίτια πρόωρου τοκετού, αφού υπάρχουν μελέτες που αφενός υποστηρίζουν [169,341,365,378,468-472], αφετέρου απορρίπτουν τον εκλυτικό ρόλο των παραγόντων αυτών.

Ένα σημαντικό μεθοδολογικό πρόβλημα στην έρευνα του πρόωρου τοκετού είναι η πιθανότητα παροχής εσφαλμένων πληροφοριών, δηλαδή οι γυναίκες οι οποίες απέκτησαν πρόωρο νεογνό υπό την επήρεια ψυχικής επιβάρυνσης, είναι πιο πιθανό να υπερτονίσουν γεγονότα τα οποία μπορούν να παραβλέψουν οι γυναίκες με φυσιολογικό τοκετό [376,379].

Η υπόθεση της μελέτης μας είναι ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των προγεννητικά αιφνιδίων συμβάντων στην έγκυο και την έναρξη του πρόωρου τοκετού. Η κατά το δυνατόν ήρεμη και υπό ομαλές συνθήκες διαβίωση της εγκύου συμβάλλει στην ομαλή πορεία και κατάληξη της εγκυμοσύνης με επακόλουθο τη μείωση της περιγεννητικής θνησιμότητας, των χρόνιων προβλημάτων υγείας, του κόστους νοσηλείας και της ψυχοκοινωνικής επιβάρυνσης.

Με σκοπό να εκτιμήσουμε τα αποτελέσματα της δράσης παροδικών συμβάντων, τα οποία εκλαμβάνονται ότι προκαλούν ψυχική επιβάρυνση στην έναρξη του τοκετού, κάναμε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων. Συγκρίναμε δύο ομάδες νεογνών-μητέρων, α) πολύ πρόωρων

(Η.Κ < 33 εβδ.) και β) πρόωρων (Η.Κ 33-35 εβδ.), με τα σχεδόν τελειόμηνια νεογνά (Η.Κ 36-37 εβδ.).

2. Μέθοδοι

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν έγκυες γυναίκες που προσήλθαν για πρόωρο τοκετό στο Νοσοκομείο Μαιευτήριο Αθηνών Μαρίκα Ηλιάδη, ανεξαρτήτως ηλικίας, φυλής, καταγωγής, εθνικότητας, μορφωτικού και κοινωνικοοικονομικού επιπέδου, κατά την περίοδο ενός έτους, από την 1η Ιανουαρίου ως την 31η Δεκεμβρίου του 1998. Από την μελέτη αποκλείστηκαν οι γυναίκες που γέννησαν πρόωρα μετά από προγραμματισμένη καισαρική τομή ή προκλητό τοκετό λόγω ιατρικών ενδείξεων, πλην της ρήξης μεμβρανών και εκείνες που ήταν αδύνατη η επικοινωνία μαζί τους (αλλοδαπές και κωφάλαλες χωρίς δυνατότητα επικοινωνίας ή γυναίκες με έλλειψη διάθεσης συνεργασίας).

Με την είσοδό τους στο τμήμα υποδοχής των επιτόκων γινόταν επανεκτίμηση της ηλικίας κύησης με βάση την τελευταία έμμηνο ρύση και την κλινική εξέταση. Επί υπέρθεσης απόκλισης μεγαλύτερης των δύο εβδομάδων μεταξύ των δύο μεθόδων, αν υπήρχε άνεση χρόνου, η ηλικία κύησης υπολογιζόταν και υπερηχογραφικά. Επί επειγουσών καταστάσεων η επίτοκος μεταφερόταν κατευθείαν στην αίθουσα τοκετών με παράλληλη κλήση του παιδίατρου νεογνολόγου για βοήθεια και εκτίμηση της ηλικίας κύησης. Κάθε πρόωρο νεογνό (<37εβδ.) μεταφερόταν στο τμήμα προώρων για περαιτέρω παρακολούθηση και αντιμετώπιση. Επί αμφιβολιών περί την ηλικία κύησης του νεογνού, γινόταν επιπλέον προσδιορισμός της ωριμότητάς του, με την κλίμακα New Ballard. Υπήρξαν δυσκολίες στον αποκλεισμό από την μελέτη μητέρων-νεογνών που βρίσκονταν στα όρια της βιωσιμότητας (αποβολές). Από κάθε λεχωίδα με πρόωρο τοκετό ανάλογα με το είδος του και την κατάσταση της, λαμβανόταν συνέντευξη εντός 48 ωρών από τον τοκετό στο δωμάτιο της ή στο γραφείο των ιατρών. Ο χρόνος αυτός κρίθηκε απαραίτητος αφενός για να συνέλθει η μητέρα από την καταπόνηση του τοκετού (πόνος, αυπνία, νάρκωση), αφετέρου να μην εξέλθει του μαιευτηρίου, παρά το ενδεχόμενο της πιθανής παροχής εσφαλμένων πληροφοριών. Ένας μόνον ερευνητής, κατάλληλα εκπαιδευμένος (Η.Σ), συνέλεξε όλες τις πληροφορίες από τις μητέρες των ανωτέρω κατηγοριών. Το προκαθορισμένο και τυποποιημένο ερωτηματολόγιο κάλυπτε πληροφορίες που αφορούσαν την κοινωνικοδημογραφική κατάσταση της μητέρας, το ατομικό αναμνηστικό της (ιατρικό-μαιευτικό-γυναικολογικό), καθώς και σειρά ερωτημάτων αναφερομένων σε παροδικά ή αιφνίδια γεγονότα τα οποία συνέβησαν στην ίδια, τους οικείους και τους γνωστούς της. Υπήρχαν ερωτήσεις που αφορούσαν τον τρόπο ζωής της (κάπνισμα, ποτό, φάρμακα, ναρκωτικά, αϋπνίες, καθημερινές ασχολίες, κλπ.), καθώς και ερωτήσεις που

αφορούσαν τη σεξουαλική δραστηριότητα και την ανασφάλεια μέσα στην οικογένεια κατά τη διάρκεια των τελευταίων δύο εβδομάδων της κύησης. Τα γεγονότα αυτά θα μπορούσαν να θεωρηθούν, αν και όχι απαραίτητα ευλογοφανώς, ότι έχουν την πιθανότητα να προκαλέσουν πρόωρο τοκετό. Η συνέντευξη διαρκούσε κατά μέσο όρο 25 λεπτά και το πλήρες κείμενο του ερωτηματολογίου παρατίθεται στο τέλος.

Κατά τη διάρκεια του έτους, από 1ης Ιανουαρίου ως την 31η Δεκεμβρίου του 1998, γεννήθηκαν 5332 νεογνά στο Νοσοκομείο Μαιευτήριο Αθηνών Μαρίκα Ηλιάδη. Από αυτά τα 82 ήταν νεογνά διδύμων κύησεων (41 ζεύγη), και τα 5250 απλών. Από τα νεογνά των απλών κύησεων, τα 351 γεννήθηκαν μετά από διάρκεια κύησης λιγότερο των 37 εβδομάδων. Οι μητέρες 20 (6%) νεογνών από αυτά δεν κατέστη δυνατόν να συνεργαστούν μαζί μας, είτε επειδή δεν μπορούσαν λόγω γλώσσας, είτε λόγω έλλειψης διάθεσης, ενώ για τα 86 από τα 331 εναπομείναντα πρόωρα νεογνά, ο τοκετός ήταν προγραμματισμένος λόγω ιατρικών ενδείξεων. Η μελέτη αφορούσε επομένως ένα σύνολο 245 νεογνών απλών κύησεων, προώρων ή σχεδόν τελειομήνων μαζί με τις μητέρες τους, προερχόμενο από τοκετούς αυτόματους ή με πρόωρο ρήξη μεμβρανών. Από τα νεογνά αυτά τα 92 ήταν πολύ πρόωρα (H.K<33 εβδ.) και τα 95 πρόωρα (H.K 33-35 εβδ.) και αποτελούσαν τις μελετώμενες περιπτώσεις. Η ομάδα ελέγχου αποτελείτο από 58 οριακά πρόωρα ή σχεδόν τελειόμνη νεογνά, γεννημένα μετά από διάρκεια κύησης τουλάχιστον 36 αλλά μικρότερη των 37 συμπληρωμένων εβδομάδων. Η ηλικία κύησης εκτιμήθηκε με βάση την ημερομηνία της τελευταίας φυσιολογικής εμμηνου ρύσεως. Επιβεβαίωση με υπερηχογράφημα της ηλικίας κύησης έγινε στο 50% περίπου των νεογνών (σε 117 από τα 245). Επιλέξαμε να περιορίσουμε την ομάδα ελέγχου στα νεογνά εκείνα που γεννήθηκαν σχεδόν τελειόμνη με στόχο να μειώσουμε την εσφαλμένη παροχή πληροφοριών από τις μητέρες εκείνες που γέννησαν πρόωρα, ως προς εκείνες που γέννησαν σχεδόν τελειόμνη νεογνά [376,379]. Το μέσο βάρος γέννησης των νεογνών (σταθερή απόκλιση) για τα πολύ πρόωρα ήταν 1460 γρ.(632,2 γρ.), για τα πρόωρα 2355 γρ. (461,4 γρ.) και για τα οριακά τελειόμνη 2750γρ.(650,0γρ.).

Με τη λήξη της συλλογής των ερωτηματολογίων, έγινε κωδικοποίηση και καταχώρηση των πληροφοριών στον ηλεκτρονικό υπολογιστή στο πρόγραμμα Excel και ακολούθως επεξεργασία. Αρχικά έγινε στρωματοποίηση των τιμών ορισμένων μεταβλητών: κοινωνικοδημογραφικών, τρόπου ζωής, σχετικών με την κύηση, την κατάσταση του νεογνού, αν δηλαδή είναι ζωντανό ή νεκρό 24 ώρες μετά τον τοκετό και κατανομή των μητέρων ανάλογα με την ηλικία κύησης.

Ακολούθως τα δεδομένα που σχετίζονται με την παρατεταμένη έκθεση σε παράγοντες που έχουν αναφερθεί ότι επηρεάζουν την προωρότητα διαμορφώθηκαν με βάση τη

μέθοδο της πολλαπλής λογαριθμιστικής εξάρτησης (βασικό μοντέλο) [480]. Στο βασικό αυτό μοντέλο, συμπεριλήφθηκε και μια ποσοτική (δυαδική) μεταβλητή που αφορούσε την κατάσταση του νεογνού, αν δηλαδή είναι ζωντανό ή νεκρό 24 ώρες μετά τον τοκετό. Η κατάσταση ζωής του νεογνού ως μία προγνωστική μεταβλητή διευκολύνει τον έλεγχο συγχυτικών παραγόντων που μπορεί να υπεισέρχονται, εάν η μητέρα παρέχει πληροφορίες μεταβαλλόμενης ακριβείας (περισσότερο ή λιγότερο ακριβείς), εξαρτώμενες από τη ζωή του νεογνού. Όμως μπορεί να υπάρχει ακόμη το περιθώριο για κάποια μικρή απόκλιση σφάλματος στη συλλογή των πληροφοριών, ένεκα του ότι ο ερευνών ήταν γνώστης της ηλικίας κύησης.

Εν συνεχεία, έγινε κατανομή των μητέρων ανάλογα με την ηλικία κύησης και την έκθεση σε ειδικές παροδικές καταστάσεις που έλαβαν χώρα κατά τις δύο τελευταίες εβδομάδες της κύησης. Η ανάλυση των στοιχείων αυτών έγινε μετά τη διόρθωσή τους ως προς το βασικό μοντέλο και την κατάσταση ζωής του νεογνού. Μελετήθηκαν διαφορετικά μοντέλα για τα πολύ πρόωρα και τα πρόωρα νεογνά, χρησιμοποιώντας πάντα την ίδια ομάδα ελέγχου, η οποία αποτελείται από τα σχεδόν τελειόμνη νεογνά.

Η μελέτη αυτή εγκρίθηκε από την επιτροπή Ηθικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Όλες οι γυναίκες συμπεριελήφθησαν στην έρευνα μετά τη συγκατάθεσή τους να συμμετάσχουν σε μια μελέτη που αφορά καταστάσεις και γεγονότα που εμπλέκονται στο σχετικά πρόωρο τοκετό τους, χωρίς όμως εξηγήσεις για τα εκλυτικά γεγονότα.

3. Αποτελέσματα

Ο **πίνακας 1** δείχνει την κατανομή των 245 μητέρων απλών κύσεων ανάλογα με την ηλικία κύησης (πολύ πρόωρων <33 εβδ., πρόωρων 33-35 εβδ. και σχεδόν τελειομήνων νεογνών 36-37εβδ.), με ανθρωπομετρικά στοιχεία, την εκπαίδευση (σε έτη), τον τρόπο ζωής, στοιχεία της εγκυμοσύνης καθώς και τη κατάσταση ζωής του νεογνού. Οι μεταβλητές του τρόπου ζωής συμπεριλαμβανομένης της φυσικής δραστηριότητας, αφορούν την εν γένει συμπεριφορά κατά την κύηση, ενώ η σοβαρή ναυτία και οι εμετοί αναφέρονται στους πρώτους μήνες της κύησης. Ο δείκτης BMI, υπολογίστηκε με βάση το προ της κύησης βάρος σώματος. Καμιά γυναίκα της μελέτης, κατά τη διάρκεια της κύησης, δεν είχε σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα ή δεν είχε νοσηλευτεί για λοιμώδες νόσημα. Τα περισσότερα δεδομένα του πίνακα 1 είναι μονομεταβλητά (univariate).

Ο **πίνακας 2** δείχνει τους αντίστοιχα εξομοιωμένους σχετικούς κινδύνους (ΣΚ), τα 95% όρια αξιοπιστίας (95%ΟΑ) και τη στατιστική σημαντικότητα (p) για τα πολύ πρόωρα και πρόωρα νεογνά ως προς τα σχεδόν τελειόμνη, όσον αφορά τους παράγοντες με

παρατεταμένη έκθεση, μετά την εφαρμογή της μεθόδου της πολλαπλής λογαριθμιστικής εξάρτησης. Τα περισσότερα ευρήματα, δεν είναι στατιστικά σημαντικά, αλλά οδηγούν προς την αναμενόμενη κατεύθυνση. Ο κίνδυνος για μεγάλη προωρότητα είναι μεγαλύτερος μεταξύ των νεογνών και των μεγαλύτερων ηλικιακά γυναικών (βασική ομάδα: γυναίκες 25-29 ετών), ενώ υπάρχει η τάση ο σχετικός κίνδυνος (ΣΚ) να αυξάνεται αυξανόμενου του τόκου και του δείκτη BMI και να μειώνεται αυξανόμενου του επιπέδου μόρφωσης. Το κάπνισμα τσιγάρων αυξάνει τον κίνδυνο για τα πολύ πρόωρα, ενώ η καθημερινή φυσική άσκηση και η έντονη ναυτία και οι εμετοί σχετίζονται αρνητικά με τον κίνδυνο για μεγάλη προωρότητα. Υπάρχει επίσης μία σημαντική συσχέτιση μεταξύ μεγάλης προωρότητας και της πιθανότητας περιγεννητικού θανάτου. Τα αποτελέσματα που αφορούν τα πρόωρα νεογνά (33-35 εβδ.) είναι συνολικά πλησιέστερα προς την υπόθεση, συγκρινόμενα με εκείνα που αναφέρονται στα πολύ πρόωρα νεογνά.

Στον **πίνακα 3** παρουσιάζονται οι αριθμοί και τα ποσοστά των ειδικών παροδικών εκθέσεων ως προς την ηλικία κύησης κατά τον τοκετό, κατά τη διάρκεια των τελευταίων δύο εβδομάδων της κύησης. Η ερμηνεία των ευρημάτων αυτών απαιτεί τη σύγκριση των αντίστοιχων ποσοστών των τριών ομάδων ηλικίας κύησης κατά τον τοκετό, καθώς η ομάδα ελέγχου για τους παρατεταμένης έκθεσης παράγοντες, προδρόμους της προωρότητας φαίνεται στον πίνακα 2. Οι συγχυτικοί παράγοντες δεν εξαρτώνται από τη στατιστική σημαντικότητα και έτσι μη σημαντικοί σχετικοί παράγοντες είναι απαραίτητο να απαριθμιστούν στον πίνακα 2 [481].

Ο **πίνακας 4** δείχνει τους εκ της πολλαπλής λογαριθμιστικής εξάρτησης προκύπτοντες σχετικούς κινδύνους, για τα πολύ πρόωρα νεογνά απλών κήσεων χωρίς εξομείωση (οι δύο πρώτες στήλες), μετά την εξομείωση για σταθερούς παράγοντες κινδύνου για προωρότητα (οι δύο δεύτερες στήλες), και μετά τη διόρθωση για σταθερούς παράγοντες κινδύνου της προωρότητας καθώς και την κατάσταση ζωής του νεογνού, ως δείκτη ελέγχου για τον υπερτονισμό ή την πιο σωστή αναφορά, (οι τελευταίες δύο στήλες).

Από τη μελέτη του πίνακα 4, προκύπτει ότι από τις ειδικές παροδικές εκθέσεις στη διάρκεια των δύο τελευταίων εβδομάδων που εξετάστηκαν, το σοβαρό ατύχημα στην οικογένεια (ΣΚ=2,61), οι ενδοοικογενειακοί καυγάδες (ΣΚ=2,23), οι καυγάδες με το σύντροφο (ΣΚ=2,88), η έξωση από το σπίτι (ΣΚ=4,1), τα σοβαρά οικονομικά προβλήματα (ΣΚ=1,88) και τα προβλήματα υγείας (ΣΚ=1,80), φαίνεται να σχετίζονται σε κάποιο βαθμό με τον πολύ πρόωρο τοκετό. Οι σχετικοί κίνδυνοι όμως που προκύπτουν, δεν είναι στατιστικά σημαντικοί και τα 95% όρια αξιοπιστίας τους είναι σχετικά ευρέα. Η μη ανεύρεση στατιστικά σημαντικής σχέσης του πολύ πρόωρου τοκετού με αυτές τις μεταβλητές, ίσως να οφείλεται στο σχετικά περιορισμένο αριθμό του δείγματος (92 μόνον

περιπτώσεις πολύ πρόωρου τοκετού), μπορεί όμως και να μην υφίσταται πραγματικά καμία σχέση. Αντίθετα η πρόσφατη σεξουαλική δραστηριότητα, φαίνεται να είναι η μοναδική πρόσφατη έκθεση που σχετίζεται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ($\Sigma K=3,21$, $p=0,004$), με τον πολύ πρόωρο τοκετό.

Ο **πίνακας 5** είναι ίδιας δομής, αλλά αφορά τα πρόωρα και όχι τα πολύ πρόωρα νεογνά, δηλαδή τα νεογνά που γεννήθηκαν μεταξύ 33-35 εβδομάδων κύησης. Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων απαιτεί πλέον του βιολογικώς ευλογοφανούς, ένα βαθμό συνέχειας μεταξύ των πινάκων 4 και 5 και μία βαθμιαία μετάπτωση του σχετικού κινδύνου από τα πολύ πρόωρα στα πρόωρα νεογνά. Για δύο από τις μεταβλητές του πίνακα 3 (απώλεια εργασίας της ίδιας ή του συζύγου και φυλάκιση ή εμφάνιση στο δικαστήριο στενού συγγενούς) και για μια μεταβλητή του πίνακα 5 (αποχωρισμός από τον σύντροφο) δεν καταγράφηκε κανένα γεγονός στις αντίστοιχες σειρές. Έτσι μόνον η τιμή κριτηρίου P κατά Fisher θα μπορούσε να υπολογιστεί. Σε όλες όμως αυτές τις περιπτώσεις, η αντίστοιχη τιμή κριτηρίου P δεν ήταν σημαντική και στις τρεις πιο πάνω περιπτώσεις το γεγονός εμφανιζόταν να σχετίζεται αρνητικά με τον πρόωρο τοκετό, μια βιολογικά μη ευλογοφανής συσχέτιση.

Για δύο μόνο μεταβλητές τα αποτελέσματα ήταν στατιστικά σημαντικά, συνεχή ή περιγραφικά εντυπωσιακά (πίνακες 4 και 5). Για καμιά από τις μη στατιστικά σημαντικές μεταβλητές δεν συμπεραίνεται ότι αυτές έχουν ένα εκλυτικό ρόλο στην έναρξη του τοκετού. Για μία από τις δύο παραμένουσες μεταβλητές, την έντονη φυσική άσκηση τις δύο τελευταίες εβδομάδες της κύησης, υπάρχει μικρή ένδειξη ότι μπορεί να επηρεάζει τον πρόωρο αλλά όχι τον πολύ πρόωρο τοκετό. Έτσι το μοντέλο στο σύνολό του δεν είναι πειστικό αν και δεν μπορεί εξ ολοκλήρου να απορριφθεί. Η άλλη μεταβλητή αφορά τη «σεξουαλική πράξη κατά τις δύο τελευταίες εβδομάδες της εγκυμοσύνης» και τα σχετικά αποτελέσματα εμφανίζονται πιο πειστικά. Μια ή περισσότερες σεξουαλικές πράξεις κατά τις τελευταίες δύο εβδομάδες της εγκυμοσύνης φαίνεται να διπλασιάζουν τον κίνδυνο για πρόωρο τοκετό και να τριπλασιάζουν τον κίνδυνο για πολύ πρόωρο τοκετό. Η συσχέτιση δεν επηρεάζεται με τον έλεγχο των μεταβλητών παρατεταμένης έκθεσης ή της κατάστασης ζωής του νεογνού και αυτό είναι ισχυρό εύρημα στατιστικής σημαντικότητας. Για τους πολύ πρόωρους τοκετούς, η ρήξη των μεμβρανών μπορεί να είναι σημαντικός ενδιάμεσος παράγων (σχετικός κίνδυνος= 3,68 με ρήξη μεμβρανών και 2,87 χωρίς ρήξη μεμβρανών). Όμως δεν υπάρχουν τέτοια στοιχεία για τους πρόωρους τοκετούς (σχετικός κίνδυνος= 2,04 με ρήξη μεμβρανών και 2,31 χωρίς ρήξη μεμβρανών). Εκτιμήσαμε επίσης την εύλογη υπόθεση ότι η συσσώρευση διαφόρων παροδικών γεγονότων μπορεί να έχει την δυνατότητα να προκαλέσει πρόωρο τοκετό (φαινόμενο

συνέργειας), αν και καθένα από αυτά τα γεγονότα μπορεί να είναι ακίνδυνο. Δεν υπήρχε όμως κάτι τέτοιο εμφανές στα στοιχεία μας, ενώ μία επιπλέον βαθμολογία όλων των παροδικών γεγονότων που προκάλεσαν στρες στις πιο πάνω γυναίκες με εξαίρεση τη σεξουαλική πράξη δεν σχετιζόταν ούτε με τον πρόωρο ούτε με τον πολύ πρόωρο τοκετό.

Πίνακας 1: Κατανομή των 245 λεχωίδων απλών κήσεων ανάλογα με την ηλικία κύησης (πολύ πρόωρων <33εβδ., πρόωρων 33-35εβδ. και σχεδόν τελειόμηνων νεογνών 36-37εβδ.), την ηλικία της μητέρας, ανθρωπομετρικά στοιχεία, την εκπαίδευση, μεταβλητές σχετικές με τον τρόπο ζωής και την κύηση καθώς και την κατάσταση ζωής του νεογνού (απόλυτοι αριθμοί N, ποσοστά %).

Μεταβλητή	<33 εβδ.		33-35 εβδ.		36-37 εβδ.	
	N	%	N	%	N	%
Ηλικία (έτη)						
<25	23	25.0	28	29.5	12	20.7
25-29	25	27.2	22	23.1	19	32.8
30+	44	47.8	45	47.4	27	46.5
Δείκτης BMI (kg/m²)						
<20	25	27.2	19	20.0	13	22.4
20.0-22.4	20	21.7	27	28.4	16	27.6
22.5-24.9	18	19.6	27	28.4	12	20.7
25.0-27.4	12	13.0	11	11.6	10	17.2
27.5+	17	18.5	11	11.6	7	12.1
Εκπαίδευση (έτη)						
≤9	43	46.7	35	36.8	22	37.9
10-15	42	45.7	49	51.6	25	43.1
16+	7	7.6	11	11.6	11	19.0
Κάπνισμα						
Όχι	57	62.0	73	76.8	45	77.6
Ναι	35	38.0	22	23.2	13	22.4
Οινοπνευματώδη						
Όχι	90	97.8	94	98.9	58	100.0
Ναι	2	2.2	1	1.1	0	0.0
Λήψη καφέ						
Όχι	32	34.8	50	52.6	25	43.1
Ναι	60	65.2	45	47.4	33	56.9
Σοβαρή ναυτία και εμετοί						
Όχι	61	66.3	57	60.0	30	51.7
Ναι	31	33.7	38	40.0	28	48.3
Συνήθης φυσ. δραστηριότητα						
Όχι	84	91.3	87	91.6	46	79.3
Ναι	8	8.7	8	8.4	12	20.7
Τόκος						
1 παιδί	41	42.3	60	60.0	32	50.8
2	30	30.9	23	23.0	18	28.6
3+	26	26.8	17	17.0	13	20.6
Κατάσταση ζωής νεογνού						
Ζωντανό	69	75.0	89	93.7	56	96.5
Νεκρό	23	25.0	6	6.3	2	3.5
Σύνολο γυναικών	92	100.0	95	100.0	58	100.0

Πίνακας 2: Σχετικοί κίνδυνοι (ΣΚ), 95% όρια αξιοπιστίας (95%ΟΑ) και στατιστική σημαντικότητα (p), για τους 92 πολύ πρόωρους (<33εβδ.) και τους 95 πρόωρους τοκετούς (33-35εβδ.) του δείγματος, όσον αφορά μια σειρά παραγόντων παρατεταμένης έκθεσης. Εφαρμογή μεθόδου πολλαπλής λογαριθμικής εξάρτησης.

Μεταβλητή	Μονάδα αύξησης	Πολύ πρόωρα(<33εβδ.)			Πρόωρα (33-35εβδ.)		
		ΣΚ	95% ΟΑ	p	ΣΚ	95% ΟΑ	p
Ηλικία	έτη						
	<25						
	25-29	1.23	0.45	3.37	0.68	0.69	5.43
Δείκτης BMI	30+	1.17	0.51	2.70	0.71	0.65	3.29
	kg/m ²						
	<20	1.23	0.48	3.12	0.66	0.28	1.81
	20.0-22.4	0.77	0.31	1.91	0.57	0.35	2.05
	22.5-27.4						
	27.5+	1.88	0.62	5.72	0.27	0.23	2.27
Τόκος							
Εκπαίδευση	1ετη επλάνοι	1.27	0.78	2.07	0.34	0.47	1.30
	6 έτη επλάνοι	0.75	0.42	1.32	0.32	0.99	1.74
Κάπνισμα							
Λήψη καφέ	Όχι						
	Ναι	1.88	0.82	4.28	0.14	0.60	3.68
Σοβαρή ναυτία και εμετοί	Όχι						
	Ναι	1.18	0.56	2.50	0.66	0.34	1.43
	Όχι						
	Ναι	0.50	0.23	1.06	0.07	0.40	1.69
Συνήθης φυσική δραστηριότητα							
Επιπλέον εισαγόμενη μεταβλητή	Όχι						
	Ναι	0.45	0.16	1.26	0.13	0.11	0.83
Κατάσταση ζωής νεογνού	Ζωντανό						
	Νεκρό	10	2.2	50.0	0.003	0.24	7.69

Πίνακας 3: Κατανομή των 245 λεχωίδων απλών κύήσεων ανάλογα με την ηλικία κύησης (πολύ πρόωρων <33εβδ., πρόωρων 33-35 εβδ. και σχεδόν τελειόμηνων νεογνών 36-37εβδ.) και την έκθεση σε 23 ειδικές παροδικές εκθέσεις, κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων εβδομάδων της κύησης (απόλυτοι αριθμοί N, ποσοστά %).

Παροδική έκθεση	<33εβδομάδες		33-35εβδομάδες		36-37εβδομάδες	
	N	%	N	%	N	%
Σοβαρό ατύχημα της ίδιας	4	4.4	1	1.1	2	3.5
Σοβαρή αρρώστεια στην οικογένεια	3	3.3	3	3.2	1	1.7
Σοβαρό ατύχημα στην οικογένεια	5	5.4	1	1.1	1	1.7
Σοβαρή αρρώστεια ή ατύχημα σε στενούς φίλους ή συγγενείς	2	2.2	4	4.2	4	6.9
Σοβαρή ενόχληση λόγω επισκέψεων	15	16.3	15	15.8	12	20.7
Σοβαρός οικογενειακός καυγός	25	27.2	15	15.8	8	13.8
Καυγός με τον σύντροφο	5	5.4	0	0.0	1	1.7
Καυγός με την οικογένεια του συντρόφου	4	4.4	4	4.2	3	5.2
Αναχώρηση του συζύγου	10	10.9	2	2.1	3	5.2
Έξωση από το σπίτι	3	3.3	5	5.3	1	1.7
Απόλυση της ίδιας ή του συντρόφου	0	0.0	1	1.1	1	1.7
Σοβαρά οικονομικά προβλήματα	15	16.3	6	6.3	5	8.6
Εμπλοκή σε δίκη ή φυλάκιση	0	0.0	2	2.1	1	1.7
Πρόβλημα υγείας της ίδιας	34	37.0	34	35.8	18	31.0
Λήψη νέων φαρμάκων ή ναρκωτικών	24	26.1	19	20.0	15	25.9
Αϋπνία	15	16.3	21	22.1	14	24.1
Ηλιοθεραπεία	2	2.2	3	3.2	2	3.5
Έκθεση σε ψύχος	2	2.2	1	1.1	2	3.5
Κόπωση από οικιακές ασχολίες	32	34.8	22	23.2	18	31.0
Κουραστικά ταξίδια	11	12.0	6	6.4	4	6.9
Άλλα δυσάρεστα ή ευχάριστα γεγονότα	34	37.0	18	19.0	18	31.0
Σεξουαλική δραστηριότητα	51	55.4	43	45.3	16	27.6
Έντονη κόπωση	45	48.9	56	59.0	28	48.3
Σύνολο μητέρων	92	100.0	95	100.0	58	100.0

Πίνακας 4: Εξαγόμενοι σχετικοί κίνδυνοι (ΣΚ), 95% όρια αξιοπιστίας (95%ΟΑ) και στατιστική σημαντικότητα (p) από: α)αδρή ανάλυση, β)συνυπολογίζοντας τις βασικές μεταβλητές του πίνακα 2 χωρίς την κατάσταση ζωής του νεογνού και γ)συνυπολογίζοντας τις βασικές μεταβλητές του πίνακα 2 με την κατάσταση ζωής του νεογνού, των 92 πολύ πρόωρων τοκετών, όσον αφορά τις ειδικές παροδικές εκθέσεις κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων εβδομάδων της εγκυμοσύνης, αδρά και με διόρθωση (βασικό μοντέλο χωρίς κατάσταση ζωής και βασικό μοντέλο με κατάσταση ζωής). Εφαρμογή της μεθόδου της πολλαπλής λογαριθμικής εξάρτησης.

Παροδική έκθεση	αδρά		Βασικές μεταβλητές χωρίς κατάσταση ζωής		Βασικές μεταβλητές με κατάσταση ζωής			
	ΣΚ	p	ΣΚ	p	ΣΚ	95% ΟΑ	p	
Σοβαρό ατύχημα της ίδιας	1.27	0.78	1.27	0.80	0.94	0.13	6.92	0.95
Σοβαρή αρρώστεια στην οικογένεια	1.92	0.58	1.27	0.84	0.87	0.06	12.58	0.92
Σοβαρό ατύχημα στην οικογένεια	3.28	0.28	3.48	0.30	2.61	0.22	31.45	0.45
Σοβαρή αρρώστεια ή ατύχημα σε στενούς φίλους ή συγγενείς	0.30	0.17	0.40	0.37	0.50	0.07	3.74	0.50
Σοβαρή ενόχληση λόγω επισκέψεων	0.75	0.50	0.65	0.36	0.70	0.27	1.80	0.46
Σοβαρός οικογενειακός καυγάς	2.33	0.06	2.76	0.04	2.23	0.83	6.03	0.11
Καυγάς με τον σύντροφο	3.28	0.28	2.67	0.40	2.88	0.28	29.95	0.38
Καυγάς με την οικογένεια του συντρόφου	0.83	0.82	0.66	0.63	0.83	0.15	4.66	0.84
Αναχώρηση του συζύγου	0.45	0.24	0.54	0.41	0.72	0.14	3.61	0.68
Έξωση από το σπίτι	1.92	0.58	3.05	0.39	4.10	0.32	52.43	0.28
Απόλυση της ίδιας ή του συντρόφου	-	0.38						
Σοβαρά οικονομικά προβλήματα	2.1	0.18	1.68	0.38	1.88	0.57	6.19	0.30
Εμπλοκή σε δίκη ή φυλάκιση	-	0.39						
Πρόβλημα υγείας της ίδιας	1.30	0.46	1.54	0.27	1.80	0.80	4.04	0.16
Λήψη νέων φαρμάκων ή ναρκωτικών	1.01	0.97	1.02	0.96	1.18	0.50	2.78	0.70
Αϋπνία	0.61	0.24	0.55	0.20	0.68	0.27	1.71	0.41
Ηλιοθεραπεία	0.62	0.64	1.34	0.80	1.28	0.10	15.65	0.84
Έκθεση σε ψύχος	0.62	0.64	0.45	0.51	0.31	0.02	4.25	0.38
Κόπωση από οικιακές ασχολίες	1.19	0.64	1.23	0.61	1.04	0.45	2.42	0.92
Κουραστικά ταξίδια	1.83	0.32	1.58	0.49	1.52	0.41	5.69	0.53
Άλλα δυσάρεστα ή ευχάριστα γεγονότα	1.30	0.46	1.69	0.19	1.51	0.66	3.46	0.33
Σεξουαλική δραστηριότητα	3.27	0.001	3.25	0.002	3.21	1.45	7.09	0.004
Έντονη κόπωση	1.03	0.94	1.12	0.77	0.89	0.39	1.99	0.77

Πίνακας 5: Εξαγόμενοι σχετικοί κίνδυνοι (ΣΚ), 95% όρια αξιοπιστίας (95%ΟΑ) και στατιστική σημαντικότητα (p) από: α)αδρή ανάλυση, β)συνυπολογίζοντας τις βασικές μεταβλητές του πίνακα 2 χωρίς την κατάσταση ζωής του νεογνού και γ)συνυπολογίζοντας τις βασικές μεταβλητές του πίνακα 2 με την κατάσταση ζωής του νεογνού, των 95 πρόωρων τοκετών, όσον αφορά τις ειδικές παροδικές εκθέσεις κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων εβδομάδων της εγκυμοσύνης, αδρά και με διόρθωση (βασικό μοντέλο χωρίς κατάσταση ζωής και βασικό μοντέλο με κατάσταση ζωής). Εφαρμογή της μεθόδου της πολλαπλής λογαριθμιστικής εξάρτησης.

Παροδική έκθεση	αδρά		Βασικές μεταβλητές χωρίς κατάσταση ζωής		Βασικές μεταβλητές με κατάσταση ζωής			
	ΣΚ	p	ΣΚ	p	ΣΚ	95% ΟΑ	p	
Σοβαρό ατύχημα της ίδιας	0.30	0.33	0.27	0.32	0.27	0.02	3.71	0.33
Σοβαρή αρρώστεια στην οικογένεια	1.86	0.60	1.20	0.88	1.15	0.11	12.34	0.91
Σοβαρό ατύχημα στην οικογένεια	0.61	0.73	0.91	0.95	0.91	0.04	23.27	0.96
Σοβαρή αρρώστεια ή ατύχημα σε στενούς φίλους ή συγγενείς	0.59	0.47	0.82	0.80	0.83	0.18	3.84	0.81
Σοβαρή ενόχληση λόγω επισκέψεων	0.72	0.44	0.66	0.38	0.66	0.26	1.65	0.38
Σοβαρός οικογενειακός καυγάς	1.17	0.74	1.40	0.52	1.41	0.50	3.92	0.51
Καυγάς με τον σύντροφο	-	0.38						
Καυγάς με την οικογένεια του συντρόφου	0.81	0.78	1.17	0.85	1.19	0.23	6.25	0.84
Αναχώρηση του συζύγου	2.53	0.32	2.33	0.39	2.28	0.33	15.89	0.40
Έξωση από το σπίτι	3.17	0.30	3.76	0.26	3.65	0.36	36.67	0.27
Απόλυση της ίδιας ή του συντρόφου	0.61	0.73	0.84	0.90	0.84	0.04	15.75	0.90
Σοβαρά οικονομικά προβλήματα	0.72	0.59	0.79	0.73	0.80	0.22	2.96	0.74
Εμπλοκή σε δίκη ή φυλάκιση	1.23	0.87	0.93	0.95	0.94	0.08	11.80	0.96
Πρόβλημα υγείας της ίδιας	1.24	0.55	1.49	0.32	1.51	0.69	3.34	0.31
Λήψη νέων φαρμάκων ή ναρκωτικών	0.72	0.40	0.75	0.49	0.74	0.32	1.70	0.47
Αϋπνία	0.89	0.77	0.93	0.86	0.92	0.41	2.08	0.84
Ηλιοθεραπεία	0.91	0.92	2.39	0.43	2.41	0.28	20.68	0.42
Έκθεση σε ψύχος	0.30	0.33	0.44	0.56	0.45	0.03	6.65	0.56
Κόπωση από οικιακές ασχολίες	0.67	0.28	0.75	0.49	0.75	0.33	1.72	0.50
Κουραστικά ταξίδια	0.91	0.89	1.13	0.87	1.16	0.27	4.98	0.85
Άλλα δυσάρεστα ή ευχάριστα γεγονότα	0.52	0.09	0.50	0.08	0.50	0.23	1.10	0.09
Σεξουαλική δραστηριότητα	2.17	0.03	2.21	0.04	2.20	1.03	4.70	0.04
Έντονη κόπωση	1.54	0.20	2.21	0.04	2.22	1.05	4.68	0.04

4. Συζήτηση

Τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν ότι η σεξουαλική πράξη και ίσως και η φυσική άσκηση κατά τη διάρκεια των τελευταίων εβδομάδων της εγκυμοσύνης μπορεί να αυξάνουν τον κίνδυνο για πρόωρο τοκετό αλλά μάλλον σε μέτριο βαθμό. Αντίθετα δε βρέθηκε να συσχετίζεται η πρόκληση πρόωρου τοκετού με τη ψυχική επιβάρυνση της μητέρας. Ο σχεδιασμός της μελέτης δεν επέτρεψε την εκτίμηση των πιθανών αλληλεπιδράσεων μεταξύ χαρακτηριστικών παρατεταμένης έκθεσης (π.χ. ηλικία μητέρας ή κάπνισμα κατά τη κύηση από τη μια και εκλυτικών παραγόντων φυσικής και ψυχολογικής φύσεως από την άλλη).

Μεταξύ των αδυναμιών της παρούσας μελέτης, είναι ότι η σπανιότητα ορισμένων παροδικών γεγονότων σε συνδυασμό με το μέσο μέγεθος του δείγματος, τείνει να μειώνει τη στατιστική της ισχύ, επειδή αυξάνεται κυρίως η πιθανότητα σφάλματος τύπου II, (δηλαδή ότι δεν υπάρχει συσχέτιση όταν αυτή στη πραγματικότητα υπάρχει). Παρά ταύτα, αυτά είναι εγγενή προβλήματα με τα οποία δεν μπορεί κανείς εύκολα να ασχοληθεί και ούτως ή άλλως η μελέτη μας είχε ευρήματα συγκρίσιμα με εκείνα άλλων ερευνών στη βιβλιογραφία [468,478,482,483].

Πρόσφατα έγιναν αρκετές μελέτες χρησιμοποιώντας το σχεδιασμό της διασταυροχρονικής μελέτης για να εκτιμήσουν τα αποτελέσματα των παροδικών δρώντων παραγόντων [484,485,486]. Η διασταυροχρονική μελέτη περιλαμβάνει μόνον περιπτώσεις και μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν σύντομες εκθέσεις προκαλούν παροδική μεταβολή στον κίνδυνο μιας σπάνιας νόσου με οξεία έναρξη. Ο σχεδιασμός μοιάζει με τη μη τυχαιοποιημένη αναδρομική διασταυρούμενη (crossover) μελέτη, αλλά διαφέρει στο ότι έχει ένα μόνον δείγμα πληθυσμού κατά το χρόνο της μελέτης. Ο όρος διασταυρούμενη (crossover) χρησιμοποιείται κυρίως για να περιγράψει την έκθεση στο “πείραμα”, στο οποίο όλα τα μέλη θα διέλθουν και απ’ τα δύο, δηλαδή τη θεραπεία και την εικονική αντιμετώπιση. Στις μελέτες αυτές κάθε περίπτωση χρησιμοποιείται σαν ασθενής και σαν μάρτυρας του εαυτού του, ο πλήρης τύπος στατιστικής προσαρμογής για συγχυτικούς παράγοντες, όσον αφορά τα σταθερά ατομικά χαρακτηριστικά. Η διασταυρούμενη μελέτη δε σημαίνει κατ’ ανάγκη τυχαιοποίηση του δείγματος. Είναι όρος κατάλληλος για διαλείπουσα έκθεση σε παράγοντες με παροδικά αποτελέσματα, διότι τα πρόσωπα μελετώνται εμπρός και πίσω μεταξύ περιόδων διαφορετικού κινδύνου. Γίνεται υπολογισμός του σχετικού κινδύνου μετά την υποθετική αποτελεσματική έκθεση, εκτιμώντας την αποτελεσματική περίοδο, ως εκείνη που μεγιστοποιεί τον σχετικό κίνδυνο. Ο αυτοέλεγχος των περιπτώσεων περιορίζει τον κίνδυνο της ανομοιογένειας του δείγματος και αυξάνει την αποτελεσματικότητα.

Η διασταυροχρονική μελέτη αποτελεί τον επιστημονικό τρόπο της ερώτησης και της απάντησης στο κλινικό ερώτημα που συχνά τίθεται στους ασθενείς: σας συνέβη κάτι το ασυνήθιστο-ξαφνικό πριν το επεισόδιο; Κατά συνέπεια είναι γενικεύσιμο σε όλα τα οξεία εμφανιζόμενα νοσήματα που υποτίθεται ότι προκαλούνται από σύντομες εκθέσεις με παροδικά αποτελέσματα. Πρακτικά η χρησιμότητά της σε σχέση με τον παλιό σχεδιασμό μελετών ασθενών-μαρτύρων θα εξαρτηθεί από τις αδυναμίες του κάθε σχεδιασμού στον τομέα της επιλογής του δείγματος και της συλλογής των πληροφοριών, που θα εξαρτηθούν από τις ειδικές εκθέσεις και τα μελετώμενα νοσήματα. Η διασταυροχρονική μελέτη μπορεί να αποδειχθεί πιο χρήσιμη σε συγκεκριμένες παθήσεις με ασυνήθιστα σχήματα αναφοράς, περιορισμένο αριθμό ασθενών και έλλειψη κονδυλίων για συλλογή πληροφοριών από μη πάσχοντες [503].

Η θαυμάσια όμως αυτή μέθοδος δεν μπορεί να εφαρμοστεί σε καταστάσεις όπου η υποκείμενη πιθανότητα εμφάνισης ενός νοσήματος ή φαινομένου, αυξάνει με το χρόνο, όπως στην περίπτωσή μας η πιθανότητα εμφάνισης του τοκετού, αυξάνει ανάλογα με την ηλικία κύησης.

Από την άλλη, η μελέτη έχει επίσης αρκετά πλεονεκτήματα. Ένα πλεονέκτημα της μεθοδολογίας που ακολουθήθηκε είναι ότι κατά τη συλλογή των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε ένας μόνο ερευνητής, κατάλληλα προεκπαιδευμένος (Η.Σ). Έτσι, αποκλείστηκε η ύπαρξη μεταβλητότητας μεταξύ των ερευνητών. Επίσης παρόλο που ο έλεγχος δεν ήταν τυφλός, (ο ερευνητής γνώριζε την ηλικία κύησης κατά τη λήψη του ερωτηματολογίου), περιορίστηκαν πιστεύουμε εις το ελάχιστο σφάλματα κατά την συλλογή των πληροφοριών, που θα προέκυπταν από τη διαφορετική στάση του ερευνητού-συνεντευκτού, μεταξύ της ομάδας των περιπτώσεων (cases) και της ομάδας ελέγχου (controls). Ένα άλλο σημαντικό πλεονέκτημα, είναι η επιλογή της ομάδας ελέγχου που επιτρέπει να ελαχιστοποιηθεί το αποτέλεσμα των εσφαλμένων πληροφοριών, επειδή οι μητέρες των πρόωγων νεογνών και οι μητέρες των οριακά τελειομένων έχουν πολύ διαφορετική ψυχολογία από τις μητέρες των τελειομένων νεογνών. Νεογνά γεννημένα στις 35-36 εβδομάδες δε διαφέρουν από τα τελειομένα όσον αφορά την επιβίωση και τις υπολειπόμενες βλάβες [487]. Κατά συνέπεια τα νεογνά αυτής της ηλικίας κύησης μπορούν να θεωρηθούν ως η πλέον ενδεδειγμένη ομάδα ελέγχου. Η επιλογή βέβαια της ομάδας αυτής σαν ομάδα ελέγχου (οριακά τελειομένα), έχει σαν εγγενές μειονέκτημα αυτό της δυσταξινόμησης (misclassification), την έκταση της οποίας περιορίσαμε στο ελάχιστο, δίνοντας πολύ μεγάλη προσοχή στον ακριβή υπολογισμό της ηλικίας κύησης, (που στο 50% περίπου των περιπτώσεων του δείγματος προσδιορίστηκε όχι με βάση την τελευταία έμμηνο ρύση ή την κλινική εξέταση αλλά και με

υπερηχογράφημα). Επιπλέον, ελέγχοντας την κατάσταση ζωής του νεογνού στην ανάλυση, μειώσαμε περαιτέρω την πιθανότητα εσφαλμένης πληροφόρησης, που μπορεί να λειτουργήσει ιδιαίτερα έντονα μεταξύ των μητέρων με θνησιγενή νεογνά. Έτσι η εγκυρότητα της επιδημιολογικής αυτής έρευνας, είναι υψηλή.

Οι περισσότερες μελέτες στη βιβλιογραφία δείχνουν ότι οι ψυχολογικοί παράγοντες μπορεί να προκαλούν τον πρόωρο τοκετό [169,365,378], αν και έχουν δημοσιευθεί μελέτες που υποστηρίζουν το αντίθετο [355,473]. Στη μελέτη μας κανένας παράγοντας ψυχικής επιβάρυνσης της μητέρας δε σχετιζόταν σημαντικά με τον πρόωρο τοκετό. Επιπλέον ο έλεγχος της ζωτικής κατάστασης του νεογνού είχε μια τάση να οδηγήσει τα αποτελέσματα πιο κοντά στην υπόθεση αυτή. Υπάρχουν για αυτό αρκετές πιθανές ερμηνείες, όπως ότι οι προηγούμενες μελέτες δεν έλεγξαν επαρκώς την ομάδα ελέγχου για συλλογή εσφαλμένων πληροφοριών ή ότι η μελέτη μας δεν ήταν αρκετά ισχυρή για να αποκαλύψει μια θετική συσχέτιση του πρόωρου τοκετού με ένα ή περισσότερους δείκτες ψυχικής επιβάρυνσης ή ότι αυτές οι μεταβλητές δεν ήταν κατάλληλοι δείκτες της ψυχικής επιβάρυνσης. Τείνουμε να δεχθούμε την πρώτη ερμηνεία, αλλά σε κάθε περίπτωση φαίνεται ότι οι ψυχολογικές μεταβλητές που χρησιμοποιούνται για να εκτιμήσουν την επιρροή της ουσιαστικά οξείας ψυχικής επιβάρυνσης δεν έχουν ισχυρό εκλυτικό αποτέλεσμα στον πρόωρο τοκετό.

Οι περισσότερες προηγούμενες μελέτες [468,469,472], όχι όμως όλες [474,475,479], υποστηρίζουν ότι η έντονη φυσική άσκηση μπορεί να προκαλέσει τοκετό. Τα αποτελέσματά μας συνηγορούν κατά κάποιο τρόπο με την υπόθεση αυτή, αν και περιορίζονται στα πρόωρα νεογνά και δε φαίνεται να επηρεάζουν τα πολύ πρόωρα νεογνά. Οι συγκλίνουσες απόψεις από τη βιβλιογραφία και τη μελέτη μας υποστηρίζουν ότι η έντονη φυσική άσκηση μπορεί να έχει κάποια επίδραση μέτριας ισχύος στον πρόωρο τοκετό.

Η βιβλιογραφία που αφορά την επίδραση της σεξουαλικής σχέσης στον πρόωρο τοκετό είναι αντιφατική. Μερικές μελέτες δείχνουν ότι υπάρχει τέτοια σχέση [341,470], ενώ άλλες υποστηρίζουν ότι η συχνή σεξουαλική επαφή μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για πρόωρο τοκετό μόνο σε εκείνες τις γυναίκες των οποίων ο κόλπος έχει αποικιστεί από ειδικούς μικροοργανισμούς [488], ενώ άλλες δεν επιβεβαιώνουν την ύπαρξη σχέσης μεταξύ σεξουαλικής επαφής και κινδύνου για πρόωρο τοκετό [344,476-478]. Ο μηχανισμός με τον οποίον η σεξουαλική σχέση λειτουργεί ως παράγων κινδύνου για πρόωρο τοκετό θα πρέπει να μελετηθεί επιπλέον με στόχο να διερευνηθούν οι εγκυμοσύνες υψηλού κινδύνου. Τα αποτελέσματά μας δεν είναι δυνατόν να ταξινομηθούν μεταξύ των δύο πρώτων κατηγοριών γιατί δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με την

παρουσία μικροοργανισμών στον κόλπο, αλλά τείνουν να απορρίψουν την υπόθεση ότι η σεξουαλική πράξη κατά τα τελευταία στάδια της κύησης είναι αβλαβής. Είναι ενδιαφέρον ότι η βλαπτική επίδραση που αφορά τα πολύ πρόωρα και τα πρόωρα νεογνά, παραμένει ισχυρή ακόμα και μετά τη στάθμιση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της κατάστασης ζωής του νεογνού.

Συμπερασματικά, η μελέτη μας δείχνει ότι η σεξουαλική πράξη κατά τις τελευταίες εβδομάδες της κύησης θα πρέπει να αποθαρρύνεται καθώς φαίνεται ότι αυξάνει τον κίνδυνο για πρόωρο τοκετό. Η εμφανιζόμενη πιθανή βλαπτική επίδραση της έντονης φυσικής άσκησης είναι κάπως περιορισμένη, ενώ δε βρέθηκαν ενδείξεις ότι η ψυχική επιβάρυνση όπως επιχειρήθηκε να εκτιμηθεί στη μελέτη μας, δεν είχε κανένα αποτέλεσμα στον πρόωρο τοκετό.

Εφαρμογές

Κατά την τελευταία δεκαετία έχουν εφαρμοστεί πολλά προγράμματα για τη μείωση των πρόωρων τοκετών. Τα προγράμματα αυτά σχεδιάστηκαν και εφαρμόστηκαν σε όλα τα επίπεδα προφύλαξης, όπως την ανίχνευση των κήσεων υψηλού κινδύνου (λόγω: ηλικίας, φυλής, οικογενειακής κατάστασης, προηγούμενου μαιευτικού ιστορικού, κοπιώδους εργασίας, χρήσης τοξικών ουσιών, κ.ά), την κοινωνική στήριξη, την εκπαίδευση στην ανίχνευση των σημείων του πρόωρου τοκετού και την θεραπευτική αντιμετώπιση με την πρόωπη χρήση τοκολυτικών φαρμάκων, τις κατ'οίκον επισκέψεις και την αντιμετώπιση των ενδομητρίων και τραχηλικών λοιμώξεων, την μακροχρόνια τοκόλυση, ανάπαυση και χορήγηση υγρών.

Παρά τους πολυάριθμους παράγοντες κινδύνου που έχουν πιστοποιηθεί και την πιθανή αντιμετώπισή τους, παραμένει ασαφές εάν θα μειωθεί η επίπτωση του πρόωρου τοκετού. Είναι όμως γενικώς αποδεκτό ότι η τακτική προγεννητική παρακολούθηση σχετίζεται με την μείωση της συχνότητας του πρόωρου τοκετού.

Η διακοπή του καπνίσματος και των τοξικών ουσιών, η περίδεση τραχήλου, η αποφυγή πολύδωμων κήσεων και η διαφορετική πολιτική στον τομέα της εργασίας για επιλεγμένο πληθυσμό θα συμβάλλουν πιθανώς στη μείωση της επίπτωσης του πρόωρου τοκετού.

Το πλέον ελπιδοφόρο μήνυμα στην προφύλαξη και μείωση της επίπτωσης του πρόωρου τοκετού προέρχεται από τον έλεγχο και την αντιμετώπιση των γεννητικών λοιμώξεων. Η προφύλαξη και αντιμετώπιση των λοιμώξεων του κατώτερου γεννητικού συστήματος έχει μειώσει τη συχνότητα του πρόωρου τοκετού. Η σεξουαλική πράξη συμβάλλει στις ανωτέρω διαδικασίες πιθανώς αρνητικά, αφενός μεταβάλλοντας τη μικροβιακή χλωρίδα του κόλπου, αφετέρου με το οργασμικό και μηχανικό αποτέλεσμα επί του κόλπου, της

μήτρας και των υμένων. Συνεπώς είναι απαραίτητη η περαιτέρω μελέτη του θέματος, με στόχο τη συμβολή στην επίλυση του μεγάλου προβλήματος της προωρότητας.

5.Περίληψη

Η προωρότητα εξακολουθεί να αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα της περιγεννητικής φροντίδας, με σοβαρά επακόλουθα. Πολλοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί στην πρόκληση του πρόωρου τοκετού συμβάλλοντας μερικώς μόνον στην προσέγγιση του προβλήματος. Υπάρχει ακόμη σημαντικός αριθμός παραγόντων που η δράση τους δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί.

Σκοπός της μελέτης ήταν να εκτιμηθούν τα αποτελέσματα της δράσης διαφόρων παροδικά δρώντων παραγόντων, εκλαμβανομένων ότι προκαλούν ψυχική επιβάρυνση της μητέρας, στην έναρξη του πρόωρου τοκετού.

Πρόκειται για **αναδρομική** έρευνα ασθενών- μαρτύρων. Οι ασθενείς αποτελούν το σύνολο των γυναικών με πρόωρα νεογνά, ενώ οι μάρτυρες το σύνολο των μητέρων που γέννησαν σχεδόν τελειόμηνα νεογνά. Από το σύνολο 351 εγκύων γυναικών απλών κύησεων που γέννησαν πρόωρα στο ΠΓΝ-ΜΑΙΕΥΤΗΡΙΟ " ΕΛΕΝΑΣ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ", το έτος 1998 μελετήθηκαν οι 245. Ένας ερευνητής (Η. Σ) έλαβε συνεντεύξεις από τις μητέρες αυτές. Το ερωτηματολόγιο περιελάμβανε κοινωνικοδημογραφικές πληροφορίες καθώς και πληροφορίες σχετικές με τον τρόπο ζωής και τα αιφνίδια γεγονότα που συνέβησαν κατά τις 2 τελευταίες εβδομάδες πριν τον τοκετό. Το υλικό μας χωρίστηκε σε 3 ομάδες σύμφωνα με την ηλικία κύησης κατά τον τοκετό. Οι μητέρες με πολύ πρόωρα νεογνά (<33 εβδ., v=92) και οι μητέρες με πρόωρα νεογνά (33-35εβδ., v=95), απετέλεσαν την ομάδα των ασθενών, ενώ οι μητέρες που γέννησαν σχεδόν τελειόμηνα νεογνά (36-37 εβδ., v=58) την ομάδα των μαρτύρων. Η ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη μέθοδο της πολλαπλής λογαριθμιστικής εξάρτησης.

Τα κυριότερα αποτελέσματα ήταν τα εξής: η μεγάλη προωρότητα (<33 εβδ.) είναι πιο συχνή στις νεαρότερες (<25ετών) και στις μεγαλύτερες (>29 ετών) γυναίκες. Υπάρχει θετική συσχέτιση με τον τόκο, το δείκτη BMI και το κάπνισμα, ενώ αρνητική με το μορφωτικό επίπεδο, την καθημερινή άσκηση και τη μεγάλη ναυτία και τους εμέτους. Μετά τη διόρθωση για τους παράγοντες αυτούς μόνο η σεξουαλική πράξη κατά τις τελευταίες εβδομάδες της κύησης είχε σημαντικό εκλυτικό αποτέλεσμα στην προωρότητα. Αντίθετα, διάφορα αιφνίδια γεγονότα που προκαλούν άγχος και ψυχική επιβάρυνση της μητέρας ήταν άσχετα με την έναρξη του πρόωρου τοκετού.

Τα συμπεράσματά μας είναι ότι η σεξουαλική πράξη κατά τη διάρκεια των τελευταίων δύο εβδομάδων πριν τον τοκετό αυξάνει τον κίνδυνο για πρόωρο τοκετό, ενώ μια πιθανή

βλαπτική δράση της φυσικής άσκησης φαίνεται περιορισμένη. Αιφνίδια γεγονότα που προκαλούν άγχος και γενικά ψυχική επιβάρυνση δεν θα πρέπει να θεωρούνται ως πιθανά αίτια πρόωρου τοκετού.

6. ABSTRACT

Preterm birth is one of the leading causes of perinatal morbidity and mortality. The rate of prematurity approaches 11%. There are numerous social, medical and obstetric risk factors associated with preterm birth, suggesting a multifactorial etiology. Included among these are both modifiable and non modifiable risk factors, which interact together, with selected risk factors playing a greater or lesser role in any given patient. The efficacy of interventions to prevent preterm birth has been disappointing. Apart from being a scientific challenge to the healthcare profession, preterm labor also poses a considerable fiscal challenge to society. Due to the continuing problem that preterm birth poses, there has been a need for ongoing developments in research in this area.

OBJECTIVE: To assess the effect(s) of transient events which are perceived as stressful on the inception of preterm delivery.

DESIGN: A case-control study, with immature infants as cases and borderline term babies as controls. **SETTING:** A teaching maternity hospital in Athens. **POPULATION:** All infants born at less than 37 weeks of gestation, during a twelve-month period.

METHODS: Information was collected about maternal socio-demographic and lifestyle characteristics, clinical variables and stressful events occurring within two weeks prior to delivery.

MAIN OUTCOME MEASURES: Factors affecting the risk of preterm delivery.

RESULTS: Extreme prematurity (<33 weeks) is more common among younger (<25 years of age) and older (>29 years of age) women and is positively associated with parity, body mass index and smoking, whereas it is inversely associated with educational level, regular physical exercise and serious nausea/vomiting. After controlling for these factors, however, only coitus during the last weeks of pregnancy had a significant triggering effect on prematurity ($P = 0.004$, odds ratio 3.21, 95% CI 1.45 to 7.09 for very immature babies, and $P = 0.04$, OR =2.20, 95% CI 1.03 to 4.70 for immature babies). On the contrary, several events perceived as stressful, such as illness of relatives or friends, husband's departure, loss of employment, were unrelated to the onset of premature labour.

CONCLUSIONS: Coitus during the last few weeks of pregnancy appears to increase the risk of preterm delivery, while a possible detrimental effect of physical exertion seems

more limited. Stressful events should not receive undue attention as possible causes of preterm delivery.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gluckman DP & Heymann AM. *Pediatrics & Perinatology*. London-New York: Arnold 1996
2. Kurjak A. *Textbook of Perinatal Medicine*. U.K. The Parthenon Publishing group: 1998.
3. Forfar OJ, Arneil CG. *Textbook of Paediatrics*, Churchill Livingstone Edinburgh and London 1973.
4. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963;32:793.
5. World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, 10th rev, Vol. 1. Geneva: World Health Organization, 1992.
6. Sagot P, Douvier S, Gouyon JB. What are the current limits for prematurity? *Presse Med* 1999;28:1993-8.
7. Κώσταλος Χ. *Νεογνολογία*. Αθήνα, Λίτσας: 1996
8. Saito M, Yazawa K, Hashiguchi A, et al. Time of ovulation and prolonged pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 112:31-8.
9. Bergsjö P, Denman DW III, Hoffman HJ, et al. Duration of human singleton pregnancy. A population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990; 69:197-207.
10. Hall MH, Carr-Hill RA. The significance of uncertain gestation for obstetric outcome. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92:452-60.
11. Kramer MS, McLean FH, Boyd ME, et al. The validity of gestational age estimation by menstrual dating in term, preterm, and postterm gestations. *JAMA* 1988; 260: 3306-8.
12. Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. *Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1999.
13. Dubowitz LMS, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr* 1970; 77:1-10.
14. Alexander GR, de Caunes F, Hulsey TC, et al. Validity of postnatal assessments of gestational age: a comparison of Ballard and early ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 891-5.
15. Sanders M, Allen M, Alexander GR, et al. Gestational age assessment in preterm neonates weighing less than 1500 grams. *Pediatrics* 1991; 88: 542-6.
16. Spinato JA, Sibai BM, Shaver DC, et al. Inaccuracy of Dubowitz gestational age in low birth weight infants. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 491-5.
17. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, et al. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991; 119: 417-23.
18. Nigam M, Alexander GR, Allen MC. Neonatal anthropometry: an estimate of gestational duration in extremely preterm infants. *Pediatr Res* 1995;37: 266A.
19. Dubowitz L, Goldberg C. Assessment of gestation by ultrasound in various stages of pregnancy in infants differing in size and ethnic origin. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 225-9.
20. Goldenberg RL, Cutter GR, Hoffman HJ, et al. Intrauterine growth retardation: standards for diagnosis. *Am J Obstet Gynaecol* 1989; 161: 271-7.
21. Selbing A, Kjessler B. Conceptual dating by ultrasonic measurement of the fetal biparietal diameter in early pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64: 593-7.
22. Alexander GR, Hulsey TC, Smeriglio VL, et al. Factors influencing the relationship between a newborn assessment of gestational maturity and the gestational age interval. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1990; 4: 133-46.
23. Constantine NA, Kraemer HC, Kendall-Tackett KA, et al. Use of physical and neurologic observations in assessment of gestational age in low birth weight infants. *J Pediatr* 1987; 110: 921-8.

24. Holmgren PA, Hogberg U. The very preterm infant- a population- based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80(6):525-31.
25. Päivi Olsen, Esa Laara, Paula Rantakallio. Epidemiology of Preterm Delivery in Two Birth Cohorts with an Interval of 20 Years. *Am J Epidemiol* 1995;14: 1184-93.
26. Agdestein S. Perinatal and infant mortality: trends and risk factors in Norway 1967-90. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73:1-30.
27. National Center For Health Statistics. Vital Statistics of the United States 1988. Vol 1. Natality. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics,1990.
28. Kessel SS, Villar J, Berendes HW, et al. The changing pattern of low birth weight in the United States 1970 to 1980. *JAMA* 1984; 251: 1978-82.
29. Ventura SJ, Martin JA, Curtin SC, et al. Births: final data for 1997. *Natl Vital Stat Rep* 1999; 47:1-96.
30. Demissie K, Rhoads GG, Ananth CV,et al. Trends in preterm birth and neonatal mortality among blacks and whites in the United States from 1989 to 1997. *Am J Epidemiol* 2001;154:307-15.
31. Peters TJ, Golding J, Butler NR, et al.Plus: ca change: predictors of birth weight in two national studies. *Br j Obstet Gynaecol* 1983;90:1040-5.
32. Berkowitz GS, Papiernik E. Epidemiology of preterm birth. *Epidemiol Rev* 1993; 15:414-443.
33. K.S. Joseph KS, Kramer MS, Marcoux S, et al. Determinants of preterm birth rates in Canada from 1981 through 1983 and from 1992 through 1994. *N Engl J Med* 1998;339:1434-39.
34. ΧΡ. Τζουμάκα- Μπακούλα. Περιγεννητική φροντίδα.ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ, 2000;48:6-44.
35. Villar J, Belizan JM. The relative contribution of prematurity and fetal growth retardation to low birth weight in developing and developed societies. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:793-8.
36. Ezra Y, Schenker JG. Maternal-fetal conflicts in pregnancy and labor. *Prenatal and Neonatal Med* 1996;1:112-121.
37. Benedetti T. Maternal complications of prenatal beta-sympathomimetic therapy for premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145:1-6.
38. Kleinman CS, Copel JA, Weinstein EM, et al. In utero diagnosis and treatment of fetal supraventricular tachycardia. *Semin Perinatol* 1985;9:113-129.
39. Melbye M, Wohlfahrt J, Andersen AM, et al. Preterm delivery and risk of breast cancer. *Br J Cancer* 1999;80:609-13.
40. Hsieh CC, Wu J, Lambe M, et al. Delivery of premature newborns and maternal breast-cancer risk. *Lancet* 1999;353:1239.
41. DiSaiaPJ,Creasman WT, eds. Cancer in pregnancy. In *Clinical Gynecologic Oncology*. St. Louis: CV Mosby Company,1989;511-59.
42. Drillien CM. Growth and development in a group of children of very low birth weight. *Arch Dis Child* 1958;33:10-18.
43. Hack M, Horbar J, Malloy M, et al. Very Low Birth Weight Outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network. *Pediatrics*. 1991;87:587-597.
44. Hack M, Klein N, Taylor H. Long-term Development Outcomes of Low Birth Weight Infants. *The Future of children*. 1995;5: 176-196.
45. World Health Organization. International Classification of Impairments, Disabilities, and Handicaps. Geneva: World Health Organization, 1980.
46. Guyer B, Martin JA, MacDorman MF, et al. Annual summary of vital statistics. *Pediatrics* 1996;100:905.
47. Hogart DL. Perinatal mortality in the United States, 1985-91. National Center for Health statistics. *Vital Health Statistics* 1995:20.
48. Joseph KS, Kramer MS. Recent trends in Canadian infant mortality rates: effect of changes in registration of live newborns weighing less than 500 g.*CAN MED ASSOC* 1996;155:1047-52

49. Piccuch RE, Leonard CA, Cooper BA, et al. Outcome of extremely low birth weight infants (500-999gr) over a twelve year period. *Pediatrics* 1997; 100:633.
50. Synnes AR, Ling EWY, Whitfield MF, et al. Perinatal outcomes of a large cohort of extremely low gestational age infants (23-28 weeks gestation). *J Pediatr* 1994;125:925.
51. Sann L, Bourgeois J, Stephant A, et al. Outcome of 249 premature infants, less than 29 weeks gestational age. *Arch Pediatr* 2001;8:250-8.
52. Xiao ZH, Andre P, Lacaze-Masmonteil T, et al. Outcome of premature infants delivered after prolonged premature rupture of membranes before 25 weeks of gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;90:67-71.
53. Kramer MS, Demissie K, Yang H, et al. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. *JAMA* 2000;284:843-9.
54. Joseph KS, Marcoux S, Ohlsson A, et al. Changes in stillbirth and infant mortality associated with increases in preterm birth among twins. *Pediatrics* 2001;108:1055-61.
55. Hack M, Friedman H, Fanaroff AA. Outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 1996; 98:931.
56. Veen S, Ens-Dokkum MH, Schreuder AM, et al. Impairments, disabilities, and handicaps of very preterm and very-low-birthweight infants at five years of age in The Netherlands. *Lancet* 1991;338:33-6.
57. Den Ouden AL, Hille E, Bauer L, et al. School performance in very preterm children: a report from the Collaborative Project on Preterm and Small for gestational age (POPS) infants in The Netherlands. *Lancet* 1993; 342:550-1.
58. Bennett FC. Neurodevelopmental outcome in low birthweight infants: the role of developmental intervention. *Clin Crit Care Med* 1988; 13:221.
59. Brothwood M, Wolke D, Gamsu H, et al. Prognosis of the very low birthweight baby in relation to gender. *Arch Dis Child* 1986;61:559.
60. S-Bennett FC, Scott DT. Long-term perspective on premature infant outcome and contemporary intervention issues. *Semin Perinatol* 1997; 21:190.
61. LaPine TR, Jackson Jc, Bennett FC. Outcome of infants weighing less than 800 grams at birth: 15 years experience. *Pediatrics* 1995; 96:479.
62. Blaymore-Bier J, Pezzullo J, Kim E, et al. Outcome of extremely low-birth-weight infants: 1980-1990. *Acta Paediatr* 1994;83:1244.
63. O Shea TM, Klinepeter KL, Goldstein DJ, et al. Survival and developmental disability in infants with birth weights of 591 to 800 grams, born between 1979 and 1994. *Pediatrics* 1997;100:982.
64. Pharoah PO, Cooke T, Cooke RW, et al. Birthweight specific trends in cerebral palsy. *Arch Dis Child* 1990; 65:602.
65. Volpe JJ. Cognitive deficits in premature infants. *N Engl J Med* 1991; 325:276.
66. Rijn AM, Groenendaal F, Beek FJ, et al. Parenchymal brain injury in the preterm infant: comparison of cranial ultrasound, MRI and neurodevelopmental outcome. *Neuropediatrics* 2001;32:8-9.
67. Ment LR, Vohr B, Allan W, et al. The etiology and outcome of cerebral ventriculomegaly at term in very low birthweight preterm infants. *Pediatrics* 1999;104:243-8.
68. Vermeulen GM, Bruinse HW, de Vries LS. Perinatal risk factors for adverse neurodevelopmental outcome after spontaneous preterm birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;99:207-12.
69. Baud O, Zupan V, Lacaze-Masmonteil T, et al. The relationships between antenatal management, the cause of delivery and neonatal outcome in a large cohort of very preterm singleton infants. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 877-84.
70. Doyle L, Davis P. Postnatal corticosteroids in preterm infants: systematic review of effects on mortality and motor function. *J Paediatr Child Health* 2000;36: 101-7.

71. Verloove-Vanhorick SP, Veen S, Ens-Dokkum MH, et al. Sex difference in disability and handicaps at 5 years of age in children born at very short gestation. *Pediatrics* 1994;93: 576-9.
72. Van de Bor M, Ens-Dokkum MH, Schreuder AM, et al. Hyperbilirubinemia in low birth weight infants and outcome at 5 years of age. *Pediatrics* 1992; 89: 359-64.
73. Resnick MB, Stralka K, Carter RL, et al. Effects of birth weight and sociodemographic variables on mental development of neonatal intensive care unit survivors. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:374.
74. Resnick mb, Roth J, Ariet, M, et al. Educational outcome of neonatal intensive care graduates. *Pediatrics* 1992; 89:373.
75. Hagberg B, Hagberg G, Olow I, et al. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden: V. The birth year period 1979-82. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78:283.
76. Singer L, Yamashita T, Lilien L, et al. A longitudinal study of developmental outcome of infants with bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight. *Pediatrics* 1997; 100:987.
77. Verloove-Vanhorick SP, Verwey RA, Brand R, et al. Neonatal mortality risk in relation to gestational age and birthweight. Results of a national survey of preterm and very-low-birthweight infants in The Netherlands. *Lancet* 1986; 1:55-7.
78. Gross SJ, Mettelman BB, Dye TD, et al. Impact of family structure and stability on academic outcome in preterm children at 10 years of age. *J Pediatr* 2001; 138: 169-75.
79. Teplin SW, Burchinal M, Johnson-Martin N, et al. Neurodevelopmental, health, and growth status at age 6 years of children with birth weights less than 1001 grams. *J Pediatr* 1991;118:768.
80. Bradford BC, Baudin J, Conway MJ, et al. Identification of sensory neural hearing loss in very preterm infants by brainstem auditory evoked potentials. *Arch Dis Child* 1985;69:105.
81. Salamy A, Eldredge L, Tooley WH. Neonatal status and hearing loss in high-risk infants. *J Pediatr* 1989;114:847.
82. Abramovich SJ, Gregory S, Slemick M, et al. Hearing loss in very low birthweight infants treated with neonatal intensive care. *Arch Dis Child* 1979;54:421.
83. Gibson DL, Sheps SB, Hong Uh S, et al. Retinopathy of prematurity-induced blindness: birth weight-specific survival and the new epidemic. *Pediatrics*. 1990;86:405-412.
84. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1991;98:1628-1640.
85. Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, et al. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group: prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity (ROP). *Ophthalmology*. 1993;100:230-237.
86. Holmstrom G, el Azazi M, Kugelberg U. Ophthalmological follow up of preterm infants: a population based, prospective study of visual acuity and strabismus. *Br J Ophthalmol* 1999;83: 143-50.
87. Hack M, Horbar JD, Malloy MH, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network. *Pediatrics* 1991; 87:587.
88. Camfield PR, Camfield CS, Allen AC, et al. Progressive hydrocephalus in infants with birthweights less than 1500 grams. *Arch Neurol* 1981;38:653.
89. Shinnar S, Molteni RA, Gammon K, et al. Intraventricular hemorrhage in the premature infant. *N Engl J Med* 1982;306:1464.
90. Saigal S, Rosenbaum P, Stoskopf B, et al. Follow up of infants 501 to 1500 gr birthweight delivered to residents of a geographically defined region with perinatal intensive care facilities. *J Pediatr* 1982;100:606.
91. Hack M, Taylor HG, Klein N, et al. School-age outcomes in children with birth weights under 750 g. *N Engl J Med* 1994; 331:753.
92. McCormick MC. Long-term follow-up of infants discharged from neonatal intensive care units. *JAMA* 1989; 261:1767.

93. Halsey CL, Collin MF, Anderson CL. Extremely low birth weight children and their peers: A comparison of preschool performance. *Pediatrics* 1993;91:807.
94. Peterson BS, Vohr B, Staib LH, et al. Regional brain volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants. Comment in: *JAMA* 2000; 284:1973-4.
95. Yu VY. Developmental outcome of extremely preterm infants. *Am J Perinatol* 2000; 17: 57-61.
96. Burguet A, Monnet E, Roth P, et al. Neurodevelopmental outcome of premature infants born at less than 33 weeks of gestational age and not cerebral palsy at the age of 5 years. *Arch Pediatr* 2000; 7:357-68.
97. Zarin-Ackerman J, Lewis M, Driscoll JM. Language development in 2-year-old normal and risk infants. *Pediatrics* 1977;59:982.
98. Rushe TM, Rifkin L, Stewart AL, et al. Neuropsychological outcome at adolescence of very preterm birth and its relation to brain structure. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:226-33.
99. Amiel-Tison C. A method for neurologic evaluation within the first year of life. *Curr Prob Pediatr* 1976;7:1.
100. Coolman RB, Bennett FC, Sells CJ, et al. Neuromotor development of graduates of the neonatal intensive care unit: patterns encountered in the first two years of life. *J Dev Behav Pediatr* 1985;6:327.
101. Ross G, Lipper EG, Auld PAM. Consistency and change in the development of premature infants weighing less than 1501 grams at birth. *Pediatrics* 1985;76:885.
102. Crowe TK, Deitz JC, Bennett FC, et al. Preschool motor skills of children born prematurely and not diagnosed as having cerebral palsy. *J Dev Behav Pediatr* 1988;9:189.
103. Ferrari F, Grosoli MV, Fontana G, et al. Neurobehavioral comparison of low- risk preterm and full-term infants at term conceptional age. *Dev Med Child Neurol* 1983;25:450.
104. Cohen SE, Parmelee AH, Beckwith L, et al. Cognitive development in preterm infants: birth to eight years. *J Dev Behav Pediatr* 1986;7:102.
105. Walter FJ, den Ouden AL, Verloove-Vanhorick SP. Looking back in time: outcome of a national cohort of very preterm infants born in The Netherlands in 1983. *Early Hum Dev* 2000;59:175-91.
106. Tideman E. Longitudinal follow-up of children born preterm: cognitive development at age 19. *Early Hum Dev* 2000;58:81-90.
107. Dunn HG, Crichton JU, Grunau RVE, et al. Neurological, psychological and educational sequelae of low birthweight. *Brain Dev* 1980;2:57.
108. Ross G, Lipper EG, Auld PAM. Educational status and school-related abilities of very low birthweight premature children. *Pediatrics* 1991;88:1125.
109. Klebanov PK, Brooks-Gunn J, McCormick MC. School achievement and failure in very low birth weight children. *J Dev Behav Pediatr* 1994; 15:248.
110. Brooks-Gunn J, Liaw F, Klebanov PK. Effects of early intervention on cognitive function of low birth weight preterm infants. *J Pediatr* 1992;120:350-359.
111. Clausson B, Cnattingius S, Axelsson O. Preterm and term births of small for gestational age infants: a population-based study of risk factors among nulliparous women. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1011-7.
112. Warshaw JB. Intrauterine growth retardation: adaptation or pathology? *Pediatrics* 1985;76:998-9.
113. Simchen MJ, Beiner ME, Strauss-Liviatan N, et al. Neonatal outcome in growth-restricted versus appropriately grown preterm infants. *Am J Perinatol* 2000;17:187-92.
114. Marbella AM, Veerappa KC, Layde PM. Neonatal Hospital Lengths of Stay, Readmissions, and Charges. *Pediatrics* 1998;101:32-36.
115. Rogowski JA. The economics of preterm delivery. *Prenat Neonat Med* 1998;3:16-20.
116. Mahieu LM, Buitengeweg N, Beutels P, et al. Additional hospital stay and charges due to hospital-acquired infections in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 2001;47:223-9.

117. Rogowski JA, Horbar JD, Plsek PE, et al. Economic implications of neonatal intensive care unit collaborative quality improvement. *Pediatrics* 2001;107:23-9.
118. Petrou S, Davidson LL. National Perinatal Epidemiology Unit. Economic issues in the follow-up of neonates. *Semin Neonatol* 2000;5:159-69.
119. Chance GW. Neonatal intensive care and cost effectiveness. *CMAJ* 1988;139:948-56
120. Walker DJB, Feldman A, Betty R, Vohr BR, et al. Cost-Benefit Analysis of Neonatal Intensive Care for Infants Weighing Less Than 1000 Grams at Birth. *Pediatrics* 1984;74:20-5.
121. Bienstock JL, Ural SH, Blakemore K, et al. University hospital-based prenatal care decreases the rate of preterm delivery and costs, when compared to managed care. *J Matern Fetal Med* 2001;10:127-30.
122. Nicholson WK, Frick KD, Powe NR. Economic burden of hospitalizations for preterm labor in the United States. *Obstet Gynecol* 2000;96:95-101.
123. Shankaran S, Cohen SN, Linver M, et al. Medical Care Costs of High-Risk Infants After Neonatal Intensive Care: A Controlled Study. *Pediatrics* 1988;81:372-8.
124. Stevenson RC, Pharoah POD, Stevenson CJ, et al. Cost of care for a geographically determined population of low birthweight infants to age 8-9 years. II. Children with disability. *Arch Dis Child* 1996;74:F118-121.
125. Ross MG, Downey CA, Bemis-Heys R, et al. Prediction by maternal risk factors of neonatal intensive care admissions: evaluation of >59,000 women in national managed care programs. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181: 835-42.
126. Schwartz R, Luby A, Scanlon J, et al. Effects of surfactant on morbidity, mortality, and resource use in newborn infants weighing 500-1500 g. *N Engl J Med* 1994;330: 1476-80.
127. Lewit E, Baker L, Corman H, et al. The direct cost of low birthweight. *The future of Children: Low Birth-weight* 1995;5:35-36.
128. Long S, Marquis MS, Harrison E. The costs and financing of perinatal care in the United States. *Am J Public Health* 1994; 84: 1473-8.
129. Doyle LW. Cost evaluation of intensive care for extremely tiny babies. *Semin Neonatol* 1996;1:289-296.
130. Leuthner SR. Decisions regarding resuscitation of the extremely premature infant and models of best interest. *J Perinatol* 2001; 21:193-8.
131. Lorenz JM, Paneth N. Treatment decisions for the extremely premature infant. *J Pediatr* 2000 Nov; 137(5):593-5. Comment on: *J Pediatr*. 2000; 137: 608-16.
132. Kraybill EN. Ethical Issues in the Care of Extremely Low Birth Weight Infants. *Semin Perinatol* 1988;22:207-215.
133. Doyal L and Ward C. Fetal surgery : ethical and legal issues. *Semin Neonatol* 1998; 3:255-265.
134. Wyatt J. The principle of the sanctity of life and the care of the extremely preterm infant. *Semin Neonatol* 1998; 3: 267-273.
135. Doyal L, Durbin G. When life may become too precious: the severely damaged neonate. *Semin Neonatal* 1998;3: 275-284
136. Evans D and Levene M. Ethical and legal dilemmas in the late management of severely damaged neonates without extensive brain damage. *Semin Neonatol* 1998; 3: 285-290
137. Stenson B, McIntosh N. The rights and duties of parents in the neonatal unit: the limits of informed consent. *Semin Neonatol* 1998; 3: 291-296.
138. Rutter N, Doyal L. Neonatal care and management of pain: historical and ethical issues. *Semin Neonatol* 1998; 3:297-302.
139. Costeloe K, Wilkinson A. Managing potential conflicts amongst professionals and parents responsible for the care of sick babies. *Semin Neonatol* 1998; 3: 323-333.
140. Stevenson RC, Cooke RWI. Economics and ethics in neonatology. *Semin Neonatol* 1998;3:315-321.
141. Martius JA, Steck T, Oehler MK, et al. Risk factors associated with preterm (<37 +0 weeks) and early preterm birth (<32+ 0 weeks): univariate and multivariate analysis of 106345

- singleton births from the 1994 statewide perinatal survey of Bavaria. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;80:183-9.
142. Diallo FB, Diallo MS, Sylla M, et al. Premature delivery: epidemiology, etiologic factors, prevention strategies. *Dakar Med* 1998;43: 70-3.
143. Law CM. Significance of birth weight for the future. *Arc Dis Child* 2002;86:F7-8.
144. Mackey MC, Tiller CM. Adolescents' description and management of pregnancy and preterm labor. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1998; 27:410-9.
145. Monaghan Sc, Little RE, Hulchiy O, et al. Risk factors for spontaneous preterm birth in two urban areas of Ukraine. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001;15:123-30.
146. Jolly MC, Sebire N, Harris J, et al. Obstetric risks of pregnancy in women less than 18 years old. *Obstet Gynecol* 2000;96:962-6.
147. Rolett A, Kiely JL. Maternal sociodemographic characteristics as risk factors for preterm birth in twins versus singletons. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000 ; 14:211-8.
148. Orvos H, Nyirati I, HaJdu J, et al. Is adolescent pregnancy associated with adverse perinatal outcome? *J Perinat Med* 1999;27:199-203.
149. Paternoster DM, De Paoli M, Plebani M, et al. Risk factors and predictors of preterm delivery. *Prenat Neonat Med* 1999;4:308-311.
150. Cnattingius S, Forman MR, Berendes HW, et al. Delayed childbearing and risk of adverse perinatal outcome: a population-based study. *JAMA* 1992;268:886-90.
151. Berkowitz GS, Skovron ML, Lapinski RH, et al. Delayed childbearing and the outcome of pregnancy. *N Engl J Med* 1990;322:659-64.
152. Edge V, Laros RK. Pregnancy outcome in nulliparous women aged 35 or older. *Am J Obstet Gynecol* 1993;188:1885.
153. Kogan MD, Alexander GR. Social and behavioral factors in preterm birth. *Prenat Neonat Med* 1998;3:29-31.
154. State-specific changes in singleton preterm births among black and white women-United States, 1990 and 1997. *MMWR* 2000;49:837-40.
155. Lang JM, Lieberman E, Cohen A. A Comparison of Risk Factors for Preterm Labor and Term Small-for-Gestational-Age Birth. *Epidemiology* 1996;7:369-76.
156. Savitz DA, Blackmore CA, Thorp JM, MD. Epidemiologic characteristics of preterm delivery: Etiologic heterogeneity. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:467-71.
157. Shiono PH, Klebanoff MA. Ethnic differences in preterm and very preterm delivery. *Am J Public Health* 1986;76:1317-21.
158. Kleinman JC, Kessel SS. Racial differences in low birth weight: trends and risk factors. *N Engl J Med* 1987;317:749-53.
159. Lieberman E, Ryan KJ, Monson RR, et al. Risk factors accounting for racial differences in the rate of premature birth. *N Engl J Med* 1987; 317:743-8.
160. Fuentes-Afflick E, Hessol NA, Perez-Stable EJ. Maternal birthplace, ethnicity, and low birth weight in California. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:1105-12.
161. Velonakis EG, Maghiorakos P, Tzonou A, et al. The relation of birth weight and gestational age to biological, occupational and socioeconomic factors. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1997; 24:232-6.
162. Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 1987;65:663-737.
163. Wen SW, Goldenberg RL, Cutter GR, et al. Intrauterine growth retardation and preterm delivery: prenatal risk factors in an indigent population. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:213-18.
164. Golding JH, Henriques J, Thomas P. Unmarried at delivery.II. Perinatal morbidity and mortality. *Early Hum Dev* 1987;14:217-27.
165. Blondel 23, Zuber M-C. Marital status and co-habitation during pregnancy: relationship with social conditions, antenatal care and pregnancy outcome in France. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1988;2:125-37.

166. Petridou E, Trichopoulos D, Revinthi K, et al. Modulation of birthweight through gestational age and fetal growth. *Child: care, health and development*. Blackwell Science Ltd 1996;22:37-53
167. Kramer MS, McLean FH, Eason EL, et al. Maternal Nutrition and Spontaneous Preterm Birth. *American Journal of Epidemiology* 1992;136:574-583.
168. Petridou E, Trichopoulos D, Tong D, et al. Modulators of length of gestation. *European Journal of Public Health* 1996;6:159-165.
169. Peacock JL, Bland JM, Anderson HR. Preterm delivery: effects of socioeconomic factors, psychological stress, smoking, alcohol, and caffeine. *Br Med J* 1995;311:531-6.
170. Zeitlin JA, Ancel PY, Saurel-Cubizolles MJ, et al. Are risk factors the same for small for gestational age versus other pretermbirths? *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:208-15.
171. Haas JS, Meneses V, McCormick MC. Outcomes and health status of socially disadvantaged women during pregnancy. *J Womens Health Gend Based Med* 1999; 8:547-53.
172. Gorski PA. Perinatal outcome and the social contrast-interrelationships between health and humanity. *J Perinatol* 1998;18:297-301.
173. Widschut HI, Golding J. How important a factor is social class in preterm birth? *Lancet* 1997;350:148.
174. Lumley J. How important is social class a factor in preterm birth? *Lancet* 1997;349:1040-1.
175. Kogan MD. Social causes of low birth weight. *R Soc Med* 1995; 88:611-5.
176. Peapock JL, Bland JM, Anderson HR. Preterm delivery: effects of socioeconomic factors, psychological stress, smoking, alcohol, and caffeine. *BMJ* 1995;311:531-5.
177. Basso O, Olsen J, Christensen K. Study of environmental, social, and paternal factors in preterm delivery using sibs and half sibs. A population-based study in Denmark. *J Epidemiol Community Health* 1999;53:20-3.
178. Gonzalez-Calvo J, Jackson J, Hansford C, et al. Psychosocial factors and birth outcome: African American women in case management. *J Health Care Poor Underserved* 1998; 9:395-419.
179. Basso O, Olsen J, Christensen K. Low birthweight and prematurity in relation to paternal factors: a study of recurrence. *Int J Epidemiol* 1999;28:695-700.
180. Nordentoft M, Lou Hc, Hansen D, et al. Intrauterine growth retardation and premature delivery. The effect of smoking and psychosocial factors. *Ugeskr Laeger* 1997;159:3393-400.
181. Gazit-Nissim S, Sheiner E, Mazor M, et al. Examining the connection between physical exertion in pregnancy and premature birth. *Harefuah* 2000;138:444-8,519,518.
182. Kleinman JC, Kessel SS: Racial Differences in low birth weight, trends and risk factors. *N Engl J Med* 317:749-753,1987.
183. Kleinman JC, Madans JH: The effects of maternal smoking, physical stature, and educational attainment on the incidence of low birth weight. *Am J Epidemiol* 121:843-855,1985.
184. Rennie JM,Robertson NRC. *Textbook of Neonatology*: Churhill Livingstone,3rd edition 1999
185. Johnstone F, Inglis L. Familial trends in low birth weight. *Br Med J* 1974;3:659-61.
186. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1216-21.
187. Cano A, Fons F, Brines J. The effects on offspring of premature parturition. *Hum Reprod Update* 2001;7:487-94.
188. Foix-L' Helias, Ancel Py, Blondel B. Risk factors for prematurity in France and comparisons between spontaneous prematurity and induced labor: results from The National Perinatal Survey 1995. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000;29:55-65.
189. Emanuel I. Invited commentary: an assessment of maternal intergenerational factors in pregnancy outcome. *Am J Epidemiol* 1997;146:820-5.
190. Hennessy E, Alberman E. Intergenerational influences affecting birth outcome. II. Preterm delivery and gestational age in the children of the 1958 British birth cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1998; 12 Suppl 1: 61-75.

191. Rozenberg P. New markers of the risk of preterm delivery. *Bulletin de l'Academie Nationale de Medicine* 1998;182:1455-68.
192. Magnus P, Bakketeig LS, Skjarven R. Correlations of birth weight and gestational age across generations. *Ann Hum Biol* 1993;20:231-8.
193. Klebanoff MA, Meirik O, Berendes HW. Second-generation consequences of small for dates births. *Pediatrics* 1989;84:343-7.
194. Hall MH, Carr-Hill R. Impact of sex ratio on onset and management of labour. *BMJ* 1982;285:401-3.
195. MacGillivray I, Davey DA. The influence of fetal sex on rupture of the membranes and preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:814-15.
196. Lackman F, Capewell V, Richardson Z, et al. The risks of spontaneous preterm delivery and perinatal mortality in relation to size at birth according to fetal versus neonatal growth standards. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:946-53.
197. Hediger ML, Scholl TO, Shall JI, et al. Fetal growth and the etiology of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1995;85:175-82.
198. Kramer MS, Coates AL, Michoud M-C, et al. Maternal anthropometry and idiopathic preterm labor. *Obstet Gynecol* 1995;86:744-8.
199. Hickey CA, Cliver SP, McNeal SF, et al. Low pregravid body mass index as a risk factor for preterm birth: variation by ethnic group. *Obstet Gynecol* 1997;89:206-12.
200. Sebire NJ, Jolly M, Harris J, et al. Is maternal underweight really a risk factor for adverse pregnancy outcome? *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:61-6.
201. Abrams BF, Laros RK: Pregnancy weight, weight gain, and birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:503-509.
202. Naeye RL: Maternal body weight and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 1990;52:273-279.
203. Cogswell ME, Serdula MK, Hungerford DW, et al: Gestational weight gain among average and overweight women- What is excessive? *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:705-712.
204. Bianco AT, Smilen SW, Davis Y, et al. Pregnancy outcome and weight gain recommendations for the morbidly obese woman. *Obstet Gynecol* 1998;91:97-102.
205. Kramer MS, McLean FH, Eason EL, et al. Maternal nutrition and spontaneous preterm birth. *Am J Epidemiol* 1992;136:574-83.
206. Abrams B, Newman V, Key T, et al. Maternal weight gain and preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1989;74:577-83.
207. Berkowitz GS. An epidemiologic study of preterm delivery. *Am J Epidemiol* 1981;113:81-92.
208. Hediger ML, Scholl TO, Belsky DH, et al. Patterns of weight gain in adolescent pregnancy: effects on birth weight and preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1989; 74:6-12.
209. Berenson AB, Wiemann CM, Rowe TF, et al. Inadequate weight gain among pregnant adolescents: risk factors and relationship to infant birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1220-7.
210. Carmichael S, Abrams B, Selvin S. The association of pattern of maternal weight gain with length of gestation and risk of spontaneous preterm delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1997;11:392-406.
211. Parker JD, Abrams B. Prenatal weight gain advice: An examination of the recent prenatal weight gain recommendations of the Institute of Medicine. *Obstet Gynecol* 1992;79:664-669.
212. Siega-Riz AM, Herrmann TS, Savitz DA, et al. Frequency of eating during pregnancy and its effect on preterm delivery. *Am J Epidemiol* 2001;153:647-52.
213. Scholl TO, Reilly T. Anemia, iron and pregnancy outcome. *J Nutr* 2000;130:443S-447S.
214. Klebanoff MA, Shiono PH, Selby JV, et al. Anemia and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:59-63.
215. Allen LH. Biological mechanisms that might underlie iron's effects on fetal growth and preterm birth. *J Nutr* 2001;131:581S-589S.

216. Scanlon KS, Yip R, Schieve LA, et al. High and low hemoglobin levels during pregnancy: differential risks for preterm birth and small for gestational age. *Obstet Gynecol* 2000;96:741-8.
217. Luke B. Nutrition and prematurity. *Prenat Neonat Med* 1998;3:32-34.
218. Tamura T, Goldenberg RL, Johnston KE, et al. Serum ferritin: a predictor of early spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 1996;87:360-5.
219. McDonnell R, Johnson Z, Doyle A, et al. Folic acid knowledge and use among expectant mothers in 1997: a comparison with 1996. *Ir Med* 1999;92:296-9.
220. Mathews F, Yudkin P, Neil A. Influence of maternal nutrition on outcome of pregnancy: prospective cohort study. *BMJ* 1999;319:339-43.
221. Scholl TO, Hediger ML, Schall JI, et al. Low zinc intake during pregnancy: its association with preterm and very preterm delivery. *Am J Epidemiol* 1993;137:1115-24.
222. Standley CA, Whitty, JE, Mason BA, et al. Serum ionized magnesium levels in normal and preeclamptic gestation. *Obstet Gynecol* 1997;89:245-7.
223. Calcium supplementation during pregnancy reduces the risk of developing preeclampsia in nulliparous women. *Can Fam Physician* 1999;45:614,618-20.
224. Crowther CA, Hiller JE, Pridmore 23, et al. Calcium supplementation in nulliparous women for the prevention of pregnancy-induced hypertension, preeclampsia and preterm birth: an Australian randomized trial. FRACOG and the ACT Study Group. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999;39:12-8.
225. Petridou E, Stoikidou M, Diamantopoulou M, et al. Diet during pregnancy in relation to birthweight in healthy singletons. *Child Care Health Dev* 1998;24:229-42.
226. Odent MR, McMillan L, Kimmel T. Prenatal care and sea fish. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;68:49-51.
227. Allen KG, Harris MA. The role of n-3 fatty acids in gestation and parturition. *Exp Biol Med* (Maywood) 2001;226:498-506.
228. Babinszki A, Kerenyi T, Torok O, et al. Perinatal outcome in grand and great-grand multiparity: effects of parity on obstetric risk factors. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:669-74.
229. Petridou E, Kotsifakis G, Revinthi K, et al. Determinants of stillbirth mortality in Greece. *Soz Praventivmed* 1996;41:70-78.
230. Kramer MS: Determinants of low birth weight: Methodological assessment and meta-analysis. *Bull WHO* 1987;65:663-737.
231. Lang JM, Lieberman E, Ryan KJ, et al. Interpregnancy interval and risk of preterm labor. *Am J Epidemiol* 1990;132:304-9.
232. Basso O, Olsen J, Knudsen LB, et al. Low birth weight and preterm birth after short interpregnancy intervals. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:259-63.
233. Zhu BP, Rolfs RT, Nangle BE, et al. Effect of the interval between pregnancies on perinatal outcomes. *N Engl J Med* 1999;340:589-94.
234. Arafat M, Abdel-Fataah M, Zeid HA, et al. Outcomes of pregnancies complicated by early vaginal bleeding. *East Mediterr Health J* 2000;6:457-64.
235. De Haas I, Harlow BL, Cramer DW, et al. Spontaneous preterm birth: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1290-6.
236. Carr-Hill RA, Hall MH. The repetition of spontaneous preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:921-8.
237. Bakketeig LS, Hoffman HJ, Harley EE. The tendency to repeat gestational age and birth weight in successive births. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:1086-103.
238. Kristensen J, Langhoff-Roos J, Kristensen FB. Implications of idiopathic preterm delivery for previous and subsequent pregnancies. *Obstet Gynecol* 1995;86:800-4.
239. Raine T, Powell S, Krohn M. The risk of repeating low birth weight and the role of prenatal care. *Obstet Gynecol* 1994;84:485-9.
240. M.M.Adams, L.D.Elam-Evans, H.G.Wilson, et al. Recurrence of preterm delivery: literature review and observations from Georgia. *Prenat Neonat Med* 1998;3:130-133.

241. T.C.Hulsey, G.R.Alexander and P.VanDorsten. "Cause" of preterm birth in first and second deliveries. *Prenat Neonat Med* 1998;3:134-137.
242. Adams MM, Elam-Evans LD, Willson HG, et al. Rates of and factors associated with recurrence of preterm delivery. *JAMA* 2000;283:1591-6.
243. Heinonen S, Kirkinen P. Pregnancy outcome after previous stillbirth resulting from causes other than maternal conditions and fetal abnormalities. *Birth* 2000;27:33-7.
244. Reginald PW, Beard RW, Chapple J, et al. Outcome of pregnancies progressing beyond 28 weeks gestation in women with a history of recurrent miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:643-8.
245. Thom DH, Nelson LM, Vaughan TL. Spontaneous abortion and subsequent adverse birth outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:111-16.
246. Bracken MB, Hellenbrand KG, Holford TR, et al. Low birth weight in pregnancies following induced abortion: no evidence for an association. *Am J Epidemiol* 1986;123:604-13.
247. Slater PE, Davies AM, Harlap S. The effect of abortion method on the outcome of subsequent pregnancy. *J Reprod Med* 1981;26:123-8.
248. Henriët L, Kaminski M. Impact of induced abortions on subsequent pregnancy outcome: the 1995 French national perinatal survey. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:1036-42.
249. Papaevangelou G, Alexiou D, Papadatos G, et al. The effect of induced abortions on subsequent gestation and births. *Iatriki* 1975;27:79-83.
250. Dhont M, De Neubourg F, Van der Elst J, et al. Perinatal outcome of pregnancies after assisted reproduction: a case-control study. *J Assist Reprod Genet* 1997;14:575-80.
251. Wennerholm UB, Janson PU, Wennergren M, et al. Pregnancy complications and short-term follow-up of infants born after in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991;7:565-73.
252. Doyle P, Beral V, Maconochie N. Preterm delivery, low birthweight and small-for-gestational-age in liveborn singleton babies resulting from in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1992;7:425-8.
253. Woelfer 23, Salim R, Banerjee S, et al. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies detected by three-dimensional ultrasound screening. *Obstet Gynecol* 2001;98: 1099-103.
254. Ananth CV, Berkowitz GS, Savitz DA, et al. Placental abruption and adverse perinatal outcomes. *JAMA* 1999;282:1646-51.
255. Ziegert M, Witkin SS, Sziller I, et al. Heat shock proteins and heat shock protein-antibody complexes in placental tissues. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1999;7:180-5.
256. Signore CC, Sood AK, Richards DS. Second-trimester vaginal bleeding: correlation of ultrasonographic findings with perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:336-40.
257. Meis PJ. Indicated preterm births: a review. *Prenat Neonat Med* 1998;3:113-115.
258. Spencer N, Logan S. Social influences on birth weight. *Arch Dis Child* 2002;86:F6-7.
259. Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ, et al. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales.II. Indicated and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:597-602.
260. Kurkinen-Raty M, Koivisto M, Jouppila P. Preterm delivery for maternal or fetal indications: maternal morbidity, neonatal outcome and late sequelae in infants. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:648-55.
261. Vermeulen GM. Spontaneous preterm birth: prevention, management and outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;93:1-3.
262. Hartikainen-Sorri A-L, Sorri M. Occupational and socio-medical factors in preterm birth. *Obstet Gynecol* 1989;74:13-16.
263. Lindqvist PG, Marsal K. Moderate smoking during pregnancy is associated with a reduced risk of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78: 693-7.
264. Keith LG, Cervantes A, Mazela J, et al. Multiple births and preterm delivery. *Prenat Neonat Med* 1998;3:125-129.

265. Luke B. The changing pattern of multiple births in the United States: maternal and infant characteristics, 1973 and 1990. *Obstet Gynecol* 1994;84:101-6.
266. Centers for Disease Control and Prevention. State specific variation in rates of twin births-United States, 1992-1994. *MMWR* 1997;46:121-14.
267. Goldenberg RL, Iams JD, Miodovnik M, et al. The preterm prediction study: risk factors in twin gestations. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1047-53.
268. Sassoon DA, Castro LC, Davis GL, et al. Perinatal outcome in triplet versus twin gestations. *Obstet Gynecol* 1990;75:817-20.
269. Wright SP, Mitchell EA, Thompson JM, et al. Risk factors for preterm birth: a New Zealand study. *N Z Med J* 1998;111:14-6.
270. Joseph KS, Marcoux S, Ohlsson A, et al. Changes in stillbirth and infant mortality associated with increases in preterm birth among twins. *Pediatrics* 2001;108:1055-61.
271. Lembed A, Selam 23, Gaddipati S, et al. Shortened gestational age following multifetal pregnancy reduction: can chronic placental inflammation be the explanation? *J Matern Fetal Med* 2001;10:149-54.
272. Warner BB, Kiely JL, Donovan EF. Multiple births and outcome. *Clin Perinatol* 2000;27:347-61.
273. Tuthill DP, Stewart JH, Coles EC, et al. Maternal cigarette smoking and pregnancy outcome. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1999;13:245-53.
274. McDonald AD, Armstrong BG, Sloan M. Cigarette, alcohol, and coffee consumption and prematurity. *Am J Public Health* 1992;82:87-90.
275. Wang X, Tager IB, Van Vunakis H, et al. Maternal smoking during pregnancy, urine cotinine concentrations, and birth outcomes. A prospective cohort study. *Int J Epidemiol* 1997;26:978-88.
276. Perkins SL, Belcher JM, Livesey JF. A Canadian tertiary care centre study of maternal and umbilical cord cotinine levels as markers of smoking during pregnancy: relationship to neonatal effects. *Can J Public Health* 1997;88:232-7.
277. Horta BL, Victora CG, Menezes AM, et al. Low birth weight, preterm births and intrauterine growth retardation in relation to maternal smoking. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1997;11:140-51.
278. Savitz DA, Dole N, Terry JW Jr, et al. Smoking and pregnancy outcome among African-American and white women in central North Carolina. *Epidemiology* 2001;12:636-42.
279. Andres RL, Day MC. Perinatal complications associated with maternal tobacco use. *Semin Neonatol* 2000;5:321-41.
280. Shiono PH, Klebanoff MA, Rhoads GG. Smoking and drinking during pregnancy: their effects on preterm birth. *JAMA* 1986;255:82-4.
281. Kolas T, Nakling J, Salvesen KA. Smoking during pregnancy increases the risk of preterm births among parous women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:644-8.
282. Hnas CL, Henriksen TB, Ostergaard JR, et al. Epilepsy and pregnancy: effect of antiepileptic drugs and lifestyle on birth weight. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107: 896-902.
283. Kyrklund-Blomberg NB, Cnattingius S. Preterm birth and maternal smoking: risks related to gestational age and onset of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1051-5.
284. Wisborg K, Henriksen TB, Hedegaard M, et al. Smoking during pregnancy and preterm delivery. *Ugeskr Laeger* 1998; 160:1033-7.
285. Brown DC. Smoking cessation in pregnancy. *Can Fam Physician* 1996;42:102-5.
286. Li CO, Windsor RA, Perkins L, et al. The impact on infant birth weight and gestational age of cotinine-validated smoking reduction during pregnancy. *JAMA* 1993;269:1519-1524.
287. Hoo AF, Henschen M, Dezateux C, et al. Respiratory function among preterm infants whose mothers smoked during pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:700-5.
288. Lee MJ. Marihuana and tobacco use in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998;25:65-83.

289. Lambers DS, Clark KE. The maternal and fetal physiologic effects of nicotine. *Semin Perinatol* 1996;20:115-26.
290. Spinillo A, Ometto A, Stronati M, et al. Epidemiologic association between maternal smoking during pregnancy and intracranial hemorrhage in preterm infants. *J Pediatr* 1995;127:472-8.
291. Gueguen C, Lagrue G, Janse-Marec J. Effect of smoking on the fetus and the child during pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1995;24:853-9.
292. Abel EL, Hannigan JH. Maternal risk factors in fetal alcohol syndrome: provocative and permissive influences. Published erratum appears in *Neurotoxicol Teratol* 1995;17:689.
293. Lundsberg LS, Bracken MB, Saftlas AF. Low-to-moderate gestational alcohol use and intrauterine growth retardation, low birth weight, and preterm delivery. *Ann Epidemiol* 1997;7:498-508.
294. Marbury MC, Linns, Manson R, et al: The association of alcohol consumption with outcome of pregnancy. *Am J Public Health* 1993;73:1165-1168.
295. Faden VB, Granbard BI: Alcohol consumption during pregnancy and infant birth weight. *Ann Epidemiol* 1994;4:279-284.
296. Maternal risk factors. Alcohol use. *Can Fam Physician* 1999; 45:1184, 1188.
297. Hingson R, Alpert J, Day N, et al. Effects of maternal drinking and marijuana use on fetal growth and development. *Pediatrics* 1982; 70:539-46.
298. Santos IS, Victora CG, Huttly S, et al. Caffeine intake and low birth weight: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1998;147:620-7.
299. Eskenazi B, Fenster L, Swan S, et al. Caffeine use during pregnancy: how much is safe? *JAMA* 1993;270: 47-8.
300. Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR, et al. No association between coffee consumption and adverse outcomes of pregnancy. *N Engl J Med* 1982;306: 141-5.
301. Fried PA, Watkinson 23, Willan A. Marijuana use during pregnancy and decreased length of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1984;50:23-7.
302. Hatch EE, Bracken MB. Effect of marijuana use in pregnancy on fetal growth. *Am J Epidemiol* 1986;124:986-93.
303. Eyler FD, Behnke M, Conlon M, et al. Birth outcome from a prospective, matched study of prenatal crack/cocaine use: I. Interactive and dose effects on health and growth. *Pediatrics* 1998;101:229-37.
304. Datta-Bhutada S, Johnson HL, Rosen TS. Intrauterine cocaine and crack exposure: neonatal outcome. *J Perinatol* 1998;18:183-8.
305. Kistin N, Handler A, Davis F, et al. Cocaine and cigarettes: a comparison of risks. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1996;10:269-78.
306. Dungy-Poythress LJ. Cocaine effects on pregnancy and infant outcome: do we really know how bad it is? *J Assoc Acad Minor Phys* 1995;6:46-50.
307. Leheune C, Ropert JC, Montamat S, et al. Medical-social outcome of 59 infants born to addicted mothers. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1997;26:395-404.
308. Kukko H, Halmesmaki E. Prenatal care and counseling of female drug-abusers: effects on drug abuse and perinatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:22-6.
309. Krueger PM, Scholl TO. Adequacy of prenatal care and pregnancy outcome. *J Am Osteopath Assoc* 2000;100:485-92.
310. Czeizel AE. Ten years of experience in periconceptional care. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;84:43-9.
311. Greenberg RS. The impact of prenatal care in different social groups. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145:797-801.
312. Murray JL, Bernfield M. The differential effect of prenatal care on the incidence of low birth weight among blacks and whites in a prepaid health care plan. *N Engl J Med* 1988;319:1385-91.
313. Sokol RJ, Woolf RB, Rosen MJ, et al. Risk, antepartum care, and outcome: impact of a maternity and infant care project. *Obstet Gynecol* 1980; 56:150-6.

314. Wilner S, Schoenbaum SC, Moson RR. A comparison of the quality of the maternity care between a health maintenance organization and fee-for-service practices. *N Engl J Med* 1981;304:784-7.
315. Blondel B. Social and medical support during pregnancy: an overview of the randomized controlled trials. *Prenat Neonat Med* 1998;3:141-144.
316. Oakley A, Rajan L, Grant A. Social support and pregnancy outcome. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:155-62.
317. Launer LJ, Villar J, Kestler E, et al. The effect of maternal work on fetal growth and duration of pregnancy: a prospective study. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:62-70.
318. Savitz DA, Whelan EA, Rowland AS, et al. Maternal employment and reproductive risk factors. *Am J Epidemiol* 1990;132:933-45.
319. Hatch M, Levin B, Shu XO, et al. Maternal leisure-time exercise and timely delivery. *Am J Public Health* 1998; 88:1528-33.
320. Savitz DA, Olshan AF, Gallagher K. Maternal occupation and pregnancy outcome. *Epidemiology* 1996;7:269-74.
321. Luke B, Avni M, Min L, et al. Work and pregnancy: The role of fatigue and the 'second shift' on antenatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1172-9.
322. Crimes DA. Stress, Work, and Pregnancy Complications. *Epidemiology* 1996;7:337-8.
323. Henriksen TB, Hedegaard M, Secher NJ, et al. Standing at work and preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:198-206.
324. Klebanoff MA, Shino PH, Carey JC. The effect of physical activity during pregnancy on preterm delivery and birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1450-6.
325. Walker SP, Higgins JR, Permezel M, et al. Maternal work and pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999;39:144-51.
326. Schich-Boschetto B, Rose NC. Exercise in pregnancy. *Obstetrical and Gynecological Survey* 1991;47:10-13.
327. Hatch M, Ji BT, Shu XO, Susser M. Do standing, lifting, climbing, or long hours of work during pregnancy have an effect on fetal growth? *Epidemiology* 1997;8:530-6.
328. Artal R, Platt LD, Sperling M, et al. Exercise in pregnancy. I. Maternal cardiovascular and metabolic responses in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:123-7.
329. Lin MC, Chiu HF, Yu HS, et al. Increased risk of preterm delivery in areas with air pollution from a petroleum refinery plant in Taiwan. *J Toxicol Environ Health A* 2001;64:637-44.
330. Alebic-Juretic A, Frkovic A, Simic D. The effect of air pollution on the outcome of pregnancies. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;75:315-6.
331. Bobak M. Outdoor air pollution, low birth weight, and prematurity. *Environ Health Perspect* 2000;108:173-6.
332. Sanjose S, Roman E, Beral V. Low birth weight and preterm delivery, Scotland, 1981-84: effect of parents' occupation. *The Lancet* 1991;338:428-31.
333. Needleman HL, Rabinowitz M, Leviton A, et al. The relationship between prenatal exposure to lead and congenital anomalies. *JAMA* 1984;251:2956-9.
334. Hourani L, Hilton S. Occupational and environmental exposure correlates of adverse live-birth outcomes among 10332 US Navy women. *J Occup Environ Med* 2000;24:1156-65.
335. Savitz DA, Koppelman LF. Occupational and environmental influences on preterm birth. *Prenat Neonat Med* 1998;3:25-28.
336. Johnston LB, Clark AJL, Savage MO. Genetic factors contributing to birth weight. *Arch Dis Child* 2002;86:F2-3.
337. Rowland AS, Baird DD, Shore DL, et al. Ethylene oxide exposure may increase the risk of spontaneous abortion, preterm birth, and post term birth. *Epidemiology* 1996;7:363-8.
338. Harjulehto T, Aro T, Rita H, et al. The accident at Chernobyl and outcome of pregnancy in Finland. *BMJ* 1989;298:995-7.
339. Goodlin RC, Keller DW, Raffin M. Orgasm during late pregnancy: possible deleterious effects. *Obstet Gynecol* 1971;38:916-20.

340. Rayburn WF, Wilson EA. Coital activity and premature delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:972-4.
341. Naeye RL. Coitus and associated amniotic fluid infections. *N Engl J Med* 1979;301:1198-200.
342. Wagner NN, Butler JC, Sanders JP. Prematurity and orgasmic coitus during pregnancy: data on a small sample. *Fertil Steril* 1976;27:911-15.
343. Klebanoff MA, Nugent RP, Rhoads GG. Coitus during pregnancy: Is it safe? *Lancet* 1984;2:914-17.
344. Mills JL, Harlap S, Harley E. Should coitus late in pregnancy be discouraged? *Lancet* 1981;2:136-8.
345. Harmanli OH, Wapner RJ, Lontz JF. Human ejaculate. Effects on the biomechanical properties of the human chorioamniotic membranes. *J Reprod Med* 1998;43:779-82.
346. Shimoya K, Hashimoto K, Shimizu T, et al. Effect of sexual intercourse on fetal fibronectin concentration in cervicovaginal secretions. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:255-6.
347. Goodin RC. Sexual activity during late pregnancy and risk of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2001;97:1025.
348. Sayle AE, Savitz DA, Thorp JM Jr, et al. Sexual activity during late pregnancy and risk of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2001;97:283-289.
349. Kavanagh J, Kelly AJ, Thomas J. Sexual intercourse for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;2:CD003093
350. Gito G. Sexual activity, cardiotocographic findings and time of delivery in physiologic pregnancy. Survey of a population controlled by ambulatory cardiotocography. *Minerva Ginecol* 1997;49:551-4.
351. Cooperstock M, Wolfe RA. Seasonality of preterm birth in the Collaborative Perinatal Project: demographic factors. *Am J Epidemiol* 1986;124:234-41.
352. Matsuda S, Kahyo H. Seasonality of preterm births in Japan. *Int J Epidemiol* 1992;21:91-100.
353. N. Mamelle, A. Méasson, F. Munoz, et al. Identification of psychosocial factors in preterm birth. *Prenat Neonat Med* 1998;3:35-38.
354. Copper RL, Goldenberg RL, Das A, et al. The preterm prediction study: maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1286-92.
355. Stein A, Campbell EA, Day A, et al. Social adversity, low birth weight, and preterm delivery. *BMJ* 1987;295:291-3.
356. Peapock JL, Bland JM, Anderson HR. Preterm delivery: effects of socioeconomic factors, psychological stress, smoking, alcohol, and caffeine. *BMJ* 1995;311:531-6.
357. Wadwha PD, Sandman CA, Porto M, et al. The association between prenatal stress and infant birth weight and gestational age at birth: a prospective investigation. *Am J Obstet Gynecol* 1991;169:858-65.
358. Orr T, Miller CA. Maternal depressive symptoms and the risk of poor pregnancy outcome. *Epidemiol Rev* 1995;17:165-71.
359. Mutale T, Creed F, Maresh M, et al. Life events and low birth weight-analysis by infants preterm and small for gestational age. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:166-72.
360. Ramsey CN, Abell TD, Baker C. The relationship between family functioning, life events, family structure, and the outcome of pregnancy. *J Family Practice* 1985;22:521-7
361. Rich-Edwards J, Krieger N, Majzoub J, et al. Maternal experiences of racism and violence as predictors of preterm birth: rationale and study design. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001;15 Suppl 2:124-35.
362. Barbosa GA. The association of life events to gestational age at delivery among low-income, urban, African American women. *J Perinatol* 2000;20:438-42.
363. Austin MP, Leader L. Maternal stress and obstetric and infant outcomes: epidemiological findings and neuroendocrine mechanisms. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000;40:331-7.
364. Cokkinides VE, Coker AL, Sanderson M, et al. Physical violence during pregnancy: maternal complications and birth outcomes. *Obstet Gynecol* 1999;93:661-6.

365. Hedegaard M, Henriksen TB, Secher NJ, et al. Do stressful life events affect duration of gestation and risk of preterm delivery? *Am J Epidemiol* 1996;7:339-45
366. Mutale T, Creed F, Maresh M, et al. Life events and low birth weight-analysis by infants preterm and small for gestational age. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:166-172.
367. Misra DP, O'Campo P, Strobino D. Testing a sociomedical model for preterm delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001;15:110-22.
368. Wadhwa PD, Culhane JF, Rauh V, et al. Stress and preterm birth: neuroendocrine, immune / inflammatory, and vascular mechanisms. *Matern Child Health J* 2001;5:119-25.
369. Holzman C, Bullen B, Fisher R, et al. Pregnancy outcomes and community health. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001;15 Suppl 2:136-58.
370. Mac Key MC, Williams CA, Tiller CM. Stress, pre-term labour and birth outcomes. *J Adv Nurs* 2000;32:666-74.
371. Da Costa D, Brender W, Larouche J. A prospective study of the impact of psychosocial and lifestyle variables on pregnancy complications. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1998;19:28-37.
372. Van Reempts PJ, Wouters a, De Cock W, et al. Stress responses to tilting and odor stimulus in preterm neonates after intrauterine conditions associated with chronic stress. *Physiol Behav* 1997;61:419-24.
373. Wadhwa PD, MD, Sandman CA, Porto M, et al. The association between prenatal stress and infant birth weight and gestational age at birth. A prospective investigation. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:858-865.
374. C.Dunkel-Schetter. Maternal stress and preterm delivery. *Prenat Neonat Med* 1998;3:39-42.
375. Stephenson T, Symonds ME. Maternal nutrition as a determinant of birth weight. *Arch Dis Child* 2002;86:F4-6.
376. Hundley V, Gurney E, Graham W, et al. Can anxiety in pregnant women be measured using the State-Trait Anxiety Inventory. *Midwifery* 1998;14:118-121.
377. Perkins MR, Bland JM, Peacock JL, et al. The effect of anxiety and depression during pregnancy on obstetric complications. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:629-34.
378. Hedegaard M, Henriksen TB, Sabroe S, et al. Psychological distress in pregnancy and preterm delivery. *BMJ* 1993;307:234-9.
379. Janes C, Casey P, Huntsdale C, et al. Memory in pregnancy. I: Subjective experiences and objective assessment of implicit, explicit and working memory in primigravid and primiparous women. *J Psychosom Obstet Gynecol* 1999;20:80-87.
380. Romero R, Oyarzun E, Mzor M, et al. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol* 1989;73:576-82.
381. Hauth JC, Andrews WW, Goldenberg RL. Infection-related risk factors predictive of spontaneous preterm labor and birth. *Prenat Neonat Med* 1998;3:86-90.
382. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, et al. For the vaginal infections and prematurity study group. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-weight infant. *N Engl J Med* 1995;333:1737-42.
383. Hay PE, Lamont RF, Taylor-Robinson D, et al. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *BMJ* 1994;308:295-8.
384. Meis P, Goldenberg R, Iams J, et al. NICHD MFMU. Vaginal infections and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:410.
385. Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, et al. The association of occult amniotic fluid infection with gestational age and neonatal outcome among women in preterm labor. *Obstet Gynecol* 1992;79:351-7.
386. Cassell GH, Hauth JC, Andrews WW, et al. Chorioamnion colonization: correlation with gestational age in women delivered following spontaneous labor versus indicated delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:425.
387. Gibbs RS, Romero MD, Hillier SL, et al. A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1515-28.

388. Saling E, Schreiber M, al-Taie T, Erich A. A simple, efficient and inexpensive program for preventing prematurity. *J Perinat Med* 2001;29:199-211.
389. Povlsen K, Thorsen P, Lind I. Relationship of *Ureaplasma urealyticum* biovars to the presence or absence of bacterial vaginosis in pregnant women and to the time of delivery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:65-7.
390. Feikin DR, Thorsen P, Zywicki S, et al. Association between colonization with group B streptococci during pregnancy and preterm delivery among Danish women. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:427-33.
391. Flynn CA, Helwig AL, Meurer LN. Bacterial vaginosis in pregnancy and the risk of prematurity: a meta-analysis. *J Fam Pract* 1999;48:885-92.
392. Ovalle A, Martinez MA, Gomez R, et al. Premature labor with intact membranes: microbiology of the amniotic fluid and lower genital tract and its relation with maternal and neonatal outcome. *Rev Med Chill* 2000;128:985-95.
393. Hitti J, Tarczy-Hornoch P, Murphy J, et al. Amniotic fluid infection, cytokines, and adverse outcome among infants at 34 weeks' gestation or less. *Obstet Gynecol* 2001;98:1080-8.
394. Furman B, Shoham-Vardi I, Bashiri A, et al. Clinical significance and outcome of preterm prelabor rupture of membranes: population-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92:209-16.
395. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000;342:1500-7.
396. Murphy DJ, Sellers S, MacKenzie IZ, et al. Case-control study of antenatal and intrapartum risk factors for cerebral palsy in very preterm singleton babies. *Lancet* 1995;346:1449-54.
397. Perlman JM, Risser R, Broyles RS. Bilateral cystic periventricular leukomalacia in the premature infant: associated risk factors. *Paediatrics* 1996;97:822-7.
398. Offenbacher S, Lieff S, Beck JD. Periodontitis-associated pregnancy complications. *Prenat Neonat Med* 1998;3:82-85.
399. Romero R, Baumann P, Gomez R, et al. The relationship between spontaneous rupture of membranes, labor and microbial invasion of the amniotic cavity and amniotic fluid concentration of postganglionic and thromboxane B2 in term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1654-64.
400. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, et al. Periodontal disease as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol* 1996;67:1103-13.
401. Jeffcoat MK, Geus NC, Reddy MS, et al. Periodontal infection and preterm birth: results of a prospective study. *J Am Dent Assoc* 2001;132:875-80.
402. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: etiology and implications for treatment. *Prenat Neonat Med* 1998;3:91-97.
403. French JL, McGregor JA. The pathobiology of premature rupture of membranes. *Semin Perinatol* 1996;20:344-68.
404. Schucker JL, Mercer BM. Midtrimester premature rupture of the membranes. *Semin Perinatol* 1996;20:389-400.
405. Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, et al. A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1515-28.
406. Lamont RF. The prevention of preterm birth with the use of antibiotics. *Eur J Pediatr* 1999;158 Suppl 1:S2-4.
407. American College of Obstetricians and Gynecologists. Assessment of risk factors for preterm birth. *Obstet Gynecol* 2001;98:709-16.
408. Garland SM, Kelly N, Ugoni AM. Is antenatal group B. streptococcal carriage a predictor of adverse obstetric outcome? *Infect Dis Obstet Gynecol* 2000;8:138-42.
409. Goldenberg R, Iams J, Mercer B, et al. and the NICHD MFMU Network. Fetal fibronectin and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:254.

410. Andrews W, Hauth J, Goldenberg R, et al. Amniotic fluid IL-6: correlation with chorioamnion colonization and gestational age in women delivered following spontaneous labor versus indicated delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:277.
411. Mozurkewich EL, Naglie G, Krahn MD, et al. Predicting preterm birth: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1589-98.
412. Giles W, Bisits A, Knox M, et al. The effect of fetal fibronectin Testing on admissions to a tertiary maternal-fetal medicine unit and cost savings. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:439-42.
413. Rinehart BK, Terrone DA, Isler CM, et al. Pregnancy outcome in women with preterm labor symptoms without cervical change. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1004-7.
414. Arinami Y, Hasegawa I, Takakuwa K, et al. Prediction of preterm delivery by combined use of simple clinical tests. *J Matern Fetal Med* 1999;8:70-3.
415. Revah A, Hannah ME, Sue-A-Quan AK. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth: an overview. *Am J Perinatol* 1998;15:613-21.
416. Volumenije JL, Guibourdenche J, Doridot V, et al. Failure of cervical fibronectin to predict premature delivery in a population of monofetal pregnancies with idiopathic preterm labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;97:35-9.
417. Hasson D, Spong CY, Ghidini A. Levels of interleukin-6 in second-trimester amniotic fluid are not predictive of adverse neonatal outcome. *J Matern Fetal Med* 2001;10:35-9.
418. Guzman Er, Mellon C, Vintzileos, et al. Longitudinal assessment of endocervical canal length between 15 and 24 weeks' gestation in women at risk for pregnancy loss or preterm birth. *Obstet Gynecol* 1998;92:31-7.
419. Cabrol D, Grange G. Role of cervical modifications in threatened premature labor. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1998;27:259-64.
420. Cook CM, Ellwood DA. The cervix as a predictor of preterm delivery in 'at-risk' women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:109-13.
421. Wadhwa PD, Porto M, Garite TJ, et al. Maternal corticotropin-releasing hormone levels in the early third trimester predict length of gestation in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1079-85.
422. Hobel CJ, Dunkel-Schetter C, Roesch SC, et al. Maternal plasma corticotropin-releasing hormone associated with stress at 20 weeks' gestation in pregnancies ending in preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:5257-63.
423. Mathews F, Smith R, Yukdin P, et al. Are cotinine assays of value in predicting adverse pregnancy outcome? *Am Clin Biochem* 1999;36: 468-76.
424. Schellenberg JC, North RA, Taylllor R, et al. Secretory component of immunoglobulin A in maternal serum and the prediction of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:535-9.
425. Aidoo M, McElroy PD, Kolczak MS, et al. Tumor necrosis factor-alpha promoter variant 2 (TNF2) is associated with preterm delivery, infant mortality, and malaria morbidity in western Kenya. *Genet Epidemiol* 2001;21:201-11.
426. Vials JM. A literature review on the antiphospholipid syndrome and the effect on child bearing. *Midwifery* 2001;17:142-9.
427. Kekki M, Kurki T, Karkkainen T, Hiilesmaa V, et al. Insulin-like growth factor-binding protein-1 in cervical secretion as a predictor of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:546-51.
428. Kozaki H, Itakura A, Okamura M, et al. Maternal serum placental leucine aminopeptidase (P-LAP)/oxytocinase and preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;73:207-13.
429. Huerta-Enochian G, Katz V, Erfurth S. The association of abnormal alpha-fetoprotein and adverse pregnancy outcome: does increased fetal surveillance affect pregnancy outcome? *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1549-53;discussion 1553-5.
430. Bryant-Greenwood GD, Millar LK, Yamamoto SY, et al. Preterm birth: the premature rupture of the fetal membrane in the absence of infection. *Prenat Neonat Med* 1998;3:60-63.

431. Vadillo-Ortega F, Hernandez A, Gonzalez-Avila G, et al. Increased matrix metalloproteinase activity and reduced tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in amniotic fluids from pregnancies complicated by premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1371-6.
432. Draper D, McGregor J, Hall J, et al. Elevated protease activities in human amnion and chorion correlated with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1506-12.
433. Qin X, Chua PK, Ohira RH, et al. An autocrine/paracrine role of human decidua relaxin.II. Stromelysin (MMP-3) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1). *Biol Reprod* 1997;56:812-20.
434. Yoon BH, Romero R, Yang SH, et al. Interleukin-6 concentrations in umbilical cord plasma are elevated in neonates with white matter lesions associated with periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;174:1433-40.
435. Romero R, Yoon BH, Mazor M, et al. A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6, and Gram stain in the detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:839-51.
436. Petersen LK, Skajaa K, Uldbjerg N. Serum relaxin as a potential marker for preterm labor. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:292-5.
437. Platek D, Chazotte C, Girz B, et al. Elevated relaxin levels may predict preterm delivery in spontaneous twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:S54.
438. Goldsmith LT, Weiss G, Palejwala S. The role of relaxin in preterm labor. *Prenat Neonat Med* 1998;3:109-112.
439. Iams JD. The cervix: an independent risk factor for preterm birth. *Prenat Neonat Med* 1998;3:106-108.
440. Leppert PC. The biochemistry and physiology of the uterine cervix during gestation and parturition. *Prenat Neonat Med* 1998;3:103-105.
441. Inglis SR, Jeremias J, Kuno K, et al. Detection of tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and fetal fibronectin in the lower genital tract during pregnancy: relation to outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:5-10.
442. Hillier SL, Witkin SS, Krohn MA, et al. The relationship of amniotic fluid cytokines and preterm delivery, amniotic fluid infection, histologic chorioamnionitis and chorioamnion infection. *Obstet Gynecol* 1993;81:941-8.
443. Heumann D, Gallay P, Barras C, et al. Control of lipopolysaccharide (LPS) binding and LPS-induced tumor necrosis factor secretion in human peripheral blood monocytes. *J Immunol* 1992;148:3505-12.
444. Yoon BH, Jun JK, Romero R, et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-123 and tumor necrosis factor- α) and neonatal brain white matter lesions and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:19-26.
445. Yoon BH, Romero R, Kim CJ, et al. High expression of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:50-6.
446. Rote NS, Vogt E, Awaloei H. Antiphospholipid antibodies and preterm birth. *Prenat Neonat Med* 1998;3:68-71.
447. Rand JH, Wu XX, Guller S, et al. Reduction of annexin-V (placental anticoagulant protein-I) on placental villi of women with antiphospholipid antibodies and recurrent spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1566-72.
448. Rand JH, Wu XX, Andree HA, et al. Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome: a possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med* 1997;337:154-60.
449. Katsuragawa H, Rote NS, Inoue T, et al. Monoclonal antiphosphatidylserine antibody reactivity against human first-trimester placental trophoblasts. *Am J Obstet Gynecol* 1995;177:1592-7.
450. Hunt JS. Immunobiology of the maternal-fetal interface. *Prenat Neonat Med* 1998;3:72-75.

451. Runic R, Lockwood CJ, Ma Y, et al. Expression of Fas ligand by human cytotrophoblasts: implications in placentation and fetal survival. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3119-22.
452. Hunt JS. Immunologically relevant cells in the uterus. *Biol Reprod* 1994;50:461-6.
453. Hunt JS, Robertson SA. Review: uterine macrophages and environmental programming for pregnancy success. *J Reprod Immunol* 1996;32:1-25.
454. Vince GS, Johnson PM. Immunobiology of human uteroplacental macrophages-friend and foe? *Placenta* 1996;17:191-9.
455. Hobel CJ, Dunkel-Schetter C, Roesch S. Maternal stress as a signal to the fetus. *Prenat Neonat Med* 1998;3:116-120.
456. McEwen BS, Stellar E. Stress and the individual: mechanism leading to disease. *Arch Int Med* 1993;153:2093-101.
457. Carr BR, Parker CR, Madden JD, et al. Maternal plasma adrenocorticotropin and cortisol relationships throughout human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:416-22.
458. Petraglia F, Sawchenko Pe, Rivier J, et al. Evidence for local stimulation of ACTH secretion by corticotropin-releasing factor in human placenta. *Nature* 1987;328:717-19.
459. Iams JD. Atherosclerosis: a model for spontaneous preterm birth. *Prenat Neonat Med* 1998;3:138-140.
460. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF. *Williams Obstetrics*. Stamford, Connecticut : Appleton & Lange, 1997.
461. Weismiller DG. Preterm labor. *Am Fam Physician* 1999;59:593-602.
462. Erkkola R, Kero PO. Impact of prematurity on perinatal mortality and morbidity. *Ann Med* 1991;23:663-669.
463. LeFevre ML, Hueston WJ. Preterm birth. *Prim Care* 1993;20:639-653.
464. Goepfert AR, Goldenberg RL. Prediction of prematurity. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1996;8:417-427.
465. Garbaciak Jr JA. Prematurity prevention: who is at risk? *Clin Perinatol* 1992;19:275-289.
466. Witter FR, Keith LG. *Prematurity: Antecedents, Treatment, and Outcome*. Boston: Little, Brown, & Co, 1993.
467. Yu VYH, Wood CE. *Prematurity*. New York: Churchill Livingstone, 1987.
468. Luke B, Mamelle N, Keith L, et al. The association between occupational factors and preterm birth: a United States nurses' study. Research Committee of the Association of Women's Health, Obstetric, and Neonatal Nurses. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:849-862.
469. Hickey CA, Cliver SP, Mulvihill FX, McNeal SF, Hoffman HJ, Goldenberg RL. Employment – related stress and preterm delivery: a contextual examination. *Public Health Rep* 1995;110:410-418.
470. Brustman LE, Raptoulis M, Langer O, Anyaegbunam A, Merkatz IR. Changes in the pattern of uterine contractility in relationship to coitus during pregnancies at low and high risk for preterm labor. *Obstet Gynecol* 1989;73:166-168.
471. Istvan J. Stress, anxiety and birth outcomes: a critical review of the evidence. *Psychol Bull* 1986;100:331-348.
472. Misra DP, Strobino DM, Stashinko EE, Nagey DA, Nanda J. Effects of physical activity on preterm birth. *Am J Epidemiol* 1998;147:628-635.
473. King RS, Kiser WR. Psychological distress and preterm delivery. Unconvincing link. *BMJ* 1993;307:934.
474. Simpson JL. Are physical activity and employment related to preterm birth and low birth weight? *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1231-1238.
475. Armstrong BG, Nolin AD, McDonald AD. Work in pregnancy and birth weight for gestational age. *Br J Ind Med* 1989;46:196-199.
476. Kurki T, Ylikorkala O. Coitus during pregnancy is not related to bacterial vaginosis or preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1130-1134.
477. Ekwo EE, Gosselink CA, Woolson R, Moawad A, Long CR. Coitus late in pregnancy: risk of preterm rupture of amniotic sac membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:22-31.

478. Neilson JP, Mutambira M. Coitus, twin pregnancy, and preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:416-418.
479. Klebanoff MA, Shiono PH, Rhoads GC. Outcomes of pregnancy in a national sample of resident physicians. *N Engl J Med* 1990;323:1040-1045.
480. Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Volume 1: The analysis of case-control studies. *IARC Sci Publ* 1980;32:5-338.
481. McMahon 23, Trichopoulos D. *Epidemiology: Principles and Practice*. Boston: Little, Brown & Co, 1996.
482. Menard MK, Newman RB, Keenan A, Ebeling M. Prognostic significance of prior preterm twin delivery on subsequent singleton pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1429-1432.
483. Toth M, Witkin SS, Ledger W, Thaler H. The role of infection in the etiology of preterm birth. *Obstet Gynecol* 1988;71: 723-726.
484. Petridou E, Mittleman MA, Trohanis D, Dessypris N, Karpathios T, Trichopoulos D. Transient exposures and the risk of childhood injury: a case-crossover study in Greece. *Epidemiology* 1998;9:622-625.
485. Redelmeier DA, Tibshirani RJ. Association between cellular-telephone calls and motor vehicle collisions. *N Engl J Med* 1997;336:453-458.
486. Mittleman MA, Maclure M, Robins JM. Control sampling strategies for case-crossover studies: an assessment of relative efficiency. *Am J Epidemiol* 1995;142:91-98.
487. Goldenberg RL, Nelson KG, Hale CD, et al. Survival of infants with low birth weight and early gestational age 1979-1981. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149:508-511.
488. Read Js, Klebanoff MA. Sexual intercourse during pregnancy and preterm delivery: effects of vaginal microorganisms. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:514-519.
489. Gervasi M, Chaiworapongsa T, Naccasha N, et al. Maternal intravascular inflammation in preterm premature rupture of membranes. *The journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2002;11:171-175.
490. Chaiworapongsa T, Espinoza J, Yoshimatsu J, et al. Activation of coagulation system in preterm labor and preterm premature rupture of membranes. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2002;11:368-373.
491. Gonzalez-Luis G, Jordan Garcia I, Rodriguez-Miguel J, et al. Neonatal morbidity and mortality in very low birth weight infants according to exposure to chorioamnionitis. *An Esp Pediatr* 2002;56:493-6.
492. White BA, Labhsetwar SA, Mian AN. *Streptococcus bovis* bacteremia and fetal death. *Obstet Gynecol* 2002;100:1126-9.
493. Ferguson SE, Smith GN, Salenicks ME, et al. Preterm premature rupture of membranes. Nutritional and socioeconomic factors. *Obstet gynecol* 2002;100:1250-6.
494. Patrick LA, Smith GN. Proinflammatory cytokines: a link between chorioamnionitis and fetal brain injury. *Obstet gynaecol Can* 2002;24:705-9.
495. Shalak LF, Laptook AR, Jafri HS, et al. Clinical chorioamnionitis, elevated cytokines, and brain injury in term infants. *Pediatrics* 2002;110:673-80.
496. Refuerzo JS, Sokol RJ, Blackwell SC, et al. Cocaine use and preterm premature rupture of membranes: improvement in neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1150-4.
497. Jazayeri A, Arnold H, Jazayeri M.K, et al. A prospective study of vaginal pH as a predictor of preterm delivery. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2002;11:30-33.
498. Genc MR, Gerber S, Nesin M, et al. Polymorphism in the interleukin-1 gene complex and spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:157-63.
499. Gire C, Faggianelli P, Nicaise C, et al. Ultrasonographic evaluation of cervical length in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:565-9.
500. Daneshmand SS, Chmait RH, Moore TR, et al. Preterm premature rupture of membranes: vascular endothelial growth factor and its association with histologic chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1131-6.

501. Ξηρουχάκη Ε. Υγιεινή και Επιδημιολογία στο χώρο του Νοσοκομείου. Αθήνα, Συμμετρία: 2000.
502. Skalkidou A, Petridou E, Papathoma E, Salvanos H, et al. Birth Size and Neonatal Levels of Major Components of the IGF System: Implications for Later Risk of Cancer. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2002;15:1479-1486.
503. Maclure M. The Case-Crossover Design: A Method for studying Transient Effects on the Risk of Acute Events. *Am J Epidemiol* 1991;133:144-53.

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ

Α/Α

1. Ημερομηνία-----έναρξη-----τέλος-----διάρκεια-----

2. Ονοματεπώνυμο-----

3. Διεύθυνση----- Τ.Κ.----- ΤΗΛ.-----

4. Εθνικότητα 0. Μητέρας 1. Πατέρα
2. Ελληνική 3. Αλβανική
4. Αραβική 5. Πολωνική 6. Άλλο

5. Εκπαίδευση (έτη) 0. Μητέρας 1. Πατέρα

6. Ηλικία 0. Μητέρας 1. Πατέρα

7. Επάγγελμα 0. Μητέρας
1. Πατέρα8. Οικογενειακή κατάσταση 1. Έγγαμος 2. Άγαμος 3. Διάσταση
4. Διαζευγμένη 5. Β' γάμος 6. Άλλο

9. Ημερομηνία εισαγωγής

10. Αιτία εισόδου 1. Ωδίνες 2. Ρήξη θυλακίου 3. Αιμορραγία
4. Προγραμματισμένα 5. Άλλο

11. Ημερομηνία τοκετού-----

12. Είδος τοκετού 1. Φ.Τ. 2. Αναρ. εμβρυολικός 3. Τ.Κ.
Αν 2 ή 3 τότε 4. Αλλοίωση παλμών 5. Προηγηθείσα 6. Αιμορραγία-αποκόλληση
7. Δυσαναλογία 8. Τοξιναιμία 9. Άλλο

13. Ηλικία κύησης (εβδομάδες) 1. Ημερολογιακά 2. Μορφολογικά 3. Echo

1.	2.	3.

14. Μητέρα 1. Ύψος 2. Βάρος 3. Βάρος εγκυμοσύνης (W.G) 4. Προωρότης στην ίδια 0. Όχι 1. Ναι

1.	2.	3.	4.

15. Α. Τόκος

Β' Ζωντανά τέκνα στην οικογένεια

Γ' Προηγούμενα πρόωρα τέκνα και ηλικία τους

16. Σας συνέβη κάποιο σοβαρό ατύχημα πρόσφατα; 0. Όχι 1. Ναι
Αν ναι : 1. είδος ημερομηνία έκβαση
2. » » »
3. » » »

17. Αρρώστησε σοβαρά κανείς στην οικογένειά σας ; 0. Όχι 1. Ναι

Αν ναι , ποιος ; 2. σύντροφος 3. παιδί 4. γονείς 5. άλλος

Αν ναι είδος ημερομηνία έκβαση

18. Συνέβη σε κάποιον στην οικογένειά σας ; 0. Όχι 1. Ναι 2. Ατύχημα 3. Θάνατος

Αν ναι σε ποιόν ; 4. σύντροφο 5. παιδί 6. γονείς 7. άλλος

Αν ναι είδος ημερομηνία έκβαση

--	--	--	--	--	--

19. 2) Αρρώστησε σοβαρά ή 3) πέθανε κάποιος φίλος σας ή συγγενής σας; 0.Όχι 1.Ναι
Αν ναι ,ποιος ; είδος ημερομηνία έκβαση

20.Είχατε απροσδόκητες επισκέψεις ή φιλοξενήσατε άλλους στο σπίτι σας ; 0.Όχι 1.Ναι
Αν ναι : 3.πόσους ; 4.πότε ; 5.πόσες μέρες ; 6.κουρασθήκατε ιδιαίτερα ;

21.Συνέβη κάποιος σοβαρός διαπληκτισμός στην οικογένεια ; 0.Όχι 1.Ναι
Αν ναι ,ποιοι ; 2.ίδια 3.σύντροφος 4.παιδιά 5.γονείς 6.άλλος
Αν ναι , πότε ;

22.Ποιες είναι οι σχέσεις σας με τον σύζυγο-σύντροφο;

1. Άριστες 2.Καλές 3.Μέτριες 4.Κακές

23.Ποιες είναι οι σχέσεις σας με την οικογένεια του συζύγου ;

1.Καλές 2.Τυπικές 3.Καμία 4.Κακές

24.Ο σύζυγος μένει μαζί σας ; 0.Όχι 1.Ναι

Αν όχι λόγω 2)ησδουλειάς 3.διάσταση 4.άλλη γυναίκα 5.άλλος λόγος

25.Έχετε δικό σας σπίτι ; 0.Όχι 1.Ναι

Αν όχι μήπως σας έκαναν έξωση ή σας το ανακοίνωσαν ;

2.Όχι 3.Ναι

Αν ναι : γιατί ; πότε ;

--	--	--

26.Μήπως απέλυσαν από τη δουλειά 2)εσάς ή 3)το σύζυγο ;

0.Όχι 1.Ναι

Αν ναι , πότε ;

2.		
3.		

27.Είχατε πρόσφατα σοβαρά οικονομικά προβλήματα ;

0.Όχι 1.Ναι

Αν ναι , τι ακριβώς ; πότε ;

28.Πήγε κάποιος από την οικογένειά σας στο 2)δικαστήριο ή 3)στη φυλακή ; 0.Όχι 1.Ναι

Αν ναι ,ποιος ; 4.ίδια 5.σύζυγος 6.γονείς 7.άλλος , πότε ; γιατί ;

29.Ανήκετε ή υποστηρίζετε κάποια ομάδα , όμιλο , σύλλογο ή παράταξη ;

0.Όχι 1.Ναι

Αν ναι , είχατε ποτέ κάποιο πρόβλημα μαζί τους ;

2.Όχι 1.Ναι

Αν ναι , πότε ;

30.Είχατε κάποιο πρόβλημα υγείας ;

0.Όχι 1.Ναι

Αν ναι , τι ακριβώς ; πότε ; έκβαση ;

31.Είχατε πρόβλημα διατροφής ;

0.Όχι 1.Ναι

Αν ναι : 1.Μετεωρισμό 2.Εμετοί 3.Διάρροιες 4.Κωλικούς 5.Γαστρικό φόρτο 6.Άλλο

Αν ναι , κάθε πότε ; διάρκεια ; έκβαση ;

--	--	--	--	--

32. Καπνίζατε στην εγκυμοσύνη ; 0.Όχι 1.Ναι
 Αν ναι , πόσα τσιγάρα την ημέρα ; Καπνίσατε κάποια μέρα πιο πολλά τσιγάρα ; 0.Όχι 1.Ναι
 Αν ναι , πότε ; πόσα ;

33. Συνηθίζετε να πίνετε οινόπνευματώδη στην εγκυμοσύνη ; 0.Όχι 1.Ναι
 Αν ναι , τι είδος ; πόσο ; πόσο διάστημα ;

- Ήπιατε κάποια φορά πολύ περισσότερο ; 0.Όχι 1.Ναι
 Αν ναι , πότε ; πόσο ; είδος ;

34. Συνηθίζετε να πίνετε 2)καφέ 3)τσάι 4)cola 5)κακάο 6)άλλο στην εγκυμοσύνη ; 0.Όχι 1.Ναι
 Αν ναι , πόσο ; (φλιτζάνια) πόσο διάστημα ;

- Αν ναι , ήπιατε κάποια μέρα πιο πολύ ; 0.Όχι 1.Ναι Αν ναι , πόσο , ποιο , πότε ;

35. Παίρνατε φάρμακα στην εγκυμοσύνη -εκτός Ca , Fe - ; 0.Όχι 1.Ναι
 Αν ναι , ποιο φάρμακο ; πόσο διάστημα ; για ποιο λόγο ;
 Πήρατε κάποια μέρα μεγαλύτερη δόση ; 0.Όχι 1.Ναι
 Αν ναι , πότε ; πόση δόση ; ποιο φάρμακο ;

36. Κάνατε χρήση ναρκωτικών ουσιών στην εγκυμοσύνη ; 0.Όχι 1.Ναι
 Αν ναι , ποια ουσία ; ποια δόση ; μέχρι πότε ;

- Πήρατε κάποια φορά μια μεγάλη δόση ; 0.Όχι 1.Ναι
 Αν ναι , πότε ; ποια ουσία ; ποια δόση ;

37. Συνηθίζατε να ξενυχτάτε στην εγκυμοσύνη ; 0.Όχι 1.Ναι
 Αν ναι , από πότε ; πόσο ; για ποιο λόγο ;

--	--	--	--

- Σας συνέβη να ξενυχτήσετε πάρα πολύ κάποιιο βράδυ ; 0.Όχι 1.Ναι
 Αν ναι , πότε ; πόσο ; γιατί ;

--	--	--	--

38. Υποφέρατε από αιπνίες στην εγκυμοσύνη ; 0.Όχι 1.Ναι
 Αν ναι , από πότε ; διάρκεια (h) ; κάθε πότε ;

--	--	--	--	--	--

--	--	--	--

- Συνέβη να έχετε πολύ μεγάλη αιπνία κάποια φορά ; 0.Όχι 1.Ναι
 Αν ναι , πότε ;

39. Συνηθίζατε να κάνετε ηλιοθεραπεία στην εγκυμοσύνη ; 0.Όχι 1.Ναι
 Αν ναι , πόση ώρα ; κάθε πότε ;

--	--	--	--

Αν ναι , πολύ περισσότερο κάποια φορά ; 0.Όχι 1.Ναι πότε ; πόσο ;

40.Εκτεθήκατε σε έντονο ψύχος πρόσφατα ; 0.Όχι 1.Ναι
Αν ναι , πότε ; πόσο ;

41.Συνηθίζατε να γυμνάζεστε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ; 0.Όχι 1.Ναι
Αν ναι , με τι ακριβώς : 1.Γυμναστική 2.Αερόμπικ 3.Κολύμπι 4.Περπάτημα 5.Ποδήλατο 6.Άλλο
πόση ώρα ; κάθε πότε ;

Γυμναστήκατε πολύ περισσότερο κάποια φορά ; 0.Όχι 1.Ναι
Αν ναι , πότε ; πόσο ;

42.Ασχολείστε με τις δουλειές του σπιτιού ; 0.Όχι 1.Ναι
Σας κούρασε κάποια από αυτές τις δουλειές ιδιαίτερα ; 0.Όχι 1.Ναι
Αν ναι , ποια ακριβώς : 1.Μαγειρέμα 2.Πλύσιμο 3.Σφουγγάρισμα 4.Ξεσκόνισμα 5.Άλλο
πότε ; πόσο διήρκεσε ; κάθε πότε ;

1.	1.				

43.Σας κουράζει κάτι ιδιαίτερα ; 0.Όχι 1.Ναι
Αν ναι , ποιο ; πότε ; κάθε πότε ;

44.Συνηθίζατε να ταξιδεύετε στην εγκυμοσύνη ; 0.Όχι 1.Ναι
Αν ναι , κουραστήκατε ιδιαίτερα από κάποιο ταξίδι ; 0.Όχι 1.Ναι
Αν ναι , πότε ; διάρκεια ; μέσο ;

--	--	--	--

45.Συνέβη κάτι που 2)σας τρόμαξε ή 3)κάποιο χαρούμενο γεγονός ; 0.Όχι 1.Ναι
Αν ναι , τι ακριβώς ; πότε ;

46.Συνηθίζατε να κάνετε σεξ κατά την εγκυμοσύνη ; 0.Όχι 1.Ναι
Αν ναι , ποια ήταν η τελευταία φορά ;

--	--

47.Συνέβη κάτι που σύμφωνα με τη γνώμη σας συνέβαλε στην προωρότητα του μωρού σας ; 0.Όχι 1.Ναι
Αν ναι , τι ακριβώς ; πότε ;

48.Συνέβη κάτι που σας έκανε να αισθάνεστε ανασφαλής στην οικογένειά σας ; 0.Όχι 1.Ναι
Αν ναι , τι ; πότε ;

49.Περιμένατε να γεννήσετε πρόωρα ; 0.Όχι 1.Ναι Αν ναι , γιατί ;

--	--

50.Συνεργασία 1) άριστη 2) καλή 3) μέτρια 4) δύσκολη 5)καμία

