



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΜΑΚΕΔΟΝΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ**

Πρόωρος τοκετός και γενετικά αίτια

Φοιτήτρια : Ιωάννα Παπάζογλου

Επιβλέπων Καθηγήτρια : Τρούβα Θεώνη

Κοζάνη, 2022

Δήλωση περί μη λογοκλοπής

Δηλώνω ότι είμαι ο συγγραφέας της παρούσας εργασίας με τίτλο « **Πρώτος τοκετός και γενετικά αίτια** », που συντάχθηκε στα πλαίσια της πτυχιακής μου εργασίας και παραδόθηκε το μήνα Οκτώβριο (10) του 2022. Η αναφερόμενη εργασία δεν αποτελεί αντιγραφή ούτε προέρχεται από ανάθεση σε τρίτους. Οι πηγές που χρησιμοποιήθηκαν αναφέρονται σαφώς στη βιβλιογραφία και στο κείμενο ενώ κάθε εξωτερική βοήθεια, αν υπήρξε, αναγνωρίζεται ρητά

Όνομα (κεφαλαία)

ΑΜ

Υπογραφή:

ΠΑΠΑΖΟΓΛΟΥ ΙΩΑΝΝΑ

974



Ημερομηνία: 10/10/2022

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω την εκτίμηση μου και τις θερμές ευχαριστίες μου στον εισηγητή μου, Καθηγήτρια Μαιευτικής και επιβλέποντα της πτυχιακής αυτής, κυρία Τρούβα Θεώνη, για την ανάθεση του θέματος αλλά και για τη συνεχή υποστήριξη και ενθάρρυνσή που μου πρόσφερε κατά τη διάρκεια της εκπόνησής της. Η ουσιαστική επιστημονική της καθοδήγηση αλλά και η εμπιστοσύνη και η υπομονή με την οποία με περιέβαλε, συνέβαλλαν στην επιτυχή ολοκλήρωση της μελέτης αυτής και για τον λόγο αυτό του είμαι βαθιά ευγνώμων. Θα ήθελα παράλληλα να ευχαριστήσω την κυρία Κεχαγιά Αναστασία καθώς ξεκίνησα μαζί της την πτυχιακή μου εκπόνηση, για την όλη στήριξη και παρότρυνση.

Περίληψη

Ο πρόωρος τοκετός αποτελεί ένα τεράστιο πρόβλημα στην Μαιευτική, καθώς ευθύνεται για σημαντικά υψηλά ποσοστά νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Η παρούσα μελέτη αποτελεί μια ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, η οποία παρέχει επιδημιολογικά στοιχεία πρόωρου τοκετού, ιδίως παρουσιάζει το πώς ο πρόωρος τοκετός ορίζεται, μετράται και ταξινομείται, ενώ παράλληλα, εξετάζει τους παράγοντες κινδύνου και συγκεκριμένα, τον ρόλο των γενετικών παραγόντων, όπως επίσης κι άλλων αιτιών που εμπλέκονται σε αυτόν. Παράλληλα, έχει ως στόχο την καλύτερη κατανόηση της πολύπλοκης γενετικής βάσης που παρουσιάζει ο πρόωρος τοκετός, ακόμη και της προδιάθεσης. Επιπρόσθετα, μέσα από την συγκεκριμένη μελέτη αναδεικνύονται διαγνωστικές προσεγγίσεις και στοχευμένες θεραπευτικές επιλογές έναντι αυτής της σοβαρήςεπιπλοκής στη Μαιευτική. Συγκεκριμένα, διάφοροι βιοχημικοί και βιοφυσικοί δείκτες προτάσσονται για τον εντοπισμό των κυήσεων εκείνων που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για αυτόματο πρόωρο τοκετό, με την ελπίδα ότι οι παρεμβάσεις θα μπορούσαν να τον αποτρέψουν. Ωστόσο, απαιτείται μια πιο συστηματική και εντατική έρευνα για την αναγνώριση των μηχανισμών που εμπλέκονται σε πρόωρο τοκετό, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές ιατρικές ανακαλύψεις, με αποτέλεσμα τη μείωση της προωρότητας, της νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας.

Abstract

Preterm birth is a huge problem in obstetrics, as it is responsible for significantly high rates of neonatal morbidity and mortality. This study is a review of the existing literature, which provides epidemiological data of preterm birth, in particular, it presents how preterm birth is defined, measured and classified while examining the risk factors, particularly, the role of genetic factors as well as other causes involved in it. At the same time, it aims to better understand the complex genetic basis of preterm birth, including predisposition. In addition, through this study, diagnostic approaches and targeted treatment options against this serious complication in obstetrics are highlighted. In particular, various biochemical and biophysical markers are being proposed to identify those pregnancies at higher risk for spontaneous preterm delivery, with the hope that interventions could prevent it. However, more systematic and intensive research is needed to identify the mechanisms involved in preterm birth, as this could lead to important medical breakthroughs, resulting in a reduction in prematurity, neonatal morbidity and mortality.

Περιεχόμενα

Εισαγωγή	1
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1°	3
ΠΡΩΩΡΟΣ ΤΟΚΕΤΟΣ	3
1.1 Ορισμός του πρόωρου τοκετού	3
1.2 Επιδημιολογικά στοιχεία.....	4
1.3 Παθοφυσιολογία του πρόωρου τοκετού	5
1.4 Είδη πρόωρου τοκετού	8
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2°	10
ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΑΙΤΙΑ	10
2.1 Ατομικό και οικογενειακό ιστορικό της εγκύου.....	10
2.2 Φυλετικές διαφορές.....	11
2.3 Φύλο και πρόωρος τοκετός	12
2.4 Relaxin-2 και πρόωρος τοκετός.....	13
2.5 Γονίδια που σχετίζονται με τη φλεγμονή.....	14
2.6 Ιντερλευκίνη-1β.....	15
2.7 SNPs σε SLC23A1 και SLC23A2	16
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3°	17
ΆΛΛΑ ΑΙΤΙΑ ΠΡΩΩΡΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ	17
3.1 Λοιμώξεις γεννητικού συστήματος	17
3.2 Προβλήματα πλακούντα.....	19
3.3 Συγγενείς ανωμαλίες μήτρας.....	22
3.4 Εμβρυϊκοί παράγοντες.....	23
3.5 Νοσήματα μητέρας.....	24
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4°	30
ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΤΑ ΠΡΩΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ	30
4.1 Τα πρόωρα νεογνά αντιμετωπίζουν κάποιους ειδικούς κινδύνους.....	30
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5°	31
ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΠΡΩΩΡΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ	31
5.1 Διάγνωση πρόωρου τοκετού.....	32
5.1.1 Σημεία και συμπτώματα πρόωρου τοκετού	32
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6°	34
ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΠΕΙΛΟΥΜΕΝΟΥ ΠΡΩΩΡΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ	34

6.1 Πρόληψη και αντιμετώπιση απειλούμενου πρόωρου τοκετού.....	35
6.1.1 Περίδεση τραχήλου.....	34
6.1.2 Χορήγηση προγεστερόνης.....	35
6.1.3 Αντιμετώπιση λοίμωξης.....	35
6.1.4 Τοκόλυση.....	36
6.1.5 Χορήγηση κορτικοστεροειδών.....	37
6.2 Παρεμβάσεις που έχουν αποδειχθεί αναποτελεσματικές για τη μείωση του κινδύνου επαναλαμβανόμενου πρόωρου τοκετού.....	39
6.3 Η προσέγγιση της μαίας.....	40
Συμπεράσματα.....	42
Κατάλογος πινάκων.....	43
Πίνακας 1.1: Κριτήρια ηλικίας κύησης.....	43
Πίνακας 1.2: Οι 10 χώρες με τα υψηλότερα ποσοστά με τα υψηλότερα ποσοστά πρόωρου τοκετού ανά 100 γεννήσεις (%).....	43
Πίνακας 1.3: Επιπλοκές πρόωρου τοκετού στη μητέρα.....	44
Πίνακας 1.4: Επιπλοκές πρόωρου τοκετού στο νεογνό.....	44
Πίνακας 1.5: Τοκολυτικοί παράγοντες, ενδεικνυόμενες δοσολογίες, παρενέργειες, προφυλάξεις και αντενδείξεις.....	45
Πίνακας 1.6: Πώς οι Αναπτυξιακοί Στόχοι της Χίλιετίας συνδέονται με την πρόληψη και τη φροντίδα των πρόωρων γεννήσεων.....	47
Βιβλιογραφία.....	44

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

- ΠΤ:** (Preterm Birth): Πρόωρος Τοκετός
- ΚΤ:** (Caesarean Section): Καισαρική Τομή
- PROM:** (Premature Rupture of Membranes): Πρόωρη Ρήξη Εμβρυϊκών Υμένων
- PPROM:** (Preterm Premature Rupture of Membranes): Πρόωμη Πρόωρη Ρήξη Εμβρυϊκών Υμένων
- IUGR:** (Intrauterine Growth Restriction) Ενδομήτρια Καθυστέρηση Ανάπτυξης
- LBW:** (Low Birth Weight) Χαμηλό Βάρος Γέννησης
- SGA:** (Small for Gestational Age) Μικρό για την Ηλικία Κύησης
- Π.Ο.Υ:** Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
- CRL:** (Crown Rump Length) Κεφαλουριαίο μήκος εμβρύου
- ΔΜΣ:** Δείκτης Μάζας Σώματος
- ΣΔΚ:** Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης
- NAS:** (Neonatal Abstinence Syndrome) Κίνδυνο Συνδρόμου Αποχής του Νεογνού
- FAS:** (Fetal alcohol syndrome) Σύνδρομο Εμβρυϊκού Αλκοόλ
- ΣΑΔ:** Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας
- ΠΕΑ:** Περί-ενδοκοιλιακής εγκεφαλικής αιμορραγίας
- ΜΕΘ:** Μονάδα εντατικής θεραπείας

Πρόλογος

Αδιαμφισβήτητα, ο πρόωρος τοκετός αποτελεί μία από τις σημαντικότερες επιπλοκές στην Μαιευτική, καθώς συνδέεται με μεγάλα ποσοστά νεογνικών αναπηριών και θνησιμότητας. Ειδικότερα, ο πρόωρος τοκετός συσχετίζεται με σύγχρονα ιατρο-κοινωνικά προβλήματα, τόσο στις ανεπτυγμένες, όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες. Συμπληρωματικά, η αιτιολογία του πρόωρου τοκετού είναι πολυπαραγοντική και περιέχει μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ εμβρυϊκών, μητρικών, πλακουντιακών, τραχηλικών κι άλλων παραγόντων. Παρόλο που τα τελευταία έτη έχει πραγματοποιηθεί αλματώδης εξέλιξη στον τομέα της Μαιευτικής και της Νεογνολογίας, ο πρόωρος τοκετός, ως νοσολογική οντότητα, συνεχίζει να απασχολεί ιδιαίτερα την επιστήμη της Ιατρικής. Τα τελευταία έτη, η συχνότητα εμφάνισης του υποδηλώνει μια αυξανόμενη τάση, αποτελώντας, μέχρι και σήμερα, την κύρια αιτία τόσο απωλειών ζωής, όσο και αναπηριών στα βρέφη και στα παιδιά.

Επιπλέον, η πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού φαίνεται να έχει απασχολήσει ιδιαίτερα στο πρόσφατο παρελθόν πλήθος ερευνητών και επιστημόνων ανά τον κόσμο, με κύριο στόχο την ασφαλή πρόγνωση της προωρότητας και με τελικό στόχο, την μείωση της εμφάνισης των περιστατικών πρόωρου τοκετού. Στην παρούσα μελέτη επιχειρήθηκε να διερευνηθούν και να εξακριβωθούν από τα ήδη υπάρχοντα στοιχεία, τα αίτια και ειδικότερα οι γενετικοί παράγοντες που συμμετέχουν είτε ως προδιαθεσικοί, είτε ως αιτιοπαθογενετικοί στην εμφάνιση του πρόωρου τοκετού. Πέρα από αυτό, η έρευνα επικεντρώνεται στον ορισμό του πρόωρου τοκετού και στις επικείμενες συνέπειες που μπορεί να έχει τόσο στην μητέρα όσο και στο νεογνό. Επιπλέον, είναι σημαντικό να αναφερθούμε στις κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις ανά τον κόσμο που φέρει η σοβαρή αυτή επιπλοκή, καθώς η παραμονή σε Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών έχει τεράστιο κόστος, ενώ ταυτόχρονα η προωρότητα συνδέεται με υψηλά έξοδα υγειονομικής περίθαλψης των πρώην πρόωρων νεογνών, λόγω των εμμενόντων χρόνιων προβλημάτων που καταλείπονται. Η κατάσταση αυτή έχει ως αποτέλεσμα να

επιρεάζει κάθε οικογένεια έτσι ώστε να πρέπει να αλλάξει τον τρόπο με τον οποίο λειτουργεί μέσα στην κοινωνία αλλά και τους στόχους που θα μπορούσε να εκπληρώσει.

Στόχος λοιπόν, της συγκεκριμένης μελέτης είναι να παραθέσει στοιχεία για την αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού και των επιλοκών του επιτυγχάνοντας, όσο το δυνατόν γίνεται παράταση της κύησης, ώστε αυτό να συμβάλλει στην αύξηση των πιθανοτήτων επιβίωσης, αλλά και της ποιότητας της υγείας τόσο για την μητέρα, όσο και για το νεογνό.

Εισαγωγή

Η εγκυμοσύνη αποτελεί μία από τις ομορφότερες περιόδους της ζωής μιας γυναίκας και αποτελεί ένα φυσιολογικό γεγονός για την πλειοψηφία αυτών. Ωστόσο, την φυσιολογία αυτή μπορεί να επηρεάσουν πολλές παθολογικές καταστάσεις, επιφέροντας μεγάλους κινδύνους και επιπλοκές τόσο για την έγκυο όσο και για το έμβρυο ή το νεογνό της. Μία τέτοια κατάσταση αποτελεί και ο πρόωρος τοκετός, ο οποίος ευθύνεται για πολλές σοβαρές νοσολογικές καταστάσεις και αναπηρίες των επιζών πρόωρων νεογνών, που εκδηλώνονται στη βρεφική, νηπιακή και παιδική ηλικία (Σφακιωτάκη, & Σηφάκης, 2012; Βραχνής, 2014).

Είναι γεγονός ότι προηγμένες πρακτικές προγεννητικής και νεογνικής θεραπείας κατά τη νέα εποχή της ιατρικής επέτρεψαν την επιβίωση των πολύ πρόωρων νεογνών (κύηση <32 εβδομάδων). Παράλληλα, υποστηρίζεται ότι γενετικοί παράγοντες ενδέχεται να διαδραματίζουν έναν πολύ σπουδαίο ρόλο στην προδιάθεση αυτών των νεογνών για κοινές πνευμονικές (βρογχοπνευμονική δυσπλασία) και ενδοεγκεφαλικές (ενδοκοιλιακή αιμορραγία, εγκεφαλική παράλυση) παθήσεις. Συγκεκριμένα, τα γονίδια του εμβρύου φαίνεται να επηρεάζουν σημαντικά την αύξηση των πιθανοτήτων για ΠΤ, ενώ παράλληλα αποδεικνύεται ότι κάποια συγκεκριμένα γονίδια που σχετίζονται με ασθένειες σε πρόωρα νεογνά μπορεί επίσης να έχουν μεγάλη επιρροή στην έναρξη ενός πρόωρου τοκετού. Είναι απαραίτητο να κατανοήσουμε και να εφαρμόσουμε τη γνώση των γενετικών αλληλεπιδράσεων στη φυσιολογική και μη φυσιολογική περιγεννητική-νεογνική ανάπτυξη. Βέβαια, αυτό απαιτεί μεγάλες, καλά δομημένες πληθυσμιακές ομάδες, μελέτες που θα συμπεριλαμβάνουν ολόκληρο το γονιδίωμα, αλλά και διεθνείς διεπιστημονικές συνεργασίες (Hallman, 2012). Επιπλέον, παρατηρείται ότι υπάρχει μια ενίσχυση της άποψης ότι ο πρόωρος τοκετός έχει τουλάχιστον εν μέρει, γενετική προδιάθεση και υπόστρωμα. Καθώς, υπάρχει μια τάση επαναληψιμότητας του πρόωρου τοκετού σε γυναίκες καθώς και μια αυξημένη συχνότητα σε οικογένειες και φυλές υποδεικνύοντας με αυτόν τον τρόπο την άμεση σύνδεση του με γενετικούς παράγοντες. Παράλληλα, τα επιδημιολογικά στοιχεία επαληθεύουν την διασταύρωση περιβαλλοντικών παραγόντων στην παθογένειά του, αυτούσια

ή ως αλληλεπίδραση γονιδίων και περιβάλλοντος. Επιπρόσθετα, υπάρχουν βάσιμες πιθανότητες τα ανοσοτροποποιητικά μόρια και οι υποδοχείς τους αλλά και οι πολυμορφισμοί διαφόρων γονιδίων ή/και απλών νουκλεοτιδίων (single nucleotide polymorphisms, SNPs) να καταλήγουν ως προς αυτή την κατεύθυνση.

Παράλληλα, είναι απαραίτητο να επισημανθεί ότι μέσω της χρήσης προηγμένων μεθόδων Μοριακής Βιολογίας, υπάρχει σημαντική πρόοδος στη μελέτη του ανθρώπινου γονιδιώματος (γενομική) και των πρωτεϊνικών παραγώγων του (πρωτεομική), επιτρέποντας σήμερα την ταυτοποίηση γονιδίων και πρωτεϊνών που επιδρούν στην παθοφυσιολογία του πρόωρου τοκετού (Σφακιωτάκη & Σηφάκης, 2012).

Τέλος, θα αποτελούσε σημαντική παράλειψη να μην τονίσουμε τις έντονες ανισότητες, διακρίσεις και φτώχεια που υπάρχουν την σημερινή εποχή, με αποτέλεσμα να επηρεάζονται τα ποσοστά επιβίωσης σε όλο τον κόσμο. Σε χώρες χαμηλού εισοδήματος, το 50% των νεογνών που γεννιούνται στις 32 εβδομάδες ή <32 εβδομάδες κύησης πεθαίνουν λόγω έλλειψης βασικής ιατρικής παροχής για πρόληψη των λοιμώξεων, των αναπνευστικών διαταραχών αλλά και φροντίδας όπως η ζεστασιά και η υποστήριξη του θηλασμού. Αντίθετα, στις χώρες υψηλού εισοδήματος, σχεδόν όλα αυτά τα νεογνά επιβιώνουν. Τα ¾ των θανάτων παιδιών που οφείλονται σε πρόωρο τοκετό, θα μπορούσαν να προληφθούν με την υποστήριξη βασικών μέτρων πρόληψης και προφύλαξης και τις τρέχουσες οικονομικά αποδοτικές παρεμβάσεις. Συγκεκριμένα, η μη βέλτιστη χρήση της τεχνολογίας σε χώρες μεσαίου εισοδήματος μπορεί να προκαλέσει αυξημένο βάρος αναπηρίας μεταξύ των πρόωρων βρεφών που επιβιώνουν κατά τη νεογνική περίοδο (WHO, 2018).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

ΠΡΩΩΡΟΣ ΤΟΚΕΤΟΣ

1.1 Ορισμός του πρόωρου τοκετού

Ο ΠΤ ορίζεται ως ο τοκετός που διενεργείται πριν από την 37^η εβδομάδα της κύησης και αποτελεί τον σημαντικότερο καθοριστικό παράγοντα των δυσμενών νεογνικών εκβάσεων, όσον αφορά την επιβίωση και την ποιότητα ζωής. Σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ, υπάρχουν υποκατηγορίες πρόωρου τοκετού, με βάση την ηλικία κύησης (Πίνακας 1.1). Σε παγκόσμιο επίπεδο, είναι η κύρια αιτία περιγεννητικής και νεογνικής θνησιμότητας και νοσηρότητας αγγίζοντας τα ποσοστά των 70% και 75% αντιστοίχως (Σφακιωτάκη, & Σηφάκης, 2012). Ο ΠΤ ανέκαθεν αποτελούσε ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα στην Μαιευτική και μπορεί να συμβεί για διάφορους λόγους. Οι περισσότεροι τοκετοί συμβαίνουν είτε αυτόματα είτε λόγω πρόωρης ρήξης των υμένων. Ορισμένοι όμως, οφείλονται σε πρόωρη πρόκληση τοκετού ή σε καισαρική τομή, είτε για ιατρικούς είτε για μη ιατρικούς λόγους (WHO, 2018; Vogel, et al., 2018). Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως ο ΠΤ συσχετίζεται με διάφορες δυσμενείς επιπτώσεις από την αρχή της ζωής μέχρι την ενηλικίωση, ενώ παράλληλα σημειώνεται ότι ο αυτόματος πρόωρος τοκετός σε νεογνά χωρίς συγγενείς ανωμαλίες περιγράφεται ως η αποκορύφωση μιας σειράς φυσιολογικών και ανατομικών αλλαγών τόσο στη μητέρα όσο και στο έμβρυο (York, etL., 2014).

Ο χαρακτηρισμός «επαπειλούμενος» ΠΤ, αποδίδεται στην κατάσταση εκείνη όπου υπάρχουν συσπάσεις της μήτρας, αυξανόμενης έντασης και διάρκειας ≥ 4 σε 20 λ. (ή ≥ 6 σε 60 λ.). Οι συσπάσεις αυτές προκαλούν προοδευτική εξάλειψη και διαστολή του τραχήλου (διαστολή > 2 εκ., εξάλειψη >80%, μήκος <1 εκ.) μεταξύ της 23^{ης} -37^{ης} εβδομάδας κύησης, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχει και ρήξη εμβρυϊκών υμένων (Σφακιωτάκη, & Σηφάκης, 2012; Βραχνης, 2014). Η αναγνώριση του πρόωρου τοκετού έγκειται στον ακριβή καθορισμό της ηλικίας κύησης (11^η - 13^η εβδομάδα κύησης) με κατάλληλη μέτρηση του CRL. Αυτό συμβάλλει στον διαχωρισμό ενός πρόωρου νεογνού από ένα τελειόμηνο νεογνό χαμηλού βάρους. Επίσης, θα πρέπει να αναφερθεί ότι η ηλικία κύησης παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην επιβίωση του πρόωρου νεογνού καθώς αυτή

αυξάνεται προοδευτικά από 15-30% την 24^η εβδομάδα κύησης σε >95% μετά την 32^η εβδομάδα κύησης (Βραχνής, 2014).

1.2 Επιδημιολογικά στοιχεία

Η αύξηση της συχνότητας του ΠΤ που παρατηρείται τα τελευταία χρόνια ανέρχεται στο 9-12% του αριθμού των κυήσεων παγκοσμίως (Steer, 2005; Βραχνής, 2014) (αναφέρεται αύξηση περίπου 30% κατά τη διάρκεια των 25 τελευταίων χρόνων) και οφείλεται κυρίως σε αύξηση των γεννήσεων πρόωρων νεογνών μεταξύ της 34^{ης} – 36^{ης+6} εβδομάδα κύησης, και κυρίως λόγω κλιμάκωσης των πολύδυμων κυήσεων (Σφακιωτάκη, & Σηφάκης, 2012; Βραχνής, 2014). Υπολογίζεται ότι περίπου 15 εκατομμύρια νεογνά γεννιούνται πρόωρα κάθε χρόνο, ένας αριθμός που συνεχώς αυξάνεται (περισσότερα από 1 στα 10 νεογνά). Ταυτόχρονα, οι επιπλοκές του ΠΤ αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου μεταξύ των παιδιών ηλικίας <5 ετών (WHO, 2018). Σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ., σε 184 χώρες, το ποσοστό των πρόωρων τοκετών κυμαίνεται από 5-18% (πίνακας 1.2). Παράλληλα, περισσότερο από το 60% των πρόωρων τοκετών συμβαίνουν στην Αφρική και τη Νότια Ασία, αποτελώντας ένα παγκόσμιο πρόβλημα και κυρίως στις χώρες με χαμηλότερα εισοδήματα, όπου ένα ποσοστό περίπου 12% των νεογνών γεννιούνται πρόωρα σε σχέση με το 9% όπου γεννιούνται στις χώρες με υψηλότερα εισοδήματα.

Αξίζει να τονιστεί ότι η συχνότητα των νεογνών με LBW, ανέρχεται περίπου σε 7%. Πιο συγκεκριμένα, το 50%, 35% και 15% των πρόωρων τοκετών πραγματοποιείται σε εβδομάδες κύησης 35-37, 32-35 και <32, αντίστοιχα. Αν και η αναγνώριση των κυήσεων υψηλού κινδύνου για πρόωρο τοκετό θα μπορούσε να συνεισφέρει στη μείωση της συχνότητας του, παρόλα αυτά στο 50% των γυναικών που γεννούν πρόωρα δεν συνυπάρχει κανένας γνωστός παράγοντας κινδύνου (Σφακιωτάκη, & Σηφάκης, 2012). Ωστόσο, φαίνεται ότι η συχνότητα του ΠΤ είναι αρκετά αυξημένη στη δίδυμο (50%) και τρίδυμο κύηση (90%), σε σχέση με τη μονήρη κύηση (9-10%). Αξίζει επίσης να τονιστεί ότι ένα ποσοστό 40-50% των πρόωρων τοκετών διακρίνεται από αυτόματη έναρξη συσπάσεων της μήτρας, ένα 25-40% όπου προϋπάρχει ρήξη εμβρυϊκών υμένων, και ένα 20-25% που περιγράφεται ως «ιατρογενής». Πιο αναλυτικά, ΠΤ λόγω

μειωτικών ενδείξεων όπως προεκλαμψία, αποκόλληση πλακούντα, εμβρυϊκή δυσχέρεια κ.ά. (Βραχνή, 2014).

Επιπλέον, οι τρέχουσες εκτιμήσεις δείχνουν ότι το ποσοστό της διακύμανσης, το οποίο αποδίδεται σε εμβρυϊκούς γενετικούς παράγοντες κυμαίνεται από 11-35%. Ενώ ταυτόχρονα, το εύρος για τη μητρική γενετική συνεισφορά είναι περίπου 13-20% (York, Haves, Neale, & Strauss, 2014).

1.3 Παθοφυσιολογία του πρόωρου τοκετού

Σύμφωνα με τον Βραχνή (2014), οι ακριβείς αιτιοπαθογενετικοί μηχανισμοί είναι άγνωστοι, και πιθανότατα ο ΠΤ συνδέεται με ποικίλους βαθμούς αλληλεπίδρασης παραγόντων, όπως είναι η λοίμωξη του κατώτερου γεννητικού σωλήνα και η φλεγμονή, τα μηχανικά αίτια από την μήτρα και τον τράχηλο, τα ανοσολογικά ή γενετικά αίτια, καθώς επίσης και τα νοσήματα που οφείλονται από την μητέρα, το στρες αλλά και τον πλακούντα ή το έμβρυο (δυσπραγία).

Ο ΠΤ δεν αποτελεί απλά έναν σημαντικό παράγοντα που συμβάλλει στη νεογνική νοσηρότητα και θνησιμότητα παγκοσμίως, αλλά ευθύνεται επίσης και για την αύξηση του αριθμού των μη μεταδοτικών ασθενειών από γενιά σε γενιά. Γίνεται αντιληπτό λοιπόν ότι ο πρόωρος τοκετός αποτελεί ένα τεράστιο πρόβλημα δημόσιας υγείας, το οποίο θέτει ως υψηλή προτεραιότητα την μείωση του ποσοστού των πρόωρων τοκετών, προκειμένου να υλοποιηθούν οι σχετικοί με την υγεία αναπτυξιακοί στόχοι της χιλιετίας που έθεσε ο Π.Ο.Υ το 2000 (Nour, 2012).

Οι στόχοι αυτοί θα μπορούσαν να εκπληρωθούν εάν υπήρχε μεγαλύτερη κατανόηση όσον αφορά τη φύση της πολυπαραγοντικής παθογένειας του ΠΤ. Σύμφωνα με όσα έχουν αναφερθεί φαίνεται ότι δεν υπάρχει ακόμα κάποια αποδεκτή θεωρία σχετικά με την παθοφυσιολογία του πρόωρου τοκετού. Ωστόσο, ένα πλήθος σπουδαίων ερευνητικών προσπαθειών στοχεύει στην ανακάλυψη δεικτών και μεσολαβητών που αποτελούν την αιτία εμφάνισης του πρόωρου τοκετού. Κάποιες μελέτες υποδεικνύουν την ύπαρξη ενός γονιδιακού υπόβαθρου, ενώ κάποιοι περιβαλλοντικοί παράγοντες φαίνεται εξίσου να παίζουν σημαντικό ρόλο. Σύμφωνα με τους Green & Arck, 2020, οι

δυσλειτουργίες των μητρικών ανοσολογικών προσαρμογών συνδέονται με την εμφάνιση ΠΤ και γι' αυτό τον λόγο οι ίδιοι εξετάζουν τις τρέχουσες γνώσεις αναφορικά με την αμφίδρομη επικοινωνία μεταξύ συστημάτων εμβρύου και μητέρας καθώς και τον ιδιαίτερο ρόλο της στην ανοσοπαθογένεια του ΠΤ. Σημαντικότερα, φαίνεται ότι οι δυσλειτουργίες των μητρικών ανοσολογικών προσαρμογών είναι υπεύθυνοι για μια σειρά από παθολογικές καταστάσεις της κύησης, συμπεριλαμβανομένης του ΠΤ. Ένα πλήθος μελετών που έχουν διενεργηθεί σε πειραματόζωα καθώς και από μελέτες στον άνθρωπο, υποστηρίζουν ότι ο ΠΤ προκύπτει από την κατάρρευση της ανοσολογικής ανοχής εμβρύου-μητέρας, μαζί με εκτενής, φλεγμονή των εμβρυϊκών μεμβρανών, η οποία συνδέεται με τον ΠΤ και ΠΡΕΥ. Συνοψίζοντας η ανασκόπησή παρουσιάζει τους μηχανισμούς της κυτταρικής γήρανσης των εμβρυϊκών μεμβρανών, τη μετάβαση και την ανάπτυξη φλεγμονής που συμβάλλει σε ΠΤ. Επιπρόσθετα, άλλες έρευνες έρχονται να υποστηρίξουν και να δώσουν συνέχεια σε αυτές τις πτυχές, καθώς συζητούν το θέμα της χρόνιας φλεγμονής στο πλαίσιο του ΠΤ και τις επακόλουθες δυσμενείς εκβάσεις για το νεογνό. Αναλυτικότερα, αναφέρουν ότι το 50% των ΠΤ, πυροδοτείται από μια φλεγμονώδη διεργασία στην εμβρυομητρική επιφάνεια με αποτέλεσμα την ρήξη μεμβρανών ή την έναρξη πρόωρου τοκετού με ή χωρίς την παρουσία χοριοαμνιονίτιδας (πρώτο φλεγμονώδες χτύπημα). Στην συνέχεια, είναι ευρέως γνωστό ότι το πρόωρο νεογνό διαθέτει μια ιδιαίτερα ευάλωτη επιφάνεια σώματος και ένα ανώριμο σύστημα οργάνων. Μεταγεννητικά, αντιμετωπίζουν μια μεταβαλλόμενη έκθεση σε αντιγόνα που περιλαμβάνουν συγκεκριμένα νοσοκομειακά μικρόβια, ορισμένες τεχνητές συσκευές, φάρμακα, καθώς επίσης και υποξία ή υπεροξία (δεύτερο φλεγμονώδες χτύπημα). Αυτό έχει καθοριστική σημασία για τα εξαιρετικά πρόωρα νεογνά, τα οποία είναι < 28η εβδομάδα, για τον λόγο ότι δεν έχουν βιώσει ακόμα συγκεκριμένες απαιτούμενες διαδικασίες προσαρμογής "τρίτου τριμήνου", με αποτέλεσμα να επιτρέπεται η εγκατάσταση του μικροβιώματος. Κατά συνέπεια, τα πρόωρα νεογνά προδιαθέτουν σε σηψαιμία και σε διάφορες άλλες επιβλαβείς καταστάσεις, οι οποίες μπορούν να συμβάλουν στην εμφάνιση ή διαίωση μιας χρόνιας φλεγμονής, η οποία θεωρείται κρίσιμος μεσολαβητής της θνησιμότητας και νοσηρότητας στα πρόωρα νεογνά (Humberg, et al., 2020).

Επιπλέον, πολλά στοιχεία δείχνουν ότι οι γαλακτίνες, οι οποίες αποτελούν μια εξελικτικά συντηρημένη οικογένεια πρωτεϊνών που δεσμεύουν γλυκάνες, μπορούν να εκτελέσουν βασικούς ρόλους κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβάνοντας την εμφύτευση της βλαστοκύστης, την ανοσολογική ανοχή μεταξύ μητέρας-εμβρύου, την ανάπτυξη του πλακούντα και κατ' επέκταση την ανάπτυξη των μητρικών αγγείων, δημιουργώντας έτσι ένα καλύτερο και πιο υγιές περιβάλλον για το έμβρυο που μεγαλώνει και αναπτύσσεται. Όπως φαίνεται, ο ρόλος των γαλακτινών είναι απαραίτητος στη διαμόρφωση των κυτταρικών κυκλωμάτων και συνεπώς σε μια υγιή εγκυμοσύνη. Παράλληλα, εξίσου σημαντική είναι η κατανόηση των γαλακτινών στον ΠΤ και πώς τα κυκλώματα γαλακτίνης-γλυκάνης συμβάλλουν σε βασικές ανοσολογικές οδούς που διατηρούν τη μητρική ανοχή, όπως επίσης και στην πρόληψη των μικροβιακών λοιμώξεων. Μια βαθύτερη κατανόηση των γλυκοανοσολογικών οδών είναι υψίστης σημασίας καθώς θα μπορούσε να συμβάλει στην θεραπεία του πρόωρου τοκετού (Blois, et al., 2020; Diemert, & Arck, 2020).

Μια άλλη έρευνα υποστηρίζει ότι είναι πιθανό ορισμένες περιπτώσεις ΠΤ να οφείλονται σε αιματογενή εξάπλωση οργανισμών στον πλακούντα και τη μήτρα. Τα περισσότερα στοιχεία πάντως δείχνουν ότι σημαντικός είναι ο ρόλος του μικροβιώματος στον ΠΤ, ο οποίος μπορεί να συσχετιστεί με την κολπική μικροχλωρίδα. Στην μελέτη γίνεται συζήτηση για την πολυπλοκότητα που διακρίνεται μεταξύ του κολπικού μικροβιώματος κατά την διάρκεια της κύησης και την σύνδεση του με τον ΠΤ. Παράλληλα, η σημαντική πρόοδος η οποία παρατηρείται στην μελέτη της βακτηριολογίας έχει συμβάλει σε μια καλύτερη κατανόηση του ανθρώπινου μικροβιώματος και έχει οδηγήσει σε μια καλύτερη κατανόηση του κολπικού μικροβιόκοσμου τόσο στην υγεία όσο και στην ασθένεια. (Bayar, et al., 2020).

Παράλληλα, γίνεται φανερό ότι η εμβρυϊκή θεραπεία μπορεί να συμβάλει στην βελτίωση της περιγεννητικής επιβίωσης ή ακόμη και να βοηθήσει στην αποτροπή σοβαρών μακροχρόνιων αναπηριών. Η εμβρυϊκή ιατρική λειτουργεί με τέτοιο τρόπο ώστε να ανοίγει ένα νέο πεδίο, το οποίο θα αντιμετωπίζει το έμβρυο ως έναν ασθενή. Κατά συνέπεια, οι Valenzuela, et al., 2020 εξετάζουν το ζήτημα των εμβρυϊκών θεραπειών και την επίδρασή τους στον πρόωρο τοκετό. Συνοψίζοντας με αυτόν τον τρόπο τις καταστάσεις που μπορεί να επωφεληθούν από την εμβρυϊκή θεραπεία και εξετάζοντας τις τρέχουσες

θεραπείες που προσφέρονται υπό το πρίσμα του κινδύνου ρήξης μεμβράνης και ΠΤ. Οι εμβρυϊκές παρεμβάσεις εντός της μήτρας μπορούν να διακριθούν σε ελάχιστα επεμβατικές επεμβάσεις υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση, σε εμβρυοσκοπικές επεμβάσεις και σε επεμβάσεις ανοικτής υστεροτομίας, οι οποίες φέρουν εγγενή κίνδυνο ρήξης ΡΕΥ και ΠΤ.

Συμπερασματικά, ο ΠΤ μπορεί να έχει σημαντικές συνέπειες τόσο για την μητέρα, όσο και για το παιδί και την κοινωνία. Συγκεκριμένα, τα νεογνά που καταφέρνουν να επιβιώσουν από τον πρόωρο τοκετό έρχονται αντιμέτωπα με σοβαρές αναπηρίες, όπως η εγκεφαλική παράλυση, η πνευμονοπάθεια, η τύφλωση και κώφωση. Επομένως, δεν υπάρχει αμφιβολία ότι είναι αναγκαίες οι συνεχείς ερευνητικές προσπάθειες που αφορούν αυτές τις όχι μόνο επίμονες αλλά και αυξανόμενες ανισότητες. Η προσπάθεια διερεύνησης αυτών των βασικών χαρακτηριστικών της παθογένειας, καθώς επίσης και των κλινικών συνεπειών της πρόωρης γέννησης, επιδιώκεται για μια βαθύτερη γνώση του ΠΤ προκειμένου να μειωθεί το ποσοστό του σε παγκόσμιο επίπεδο (Diemert, & Arck, 2020).

1.4 Είδη πρόωρου τοκετού

Αυτόματος πρόωρος τοκετός

Οι κυριότεροι παράγοντες που σηματοδοτούν την έναρξη του αυτόματου πρόωρου τοκετού είναι η παρουσία της εμβρυϊκής φιμπρονεκτίνης στις κολποτραχηλικές εκκρίσεις, η οποία παράγεται από εμβρυϊκούς και πλακουντιακούς ιστούς, συμβάλλοντας στην προσκόλληση των εμβρυϊκών υμένων στο ενδομήτριο. Συγκεκριμένα, όταν αυτή ανευρίσκεται σε τιμές $>50\text{ng/ml}$ μετά την 20^η – 22^η εβδομάδα, προκαλεί την διακοπή της συνέχειας φθαρτού-χορίου και συνδέεται με επαπειλούμενο αυτόματο πρόωρο τοκετό αλλά και ρήξη των εμβρυϊκών υμένων. Επιπλέον, ένας άλλος παράγοντας που μπορεί να οδηγήσει στην αυτόματη έναρξη ενός τοκετού είναι το μικρό μήκος του τραχήλου ($<25\text{mm}$), το οποίο στην 20^η – 23^η εβδομάδα συνδέεται με ελάχιστη ή μέγιστη πιθανότητα πρόωρου τοκετού. Γι' αυτό τον λόγο η μέτρηση του μήκους του τραχήλου σε γυναίκες με συμπτώματα, συντελεί στην αναγνώριση κυήσεων υψηλού κινδύνου για ΠΤ, καθώς επίσης και στην άμεση αντιμετώπισή τους.

Τέλος, ένας ακόμη παράγοντας αποτελεί το ιστορικό ενός προηγούμενου ΠΤ (Σαλαμαλέκης, 2002; Βραχλής, 2014).

Πρόωρος τοκετός μετά από πρόωρη ρήξη εμβρυϊκών υμένων

Η PROM, αναφέρεται στην ρήξη των αμνιακών μεμβρανών με έκκριση του αμνιακού υγρού (>1h), πριν την έναρξη του τοκετού ή στην έναρξη των κανονικών μητρικών συσπάσεων, ασχέτως της ηλικίας κύησης. Συγκεκριμένα, διαιρείται σε όψιμη πρόωρη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων, δηλαδή > 37 εβδομάδες κύησης PPRM, δηλαδή < 37 εβδομάδες κύησης, η οποία και ευθύνεται για το 1/3 όλων των πρόωρων τοκετών, με εμφάνιση περίπου στο 3-4% των κύσεων (Ιατράκης, 2016; Καράμπελας, 2017).

Προκλητός πρόωρος τοκετός

Ο προκλητός πρόωρος τοκετός εμφανίζεται κυρίως σε κύσεις που εμπλέκονται με διάφορες παθολογικές καταστάσεις ή μαιευτικές επιπλοκές. Πιο συγκεκριμένα, εκδηλώνεται με αυτή της μαιευτικής νόσου της εγκυμοσύνης, του ΣΔΚ, της IUGR, την ενδομήτρια υποξία του εμβρύου, τον προδρομικό πλακούντα, την πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα και τον ενδομήτριο θάνατο (Σαλαμαλέκης, 2002).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΑΙΤΙΑ

2.1 Ατομικό και οικογενειακό ιστορικό της εγκύου

Η αλληλεπίδραση γενετικών, επιγενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων έχει ως αποτέλεσμα, γυναίκες με ιστορικό ΠΤ να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο επανεμφάνισης ΠΤ στην επόμενη εγκυμοσύνη τους (Plunkett, & Muglia, 2008). Συγκεκριμένα, παρατηρείται ότι αρκετοί μητρικοί παράγοντες συνδέονται με μεγάλο κίνδυνο ΠΤ, όπως η ηλικία της μητέρας, το σύντομο χρονικό διάστημα μεταξύ των κήσεων καθώς και ο ΔΜΣ της μητέρας (Ehrenberg, et al., 2009; Muglia, & Katz, 2010). Αναλυτικότερα, η πιθανότητα επανεμφάνισης ενός πρόωρου τοκετού κυμαίνεται στο 15-18% εάν έχει ήδη προηγηθεί, αλλά μπορεί να φτάσει και στο 35-40% εάν έχουν προηγηθεί περισσότεροι πρόωροι τοκετοί στο παρελθόν. Αξίζει, επιπλέον ν' αναφερθούμε στην τάση επανεμφάνισης του πρόωρου τοκετού στις ίδιες περίπου εβδομάδες κύησης (Wang, et al., 2001). Ειδικότερα, αυτό σημαίνει ότι κάποιες γυναίκες μπορεί να έχουν κάποια σχετική γενετική προδιάθεση. Επιπρόσθετα, παρατηρείται μεγάλη συχνότητα εμφάνισης πρόωρου τοκετού σε γυναίκες που και οι ίδιες είχαν γεννηθεί πρόωρα και ειδικότερα, ο σχετικός κίνδυνος κλιμακώνεται όσο μικρότερη είναι η εβδομάδα κύησης κατά την οποία διενεργήθηκε ο τοκετός τους. Την ίδια στιγμή, μελέτες σε κήσεις δίδυμες δείχνουν την γενετική προδιάθεση του ΠΤ της σε ποσοστό που κυμαίνεται στο 17-36%. Γενικότερα, μελέτες έχουν αποδείξει ότι ο μητρικός και όχι ο πατρικός γονότυπος ευθύνεται περισσότερο για τον ΠΤ, ενώ αντίθετα, άλλες έρευνες που διεξήχθησαν, έδειξαν ότι η αλλαγή της πατρότητας από τον έναν τοκετό στον επόμενο συνδέεται με σημαντική αύξηση του κινδύνου πρόωρου τοκετού, γεγονός που υποδηλώνει ότι πιθανά υπάρχει και πατρική συνιστώσα. Ωστόσο, τα ευρήματα αυτά δεν έχουν επιβεβαιωθεί σε άλλους πληθυσμούς (Li, 1999).

Επιπλέον, αρκετές μελέτες εξετάζουν την παρουσία πολυμορφισμών σε ποικίλα γονίδια κυτοκινών και πρωτεασών εμβρύων από κήσεις που έχουν επιλεγεί είτε από ΠΤ, είτε από PROM (Kalish, et al., 2004). Το γεγονός αυτό, δείχνει το πόσο σημαντικό ρόλο παίζει ο εμβρυϊκός γονότυπος στην

επαναληψιμότητα του ΠΤ. Παράλληλα, γονιδιακές διαταραχές, όπως για παράδειγμα η μυοτονική δυστροφία τύπου 1 και 2 (DM1 και DM2), το σύνδρομο Ehlers-Danlos (EDS), το σύνδρομο Smith–Lemli–Opitz (SLOS), ή η νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (νόσος VonRecklinghausen), παρουσιάζουν μία γενετική προδιάθεση που συνδέεται με αυξημένη πιθανότητα ΠΤ, κυρίως ως αποτέλεσμα της προδιάθεσης για σημαντική παραγωγή αμνιακού υγρού (υδράμνιο) (Varner & Esplin, 2005).

2.2 Φυλετικές διαφορές

Είναι ευρύτατα διαδεδομένη η άποψη ότι υπάρχει μία γενετική προδιάθεση, με αποτέλεσμα η συχνότητα του ΠΤ να διαφέρει από φυλή σε φυλή. Πιο συγκεκριμένα, έρευνες έδειξαν ότι η μαύρη φυλή έχει μία μεγαλύτερη προδιάθεση για ΠΤ σε σχέση με την λευκή, αλλά και 2-3 φορές περισσότερο κίνδυνο πρόωρης ρήξης των υμένων και αυτόματης έναρξης ΠΤ, λαμβάνοντας βέβαια υπόψη παράγοντες όπως αυτοί των κοινωνικοοικονομικών διαφορών και το επίπεδο της εκπαίδευσης που υπάρχει ανά χώρα. Παράλληλα, γίνεται φανερό ότι η ηλικία κύησης παίζει σημαντικό ρόλο στην μαύρη φυλή, καθώς παρατηρούνται μεγαλύτερα ποσοστά πρόωρου τοκετού σε μικρές κύσεις και υψηλότερα στις γυναίκες εκείνες με προηγούμενο ιστορικό (Adams, et al., 2000). Όλα αυτά εξηγούνται από την διαφορετική συχνότητα αλληλόμορφων γονιδίων όπου εκφράζονται σε αυτές (Velez, et al., 2007; Menon, et al., 2008; Muglia, & Katz, 2010). Επιπρόσθετα, μία άλλη έρευνα σύγκρινε τον κίνδυνο ΠΤ μεταξύ της μαύρης φυλής με την λευκή και έδειξε ότι υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα (2-4 φορές), να περιλαμβάνουν πολυμορφισμούς σε γονίδια κυτοκινών, όπως στο γονίδιο που κωδικοποιεί την IL-1 και -6, αλλά και μια συσχέτιση που παρατηρείται μεταξύ του γονιδίου της IL-1 και της πρόωρης ρήξης υμένων και του 308α TNF-α αλληλόμορφου γονιδίου και του πρόωρου τοκετού, σε γυναίκες της μαύρης φυλής (Ness, et al., 2004).

Είναι απαραίτητο να αναφερθεί η μελέτη των Dizon-Townson που έδειξε να μην υπάρχει κάποια διαφορά στην συχνότητα του πολυμορφισμού του 308α TNF-α αλληλόμορφου γονιδίου μεταξύ γυναικών της λευκής φυλής που είχαν πρόωρο ή τελειόμηνο τοκετό, ενώ παράλληλα η μεγαλύτερη συγκέντρωση της

IL-6 στο αμνιακό υγρό πρόωρων νεογνών λευκής φυλής συσχετίστηκε με πολυμορφισμούς τύπου απλού νουκλεοτιδίου (singenucleotidpolymorphism, SNP) της IL-6 στο -661 νουκλεοτίδιο, ως αποτέλεσμα μικροβιακής λοίμωξης της αμνιακής κοιλότητας, υποδηλώνοντας έτσι μια αλληλεπίδραση γονιδίων και περιβάλλοντος. Συγκεκριμένα, κάτι τέτοιο δεν παρατηρήθηκε σε πρόωρα νεογνά της μαύρης φυλής. Η διαφορά στα ποσοστά των IPT μεταξύ μαύρων και λευκών φυλών αποδίδεται στις διαφορές των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των παραλλαγών γονιδίων και των υπεύθυνων για τον πρόωρο τοκετό παθοφυσιολογικών μηχανισμών, αυτή η άποψη βασίζεται στην ανίχνευση των SNPs που τεκμηριώνει τις διαφορές στη συχνότητα γονιδίων μεταξύ μαύρων και λευκών πρόωρων νεογνών (Velez, et al., 2007).

2.3 Φύλο και πρόωρος τοκετός

Είναι γνωστό ότι την τελευταία δεκαετία παρατηρείται μία γενικότερη κλιμάκωση στην αναλογία αρρένων νεογνών που γεννιούνται πρόωρα (Moore, et al., 2004). Αναλυτικότερα, υπάρχει μια τάση για μεγαλύτερο κίνδυνο νοσηρότητας και θνητότητας στα αγόρια κατά τη διάρκεια της κύησης, της νεογνικής και βρεφικής ηλικίας, αντίστοιχα (Kent, Wright, & Abdel-Latif, 2012), με αποτέλεσμα το υψηλό αυτό ποσοστό προωρότητας στα άρρεν νεογνά να συμβάλει στην ερμηνεία, αλλά και στην κατανόηση κάποιων μηχανισμών που φαίνεται να σχετίζονται σημαντικά με τον πρόωρο τοκετό. Εκτός απ' αυτό, το άρρεν πρόωρο νεογνό δείχνει να είναι πιο επιρρεπές σε διάφορες μακροπρόθεσμες νευρολογικές και κινητικές αναπηρίες (Smith, 2000). Χρειάζεται, να σημειωθεί ότι οι μηχανισμοί, οι οποίοι φαίνεται να αυξάνουν την πιθανότητα έναρξης IPT είναι κυρίως: ο αυξημένος μέσος όρος του σωματικού βάρους των αρρένων εμβρύων (Amory, et al., 2004), ορισμένες ιατρικές επιπλοκές που σχετίζονται με τον πρόωρο τοκετό, όπως η υπέρταση της κύησης ή η λοίμωξη και τέλος, οι βιοχημικές διεργασίες που σχετίζονται με το φύλο αλλά και με την παραγωγή οιστρογόνων που παράγονται από πρόδρομες μορφές ανδρογόνων ή από την IL-1 κατά την διάρκεια του τοκετού. Βέβαια, πρέπει να τονιστεί ότι τα ακριβή αίτια δεν έχουν εξηγηθεί επαρκώς, οδηγώντας έτσι στην ανάγκη για περαιτέρω υποθέσεις και ερμηνείες (James, 2000).

2.4 Relaxin-2 και πρόωρος τοκετός

Η ρελαξίνη αποτελεί μια πολύ-πεπτιδική ορμόνη και είναι μέρος της υπερικογενείας της ινσουλίνης-ρελαξίνης. Ειδικότερα, στον άνθρωπο εμπεριέχει τις: ινσουλίνη, IGF-I, IGF-II, ρελαξίνη-1, ρελαξίνη-2, ρελαξίνη-3, Leydigcellinsulin-likepeptide (INSL3), earlyplacentalinsulin-likepeptide (INSL4) και τα INSL5, INSL6. Σημαντικότερα, το ανθρώπινο γονιδίωμα κωδικοποιεί κυρίως 3 γονίδια ρελαξίνης, αυτά είναι: τα H1, H2 (μοιράζονται 90-95% ομόλογη αλληλουχία γονιδίων) και το H3 (εκφράζεται κυρίως στον εγκέφαλο). Είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι τα γονίδια H1 και H2 της ρελαξίνης δρύνε στον ίδιο υποδοχέα και με αυτόν τον τρόπο αποδεικνύεται ο ξεκάθαρος ρόλος τους στην διεργασία του τοκετού, βέβαια η βιολογική και η εξελικτική έννοια των δύο αυτών μορίων είναι άγνωστη μέχρι και σήμερα (Bathgate, etal, 2002).

Η ρελαξίνη φαίνεται να παράγεται από το ωχρό σωματίο της ωοθήκης κατά τη διάρκεια της κύησης και κυρίως από τα κύτταρα της κοκκώδους στοιβάδας των μεγάλων ωοθυλακίων. Επίσης, φαίνεται να υπάρχει μια σημαντική συσχέτιση με την εξάλειψη του τραχήλου και τη σταδιακή διαστολή αυτού. Αξίζει, επιπλέον, να αναφερθούμε στην συσχέτιση της με την αναδιαμόρφωση του κολλαγόνου και την ενίσχυση του γαλακτοφόρου πόρου κατά την κύηση, αλλά και στην συστατικότητα του μυομητρίου κατά τον τοκετό. Παράλληλα, η έκφραση των γονιδίων της ρελαξίνης δείχνει την σχέση της με την πρόωρη ρήξη των εμβρυικών υμένων, καθώς συμβάλλει στην αύξηση της διάμεσης κολλαγενάσης και της μεταλοπρωτεϊνάσης στους εμβρυικούς υμένες, αλλά και στον τράχηλο. Επιπρόσθετα, μελέτες που διενεργήθηκαν σε διάφορα είδη έδειξαν ότι η ρελαξίνη έχει διάφορες δράσεις στον συνδετικό ιστό της αναπαραγωγικής οδού, συμπεριλαμβανομένης της χάλασης των πυελικών συνδέσμων, καθώς και της εξάλειψης του τραχήλου. Σε in-vitro μελέτες, φαίνεται να προκαλεί αποδυνάμωση των εμβρυικών υμένων. (Παντελής, 2018; Λιασίδης, 2020).

Θα αποτελούσε σημαντική παράλειψη να μην τονίσουμε ότι ο μηχανισμός με τον οποίο η ρελαξίνη συμβάλλει στην πρόωρη ρήξη των εμβρυικών υμένων δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί πλήρως μέχρι και σήμερα. Γι' αυτό τον λόγο η έκφραση των δύο ανθρώπινων γονιδίων της ρελαξίνης (H1, H2) ποσοτικοποιήθηκε, ώστε να γίνει σαφέστερος ο μηχανισμός δράσης της. Με

αυτόν τον τρόπο, κάθε περίπτωση μολυσμένου ιστού απορρίφθηκε από τη μελέτη ώστε να διευκρινιστεί το βιοχημικό μονοπάτι που οφείλεται για την παραγωγή των μεταλλοπρωτεϊνών. Απ' όλα τα παραπάνω γίνεται φανερό η ύπαρξη της υπερέκφρασης της ρελαξίνης σε γυναίκες με πρόωμη πρόωρη ρήξη των υμένων σε σύγκριση με γυναίκες άλλης αιτιολογίας πρόωρου τοκετού, ιατρογενή ή μη. Εύκολα, λοιπόν, οδηγούμαστε στο συμπέρασμα ότι η έκφραση των γονιδίων της ρελαξίνης παρουσιάζει σημαντική συσχέτιση με την πρόωρη ρήξη των εμβρυικών υμένων και όχι με αυτή της τελειώμενης ρήξης (Παντελής, 2018).

2.5 Γονίδια που σχετίζονται με τη φλεγμονή

Ο παράγοντας νέκρωσης όγκων α (TNF- α^1), είναι μια πολυλειτουργική κυτοκίνη, η οποία παίζει σπουδαίο ρόλο στην φλεγμονή και φροντίζει την ανάπτυξη των μεταλλοπρωτεϊνών της μήτρας (MMPs²). Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες εξαρτώνται από ψευδάργυρο και δρουν καταλυτικά σε συστατικά της εξωκυτταρικής μήτρας, ενώ παράλληλα περιορίζει τη βιοσύνθεση των ιστικών αναστολέων των μεταλλοπρωτεϊνών (Al-Dasooqi, et al., 2010). Μάλιστα, ο παράγοντας αυτός μπορεί να έχει κάποια επιρροή στην μυομητρική δραστηριότητα, καθώς ανταγωνίζεται την δράση της προγεστερόνης. Πιο αναλυτικά, το γονίδιο του TNF- α ανήκει στην υπερικογένεια του TNF- α , το οποίο αποτελείται από 20 περίπου διαφορετικά μέλη, τα αλληλικά του οποίου έχουν ερευνηθεί στο μητρικό και εμβρυϊκό DNA (Lee, et al., 2018).

Ο παράγοντας νέκρωσης όγκων δρα κατά κύριο λόγο, εξαιτίας της διαμεμβρανικής του ιδιότητας, ειδικότερα με την επαφή κυττάρου με κύτταρο ή ως αποτέλεσμα αποκοπής από την κυτταρική μεμβράνη ως διαλυτή μορφή. Το συνδεδεμένο TNF- α με την μεμβράνη διασπάται ενζυμικά μέσω της μεταλλοπρωτεϊνάσης TACE (Lee, et al., 2018).

Είναι γνωστό ότι ένα ποσοστό των πρόωρων τοκετών (25%), αποδίδεται σε μικροβιακές λοιμώξεις και συγκεκριμένα της αμνιακής κοιλότητας. Ωστόσο, ένα μεγάλο ποσοστό (60%) των πρόωρων τοκετών, δεν μπορεί να εξηγηθεί.

¹TNF- α : TumorNecrosisFactor- α (γνωστός και ως καχεκτίνη)

²MMPs: MatrixMetalloproteinase(αποτελούν μία ευρεία οικογένεια ενδοπεπτιδασών)

Θα αποτελούσε σοβαρή παράλειψη να μην τονίσουμε ότι κυτταροκίνες όπως οι TNF-α και IL-1β παίζουν κεντρικό ρόλο στον πρόωρο τοκετό, ακόμη και όταν δεν υπάρχει κάποια λοίμωξη. Συγκεκριμένα, αυτές προκαλούν διέγερση της μήτρας, παράγοντας πρωτεΐνες (προσταγλανδίνες, MMPs, VEGF, ο υποδοχέας της οκυτοκίνης), μετατρέποντας με αυτόν τον τρόπο την μήτρα σε ένα ανήσυχο περιβάλλον για το έμβρυο (Lee, et al., 2018).

2.6 Ιντερλευκίνη-1β

Έχει γίνει πλέον αντιληπτό ότι στον τοκετό υπάρχει μια εμπλοκή και αλληλεπίδραση ενός πολύ μεγάλου αριθμού τόσο μοριακών όσο και βιολογικών διελεύσεων στην μητέρα αλλά και στο έμβρυο. Βέβαια, γίνεται φανερό ότι σημαντικό ρόλο καταλαμβάνει, κυρίως η φλεγμονή και η φλεγμονώδης απόκριση, καθώς έχει εξεταστεί ένας τεράστιος αριθμός γονιδιακών πολυμορφισμών σε κυτταροκίνες που το αποδεικνύουν, διότι είναι ευρέως γνωστό ότι είναι προφλεγμονώδη (Yi, et al., 2014). Ειδικότερα, η IL-1 και η IL-16 αποτελούν κυτταροκίνες, οι οποίες είναι εξαιρετικά χρήσιμες για την έναρξη ενός τοκετού αλλά και ενός πρόωρου τοκετού. Συγκεκριμένα, η οικογένεια της κυτταροκίνης IL-1, διαθέτει τριών ειδών μορφές: IL-1α (γονίδιο IL-1A), IL-1β (γονίδιο IL-1B), και IL-1Ra, το οποίο αποτελεί τον ειδικό ανταγωνιστή του υποδοχέα (γονίδιο IL-1RN). Αναλυτικότερα, η IL-1, η α και η β, διαθέτουν μία διαφορετική αλληλουχία αμινοξέων, καθώς είναι προϊόντα δύο τελείως διαφορετικών γονιδίων. Παρ' όλ' αυτά, παρουσιάζουν ίδια αλληλεπίδραση, βιολογική δράση και τρισδιάστατες δομές.

Η ιντερλευκίνη-1β (IL-1β), όπως φαίνεται συσχετίζεται σε μεγάλο βαθμό, από πολύ νωρίς με τον ΠΤ. Πιο συγκεκριμένα, από πείραμα που διεξήχθη σε εγκύους Rhesus (+) πιθήκους, παρατηρήθηκε ότι η έγχυση IL-1β στην αμνιακή τους κοιλότητα, προκαλούσε κινητοποίηση της παραγωγής της TNF-α και των προσταγλανδινών και στην συνέχεια μυομητρική σύσπαση (Baggia, et al., 1996; Yi, et al., 2014). Παράλληλα, μια άλλη μελέτη έδειξε ότι η έλλειψη της φορείας του αλληλίου IL-1β (3953) σε δομή ομόζυγη, μπορεί να συμβάλλει στην έναρξη του πρόωρου τοκετού στον Αφρο-Αμερικάνικο πληθυσμό (Nguyen, et al., 2004). Ειδικότερα, η παρουσία του συγκεκριμένου γονιδίου φαίνεται να

προφυλάσσει από την έναρξη ενός ΠΤ σε ποσοστό 40,71%. Την ίδια στιγμή, μια άλλη έρευνα ανέδειξε μια στατιστικά σπουδαία σύνδεση μεταξύ του υποδοχέα-2 του γονιδίου IL-1 και του ΠΤ στον πληθυσμό των Αφρο-Αμερικανών (Yi, et al., 2014).

2.7 SNPs σε SLC23A1 και SLC23A2

Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει την αξία των διατροφικών συνηθειών κατά την διάρκεια της κύησης και πόσο μάλλον τον ενεργό ρόλο που λαμβάνουν στην πρόωρη ρήξη των εμβρυικών υμένων. Σημαντικότερα, η βιταμίνη C, φαίνεται να ανευρίσκεται τόσο στον ορό της μητέρας, όσο και στο αίμα από τον ομφάλιο, ενώ παράλληλα συσχετίζεται με τον πρόωρο τοκετό μέσω της πρόωρης ρήξης των εμβρυικών υμένων. Βέβαια, η συγκέντρωση της φαίνεται κυρίως να οφείλεται σε εξωγενή πρόσληψη της, μέσω τροφής ή και φαρμακευτικών σκευασμάτων. Επομένως, λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω είναι πιθανό να υπάρχει μία γονιδιακή βάση στην συσχέτιση μεταξύ της βιταμίνης C (ασκορβικό οξύ) και του ΠΤ. Ειδικότερα, η συγκέντρωση του ασκορβικού οξέος στον οργανισμό, διενεργείται μέσω των εξής μηχανισμών: την μεταφορά του μέσω του υποστρώματος του κυττάρου και μεταφορά της οξειδωμένης μορφής του μέσω ενδοκυτταρικής μείωσης. Πιο αναλυτικά, ο πρώτος μηχανισμός συμβαίνει μέσω δύο συγκεκριμένων μεταφορέων της βιταμίνης, SVCT1 και SVCT2, τα οποία και κωδικοποιούνται μέσω των SLC23A1 (το ασκορβικό οξύ, απορροφάται στο ήπαρ, στο παχύ έντερο και στους νεφρούς) και SLC23A2 (το ασκορβικό οξύ εκφράζεται και λαμβάνει μέρος σχεδόν σε όλους τους ιστούς) αντιστοίχως, γονίδια που συναντώνται στα εξής σημεία: 5q31.2 και 20q13 (Yi, et al., 2014). Χρειάζεται, επίσης, να σημειωθεί ότι μια πρόσφατη ανακάλυψη, έδειξε ότι τα δύο αυτά γονίδια (SLC23A1) και (SLC23A2), διαθέτουν κοινή αλληλουχία, ενώ παράλληλα διαφέρουν ως προς το μέγεθος και τα ασταθή άκρα. Συνεπώς, υπάρχει μεγάλη πιθανότητα, η μελέτη αυτή να αποτελεί μια σημαντική βάση σύνδεσης της γονιδιακής ποικιλομορφίας με τον ΠΤ (Yi, et al., 2014).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

ΑΛΛΑ ΑΙΤΙΑ ΠΡΩΡΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ

3.1 Λοιμώξεις γεννητικού συστήματος

Είναι γεγονός ότι η λοίμωξη έχει συσχετιστεί σε μεγάλο βαθμό με κίνδυνο για ΠΤ. Σημαντικότερα, σε ένα ποσοστό που κυμαίνεται στο 20-50% των περιπτώσεων ΠΤ, παρατηρείται ότι στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης συνυπάρχει λοίμωξη του γεννητικού σωλήνα με την παρουσία αρκετά συχνά παθογόνων μικροοργανισμών, με ή χωρίς PROM (Βραχνης, 2014). Τα πρώτα στοιχεία που έδειξαν ότι υπάρχει σχέση μεταξύ λοίμωξης και ΠΤ εμφανίστηκαν με μια συσχέτιση μιας ποικιλίας τραχηλοκολπικών μικροοργανισμών με πρόωρο τοκετό, LBW ή PROM. Ειδικότερα, εντοπίζονται συγκεκριμένοι οργανισμοί, οι οποίοι αποτελούν και τους συνηθέστερους παθογόνους που εντοπίζονται σε γυναίκες με πρόωρο τοκετό. Αυτοί είναι ο στρεπτόκοκκος B, η τριχομονάδα, αλλά και μικροοργανισμοί που συνδέονται με την βακτηριακή κολπίτιδα (Βραχνης, 2014).

Σε μια έρευνα που διεξήχθη βρέθηκε ότι η τριχομονάδα (*Trichomonas vaginalis*) στο μέσο της εγκυμοσύνης, συσχετίζεται σημαντικά με LBW και ΠΠΕΥ. Ειδικότερα, η επίπτωση της ΠΠΕΥ κατά τον τοκετό ήταν 27,5% στις γυναίκες με θετικές καλλιέργειες και 12,8% αντίστοιχα σε εκείνες με αρνητικές καλλιέργειες για *T. vaginalis* ($p < 0,03$). Επιπρόσθετα, σύμφωνα με τους Gibbs, et al., 1992, η σύφιλη συνδέεται με τον ΠΤ εδώ και πολλά χρόνια. Παράλληλα, η μη θεραπευμένη πρωτοπαθής ή/και δευτεροπαθής σύφιλη μπορεί να οδηγήσει σε αποτελέσματα που φθάνουν το ποσοστό 50% των περιπτώσεων προωρότητας συγκρίνοντας τα με ένα ποσοστό 8% που πραγματοποιήθηκε μεταξύ των ομάδων ελέγχου. Την ίδια στιγμή, η συσχέτιση της σύφιλης με τον ΠΤ επιβεβαιώθηκε εκ νέου κατά τη διάρκεια της τρέχουσας επιδημίας συγγενούς σύφιλης κατά την οποία η μέση ηλικία κύησης για τα νεογνά με συγγενή σύφιλη ήταν 32w⁺³ εβδομάδες. Ειδικότερα, δώδεκα (39%) από τα 33 νεογνά με σύφιλη εκ γενετής και κανένα από τα ελεγχόμενα δεν είχαν PROM.

Επιπλέον, παρατηρείται ότι αρκετά χρόνια τώρα η μη θεραπεύσιμη γονόρροια συσχετίζεται με ΠΤ. Η θεραπεία της βέβαια, δείχνει να μειώνει τα ποσοστά της προωρότητας, αλλά και του LBW παρόμοια με αυτά των πληθυσμών ελέγχου, γεγονός που υποδηλώνει τον αιτιολογικό της ρόλο της. Την ίδια στιγμή, η ασυμπτωματική βακτηριουρία από στρεπτόκοκκους της ομάδας B έχει συσχετιστεί επανειλημμένα με ΠΤ, ενώ ποσοστά πρόωρου τοκετού όπως 20% έναντι 8,5% και 7,2% έναντι 4,9%, έχουν εμφανιστεί μεταξύ των γυναικών με βακτηριουρία. με και χωρίς στρεπτόκοκκους της ομάδας B, αντίστοιχα (Gibbs, et al., 1992)

Ορισμένες μελέτες αναδεικνύουν επίσης την παρουσία του *C. trachomatis* στον τράχηλο της μήτρας και τον συσχετίζουν με αυτόματη αποβολή, θνησιμότητα, ΠΤ και LBW. Παράλληλα, γίνεται φανερό ότι η παρουσία του *C. trachomatis* είχε κινήσει το ενδιαφέρον πριν αρκετά χρόνια, όπως δείχνει και μία έρευνα του Harrison, 1983 η οποία διαπίστωσε ότι μια υποομάδα γυναικών με τραχηλικό *C. trachomatis* και αυξημένα επίπεδα αντισωμάτων IgM έναντι του *C. trachomatis* (που υποδηλώνουν πρόσφατη απόκτηση ή ενεργό λοίμωξη) είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο PROM, LBW και ΠΤ.

Τέλος, η βακτηριακή κολπίτιδα αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα πρόωρου τοκετού. Συγκεκριμένα χαρακτηρίζεται ως μια κλινική κατάσταση, κατά την οποία η φυσιολογική χλωρίδα του κόλπου, διακρίνεται από αυξημένες συγκεντρώσεις γαλακτοβακίλλων, ενώ παράλληλα αντικαθίσταται από αυξημένες συγκεντρώσεις αναερόβιων βακτηρίων, ιδίως *Bacteroides* και *Mobiluncus*, *Gardnerella vaginalis* και *M. Hominis*. Αναλυτικότερα, η PROM εντοπίζεται κυρίως σε μεγάλο βαθμό στην ομάδα της βακτηριακής κολπίτιδας (46%) από ότι σε εκείνες χωρίς βακτηριακή κολπίτιδα (4%). Παράλληλα, μια μελέτη που διεξήχθη, εξέτασε την βακτηριακή κολπίτιδα σε μια ομάδα εγκύων, κατά την διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης και έδειξε ότι υπάρχει σημαντική σχέση με LBW και ΠΠΕΥ σε μονοπαραγοντική ανάλυση. Από την άλλη, υπήρξε σημαντική σύνδεση μεταξύ της βακτηριακής κολπίτιδας και του ΠΤ, η οποία παρέμεινε σε αναλογία πιθανοτήτων 2.0, $p < 0.05$ και ΠΠΕΥ με αναλογία πιθανοτήτων 3.0, $p = 0.03$ σε πολυπαραγοντική ανάλυση που έλεγχε το *C. trachomatis* και τους πιθανούς παράγοντες κινδύνου για ΠΤ. Επιπλέον, δεν υπήρχε σημαντική σχέση μεταξύ βακτηριακής κολπίτιδας και LBW σε

πολυπαραγοντικές αναλύσεις (Gibbs, Romero, Hillier, Eschenbach, & Sweet, 1992).

Ένας μεγάλος αριθμός μελετών έχει ασχοληθεί με το ζήτημα του κατά πόσο ο αποικισμός του γυναικείου γεννητικού συστήματος σχετίζεται με ΠΤ και PROM. Μέσω των ερευνών αυτών, γίνεται αντιληπτό ότι όσο πιο νωρίς λαμβάνει χώρα ο ΠΤ τόσο πιο πιθανό είναι να αποδίδεται σε κάποια λοίμωξη, ενώ παράλληλα ο σχετικός κίνδυνος τείνει να αυξάνεται όταν συνοδεύεται από παθολογική γλωρίδα (Βραχνής, 2014).

3.2 Προβλήματα πλακούντα

Αποκόλληση πλακούντα

Ως αποκόλληση του πλακούντα χαρακτηρίζεται ο πλήρης ή μερικός διαχωρισμός του φυσιολογικά εμφυτευμένου πλακούντα πριν από τον τοκετό. Η αποκόλληση συμβαίνει κυρίως στο 0,4-1% των κήσεων και φαίνεται να αποτελεί μία από τις κυριότερες αιτίες αιμορραγίας κατά το δεύτερο μισό της κύησης (Nilsen, et al., 2008). Βέβαια, η αποκόλληση πλακούντα μπορεί να κάνει την εμφάνιση του σε όλα τα τρίμηνα. Παράλληλα, χαρακτηρίζεται ως μαιευτικό επείγον, καθώς μπορεί να επιφέρει δυσμενείς εκβάσεις στην κύηση, όπως η μαιευτική αιμορραγία, η ανάγκη για μετάγγιση αίματος, η επείγουσα υστερεκτομή, η διάχυτη ενδοαγγειακή πήκτικότητα και η νεφρική ανεπάρκεια. Ενώ αποτελεί μία από τις πιο σημαντικές αιτίες νοσηρότητας στην μητέρα και περιγεννητικής θνησιμότητας. Ο θάνατος της μητέρας θεωρείται σπάνιος αλλά είναι επτά φορές υψηλότερος από το συνολικό ποσοστό μητρικής θνησιμότητας. Οι περιγεννητικές συνέπειες περιλαμβάνουν κυρίως LBW, IUGR, ΠΤ, ασφυξία, θνησιγένεια και περιγεννητικό θάνατο. Ειδικότερα, έχει αποδειχθεί ότι στις πιο ανεπτυγμένες χώρες ένα ποσοστό περίπου 10% όλων των πρόωρων γεννήσεων και ένα ποσοστό περίπου 10-20% όλων των περιγεννητικών θανάτων αποδίδονται στην αποκόλληση του πλακούντα (Tikkanen, 2011).

Είναι γεγονός ότι σε πολλές χώρες το ποσοστό της αποκόλλησης του πλακούντα έχει αυξηθεί. Ωστόσο, η αιτιοπαθογένεια της αποκόλλησης του πλακούντα είναι πολυπαραγοντική και δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί, παρ' όλ'

αυτά, αρκετοί παράγοντες κινδύνου είναι γνωστοί, όπως η αιμορραγία κατά τη διάρκεια της κύησης, η χρόνια υπέρταση που περιλαμβάνει το 0,3-0,8% των κυήσεων και η προεκλαμψία, η αύξηση της ηλικίας της μητέρας και η πολυτοκία (ο κίνδυνος αποκόλλησης του πλακούντα είναι 2 έως 3 φορές μεγαλύτερος στις διδυμες κυήσεις σε σύγκριση με τις μονήρεις κυήσεις (Campbell, & Templeton, 2004), το κάπνισμα (1,5-2,5%), το αλκοόλ και η χρήση ναρκωτικών, η μαύρη φυλή, η ΠΡΕΥ-ΠΤ και χοριοαμνιονίτιδα (4-12% των γυναικών με PPRoM πριν από την 37η εβδομάδα κύησης αναπτύσσουν αποκόλληση του πλακούντα), η θρομβοφιλία, ο τραυματισμός του, τα λειομώματα, η προηγηθείσα ΚΤ (αύξηση του κινδύνου κατά 30-40% περισσότερο στην επόμενη εγκυμοσύνη) (Yang, et al., 2007), το προηγούμενο ιστορικό αποκόλλησης πλακούντα αυξάνει επίσης τον κίνδυνο (Tikkanen, 2011).

Έτσι συμπεραίνουμε ότι η αποκόλληση του πλακούντα αποτελεί μια πολύπλοκη και σπάνια παθολογική κατάσταση, η οποία μπορεί να επιφέρει σοβαρότατες συνέπειες τόσο στη μητέρα όσο και στο έμβρυο. Ωστόσο, παρά τις συνεχείς έρευνες που πραγματοποιούνται, η αποκόλληση του πλακούντα συνεχίζει να αποτελεί ένα άγνωστο μονοπάτι που διαταράσσει την φυσιολογική πορεία της κύησης.

Προδρομικός πλακούντας

Ως προδρομικός πλακούντας ορίζεται η εμφύτευση και ανάπτυξη του πλακούντα στο κατώτερο τμήμα του σώματος της μήτρας (Silver, 2015). Η επίπτωση εκτιμάται σε 1 στους 200 εγκυμοσύνες (Daskalakis, et al., 2011; Cresswell, et al., 2013). Παράλληλα, τα ποσοστά του προδρομικού πλακούντα φαίνεται να έχουν αυξηθεί, πιθανώς ως αποτέλεσμα της αύξησης των ποσοστών ΚΤ, της ηλικίας της μητέρας και της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Ο προδρομικός πλακούντας αποτελεί μία από τις σημαντικότερες αιτίες αιμορραγίας κατά το δεύτερο μισό της κύησης αλλά και κατά τον τοκετό, ενώ παράλληλα μπορεί να οδηγήσει σε επείγουσα υστερεκτομή ως μέθοδος διάσωσης. Συγκεκριμένα, μπορεί να προκαλέσει ΠΤ, LBW ή άλλες επιπλοκές (πίνακας 1.3, 1.4) όπως, σοβαρή εμβρυϊκή και μητρική νοσηρότητα, ακόμη και θνησιμότητα (Daskalakis, et al., 2011; Silver, 2015). Στους παράγοντες κινδύνου, μάλιστα περιλαμβάνονται προηγούμενη ΚΤ, τεχνητή διακοπή της εγκυμοσύνης,

ενδομήτρια χειρουργική επέμβαση, κάπνισμα, πολύδυμη κύηση και η μεγάλη ηλικία της μητέρας. Η διαγνωστική μέθοδος εκλογής για τον προδρομικό πλακούντα είναι η μαιευτική υπερηχογραφία, η οποία προβλέπει με ακρίβεια και βεβαιότητα αν υπάρχει προδρομικός πλακούντας ή όχι, ενώ επαναπροσδιορίζεται με διακολπικό υπερηχογράφημα στις 32w. Με τη σειρά της, η προγεννητική διάγνωση διευκολύνει τη βέλτιστη μαιευτική διαχείριση (Silver, 2015).

Επιπρόσθετα, ανάλογα με τη θέση εμφύτευσης του προδρομικού πλακούντα, ξεχωρίζονται τέσσερις διαφορετικοί τύποι:

- I. Χαμηλής πρόσφυσης, χαρακτηρίζεται ο φυσιολογικός πλακούντας, ο οποίος όμως βρίσκεται κοντά στο κατώτερο τμήμα της μήτρας και φθάνει έως 2cm μακριά από το τραχηλικό στόμιο.
- II. Παραχειλίου, όπου το χείλος του πλακούντα, βρίσκεται δίπλα στο τραχηλικό στόμιο, αλλά δεν τον καλύπτει.
- III. Επιχειλίου, όπου το χείλος του πλακούντα, καλύπτει εν μέρει το τραχηλικό στόμιο.
- IV. Επιπωματικός ή προδρομικός, όπου ο πλακούντας καλύπτει πλήρως το τραχηλικό στόμιο (Daskalakis, et al., 2011).

Πράγματι, οι γυναίκες με πρόδρομο πλακούντα παρουσιάζουν 10 φορές περίπου, μεγαλύτερο κίνδυνο κολπικής αιμορραγίας και πρόωρου τοκετού. Συγκεκριμένα, οι εμβρυϊκές επιπλοκές είναι κυρίως εκείνες που σχετίζονται με την προωρότητα. Σημαντικότερα, μια έρευνα που έλαβε μέρος στις ΗΠΑ, σημείωσε ότι το 55,6% των γυναικών με προωρότητα γέννησε μετά από τις 37w κύησης, το 27,5% γέννησε μεταξύ 34 και 37w κύησης, και το 16,9% γέννησε πριν από την 34w κύησης (Ananth, et al., 2003). Τέλος, η συγκεκριμένη επιπλοκή αποτελεί αντένδειξη για την προσπάθεια κολπικού τοκετού, και ένδειξη για καισαρική τομή. Παράλληλα, είναι σημαντικό οι χειρισμοί να διακρίνονται από ταχύτητα αλλά και μεγάλη προσοχή, διότι η τομή μέσω του πλακούντα συχνά συνδέεται με αυξημένη μητρική αιμορραγία (Silver, 2015).

3.3 Συγγενείς ανωμαλίες μήτρας

Οι συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας αφορούν κατασκευαστικές κυρίως, ανωμαλίες του σχήματος της μήτρας που εμφανίζονται στο 5% περίπου των γυναικών. Αυτό συμβαίνει διότι κατά την εμβρυϊκή ζωή η μήτρα χωρίζεται σε δύο μέρη, τα οποία στην πορεία ενώνονται. Ωστόσο, αν η ένωση αυτή δεν επιτευχθεί, τότε το σχήμα της μήτρας δεν είναι ενιαίο και αυτή διχοτομείται σε διάφορες θέσεις. Οι ανωμαλίες αυτές κυμαίνονται από ηπιότερες, όπως μια τοξοειδής μήτρα (σχηματισμός που παραπέμπει σε μικρό διάφραγμα) έως πιο σοβαρές ανωμαλίες, όπως η δίδελφος (didelphys) μήτρα. Οι ανωμαλίες της μήτρας σχετίζονται με διάφορες δυσμενείς εκβάσεις της εγκυμοσύνης συμπεριλαμβανομένων του ΠΤ, υπέρτασης της κύησης, ΚΤ και IUGR (Fox, et al., 2014); (Khander, et al., 2018). Αναλυτικότερα, οι πιο συχνοί τύποι συγγενών ανωμαλιών μήτρας είναι:

- i. Διάφραγμα μήτρας (ατελές ή πλήρες), στην περίπτωση αυτή η εξωτερική της επιφάνεια είναι φυσιολογική, ωστόσο το εσωτερικό της μήτρας διαιρείται πλήρως ή μερικώς σε δύο ενδομήτριες κοιλότητες (αποτελούν την συχνότερη συγγενή δυσπλασία).
- ii. Δίκερος μήτρα, παρουσιάζει εγκοπή στην εξωτερική της επιφάνεια, ενώ το εσωτερικό της διαιρείται σε δύο ενδομήτριες κοιλότητες.
- iii. Δίδελφος μήτρα, δημιουργείται από την αποτυχία συνενώσεων των μητρικών κεράτων και τον σχηματισμό με αυτόν τον τρόπο δύο ενδομήτριων κοιλοτήτων με δύο τράχηλους.
- iv. Μονόκερος μήτρα, αναπτύσσεται το ήμισυ της μήτρας, το οποίο συνδέεται με μία σάλπιγγα.

Σπανιότερα, συναντάται στένωση ή και ατρησία του τραχήλου της μήτρας. Συγκεκριμένα, όταν μια μήτρα διακρίνεται από τέτοιου είδους ανωμαλίες, καθίσταται δύσκολο να υποστηρίξει εγκυμοσύνη και συχνά παρουσιάζονται αποβολές. Γι αυτό τον λόγο, κρίνεται αναγκαίο γυναίκες που φέρουν ιστορικό καθ' έξιν αποβολών και ΠΤ να ελέγχονται διεξοδικά, για την πιθανή ύπαρξη συγγενών ανωμαλιών του σχήματος της μήτρας (Khander, et al., 2018).

Τέλος, είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι μεγάλες μελέτες δείχνουν ως βασικό παράγοντα κινδύνου για αυτόματο πρόωρο τοκετό, έναν προηγούμενο

ΠΤ σε γυναίκες με ανωμαλίες της μήτρας (Fox, et al., 2015; Khander, et al., 2018).

3.4 Εμβρυϊκοί παράγοντες

Πολύδυμη κύηση

Είναι γεγονός ότι η αύξηση του αριθμού των πολύδυμων κυήσεων τις τελευταίες δεκαετίες, συμβάλλει σημαντικά στην αύξηση των ποσοστών ΠΤ, ο οποίος αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας για τις κυήσεις αυτές, λόγω του γεγονότος ότι ο μέσος όρος ηλικίας κύησης μειώνεται σημαντικά καθώς αυξάνεται ο αριθμός των εμβρύων. Ειδικότερα, παρατηρείται σημαντική κλιμάκωση των περιπτώσεων τις τελευταίες δεκαετίες, περίπου στο 40% όλων των πρόωρων γεννήσεων, που αποδίδονται σε δίδυμες κυήσεις (αύξηση από 11,8% το 1995 σε 16,7% το 2013). Πιο αναλυτικά, η μέση ηλικία κύησης του τοκετού για τα δίδυμα είναι 35w, για τα τρίδυμα 32w και για τα τετράδυμα 30w, τα οποία συνδυάζοντας τα με το αυξανόμενο ποσοστό πρόωρων γεννήσεων και μάλιστα σε αυτά τα πολλαπλάσια, μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικά υψηλά ποσοστά ΠΤ (Biggio, & Anderson, 2015).

Επιπρόσθετα, μέχρι σήμερα δεν έχει βρεθεί κάποια συγκεκριμένη παρέμβαση για πρόληψη του ΠΤ, που είτε να παρατείνει την κύηση, είτε να βελτιώνει τις νεογνικές εκβάσεις στις πολύδυμες κυήσεις. Όπως και στις μονήρεις κυήσεις, το μήκος του τραχήλου της μήτρας αποτελεί έναν από τους πιο ισχυρούς προγνωστικούς παράγοντες ΠΤ. Συνεπώς, είναι απαραίτητη η περαιτέρω έρευνα ώστε να καθοριστεί εάν ο έλεγχος για ΠΤ με εμβρυϊκή φημπρονεκτίνη (fFN), το μήκος τραχήλου ή ο συνδυασμός των δύο θα μπορούσε να συμβάλλει στην ενθάρρυνση των επαγγελματιών υγείας να παρέχουν την κατάλληλη χρονική περίοδο, προγεννητικά στεροειδή ή άλλες παρεμβάσεις. Έτσι ώστε να είναι σε θέση να αποτρέψουν πιθανότητες ΠΤ σε πολύδυμες κυήσεις με κοντό τράχηλο (Biggio, & Anderson, 2015).

3.5 Νοσήματα μητέρας

Υπερτασική νόσος κύησης-προεκλαμψία-εκλαμψία

Οι υπερτασικές διαταραχές κάνουν την εμφάνιση τους στο 10% περίπου των κύσεων (WHO, 2011). Μία από αυτές τις πιο συχνές διαταραχές είναι η προεκλαμψία, που χαρακτηρίζεται ως ένα υπερτασικό σύνδρομο, ιδιαίτερα στην περίπτωση της κύησης και γενικά ορίζεται ως νέα υπέρταση (ΑΠ > 140/90 mmHg) και υψηλά ποσά πρωτεϊνουρίας (≥ 300 mg σε 24 ώρες) κατά ή μετά την 20^η εβδομάδα κύησης (Steegers, et al., 2010). Ειδικότερα, η προεκλαμψία σχετίζεται με ανεπάρκεια του πλακούντα και δυσλειτουργία των οργάνων της μητέρας, διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, πνευμονικό οίδημα, εγκεφαλικό επεισόδιο, οξύ πνευμονικό οίδημα ακόμη και θάνατο. Μπορεί επίσης να προκαλέσει σπασμούς κατά την διάρκεια ή και μετά τον τοκετό, στην πιο σοβαρή μορφή της που ονομάζεται εκλαμψία (Beltran, Wu, & Laurent, 2014). Παράλληλα, σχετίζεται με άλλα πολλά σημεία και συμπτώματα, όπως οίδημα, οπτικές διαταραχές, πονοκέφαλο και επιγαστρικό πόνο (Bastek, & Elovitz, 2013). Ειδικότερα, η προεκλαμψία και η εκλαμψία επηρεάζουν το 2-8% των κύσεων παγκοσμίως και αποτελούν από τις κυριότερες αιτίες μητρικών ασθενειών, αναπηρίας και θανάτου, ενώ παράλληλα συμβάλλει ως μηχανισμός σε πρόωρους τοκετούς (WHO, 2011). Παρεμποδίζοντας τα έμβρυα να ολοκληρώσουν την πλήρη ενδομήτρια ανάπτυξή τους, ο ΠΤ μπορεί να οδηγήσει σε LBW βρέφη (Beltran, Wu, & Laurent, 2014).

Ειδικότερα, μορφές υπέρτασης στην έγκυο αποτελούν: η προϋπάρχουσα χρόνια υπέρταση, η υπέρταση της κύησης, η προεκλαμψία, η προεκλαμψία πάνω σε προϋπάρχουσα χρόνια υπέρταση και η εκλαμψία ως αποτέλεσμα εξέλιξης της προεκλαμψίας που ευδαιμονεί τεράστιους κινδύνους τόσο για την ζωή της μητέρας, όσο και του ίδιου του βρέφους (WHO, 2011).

Διαβήτης κύησης

Ως διαβήτης της κύησης ορίζεται η διαταραχή στον μεταβολισμό της γλυκόζης (των υδατανθράκων), οποιουδήποτε βαθμού με έναρξη ή πρώτη αναγνώριση κατά κύριο λόγο στη διάρκεια της εγκυμοσύνης και κυρίως στο τέλος του δεύτερου τριμήνου της κύησης (24^η εβδομάδα της κύησης). Σημαντικότερα, η εμφάνιση του κυμαίνεται σε ποσοστό 4-8% των κυήσεων. Ο επιπολασμός του ΣΔΚ είναι συνήθως συγκρίσιμος με αυτόν του διαβήτη τύπου 2. Συνήθως, μετά τον τοκετό ο διαβήτης εξαφανίζεται, αλλά αν ο διαβήτης επιμένει επανακαταχωρείται συνήθως σαν τύπος 2 διαβήτη (μη ινσουλινοεξαρτώμενος). Η εγκυμοσύνη με προϋπάρχοντα διαβήτη, θεωρείται υψηλού κινδύνου.

Αντίθετα, η υπεργλυκαιμία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί επίσης να είναι αποτέλεσμα προϋπάρχοντα ΣΔ που περιπλέκει την εγκυμοσύνη. Επιπρόσθετα, η υπεργλυκαιμία που περιπλέκει την εγκυμοσύνη εκτιμάται ότι επηρεάζει περίπου το 16,9% των κυήσεων παγκοσμίως.

Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχουν παράγοντες κινδύνου ΣΔΚ που είναι ευρέως γνωστοί και περιλαμβάνουν κυρίως το προηγούμενο ιστορικό διαβήτη κύησης, την μεγάλη ηλικία της μητέρας, το αυξημένο βάρος-παχυσαρκία, το οικογενειακό ιστορικό ΣΔ, αλλά και ορισμένες εθνικότητες. Επιπλέον, άλλοι παράγοντες κινδύνου μπορεί να περιλαμβάνουν το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, τα αυξημένα αποθέματα σιδήρου, το ιστορικό μακροσωμίας, την προηγούμενη ΚΤ, την προηγούμενη θνησιγένεια ή συγγενή δυσπλασία και υπέρταση (Tutino, et al., 2014). Επιπρόσθετα, οι πιο σημαντικές επιπτώσεις για τη μητέρα αποτελούν ο ΠΤ, η δυστοκία, προεκλαμψία, αλλά και σημαντικός κίνδυνος για ανάπτυξη διαβήτη σε μεγαλύτερη ηλικία. Τέλος, σημαντικές επιπτώσεις σημειώνονται και στο νεογνό υπογλυκαιμία μετά την γέννηση, τραυματισμός κατά την διάρκεια του τοκετού, ίκτερος και αναπνευστική δυσχέρεια, αυξημένη συχνότητα νεογνικού θανάτου, παχυσαρκία κατά την παιδική και εφηβική ηλικία κ.α. (Tutino, et al., 2014).

Καθώς επισημαίνεται ότι οι κυήσεις αυτές διατρέχουν σημαντικό κίνδυνο για ΠΤ αλλά και άλλες επιπλοκές (Tutino, et al., 2014) είναι απαραίτητο να παρακολουθούνται τακτικά και να διενεργείται συστηματικός έλεγχος των τιμών σακχάρου και μάλιστα να εξασφαλίζεται μια ισορροπημένη διατροφή με

ελεγχόμενη ποσότητα υδατανθράκων και συστήνεται ελαφριά άσκηση. Κριτήρια διάγνωσης του διαβήτη της κύησης αποτελούν οι παρακάτω τιμές:

- Γλυκόζη νηστείας: 92mg/dl
- Γλυκόζη στα 60 λεπτά: 180mg/dl
- Γλυκόζη στα 120 λεπτά: 153mg/dl

Αν μία ή περισσότερες τιμές βρεθούν να υπερβαίνουν τις παραπάνω τιμές τότε αυτό ορίζεται ως διάγνωση διαβήτη της κύησης.

Είναι σημαντικό, επίσης, να τονιστεί ότι η τιμή σακχάρου παρακολουθείται από την αρχή της κύησης, ενώ όταν οι τιμές αυτού ανευρίσκονται κάτω των 92mg/dl, τότε γίνεται εκ νέου προγραμματισμός κατά την 24^η – 28^η εβδομάδα κύησης για καμπύλη σακχάρου. Συγκεκριμένα, αποτελεί μία διαδικασία στην οποία υποβάλλονται όλες οι έγκυες.

Χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών

Είναι γεγονός ότι η προγεννητική χρήση ουσιών αποτελεί ένα τεράστιο παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας που συνδέεται με διάφορες επιβλαβείς συνέπειες τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο με την πιο διαδεδομένη ουσία αυτή του καπνού κατά τη διάρκεια της κύησης, ακλουθώντας στην συνέχεια το αλκοόλ, η κάνναβη, αλλά και άλλες παράνομες ουσίες (Fogtay, 2016).

Η έκθεση στο αλκοόλ κατά τη κύηση έχει την ικανότητα να προκαλεί αυτό που είναι γνωστό ως σύνδρομο εμβρυϊκού αλκοόλ (FAS), με αποτέλεσμα να προκαλείται εγκεφαλική βλάβη, μειωμένη ανάπτυξη, μέχρι και θνησιγένεια. Ειδικότερα, το FAS αποτελεί μία επείγουσα κατάσταση δίχως αποτελεσματική θεραπεία και διαγνωστικά μέσα που να συμβάλλουν στην πρόληψη ή βελτίωση των δυσμενών εκβάσεων, συνεπώς οι επιπτώσεις του θεωρούνται μη αναστρέψιμες. Συγκεκριμένα, μια έρευνα που διεξήχθη υπέδειξε ότι σχεδόν το 50% των γυναικών καταναλώνουν αλκοόλ, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, παρά τις συστάσεις των επαγγελματιών για αποχή (De Jong, Olyaei, &Lo, 2019). Επίσης, τα αποτελέσματα ερευνών δείχνουν ότι η μεγάλη ποσότητα κατανάλωσης αλκοόλ κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να συμβάλει στην αύξηση του κινδύνου για LBW και ΠΤ, ενώ μικρές ποσότητες κατανάλωσης δεν

έχουν κάποια σημαντική επίδραση στις συγκεκριμένες νεογνικές εκβάσεις (Patra, et al., 2011).

Όσον αφορά το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της κύησης φαίνεται να συσχετίζεται με ΠΤ εδώ και πολλά χρόνια. Πιο σημαντικά, διακρίνεται ότι ο επιπολασμός του καπνίσματος έχει μειωθεί τα τελευταία 50 χρόνια κατά κύριο λόγο στις νεαρές ηλικίες και ιδιαίτερα στις ανεπτυγμένες χώρες με υψηλά εισοδήματα, παρ' όλ' αυτά, παρατηρείται και μία ραγδαία κλιμάκωση στις χώρες χαμηλών και μεσαίων εισοδημάτων. Συγκεκριμένα, έρευνες έχουν εξετάσει την επίδραση του καπνού στην κύηση και έχουν αποδείξει ότι υπάρχει τεράστιος κίνδυνος αύξησης τόσο του αυτόματου όσο και του εκλεκτικού ΠΤ. Ωστόσο, η συσχέτισή του με τον αυτόματο πρόωρο τοκετό τείνει να είναι πιο ισχυρή (Ion, & Bernal, 2015).

Υπάρχει πιθανότητα ο εκλεκτικός ΠΤ που οφείλεται σε μαιευτικές επιπλοκές να σχετίζεται με το κάπνισμα. Σε αυτές τις μαιευτικές επιπλοκές περιλαμβάνονται ο προδρομικός πλακούντας, η αποκόλληση του πλακούντα ή η ανάπτυξη του εμβρύου (IUGR). Το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της κύησης εκθέτει το έμβρυο σε πλήθος βλαβερών χημικών ουσιών μέσω του πλακούντα. Παράλληλα υπάρχει πλήθος μηχανισμών με τους οποίους το κάπνισμα μπορεί να προκαλέσει ΠΤ. Αυτοί περιλαμβάνουν την αγγειοσύσπαση που προκαλείται από τη νικοτίνη, την υποξία του εμβρύου που προκαλείται από το διοξείδιο του άνθρακα (CO), η διαταραχή της σηματοδότησης του Ca από το κάδμιο, η διαταραχή της σύνθεσης προσταγλανδινών και η μεταβολή των αποκρίσεων στην ωκυτοκίνη. Βέβαια, οι μηχανισμοί αυτοί παραμένουν ασαφείς (Ion, & Bernal, 2015).

Μια άλλη έκθεση που εξετάστηκε για συσχέτιση με τον ΠΤ ήταν η κατανάλωση καφεΐνης κατά την εγκυμοσύνη. Πιο συγκεκριμένα, η καφεΐνη (1,3,7-τριμεθυλοξανθίνη), αποτελεί ένα φυτικό αλκαλοειδές που βρίσκεται σε προϊόντα όπως ο καφές, το τσάι, το κακάο και τα αναψυκτικά τύπου κόλα και αποτελούν από τις πιο συχνά καταναλώσιμες ουσίες. Η υψηλή πρόσληψη καφεΐνης κατά τη διάρκεια της κύησης έχει αποδειχθεί ότι περιλαμβάνει αυξημένο κίνδυνο για IUGR, καρδιαγγειακές και σκελετικές ανωμαλίες σε παιδιά γυναικών. Ενώ η καφεΐνη φαίνεται ότι έχει ανιχνευθεί σε εκκρίσεις στην μήτρα, αλλά και στο αμνιακό υγρό, γεγονός που υποδηλώνει ότι η καφεΐνη μπορεί να μεταφερθεί διαμέσου του πλακούντα (Maslova, et al., 2010).

Αξίζει, επιπλέον, να αναφερθούμε στην χρήση κάνναβης την οποία βέβαια ορισμένες έγκυες γυναίκες θεωρούν ως ακίνδυνη κατά την διάρκεια της κύησης. Ωστόσο, είναι γεγονός ότι συνδέεται με διάφορες επιβλαβείς επιπτώσεις, όπως ΠΤ, LBW, SGA και παράλληλα εισαγωγή στη ΜΕΘ νεογνών. Επιπρόσθετα, η προγεννητική χρήση κάνναβης μπορεί να συσχετιστεί με σοβαρές επιπλοκές στην ανάπτυξη του εγκεφάλου του εμβρύου, όπως επίσης και με μειωμένη προσοχή και λειτουργικές δεξιότητες, αλλά και προβλήματα στην συμπεριφορά. Τέλος, οι δυσμενείς επιπτώσεις της μαριχουάνας παρατηρούνται κυρίως σε συνδυασμό με άλλες ουσίες και είναι πιο υψηλές σε βαριούς χρήστες (Fogarty, 2016).

Η χρήση κοκαΐνης στην διάρκεια της κύησης αποτελεί μια άλλη σοβαρή κατάσταση, καθώς αρκετές μελέτες διακρίνουν παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη χρήση της κατά τη κύηση, συμπεριλαμβανομένης της PROM, της αποκόλλησης του πλακούντα, του ΠΤ, του LBW και των SGA βρεφών (Fogarty, 2016). Εξίσου σημαντική με τη χρήση κοκαΐνης είναι η χρήση μεθαμφεταμίνης στη διάρκεια της κύησης, καθώς σχετίζεται με SGA, LBW, αναπτυξιακές και συμπεριφορικές ανωμαλίες, προεκλαμψία, υπέρταση κύησης και ενδομήτριο εμβρυϊκό θάνατο.

Η έκθεση σε οποιοδήποτε είναι εξίσου επικίνδυνη κατά την εγκυμοσύνη και συσχετίζεται με μεταγεννητική IUGR, μικροκεφαλία, νευροσυμπεριφορικά προβλήματα και σύνδρομο αιφνίδιου βρεφικού θανάτου. Ενώ ταυτόχρονα, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο συνδρόμου αποχής του νεογνού (NAS), κατά το οποίο η έκθεση σε οπιούχα στη μήτρα προκαλεί σύνδρομο στέρησης μετά τη γέννηση (Patrick, et al., 2012). Ειδικότερα, ένα ποσοστό περίπου 45-94% των βρεφών που εκτίθενται, μπορεί να προσβληθούν από NAS, συμπεριλαμβάνοντας τη μεθαδόνη και τη βουπρενορφίνη, (Patrick, et al., 2016).

Συνοψίζοντας, παρατηρείται ότι η χρήση ουσιών κατά την εγκυμοσύνη αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας που παραμένει και μπορεί να επιφέρει σοβαρές και επιβλαβείς συνέπειες στην έκβαση της κύησης άλλα και του βρέφους. Επιπλέον, το ποιο φάρμακο χρησιμοποιείται, ο βαθμός χρήσης του, καθώς και το σημείο έκθεσης, παίζουν σημαντικό ρόλο στις επιπτώσεις μιας εγκυμοσύνης. Τέλος, δυστυχώς δεν υπάρχουν επαρκείς και αποτελεσματικές θεραπείες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την προγεννητική χρήση ουσιών

και αυτές που διατίθενται αφορούν κυρίως συμπεριφορικές και ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

ΕΠΗΛΟΚΕΣ ΣΤΑ ΠΡΩΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ

4.1 Τα πρόωρα νεογνά αντιμετωπίζουν κάποιους ειδικούς κινδύνους

Σύμφωνα με τον World Health Organization, (2012), παρακάτω παρατίθενται κάποιοι από τους κινδύνους που φαίνεται συχνά να αντιμετωπίζουν τα πρόωρα νεογνά.

- Δυσκολίες στη σίτιση, καθώς η συντονισμένη διαδικασία αναρρόφησης και κατάποσης αρχίζει μόλις στις 34 εβδομάδες κύησης. Χρρίζουν βοήθειας για να τραφούν και υπάρχει κίνδυνος αναρρόφησης.
- Οι σοβαρές λοιμώξεις τείνουν να είναι συχνότερες για τα πρόωρα νεογνά. Έτσι, υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος να πεθάνουν μόλις προσβληθούν από κάποια λοίμωξη (νεογνική σήψη).
- ΣΑΔ λόγω ανωριμότητας των πνευμόνων και έλλειψης επιφανειοδραστικού παράγοντα στις κυψελίδες. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την κατάρρευση των πνευμόνων, οι οποίοι χρειάζονται επιπλέον πίεση για να φουσκώσουν. Κάτω από την 32^η εβδομάδα κύησης, η πλειονότητα των μωρών αναπτύσσει σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας. Ο κίνδυνος αυτός μπορεί να μειωθεί με την χρήση προγεννητικών ενέσεων κορτικοστεροειδών σε γυναίκες που διατρέχουν κίνδυνο ή σε ΠΤ.
- Ο ίκτερος είναι συχνότερος στα πρόωρα μωρά. Πιο συγκεκριμένα, το ανώριμο ήπαρ δεν μπορεί να μεταβολίσει με ευκολία τη χολερυθρίνη, και όταν ικτερώνεται, ο εγκέφαλος του πρόωρου νεογνού βρίσκεται σε μεγαλύτερο κίνδυνο, λόγω του ότι ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός δεν έχει αναπτυχθεί ακόμα πλήρως, ώστε να συμβάλλει στην προστασία του εγκεφάλου.
- Η εγκεφαλική βλάβη στα πρόωρα νεογνά είναι συνήθως ενδοκοιλιακή αιμορραγία, η οποία συμβαίνει τις πρώτες ημέρες μετά τη γέννηση σε

περίπου 1 στα 5 νεογνά κάτω των 2.000g και συχνά συνδέεται με τη σοβαρότητα του ΣΑΔ και την υπόταση. Πιο σπάνια, τα πρόωρα νεογνά μπορεί να φέρουν υποξική εγκεφαλική βλάβη με απώλεια λευκής ουσίας, η οποία είναι διαφορετική από εκείνη που παρατηρείται στον εγκέφαλο των τελειόμηνων νεογνών.

- Η νεογνική εντεροκολίτιδα αποτελεί μια σπάνια κατάσταση κατά την οποία επηρεάζεται το εντερικό τοίχωμα των πολύ πρόωρων βρεφών, με συνοδεία άτυπης ακτινογραφικής εικόνας αερίων στο τοίχωμα του εντέρου. Έχει αποδειχθεί ότι η σίτιση με φόρμουλα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο κατά δέκα φορές περισσότερο σε σχέση με τα βρέφη που λαμβάνουν μόνο μητρικό γάλα.
- Η αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας που οφείλεται σε μη φυσιολογική αναλογία ζωής των αιμοφόρων αγγείων γύρω από τον αμφιβληστροειδή χιτώνα του ματιού. Σημαντικότερα, αυτή φαίνεται να γίνεται πιο σοβαρή όταν το βρέφος λαμβάνει πολύ υψηλά επίπεδα οξυγόνου.
- Η αναιμία της προωρότητας, γίνεται συχνά εμφανής σε ηλικία λίγων εβδομάδων λόγω της καθυστέρησης που υπάρχει παραγωγής ερυθρών αιμοσφαιρίων. Αυτό οφείλεται στο ότι το οστικό βέλος είναι ακόμη ανώριμο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΠΡΩΡΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ

5.1 Διάγνωση πρόωρου τοκετού

Ένα λεπτομερές μαιευτικό ιστορικό παίζει σημαντικό ρόλο και είναι απαραίτητο για την διάγνωση και τον εντοπισμό γυναικών με προηγούμενο ΠΤ. Οι γυναίκες των οποίων η προηγούμενη εγκυμοσύνη έληξε μεταξύ 16-20w έχουν κίνδυνο επανάληψης ΠΤ που ισούται ή υπερβαίνει τον κίνδυνο υποτροπής για γυναίκες των οποίων ο προηγούμενος πρόωρος τοκετός έλαβε χώρα μετά τις 20w. Επιπρόσθετα, οι γυναίκες με ιστορικό προηγούμενης θνησιγένειας θα πρέπει να εξετάζονται επίσης συχνά χωριστά από εκείνες με προηγούμενο ΠΤ, αλλά ο κίνδυνος μεταγενέστερου αυτόματου πρόωρου τοκετού είναι επίσης αυξημένος (Getahun, et al., 2009). Έτσι, κάθε γυναίκα με προηγούμενο τοκετό μεταξύ 16^{0/7}-36^{6/7} εβδομάδων θα πρέπει να αξιολογείται ως πιθανώς έχουσα ΠΤ, είτε το έμβρυο γεννήθηκε ζωντανό είτε γεννήθηκε νεκρό (Iams, & Berghella, 2010).

Επιπρόσθετα, είναι πολύ σημαντικό η λήψη ενός ολοκληρωμένου αναπαραγωγικού ιστορικού που να περιλαμβάνει τόσο την καταγραφή προηγούμενων αυτόματων αποβολών όσο και εκλεκτικών διακοπών, συμπεριλαμβάνοντας εξίσου την ηλικία κύησης και των μεθόδων διακοπής. Πληθυσμιακές μελέτες (Henriet, & Kaminski, 2001; Ancel, et al., 2004; Moreau, et al., 2005), έχουν υποδείξει ότι οι εκλεκτικές διακοπές κύησης στο πρώτο και δεύτερο τρίμηνο σχετίζονται με μια πολύ μικρή αύξηση του κινδύνου για επακόλουθο αυτόματο ΠΤ (Shah, et al., 2009). Το γυναικολογικό ιστορικό αποτελεί επίσης σημαντικό και συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ΠΤ, ειδικότερα όταν υπάρχει ιστορικό επέμβασης στον τράχηλο της μήτρας (Jakobsson, et al., 2007).

Επιπλέον, όταν σε δίδυμη κύηση υπήρξε ΠΤ, ο κίνδυνος πρόωρου τοκετού σε επόμενη μονήρη κύηση ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία κύησης σε τοκετό διδύμων (Menard, et al., 1996). Όσο πιο νωρίς είναι η ηλικία κύησης,

τόσο μεγαλύτερος κίνδυνος υπάρχει για ΠΤ σε επακόλουθη μονήρη κύηση, έως και 40% όταν η προηγούμενη δίδυμη γέννηση συνέβη πριν από τις 30 εβδομάδες (Menard, et al., 1996; Facco, Nash, & Grobman, 2007). Κυήσεις που περιπλέκονται από αυξημένα επίπεδα της α-φετοπρωτεΐνης του ορού της μητέρας (AFP), έχουν μεγάλο κίνδυνο για δυσμενείς εκβάσεις της κύησης, συμπεριλαμβανομένου του ΠΤ που σχετίζεται με αποκόλληση και ΠΡΕΥ (Campbell, & Templeton, 2004). Ειδικότερα, μια αυξημένη AFP μπορεί επίσης να εμφανιστεί με τον θάνατο ενός μη αναγνωρισμένου ή εξαφανισμένου δίδυμου, που αποτελεί έναν άλλον παράγοντα κινδύνου για ΠΤ (Shebl, et al., 2008).

5.1.1 Σημεία και συμπτώματα πρόωρου τοκετού

Είναι γεγονός ότι διάφοροι βιοχημικοί και βιοφυσικοί δείκτες έχουν συσταθεί για τον εντοπισμό των κυήσεων που βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για αυτόματο ΠΤ, τόσο σε γυναίκες με απειλούμενο ΠΤ όσο και σε ασυμπτωματικές, με σκοπό να αποτραπεί ο κίνδυνος. Οι δείκτες αυτοί ή ένας συνδυασμός αυτών μπορεί να προσδιορίσουν καλύτερα τις κυήσεις που διατρέχουν μεγάλο κίνδυνο για ΠΤ. Πιο συγκεκριμένα, η υπερηχογραφία για τον προσδιορισμό του μήκους του τραχήλου της μήτρας, η εξέταση fFN, η οποία στοχεύει στην ανίχνευση της εμβρυϊκής φμπρονεκτίνης σε τραχηλικές και κοιλιακές εκκρίσεις, όπου η παρουσία της μεταξύ των 22w-34^w και σε τιμές >50ng/ml συνδέεται με σημαντικά ποσοστά κινδύνου ΠΤ και ΠΡΕΥ. Ενώ, ο συνδυασμός και των δύο είναι τα πιο χρήσιμα εργαλεία για τον προσδιορισμό των κυήσεων υψηλού κινδύνου για ΠΤ. (Honest, et al., 2009).

Ειδικότερα, αρκετά στοιχεία και έρευνες έχουν αποδείξει ότι η εξέταση του τραχήλου της μήτρας με τη χρήση της υπερηχογραφίας είναι ανώτερη σε σχέση με αυτή της κοιλιακής εξέτασης, καθώς μπορεί να προσδιορίσει με μεγαλύτερη ακρίβεια και βεβαιότητα τον κίνδυνο για ΠΤ πριν από την 34η εβδομάδα. (Honest, et al., 2009). Από την άλλη, το διακολπικό υπερηχογράφημα τραχήλου είναι μια καλή μέθοδος για την εκτίμηση του κινδύνου ΠΤ σε γυναίκες χαμηλού αλλά και υψηλού κινδύνου για ΠΤ, ενώ παράλληλα εντοπίζει τις κυήσεις με αυξημένο κίνδυνο ενδομήτριων λοιμώξεων (Mella, & Berghella, 2009). Αναλυτικότερα, παρατηρείται ότι σε γυναίκες με μεγάλο μήκος τραχήλου (>3,0 cm), η πιθανότητα ΠΤ είναι χαμηλή (Honest, et al., 2009). Αντίθετα, σε

γυναίκες με μικρό μήκος τραχήλου, η πιθανότητα εμφάνισης ΠΤ είναι μεγαλύτερη. Η διάγνωση ενός ΠΤ έγκαιρα επωφελείται από στοχευμένες παρεμβάσεις (π.χ. χορήγηση στεροειδών και μεταφορά σε κέντρο με ειδική μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών) (DiRenzo, et al., 2011). Έτσι, γίνεται φανερό, με βάση στοιχεία από πολλές μελέτες ότι η εκτίμηση του κινδύνου ΠΤ σε γυναίκες με ιστορικό ΠΤ ή αποβολής στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης, απαιτεί μεγαλύτερο μήκος τραχήλου σε σχέση με εκείνες που δεν έχουν τέτοιο ιστορικό (DiRenzo, et al., 2011).

Τέλος, γίνεται φανερό ότι η εκτίμηση της συχνότητας των συσπάσεων της μήτρας μπορεί να εντοπίσει τις κήσεις εκείνες που φέρουν μεγαλύτερο κίνδυνο ΠΤ. Ειδικότερα, η αυξημένη συχνότητα των συσπάσεων της μήτρας μπορεί να οδηγήσει σε ΠΤ. Ωστόσο, τα αποτελέσματα ορισμένων κλινικών δοκιμών δείχνουν ότι η περιπατητική παρακολούθηση της μήτρας δεν συμβάλλει σημαντικά στην μείωση των ποσοστών ΠΤ (DiRenzo, et al., 2011). Εκτός από αυτό σημαντικό ρόλο παίζει η κλινική εκτίμηση του τραχήλου της μήτρας, αλλά και δείκτες βιοχημικοί, ορμονικοί, CRP και η γενική αίματος, όπως επίσης και το κοιλιακό επίχρισμα, το οποίο βοηθάει στην ανίχνευση λοιμώξεων σε έγκυες με παθολογική χλωρίδα κόλπου όπως, (συρέοπλάσμα, γλαμύδια, τριχομονάδα, βακτηριδιακή κολπίτιδα) (Βραχνης, 2014). Ανίχνευση μπορεί να γίνει με μέτρηση του επιπέδου του οξέος στον κόλπο (pH) και για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση μπορεί να γίνει στην συνέχεια καλλιέργεια κοιλιακού υγρού.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο

ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΠΕΙΛΟΥΜΕΝΟΥ ΠΡΩΩΡΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ

6.1 Πρόληψη και αντιμετώπιση απειλούμενου πρόωρου τοκετού

Οι προσπάθειες που γίνονται για τη μείωση της επίπτωσης των πρόωρων γεννήσεων αποτελούν σπουδαίο κομμάτι για την Μαιευτική, καθώς συμβάλλουν στην προαγωγή επαρκών πληροφοριών, ώστε να δικαιολογηθούν προτάσεις διαχείρισης για τους κλινικούς ιατρούς για τις στρατηγικές που δεν αποδίδουν, αλλά και για εκείνες που αποδίδουν. Βέβαια, δεν μπορούν να χαρακτηριστούν ακόμη επιτυχείς. Γενικότερα, παρατηρείται μια σημαντική αύξηση στην ποιότητα και τον αριθμό των κλινικών δοκιμών των παρεμβάσεων που διενεργούνται με στόχο τη μείωση της επίπτωσης, καθώς και της νοσηρότητας του ΠΤ την τελευταία δεκαετία. Όλα αυτά αποδίδουν σε δεδομένα που μπορούν να συμβάλλουν στην βελτίωση της φροντίδας των γυναικών εκείνων που διατρέχουν κίνδυνο (Iams, & Berghella, 2010). Παρακάτω περιγράφονται κάποιοι από τις μεθόδους που προλαμβάνουν και συμβάλλουν στην αντιμετώπιση του ΠΤ.

6.1.1 Περίδεση τραχήλου

Η περίδεση τραχήλου αποτελεί μία ιδιαίτερα αποτελεσματική μέθοδος πρωτογενούς πρόληψης, κυρίως για κήσεις με ιστορικό ΠΤ και ανεπάρκεια τραχήλου. Συγκεκριμένα, πρόκειται για μια χειρουργική επέμβαση όπου περίδεση τραχήλου επιτυγχάνεται με την τοποθέτηση μιας ταινίας, ενός ράμματος περιβάλλοντας τον τράχηλο και κάτω από τον βλεννογόνο, διατηρώντας με αυτόν τον τρόπο το στόμιο του τραχήλου κλειστό κατά την διάρκεια της κύησης και προστατεύοντας τον από την διαστολή. Επιπλέον, αφαίρεση του ράμματος πραγματοποιείται την 36^η-37^ηw κύησης. Από την άλλη πλευρά, όταν η περίδεση τραχήλου εφαρμόζεται σε γυναίκες με προοδευτική βράχυνση τραχήλου ή με βραχύ τράχηλο κατά το ενδιάμεσο της κύησης, η περίδεση τραχήλου κρίνεται αναποτελεσματική, είναι απαραίτητο να

διενεργείται την κατάλληλη στιγμή και στα σωστά χρονικά πλαίσια, καθώς όταν υπάρχει διαστολή, η επείγουσα περίδεση δεν βελτιώνει σημαντικά την κατάσταση (Βραχλής, 2014).

6.1.2 Χορήγηση προγεστερόνης

Η χορήγηση της προγεστερόνης δρα με τέτοιο τρόπο ώστε να μειώνει έως και 50% την πιθανότητα επανεμφάνισης ΠΤ. Συγκεκριμένα, προγεστερόνη μπορεί να χορηγηθεί είτε υπό μορφή κολπικού υπόθετου, είτε ενδομυϊκά (ΙΜ) και σε γυναίκες με ιστορικό ΠΤ μειώνει την πιθανότητα επανεμφάνισης κατά 50%. Έτσι, η χορήγηση της φαίνεται να έχει μεγαλύτερο όφελος για τις κυήσεις με ιστορικό ΠΤ, καθώς αρκετές μελέτες δείχνουν μικρή επίδραση, μόλις 10% των περιπτώσεων της συνολικής συχνότητας του αυτόματου ΠΤ. Αναλυτικότερα, στις γυναίκες δίχως ιστορικό ΠΤ και με βραχύ τράχηλο (<15χιλ) στον έλεγχο 20^{ης}-23^{ης} εβδομάδας, η διακολλπική χορήγηση προγεστερόνης (200 mg) έως την 34w, δείχνει να ελαττώνει σε μεγάλο βαθμό τον κίνδυνο ΠΤ (Βραχλής, 2014).

6.1.3 Αντιμετώπιση λοίμωξης

Η λοίμωξη έχει συσχετιστεί επανειλημμένα με σημαντικό κίνδυνο ΠΤ, ως παράγοντας κινδύνου ή αιτιοπαθογενετικά, καθώς μόλις το 20-50% των περιπτώσεων ΠΤ αποδίδεται σε λοίμωξη του γεννητικού σωλήνα. Παράλληλα, ποικίλοι παθογόνοι μικροοργανισμοί φαίνεται να συνυπάρχουν και μάλιστα σε αυξημένη συχνότητα. Ειδικότερα, υψίστης σημασίας κρίνεται η αποτελεσματική αγωγή σε κατάλληλα και έγκαιρα χρονικά πλαίσια, καθώς μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στην μείωση του ΠΤ έως 40-60%, όπως επίσης και στην αποτελεσματική αντιμετώπιση των συνεπειών στο νεογνό. Συγκεκριμένα, όσο πιο νωρίς συμβαίνει ΠΤ, τόσο πιο πιθανό είναι να οφείλεται σε κάποια λοίμωξη, ενώ όσο πιο νωρίς παρουσιάζεται παθολογική χλωρίδα γεννητικού σωλήνα, τόσο μεγαλύτερος φαίνεται να είναι ο σχετικός κίνδυνος (Βραχλής, 2014).

Για την πρόληψη λοιπόν, και την αποτροπή ΠΤ σε αυτή την περίπτωση, αποτελεσματική φαίνεται να είναι η χρήση των αντιβιοτικών, είτε συστηματικά, είτε τοπικά. Σημαντική μάλιστα, δείχνει να είναι η χορήγηση τους, πριν οι

συνέπειες της λοίμωξης των ιστών θεωρηθούν μη αναστρέψιμες (Βραχνής, 2014). Επιπρόσθετα, η χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής ενδείκνυται σε περιπτώσεις λοίμωξης ή ΡΕΥ με εκλεκτική χρήση της ερυθρομυκίνης (Λιασιδής, 2020).

Ωστόσο, υπάρχουν πολλές μελέτες ετών που εξέτασαν την χορήγηση αντιβιοτικών για την πρόληψη του ΠΤ, οι οποίες δείχνουν μη ικανοποιητικά αποτελέσματα. Όπως φαίνεται η επιλογή και τα χρονικά πλαίσια που αυτά χορηγούνται παίζουν σπουδαίο ρόλο στην πρόληψη στην μείωση της αποτελεσματικότητας. Παράλληλα, μέτρα όπως η αγωγή με βάση το αντιβιογράμμα, η τοπική χορήγηση της κλινδαμυκίνης, αλλά και η κατάλληλη και έγκαιρη αντιμετώπιση του στρεπτόκοκκου Β, φαίνεται να επιδρούν θετικά στην πρόληψη του ΠΤ και να επιφέρουν σημαντική βελτίωση (Βραχνής, 2014).

6.1.4 Τοκόλυση

Η τοκόλυση στοχεύει στην αναστολή του ΠΤ, ώστε να επιτευχθεί αποτελεσματική χορήγηση κορτικοστεροειδών για ωρίμανση των πνευμόνων. Συγκεκριμένα, η τοκολυτική αγωγή παρατείνει την κύηση για περισσότερο από 7 ημέρες ή τουλάχιστον για 48h, ενώ παράλληλα αποφεύγεται η χρήση της μετά τις 34w. Ειδικότερα, σημαντικοί τοκολυτικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται ευρέως αποτελούν οι β₂ διεγέρτες, το θειικό μαγνήσιο, οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου, οι αναστολείς σύνθεσης προσταγλανδινών, τα νιτρώδη, η προγεστερόνη, όπως και οι ανταγωνιστές υποδοχέων οξυτοκίνης. Παράλληλα, είναι ενδιαφέρον να αναφέρουμε ότι οι ανταγωνιστές υποδοχέων οξυτοκίνης (atosiban), φαίνεται να υπερέχουν των άλλων παραγόντων, καθώς δείχνουν να μην φέρει ιδιαίτερες παρενέργειες (Βραχνής, 2014).

Επιπλέον, είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι σύμφωνα με τον Βραχνή, 2014, η τοκόλυση παρουσιάζει ορισμένες αντενδείξεις κάποιες από τις οποίες αποτελούν η υπέρταση και προεκλαμψία, σοβαρή αποκόλληση πλακούντα, βαριά αιμορραγία οποιασδήποτε αιτιολογίας, σοβαρού βαθμού υπολειπόμενη ανάπτυξη υπό συνοδεία εμβρυϊκής δυσπραγίας, χοριοαμνιονίτιδα, ενδομήτριος θάνατος, εμβρυϊκή ανωμαλία ασύμβατη με τη ζωή. Πιο συγκεκριμένα, οι αντενδείξεις παρουσιάζονται σε κατηγορίες στον πίνακα 1.5. Παράλληλα, μικρότερη αντένδειξη δείχνει να αποτελούν ο επιτωματικός πλακούντας και

πλακούντας υπό ελεγχόμενη αιμορραγία, υποθυρεοειδισμός, ΣΔ, συγγενείς ανωμαλίες, και διαστολή τραχήλου περισσότερο από 4-5εκ.

Τέλος, χρειάζεται να σημειωθεί ότι παρά την ευρεία χρήση των τοκολυτικών παραγόντων δεν παρατηρείται σημαντικό όφελος στην άμβλυση της συχνότητας του ΠΤ. Παρ' όλ' αυτά, η τοκόλυση δείχνει να συμβάλει στην ελάττωση της περιγεννητικής νοσηρότητας και θνητότητας (Βραχνής, 2014).

6.1.5 Χορήγηση κορτικοστεροειδών

Δεν υπάρχει πλέον αμφιβολία ότι η χορήγηση κορτικοστεροειδών μεταξύ των 24-34w κύησης έχει εξαιρετικά, θετικά αποτελέσματα στα νεογνά που γεννιούνται πρόωρα, ιδίως σε εκείνα από κύσεις 27-32w. Ειδικότερα, στόχος των κορτικοστεροειδών είναι να αποτρέψει την πιθανότητα εμφάνισης του συνδρόμου της αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ) στα νεογνά, αλλά και περι-ενδοκοιλιακής εγκεφαλικής αιμορραγίας (ΠΕΑ) και θανάτου μέσω της ωρίμανσης των πνευμόνων που επιτυγχάνεται με την χορήγηση αυτού του σχήματος, μέχρι και 7 ημέρες μετά την ολοκλήρωση του σχήματος. Πιο συγκεκριμένα, τα πλεονεκτήματα είναι μεγαλύτερα όταν ο τοκετός συμβαίνει μετά τις 24-48h από τη συμπλήρωση του σχήματος βηταμεθαζόνης (δύο δόσεις, 12mg ανά 12 ή 24h) (Βραχνής, 2014). Ωστόσο, μελέτες αποδεικνύουν ότι η χορήγηση κορτικοστεροειδών ενδείκνυται ακόμα και στην περίπτωση που ο ΠΤ πρόκειται να ολοκληρωθεί εντός των 24h, καθώς μειώνονται σημαντικά οι πιθανότητες νεογνικού θανάτου (Λιασίδης, 2020). Ταυτόχρονα, αξιόλογη φαίνεται να είναι η συνδυαστική χορήγηση τοκολυτικών (Βραχνής, 2014; Λιασίδης, 2020), ανεξάρτητα αν η κύηση είναι μονήρης ή πολύδυμη, δίχως αυτό να σημαίνει ότι χορηγείται σε όλες τις περιπτώσεις πολύδυμων κύσεων (Λιασίδης, 2020). Ενώ, πριν από την εκλεκτική ΚΤ φαίνεται να μειώνει σημαντικά το ποσοστό εισαγωγών νεογνών στην μονάδα εντατικής θεραπείας λόγω ΣΑΔ και παροδικής ταχύπνοιας νεογνών.

Είναι γεγονός ότι στο παρελθόν, οι δόσεις διενεργούνταν επαναλαμβανόμενα, τακτική που δεν έδειχνε να έχει όφελος, καθώς συνέβαλλε στην συχνότητα αυξημένων παρενεργειών (Βραχνής, 2014).

Η προγεννητική θεραπεία με κορτικοστεροειδή συνιστάται σε γυναίκες σύμφωνα με τον WHO, (2015), που φέρουν μεγαλύτερη επικινδυνότητα για ΠΤ

από την 24^η-34^η εβδομάδα κύησης, όταν πληρούνται οι ακόλουθες προϋποθέσεις:

- Ακριβείς εκτίμηση της ηλικίας κύησης.
- Ο ΠΤ θεωρείται επικείμενος.
- Δεν υπάρχουν κλινικές ενδείξεις μητρικής λοίμωξης της μητέρας.
- Υπάρχει επαρκής φροντίδα κατά την διάρκεια του τοκετού.
- Το πρόωρο νεογνό μπορεί να λάβει μια επαρκή και ολοκληρωμένη φροντίδα εάν αυτό είναι απαραίτητο, όπως επίσης ανάνηψη, θερμική φροντίδα, υποστήριξη σίτισης, θεραπεία λοίμωξης και ασφαλή χρήση οξυγόνου.

Τέλος, στον πίνακα 1.6 παρουσιάζονται οχτώ στόχοι, οι οποίοι εάν εφαρμοστούν γρήγορα, είναι πιθανό να επιταχύνουν τη μείωση των νεογνικών θανάτων και να συμβάλουν στη βελτίωση της μητρικής υγείας και περιθαλψης, ωφελώντας έτσι άμεσα τις γυναίκες. Οι συγκεκριμένοι αναπτυξιακοί στόχοι της Χιλιετίας, όπως ονομάζονται συνδέονται με την πρόληψη και τη φροντίδα των πρόωρων γεννήσεων και δεν θα πρέπει να θεωρούνται ως ένα μεμονωμένο πρόγραμμα φροντίδας και πρόληψης της προωρότητας (Howson, et al., 2013).

6.2 Παρεμβάσεις που έχουν αποδειχθεί αναποτελεσματικές για τη μείωση του κινδύνου επαναλαμβανόμενου πρόωρου τοκετού

- Τα συμπληρώματα διατροφής: Μελέτες που διενεργήθηκαν με εικονικά φάρμακα βιταμινών C και E δεν κατάφεραν να αποδείξουν κάποια μείωση των ποσοστών ΠΤ.
- Η έγκαιρη ανίχνευση του ΠΤ: Ορισμένες μελέτες που διενεργήθηκαν αποδείχθηκαν ωφέλιμες. Ωστόσο, μετέπειτα τυχαιοποιημένες μελέτες για την ανίχνευση του ΠΤ, δεν υπέδειξαν ιδιαίτερη μείωση του επαναλαμβανόμενου ΠΤ.
- Η καταστολή της συστολής: Μελέτες σε γυναίκες με ιστορικό ΠΤ διενεργήθηκαν με καταστολή της συστολής και χρήση διάφορων τοκολυτικών φαρμάκων. Ειδικότερα, η θεραπεία αυτή απέδωσε στην μείωση της συχνότητας των συστολών, ωστόσο δεν είχε κάποιο όφελος στο ποσοστό των επαναλαμβανόμενων ΠΤ ή στα αποτελέσματα για τα

νεογνά. Δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προφύλαξη ή μετά από ένα επεισόδιο ΠΤ. Ιδιαίτερα, δεν φαίνεται να αποτελεί αποτέλεσμα ανεπαρκούς δοσολογίας ή αναποτελεσματικών φαρμάκων, αντιθέτως αποδεικνύεται ότι οι συσπάσεις της μήτρας αποτελούν όψιμες εκδηλώσεις του ΠΤ.

- Η περιοδοντική φροντίδα: Είναι ασφαλής, αλλά δεν φαίνεται να είχε κάποιο ιδιαίτερο όφελος στο ποσοστό των ΠΤ σε 4 τυχαιοποιημένες μελέτες που διενεργήθηκαν (Iams, & Berghella, 2010).

6.3 Η προσέγγιση της μαιίας

Η μαιία έχει πολλές δραστηριότητες και μια από αυτές, είναι η πρόληψη καταστάσεων, που μπορεί να καταστούν βλαβερές για την υγεία της γυναίκας, τις εγκύου, της λεχώνας αλλά και γενικότερα του ευρύτερου πληθυσμού. Μία από αυτές τις καταστάσεις αποτελεί και ο ΠΤ. Αδιαμφισβήτητα, απαραίτητη προϋπόθεση για μια ομαλή κύηση, καθώς και την υγιή ανάπτυξη του εμβρύου είναι η παροχή της απαραίτητης επίβλεψης και της κατάλληλης προσοχής, φροντίδας και συμβουλών στις γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, κατά τον τοκετό και την λοχεία. Παράλληλα, έχει αποδειχθεί ότι η παροχή συνεχόμενης μαιευτικής φροντίδας σχετίζεται τόσο με τη μείωση των πρόωρων γεννήσεων όσο και με τη βελτίωση της περιγεννητικής επιβίωσης. Επιπρόσθετα, μελέτες που έχουν επιχειρήσει να ερευνήσουν τις αιτίες που προκαλούν ΠΤ έχουν υποδείξει μια μεγάλη ποικιλία σύνθετων και αλληλεπικαλυπτόμενων παραγόντων που φαίνεται να συμπεριλαμβάνονται σε αυτόν, όπως χρόνιες ασθένειες, λοιμώξεις και κακό μαιευτικό ιστορικό (π.χ. προηγούμενος ΠΤ ή αποβολές), άγχος, ψυχοκοινωνικό στρες, ανθυγιεινή διατροφή, κάπνισμα, διαταραχή χρήσης ουσιών και ενδοοικογενειακή ή έμφυλη βία. Όλα αυτά έχουν ως αποτέλεσμα οι παρεμβάσεις και η λήψη στρατηγικών δημόσιας υγείας για την πρόληψη του ΠΤ να έχει καταστεί δύσκολη. Γι' αυτό τον λόγο είναι υψίστης σημασίας ο ρόλος της μαιίας σε αυτό το κομμάτι, ο οποίος αποτελεί την διαφορετική προσέγγιση στην παρακολούθηση της κύησης. Ειδικότερα, οι δραστηριότητες της μαιίας για την πρόληψη του ΠΤ περιλαμβάνουν τον οικογενειακό προγραμματισμό για την αποφυγή της εγκυμοσύνης στην εφηβεία και την πρόωθηση της απόστασης μεταξύ των γεννήσεων, η πρόληψη και

θεραπεία λοιμωδών και μη μεταδοτικών ασθενειών πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης που είναι ευρέως γνωστό ότι αυξάνουν τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού (Howson et al., 2013), η λήψη ενός καλού μαιευτικού ιστορικού, αλλά και η χρήση πρακτικών για την αντιμετώπιση των ανισοτήτων στην υγεία, συμβάλλουν σημαντικά στην μείωση του κινδύνου πρόωρου τοκετού. Παράλληλα, οι μαίες χρησιμοποιούν πρακτικές αντιμετώπισης ανισοτήτων δίνοντας το δικαίωμα σε όλες τις έγκυες γυναίκες για πρόσβαση στην μαιευτική φροντίδα και στην πρόληψη ανεξαρτήτως ηλικίας, εθνικότητας, κοινωνικοοικονομικής κατάστασης και ιατρικού ή μαιευτικού κινδύνου, ενώ παράλληλα καταπολεμούν μορφές ρατσισμού και διακρίσεις (Fernandez, et al., 2021). Τέλος, η μαία, σε συνεργασία με άλλους φορείς, μπορεί να συμμετέχει στην πρόληψη λαμβάνοντας μέρος σε ομιλίες σε σχολεία-πανεπιστήμια, συλλόγους, πνευματικά και πολιτιστικά κέντρα, σωματεία κλπ.

Είναι γεγονός, ότι όλες η παραπάνω παρεμβάσεις με την βοήθεια της μαίας θα συμβάλλουν στην αποτελεσματική προγεννητική, μαιευτική και μεταγεννητική φροντίδα για όλες τις έγκυες γυναίκες σώζοντας ζωές μητέρων και βρεφών.

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, είναι σαφές ότι ως ΠΤ ορίζεται ο τοκετός πριν από την ολοκλήρωση της 37ης εβδομάδας κύησης. Είναι γεγονός επίσης, ότι αποτελεί τεράστια κλινική και δημόσια πρόκληση για την υγεία στη σύγχρονη Μαιευτική, καθώς ο ΠΤ είναι μία από τις κυριότερες αιτίες περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως, με ποσοστά που φτάνουν τα 70% και 75% αντίστοιχα. Σε πολλές περιπτώσεις μάλιστα, έχει σοβαρές συνέπειες τόσο για τη μητέρα, όσο και για το ίδιο το νεογνό. Παράλληλα, η συχνότητα του ΠΤ φαίνεται να παρουσιάζει μία αυξητική τάση τα τελευταία χρόνια περιπλέκοντας έως και το 9-12% των κυήσεων παγκοσμίως. Παρ' όλ' αυτά, η κύρια αιτιολογία του ΠΤ παραμένει ακόμη άγνωστη και αποτελεί ένα κλινικό αίνιγμα λόγω της αιτιολογικής, παθοφυσιολογικής και γενετικής ετερογένειας, ενώ ταυτόχρονα δείχνει να μην οφείλεται σε έναν μόνο αιτιολογικό παράγοντα. Την ίδια στιγμή, η επανάληψη του αυτόματου ΠΤ σε μεμονωμένες γυναίκες, οικογένειες και εθνικές ομάδες υποδηλώνει μια μακροχρόνια αιτιολογία, που συνάδει με γενετικό παράγοντα, ενώ, επιδημιολογικά δεδομένα επιβεβαιώνουν περιβαλλοντικές επιδράσεις στον ΠΤ. Εκτός απ' αυτό, ποικίλοι παράγοντες λοίμωξης, φαίνεται να συνδέονται με μεγάλο κίνδυνο PROM και ΠΤ. Ωστόσο, η αναγνώριση ομάδων υψηλού κινδύνου, η πρόβλεψη του πιθανού κινδύνου ΠΤ, αλλά και των προδιαθεσικών παραγόντων, γίνεται δυνατή μέσω της μέτρησης του μήκους του τραχήλου και της εμβρυϊκής φιμπρονεκτίνης. Επιπρόσθετα, η αποτελεσματική αντιμετώπιση, επιτυγχάνεται με διάφορες επιλογές, όπως αυτές της περίδεσης του τραχήλου, χορήγησης προγεστερόνης ή αντιβίωσης σε συγκεκριμένες ομάδες γυναικών με απειλούμενο ΠΤ, όπως επίσης και της τοκολυτικής αγωγής, η οποία έχει ως σκοπό την αναστολή του ΠΤ για τουλάχιστον 24-48h, ώστε να επιτευχθεί πνευμονική ωρίμανση μέσω της αποτελεσματικής χορήγησης κορτικοστεροειδών.

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1.1: Κριτήρια ηλικίας κήσης σύμφωνα με τον WHO, 2018.

Κριτήρια ηλικίας κήσης σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας	
Εξαιρετικά πρόωρος	< 28 εβδομάδες
Πολύ πρόωρος	28-32 εβδομάδες
Πρόωρος	32-37 εβδομάδες

Πίνακας 1.2: Οι 10 χώρες με τα υψηλότερα ποσοστά με τα υψηλότερα ποσοστά πρόωρου τοκετού ανά 100 γεννήσεις (%) σύμφωνα με τον WHO, 2018.

Οι 10 χώρες με τα υψηλότερα ποσοστά με τα υψηλότερα ποσοστά πρόωρου τοκετού ανά 100 γεννήσεις (%)	
Μαλάουι	18,1
Κομόρες	16,7
Κονγκό	16,7
Ζιμπάμπουε	16,6
Νέα Γουινέα	16,5
Μοζαμβίκη	16,4
Γκαμπόν	16,3
Πακιστάν	15,8
Ινδονησία	15,5
Μαυριτανία	15,4

Πίνακας 1.3: Επιπλοκές πρόωρου τοκετού στη μητέρα.

<i>Επιπλοκές πρόωρου τοκετού στη μητέρα σύμφωνα με WHO, 2015</i>	
Σοβαρή μητρική νοσηρότητα ή θάνατος	
Μητρική σήψη (χοριοαμνιονίτιδα, σηψαιμία στην λοχεία)	
Σοβαρές παρενέργειες από την θεραπεία	

Πίνακας 1.4: Επιπλοκές πρόωρου τοκετού στο νεογνό.

<i>Επιπλοκές πρόωρου τοκετού στο νεογνό σύμφωνα με τον Βραχνή, 2014</i>	
Αναπνευστικές	Αναπνευστική δυσχέρεια, βρογχοπνευμονική δυσπλασία, άπνοια
Καρδιολογικές	Ανοικτός βοτάλειος πόρος
Εγκεφαλικές επιπλοκές	Εγκεφαλική αιμορραγία
Γαστρεντερολογικές	Νεκρωτική εντεροκολίτιδα
Νευροαναπτυξιακές	Εγκεφαλική παράλυση, ημιπάρεση
Μεταβολικές	Υπερχολερυθριναμία
Οπτικές	Αμφιβληστροειδοπάθεια









Πίνακας 1.5: Τοκολυτικοί παράγοντες, ενδεικνυόμενες δοσολογίες, παρενέργειες, προφυλάξεις και αντενδείξεις σύμφωνα με τον Βραχνή, 2014.

Τοκολυτικός παράγοντας	Δόση εφόδου	Δόση συντήρησης	Παρενέργειες και προφυλάξεις
Ritodrine	0.05-0.1mg/hiv	Αύξηση σταδιακά έως 0.35mg/1hiv	Αρρυθμίες, έμφραγμα μυοκαρδίου, πνευμονικό οίδημα (έλεγχος του καρδιακού ρυθμού, των επιπέδων ηλεκτρολυτών, το ισοζύγιο υγρών)
Magnesium sulfate	Bolus 4 gr iv	1.2-3 gr/h συνεχής iv έγχυση	Καρδιοαναπνευστική καταστολή (έλεγχος των επιπέδων Mg, των αντανακλαστικών)
Nifedipine	10mg po ή sl ανά 20min. Max δόση 40mg/h	20mg po κάθε 4-6h	Υπόταση (έλεγχος της ΑΠ)
Indometacin	50-100mg po, pr ή pn	25-50 mg/4-6h Max δόση 200mg/24h	Ολιγάμνιο, πρόωρη σύγκλειση αρτηριακού πόρου (u/s) όχι >32w, όχι >48h
Atosiban	6.75mg iv σε 1 min	300μg/min για 3h, και 100μg/min για τις επόμενες 45h	

**Αντενδείξεις τοκολυτικής
αγωγής σύμφωνα
με WHO, 2015**

PROM, πολύδυμη κύηση, προγεννητική αιμορραγία, IUGR, χοριοαμνιονίτιδα, προεκλαμψία και εκλαμψία, Rhesus ευαισθητοποίηση, συγγενείς ανωμαλίες εμβρύου ασυμβίβαστες με την ζωή, διαταραχές εμβρυϊκού καρδιακού ρυθμού, ενδομήτριος θάνατος εμβρύου, παθήσεις της μητέρας, διαστολή τραχήλου >5cm

Πίνακας 1.6: Πώς οι Αναπτυξιακοί Στόχοι της Χιλιετίας συνδέονται με την πρόληψη και τη φροντίδα των πρόωρων γεννήσεων.

Millenium Development Goal	Links to Preterm Birth	Millenium Development Goal	Links to Preterm Birth
 <p>1 ERADICATE EXTREME POVERTY AND HUNGER</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Poverty is a risk factor for preterm birth • Women who were underfed or stunted as girls are at higher risk of preterm birth 	 <p>5 IMPROVE MATERNAL HEALTH</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Family planning to avoid adolescent pregnancy and promote spacing births reduces the risk of preterm birth • Effective antenatal, obstetric and postnatal care for all pregnant women saves lives of mothers and babies
 <p>2 ACHIEVE UNIVERSAL PRIMARY EDUCATION</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Education especially of girls reduces adolescent pregnancy, which is a risk factor for preterm birth • Age appropriate health education may reduce pre-conception risk factors 	 <p>6 COMBAT HIV/AIDS, MALARIA AND OTHER DISEASES</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Prevention and treatment before and during pregnancy of infectious and non-communicable diseases known to increase risk of preterm birth
 <p>3 PROMOTE GENDER EQUALITY AND EMPOWER WOMEN</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Gender equality, education and empowerment of women improve their outcomes and their babies' survival 	 <p>7 ENSURE ENVIRONMENTAL SUSTAINABILITY</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ensured access to improved water and sanitation facilities to reduce transmission of infectious diseases
 <p>4 REDUCE CHILD MORTALITY</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Newborn deaths account for 40% of under-5 mortality, which is the indicator for MDG4. Deaths from preterm birth have risen and now are one of the leading causes of under-5 deaths. 	 <p>8 A GLOBAL PARTNERSHIP FOR DEVELOPMENT</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Identification of actions that key constituencies can take individually and together to mobilize resources, address commodity gaps and ensure accountability in support of RMNCH and preterm birth prevention and care

Note: With thanks to Boston Consulting Group for assistance on this figure.

(Howson, et al., 2013)

Βιβλιογραφία

Ελληνόγλωσση:

- Βραχνής, Ν. (2014). Μαιευτικά Επείγοντα. ΑΘΗΝΑ: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, 237-243.
- Ιατράκης, Γ. (2016). Πρόωρη Ρήξη των Υμένων-Πρόωρος Τοκετός.
- Καράμπελας, Α. (2017). Χορήγηση προβιοτικών στην πρόωρη πρόωμη ρήξη εμβρυικών υμένων (Doctoraldissertation, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ). Σχολή Επιστημών Υγείας. Τμήμα Ιατρικής. Τομέας Υγείας Μητέρας και Παιδιού. Κλινική Α'Μαιευτική και Γυναικολογική Περιφερειακού Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ).
- Λιασίδης Χ. (2020). Η σημασία των γονιδιακών πολυμορφισμών συστατικών του ανοσιακού μηχανισμού στην εκδήλωση πρόωρου τοκετού (Doctoraldissertation, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ). Σχολή Επιστημών Υγείας. Τμήμα Ιατρικής. Τομέας Παθολογίας. Κλινική Δ' Παθολογική).
- Παντελής, Α. (2018). Υπερηχογραφικοί και βιοχημικοί δείκτες, μόνοι τους ή και σε συνδυασμό, για την πρόγνωση της έκβασης του πρόωρου τοκετού (Doctoraldissertation, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης (ΑΠΘ). Σχολή Επιστημών Υγείας. Τμήμα Ιατρικής. Τομέας Χειρουργικής. Κλινική Β'Μαιευτική και Γυναικολογική Περιφερειακού Γενικού Νοσοκομείου ΠΗΠΟΚΡΑΤΕΙΟ Θεσσαλονίκης).
- Σαλαμαλέκης, Ε. Ε. (2002). Πρόωρος τοκετός: Έλεγχος και παρακολούθηση.
- Σφακιωτάκη, Μ., & Σηφάκης, Σ. (2012). Γενετική Βάση Πρόωρου Τοκετού. Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Κρήτης Ηράκλειο. Περιγεννητική Ιατρική & Νεογνολογία, 7^η έκδ., (4)117-133.

Βιβλιογραφία:

- Adams, M. M., Elam-Evans, L. D., Wilson, H. G., & Gilbertz, D. A. (2000). Rates of and factors associated with recurrence of preterm delivery. *Jama*, 283(12), 1591-1596.
- Al-Dasooqi, N., Gibson, R. J., Bowen, J. M., Logan, R. M., Stringer, A. M., & Keefe, D. M. (2010). Matrix metalloproteinases are possible mediators for the development of alimentary tract mucositis in the dark agouti rat. *Experimental biology and medicine*, 235(10), 1244-1256.
- Amory, J. H., Adams, K. M., Lin, M. T., Hansen, J. A., Eschenbach, D. A., & Hitti, J. (2004). Adverse outcomes after preterm labor are associated with tumor necrosis factor- α polymorphism- 863, but not- 308, in mother-infant pairs. *American journal of obstetrics and gynecology*, 191(4), 1362-1367.
- Ananth, C. V., Demissie, K., Smulian, J. C., & Vintzileos, A. M. (2003). Placenta previa in singleton and twin births in the United States, 1989 through 1998: a comparison of risk factor profiles and associated conditions. *American journal of obstetrics and gynecology*, 188(1), 275-281.
- Ancel, P. Y., Lelong, N., Papiernik, E., Saurel-Cubizolles, M. J., & Kaminski, M. (2004). History of induced abortion as a risk factor for preterm birth in European countries: results of the EUROPOP survey. *Human reproduction*, 19(3), 734-740.
- Baggia, S., Gravett, M. G., Witkin, S. S., Haluska, G. J., & Novy, M. J. (1996). Interleukin-1 β Intra-Amniotic Infusion Induces Tumor Necrosis Factor- α , Prostaglandin Production, and Preterm Contractions in Pregnant Rhesus Monkeys. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*, 3(3), 121-126.
- Bastek, J. A., & Elovitz, M. A. (2013). The role and challenges of biomarkers in spontaneous preterm birth and preeclampsia. *Fertility and sterility*, 99(4), 1117-1123.

- Bathgate, R. A., Samuel, C. S., Burazin, T. C., Layfield, S., Claasz, A. A., Reytomas, I. G. T., ... & Tregear, G. W. (2002). Human relaxin gene 3 (H3) and the equivalent mouse relaxin (M3) gene: novel members of the relaxin peptide family. *Journal of Biological Chemistry*, 277(2), 1148-1157.
- Bayar, E., Bennett, P. R., Chan, D., Sykes, L., & MacIntyre, D. A. (2020). The pregnancy microbiome and preterm birth. In *Seminars in Immunopathology* (Vol. 42, No. 4, pp. 487-499). Springer Berlin Heidelberg.
- Beltran, A. J., Wu, J., & Laurent, O. (2014). Associations of meteorology with adverse pregnancy outcomes: a systematic review of preeclampsia, preterm birth and birth weight. *International journal of environmental research and public health*, 11(1), 91-172.
- Biggio, J. R., & Anderson, S. (2015). Spontaneous preterm birth in multiples. *Clinical obstetrics and gynecology*, 58(3), 654-667.
- Blois, S. M., Verlohren, S., Wu, G., Clark, G., Dell, A., Haslam, S. M., & Barrientos, G. (2020). Role of galectin-glycan circuits in reproduction: from healthy pregnancy to preterm birth (PTB). In *Seminars in Immunopathology* (Vol. 42, No. 4, pp. 469-486). Springer Berlin Heidelberg.
- Campbell, D. M., & Templeton, A. (2004). Maternal complications of twin pregnancy. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 84(1), 71-73.
- Chandra, S., Scott, H., Dodds, L., Watts, C., Blight, C., & Van den Hof, M. (2003). Unexplained elevated maternal serum α -fetoprotein and/or human chorionic gonadotropin and the risk of adverse outcomes. *American journal of obstetrics and gynecology*, 189(3), 775-781.
- Cresswell, J. A., Ronsmans, C., Calvert, C., & Filippi, V. (2013). Prevalence of placenta praevia by world region: a systematic review and meta-analysis. *Tropical medicine & international health*, 18(6), 712-724.

- Daskalakis, G., Simou, M., Zacharakis, D., Detorakis, S., Akrivos, N., Papantoniou, N., & Antsaklis, A. (2011). Impact of placenta previa on obstetric outcome. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 114(3), 238-241.
- DeJong, K., Olyaei, A., & Lo, J. O. (2019). Alcohol use in pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology*, 62(1), 142.
- Diemert, A., & Arck, P. C. (2020). Preterm birth: pathogenesis and clinical consequences revisited. *Seminars in Immunopathology*, 42(4), 375–376.
- Di Renzo, G. C., Roura, L. C., Facchinetti, F., Antsaklis, A., Breborowicz, G., Gratacos, E., ... & Ville, Y. (2011). Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 24(5), 659-667.
- Ehrenberg, H. M., Iams, J. D., Goldenberg, R. L., Newman, R. B., Weiner, S. J., Sibai, B. M., ... & Dombrowski, M. P. (2009). Maternal obesity, uterine activity, and the risk of spontaneous preterm birth. *Obstetrics and gynecology*, 113(1), 48.
- Facco, F. L., Nash, K., & Grobman, W. A. (2007). Are women who have had a preterm twin delivery at greater risk of preterm birth in a subsequent singleton pregnancy?. *American journal of obstetrics and gynecology*, 197(3), 253-e1.
- Fernandez Turienzo, C., Rayment-Jones, H., Roe, Y., Silverio, S. A., Coxon, K., Shennan, A. H., & Sandall, J. (2021). A realist review to explore how midwifery continuity of care may influence preterm birth in pregnant women. *Birth*, 48(3), 375-388.
- Fox, N. S., Roman, A. S., Stern, E. M., Gerber, R. S., Saltzman, D. H., & Rebarber, A. (2014). Type of congenital uterine anomaly and adverse pregnancy outcomes. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*, 27(9), 949-953.
- Fox, N. S., Stern, E., Gupta, S., Saltzman, D. H., Klauser, C. K., & Rebarber, A. (2015). Preterm birth or small for gestational age in a singleton pregnancy and risk of recurrence in a subsequent twin pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 125(4), 870-875.

- Jakobsson, M., Gissler, M., Sainio, S., Paavonen, J., & Tapper, A. M. (2007). Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstetrics & Gynecology*, 109(2), 309-313.
- Kalish, R. B., Vardhana, S., Gupta, M., Perni, S. C., & Witkin, S. S. (2004). Interleukin-4 and-10 gene polymorphisms and spontaneous preterm birth in multifetal gestations. *American journal of obstetrics and gynecology*, 190(3), 702-706.
- Kent, A. L., Wright, I. M., & Abdel-Latif, M. E. (2012). Mortality and adverse neurologic outcomes are greater in preterm male infants. *Pediatrics*, 129(1), 124-131.
- Khander, A., Stern, E., Gerber, R. S., & Fox, N. S. (2018). The association between obstetrical history and preterm birth in women with uterine anomalies. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 31(19), 2550-2554.
- Lee, J. Y., Kim, H. M., Kim, M. J., Cha, H. H., & Seong, W. J. (2018). Comparison of single nucleotide polymorphisms in the 3' untranslated region of HLA-G in placentas between spontaneous preterm birth and preeclampsia. *BMC Research Notes*, 11(1), 1-5.
- Li, D. K. (1999). Changing paternity and the risk of preterm delivery in the subsequent pregnancy. *Epidemiology*, 148-152.
- Maslova, E., Bhattacharya, S., Lin, S. W., & Michels, K. B. (2010). Caffeine consumption during pregnancy and risk of preterm birth: a meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*, 92(5), 1120-1132.
- Mella, M. T., & Berghella, V. (2009). Prediction of preterm birth: cervical sonography. In *Seminars in perinatology* (Vol. 33, No. 5, pp. 317-324). WB Saunders.
- Menard, M. K., Newman, R. B., Keenan, A., & Ebelingc, M. (1996). Prognostic significance of prior preterm twin delivery on subsequent singleton pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 174(5), 1429-1432.

- Forray, A. (2016). Substance use during pregnancy. *F1000Research*, 5.
- Getahun, D., Lawrence, J. M., Fassett, M. J., Strickland, D., Koebnick, C., Chen, W., & Jacobsen, S. J. (2009). The association between stillbirth in the first pregnancy and subsequent adverse perinatal outcomes. *American journal of obstetrics and gynecology*, 201(4), 378-e1.
- Gibbs, R. S., Romero, R., Hillier, S. L., Eschenbach, D. A., & Sweet, R. L. (1992). A review of premature birth and subclinical infection. *American journal of obstetrics and gynecology*, 166(5), 1515-1528.
- Green, E. S., & Arck, P. C. (2020). Pathogenesis of preterm birth: bidirectional inflammation in mother and fetus. In *Seminars in Immunopathology* (Vol. 42, No. 4, pp. 413-429). Springer Berlin Heidelberg.
- Hallman, M. (2012). Premature birth and diseases in premature infants: common genetic background? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 25(sup1), 21-24.
- Henriet, L., & Kaminski, M. (2001). Impact of induced abortions on subsequent pregnancy outcome: the 1995 French national perinatal survey. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 108(10), 1036-1042.
- Honest, H., Forbes, C. A., Durée, K. H., Norman, G., Duffy, S. B., Tsourapas, A., & Khan, K. S. (2009). Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess*, 13(43), 1-627.
- Howson, C. P., Kinney, M. V., McDougall, L., & Lawn, J. E. (2013). Born too soon: preterm birth matters. *Reproductive health*, 10(1), 1-9.
- Humberg, A., Fortmann, I., Siller, B., Kopp, M. V., Herting, E., Göpel, W., & Härtel, C. (2020). Preterm birth and sustained inflammation: consequences for the neonate. In *Seminars in immunopathology* (Vol. 42, No. 4, pp. 451-468). Springer Berlin Heidelberg.
- Iams, J. D., & Berghella, V. (2010). Care for women with prior preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 203(2), 89-100.
- Ion, R., & Bernal, A. L. (2015). Smoking and preterm birth. *Reproductive Sciences*, 22(8), 918-926.
- James, W. H. (2000). Why are boys more likely to be preterm than girls? Plus other related conundrums in human reproduction: Opinion. *Human Reproduction*, 15(10), 2108-2111.

- Menon, R., Thorsen, P., Vogel, I., Jacobsson, B., Morgan, N., Jiang, L., ... & Fortunato, S. J. (2008). Racial disparity in amniotic fluid concentrations of tumor necrosis factor (TNF)- α and soluble TNF receptors in spontaneous preterm birth. *American journal of obstetrics and gynecology*, 198(5), 533-e1.
- Menon, R., Camargo, M. C., Thorsen, P., Lombardi, S. J., & Fortunato, S. J. (2010). Amniotic Fluid Interleukin-6 Increase is an Indicator of Spontaneous Preterm Birth in White but not Black Americans. *Obstetric Anesthesia Digest*, 30(4), 228.
- Moore, S., Ide, M., Randhawa, M., Walker, J. J., Reid, J. G., & Simpson, N. A. B. (2004). An investigation into the association among preterm birth, cytokine gene polymorphisms and periodontal disease. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 111(2), 125-132.
- Moreau, C., Kaminski, M., Ancel, P. Y., Bouyer, J., Escande, B., Thiriez, G., ... & EPIPAGE Group are listed on Appendix. (2005). Previous induced abortions and the risk of very preterm delivery: results of the EPIPAGE study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 112(4), 430-437.
- Muglia, L. J., & Katz, M. (2010). The enigma of spontaneous preterm birth. *New England Journal of Medicine*, 362(6), 529-535.
- Ness, R. B., Haggerty, C. L., Harger, G., & Ferrell, R. (2004). Differential distribution of allelic variants in cytokine genes among African Americans and White Americans. *American journal of epidemiology*, 160(11), 1033-1038.
- Nilsen, R. M., Vollset, S. E., Rasmussen, S. A., Ueland, P. M., & Daltveit, A. K. (2008). Folic acid and multivitamin supplement use and risk of placental abruption: a population-based registry study. *American journal of epidemiology*, 167(7), 867-874.
- Nguyen, D. P., Genc, M., Vardhana, S., Babula, O., Onderdonk, A., & Witkin, S. S. (2004). Ethnic differences of polymorphisms in cytokine and innate immune system genes in pregnant women. *Obstetrics & Gynecology*, 104(2), 293-300.
- Nour, N. M. (2012). Premature delivery and the millennium development goal. *Reviews in obstetrics and gynecology*, 5(2), 100.

- Patra, J., Bakker, R., Irving, H., Jaddoe, V., Malini, S., & Rehm, J. (2011). Dose-response relationship between alcohol consumption before and during pregnancy and the risks of low birthweight, preterm birth and small for gestational age (SGA)-a systematic review and meta-analyses. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 118(12), 1411–1421.
- Patrick, S. W., Schumacher, R. E., Benneyworth, B. D., Krans, E. E., McAllister, J. M., & Davis, M. M. (2012). Neonatal abstinence syndrome and associated health care expenditures: United States, 2000-2009. *Jama*, 307(18), 1934-1940.
- Plunkett, J., & Muglia, L. J. (2008). Genetic contributions to preterm birth: implications from epidemiological and genetic association studies. *Annals of medicine*, 40(3), 167-179.
- Shebl, O., Ebner, T., Sommergruber, M., Sir, A., & Tews, G. (2008). Birth weight is lower for survivors of the vanishing twin syndrome: a case-control study. *Fertility and sterility*, 90(2), 310-314.
- Silver, R. M. (2015). Abnormal Placentation. *Obstetrics & Gynecology*, 126(3), 654–668.
- Smith, G. C. (2000). Sex, birth weight, and the risk of stillbirth in Scotland, 1980–1996. *American journal of epidemiology*, 151(6), 614-619.
- Steer, P. (2005). The epidemiology of preterm labour. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 112, 1-3.
- Stegers, E. A., Von Dadelszen, P., Duvetkot, J. J., & Pijnenborg, R. (2010). Pre-eclampsia. *The Lancet*, 376(9741), 631-644.
- Tikkanen, M. (2011). Placental abruption: epidemiology, risk factors and consequences. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 90(2), 140-149.
- Tutino, G. E., Tam, W. H., Yang, X., Chan, J. C. N., Lao, T. T. H., & Ma, R. C. W. (2014). Diabetes and pregnancy: perspectives from Asia. *Diabetic Medicine*, 31(3), 302-318.
- Valenzuela, I., van der Merwe, J., De Catte, L., Devlieger, R., Deprest, J., & Lewi, L. (2020). Foetal therapies and their influence on preterm birth. In *Seminars in Immunopathology* (Vol. 42, No. 4, pp. 501-514). Springer Berlin Heidelberg.

- Varner, M. W., & Esplin, M. S. (2005). Current understanding of genetic factors in preterm birth. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 112, 28-31.
- Velez, D. R., Menon, R., Thorsen, P., Jiang, L., Simhan, H., Morgan, N., ... & Williams, S. M. (2007). Ethnic differences in interleukin 6 (IL-6) and IL6 receptor genes in spontaneous preterm birth and effects on amniotic fluid protein levels. *Annals of human genetics*, 71(5), 586-600.
- Vogel, J. P., Chawanpaiboon, S., Moller, A.-B., Watananirun, K., Bonet, M., & Lumbiganon, P. (2018). The global epidemiology of preterm birth. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*.
- Wang, X., Zuckerman, B., Kaufman, G., Wise, P., Hill, M., Niu, T., ... & Xu, X. (2001). Molecular epidemiology of preterm delivery: methodology and challenges. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 15, 63-77.
- Yang, Q., Wen, S. W., Oppenheimer, L., Chen, X. K., Black, D., Gao, J., & Walker, M. C. (2007). Association of caesarean delivery for first birth with placenta praevia and placental abruption in second pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 114(5), 609-613.
- Yi, W., Pan, C. Q., Hao, J., Hu, Y., Liu, M., Li, L., & Liang, D. (2014). Risk of vertical transmission of hepatitis B after amniocentesis in HBs antigen-positive mothers. *Journal of Hepatology*, 60(3), 523-529.
- York, T. P., Eaves, L. J., Neale, M. C., & Strauss, J. F. (2014). The contribution of genetic and environmental factors to the duration of pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 210(5), 398-405.
- World Health Organization. (2011). WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
- World Health Organization. (2012). Born too soon: the global action report on preterm birth.
- World Health Organization. (2015). WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes.

Διαδικτυακή

- World Health Organization. (2018). Preterm Birth. Retrieved 21 April 2022, from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>