ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ-ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»

Διέυθυνση Προγράμματος: Καθηγητής Παπαντωνίου Ν.

«ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ ΚΥΗΣΕΩΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗΝ TEP ΚΑΙ ΤΟ CRL»

Μεταπτυχιακή εργασία

Μαρουδιάς Ι. Γεώργιος

Γ΄Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,

«Αττικό» Νοσοκομείο

Διευθυντής: Καθηγητής Νικόλαος Παπαντωνίου



ΑΘΗΝΑ 2018

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ-
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Γ΄ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ -ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Π. Γ. Ν «Αττικόν»

Διευθυντής: Καθηγητής Νικόλαος Παπαντωνίου

«ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ ΚΥΗΣΕΩΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗΝ TEP ΚΑΙ ΤΟ CRL»

Μεταπτυχιακή εργασία

Μαρουδιάς Ι. Γεώργιος

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»

Διέυθυνση Προγράμματος: Καθηγητής Παπαντωνίου Ν.

ΑΘΗΝΑ 2018

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ..... σελ.7

2. ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ……. σελ.9

3. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ…….. σελ. 11-40

i. Γενικά..... 11-14

ii. Ορισμοί..... 15-17

iii. Εμβρυολογία..... 18-23

iv. Μέτρηση ηλικίας κύησης..... 23-29

v. Οδηγίες κλινικής πρακτικής για το υπερηχογράφημα..... 29-32

vi. Ιστορική αναδρομή..... 33-40

4. ΣΚΟΠΟΣ-ΥΛΙΚΟ..... σελ. 43

5. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ..... σελ. 45-73

i. Σημερινά δεδομένα..... 45-50

ii. Υπερηχογραφικός καθορισμός ηλικίας κύησης σε IVF κυήσεις..... 51-53

iii. Υπερηχογραφικός καθορισμός της ηλικίας κύησης σε δίδυμη κύηση..... 53-56

iv. Συστάσεις..... 56-57

v. Η επίδραση του CRL στο screening του συνδρόμου Down……. 57-59

vi. Πρόσφατες μετα-αναλύσεις..... 59-65

vii. INTERGROWTH-21st μελέτη..... 65-73

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ..... σελ.74-80

7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ..... σελ. 81-87

8. ΠΕΡΙΛΗΨΗ..... σελ. 90-91

9. SUMMARY……..… σελ.92-93

10.ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗ..... σελ.94-95

1.ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Μαρουδιάς Ι. Γεώργιος

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Διεύθυνση κατοικίας: Πύρρου 24-26, Αθήνα

Τηλέφωνα επικοινωνίας: 6973796056

E-mail: maroudi2011@yahoo.gr

Ημερομηνία γέννησης: 31/03/1980

Οικογενειακή κατάσταση: Άγαμος

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- 11/2017 Απόκτηση τίτλου ειδικότητας Μαιευτικής Γυναικολογίας
- 2002-2007 Πτυχίο Ιατρικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Βαθμός πτυχίου: 8,38
- 1998–2002 Πτυχίο Ραδιολογίας Ακτινολογίας, Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Αθηνών, Βαθμός πτυχίου :8,76
- 28ο Γενικό Λύκειο Αθηνών , Βαθμός απολυτηρίου:19,3

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- 07/2015-10/2017 Ειδικευόμενος Μαιευτικής - Γυναικολογίας, Γ Πανεπιστημιακή κλινική, Π.Γ.Ν. Αττικόν
- 04/2015-07/2015 Αγροτικός Ιατρός, ΠΕΔΥ-ΚΥ Σαλαμίνας
- 03/2012-05/2014 Ειδικευόμενος Μαιευτικής - Γυναικολογίας, Γ.Ν. Λαμίας
- 09/2011-02/2012 Αγροτικός Ιατρός, ΚΥ Βόνιτσας- ΠΙ Πλαγιάς
- 03/2010-08/2011 Ειδικευόμενος Γενικής Χειρουργικής, Γ,Ν, Λευκάδας

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλικά , Γαλλικά

2.ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στους ανθρώπους, οι οποίοι συνέβαλαν σημαντικά στην δημιουργία αυτής της διπλωματικής εργασίας. Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ.Παπαντωνίου Νικόλαο, Καθηγητή-Διευθυντή της Γ' Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. «Αττικόν» και Επιβλέποντα της πτυχιακής εργασίας μου, τον κ.Κασσάνο Δημήτριο, Καθηγητή και Διευθυντή του Μεταπτυχιακού προγράμματος και τον κ. Χρέλια Χαράλαμπο, Αναπληρωτή Καθηγητή , οι οποίοι μελέτησαν και ενέκριναν την προσπάθεια μου. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ.Γραμματικάκη Ιωάννη Επιμελητή Α΄ της Γ' Μαιευτικής -Γυναικολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. «Αττικόν» για την πολύτιμη καθοδήγησή του στη συγγραφή της εργασίας μου.

Επίσης, ευχαριστώ την οικογένεια και τους φίλους μου για την ενθάρρυνση και την υποστήριξή τους, οι οποίοι αναγνωρίζουν και στηρίζουν τις επιλογές και τις προσπάθειές μου και βρίσκονται κοντά μου κάθε στιγμή.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαιτέρως την γυναίκα μου Σοφία, που είναι πάντα δίπλα μου και στην οποία αφιερώνω την παρούσα πτυχιακή εργασία.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

i. Γενικά

Από την αρχαιότητα ακόμα οι άνθρωποι είχαν την περιέργεια να ανακαλύψουν πώς έιτουργεί η φύση. Αυτή τους η περιέργεια αποτέλεσε την αιτία να ξεκινήσουν να ερευνούν ερωτήματα που σχετίζονται με τη φύση, όπως για παράδειγμα η γέννηση των έμβιων όντων, η κίνηση των πλανητών, ή η δημιουργία του κόσμου. Ένα βασικό ερώτημα το οποίο απασχόλησε την ανθρωπότητα και εξακολουθεί να την απασχολεί μέχρι και τις μέρες μας, είναι η φύση και ο προσδιορισμός του χρόνου.

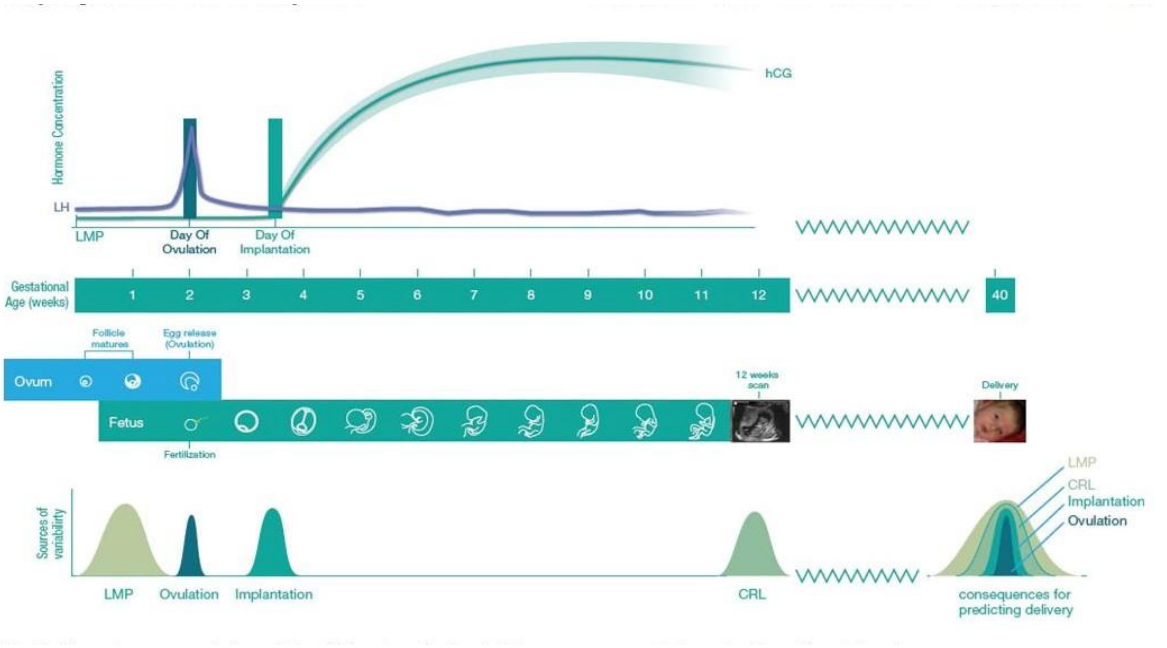
Ήδη από την εποχή του Ομήρου, οι αναφορές στο ζήτημα του χρόνου κάνουν αισθητή την παρουσία τους μέσα από τους μύθους. Λέγεται λοιπόν, σύμφωνα με τη θεογονία του Ισίωδου, πως η Ημέρα η οποία ήταν η πρώτη φυσική μονάδα μέτρησης του χρόνου, ήταν κόρη του Έρεβους και της Νύχτας, αδελφή του Αιθέρα και εγγονή του Χάους. Η ημέρα προέκυπτε από μια περιστροφή της Γης γύρω από τον άξονά της και γινόταν αντιληπτή από την κίνηση του ήλιου από την ανατολή στη δύση. Επίσης μονάδα μέτρησης του χρόνου ήταν και η Σελήνη. Οι διαφορετικές φάσεις της Σελήνης προσδιόριζαν τον μήνα. Τελευταία μονάδα μέτρησης του χρόνου είναι το έτος, το οποίο καθοριζόταν από την επαναλαμβανόμενη εναλλαγή των εποχών.

Με τη σταδιακή άνθιση των επιστημών και της φιλοσοφίας το ενδιαφέρον για το ζήτημα του χρόνου εξακολουθούσε να υφίσταται αλλά με διαφορετικές προσδοκίες πλέον. Οι φιλόσοφοι προσπαθούσαν να μελετήσουν με σαφέστερο τρόπο τη φύση του χρόνου. Στην προσπάθειά τους, νέα ερωτήματα που γύρευαν απάντηση έκαναν την εμφάνισή τους. Άραγε τι είναι ο χρόνος; Πώς λειτουργεί; Μήπως απλά κυλά όπως ένα ποτάμι, έχοντας μια αρχή και ένα τέλος; Εμείς επηρεαζόμαστε από αυτό ή μας προσπερνά αδιαφορώντας πλήρως για την ύπαρξή μας;

Με την πάροδο των ετών δημιουργήθηκαν δύο αντίθετες θεωρίες, οι οποίες δίχασαν ακόμη και εξαίρετους φιλόσοφους. Σύμφωνα με την πρώτη θεωρία, ο χρόνος θεωρείται αναπόσπαστο κομμάτι της θεμελιώδους δομής του σύμπαντος, ως μια διάσταση ανεξάρτητη από τα γεγονότα, εντός της οποίας τα γενονότα εξελίσσονται σε συνέχεια. Βασικός υποστηρικτής αυτής της βασικής θεωρίας ήταν ο Isaak Newton. Η αντίθετη θεωρία, υποστηρίζει ότι ο χρόνος είναι στην πραγματικότητα κομμάτι μιας θεμελιώδους νοερής δομής (μαζί με τον χώρο) εντός της οποίας συμβαίνουν τα διάφορα γεγονότα. Εκτός από τη σφαίρα της φιλοσοφίας, η φύση και η μέτρηση του χρόνου απασχόλησε και επηρέασε όλους τους τομείς των θετικών επιστημών.

Από την έναρξη της νεότερης μαιευτικής πρακτικής στις απαρχές του 19ο αιώνα, το ερώτημα για τον ακριβή καθορισμό της αναμενόμενης ημερομηνίας τοκετού και της ακριβούς χρονολόγησης της κυήσεως αποτέλεσε ένα κεντρικό ζητούμενο τόσο στην κλινική πράξη όσο και στην έρευνα σχεδόν σε κάθε στάδιο της εμβρυικής ανάπτυξης. Ο όρος «ηλικία κυήσεως», χρησημοποιείται ευρέως για τον προσδιορισμό της ηλικίας της εγκυμοσύνης. Πριν από την έλευση των υπερήχων, η ηλικία κυήσεως αναφερόταν ως ο χρόνος που είχε παρέλθει από την πρώτη μέρα της τελευτάιας εμμήνου ρύσεως της γυναίκας (σε πολλά συγγράμματα αναφέρεται ως «έμμηνος ηλικία»- menstrual age).

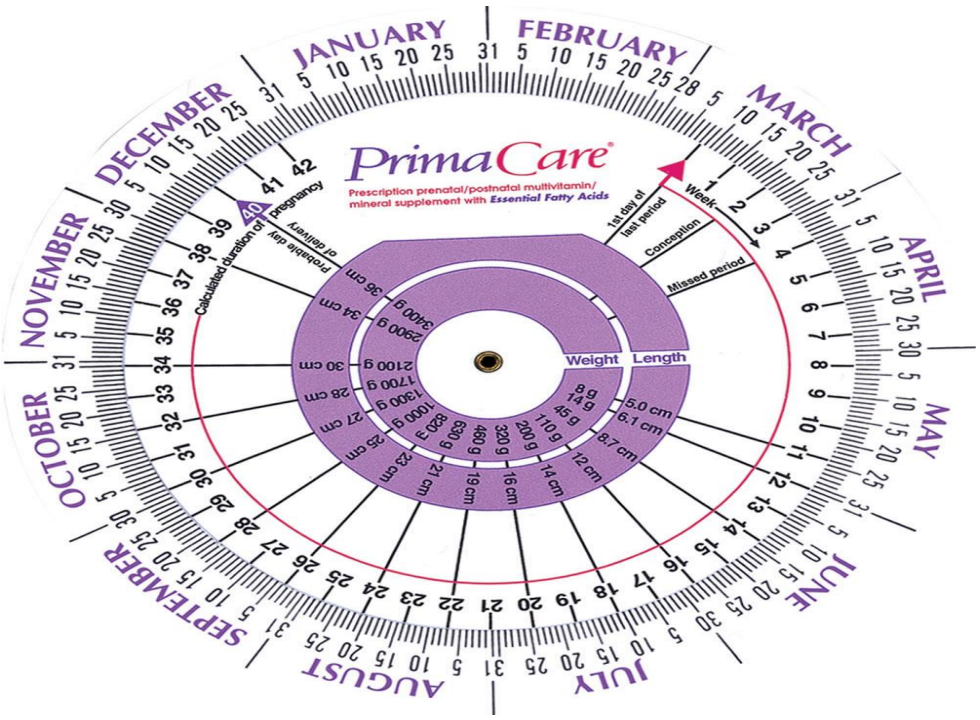
Με την ανάπτυξη των σύγχρονων μέσων χρονολόγησης της κυήσεως, και πιο συγκεκριμένα με τον υπέρηχο, ο οποίος είναι πιο ακριβής σε σχέση με την ΤΕΡ (LMP), ο όρος ηλικία κυήσεως (gestational age ,GA) αποσυνδέεται σταδιακά από την ΤΕΡ. Οι υπερηχογραφικές μετρήσεις των διαφόρων εμβρυϊκών δομών, αποτελούν ένα αξιόπιστο και ακριβές μέσο για τον καθορισμό της ηλικίας της κυήσεως, την εκτίμηση του εμβρυϊκού βάρους και την αξιολόγηση του αριθμού και της κανονικότητας των διαφόρων μελών του εμβρυϊκού σώματος (**Εικ 1**).



Εικ. 1 : *Μέθοδοι χρονολόγησης της κυήσεως (ResearchGate)*

ii. Ορισμοί

Ο ακριβής προσδιορισμός της ηλικίας κύησης αποτελεί ένα εξαιρετικά σπουδαίο στοιχείο στην διαχείριση μιάς εγκύου, καθώς πολλές κλινικές αποφάσεις κατα την διάρκεια της εγκυμοσύνης βασίζονται στην ηλικία κυήσεως. Με τον όρο ηλικία κυήσεως εννοούμε το χρονικό διάστημα μεταξύ της συλλήψεως και του τοκετού. Λόγω του ότι ο χρόνος της συλλήψεως δεν είναι εύκολο να διαπιστωθεί πρακτικά σε μια φυσιολογική-αυτόματη κύηση, η ηλικία κυήσεως υπολογίζεται ως η διαφορά ανάμεσα στην πρώτη ημέρα της τελευταίας εμμήνου ρύσεως και της ημερομηνίας τοκετού. Συνήθως στην κλινική πράξη η συνολική διάρκεια της κυήσεως αντιστοιχεί σε 280 ημέρες ή σε 40 εβδομάδες ή σε 9 και 1/3 ημερολογιακούς μήνες. Για έναν πρόχειρο υπολογισμό της πιθανής ημερομηνίας τοκετού προσθέτουμε 7 ημέρες στην ημερομηνία της τελευταίας εμμήνου ρύσεως και εν συνεχεία αφαιρούμε 3 μήνες. Αυτός ο υπολογισμός βασίζεται στον κανόνα του Naegele (**Εικ.2**). Σύμφωνα με την μειοψηφούσα άποψη του Oslen (1998) η μέση διάρκεια της κυήσεως είναι 283 ημέρες και θα πρέπει να προσθέτουμε 10 ημέρες στην τελευταία έμμηνο ρύση αντί για 7.



Εικ.2 : *Ένας τύπος "pregnancy wheel" που χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη από πολλούς ιατρούς για τον προσδιορισμό της πιθανής ημερομηνίας τοκετού και βασίζεται στον κανόνα του Naegele's. (wordpress.com)*

Η ηλικία της κύησης έχει ιδιαίτερη σημασία σε κυήσεις με οριακή βιωσιμότητα και ωριμότητα, ενώ καθορίζει και το ακριβή χρόνο περάτωσης της κύησης. Σύμφωνα με το ACOG (2013b), τελειόμηνο θεωρείται οποιοδήποτε νεογνό γεννιέται μεταξύ της 37ης και 42ης εβδομάδας κυήσεως. Πιο αναλυτικά, πρώιμα τελειόμηνα είναι τα νεογνά που γεννιούνται μεταξύ 37/0-38/6, πλήρως τελειόμηνα είναι τα νεογνά που γεννιουνται μεταξύ 39/0-40/6, ενώ όψιμα τελειόμηνα θεωρούνται τα νεογνά που γεννιούνται μεταξύ 41/0-42/0. Αντίθετα πρόωρα θεωρούνται τα νεογνά που γεννιούνται πριν τις 37 εβδομάδες (ή 259 ημέρες), ενώ παρατασιακά νεογνά αυτά που γεννιούνται μετά τις 42 εβδομάδες (ή 295 ημέρες). Η απροσδιόριστη ή αβέβαιη ηλικία κυήσεως έχει συσχετιστεί με αυξημένα ποσοστά περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Ο προσδιορισμός της ηλικίας κυήσεως έχει ακόμα μεγαλύτερη σημασία σε πολύδυμες κυήσεις, εξαιτίας του μεγαλύτερου ποσοστού περιγεννητικών επιπλοκών όπως ο πρόωρος τοκετός και η ενδομήτρια καθηστέρηση της ανάπτυξης, με βαρύτατες απώτερες οικονομικές επιπτώσεις στο Εθνικό σύστημα υγείας της χώρας μας. Επιπρόσθετα, αποφάσεις που αφορούν στη νεογνική ανάνηψη, την ανάγκη τοκόλυσης και τη χορήγηση στεροειδών, όπως επίσης και τον ακριβή χρόνο περάτωσης της κύησης λαμβάνονται ευκολότερα έχοντας υπόψιν την ακριβή ημερομηνία κυήσεως. (Kanika Chaudhuri, 2013)

Η εγκυμοσύνη χωρίζεται σε τρία τρίμηνα , καθένα απο τα οποία έχει διάρκεια 13 με 14 εβδομάδες. Κάθε τρίμηνο αποτελεί ένα σημαντικό κομβικό σημείο απο μαιευτικής πλευράς. Με τον όρο πρώτο τρίμηνο εννοούμε το στάδιο της κύησης που ξεκινάει από τη στιγμή που επιβεβαιώνεται η ενδομήτρια κύηση (η πρώτη υπερηχογραφική ένδειξη της ενδομήτριας κύησεως είναι η παρουσία ενδομήτριου σάκου κυήσεως μαζί με την συνοδό παρουσία σάκου του λεκιθικού ασκού) μέχρι τις 13^{+6} εβδομάδες κυήσεως. Πιο αναλυτικά, περίπου στις 4-5 εβδομάδες εμφανίζεται στο διακολπικό υπερηχογράφημα (TVS) μια υποηχογενής συλλογή υγρού εντός της ενδομήτριας κοιλότητας που αντιστοιχεί στον ενδομήτριο σάκο κυήσεως (GS) και αποτελεί την πρώτη ένδειξη της ενδομήτριας κυήσεως. Επικουρικά γύρω απο το ενδομήτριο σάκο εμφανίζεται το διπλό σημείο του φθαρτού- double desidual sign (δυο ομόκεντροι υπερηχογενείς κύκλοι που περιβάλλουν τον ενδομήτριο σάκο) (Chiang 2004). Η απεικόνιση του σάκου του λεκιθικού ασκού (ένας υπερηχογενής δακτύλιος με υποηχογενές κέντρο) πιστοποιεί με βεβαιότητα την ύπαρξη της ενδομήτριας κυήσεως και παρατηρείται περίπου στο μέσο της 5ης εβδομάδας. Μετά την 6η εβδομάδα, το έμβρυο εμφανίζεται ως μια γραμμική δομή πλησίον του λεκιθικού ασκού και συνήθως παρατηρείται και θετική καρδιακή λειτουργεία που επιβεβαιώνεται με

το M-mode (**Εικ.3)** . Η καρδιακή λειτουργία αναγνωρίζεται συχνά όταν το έμβρυο έχει μήκος 2 χιλιοστά ή περισσότερο, αλλά δεν αναγνωρίζεται στο 5-10% των βιώσιμων εμβρύων που έχουν μέγεθος μεταξύ 2 και 4 χιλιοστών.

Το έμβρυο είναι περίπου 1-2 χιλιοστά σε μήκος όταν αναγνωρίζεται για πρώτη φορά υπερηχογραφικά και αυξάνει σε μήκος περίπου 1 χιλιοστό την ημέρα.



Εικ. 3 :*Απεικόνιση ενδομήτριας κυήσεως περίπου 6 εβδομάδων και 4 ημερών. Στην εικόνα εμφανίζεται ο ενδομήτριος σάκος της κυήσεως, ο σάκος του λεκιθικού ασκού και το έμβρυο με κεφαλουραίο μήκος 7,1mm. (Glown)*

Στην αντίπλευρη όχθη της βιώσιμης ενδομήτριας κύησης ύπαρχει η πρώιμη απώλεια της κυήσεως ή αποβόλη α' τριμήνου, που αντιστοιχεί στο 10% του συνόλου των κλινικά αποδεδειγμένων κυήσεων. Για τον ακριβή καθρισμό των αποβολών α' τριμήνου έχουν θεσπιστεί συγκεκριμένα υπερηχογραφικά κριτήρια (ACOG 2015)(**Εικ.4**)

Table 1. Society of Radiologists in Ultrasound Guidelines for Transvaginal Ultrasonographic Diagnosis of Early Pregnancy Loss*

Findings Diagnostic of Early Pregnancy Loss†	Findings Suggestive, but Not Diagnostic, of Early Pregnancy Loss‡
Crown–rump length of 7 mm or greater and no heartbeat	Crown–rump length of less than 7 mm and no heartbeat
Mean sac diameter of 25 mm or greater and no embryo	Mean sac diameter of 16–24 mm and no embryo
Absence of embryo with heartbeat 2 weeks or more after a scan that showed a gestational sac without a yolk sac	Absence of embryo with heartbeat 7–13 days after an ultrasound scan that showed a gestational sac without a yolk sac
Absence of embryo with heartbeat 11 days or more after a scan that showed a gestational sac with a yolk sac	Absence of embryo with heartbeat 7–10 days after an ultrasound scan that showed a gestational sac with a yolk sac
	Absence of embryo for 6 weeks or longer after last menstrual period
	Empty amnion (amnion seen adjacent to yolk sac, with no visible embryo)
	Enlarged yolk sac (greater than 7 mm)
	Small gestational sac in relation to the size of the embryo (less than 5 mm difference between mean sac diameter and crown–rump length)

*Criteria are from the Society of Radiologists in Ultrasound Multispecialty Consensus Conference on Early First Trimester Diagnosis of Miscarriage and Exclusion of a Viable Intrauterine Pregnancy, October 2012.

†These are the radiologic criteria only and do not replace clinical judgment.

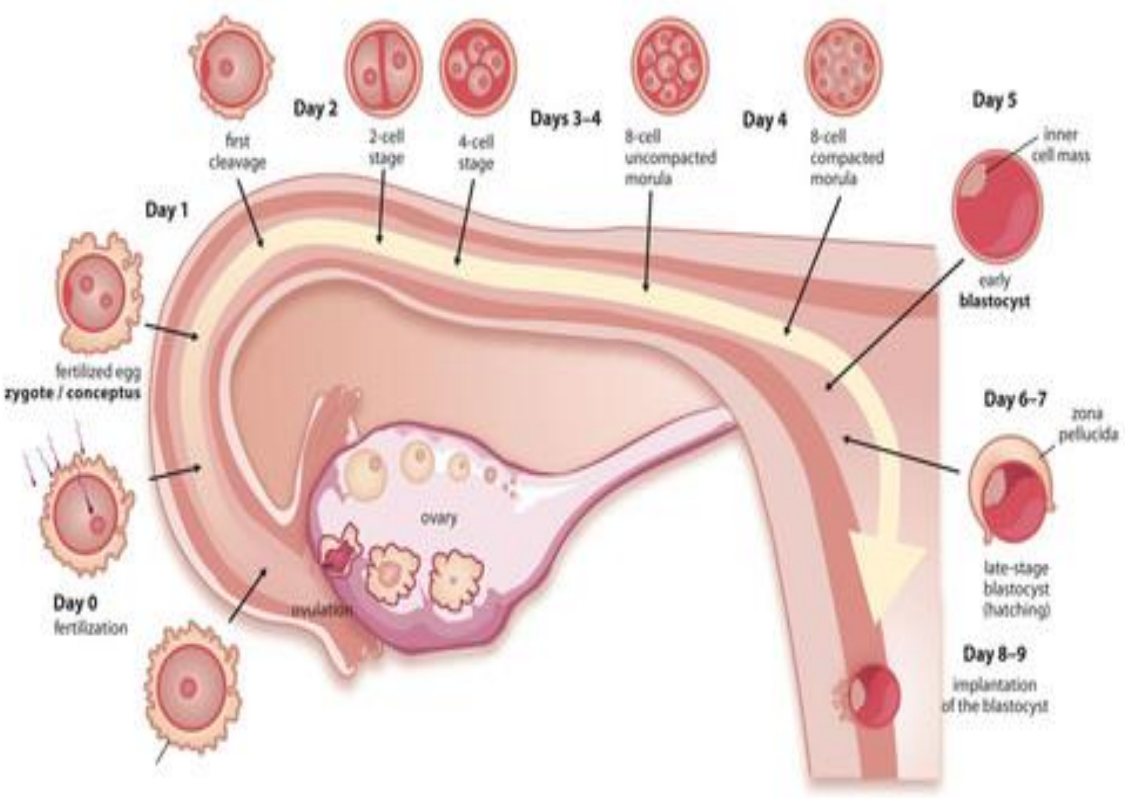
‡When there are findings suspicious for early pregnancy loss, follow-up ultrasonography at 7–10 days to assess the pregnancy for viability is generally appropriate.

From ACOG practice bulletin #150

Εικ. 4 : *Υπερηχογραφικά κριτήρια για την διάγνωση των αποβολών α' τριμήνου.ACOG 2015 (ACOG)*

iii. Εμβρυολογία

Τα τελευταία χρόνια παρά την ανάπτυξη νεότερων τεχνολογιών για την μελέτη του εμβρύου και την ανάδειξη πληροφοριών σχετικά με την ανάπτυξη των εμβρυικών δομών, η πολυπλοκότητα αυτής της διεργασίας δεν είναι πλήρως κατανοητή. Κατα την διάρκεια των δύο πρώτων εβδομάδων μετά την ωορηξία και την γονιμοποίηση του ωαρίου, ο ζυγώτης αναπτύσσεται σε βλαστοκύστη, η οποία εμφυτεύεται στην ενδομήτρια κοιλότητα 6-7 ημέρες μετα την γονιμοποίηση. Αυτή η περίοδος αναφέρεται ως προ-ενβρυονικό στάδιο (pre-embryonic or periconteptional stage)(**Εικ.5)**



Εικ.5 : *Η πρώτη εβδομάδα μετα την γονιμοποίηση του ωαρίου (human development)*

Συνολικά οι 8 πρώτες εβδομάδες της κύησης αποτελούν πρώιμη εμβρυϊκή περίοδος (**Εικ.6**). Ένα κομβικό σημείο αυτής της περιόδου είναι η οργανογένεση και οι αρχέγονες καταβολές όλων των οργανικών συστημάτων.Στο τέλος της 4^{ης} εβδομάδας το μέγεθος του ενδομήτριου σάκου είναι περίπου 20-30 mm, ενώ το έμβρυο έχει μήκος περίπου 4-5 mm. Στο τέλος της 6^{ης} εβδομάδας το έμβρυο έχει μήκος περίπου 22-24mm και το κεφάλι είναι μεγαλύτερο σε σχέση με τον κορμό.



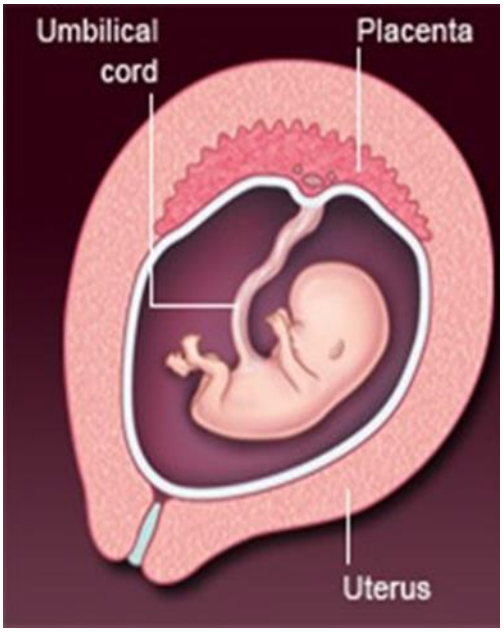
Εικ. 6: *Στάδια ανάπτυξης του εμβρύου ανάλογα με την εβδομάδα κύησης (ResearchGate)*

Μετά την 8η εβδομάδα απο την γονιμοποίηση ή αλλιώς μετά την 10η εβδομάδα απο την τελευταία έμμηνο ρύση το αναπτυσσόμενο έμβρυο εισέρχεται στην όψιμη εμβρυϊκή περίοδο, όπου συνεχίζεται η διαφοροποίηση των διαφόρων οργανικών συστημάτων και αυξάνεται το βάρος και το μήκος του εμβρύου. Μία αξιοσημείωτη μεταβολή που συμβαίνει κατά τη διάρκεια της όψιμης εμβρυικής περιόδου είναι η σχετική επιβράδυνση της αύξησης της κεφαλής σε σύγκριση με το υπόλοιπο σώμα. Η ταχύτητα με την οποία αυξάνεται το σώμα κατά τη διάρκεια της όψιμης εμβρυικής περιόδου είναι μεγάλη, ιδιαίτερα μεταξύ της ένατης και της δέκατης έκτης εβδομάδας.



Εικ.7 : *$8^{η}$ – $9^{η}$ εβδομάδα (ResearchGate)*

Στην αρχή της ένατης εβδομάδας, η κεφαλή αποτελεί το ήμισυ του κεφαλουραίου μήκους του εμβρύου. Η κατά μήκος αύξηση του σώματος επιταχύνεται γρήγορα, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα στο τέλος της 12ης εβδομάδας το κεφαλουραίο μήκος να έχει υπερδιπλασιαστεί. Αν και η αύξηση της κεφαλής επιβραδύνεται σημαντικά, εξακολουθεί να παραμένει δυσανάλογα μεγάλη σε σύγκριση με το υπόλοιπο σώμα. Την 9η εβδομάδα το πρόσωπο είναι ευρύ, οι οφθαλμοί αφίστανται σημαντικά μεταξύ τους, τα ώτα βρίσκονται σε χαμηλή θέση, ενώ στο τέλος της 9ης εβδομάδας τα βλέφαρα συνέχονται μεταξύ τους. Τα έξω γεννητικά όργανα του άρρενος και του θήλεος έχουν παρόμοια εμφάνιση μέχρι το τέλος της ένατης εβδομάδας. Τα όργανα αυτά προσλαμβάνουν το ώριμο εμβρυικό σχήμα τους τη δωδέκατη εβδομάδα. Την $11^{η}$ εβδομάδα (από την ΤΕΡ) το κεφαλογλουτιαίο μήκος του εμβρύου είναι 45 mm. Οι καρδιακοί παλμοί του εμβρύου είναι 180/min που είναι η μεγαλύτερη τιμή καρδιακού ρυθμού σε ηρεμία. Ο καρδιακός ρυθμός θα αρχίσει σταδιακά να μειώνεται φτάνοντας τους 140/min στη γέννηση. Αν και κάποιοι πιστεύουν ότι ο καρδιακός ρυθμός διαφέρει μεταξύ θηλυκών και αρσενικών εμβρύων, κάτι τέτοιο δεν ισχύει.



Εικ.8 :*10η -12η εβδομάδα (ResearchGate)*

Η παραγωγή ούρων αρχίζει μεταξύ της ένατης και της δωδέκατης εβδομάδας και τα ούρα αποβάλλονται στο αμνιακό υγρό. Το έμβρυο επαναπροσλαμβάνει μερικό από αυτό το υγρό καταπίνοντάς το. Τα άχρηστα προϊόντα του εμβρύου μεταφέρονται στη μητρική κυκλοφορία διερχόμενα μέσω της πλακουντιακής μεμβράνης. Την 13η εβδομάδα το κεφαλογλουτιαίο μήκος του εμβρύου είναι 70mm. Οι καρδιακοί παλμοί του εμβρύου είναι 160/min. Είναι εμφανείς οι αναπνευστικές κινήσεις. Οι νεφροί έχουν αρχίσει να λειτουργούν.



Εικ.9 :*13η – 20η εβδομάδα (ResearchGate)*

Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου σχηματίζονται οι βρόγχοι και τα τελικά βρογχιόλια. Το μέσο έντερο (από το οποίο παράγεται το δωδεκαδάκτυλο) σχηματίζει εντερική αγκύλη σχήματος U, η οποία σχηματίζει κήλη μέσα στο εγγύς τμήμα του

ομφαλίου λώρου κατά τη διάρκεια της έκτης εβδομάδας επειδή δεν υπάρχει αρκετός χώρος στην κοιλία για το έντερο. Κατά τη διάρκεια της παραμονής της στον ομφάλιο λώρο, η αγκύλη του μέσου εντέρου περιστρέφεται με φορά αντίθετη εκείνης των δεικτών του ρολογιού κατά 90^{o}. Κατά τη διάρκεια της δέκατης εβδομάδας, το έντερο επιστρέφει γρήγορα στην κοιλία. Κατά τη διάρκεια αυτής της επιστροφής, το έντερο περιστρέφεται κατά 180^{o} επιπλέον.

iv. Μέτρηση ηλικίας κύησης

Οι μέθοδοι που υπάρχουν για τον προσδιορισμό της ηλικίας κύησης νωρίς στην κύηση είναι:

α) γνωρίζοντας υπεύθυνα και αξιόπιστα την πρώτη ημέρα της τελευταίας εμμήνου ρύσεως (ΤΕΡ)

β) χρησιμοποιώντας την υπερηχογραφική μέτρηση του κεφαλουραίου μήκους του εμβρύου κατα την διάρκεια του πρώτου τριμήνου

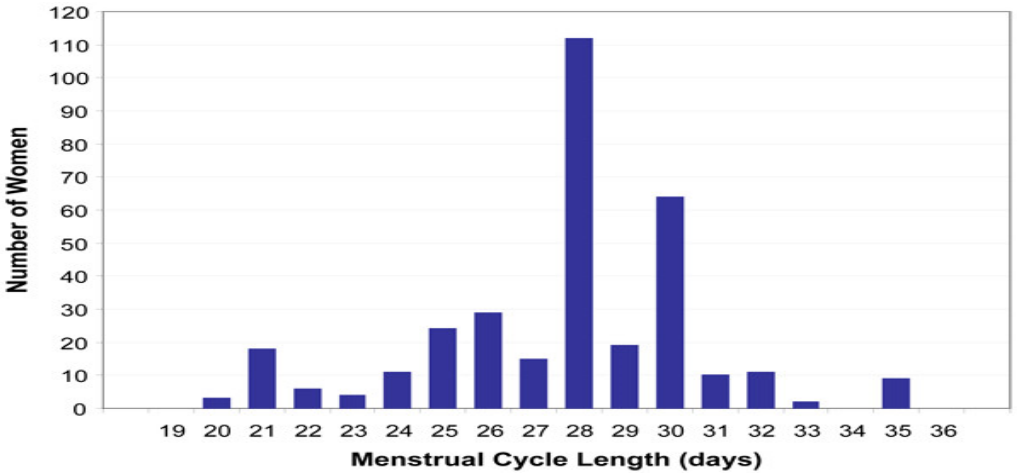
γ) συνδυάζοντας την ΤΕΡ και τις υπερηχογραφικές μετρήσεις.

Αυτές είναι οι μόνες δύο διαθέσιμες μέθοδοι, δυνητικά επαρκούς ακρίβειας για πραγματική χρήση σε ερευνητικούς και κλινικούς σκοπούς.

- **<u>Τελευταία έμμηνος ρύση (ΤΕΡ)</u>**

Για να ειναι ο καταμήνιος κύκλος κάθε γυναίκας προβλέψιμος, ρυθμικός, σταθερός και με ωορηξία απαιτείται η στενή και λεπτομερής ρύθμιση ενός πολύπλοκου μηχανισμού που απαρτίζεται απο τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης, τις ωοθήκες και την ύπαρξη λειτουργικής και βατής μήτρας. Ο καταμήνιος κύκλος κυμαίνεται απο 25-32 ημέρες. Η μέση διάρκεια του κύκλου είναι 28 ημέρες, ωστόσο υπάρχουν αρκετές διακυμάνσεις μεταξύ των γυναικών ακόμα και κατα την διάρκεια της αναπαραγωγικής ζωής της εκάστοτε γυναίκας ξεχωριστά. Σύμφωνα με τον Arey (1939) ο οποίος ανέλυσε 12 μελέτες που περιείχαν συνολικά 20.000 ημερολογιακές καταχωρήσεις ΤΕΡ από 1500 γυναίκες, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει τέλειος και απόλυτα σταθερός καταμήνιος κύκλος. Μεταξύ των ενήλικων γυναικών , το ένα τρίτο των κύκλων απέκλεινε κατα 2 ημέρες απο την μέση διάρκεια του καταμήνιου κύκλου. Η μέση διάρκεια του καταμήνιου

κύκλου υπολογίστηκε περίπου 28,4 ημέρες με βάση τους 5322 κύκλους των 485 φυσιολογικών γυναικών (**Εικ.10**).



Εικ.10 : *Η μέση διάρκεια του καταμήνιου κύκλου (ResearchGate)*

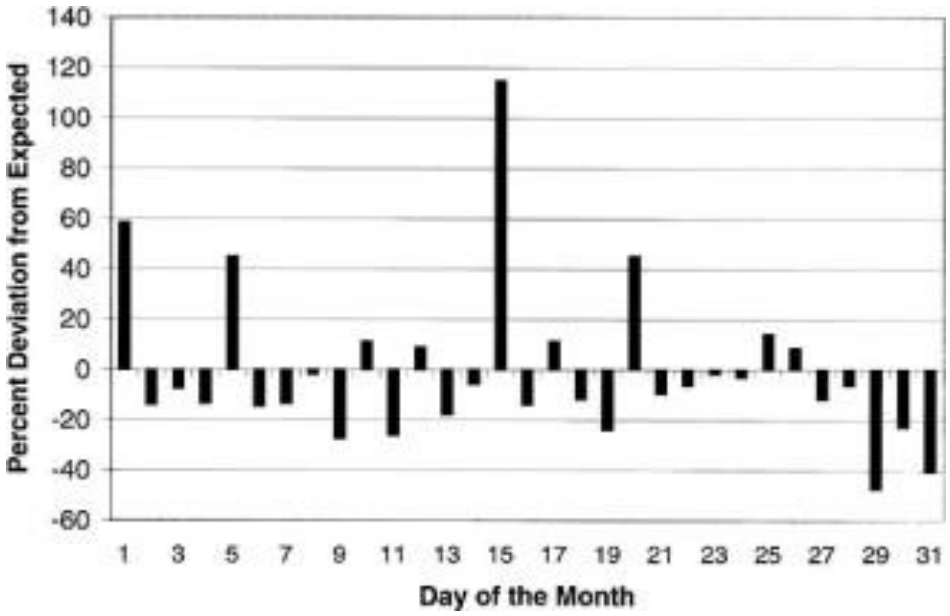
. Ακόμα όμως και μεταξύ δύο γυναικών που εχουν την ίδια διάρκεια καταμήνιου κύκλου και κατ'επέκταση την ίδια ημέρα ωορρηξία μπόρει να εμφανίσουν διαφορά στην ηλικία κυήσεως (με βάση την μέτρηση του CRL στις 10-14 εβδ.) λόγω του διαφορετικού χρόνου εμφύτευσης (ovulation to implantation time interval)(Mahindra 2012). Επιλέχθησαν 143 γυναίκες και μελετήθηκαν προοπτικά. Σε 101 γυναίκες έγινε μέτρηση της ωορρηξίας , της εμφύτευσης και του διαστήματος ωορρηξίας-εμφύτευσης χρησιμοποιώντας τεστ ωορρηξίας στα ούρα και μέτρηση της b-hCG. Απο τις 71 κυήσεις που συνέχισαν, στις 10-14 εβδομάδες έγινε υπερηχογραφική μέτρηση του CRL και προσδιορισμός της ηλικίας κυήσεως. Ο μέσος χρόνος της ωορηξίας, της εμφύτευσης και του διαστήματος (O-I) ήταν 16, 27 και 11 αντίστοιχα. Το διάστημα ωορηξίας-εμφύτευσης σε φυσική σύλληψη εμφανίζει διακύμανση περίπου 6 ημερών. Επομένως όταν η εμφύτευση γίνει νωρίτερα αυτό οδηγεί σε μεγαλύτερο CRL στις 10-14 εβδ, ενώ όταν η εμφύτευση γίνει αργότερα αυτό οδηγεί σε μικρότερο CRL ακόμα και όταν ο ρυθμός ανάπτυξης του CRL είναι ο ίδιος. Η τελευταία έμμηνος ρύση χρησιμοποιείται στον προσδιορισμό της εβδομάδας κύησης με την προϋπόθεση ότι ο κύκλος είναι σταθερός και διαρκεί 28 ημέρες και ότι η ωορρηξία συμβαίνει τη 14^{η} ημέρα με τη σύλληψη να συμβαίνει σε σύντομο χρόνο.

Ο προσδιορισμός της εβδομάδας κύησης με βάση την ΤΕΡ είναι ευρέως διαδεδομένος, γιατί οι πληροφορίες που απαιτούνται είναι δωρεάν και εύκολο να συλλεχθούν, αλλά οι γυναίκες μπορεί να μη δύνανται να θυμηθούν την τελευταία έμμηνο ρύση τους ή να

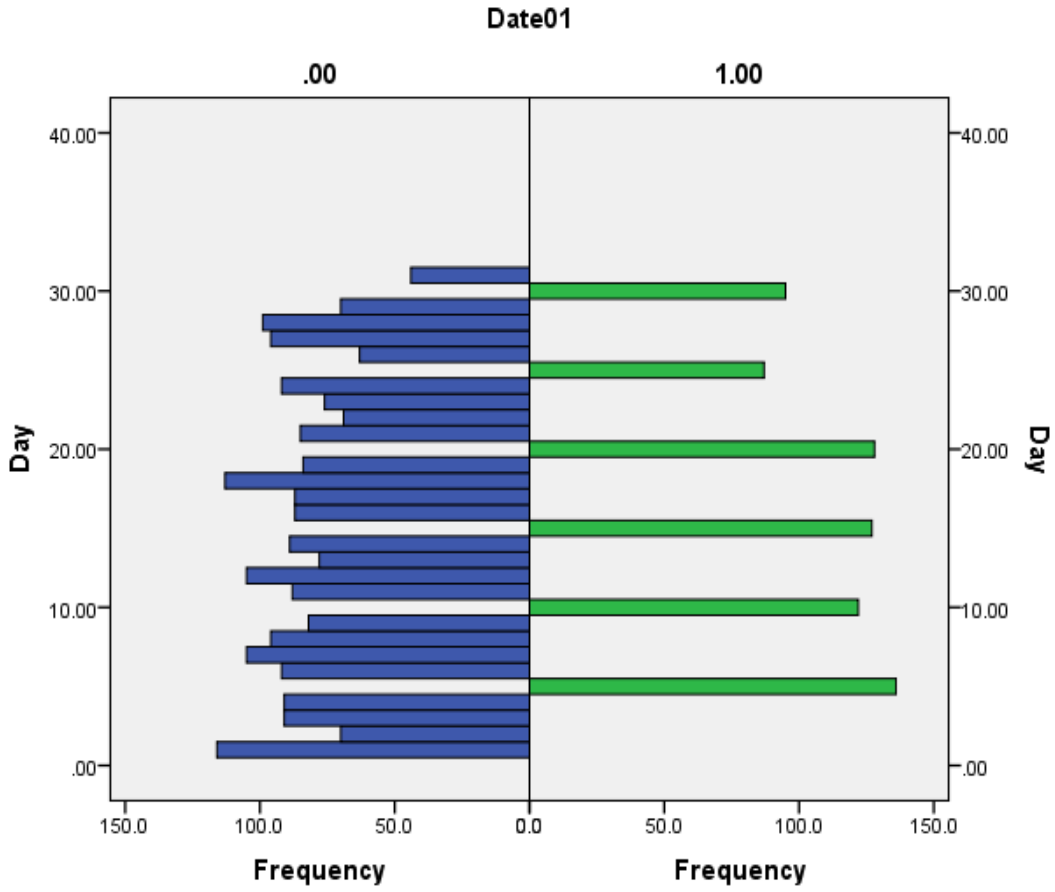
θυμούνται λανθασμένη ημερομηνία, γεγονός που μπορεί να οφείλεται και σε κάποιο επεισόδιο μεσοκυκλικής αιμορραγίας ή σε περιστασιακή κολπική αιμόρροια κατά τη διάρκεια της κύησης, στο θηλασμό ή σε πρόσφατη λήψη αντισυλληπτικών χαπιών. (Nicholas P. Deputy, 2017) Στο 10-45% των εγκύων, σημαντικές πληροφορίες για την ΤΕΡ απουσιάζουν. Επίσης σε μια προγενέστερη μελέτη Geisson (1991) από το 76% των γυναικών που μπόρεσαν να θυμηθούν την τελευταία έμμηνο ρύση τους, μόλις στο 32% των περιπτώσεων μπορούσε να χαρακτηριστεί ως απόλυτα σίγουρη η ΤΕΡ. Προκείμένου οι γυναίκες να ανακαλέσουν την ημέρα της τελευταίας εμμήνου ρύσεως, χρησιμοποιούν διάφορα μέσα όπως για παράδειγμα την καταγραφή της αρχής του καταμήνιου κύκλου σε ημερολόγιο, σημειωματάριο, σε ηλεκτρονικές συσκεύες-εφαρμογές ή συσχετίζουν την ΤΕΡ με κάποιο σημάντικο συμβάν.

Επιπρόσθετα, η ακρίβεια της ΤΕΡ σχετίζεται τόσο με το κοινωνικοοικονομικό προφίλ της γυναίκας όσο και με το μορφωτικό της επίπεδο. Μελέτες, μάλιστα, έχουν δείξει ότι γυναίκες νεότερης ηλικίας και χαμηλού μορφωτικού επιπέδου δε θυμούνται την ΤΕΡ (Wegienka G, 2005) καθώς και γυναίκες χαμηλού ή/και μεσαίου εισοδήματος, με χαμηλό μορφωτικό επίπεδο δε θυμούνται σωστά την ΤΕΡ (Dietz PM, 2007)

Τέλος, μια μελέτη με 24665 καταχωρήσεις ΤΕΡ έχει αποδείξει ότι οι γυναίκες που δε θυμούνται την ΤΕΡ, τείνουν να χρησιμοποιήσουν ως ημερομηνία μια ημέρα της προτίμησής τους, και κυρίως την $1^{η}$, $5^{η}$, $10^{η}$, $15^{η}$, $20^{η}$ και την $25^{η}$ ημέρα του μήνα, ενώ κάποιες ημερομηνίες εμφανίζονται λιγότερο συχνά απο το αναμενόμενο όπως για παράδειγμα η $6^{η}$, $11^{η}$, $13^{η}$, $19^{η}$, $27^{η}$, $29^{η}$ και η $31^{η}$. Η προτίμηση προς συγκεκριμένα νούμερα εμφανίζεται κυρίως σε γυναίκες που ζούν σε υποανάπτυκτες γειτονιές, σε γυναίκες με κανονικό καταμήνιο κύκλο αλλα αβέβαιη ΤΕΡ και σε γυναίκες με ακανόνιστο κύκλο. Επίσης σε γυναίκες που εμφανίζουν προτίμηση προς συγκεκριμένα νούμερα σε σχέση με τις γυναίκες χωρίς προτίμηση, η πιθανη ημερομηνία τοκετού βασιζόμενη στο CRL ήταν ο,33 ημέρες μεγαλύτερη σε σχεση με την αυτήν που βασίζεται στην ΤΕΡ. (RHF van Oppenraaij, 2014) (**Εικ 11,12,13**)



Εικ 11 : *Η προτίμηση των γυναικών προς συγκεκριμένες ημερομηνίες όταν ανακαλούν την ΤΕΡ τους. (ResearchGate)*



Εικ 12 : *Προκαταρκτικά στοιχεία από την αναδρομική μελέτη 2863 ΤΕΡ στο τμήμα μας από 2014-2017 (Maroudias et al 2018)*

VAR00001

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1.00	116	4.1	4.1	4.1
	2.00	70	2.4	2.4	6.5
	3.00	91	3.2	3.2	9.7
	4.00	91	3.2	3.2	12.9
	5.00	136	4.8	4.8	17.6
	6.00	92	3.2	3.2	20.8
	7.00	105	3.7	3.7	24.5
	8.00	96	3.4	3.4	27.8
	9.00	82	2.9	2.9	30.7
	10.00	122	4.3	4.3	35.0
	11.00	88	3.1	3.1	38.0
	12.00	105	3.7	3.7	41.7
	13.00	78	2.7	2.7	44.4
	14.00	89	3.1	3.1	47.5
	15.00	127	4.4	4.4	52.0
	16.00	87	3.0	3.0	55.0
	17.00	87	3.0	3.0	58.1
	18.00	113	3.9	3.9	62.0
	19.00	84	2.9	2.9	64.9
	20.00	128	4.5	4.5	69.4
	21.00	85	3.0	3.0	72.4
	22.00	69	2.4	2.4	74.8
	23.00	76	2.7	2.7	77.4
	24.00	92	3.2	3.2	80.6
	25.00	87	3.0	3.0	83.7
	26.00	63	2.2	2.2	85.9
	27.00	96	3.4	3.4	89.2
	28.00	99	3.5	3.5	92.7
	29.00	70	2.4	2.4	95.1
	30.00	95	3.3	3.3	98.5
	31.00	44	1.5	1.5	100.0
	Total	2863	100.0	100.0	

Εικ. 13: *Ο πίνακας συχνοτήτων από την αναδρομική μελέτη 2863 ΤΕΡ στο τμήμα μας από 2014-2017 (Maroudias et al 2018)*

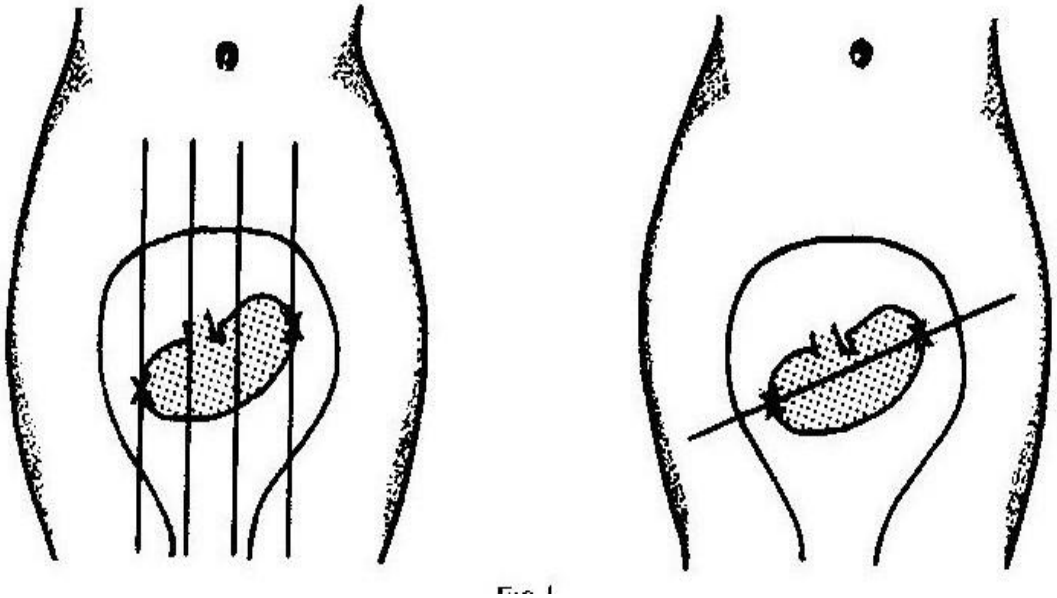
- **<u>Κεφαλοουριαίο μήκος εμβρύου (CRL)</u>**

Η μέτρηση του κεφαλοουριαίου μήκους [crown-rump length, CRL] του εμβρύου αποτελεί την καθιερωμένη μέθοδο για τον υπολογισμό της εβδομάδας κύησης. Επιπλέον, η μέτρηση του CRL αποτελεί τη βάση πάνω στην οποία γίνεται η προσαρμογή των βιοχημικών παραμέτρων και των υπερηχογραφικών δεικτών που συνεκτιμώνται για τον υπολογισμό του κίνδυνου για την τρισωμία 21 στα πλαίσια του υπερηχογραφικού ελέγχου κατά τις 11-14 εβδομάδες κύησης. (Kagan KO W. D., 2008) (Kagan KO W. D., 2008)

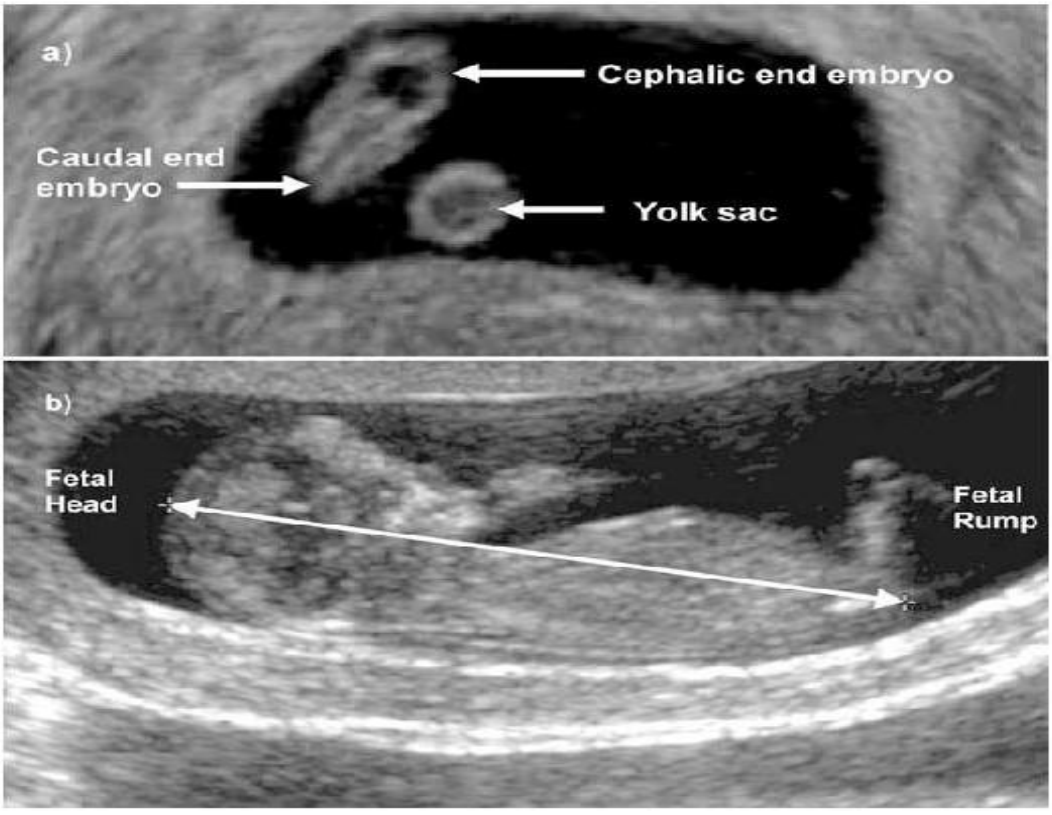
Το CRL μετριέται στο μέσο τοξοειδές διαμήκες επίπεδο απουσία εμβρυικών κινήσεων και με το έμβρυο να βρίσκεται σε ουδέτερη θέση. Η μέτρηση γίνεται με ευθεία γραμμή από την κορυφή του κρανίου μέχρι τον πυθμένα του ουραίου άκρου του εμβρύου. Σε μικρής ηλικίας κυήσεις, απαιτείται προσοχή κατά τη μέτρηση, ώστε να αποφευχθεί να συμπεριληφθεί στη μέτρηση του CRL και ο λεκιθικός σάκος, γεγονός που θα οδηγούσε στην υπερεκτίμηση της ηλικίας κύησης (**Εικ 14,15,16**).



Εικ 14: *Τεχνική μέτρησης του CRL σε έμβρυο με CRL 60 mm (12+3 εβδομάδες). Σημειώνεται η ουδέτερη θέση του αυχένα. (ISUOG Guidelines 2013)*



Εικ 15 : *Μια απλουστευμένη σχεδιαγραμματική μέθοδος μέτρησης του CRL όπως απεικονίστηκε στις πρώτες μελέτες του Robinson (1975)*



Εικ 16: *Μέτρηση του CRL στις (α) 6 εβδομάδες και (β) 13 εβδομάδες (Pam Loughna 2009)*

v. Οδηγίες κλινικής πρακτικής για το υπερηχογράφημα

Γενικά, ο κύριος στόχος του υπερηχογραφικού ελέγχου του εμβρύου είναι να δώσει ακριβείς πληροφορίες που θα διευκολύνουν τον τοκετό παρέχοντας τη βέλτιστη περιγεννητική φροντίδα με το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα για τη μητέρα και το έμβρυο. Στην αρχόμενη κύηση, είναι σημαντικό να επιβεβαιωθεί η βιωσιμότητα,να εδραιωθεί η ακριβής ηλικία κύησης, να καθοριστεί ο αριθμός των εμβρύων και, αν υπάρχει πολύδυμη κύηση, να εκτιμηθεί η χοριονικότητα και η αμνιονικότητα.

Τα τελευταία 20 χρόνια ο υπέρηχος αποτελεί ουσιαστικό εργαλείο στην κλινική μαιευτική για την αξιολόγηση της κυήσεως. Ωστόσο ο διακοιλιακός υπέρηχος (TAS) παρόλο που χρησιμοποιεί χαμηλές συχνότητες θεωρείται μη κατάλληλος για την απεικόνιση μιας κυήσεως α' τριμήνου. Με την έλευση των διακολπικών κεφαλών υψηλής συχνότητας (TVS), ο υπέρηχος μπορεί να τοποθετηθεί πιο κοντά στο όργανο στόχος (εγκυμονούσα μήτρα) παρακαπτωντας παρακείμενα εμπόδια και αποδίδοντας μεγαλύτερη ανάλυση έδωσε την δυνατότητα για πιο λεπτομερή μελέτη της αρχόμενης κυήσεως. Σύμφωνα με τον Kaour (2011)(**Εικ.17**) ο TVS υπερτερεί σε σχέση με τον TAS ιδιαίτερα σε παχύσαρκες γυναίκες. Η μέση τιμή μέτρησης του κεφαλουραίου μήκους (CRL) ήταν παρόμοια και στο TVS και TAS σε όλες τις εβδομάδες κυήσεως με εξαίρεση την 5^{η} και 6^{η} εβδομάδα. Κατά την διάρκεια αυτών των δύο εβδομάδων η μέση τιμή μέτρησης του CRL στο TVS ήταν μικρότερη σε σχέση με το TAS. Συγκεκριμένα η μικρότερη τιμή μέτρησης του CRL στο TVS ήταν 3mm ενώ το TAS δεν μπορούσε να ανιχνεύσει CRL μικρότερο από 7mm (Εικ)

Weeks from LMP	No. of cases	Type of scan	CRL		SD
			Range (mm)	Mean (mm)	
4+	1	TVS	-	-	-
		TAS	-	-	-
5+	2+	TVS	-	3	±0
		TAS	-	-	-
6+	10	TVS	3-11	5.8	±2.9
		TAS	7-11	9.2	±2.1
7+	11	TVS	9-16	11.3	±2.3
		TAS	12-17	13	±1.8
8+	10	TVS	6-23	16.9	±5.5
		TAS	12-24	18.9	±3.9
9+	5	TVS	16-38	25.6	±7.7
		TAS	17-34	26.4	±4.7
10+	2	TVS	30-31	30.5	±0.5
		TAS	22-31	26.5	±4.5
11+	3	TVS	30.42	36.0	±6.0
		TAS	31.40	35.0	±4.6

*2 cases not included, as patients not sure of LMP. + CRL could be measured in one case with TVS only

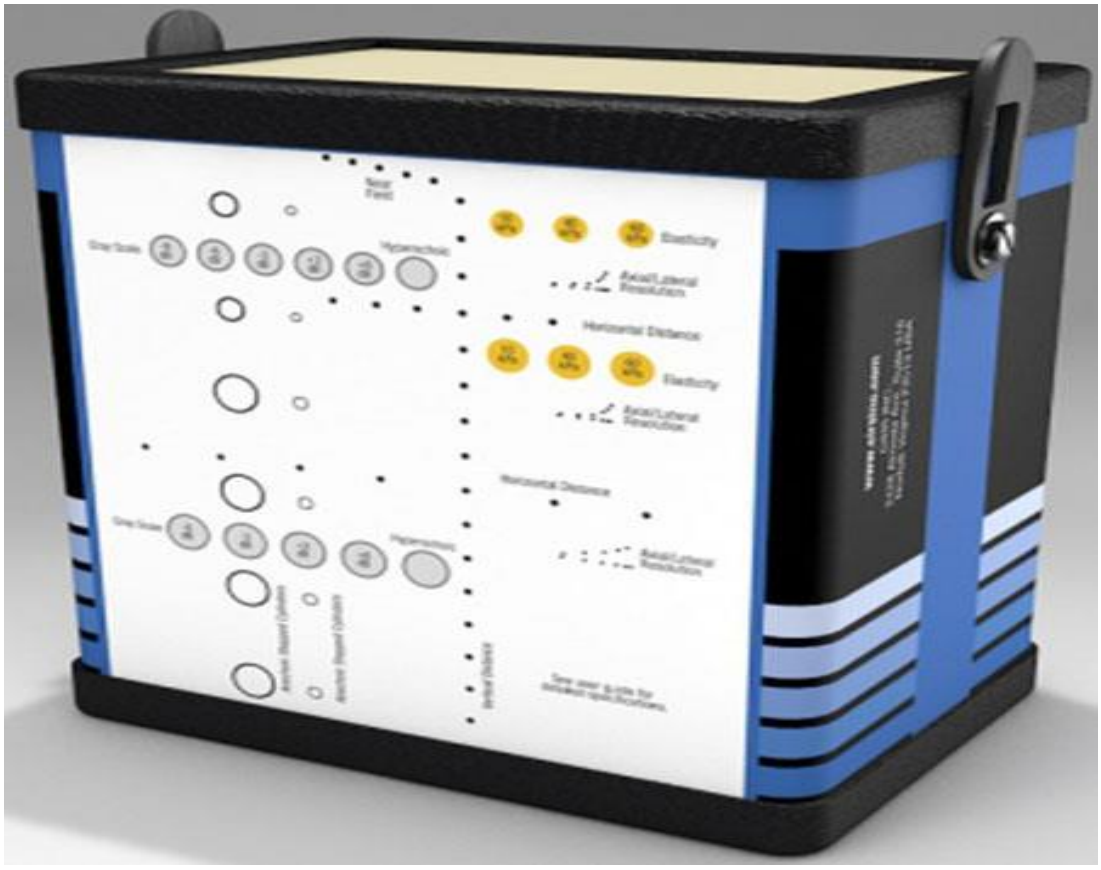
Εικ.*17*: *Οι διαφορετικές τιμές μέτρησης του CRL στο TVS και στο TAS ανάλογα με την εβδομάδα κυήσεως (Kaour 2011)*

Προς το τέλος του πρώτου τριμήνου, ο υπέρηχος προσφέρει και τη δυνατότητα της ανίχνευσης σημαντικών εμβρυικών ανωμαλιών, αν και υπάρχουν ανωμαλίες που εκδηλώνονται αργότερα στην κύηση ή δεν μπορούν να ανιχνευθούν.

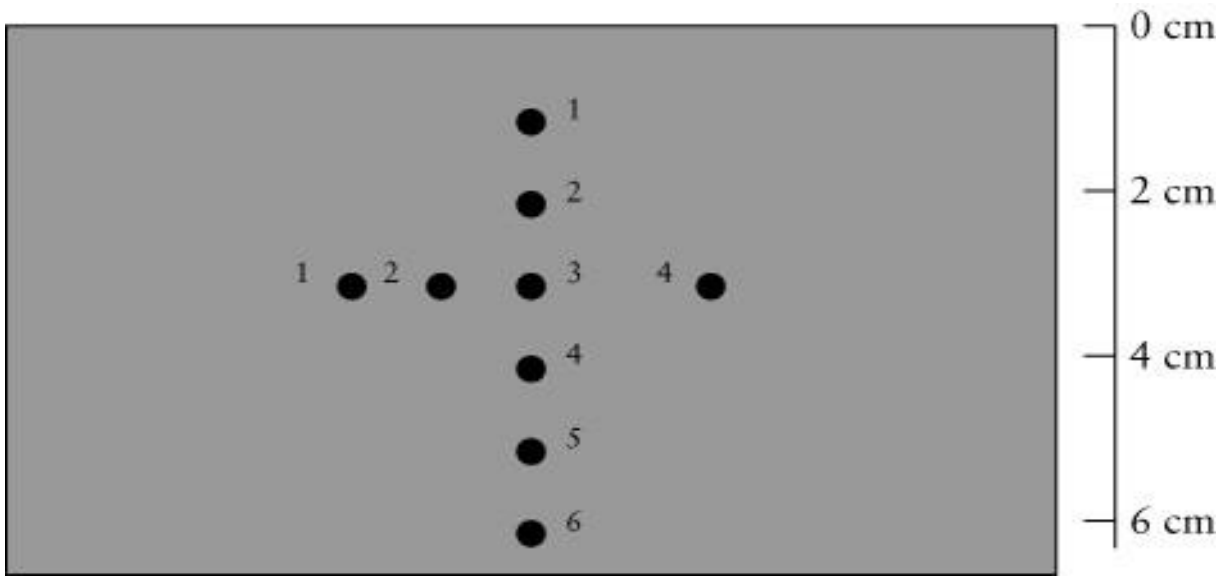
Οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν ότι ο πρώτος υπερηχογραφικός έλεγχος πρέπει να πραγματοποιείται όταν η ηλικία κύησης είναι μεταξύ 11 και 13^{+6} εβδομάδας κύησης, καθώς έτσι δίδεται η δυνατότητα να προσδιοριστούν όσα αναφέρθηκαν παραπάνω και αφορούν στη βιωσιμότητα, την ηλικία κύησης, τον αριθμό των εμβρύων και την ανατομία του εμβρύου .

Πριν την έναρξη της εξέτασης, ο υπερηχογραφιστής πρέπει να συμβουλέψει το ζευγάρι σχετικά με τα οφέλη και τους περιορισμούς του υπερηχογραφήματος πρώτου τριμήνου. Θεωρείται δεδομένο το γεγονός ότι τα άτομα που εκτελούν μαιευτικούς υπερήχους πρέπει να έχουν ειδική πιστοποιημένη εκπαίδευση για την πραγματοποίηση των υπερήχων και να χρησιμοποιούν υπερηχογραφικό εξοπλισμό που να πληρεί συγκεκριμένες προϋποθέσεις.

Η ύπαρξη πολλών υπερηχογραφικών μηχανημάτων καθώς και πολλών υπερηχογραφιστών μπορεί να οδηγήσει σε αντίστοιχα συστηματικά λάθη (machine-probe and intraobserver errors), τα οποία έχουν κλινική επίπτωση στην μέτρηση των διαφόρων βιομετρικών δεικτών του εμβρύου (CRL, BPD, FL) και κατ’επέκταση στην χρονολόγηση της κυήσεως. Σύμφωνα με τον Axell (2012) όσο μεγαλύτερες είναι οι απόλυτες τιμές των μετρήσεων τόσο υπερτερούν τα λάθη που οφείλονται στην ύπαρξη διαφορετικών μηχανημάτων σε σχέση με τα λάθη που οφείλονται στους διαφορετικούς υπερηχογραφιστές. Πιο αναλυτικά η μέγιστη διακύμανση λάθους για το CRL είναι 2 ημέρες (για CRL 39-42mm), για το BPD είναι 4 ημέρες (για BPD 49-52mm) και για το FL είναι 9 ημέρες (για FL 39-42mm). Για τις ανάγκες της μελέτης χρησιμοποιήθηκε ενα βαθμονομημένο πρόπλασμα (**Εικ 18,19**).



Εικ 18: *Πρόπλασμα CIRS model 040 (Supertech-to-go)*



Εικ 19 : *Σχηματική αναπαράσταση των στόχων του κέρσορα εντός του προπλάσματος (Research Gate)*

vi. Ιστορική αναδρομή

Από τα μέσα του προηγούμενου αιώνα, αρκετές μελέτες σε διάφορα μέρη του κόσμου έχουν επανειλλημένα ασχοληθεί με το θέμα του καθορισμού της ηλικίας κύησης.

Οι Treolar et al.(1965) μελέτησε προοπτικά δεδομένα της ΤΕΡ από 2038 γυναίκες και αναδρομικά δεδομένα της ΤΕΡ από παρόμοια δεξαμενή δεδομένων από 882 γυναίκες. Στο 85-90% των γυναικών που γέννησαν στις 40±2 εβδομάδες κύησης (70% σε 280±10 ημέρες), υπήρχε μία αναμενόμενη μειονότητα πρόωρων γεννήσεων, όπως επίσης και μία σημαντική στρέβλωση για μεγαλύτερης διάρκειας κυήσεις. Τα όρια, μέσα στα οποία, έγινε η σύλληψη, ήταν στενότερα για γυναίκες με περισσότερους σίγουρους εμμηνορυσιακούς κύκλους και ημερομηνίες σύλληψης, αλλά διαπιστωνόταν η ίδια εξισορροπημένη διανομή.

Οι Campbell et al.(1985) διαπίστωσαν ότι μόνο το 55% των εξεταζόμενων πληθυσμών είχε αξιόπιστο εμμηνορυσιακό ιστορικό. Από το 45% των ύποπτων εμμηνορυσιακών ιστορικών, οι μισές δεν ήταν βέβαιες για την ακριβή ημερομηνία της ΤΕΡ, το 1/3 λάμβανε αντισυλληπτική αγωγή per os για 2 μήνες από τη σύλληψη και το 9,1% αδυνατούσε να θυμηθεί ουσιαστικές πληροφορίες για την ΤΕΡ του.

Οι Kramer et al.(1988) βρήκαν ότι χρησιμοποιώντας την ΤΕΡ, το 1 στα 4 πρόωρα μωρά και 7 στα 8 μεταξύ αυτών που πιστευόταν ότι είναι τελειόμηνα είχαν αξιολογηθεί λάθος. Οι θετικές προγνωστικές αξίες των εκτιμήσεων της ηλικίας κύησης με βάση την ΤΕΡ εμφάνιζαν μείωση από το 94,9% στις τελειόμηνες, στο 77,5% για τις πρόωρες και μόνο στο 11,9% για τις υπερώριμες κυήσεις.

Οι Bergsjö et al.(1990) σε μία ανασκόπηση των γεννήσεων στη Σουηδία, μεταξύ του 1976 και 1980, βρήκαν ότι σε 427.581 γυναίκες με γνωστή ΤΕΡ, το 12,6% γέννησε σε περισσότερο από 294 ημέρες μετά την ΤΕΡ τους. Ακόμα και όταν χρησιμοποιήθηκε αξιόπιστη ΤΕΡ, περίπου το 7-10% των γυναικών εμφάνισαν εγκυμοσύνη που διήρκεσε περισσότερο από 42 εβδομάδες σε σύγκριση με το ποσοστό του 2-4% (αναμενόμενο σε κανονική κατανομή), όταν χρησιμοποιήθηκαν υπερηχογραφικές μετρήσεις για τον καθορισμό της ηλικίας κύησης σε ολόκληρο πληθυσμό.

Η χρήση της ΤΕΡ φάνηκε να εμπλέκει μία ενσωματωμένη ανακρίβεια, η οποία ακόμα και για γυναίκες με συγκεκριμένες ημερομηνίες και σταθερό κύκλο 28 ημερών δεν μπορεί να προβλεφθεί, γιατί η ημέρα της ωορρηξίας μπορεί να διαφέρει σημαντικά. Υπάρχει

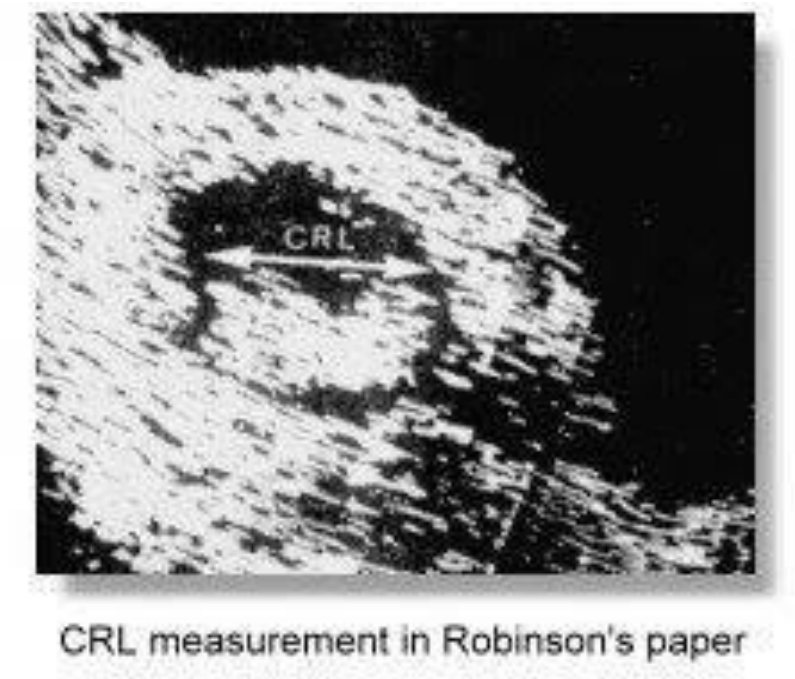
επίσης η πιθανότητα ανακρίβειας μεγαλύτερης των 7 ημερών, στη 1 από τις 10 γυναίκες με πολύ συγκεκριμένες ημερομηνίες.

Πολυάριθμες φόρμουλες χρονολόγησης έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία τα τελευταία 40 χρόνια, οι οποίες χρησιμοποιούν εμβρυικούς υπερηχογραφικούς βιομετρικούς υπολογισμούς τόσο σε αυτόματες όσο και σε υποβοηθούμενες κυήσεις. Ο υπολογισμός της ηλικίας κύησης που βασίζεται στην υπερηχογραφική βιομετρία πρωτοπαρουσιάστηκε το 1969 από τον Campbell και έγινε η προτιμητέα μέθοδος χρονολόγησης της κύησης.

Η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη παράμετρος είναι το κεφαλουραίο μήκος του εμβρύου (CRL).

Οι περισσότερες δημοσιευμένες φόρμουλες μέτρησης του CRL, ωστόσο, έχουν σχεδιαστεί για χρήση πριν από τις 12 εβδομάδες κύησης και συνεπώς μπορεί να είναι ανακριβείς, όταν χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της ηλικίας κύησης πέραν του προβλεπόμενου εύρους. Οι φόρμουλες αυτές προήλθαν κυρίως από καυκασιανούς πληθυσμούς,οπότε δε γνωρίζουμε αν υπάρχουν εθνικές διαφορές στο CRL. (D.S. Sahota, 2009)

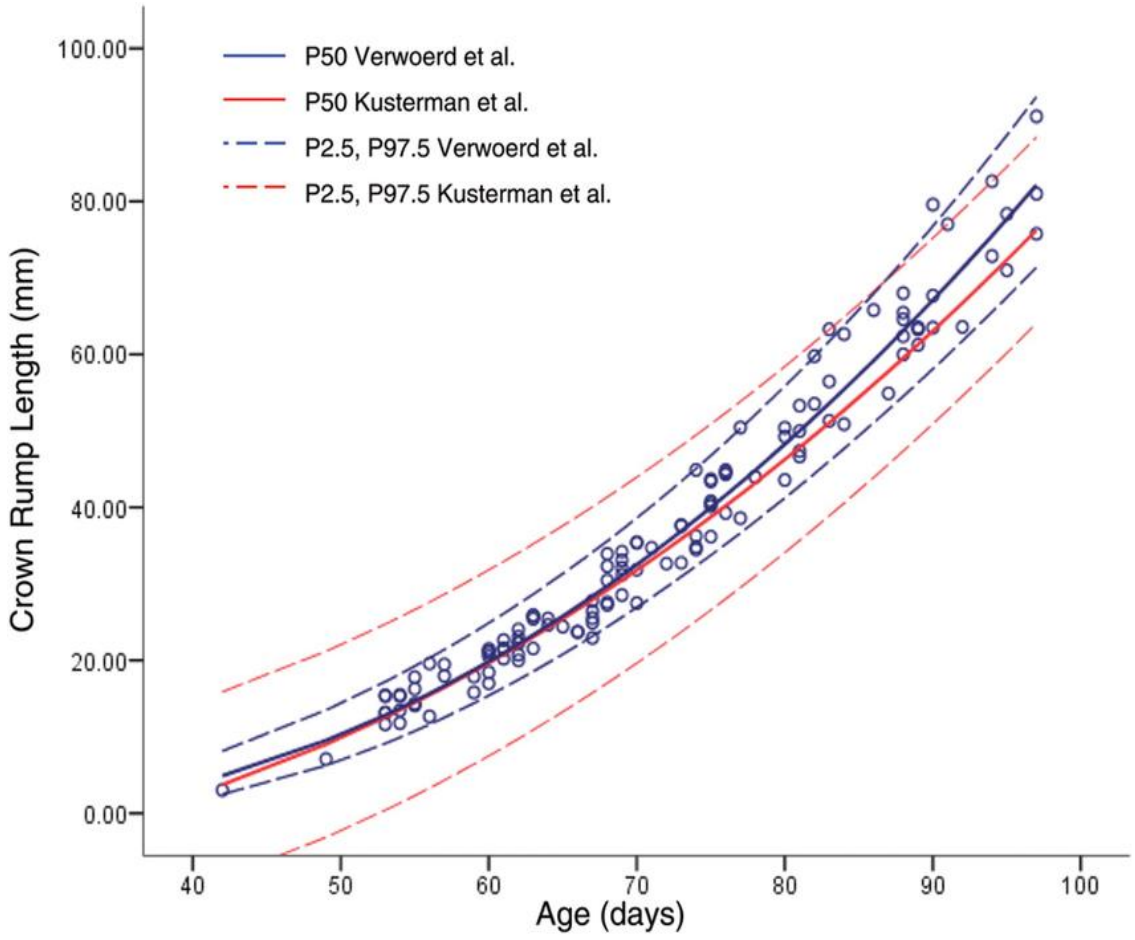
Η ευρύτερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος πρόβλεψης της ηλικίας κύησης, που βασίζεται στη μέτρηση του CRL, είναι η κλασσική καμπύλη του Robinson (1973)(**Εικ.20**), η οποία προέκυψε από 214 κοιλιακές σαρώσεις που διενεργήθηκαν 45 χρόνια πριν σε 80 γυναίκες πληθυσμού της Αυστραλίας, με γνωστές ημερομηνίες ΤΕΡ και την μετέπειτα σύγκριση της υπερηχογραφικής μέτρησης του CRL με την πραγματική μέτρηση του εμβρύου μετά από την αποβολή αυτού. Χρησιμοποιώντας αυτά τα αποτελέσματα σε μετέπειτα τυφλές μελέτες κατάφερε να προβλέψει την ηλικία κυήσεως μεταξύ 6^{ης} και 14^{ης} εβδομάδας με μια ακρίβεια +- 3 ημέρες. Ο περιορισμός που υπήρχε στη μελέτη αυτή ήταν ότι, ο ερευνητής συμπεριέλαβε λιγοστά δεδομένα για την κύηση προ των 7 εβδομάδων και μετά τις 13 εβδομάδες κύησης.



Εικ.20: *Υπερηχογραφική εικόνα μέτρησης του CRL (Robinson,1973)*

Επιπρόσθετα, οι MacGregor et al. μελέτησαν γυναίκες με γνωστή ημερομηνία σύλληψης, οι οποίες είχαν ακολουθήσει θεραπεία υπογονιμότητας και πρότειναν ότι υπήρχε μια γενικευμένη υπερεκτίμηση της ηλικίας κύησης, όταν χρησιμοποιούσε την καμπύλη Robinson. (Max Mongelli, 2016)

Οι Robinson και Fleming διόρθωσαν την αρχική καμπύλη λόγω συστηματικών σφαλμάτων μέτρησης (1975). Η διαφορά μεταξύ της αρχικής και της διορθωμένης καμπύλης είναι 1-2 ημέρες στην ηλικία κύησης για δεδομένο CRL (**Εικ.21**).

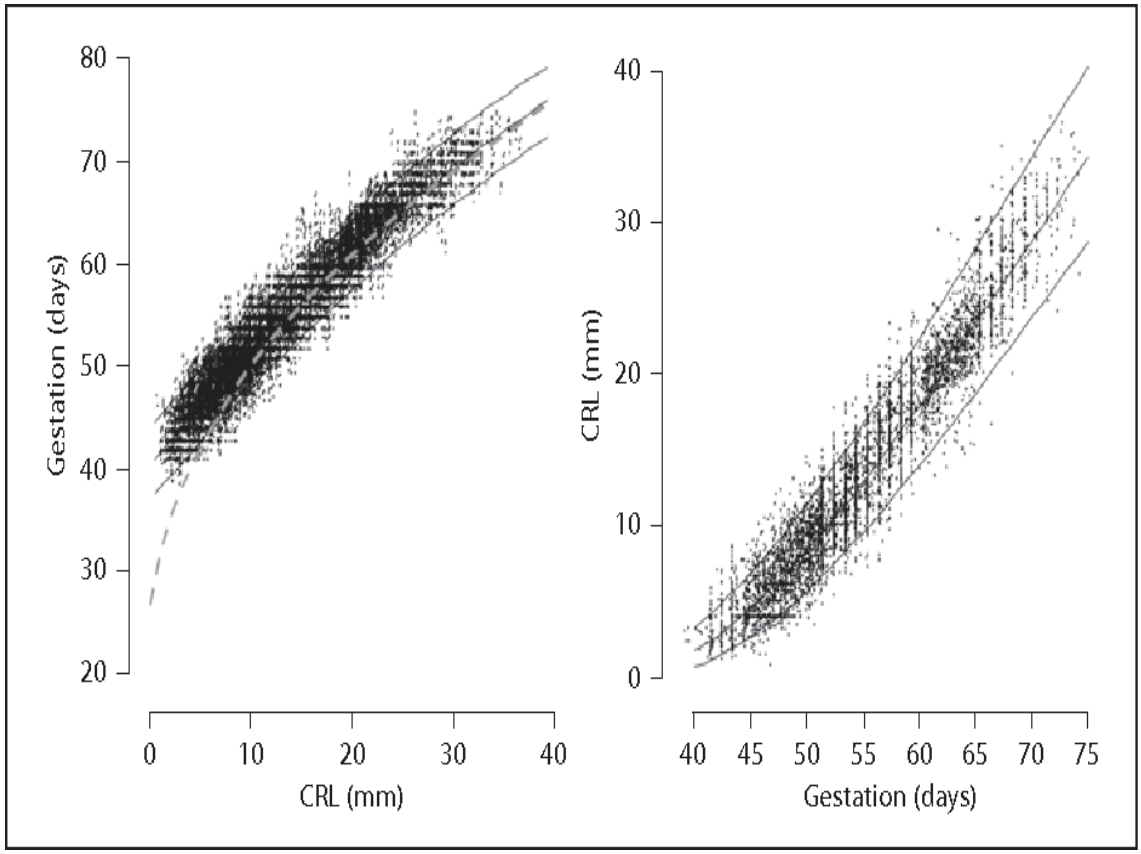


Εικ.21: *Η καμπύλη του CRL κατα Robinson et Fleming (1975)(κόκκινο) και η καμπύλη του CRL κατα Verwoerd (2010)(μπλέ) (Research Gate)*

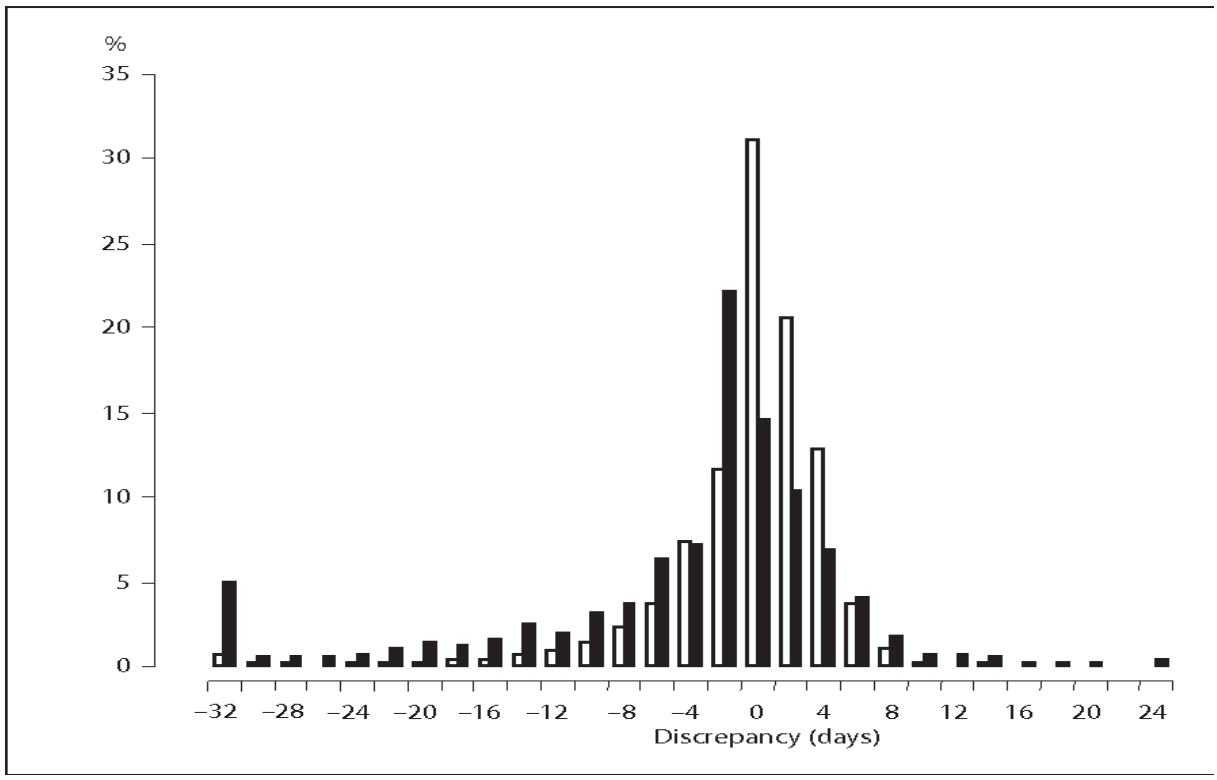
Μελέτες σύγκρισης της πιθανής ημερομηνίας τοκετού από τον υπερηχογραφικό έλεγχο στο πρώτο τρίμηνο (χρησιμοποιώντας τη μέτρηση του κεφαλουραίου μήκους CRL) και της ακριβούς ημερομηνίας τοκετού, υπάρχουν ελάχιστες.

Σχεδόν 35 χρόνια πριν, οι Hadlock et al.(1992) επέκτειναν την καμπύλη του CRL χρησιμοποιώντας δεδομένα από 416 ασθενείς και ξεκινώντας από ένα εμβρυικό μήκος της τάξης των 2mm. Στη μελέτη τους καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι τα αποτελέσματά τους συμφωνούν σε γενικό πλαίσιο με την αρχική καμπύλη Robinson για το μοντέλο της κύησης στις 12 εβδομάδες. Να σημειώσουμε ότι, τα αποτελέσματα των Hadlock et al. προέκυψαν από δεδομένα κολπικών μετρήσεων.

Το 2008 οι Verbrug et al. και το 2010 οι Papaioannou et al. (Εικ) εδραίωσαν νέα διαγράμματα βασισμένα σε πολυεθνικά δείγματα που έχουν ληφθεί από πολλαπλούς χειριστές με διαφορετικά υπερηχογραφικά μηχανήματα (**Εικ.22,23**).



Εικ.22 : *Η σχέση του CRL με την GA (Papaioannou 2010)*



Εικ.23: *Η διαφορά μεταξύ της υπερηχογραφικής ηλικίας κυήσεως με βάσει το CRL (υπολογιζόμενο από την εξίσωση Papaioannou) και της ηλικίας κυήσεως με βάσει την TEP. Η λευκή στήλη είναι οι γυναίκες με βέβαιη TEP ενώ η μαύρη στήλη οι γυναίκες με αβέβαιη TEP (Papaioannou 2010)*

Οι Sladkevicius et al. (2010) αναγνώρισαν 21 διαφορετικές φόρμουλες χρονολόγησης βασισμένες στο CRL για αυτόματες κυήσεις και κυήσεις υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, σε μία εργασία σύγκρισης της ακρίβειας των διαφορετικών μοντέλων στις 12-14 εβδομάδες.

Η προσέγγιση του Sladkevicius και των συνεργατών του αναδεικνύει μία συχνή εσφαλμένη αντίληψη· υπέθεσαν ότι η εκτίμηση του μεγέθους και η ωριμότητα είναι μεγέθη ανταλλάξιμα. Ωστόσο, η εκτίμηση του μεγέθους βασίζεται στην τεκμηρίωση της ηλικίας κύησης, και οι βιομετρικές μετρήσεις των εμβρύων που βρίσκονται εκτός του εύρους της ηλικίας κύησης απορίπτονται. Αυτό θα οδηγούσε σε ελλάττωση της ποικιλίας των μετρήσεων στα άκρα του εύρους της ηλικίας κύησης, αφού οι μετρήσεις που περιελήφθηκαν στη μελέτη για τον καθορισμό της ηλικίας κύησης με βάση το μέγεθος θα είχαν απορριφθεί.

Το 2013 παρουσιάστηκε το Intergrowth-21st Project, η μεγαλύτερη προοπτική μελέτη συλλογής δεδομένων CRL σε γεωγραφικά ποικίλους πληθυσμούς και με υψηλό επίπεδο μετρήσεων ελέγχου. Στόχος της μελέτης ήταν η ανάπτυξη μίας καινούργιας εξίσωσης υπολογισμού της ηλικίας κύησης που θα βασίζεται στη μέτρηση του CRL για κυήσεις μεταξύ 9^{+0} – 13^{+6} εβδομάδων κύησης.

Στη μελέτη, η ηλικία κύησης βασίζεται στην πρώτη μέρα της ΤΕΡ και επιβεβαιώνεται από το CRL χρησιμοποιώντας μια γνωστή εξίσωση χρονολόγησης (Robinson 1973). Λόγω των συστηματικών διαφορών χρονολόγησης, η μελέτη έθεσε ως προτεραιότητα την τυποποίηση της μεθοδολογίας μέτρησης του CRL, με σκοπό τη διασφάλιση της ακρίβειας και της αξιοπιστίας των μετρήσεων. Η συλλογή δεδομένων εμφάνισε υψηλή ποιότητα, οι υπερηχογραφικές μετρήσεις έγιναν από έμπειρους και άρτια εκπαιδευμένους υπερηχογραφιστές, οι οποίοι ακολούθησαν ένα συγκεκριμένο πρωτόκολλο με βασικό υπερηχογραφικό εξοπλισμό τελευταίας τεχνολογίας σε 8 γεωγραφικά διαφορετικές τοποθεσίες.

Η ανάλυση της μελέτης οδήγησε στα πρώτα διεθνή δεδομένα για το εμβρυικό μέγεθος νωρίς στην κύηση και στην υπερηχογραφική χρονολόγηση της κύησης που βασίζεται στη μέτρηση του CRL.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έρχονται σε στενή συσχέτιση και συμφωνία με τα δεδομένα της μελέτης του Verbrug et al.(2008). Η μελέτη αυτή χρησιμοποίησε δεδομένα που εμφανίζουν σημαντική ομοιότητα με την οργάνωση των δεδομένων της μελέτης Intergrowth-21st Project.

Το συμπέρασμα που προκύπτει από αυτή τη μελέτη είναι ότι, το CRL είναι η ιδανικότερη μέτρηση για τον καθορισμό της ηλικίας κύησης, ως τις 14 εβδομάδες κύησης, αφού η ΤΕΡ επηρεάζεται τόσο από τυχαία σφάλματα όσο και από τη συστηματική τάση υπερεκτίμησης της διάρκειας κύησης, τη βιολογική ποικιλομορφία και τα σφάλματα της μεθόδου. (Eric O Ohuma, 2013)

Ο Daya (1993) ανέπτυξε ένα πίνακα εκτίμησης της ηλικίας κύησης για κυήσεις που προέκυψαν από τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Η σύγκριση της καμπύλης ανάπτυξης του CRL με εξισώσεις, που βασίζονται στην ημερομηνία εμμήνου ρύσεως και στην ημερομηνία ωορρηξίας, ανέδειξε το γεγονός ότι οι καμπύλες της ΤΕΡ υποτιμούν την ηλικία κύησης και οι καμπύλες των δεδομένων ωορρηξίας υπερεκτιμούν την ηλικία κύησης όταν συγκρίνονται με δεδομένα που βασίζονται στην ημερομηνία της IVF.

Οι Tunon et al. (2000) βρήκαν ότι η ηλικία κύησης που προκύπτει από την υπερηχογραφική μέτρηση του CRL ήταν υποτιμημένη σε σχέση με την ηλικία κύησης που βασίζεται στην ημερομηνία της IVF.

Οι Mook-Kanamori et al. (2010) ανέφεραν ότι έγκυες γυναίκες που κάπνιζαν και δεν έπαιρναν συμπληρώματα φυλλικού οξέος είχαν σημαντικά μικρότερες CRL μετρήσεις σε σχέση με γυναίκες που δεν κάπνιζαν και οι οποίες έπαιρναν συμπληρώματα φυλλικού οξέος. (Thomsen, Prediction of delivery date by sonography in the first and second trimesters, 2006)

ΣΚΟΠΟΣ- ΥΛΙΚΟ

4.ΣΚΟΠΟΣ – ΥΛΙΚΟ

Σκοπός της ανασκοπικής αυτής μελέτης είναι η αναγνώριση των μεθόδων χρονολόγησης της κύησης, όπως αυτές προκύπτουν μέσα από τις μελέτες για τον καθορισμό της ηλικίας κύησης στο πρώτο τρίμηνο. Επίσης, θα συγκριθούν οι διάφορες μέθοδοι, με στόχο να καταλήξουμε στην πλέον αποδεκτή μέθοδο καθορισμού της ηλικίας κύησης.

Η εργασία αυτή θα μελετήσει τον τρόπο καθορισμού της ηλικίας κύησης τόσο σε μονήρεις όσο και σε πολύδυμες κυήσεις, καθώς και σε κυήσεις με μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Τέλος, θα παρουσιαστούν τα διεθνή πρότυπα για το εμβρυικό μέγεθος στην αρχόμενη κύηση καθώς και για τον καθορισμό της ηλικίας κύησης βάσει της TEP και του CRL στο πρώτο τρίμηνο της κύησης.

Μελετήθηκαν 8 ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων όπως PUBMED, WebMD, Wikipedia, EMBASE, American Society of Obstetrics-Gynecology, Medline, Royal College of Obstetricians and Gynecologists, British Medical Ultrasound Society.

Από την ανασκόπηση μελετήθηκε επίσης, 1 βιβλιογραφική πηγή, “Pregnancy dating by fetal crown-rump length: a systematic review of charts” R Napolitano, J Dhami, EO Ohuma, C Ioannou, A Conde-Agudelo, SH Kennedy, J Villar, AT Papageorghiou – Royal College of Obstetricians and Gynecologists 2014;121:556-565

Χρησιμοποιήθηκαν λέξεις κλειδιά, όπως: τελευταία έμμηνος ρύση (TEP), κεφαλουραίο μήκος εμβρύου (CRL), ηλικία κύησης, πιθανή ημερομηνία τοκετού, υπερηχογράφημα πρώτου τριμήνου.

Από την ανασκόπηση προέκυψαν: 56 βιβλιογραφικές αναφορές (55 αγγλικής και 1 ελληνικής βιβλιογραφίας).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

5. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

i. Σημερινά δεδομένα

Σύμφωνα με το ACOG (Committee opinion 611: Methods for estimating due date) ο ακριβής καθορισμός της πιθανής ημερομηνίας τοκετού θεωρείται ως αυτοσκοπός της κλινικής αξιολόγησης της εγκύου, καθώς και της λήψης του ιστορικού. Αυτή η πληροφορία θεωρείται εξαιρετικής ζωτικής σημασίας για την βέλτιστη παροχή μαιευτικής φροντίδας, την αξιολογήση του ρυθμού ανάπτυξης του εμβρύου και για τον σχεδιασμό τυχόν ιατρικών παρεμβάσεων για την αποφυγή του πρόωρου τοκετού ή της παράτασης της κυήσεως. Παραδοσιακά ο προσδιορισμός της πρώτης ημέρας της τελευταίας εμμήνου ρύσεως αποτελεί το καθοριστικό βήμα για τον καθορισμό της πιθανής ημερομηνίας τοκετού (ΠΗΤ). Εκ παραδοχής θεωρούμε ότι η ΠΗΤ είναι 280 ημέρες μετά την πρώτη ημέρα της ΤΕΡ. Αυτή η πρακτική προυποθέτει ότι ο καταμήνιος κύκλος είναι 28 ημερών και οτι η ωορηξία συμβαίνει την 14^{η} ημέρα, χωρίς να λαμβάνει υπόψιν τα συστηματικά λάθη που προκύπτουν απο την αδυναμία κάποιων γυναικών να ανακαλέσουν την ΤΕΡ τους, τους ακανόνιστους καταμήνιους κύκλους ή την ποικιλομορφία που παρουσιάζει η στιγμή της ωορηξίας.

Σε μια μελέτη του Bennett (2004) στο 40% των γυναικών ,που τυχαιοποιήθηκαν για να κάνουν υπερηχογράφημα α τριμήνου, η ΠΗΤ τροποποιήθηκε (redate) επειδή η υπερηχογραφική ηλικία κύησεως σε σχέση με την ηλικία κυήσεως με βάσει την ΤΕΡ είχαν διαφορά πάνω απο 5 ημέρες. Η αλλαγή της ΠΗΤ (redate) επηρεάζει καθοριστικά την διαχείριση της εγκυμοσύνης και οι επιπτώσεις στην κλινική πράξη θα πρέπει να συζητόνται με την ασθένη και να καταγράφονται στον ιατρικό της φάκελο. Επίσης σύμφωνα με την ίδια μελέτη οι γυνσίκες πυ είχαν υποβληθεί σε υπερηχογράφημα α τριμήνου είχαν μικρότερη ανάγκη για πρόκληση τοκετού λόγω παράτασης της κυήσεως σε σχέση με τις γυναίκες που υπεβλήθησαν μόνο σε υπερηχογράφημα β τριμήνου.

Όσο νωρίτερα γίνει η υπερηχογραφική μέτρηση του CRL στο α τρίμηνο τόσο πιο αξιόπιστη θεωρείται.. Οι μετρήσεις του CRL μέχρι την ηλικία κυήσεως 13/6 προσδιορίζουν την ακριβή ηλικία κυήσεως με μια ακρίβεια της τάξεως +/- 5-7 ημερών. Μετά απο τις 14 0/7 εβδομάδες κυήσεως ή όταν το CRL είναι πάνω απο 84mm η ακρίβεια του CRL για την χρονολόγηση της κυήσεως μειώνεται και συστήνεται η χρήση των υπερηχογραφικών δεικτών του 2^{ου} τριμήνου όπως το BPD. Αν η ΠΗΤ που προκύπτει απο

τις υπερηχογραφικές μετρήσεις πριν τις 14 0/7 εβδομάδες διαφέρει πάνω απο 7 ημέρες απο την ΠΗΤ με βάσει την ΤΕΡ τότε τροποποιείται η ΠΗΤ με βάσει τα υπερηχογραφικά δεδομένα (**Εικ.24**). Σε περιοπτώσεις εγκυμοσύνης με μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής η ΠΗΤ υπολογίζεται με βάσει την ηλικία του εμβρύου την ημέρα της εμβρυομεταφοράς. Πιο συγκεκριμένα για ένα έμβρυο 5 ημερών η ΠΗΤ είναι 261 ημέρες μετά την εμβρυομεταφορά. Ενώ για ένα έμβρυο 3 ημερών η ΠΗΤ είναι 263 ημέρες μετά την εμβρυομεταφορά.

Μόλις λοιπόν συλλεχθούν τα δεδομένα απο την ΤΕΡ της ασθενούς, την πρώτη έγκυρη υπερηχογραφική εξέταση ή και απο τα δυο μαζί υπολογίζεται η ηλικία κυήσεως και η πιθανή ημερομηξνία τοκέτου, ενημερώνεται η ασθενής και καταγράφεται στον ιατρικό της φάκελο.

Gestational Age Range*	Method of Measurement	Discrepancy Between Ultrasound Dating and LMP Dating That Supports Redating
≤13 6/7 wk	CRL	
• ≤ 8 6/7 wk		More than 5 d
• 9 0/7 wk to 13 6/7 wk		More than 7 d
14 0/7 wk to 15 6/7 wk	BPD, HC, AC, FL	More than 7 d
16 0/7 wk to 21 6/7 wk	BPD, HC, AC, FL	More than 10 d
22 0/7 wk to 27 6/7 wk	BPD, HC, AC, FL	More than 14 d
28 0/7 wk and beyond†	BPD, HC, AC, FL	More than 21 d

Abbreviations: AC, abdominal circumference; BPD, biparietal diameter; CRL, crown–rump length; FL, femur length; HC, head circumference; LMP, last menstrual period.

*Based on LMP.

Εικ.24: *Κατευθυντήριες οδηγίες για την επαναχρονολόγηση που βασίζονται στην υπερηχογραφία (ACOG Committee Opinion 700,2017)*

Στο Ηνωμένο Βασίλειο, οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν ότι όλες οι κυήσεις πρέπει να χρονολογούνται με βάσει την πρώτη έγκυρη υπερηχογραφική μέτρηση του CRL και όχι με βάση την ΤΕΡ. Η προτεινόμενη εξίσωση για τον υπολογισμό της ημερομηνίας τοκετού από τη μέτρηση του CRL είναι

GA=8,052 x (CRL x 1,037)$^{1/2}$ + 23, 73 (Pam Loughna, 2009)

Στον παρακάτω πίνακα χρονολόγησης απεικονίζονται δεδομένα που προκύπτουν από την παραπάνω εξίσωση (**Εικ.25**)

	GA (weeks + days)		
CRL (mm)	50th centile	5th centile	95th centile
5	6+0	5+2	6+5
6	6+2	5+4	7+0
7	6+3	5+6	7+1
8	6+5	6+0	7+2
9	6+6	6+2	7+4
10	7+1	6+3	7+5
11	7+2	6+4	8+0
12	7+3	6+5	8+1
13	7+4	7+0	8+2
14	7+5	7+1	8+3
15	7+6	7+2	8+4
16	8+1	7+3	8+5
17	8+2	7+4	8+6
18	8+3	7+5	9+0
19	8+3	7+6	9+1
20	8+4	8+0	9+2
21	8+5	8+1	9+3
22	8+6	8+1	9+4
23	9+0	8+2	9+5
24	9+1	8+3	9+6
25	9+2	8+4	9+6
26	9+3	8+5	10+0
27	9+3	8+6	10+1
28	9+4	8+6	10+2
29	9+5	9+0	10+3
30	9+6	9+1	10+3
31	9+6	9+2	10+4
32	10+0	9+2	10+5
33	10+1	9+3	10+6
34	10+2	9+4	10+6
35	10+2	9+5	11+0
36	10+3	9+5	11+1
37	10+4	9+6	11+1
38	10+4	10+0	11+2
39	10+5	10+0	11+3
40	10+6	10+1	11+3
41	10+6	10+2	11+4
42	11+0	10+2	11+5
43	11+0	10+3	11+5
44	11+1	10+3	11+6
45	11+2	10+4	11+6
46	11+2	10+5	12+0
47	11+3	10+5	12+1
48	11+4	10+6	12+1
49	11+4	10+6	12+2
50	11+5	11+0	12+2
51	11+5	11+1	12+3
52	11+6	11+1	12+4
53	11+6	11+2	12+4
54	12+0	11+2	12+5
55	12+1	11+3	12+5
56	12+1	11+3	12+6
57	12+2	11+4	12+6
58	12+2	11+4	13+0
59	12+3	11+5	13+0
60	12+3	11+6	13+1
61	12+4	11+6	13+1
62	12+4	12+0	13+2
63	12+5	12+0	13+3
64	12+5	12+1	13+3
65	12+6	12+1	13+4
66	12+6	12+2	13+4
67	13+0	12+2	13+5
68	13+0	12+3	13+5
69	13+1	12+3	13+6
70	13+1	12+4	13+6
71	13+2	12+4	14+0
72	13+2	12+5	14+0
73	13+3	12+5	14+0
74	13+3	12+6	14+1
75	13+4	12+6	14+1
76	13+4	13+0	14+2
77	13+5	13+0	14+2
78	13+5	13+0	14+3
79	13+6	13+1	14+3
80	13+6	13+1	14+4

Εικ.25 : *Αντιστοιχία CRL και ηλικίας κυήσεως (ResearchGate)*

Αξιοσημείωτη ετερογένεια στη μεθοδολογία και περιορισμοί υπάρχουν στις μελέτες που απεικονίζουν εξισώσεις για τον προσδιορισμό της ηλικίας της κύησης με βάση τη μέτρηση του CRL. Οι περισσότερες εξισώσεις για το CRL έχουν σχεδιαστεί για χρήση πριν τις 12 εβδομάδες κύησης. (P.Sladkevicius, 2005)(**Εικ.26**)

Reference	*Formula*	*No. women/no. measurements*	*Gestational age (weeks)*	*Type of pregnancy*	*Pregnancy length based on*	*Ultrasound technique*
CRL formulae						
Selbing and Fjällbrant 1984[3] (formula a)	$14 + 35.05 + 0.7828 * CRL - 0.002328 * CRL^2$	24	7–12	Donor insemination	hCG injection and insemination	TAS, static or real time
Koornstra *et al.* 1990[4] (formula a)	$7.71 * CRL^{1/2} + 27.8$	111/154	7–12	Natural conception	LMP, regular cycles	TAS, real time
Vollebergh *et al.* 1989[5]	$7.23 * CRL^{1/2} + 31.7$	47	6–13	Natural conception	BBT	TAS, real time
Izquierdo *et al.* 1991[6]	$50.86 + 0.587 * CRL$	92	8–12	Natural conception	LMP, regular cycles	TVS, real time
Hadlock *et al.* 1992[7]	$[LN(1.684969 + 0.0315646 * CRL - 0.00049306 * CRL^2 + 0.000004057 * CRL^3 - 0.0000000120456 * CRL^4)] * 7$	416	5–20	Natural conception	LMP, regular cycles	TAS or TVS, real time
Rossavik *et al.* 1988[8]	$49.5 + 0.6 * CRL$	35/106	7–15	IVF or natural conception	ET or monitored ovulation	TAS, real time
MacGregor *et al.* 1987[9] (formula a)	$44.89 + 0.972 * CRL - 0.004001 * CRL^2$	37	7–13	Insemination	Monitored ovulation	TAS, real time
Nelson 1981[10]	$51.0008 + 0.6 * CRL$	83	7–14	Natural conception	LMP, regular cycles	TAS, real time
Selbing and Fjällbrant 1984[3] (formula b)	$14 + 33.06 + 0.9433 * CRL - 0.004326 * CRL^2$	19	7–12	Natural conception or donor insemination	BBT	TAS, static or real time
Drumm *et al.* 1976[11]	$[0.374 + (0.374^2 + 0.048 * CRL)^{1/2}]/0.024$	253	7–14	Natural conception	LMP, regular cycles	TAS, static
Robinson and Fleming 1975[12]	$8.052 * CRL^{1/2} + 23.73$	334	6–14	Natural conception	LMP, regular cycles	TAS, static
von Kaisenberg *et al.* 2002[13]	$49.1115 + 0.5954 * CRL$	660	11–14	Natural conception	LMP, regular cycles	TAS, real time
Daya 1993[14]	$40.447 + 1.125 * CRL - 0.0058 * CRL^2$	94	6–12	IVF	Oocyte retrieval	TAS or TVS, real time
Wisser *et al.* 1994[15]	$35.72 + 1.082 * CRL^{1/2} + 1.472 * CRL - 0.09749 * CRL^{3/2}$	160	7–14	IVF, GIFT, insemination	Oocyte retrieval or insemination	TAS or TVS, real time
MacGregor *et al.* 1987[9] (formula c)	$45.96 + 0.849 * CRL - 0.002223 * CRL^2$	65	7–13	Insemination or natural conception	hCG injection or monitored ovulation	TAS, real time
Selbing 1982[16]	$40.16 + 1.093 * CRL - 0.00443 * CRL^2$	13/52	6–15	Natural conception	LMP, regular cycles	TAS, static
Grisolia *et al.* 1993[17]	$50.5456 + 1.4455 * CRL - 0.0112 * CRL^2$	248	5–13	Natural conception	LMP, regular cycles	TVS, real time
Goldstein *et al.* 1991[18]	$27.15579 + 0.96071 * CRL$	137	5–12	Natural conception	LMP, regular cycles	TVS, real time
Koornstra *et al.* 1990[4] (formula b)	$7.57 * CRL^{1/2} + 25.7$	17/27	7–12	Natural conception	BBT	TAS, real time
MacGregor *et al.* 1987[9] (formula b)	$46.66 + 0.752 * CRL - 0.000691 * CRL^2$	28	7–13	Natural conception	hCG injection or monitored ovulation	TAS, real time
Silva *et al.* 1990[19]	$26.0 + 0.99 * CRL$	36	6–9	Insemination	LH test or hCG injection	TVS, real time
BPD formulae						
Selbing and Kjessler 1985[24]	$14 + 44.65 + 1.07 * BPD + 0.0138 * BPD^2$	970	9–22	Natural conception	CRL measurements < 12 gws	TAS, real time
Mul *et al.* 1996[25] (formula a)	$46.56 + 1.87 * BPD + 0.0013 * BPD^2$	64/124	14–24	IVF	ET	TAS, real time
Mul *et al.* 1996[25] (formula b)	$44.17 + 1.99 * BPD$	64/124	14–24	IVF	ET	TAS, real time

BBT, basal body temperature; BPD, biparietal diameter (mm); CRL, crown–rump length (mm); ET, embryo transfer; gws, gestational weeks; hCG, human chorionic gonadotropin; LH, luteinizing hormone; LMP, last menstrual period; LN, natural logarithm; No., number of; TAS, transabdominal scanning; TVS, transvaginal scanning.

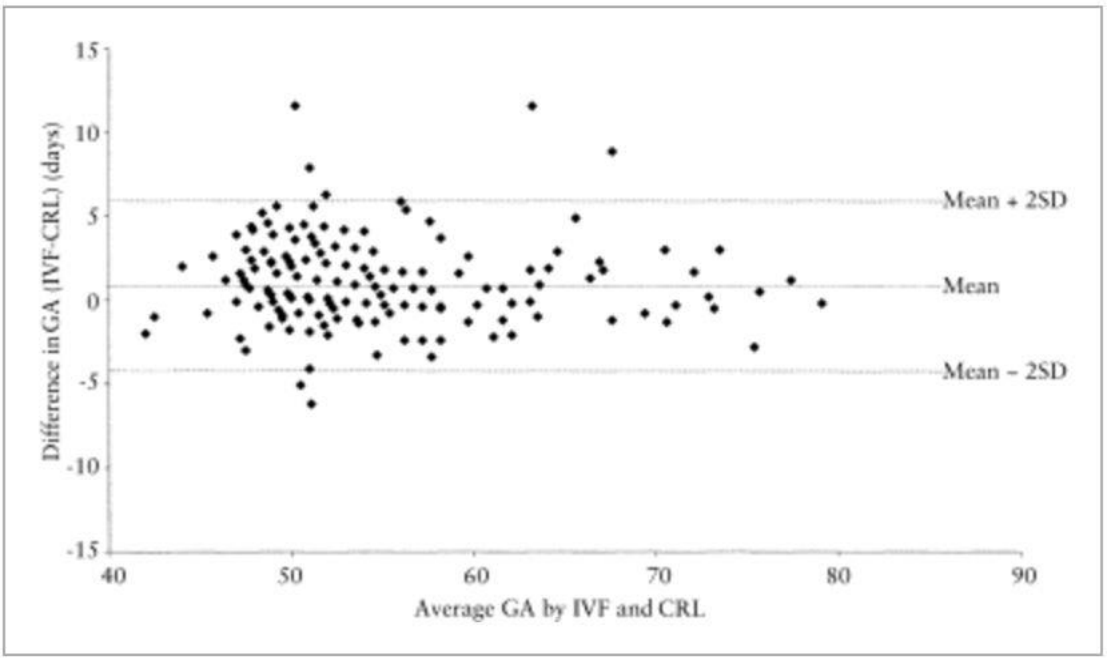
Εικ.26: *Εξισώσεις χρονολόγησης. Κάποιες από αυτές έχουν τροποποιηθεί ώστε να υπολογίζουν την ηλικία κύησης σε ημέρες χρησιμοποιώντας τις μετρήσεις του CRL σε χιλιοστά. (P.Sladkevicius 2005)*

Ωστόσο, αν απομονωθούν οι μελέτες με την υψηλότερη ποιότητα στη μεθοδολογία που χρησιμοποιούν, το εύρος της εκτιμώμενης ηλικίας κύησης βρίσκεται μέσα σε επιτρεπτά όρια. Όταν υιοθετούμε εξισώσεις για χρήση στην κλινική πράξη, είναι φρόνιμο να επιλέγουμε αυτές που εμφανίζουν το χαμηλότερο ρίσκο για συστηματικά σφάλματα στη μεθοδολογία.

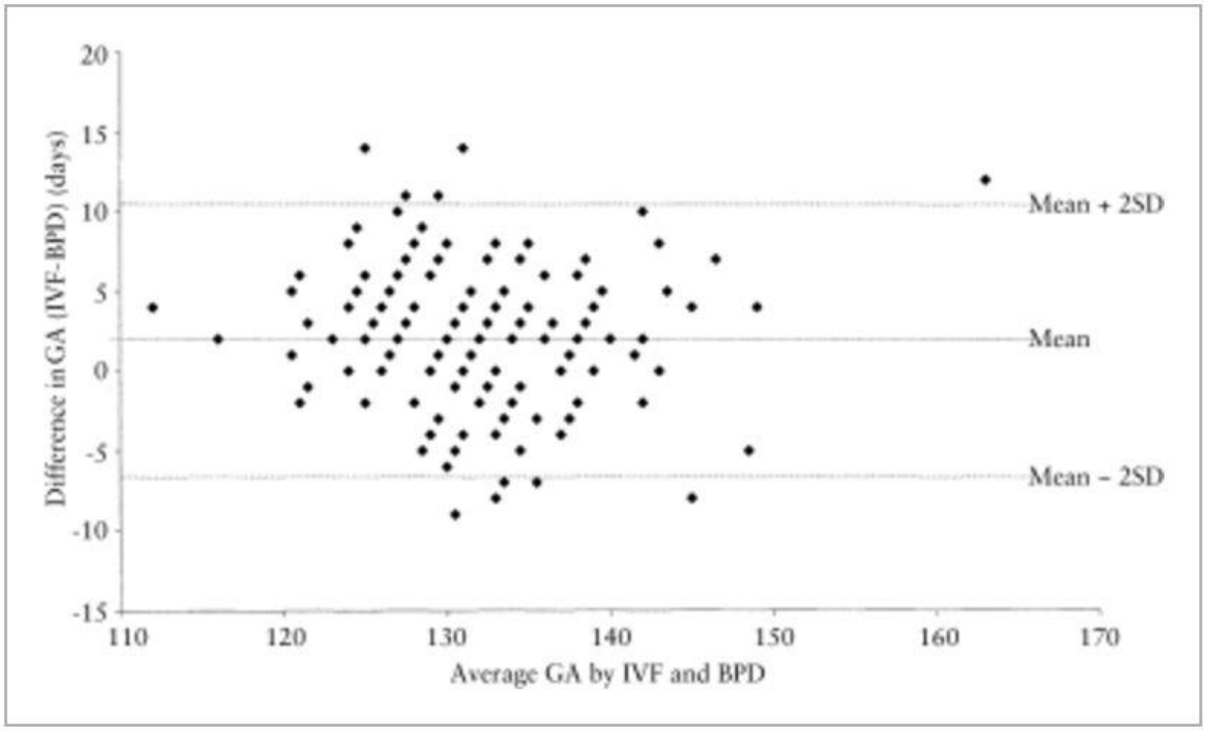
ii. Υπερηχογραφικός καθορισμός της ηλικίας κύησης σε IVF κυήσεις.

Στις IVF κυήσεις, η ηλικία κύησης υπολογίζεται προσθέτοντας 14 ημέρες στον αριθμό των ημερών ανάμεσα στην ημερομηνία της ανασύστασης των ωαρίων και στην ημερομηνία του υπερηχογραφικού ελέγχου. Η ηλικία κύησης με βάση την ανασύσταση των ωαρίων θεωρείται ως αληθής.

Η ηλικία κύησης υπολογίζεται επίσης χρησιμοποιώντας τις υπερηχογραφικές εξισώσεις που βασίζονται στη μέτρηση του CRL. Ο Tunon (2000) μελέτησε 208 μονήρεις κυήσεις και 78 δίδυμες κυήσεις μετά από μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής IVF. Η ηλικία κυήσεως που υπολογίστηκε με βάσει την IVF συγκρίθηκε με την ηλικία κυήσεως που υπολογίστηκε με βάσε ι την υπερηχογραφική μέτρηση του CRL στο 1^{ο} τρίμηνο και με την υπερηχογραφική μέτρηση του BPD στο 2^{ο} τρίμηνο. Στις μονήρεις κυήσεις η μέση διαφορά μεταξύ IVF και CRL ήταν 0,9 ημέρες, ενώ μεταξύ IVF και BPD ήταν 2,1 ημέρες. Δεν υπήρχε συστηματική διακύμανση στην μέση διαφορά της ηλικίας κυήσεως μεταξύ των προαναφερόμενων μεθόδων. Σε 3 κυήσεις η διαφορά μεταξύ IVF και CRL ήταν πάνω απο 7 ημέρες, ενώ σε 22 κυήσεις η διαφορά μεταξύ IVF και BPD ήταν πάνω από 7 ημέρες. Ειδικότερα στις μονήρεις κυήσεις υπήρχε υψηλή συσχέτιση στην ΠΗΤ όπως προέκυπτε απο την IVF και από το CRL. Συμπερασματικά η υπερηχογραφική μέτρηση του CRL μπορεί να θεωρηθεί ως αξιόπιστη μέθοδος για τον προσδιορισμό της ηλικίας κυήσεως σε κυήσεις απο IVF (**Εικ.27,28**).



Εικ.27: *Η διαφορά της μέσης τιμής της ηλικίας κυήσεως όπως υπολογίζεται από την IVF και από το CRL σε 208 μονήρεις κυήσεις (Tunon 2000)*



Εικ.28 : *Η διαφορά της μέσης τιμής της ηλικίας κυήσεως όπως υπολογίζεται από την IVF και από το BPD σε 208 μονήρεις κυήσεις (Tunon 2000)*

Σύγχρονες μελέτες έχουν δείξει λοιπόν ότι δεν υπάρχει διαφορά στην ηλικία κύησης όπως αυτή προσδιορίζεται από τη μέτρηση του CRL και αυτής που προκύπτει από τις ημερομηνίες της IVF.

Ωστόσο οι κατευθυντήριες οδηγίες του ISUOG αναφέρουν ότι «οι δίδυμες κυήσεις που συλλαμβάνονται με εξωσωματική γονιμοποίηση πρέπει να χρονολογούνται με βάση την ημερομηνία ωοληψίας ή την ηλικία του εμβρύου την στιγμή της εμβρυομεταφοράς.»(ISUOG Guidelines)

iii. Υπερηχογραφικός καθορισμός της ηλικίας κύησης σε δίδυμη κύηση.

Μέχρι σήμερα δεν έχουν βρεθεί προσαρμοσμένα γραφήματα για τις δίδυμες κυήσεις παρά την αυξημένη επίπτωση των πολλαπλών κυήσεων ως αποτέλεσμα των τεχνολογιών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.Οι μελέτες έχουν δείξει ότι ο ρυθμός ανάπτυξης των εμβρύων στις μονήρεις και τις δίδυμες κυήσεις είναι παρόμοιος, και τα έμβρυα στις αυτόματες δίδυμες κυήσεις δε δείχνουν σημαντική αναστολή ανάπτυξης στο πρώτο τρίμηνο.

Ωστόσο, η διαφορά μεταξύ του CRL των εμβρύων στις πολύδυμες κυήσεις, οδηγεί σε διαφωνίες για το αν η μεγαλύτερη ή η μικρότερη μέτρηση του CRL είναι πιο ακριβής στον καθορισμό της ηλικίας κύησης

Άλλες μελέτες (Kanika Chaudhuri, 2013) έχουν προτείνει τη χρήση του μικρότερου CRL ή του μέσου CRL, το οποίο λαμβάνει υπόψη και τα δύο έμβρυα. Μάλιστα, μελέτες που βασίζονται σε τρεις καλά θεμελιωμένες εξισώσεις χρονολόγησης (Robinson, Hadlock και Chitty) αποδεικνύουν ότι η μέτρηση του CRL στο μικρότερο δίδυμο είναι πιο κοντά στην ειδική για την ηλικία κύησης μέτρηση του CRL, σύμφωνα με τις εξισώσεις χρονολόγησης του πρώτου τριμήνου. Πιο αναλυτικά μελετήθηκαν αναδρομικά 52 δίδυμες κυήσεις. Η διαφορά της μεγαλύτερης, μικότερης και της μέσης τιμής μέτρησης του CRL σε σχέση με την τιμή αναφοράς του CRL ,όπως προκύπτει από τον πίνακα του Robinson, ήταν 11,5%, 75% και 5,8% αντίστοιχα. Η διαφορά της μεγαλύτερης, μικότερης και της μέσης τιμής μέτρησης του CRL σε σχέση με την τιμή αναφοράς του CRL ,όπως προκύπτει από τον πίνακα του Hadlock, ήταν 28,9%, 44,2% και 19,2% αντίστοιχα. Η διαφορά της μεγαλύτερης, μικότερης και της μέσης τιμής μέτρησης του CRL σε σχέση με την τιμή αναφοράς του CRL ,όπως προκύπτει από τον πίνακα του Chitty, ήταν 17,3%, 59,6% και 15,4% αντίστοιχα (**Εικ.29**). Άρα συμπερασματικά ο προσδιορισμός της ηλικίας κυήσεως

με βάσει την μικρότερη τιμή του CRL υπερτερεί σε σχέση με την μεγαλύτερη ή την μέση τιμή του CRL.

Robinson's chart

CRL	Mean	SD	Maximum	Minimum	Median
CRL^S	−2.37	4.54	15.00	8	2
CRL^M	−3.77	4.33	15.50	7	3
CRL^L	−5.18	4.40	16.00	6	5

Chitty's chart

CRL	Mean	SD	Maximum	Minimum	Median
CRL^S	−0.85	4.54	13.00	10	0.20
CRL^M	−2.25	4.29	13.50	9	1.99
CRL^L	−3.66	4.32	14.00	8	3.05

Hadlock's chart

CRL	Mean	SD	Maximum	Minimum	Median
CRL^S	0.33	4.31	11.50	10.9	0.5
CRL^M	−1.07	4.04	12.00	9.9	0.5
CRL^L	−2.48	4.06	12.50	8.9	2.2

CRL^L, twin with the larger CRL; CRL^M, mean of CRL values for both twins; CRL^S, twin with the smaller CRL.

Robinson's chart	Frequency	Percentage
Smaller CRL closer	39	75.0
Mean CRL closer	3	5.8
Larger CRL closer	6	11.5
All equal	4	7.7
Total	52	100.0

Percentages of smaller, larger and mean CRL values closer to the reference values in Chitty's chart (1997)

Chitty's chart	Frequency	Percentage
Smaller CRL closer	31	59.2
Mean CRL closer	8	15.4
Larger CRL closer	9	17.3
All equal	4	7.7
Total	52	100.0

Percentages of smaller, larger and mean CRL values closer to the reference values in Hadlock's chart (1992)

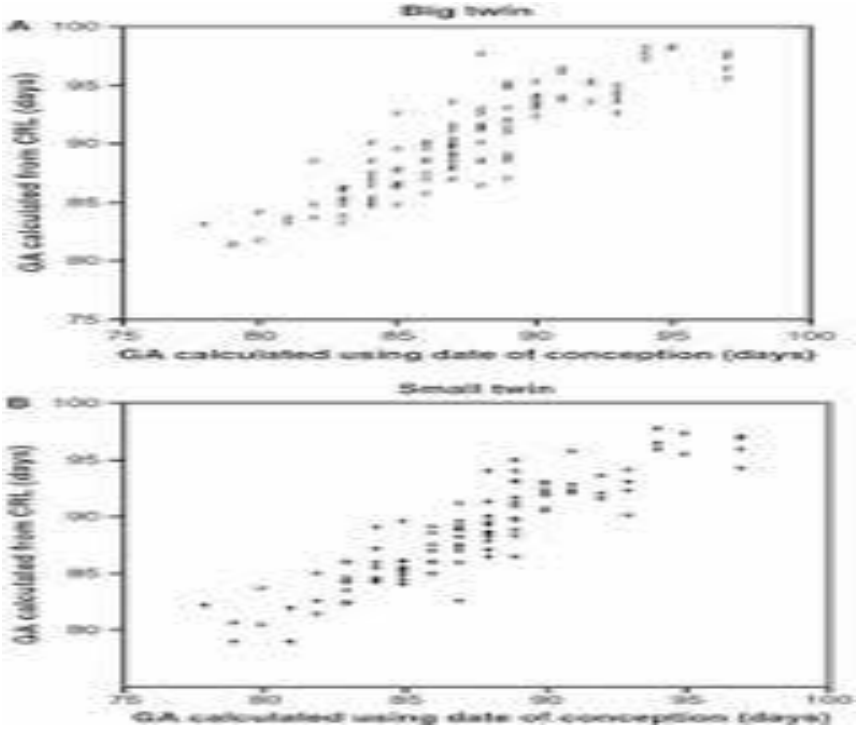
Hadlock's chart	Frequency	Percentage
Smaller CRL closer	23	44.2
Mean CRL closer	10	19.2
Larger CRL closer	15	28.8
All equal	4	7.7
Grand Total	52	100.0

Equations for calculation of gestational age (GA) from the CRL are:
Robinson and Fleming:[10] $GA\ (days) = [8.052(CRL)^{0.5} + 23.73]/7$
Chitty:[13] $GA\ (days) = 8.052 \times (CRL \times 1.037)^{0.5} + 23.73$
Hadlock:[11] $GA\ (days) = e^{-6.983+1.74498\times GA-0.078345\times GA\ ^2+0.001501\times GA\ ^3}$

Εικ.29: *Αναλυτικά τα στοιχεία της μελέτης Kanika Chaudhuri, 2013 (ResearchGate)*

Το μειονέκτημα της χρήσης του μικρότερου CRL είναι η πιθανότητα να πιστέψει ο εξεταστής ότι το μεγαλύτερο δίδυμο είναι μεγάλο για την ηλικία κύησης, και έτσι να καθησυχαστεί εσφαλμένα ότι το μικρότερο δίδυμο αναπτύσσεται φυσιολογικά. Η χρονολόγηση από το μικρότερο δίδυμο αυξάνει την αβεβαιότητα ότι αυτό μπορεί να είναι παθολογικά μικρό, αν και η αρχή της χρονολόγησης από το μεγαλύτερο δίδυμο μπορεί να αυξήσει την ανησυχία των γονέων λόγω της πιθανής υπερβολής όσον αφορά στην πιθανή έλλειψη ανάπτυξης του μικρότερου διδύμου.

Οι Dias et al. (2010) για πρώτη φορά μελέτησαν την απόδοση των διαγραμμάτων του κεφαλουραίου μήκους των μονήρων κυήσεων για την χρονολόγηση των δίδυμων κυήσεων μεταύ 11ης και 14 ης εβδομάδας. Πραγματοποίησαν μια αναδρομική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 266 μονήρεις και 118 δίδυμες κυήσεις απο IVF με γνωστή ημερομηνία σύλληψης και εμβρυομεταφοράς. Εν συνεχεία έγινε σύγκριση της ήδη γνωστής ηλικίας κυήσεως με την εκτιμώμενη ηλικία κυήσεως με βάσει την υπερηχογραφική μέτρηση του CRL (χρησιμοποιώντας 3 διαφορετικές εξισώσεις μέτρησης CRL για μονήρεις κυήσεις). Δύο απο τρείς εξισώσεις του CRL τείνουν συστηματικώς να υποεκτιμούν την ηλικία κυήσεως και το μέγεθος των εμβρύων στις μονήρεις κυήσεις απο IVF (Robinson εξίσωση: ηλικία κυήσεως =1,4 ημέρες και μέγεθος =2,7 mm). Το ίδιο ισχύει και στις δίδυμες κυήσεις απο IVF ανεξάρτητα από την εξίσωση του CRL (Robinson εξίσωση μεγαλύτερο έμβρυο: ηλικία κυήσεως =2,4 ημέρες και μέγεθος =4,7mm και για το μικρότερο έμβρυο : ηλικία κυήσεως =0,8 ημέρες και μέγεθος =1,7 mm). Αυτή η τάση υποεκτίμησης της ηλικίας κυήσεως και του εμβρυικού μεγέθους στις μονήρεις και στις δίδυμες κυήσεις απο IVF είναι εντός των ορίων ακρίβειας των υπερηχογραφικών μετρήσεων, χωρίς ιδιαίτερη κλινική σημαντικότητα. Επομένως τα διαγράμματα μέτρησης του CRL των μονήρων κυήσεων μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την χρονολόγηση των δίδυμων κυήσεων. Πρότειναν επίσης ότι είτε το μικρότερο CRL είτε ο μέσος όρος του μεγέθους των διδύμων μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη χρονολόγηση. (Dias T., 2010)(**Εικ.30**)



Εικ.30 ; *Η συσχέτιση της πραγμάτικής ηλικίας κυήσεως με βάσει την εμβρυομεταφορά σε σχέση με την εκτιμώμενη απο την μέτρηση του CRL (Robinson formula). Α: Μεγάλο έμβρυο Β: Μικρό έμβρυο (Research Gate)*

Μία μελέτη των Salomon et al. (2005) έδειξε ότι το μετρούμενο CRL του μικρότερου διδύμου είναι πιο κοντά στην πραγματική ηλικία κύησης σε συλλήψεις που προκύπτουν από υποβοηθούμενη αναπαραγωγή. (Salomon LJ, 2005)

Το ISUOG συστήνει ότι ιδανικά, οι δίδυμες κυήσεις θα έπρεπε να χρονολογούνται όταν η μέτρηση του κεφαλουραίου μήκους βρίσκεται μεταξύ 45-84 mm (δηλαδή 11^{+0} ως 13^{+6} εβδομάδων κύησης). Σε αυτόματες κυήσεις, το μεγαλύτερο από τα δύο έμβρυα πρέπει να χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της ηλικίας κύησης.

iv. Συστάσεις

Το Αμερικάνικο Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων, το Αμερικάνικο Ινστιτούτο Υπερήχων στην Ιατρική και ο Οργανισμός Εμβρυομητρικής Ιατρικής παραθέτουν τις παρακάτω συστάσεις που αφορούν στον προσδιορισμό της ηλικίας κύησης και της πιθανής ημερομηνίας τοκετού:

α) Η υπερηχογραφική μέτρηση του εμβρύου στο πρώτο τρίμηνο (έως 13^{+6} εβδομάδες κύησης) είναι η ακριβέστερη μέθοδος προσδιορισμού ή επιβεβαίωσης της ηλικίας κυήσεως.

β) Αν η κύηση είναι αποτέλεσμα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART), η ηλικία κυήσεως που υπολογίζεται από τη μέθοδο πρέπει να χρησιμοποιηθεί για να υπολογιστεί η πιθανή ημερομηνία τοκετού. Η πιθανή ημερομηνία τοκετού για κύηση IVF πρέπει να υπολογίζεται χρησιμοποιώντας την ηλικία του εμβρύου την στιγμή της εμβρυομεταφοράς και από την ημερομηνία της έμβρυομεταφορας.

γ) Όταν προσδιοριστεί η TEP, λάβει χώρα ο πρώτος υπερηχογραφικός έλεγχος ή συμβούν και τα δύο μαζί, η ημερομηνία κύησης και η πιθανή ημερομηνία τοκετού πρέπει να προσδιοριστούν, να συζητηθούν με την ασθενή και να καταγραφούν ευκρινώς στο ιατρικό ιστορικό.

δ) Μία κύηση χωρίς υπερηχογραφική εξέταση που να προσδιορίζει την πιθανή ημερομηνία τοκετού πριν τις 22 εβδομάδες της ηλικίας κύησης πρέπει να θεωρείται μη ικανοποιητικά χρονολογημένη, θέτοντας υπό κίνδυνο το βέλτιστο μαιευτικό αποτέλεσμα (Medicine, 2017)

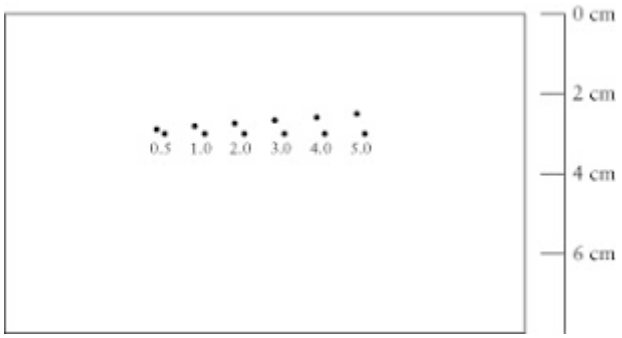
v. Η επίδραση του CRL στο screening του συνδρόμου Down

Η ακριβής χρονολόγηση της κύησης είναι κρίσιμη για την ποιότητα του screening για το σύνδρομο Down. Η διαφορά μίας ή δύο ημερών στην ημερομηνία κύησης μπορεί να τροποποιήσει το screening για το σύνδρομο Down από υψηλής πιθανότητας σε χαμηλής πιθανότητας ή αντίστροφα.

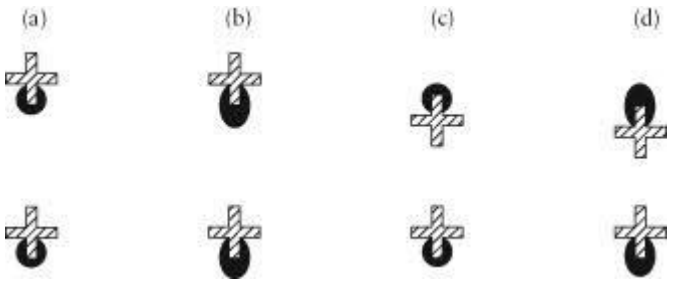
Ο Solomon (2009) προσπάθησε να αξιολογήσει την επίπτωση που έχει ένα λάθος στην μέτρηση του CRL της ΄ταξεως των 5mm στον έλενγχο για το σύνδρομο Down με βάσει ένα υποθετικό μοντέλο προσωμοίωσης. Χρησιμοποιώντας τους ήδη υπάρχοντες αλγόριθμους υπολογισμού του ρίσκου για σύνδρομο Down μελέτησε υποθετικά την περίπτωση μιας εγκύου 35 χρονών που υποβάλλεται σε μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας σε συνδυασμό με την μέτρηση της hCG και aFP εκφραζόμενες σε MoM. Εάν λάβουμε υπόψιν δύο λάθη για τις μετρήσεις του CRL (+/-5mm) για 4 διαφορετικές τιμές του CRL (40,50.60 και 70 mm) σε 5 διαφορετικές ηλικίες κυήσεως (14+4,15,16.17 και 18 εβδομάδες κυήσεως) καθώς και για 4 διαφορετικές μετρήσεις της hCG (1, 1,5 , 2 και 2,5 MoM) και της aFP (0,5, 0,8 1 και 1,5 MoM) προκύπτουν 3200 διαφορετικές υποθετικές περιπτώσεις. Για κάθε μια απο

αυτές υπολογίστηκε το MERR (measurement-error risk ratio). Το MERR κυμαίνεται απο 0,53 εώς 2,14. Σε 586 περιπτώσεις ήταν <0,66 ή >1,33. Χρησιμοποιώντας το κατώτερο όριο των 1/300, το 3,5% των περιπτώσεων θα έχουν κατηγοριοποιήθει λανθασμένα. Επομένως ο πλυθησμιακός έλεγχος για το σύνδρομο Down είναι ιδιαίτερα επιρρεπής σε λάθη μέτρησης του CRL. Άρα χρείαζεται συνεχής ποιοτικός έλεγχος των μετρήσεων του CRL και της αυχενικής διαφάνειας με σκοπό την βέλτιστη ποιότητα των παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας.

Για πρώτη φορά ο Axell το 2012 προσπάθησε να καθορίσει την επίδραση της χρήσης διαφορετικών υπερηχογραφικών μηχανημάτων στην μέτρηση του πάχους της αυχενικής διαφάνειας για δεδομένο CRL και την επίδραση αυτής της μέτρησης στον εκτιμώμενο κίνδυνο για τρισωμία 21. Χρησιμοποιήθηκαν 16 διαφορετικά μηχανήματα υπερήχων για την μέτρηση προκαθορισμένων στόχων των 2.0, 3.0 και 4.0 mm σε συγκεκριμένο υπερηχογραφικό πρόπλασμα και συγκρίθηκαν αυτές οι μετρήσεις με τις πραγματικές μετρήσεις της αυχενικής διαφάνειας, καθώς και πως οι μεταξύ τους διαφορές επηρεάζουν το τροποποιημένο κίνδυνο για τρισωμία 21 (**Εικ.31,32**).



Εικ.31 *: Σχηματική αναπαράσταση των προκαθορισμένων στόχων εντός του προπλάσματος CIRS Model 040 (Axell 2012)*



Εικ.32 *: Schematic indication of placement of calipers: (a) conventional caliper placement in ultrasound phantom; (b) effect of distorted target on conventional caliper*

placement in ultrasound phantom; (c) conventional Fetal Medicine Foundation (FMF) screening caliper placement; (d) effect of distorted target on conventional FMF screening caliper placement. (Axell 2012)

Οι διαφορές μεταξύ των διαφόρων μηχανημάτων για τον προκαθορισμένο στόχο των 2.0mm ήταν από 1.8 έως 2.2 mm, για τον στόχο των 3.0 mm ήταν από 2.7 εώς 3.2 mm και για τον στόχο 4.0mm ήταν από 3.7 εώς 4.3 mm. Αυτές οι διακυμάνσεις ήταν μεγαλύτερες σε σχέση με τις διακυμάνσεις που παρατηρούνται μεταξύ των υπερηχογραφιστών. Για μια έγκυο 40 ετών με CRL 50.0mm μια μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας της τάξεως των 2.0 mm ο εκτιμώμενος κίνδυνος κυμαίνεται από 1/32 (NT 2.2mm) εώς 1/189 (NT 1.8mm). Ενώ για μια έγκυο 20 ετών με CRL 50.0mm και μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας της τάξεως των 3.0 mm ο εκτιμώμενος κίνδυνος κυμαίνεται από 1/102 (NT 3.2mm) εώς 1/160 (NT 2.7mm). Το κατώτερο όριο για την εκτίμηση μιας κυήσεως ως υψηλού κινδύνου για τρισωμία 21 είναι η πιθανότητα 1/150.

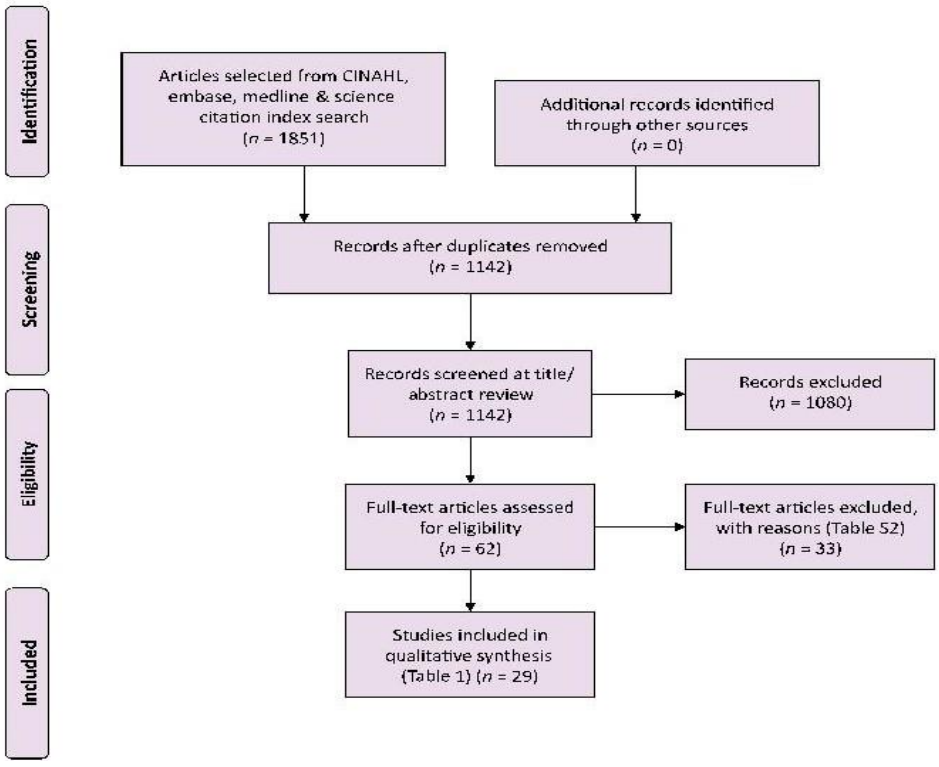
vi. Πρόσφατες μετα-αναλύσεις

Η πρώτη εξίσωση που συσχέτισε το CRL με την ηλικία κυήσεως ήταν του Robinson and Fleming 1975. Έκτοτε έχουν γίνει διάφορες μελέτες που προτείνουν διάφορες εξισώσεις για την μέτρηση του CRL. Παρόλο που η εξίσωση του Robinson χρησιμοποιείται ευρέως, παρατηρείται έντονη ποικιλομορφία και διχογνωμία σχετικά με την βέλτιστη εξίσωση για τον ακριβή προσδιορισμό της ηλικίας κυήσεως. Στην κλινική πράξη η εκτίμηση της ηλικίας κυήσεως υποκινείται απο τις προτιμήσεις του υπερηχογραφιστή, την προκαθορισμένη εξίσωση που υπάρχει στο πρόγραμμα του μηχανήματος, τα πρωτόκολλα του εκάστοτε τμήματος και απο τις εθνικές κατευθηντήριες οδηγίες. Η χρήση διαφορετικών εξισώσεων μπορεί να οδηγήσει σε διαφορά μερικών ημερών στον προσδιορισμό της ηλικίας κυήσεως για το ίδιο κεφαλουραίο μήκος.

Για την ανεύρεση της βέλτιστης εξίσωσης για το CRL χρειάζεται η ύπαρξη ενός ανεξάρτητου και σταθερού παράγοντα σύγκρισης. Πολλές μελέτες συγκρίνουν την ηλικία κυήσεως απο το CRL με την ηλικία κυήσεως με βάσει την εμβρυομεταφορά σε περιπτώσεις IVF. Ωστόσο οι κυήσεις που προκύπτουν απο την IVF δεν είναι βιολογικά ισοδύναμες σε σχέση με μια αυτόματη σύλληψη, ενώ παράλληλα εμφανίζουν αυξημένο

κίνδυνο για περιγεννητικές επιπλοκές και συγγενείς ανωμαλίες. Άρα είναι πιθανόν η υπερηχογραφική μέτρηση του CRL σε κυ'ησεις από IVF να διαφέρει σε σχέση με τις φυσιολογικές κυήσεις.

Ένας δεύτερος τρόπος για την ανεύρεση της βέλτιστης εξίσωσης για το CRL είναι η αξιολόγηση της μεθοδολογίας των ήδη υπάρχουσων μελετών και η αναγνώριση τυχόν συστηματικών σφαλμάτων ώστε να καταλήξουμε στην καλύτερη δυνατή εξίσωση. Το 2013, οργανώθηκε μία μετανάλυση απο το Napolitano με στόχο την αξιολόγηση των εξισώσεων για το CRL. Για τη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από τη λίστα MOOSE (Meta-analyses of Observational Studies in Epidemiology group). Χρησιμοποιήθηκαν 3 κύριες βάσεις δεδομένων (MEDLINE, EMBASE, CINAHL) για το χρονικό διάστημα 1948 – 31 Ιανουαρίου 2011. Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα κυήσεων στις οποίες αναφερόταν εκτίμηση της ηλικίας κύησης από μέτρηση του CRL στο πρώτο τρίμηνο με τη χρήση υπερήχου. Μόνο άρθρα γραμμένα στα Αγγλικά χρησιμοποιήθηκαν, ενώ εξαιρέθηκαν άρθρα που δεν περιείχαν εξίσωση του CRL για τη χρονολόγηση της κύησης. Χρησιμοποιώντας την διαδικασία που απεικονίζεται στο παρακάτω διάγραμμα , καταλήξαμε σε 29 μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια που τέθηκαν (**Εικ.33,34**).



Εικ.33*: Σχεδιάγραμμα επιλογής μελετών (Napolitano 2014)*

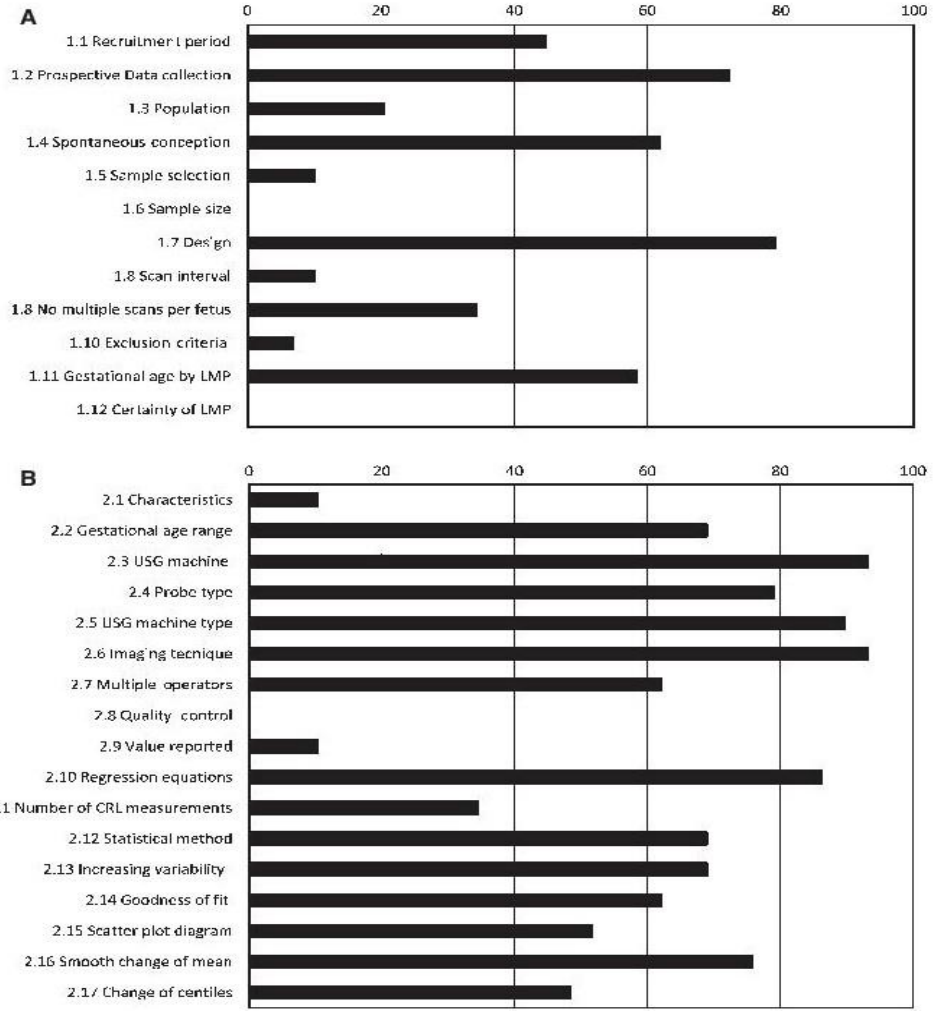
Study	Country	Study period (months or year range)	Data collection	Study design	Conception	GA estimation method	GA range (weeks)	Women (*n*)	Measurements (*n*)	Scanning method	Quality score
Bovicelli et al.[10]	Italy	NR	P	CS	Spont	LMP	7–13	237	NR	NR	11
Campbell et al.[11]	UK	39	R	CS	Spont	LMP	7–14	316	NR	NR	13
Chalouhi et al.[12]	France	2001–2006	P	CS	AC/Spont*	Oocyte retrieval	11–14	331	NR	TV/TA	15
Chevernak et al.[13]	USA	47	R	NR	Mixed	hCG, body temperature, cervical mucous, consistency, endometrial biopsy, IVF	–12	77	NR	NR	5
Daya[14]	Canada	NR	R	CS	AC	Embryo transfer	NR	94	94	TV/TA	15
Drumm et al.[15]	Ireland	15	P	CS	Spont	LMP	6–14	253	253	TA	17
Goldstein and Wolfson[16]	USA	NR	P	CS	Spont	LMP	NR	143	143	TV	12
Grisolia et al.[17]	Italy	NR	P	CS	Spont	LMP	5–12	236	NR	TV	17
Hadlock et al.[18]	USA	9	P	CS	Spont	LMP	5–18	416	NR	TV/TA	16
Izquierdo et al.[19]	USA	12	NR	CS	Spont	LMP	8–12	92	NR	TV	13
Joshi[20]	Nepal	12	P	CS	Spont	LMP	7–14	123	NR	NR	15
Kurjak et al.[21]	Yugoslavia	NR	NR	Mixed	Spont	LMP	6–14	220	390	TA	10
MacGregor et al.[22]	USA	NR	NR	CS	AC	LH, body temperature, follicular collapse on ultrasound	7–13	72	72	TA	14
McLennan and Shulter[23]	Australia	22	P	CS	Mixed	LMP, embryo transfer	5–14	396	NR	TV/TA	18
Nelson[24]	USA	NR	P	CS	Spont	LMP	7–14	83	NR	TA	15
Papaioannou et al.[25]	UK	77	R	Longit	Mixed	Previous CRL dating equation	6–13	4698	NR	TV/TA	16
Pedersen[26]	Denmark	NR	P	Longit	Spont	LMP, body temperature	7–14	101	289	TA	15
Piantelli et al.[27]	Italy	NR	P	Longit	Spont	LMP	7–13	72	NR	TA	14
Robinson et al.[9]	UK	NR	P	CS	Spont	LMP	6–14	334	334	TA	18
Rossavik et al.[28]	USA	NR	P	Longit	Mixed	Embryo transfer, follicular collapse on ultrasound	7–15	35	106	TA	10
Sahota et al.[29]	China	24	P	CS	Spont	LMP	6–15	393	393	NR	21
Selbing[30]	Sweden	NR	P	Longit	Spont	LMP	–9	13	NR	TA	15
Selbing and Fjällbrant[31]	Sweden	NR	P	CS	AC	Insemination, body temperature	NR	24	24	TA	13
Silva et al.[32]	USA	24	P	CS	AC	LH, ovulation induction	5–9	36	36	TV	12
Van de Velde et al.[33]	the Netherlands	NR	P	Mixed	Spont	Body temperature	7–14	60	118	TA	13
Verburg et al.[34]	the Netherlands	46	P	CS	Spont	LMP	6–14	2079	2079	TV/TA	20
Vollebergh et al.[35]	the Netherlands	1981–1986	R	CS	Spont	Body temperature	6–13	47	47	TA	9
Westerway et al.[36]	Australia	22	P	Mixed	NR	LMP	5–14	NR**	NR	NR	10
Wisser et al.[37]	Germany	56	P	Mixed	AC	Oocyte retrieval, insemination	5–14	139	274	TV	15

AC, assisted conception; CS, cross-sectional; hCG, human chorionic gonadotrophin; IVF, *in vitro* fertilisation; L, longitudinal; LH, luteinising hormone; LMP, last menstrual period; Mixed, mixed cross-sectional and longitudinal; NR, not reported or unable to ascertain; P, prospective; R, retrospective; Spont, spontaneous conception; TA, transabdominal; TV, transvaginal.

Εικ.34 *: Τα δομικά στοιχεία των μελετών που περιελήφθησαν στην συστηματική ανασκόπηση (Napolitano 2014)*

Η πιο παλιά μελέτη δημοσιεύθηκε το 1975 και η πιο σύγχρονη το 2011.

Στο παρακάτω ιστόγραμμα απεικονίζεται η συνολική μεθοδολογική ποιότητα των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν.



Εικ.35*: Η ποιότητα της μεθοδολογίας των μελετών που περιελήφθησαν στη συστηματική ανασκόπηση (Napolitano 2014)*

Από τη διαδικασία προέκυψαν 4 μελέτες που ικανοποιούσαν περισσότερα από 18 από τα 29 κριτήρια ποιότητας (**Εικ.35,36**). Στον παρακάτω πίνακα φαίνεται η διακύμανση στον υπολογισμό της ηλικίας κυήσεως χρησιμοποιώντας τις 4 μελέτες με το καλύτερο μεθοδολογικό σκόρ σε σχέση με τις εναπομείνουσες 22 μελέτες με το μικρότερο σκόρ (σε 3 ακόμα μελέτες ήταν αδύνατον να υπολογιστεί η εξίσωση του CRL). Είναι αξιοσημείωτο ότι οι 4 επικρατέστερες μελέτες έχουν μικρές διαφορές ενώ οι υπόλοιπες 22 παρουσιάζουν ένα μεγάλο εύρος διακύμανσης στην υπολογιζόμενη ηλικία κυήσεως ιδιαίτερα στις ακραίες μετρήσεις του κεφαλουραίου μήκους.

Fetal crown-rump length (mm)	Gestational age (weeks + days)			
	McLennan and Schluter[23]	Robinson and Fleming[9]*	Sahota et al.[29]*	Verburg et al.[34]
5	6 + 0	6 + 0	6 + 2	6 + 2
10	7 + 0	7 + 1	7 + 2	7 + 4
15	7 + 6	7 + 6	8 + 1	8 + 2
20	8 + 4	8 + 4	8 + 6	9 + 0
25	9 + 1	9 + 2	9 + 3	9 + 4
30	9 + 5	9 + 6	9 + 6	10 + 0
35	10 + 2	10 + 2	10 + 3	10 + 3
40	10 + 5	10 + 6	10 + 6	10 + 6
45	11 + 1	11 + 2	11 + 2	11 + 2
50	11 + 4	11 + 5	11 + 5	11 + 5
55	12 + 0	12 + 1	12 + 1	12 + 0
60	12 + 2	12 + 3	12 + 3	12 + 3
65	12 + 5	12 + 6	12 + 6	12 + 5
70	13 + 0	13 + 1	13 + 1	13 + 0
75	13 + 2	13 + 4	13 + 3	13 + 3
80	13 + 3	13 + 6	13 + 6	13 + 5
85	–	14 + 1	14 + 1	14 + 0
Formula	GA (days) = 32.61967 + (2.62975 × CRL) – [0.42399 × log(CRL) × CRL]	GA (days) = 8.052 × (CRL × 1.037)1/2 + 23.73**	GA (days) = 26.643 + 7.822 × CRL1/2	GA (weeks) = exp[1.4653 + 0.001737 × CRL + 0.2313 × log(CRL)]

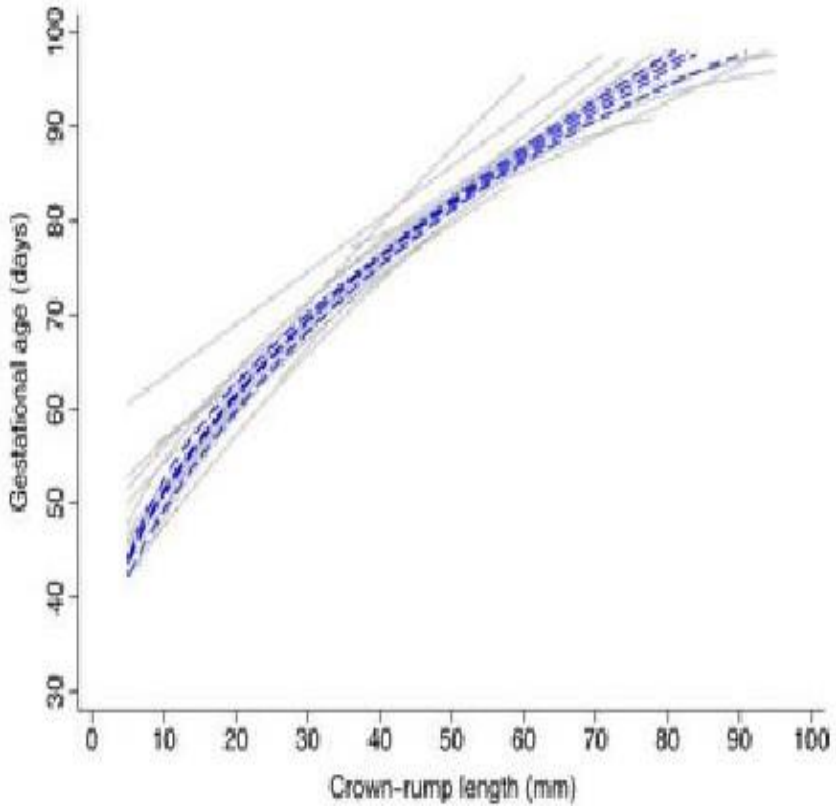
Εικ.36 *: Εκτίμηση της ηλικίας κύησης βάσει του CRL σύμφωνα με τις τέσσερις μελέτες με τα υψηλότερα ποσοστά ποιότητας (R. Napolitano 2014)*

Ο σκοπός αυτής της συστηματικής ανασκόπησης είναι να διερευνήσει την μεθοδολογία των μελέτων που αναφέρουν τον υπολογισμό της ηλικίας κυήσεως με βάσει την υπερηχογραφική μέτρηση του κεφαλουραίου μήκους. Χρησιμοποιώντας 29 κριτήρια αξιολόγησης, οι μελέτες ταξινομήθηκαν ως υψηλού ή χαμηλού ρίσκου για συστηματικά λάθη βασιζόμενοι στον σχεδιασμό της μελέτης καθώς και στην στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων. Αυτή η διαδικασία οδήγησε σε ένα μεγάλο εύρος βαθμολόγησης (5-21), εννέα μελέτες είχαν βαθμολογία >15/29, ενώ έξι μελέτες είχαν βαθμολογία <12/29. Οι 4 επικρατέστερες μελέτες με την υψηλότερη βαθμολογία (και τον μικρότερο κίνδυνο για συστηματικά λάθη) ικανοποίησαν 18 απο τα 29 κριτήρια αξιολόγησης. Η χρήση μιας ποιοτικής βαθμολόγησης αποτελεί έναν αντικειμενικό και ποσοτικό τρόπο αξιολόγησης της μεθοδολογίας μιας έρευνας. Τα ποιοτικά κριτήρια είχαν καθοριστεί εκ των προτέρων

με βάσει αντιστοιχα ποιοτικά κριτήρια που είχαν χρησιμοποιηθεί σε παλαιότερες ανασκοπήσεις σχετικά με την βιομετρία του εμβρύου.

Μεταξύ των ερευνητών υπάρχει έντονη διαφωνία σχετικά με το πώς θα επιλέξουν το αντιπροσωπευτικό δείγμα του πλυθησμού για την ανεύρεση μιας εξίσωσης αναφοράς για την μέτρηση του CRL. Ορισμένοι συγγραφείς προτείνουν την χρήση δεικτών για την ωορρηξία ή για την εμβρυομεταφορά σε IVF κυήσεις. Ωστόσο εξακολουθούν να υπάρχουν ασάφειες στα διαγράμματα υπολογιμού της ηλικίας κυήσεως σε αυτές τις κυήσεις. Αυτό οφείλεται κυρίως στον δυνητικό χρόνο υστέρησης ανάμεσα στην ωορρηξία και την σύλληψη, στην διαφορετική πρώιμη ανάπτυξη των εμβρύων in vitro και στην ιδιαιτερότητα των γυναικών που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση. Επίσης η χρήση των IVF κυήσεων ως αντιπροσωπευτικού δείγματος για τον προσδιορισμό διαγραμμάτων που θα χρησιμοποιηθούν στον γενικό πλυθησμό είναι αμφισβιτήσιμη. Άλλοι συγγραφείς προτείνουν την χρήση ενός τυχαίου δείγματος που αντιπροσωπεύει όσο το δυνατόν καλύτερα τον γενικό πλυθησμό. Ωστόσο αυτή η τακτική ελοχεύει τον κίνδυνο να υπάρχουν υποκείμενες παθολογικές καταστάσεις που μπορεί να επηρεάσουν την υπολογιζόμενη εξίσωση. Σκοπός της δημιουργίας μιας εξίσωσης αναφοράς είναι να καταγράψουμε το πως θα πρέπει να αναπτύσσονται τα έμβρυα παρά το πόσο αναπτύσσονται.

Η ιδανική μελέτη για την ανεύρεση της βέλτιστης εξισώσεως για την μέτρηση CRL είναι μια προοπτική μελέτη φυσιολογικών αυτόματων μονήρων κυήσεων με προδιαγεγραμμένα κριτήρια και συγκεκριμένο αντιπροσωπευτικό δείγμα. Στην παρούσα συστηματική ανάλυση λιγότερο από 60% των μελετών ήταν προοπτικές.



Εικ.37 *: Διαγράμματα της ηλικίας κύησης από διαφορετικές μελέτες. Οι τέσσερις μελέτες με το μεγαλύτερο σκορ ποιότητας της μεθοδολογίας εμφανίζονται με μπλε (Napolitano 2014).*

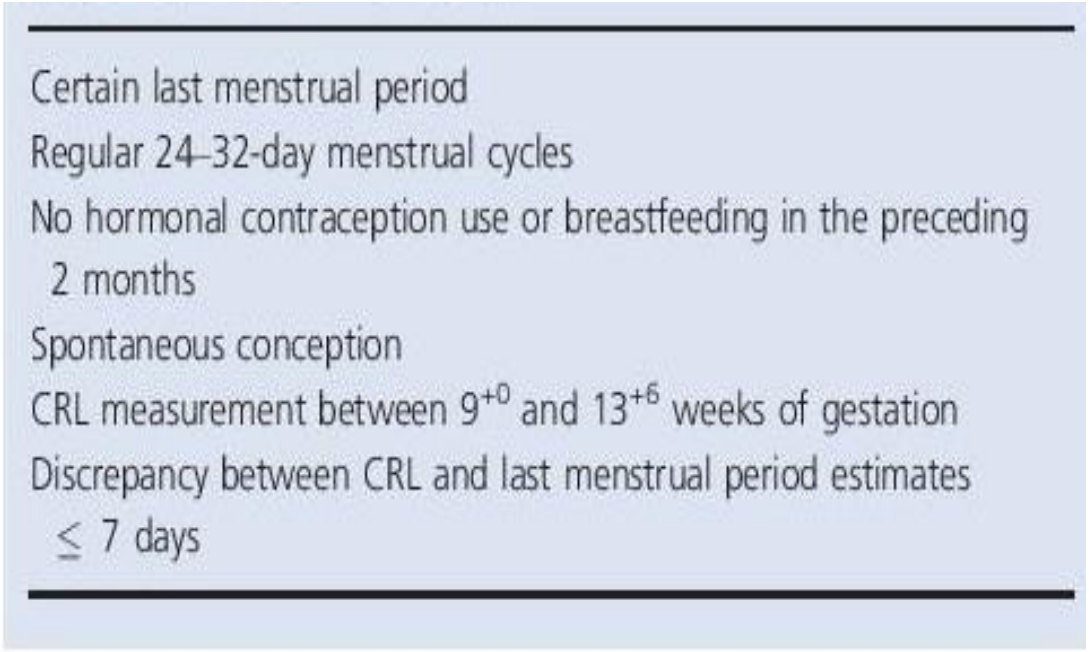
Η χρήση καθεμιάς από τις παραπάνω 4 μελέτες αποδεικνύει ότι, όσο περισσότερα κριτήρια ποιότητας ικανοποιούνται, τόσο λιγότερες διαφορές εμφανίζονται στην εκτίμηση της ηλικίας κύησης. Στη μεθοδολογία είναι απαραίτητη η κοινή συναίνεση, με στόχο την εκτίμηση των πληθυσμιακών διαφορών στη μέτρηση του CRL. (R. Napolitano, 2014)(**Εικ.37**).

vii. INTERGROWTH -21ST μελέτη

Το 2006 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) δημιούργησε παγκόσμια διαγράμματα ανάπτυξης για νεογνά και παιδιά ηλικίας εώς 5 ετών με βάσει τις συστάσεις μιας επιτροπής εμπειρογνώμων. Χρησιμοποιώντας τις ίδιες μεθόδους και παρόμοια προσέγγιση δημιουργήθηκε η προοπτική μελέτη ανάπτυξης του εμβρύου (Fetal Growth longitudinal Study, FGLS) μέρος ενός μεγαλύτερου σχεδίου, του INTERGROWTH-21ST,

που έχει ως στόχο την κατάρτιση παγκοσμίων διαγραμμάτων ανάπτυξης που θα μπορούν να εφαρμοστούν σε όλα τα έμβρυα. Το INTERGROWTH-21ST είναι ένα πολυκεντρικό, πολυεθνικό, πλυθησμιακό σχέδιο που διενεργήθηκε από το 2009 εώς το 2014 σε οκτώ αστικές περιοχές, οκτώ διαφορετικών χωρών (Βραζιλία, Ιταλία, Αγγλία, Αμερική, Ινδία, Κένυα, Κίνα, Ομάν). Αυτές οι αστικές περιοχές εντοπίζονται σε χαμηλό υψόμετρο (κάτω από 1600 μέτρα) και οι γυναίκες που λαμβάνουν προγεννητική φροντίδα έχουν προγραμματίσει να γεννήσουν σε κάποιο νοσηλευτικό ίδρυμα της περιοχής. Αυτέ ϛοι περιοχές παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα μόλυνσης από διάφορους παράγοντες όπως κοσμική ακτινοβολία, τοξικά απόβλητα, καπνός και νέφος. Επίσης σε κάθε μία από αυτές τις περιοχές έχουν επιλεγεί νοσηλευτικά ιδρύματα στα αοποία λαμβάνουν χώρα πάνω από 80% των πραγματοποιηθέντων τοκετών. Τα κριτήρια ένταξης για την μελέτη είναι: γυναίκες με μονήρη κύηση και αυτόματη σύλληψη με ελεύθερο γυναικολογικό ή μαιευτικό ατομικό αναμνηστικό, με βέλτιστο διατροφικό, εκπαιδευτικό και κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο. Ο σκοπός των άνωθεν κριτηρίων είναι η δημιουργία μιας ομάδας κλινικά κλινικώς υγιών γυναικών που έχουν χαμηλό κίνδυνο για ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης και για πρόορο τοκετό. Η ένταξη των γυναικών στη μελέτη γίνεται προοπτικά από τις 9+0 εβδομάδες έως 13+6 εβδομάδες βασιζόμενοι στην ΤΕΡ, με την προϋπόθεση: ότι η ημερομηνία της ΤΕΡ είναι βέβαιη , ότι η διαφορά χρονολόγησης της ηλικίας κυήσεως μεταξύ ΤΕΡ και κεφαλουραίου μήκους είναι μικρότερο ή ίσο από 7 ημέρες, οι γυναίκες έχουν σταθερό καταμήνιο κύκλο διάρκειας 24-32 ημερών και τους τελευταίους 2 μήνες δεν έχουν θηλάσει ή λάβει οποιαδήποτε ορμονική θεραπεία.

Στο πρώτο τμήμα του εγχειριδίου INTERGROWTH-21ST περιέχονται τα κριτήρια χρονολόγησης, όπως αυτά απεικονίζονται στον παρακάτω πίνακα. (C. Ioannou, 2013)(**Εικ.38**).



Εικ.38 *: Τα κριτήρια στη μελέτη INTERGROWTH-21st που διασφαλίζουν τον ακριβή καθορισμό της ηλικίας κύησης (C. Ioannou 2013)*

Κάθε ένας από τους 39 υπερηχογραφιστές που εμπλέκεται στην υπερηχογραφική χρονολόγηση της κύησης λειτουργεί βάσει συγκεκριμένων κατευθυντήριων οδηγιών που βρίσκονται στο εγχειρίδιο με τίτλο «Correct measurement of fetal crown-rump length and standardization of ultra-sonographers» (INTERGROWTH-21st Project CRL standardization).

Τα χαρακτηριστικά της σωστής μέτρησης του CRL είναι:

- ✓ Καλή μεγέθυνση. Το έμβρυο πρέπει να καταλαμβάνει σχεδόν όλη την οθόνη.
- ✓ Η σπονδηλική στήλη και ο γλουτός να είναι εμφανή.

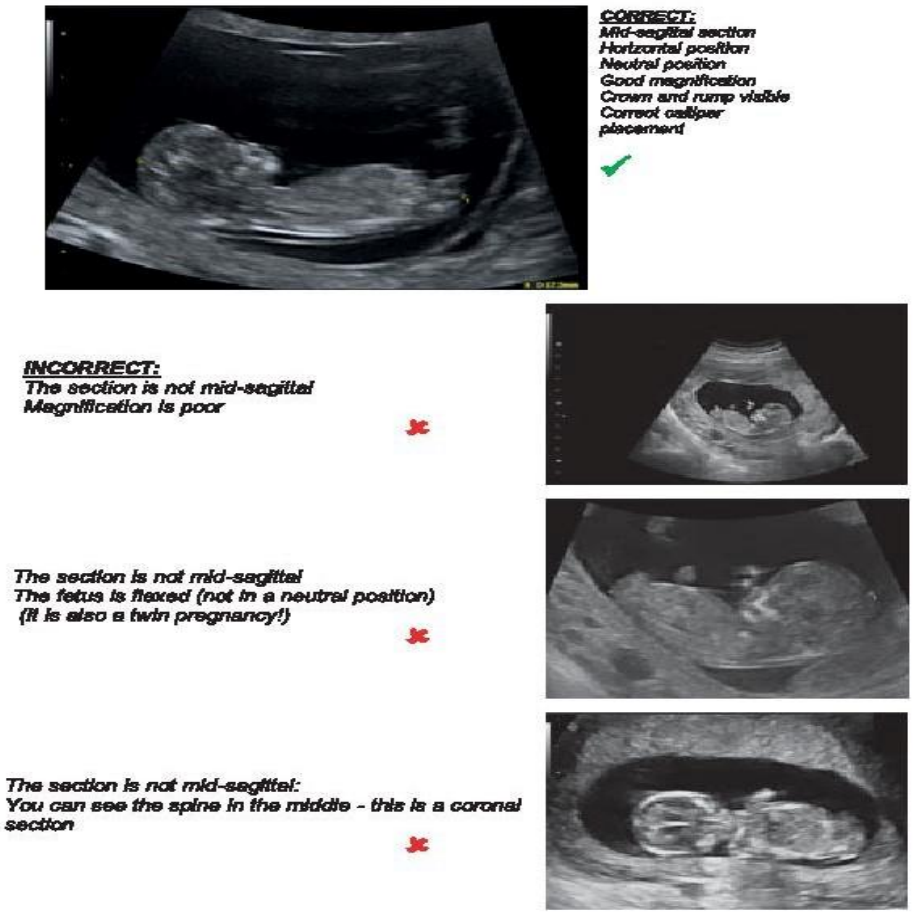
- ✓ Ουδέτερη θέση του εμβρύου που διαπιστώνεται από την παρουσία υγρού μεταξύ του πώγωνα και του στήθους του εμβρύου (βελάκι)(**Εικ.39**)



Εικ.39 *: Χαρακτηριστική υπερηχογραφική εικόνα της ουδέτερης θέσης του εμβρύου (Ioannou 2013)*

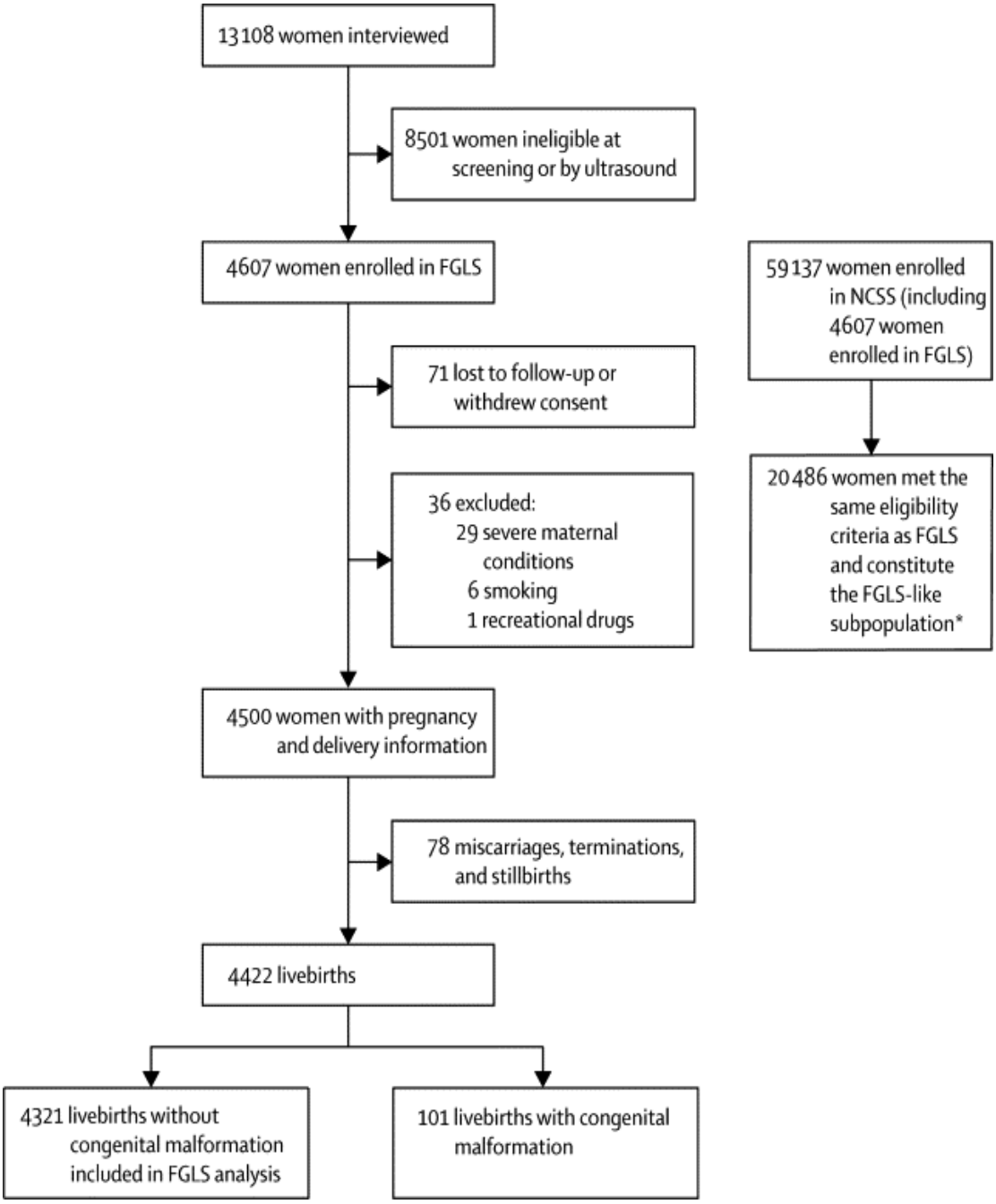
- ✓ Το έμβρυο να είναι σε οριζόντια θέση και σχεδόν κάθετο με τη δέσμη του υπερήχου.
- ✓ Τα calipers να έχουν τοποθετηθεί σωστά. Η τομή των calipers θα πρέπει να τοποθετηθεί στα εξωτερικά όρια του δέρματος, της καφαλής και των γλουτών (Εικ).

Παρόλο που η μέτρηση του CRL αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τον προσδιορισμό της ηλικίας κύησης στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, είναι ευαίσθητη στην ποικιλομορφία των παρατηρητών-υπερηχογραφιστών. Το παραπάνω μπορεί να οφείλεται στην ασυνεπή ή λανθασμένη αξιολόγηση των εικόνων. Για παράδειγμα, ένα πλάνο με παράσιτα μπορεί να μην εμπεριέχει όλο το εμβρυικό μήκος, γεγονός που οδηγεί στην λανθασμένη εκτίμηση του CRL. Από την άλλη, ένας υπερεκτεινόμενος αυχένας θα οδηγήσει σε υπερεκτίμηση του CRL. Τέλος, η λανθασμένη τοποθέτηση των κεφαλών θα οδηγήσει σε λανθασμένες μετρήσεις. (C. Ioannou, 2013)(**Εικ.40**)



Εικ.40*: Παραδείγματα σωστής και λανθασμένης μέτρησης του CRL (C. Ioannou 2013)*

Σε όλα τα νοσοκομεία χρησιμοποιείται το ίδιο μηχάνημα υπερήχων με μια συγκεκριμένη κοιλιακή κεφαλή για την μέτρηση του κεφαλουραίου μήκους. Υπό τις προαναφερθείσες συνθήκες η μέτρηση του κεφαλουραίου μήκους εμφανίζει έντονη ομοιομορφία και στις 8 αστικές περιοχές. Εάν υπάρχει διαφορά στη χρονολόγηση της κυήσεως μεταξύ της ΤΕΡ και του κεφαλουραίου μήκους πάνω από 7 ημέρες, οι γυναίκες αποκλείονται από τη μελέτη. Οι γυναίκες που έχουν επιλεγεί από τη μελέτη, παρακολουθούνται έως τον τοκετό με υπερηχογραφήματα ανά 4-5 εβδομάδες.



Εικ.41 *: Διάγραμμα επιλογής των ασθενών για την μελέτη INTERGROWTH-21st (ResearchGate)*

Η στατιστική ανάλυση ανέδειξε ότι οι πλυθησμοί στις 8 διαφορετικές περιοχές είχαν αρκετές ομοιότητες, γεγονός που επέτρεψε την ομοιογενοποίηση των δεδομένων. Η συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας κυήσεως και του κεφαλουραίου μήκους απο 58^{η} εώς την 105^{η} ημέρα φαίνεται από την παρακάτω εξίσωση (GA σε ημέρες και CRL σε mm)(**Εικ.42**):

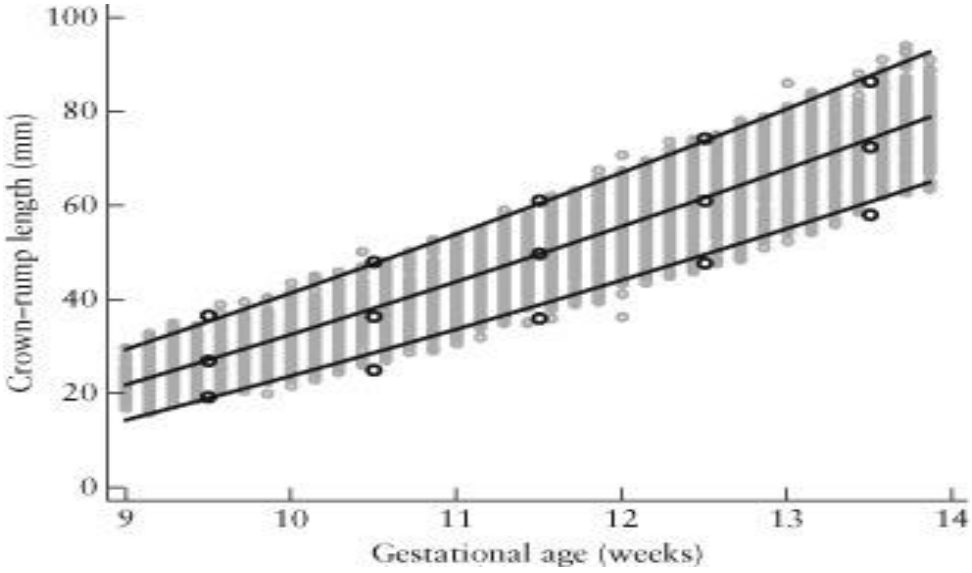
Μέση τιμή του CRL = -50.6562 + (0.815118 x GA) + (0.00535302 x GA^2)

Σταθερή απόκλιση του CRL = -2.21626 + (0.0984894 x GA)

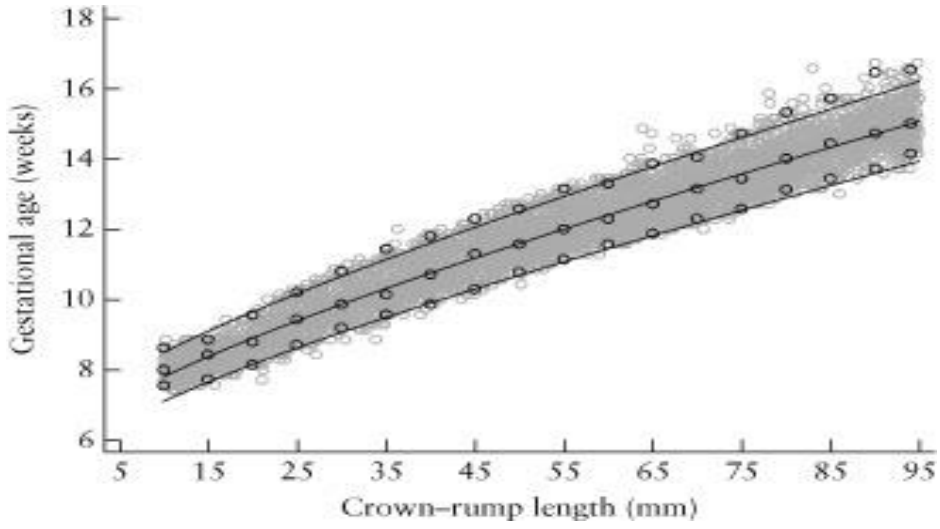
Τα στοιχεία αυτά χρησιμοποιήθηκαν για να δημιουργηθεί μια εξίσωση που θα επιτρέπει τον υπολογισμό της ηλικίας κυήσεως (ως ανεξάρτητη μεταβλητή) με βάσει την μέτρηση του κεφαλουραίου μήκους σε όλες τις γυναίκες (ως ανεξάρτητη μεταβλήτη)(CRL 15-95mm)(**Εικ.43**)

GA = 40.9041 + (3.21585 x $CRL^{0,5}$) + (0.348956 x CRL)

Σταθερή απόκλιση της GA = 2.39102 + (0.0193474 x CRL)



Εικ.42 *Το CRL σε σχέση με την GA (researchgate)*



Εικ.43 *: Η GA σε σχέση με το CRL (research gate)*

Η INTERGROWTH-21st μελέτη αποτελεί την πρώτη προσπάθεια στην ιστορία της σύγχρονης μαιευτικής για τον καθορισμό μιας παγκόσμιας εξίσωσης που θα υπολογίζει την ηλικία κυήσεως σε συνάρτηση με το κεφαλουραίο μήκος του εμβρύου. Όταν θα εφαρμοστεί πλήρως και καθολικώς θα επιτρέψει την αξιολόγηση της αρχόμενης κυήσεως με έναν τρόπο ομοιόμορφο σε όλα τα επίπεδα παρεχόμενης υγείας παγκοσμίως. Αυτή η μελέτη χαρακτηρίζεται από έντονη γεωγραφική και πληθυσμιακή ποικιλομορφία και από ποικίλο εθνικό υπόβαθρο, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την όσο το δυνατόν μεγαλύτερη γενίκευση των αποτελεσμάτων της μελέτης. Ειδικότερα σήμερα παρά ποτέ, αυτό έχει ιδιαίτερη κομβική σημασία, λαμβάνοντας υπόψιν την παγκοσμιοποίηση, την πολυεθνικότητα του εκάστοτε πληθυσμού. Επίσης η μελέτη αυτή βασίστηκε σε ομογενοποιημένα πρωτόκολλα επιλογής και κλινικής παρακολούθησης των γυναικών. Ακόμα, σχεδιάστηκε επί τούτου ως μία προοπτική και πληθυσμιακή μελέτη στην οποία επιλέχθησαν μόνο μονήρεις κυήσεις με αυτόματη σύλληψη και γνωστή τελευταία έμμηνο ρύση. Όλες οι γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη, παρακολουθήθηκαν μέχρι το τέλος της κυήσεως, ενώ από τη μελέτη εξαιρέθηκαν οι γυναίκες με ενδομήτριο ή νεογνικό θάνατο, με βαριές μαιευτικές επιπλοκές ή με συγγενείς ανωμαλίες του εμβρύου. Επομένως οι εναπομείνασες γυναίκες αποτελούν μια ομάδα μελέτης με τη μεγαλύτερη προοπτική να πετύχουν τη βέλτιστη δυνατή εμβρυϊκή ανάπτυξη.

Από τη συστηματική ανασκόπηση μόνο 8 στις 29 παρελθούσες μελέτες είχαν επιλέξει γυναίκες με κυήσεις χαμηλού κινδύνου και ενώ όλες οι μελέτες χρησιμοποίησαν κάποια από τα κριτήρια επιλογής/ αποκλεισμού της INTERGROWTH-21st καμία από αυτές δεν τα χρησιμοποίησε όλα. Επιπρόσθετα, σε καμία από τις 29 μελέτες δεν χρησιμοποιήθηκε μία συγκροτημένη στρατηγική όσον αφορά τον ποιοτικό έλεγχο των υπερηχογραφικών εικόνων. Πολλές μελέτες ήταν αναδρομικές και χρησιμοποίησαν μεγάλες βάσεις δεδομένων για τη συλλογή κλινικών στοιχείων. Ωστόσο οι αναδρομικές μελέτες ενέχουν πάντοτε τον κίνδυνο για συστηματικά λάθη καθώς η ποιότητα των καταγεγραμμένων δεδομένων ποικίλει, ενώ παράλληλα διακυβεύεται η προοπτική ποιοτική εξασφάλιση των υπερηχογραφικών εικόνων.

Η συστηματική ανασκόπηση κατέληξε σε 2 μελέτες με το μικρότερο κίνδυνο για μεθοδολογικά λάθη οι οποίες διενεργήθηκαν σε πληθυσμούς με επαρκή ιατρική παρακολούθηση και ικανοποιητικές διατροφικές συνθήκες σε αναπτυγμένες χώρες,

καθιστώντας αυτές τις μελέτες δυνητικά επιλέξιμες για το INTERGROWTH-21st σχέδιο. Η πρώτη μελέτη διενεργήθηκε στη Σκωτία το 1973 και μελέτησε 214 μετρήσεις CRL σε 80 ασθενείς, ενώ η δεύτερη ήταν μια πληθυσμιακή μελέτη στην Ολλανδία μεταξύ 2002-2006 με 2079 μετρήσεις CRL. Και στις δύο μελέτες η διαφορά στον υπολογισμό της ηλικίας κυήσεως ήταν + - 1 ημέρα, με εξαίρεση όταν το CRL ήταν μεγαλύτερο από 80 χιλιοστά όπου η διαφορά στην εξίσωση INTERGROWTH-21st και αυτής του Verburg ήταν ίση ή και μεγαλύτερη από 2 ημέρες, ειδικότερα όταν το CRL ήταν >85 χιλιοστά. Αυτές οι ομοιότητες των προαναφερθέντων μελετών με την INTERGROWTH-21st μας επιτρέπει στην κλινική πράξη την αξιολόγηση των μετρήσεων του CRL με έναν τρόπο ομοιόμορφο μέσα στη διάρκεια του χρόνου και μεταξύ διαφορετικών εθνικών πληθυσμών με την προϋπόθεση ότι έχουν επαρκή πρόσβαση στις δομές υγείας, ικανοποιητικές διατροφικές συνθήκες και ένα βέλτιστο κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο.

Η αχίλλειος πτέρνα της INTERGROWTH-21st μελέτης είναι η χρήση πολλαπλών υπερηχογραφιστών. Υπό ιδανικές συνθήκες θα πρέπει να υπάρχει ένας υπερηχογραφιστής προκειμένου να μηδενιστεί ο κίνδυνος οποιοδήποτε συστηματικού λάθους. Ωστόσο, αυτή η τακτική δεν είναι εφικτή στην κλινική πράξη διότι θα οδηγούσε σε μικρές μελέτες ενώ παράλληλα θα αποτελούσε εμπόδια για τον σχεδιασμό διεθνών πολυκεντρικών μελετών. Προκειμένου να μειωθεί η ποικιλομορφία μεταξύ των υπερηχογραφιστών, χρειάζεται μια συγκροτημένη στρατηγική και συνεχή ποιοτικό έλεγχο των υπερηχογραφικών μετρήσεων.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από την έναρξη της νεότερης μαιευτικής πρακτικής στις απαρχές του 19ο αιώνα, το ερώτημα για τον ακριβή καθορισμό της αναμενόμενης ημερομηνίας τοκετού και της ακριβούς χρονολόγησης της κυήσεως αποτέλεσε ένα κεντρικό ζητούμενο τόσο στην κλινική πράξη όσο και στην έρευνα σχεδόν σε κάθε στάδιο της εμβρυικής ανάπτυξης. Με την ανάπτυξη των σύγχρονων μέσων χρονολόγησης της κυήσεως, και πιο συγκεκριμένα με τον υπέρηχο, ο οποίος είναι πιο ακριβής σε σχέση με την ΤΕΡ (LMP), ο όρος ηλικία κυήσεως (gestational age ,GA) αποσυνδέεται σταδιακά από την ΤΕΡ. Οι υπερηχογραφικές μετρήσεις των διαφόρων εμβρυϊκών δομών, αποτελούν ένα αξιόπιστο και ακριβές μέσο για τον καθορισμό της ηλικίας της κυήσεως. Ο ακριβής προσδιορισμός της ηλικίας κύησης αποτελεί ένα εξαιρετικά σπουδαίο στοιχείο στην διαχείριση μιάς εγκύου, καθώς πολλές κλινικές αποφάσεις κατα την διάρκεια της εγκυμοσύνης βασίζονται στην ηλικία κυήσεως. Με τον όρο ηλικία κυήσεως εννοούμε το χρονικό διάστημα μεταξύ της συλλήψεως και του τοκετού. Λόγω του ότι ο χρόνος της συλλήψεως δεν είναι εύκολο να διαπιστωθεί πρακτικά σε μια φυσιολογική-αυτόματη κύηση, η ηλικία κυήσεως υπολογίζεται ως η διαφορά ανάμεσα στην πρώτη ημέρα της τελευταίας εμμήνου ρύσεως και της ημερομηνίας τοκετού.

Συνήθως στην κλινική πράξη η συνολική διάρκεια της κυήσεως αντιστοιχεί σε 280 ημέρες ή σε 40 εβδομάδες ή σε 9 και 1/3 ημερολογιακούς μήνες. Για έναν πρόχειρο υπολογισμό της πιθανής ημερομηνίας τοκετού προσθέτουμε 7 ημέρες στην ημερομηνία της τελευταίας εμμήνου ρύσεως και εν συνεχεία αφαιρούμε 3 μήνες. Αυτός ο υπολογισμός βασίζεται στον κανόνα του Naegele. Η ηλικία της κύησης έχει ιδιαίτερη σημασία σε κυήσεις με οριακή βιωσιμότητα και ωριμότητα, ενώ καθορίζει και το ακριβή χρόνο περάτωσης της κύησης. Σύμφωνα με το ACOG (2013b), τελειόμηνο θεωρείται οποιοδήποτε νεογνό γεννιέται μεταξύ της 37ης και 42ης εβδομάδας κυήσεως. Η απροσδιόριστη ή αβέβαιη ηλικία κυήσεως έχει συσχετιστεί με αυξημένα ποσοστά περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Ο προσδιορισμός της ηλικίας κυήσεως έχει ακόμα μεγαλύτερη σημασία σε πολύδυμες κυήσεις, εξαιτίας του μεγαλύτερου ποσοστού περιγεννητικών επιπλοκών όπως ο πρόωρος τοκετός και η ενδομήτρια καθηστέρηση της ανάπτυξης, με βαρύτατες απώτερες οικονομικές επιπτώσεις στο Εθνικό σύστημα υγείας της χώρας μας. Επιπρόσθετα, αποφάσεις που αφορούν στη νεογνική ανάνηψη, την ανάγκη τοκόλυσης και τη χορήγηση στεροειδών, όπως επίσης και τον ακριβή χρόνο περάτωσης της κύησης λαμβάνονται ευκολότερα έχοντας υπόψιν την ακριβή ημερομηνία κυήσεως.

Τα τελευταία χρόνια παρά την ανάπτυξη νεότερων τεχνολογιών για την μελέτη του εμβρύου και την ανάδειξη πληροφοριών σχετικά με την ανάπτυξη των εμβρυικών δομών, η πολυπλοκότητα αυτής της διεργασίας δεν είναι πλήρως κατανοητή. Οι μέθοδοι που υπάρχουν για τον προσδιορισμό της ηλικίας κύησης νωρίς στην κύηση είναι:α) γνωρίζοντας υπεύθυνα και αξιόπιστα την πρώτη ημέρα της τελευταίας εμμήνου ρύσεως (ΤΕΡ)β) χρησιμοποιώντας την υπερηχογραφική μέτρηση του κεφαλουραίου μήκους του εμβρύου κατα την διάρκεια του πρώτου τριμήνου γ) συνδυάζοντας την ΤΕΡ και τις υπερηχογραφικές μετρήσεις.

Για να ειναι ο καταμήνιος κύκλος κάθε γυναίκας προβλέψιμος, ρυθμικός, σταθερός και με ωορηξία απαιτείται η στενή και λεπτομερής ρύθμιση ενός πολύπλοκου μηχανισμού που απαρτίζεται απο τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης, τις ωοθήκες και την ύπαρξη λειτουργικής και βατής μήτρας. Η μέση διάρκεια του κύκλου είναι 28 ημέρες, ωστόσο υπάρχουν αρκετές διακυμάνσεις μεταξύ των γυναικών ακόμα και κατα την διάρκεια της αναπαραγωγικής ζωής της εκάστοτε γυναίκας ξεχωριστά. Ακόμα όμως και μεταξύ δύο γυναικών που εχουν την ίδια διάρκεια καταμήνιου κύκλου και κατ'επέκταση την ίδια ημέρα ωορρηξία μπόρει να εμφανίσουν διαφορά στην ηλικία κυήσεως (με βάση την μέτρηση του CRL στις 10-14 εβδ.) λόγω του διαφορετικού χρόνου εμφύτευσης (ovulation to implantation time interval). Το διάστημα ωορηξίας-εμφύτευσης σε φυσική σύλληψη εμφανίζει διακύμανση περίπου 6 ημερών. Επομένως όταν η εμφύτευση γίνει νωρίτερα αυτό οδηγεί σε μεγαλύτερο CRL στις 10-14 εβδ, ενώ όταν η εμφύτευση γίνει αργότερα αυτό οδηγεί σε μικρότερο CRL ακόμα και όταν ο ρυθμός ανάπτυξης του CRL είναι ο ίδιος.

Η τελευταία έμμηνος ρύση χρησιμοποιείται στον προσδιορισμό της εβδομάδας κύησης με την προϋπόθεση ότι ο κύκλος είναι σταθερός και διαρκεί 28 ημέρες και ότι η ωορρηξία συμβαίνει τη 14^{η} ημέρα με τη σύλληψη να συμβαίνει σε σύντομο χρόνο. Στο 10-45% των εγκύων, σημαντικές πληροφορίες για την ΤΕΡ απουσιάζουν. Από το 76% των γυναικών που μπόρεσαν να θυμηθούν την τελεύταια έμμηνο ρύση τους, μόλις στο 32% των περιπτώσεων μπορούσε να χαρακτηριστεί ως απόλυτα σίγουρη η ΤΕΡ. Μια μελέτη με 24665 καταχωρήσεις ΤΕΡ έχει αποδείξει ότι οι γυναίκες που δε θυμούνται την ΤΕΡ, τείνουν να χρησιμοποιήσουν ως ημερομηνία μια ημέρα της προτίμησής τους, και κυρίως την 1^{η} , 5^{η} , 10^{η} , 15^{η} , 20^{η} και την 25^{η} ημέρα του μήνα, ενώ κάποιες ημερομηνίες εμφανίζονται λιγότερο συχνά απο το αναμενόμενο όπως για παράδειγμα η 6^{η} , 11^{η} , 13^{η} , 19^{η} , 27^{η} , 29^{η} και η 31^{η} .

.Η μέτρηση του κεφαλοουριαίου μήκους [crown-rump length, CRL] του εμβρύου αποτελεί την καθιερωμένη μέθοδο για τον υπολογισμό της εβδομάδας κύησης. Επιπλέον, η μέτρηση του CRL αποτελεί τη βάση πάνω στην οποία γίνεται η προσαρμογή των βιοχημικών παραμέτρων και των υπερηχογραφικών δεικτών που συνεκτιμώνται για τον υπολογισμό του κίνδυνου για την τρισωμία 21 στα πλαίσια του υπερηχογραφικού ελέγχου κατά τις 11-14 εβδομάδες κύησης. Από τα μέσα του προηγούμενου αιώνα, αρκετές μελέτες σε διάφορα μέρη του κόσμου έχουν επανειλλημένα ασχοληθεί με το θέμα του καθορισμού της ηλικίας κύησης. Σύμφωνα με το ACOG ο ακριβής καθορισμός της πιθανής ημερομηνίας τοκετού θεωρείται ως αυτοσκοπός της κλινικής αξιολόγησης της εγκύου, καθώς και της λήψης του ιστορικού. Αυτή η πληροφορία θεωρείται εξαιρετικής ζωτικής σημασίας για την βέλτιστη παροχή μαιευτικής φροντίδας, την αξιολογήση του ρυθμού ανάπτυξης του εμβρύου και για τον σχεδιασμό τυχόν ιατρικών παρεμβάσεων για την αποφυγή του πρόωρου τοκετού ή της παράτασης της κυήσεως. Παραδοσιακά ο προσδιορισμός της πρώτης ημέρας της τελευταίας εμμήνου ρύσεως αποτελεί το καθοριστικό βήμα για τον καθορισμό της πιθανής ημερομηνίας τοκετού (ΠΗΤ). Εκ παραδοχής θεωρούμε ότι η ΠΗΤ είναι 280 ημέρες μετά την πρώτη ημέρα της ΤΕΡ. Αυτή η πρακτική προυποθέτει ότι ο καταμήνιος κύκλος είναι 28 ημερών και οτι η ωορηξία συμβαίνει την 14^{η} ημέρα, χωρίς να λαμβάνει υπόψιν τα συστηματικά λάθη που προκύπτουν απο την αδυναμία κάποιων γυναικών να ανακαλέσουν την ΤΕΡ τους, τους ακανόνιστους καταμήνιους κύκλους ή την ποικιλομορφία που παρουσιάζει η στιγμή της ωορηξίας.

Όσο νωρίτερα γίνει η υπερηχογραφική μέτρηση του CRL στο α τρίμηνο τόσο πιο αξιόπιστη θεωρείται.. Οι μετρήσεις του CRL μέχρι την ηλικία κυήσεως 13/6 προσδιορίζουν την ακριβή ηλικία κυήσεως με μια ακρίβεια της τάξεως +/- 5-7 ημερών. Μετά απο τις 14 0/7 εβδομάδες κυήσεως ή όταν το CRL είναι πάνω απο 84mm η ακρίβεια του CRL για την χρονολόγηση της κυήσεως μειώνεται και συστήνεται η χρήση των υπερηχογραφικών δεικτών του 2^{ου} τριμήνου όπως το BPD. Αν η ΠΗΤ που προκύπτει απο τις υπερηχογραφικές μετρήσεις πριν τις 14 0/7 εβδομάδες διαφέρει πάνω απο 7 ημέρες απο την ΠΗΤ με βάσει την ΤΕΡ τότε τροποποιείται η ΠΗΤ με βάσει τα υπερηχογραφικά δεδομένα.

Σε περιοπτώσεις εγκυμοσύνης με μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής η ΠΗΤ υπολογίζεται με βάσει την ηλικία του εμβρύου την ημέρα της εμβρυομεταφοράς. Πιο συγκεκριμένα για ένα έμβρυο 5 ημερών η ΠΗΤ είναι 261 ημέρες μετά την εμβρυομεταφορά. Ενώ για ένα έμβρυο 3 ημερών η ΠΗΤ είναι 263 ημέρες μετά την εμβρυομεταφορά.

Στο Ηνωμένο Βασίλειο, οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν ότι όλες οι κυήσεις πρέπει να χρονολογούνται με βάσει την πρώτη έγκυρη υπερηχογραφική μέτρηση του CRL και όχι με βάση την ΤΕΡ. Η προτεινόμενη εξίσωση για τον υπολογισμό της ημερομηνίας τοκετού από τη μέτρηση του CRL είναι **$GA=8,052 \times (CRL \times 1,037)^{1/2} + 23,73$**.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του ISUOG αναφέρουν ότι οι δίδυμες κυήσεις που συλλαμβάνονται με εξωσωματική γονιμοποίηση πρέπει να χρονολογούνται με βάση την ημερομηνία ωοληψίας ή την ηλικία του εμβρύου την στιγμή της εμβρυομεταφοράς. Μέχρι σήμερα δεν έχουν βρεθεί προσαρμοσμένα γραφήματα για τις δίδυμες κυήσεις παρά την αυξημένη επίπτωση των πολλαπλών κυήσεων ως αποτέλεσμα των τεχνολογιών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.Οι μελέτες έχουν δείξει ότι ο ρυθμός ανάπτυξης των εμβρύων στις μονήρεις και τις δίδυμες κυήσεις είναι παρόμοιος, και τα έμβρυα στις αυτόματες δίδυμες κυήσεις δε δείχνουν σημαντική αναστολή ανάπτυξης στο πρώτο τρίμηνο. Ωστόσο, η διαφορά μεταξύ του CRL των εμβρύων στις πολύδυμες κυήσεις, οδηγεί σε διαφωνίες για το αν η μεγαλύτερη ή η μικρότερη μέτρηση του CRL είναι πιο ακριβής στον καθορισμό της ηλικίας κύησης.

Το ISUOG συστήνει ότι ιδανικά, οι δίδυμες κυήσεις θα έπρεπε να χρονολογούνται όταν η μέτρηση του κεφαλουραίου μήκους βρίσκεται μεταξύ 45-84 mm (δηλαδή 11^{+0} ως 13^{+6} εβδομάδων κύησης). Σε αυτόματες κυήσεις, το μεγαλύτερο από τα δύο έμβρυα πρέπει να χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της ηλικίας κύησης.

Η ακριβής χρονολόγηση της κύησης είναι κρίσιμη για την ποιότητα του screening για το σύνδρομο Down. Η διαφορά μίας ή δύο ημερών στην ημερομηνία κύησης μπορεί να τροποποιήσει το screening για το σύνδρομο Down από υψηλής πιθανότητας σε χαμηλής πιθανότητας ή αντίστροφα.

Για την ανεύρεση της βέλτιστης εξίσωσης για το CRL χρειάζεται η ύπαρξη ενός ανεξάρτητου και σταθερού παράγοντα σύγκρισης. Πολλές μελέτες συγκρίνουν την ηλικία κυήσεως απο το CRL με την ηλικία κυήσεως με βάσει την εμβρυομεταφορά σε περιπτώσεις IVF. Ωστόσο οι κυήσεις που προκύπτουν απο την IVF δεν είναι βιολογικά ισοδύναμες σε σχέση με μια αυτόματη σύλληψη, ενώ παράλληλα εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για περιγεννητικές επιπλοκές και συγγενείς ανωμαλίες. Άρα είναι πιθανόν η υπερηχογραφική μέτρηση του CRL σε κυ'ησεις από IVF να διαφέρει σε σχέση με τις φυσιολογικές κυήσεις. Ένας δεύτερος τρόπος για την ανεύρεση της βέλτιστης εξίσωσης για το CRL είναι η αξιολόγηση της μεθοδολογίας των ήδη υπάρχουσων μελετών και η

αναγνώριση τυχόν συστηματικών σφαλμάτων ώστε να καταλήξουμε στην καλύτερη δυνατή εξίσωση.

Το 2013, οργανώθηκε μία μετανάλυση απο το Napolitano με στόχο την αξιολόγηση των εξισώσεων για το CRL. Από τη διαδικασία προέκυψαν 4 μελέτες που ικανοποιούσαν περισσότερα από 18 από τα 29 κριτήρια ποιότητας. Οι 4 επικρατέστερες μελέτες με την υψηλότερη βαθμολογία (και τον μικρότερο κίνδυνο για συστηματικά λάθη) ικανοποίησαν 18 απο τα 29 κριτήρια αξιολόγησης. Η χρήση μιας ποιοτικής βαθμολόγησης αποτελεί έναν αντικειμενικό και ποσοτικό τρόπο αξιολόγησης της μεθοδολογίας μιας έρευνας. Τα ποιοτικά κριτήρια είχαν καθοριστεί εκ των προτέρων με βάσει αντιστοιχα ποιοτικά κριτήρια που είχαν χρησιμοποιηθεί σε παλαιότερες ανασκοπήσεις σχετικά με την βιομετρία του εμβρύου. Η χρήση καθεμιάς από τις παραπάνω 4 μελέτες αποδεικνύει ότι, όσο περισσότερα κριτήρια ποιότητας ικανοποιούνται, τόσο λιγότερες διαφορές εμφανίζονται στην εκτίμηση της ηλικίας κύησης. Στη μεθοδολογία είναι απαραίτητη η κοινή συναίνεση, με στόχο την εκτίμηση των πληθυσμιακών διαφορών στη μέτρηση του CRL.

Το 2006 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) δημιούργησε παγκόσμια διαγράμματα ανάπτυξης για νεογνά και παιδιά ηλικίας εώς 5 ετών με βάσει τις συστάσεις μιας επιτροπής εμπειρογνώμων. Το INTERGROWTH-21ST είναι ένα πολυκεντρικό, πολυεθνικό, πλυθησμιακό σχέδιο που διενεργήθηκε από το 2009 εώς το 2014 σε οκτώ αστικές περιοχές, οκτώ διαφορετικών χωρών (Βραζιλία, Ιταλία, Αγγλία, Αμερική, Ινδία, Κένυα, Κίνα, Ομάν). Η στατιστική ανάλυση ανέδειξε ότι οι πλυθησμοί στις 8 διαφορετικές περιοχές είχαν αρκετές ομοιότητες, γεγονός που επέτρεψε την ομοιογενοποίηση των δεδομένων. Η συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας κυήσεως και του κεφαλουραίου μήκους απο 58^{η} εώς την 105^{η} ημέρα φαίνεται από την παρακάτω εξίσωση (GA σε ημέρες και CRL σε mm):Μέση τιμή του CRL = -50.6562 + (0.815118 x GA) + (0.00535302 x GA^2) Σταθερή απόκλιση του CRL = -2.21626 + (0.0984894 x GA). Τα στοιχεία αυτά χρησιμοποιήθηκαν για να δημιουργηθεί μια εξίσωση που θα επιτρέπει τον υπολογισμό της ηλικίας κυήσεως (ως ανεξάρτητη μεταβλητή) με βάσει την μέτρηση του κεφαλουραίου μήκους σε όλες τις γυναίκες (ως ανεξάρτητη μεταβλήτη)(CRL 15-95mm) GA = 40.9041 + (3.21585 x CRL^{0,5}) + (0.348956 x CRL) Σταθερή απόκλιση της GA = 2.39102 + (0.0193474 x CRL). Η INTERGROWTH-21st μελέτη αποτελεί την πρώτη προσπάθεια στην ιστορία της σύγχρονης μαιευτικής για τον καθορισμό μιας παγκόσμιας εξίσωσης που θα υπολογίζει την ηλικία κυήσεως σε συνάρτηση με το κεφαλουραίο μήκος του εμβρύου. Όταν θα

εφαρμοστεί πλήρως και καθολικώς θα επιτρέψει την αξιολόγηση της αρχόμενης κυήσεως με έναν τρόπο ομοιόμορφο σε όλα τα επίπεδα παρεχόμενης υγείας παγκοσμίως. Αυτή η μελέτη χαρακτηρίζεται από έντονη γεωγραφική και πληθυσμιακή ποικιλομορφία και από ποικίλο εθνικό υπόβαθρο, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την όσο το δυνατόν μεγαλύτερη γενίκευση των αποτελεσμάτων της μελέτης. Ειδικότερα σήμερα παρά ποτέ, αυτό έχει ιδιαίτερη κομβική σημασία, λαμβάνοντας υπόψιν την παγκοσμιοποίηση, την πολυεθνικότητα του εκάστοτε πληθυσμού. Η αχίλλειος πτέρνα της INTERGROWTH-21st μελέτης είναι η χρήση πολλαπλών υπερηχογραφιστών. Υπό ιδανικές συνθήκες θα πρέπει να υπάρχει ένας υπερηχογραφιστής προκειμένου να μηδενιστεί ο κίνδυνος οποιοδήποτε συστηματικού λάθους. Ωστόσο, αυτή η τακτική δεν είναι εφικτή στην κλινική πράξη διότι θα οδηγούσε σε μικρές μελέτες ενώ παράλληλα θα αποτελούσε εμπόδια για τον σχεδιασμό διεθνών πολυκεντρικών μελετών. Προκειμένου να μειωθεί η ποικιλομορφία μεταξύ των υπερηχογραφιστών, χρειάζεται μια συγκροτημένη στρατηγική και συνεχή ποιοτικό έλεγχο των υπερηχογραφικών μετρήσεων.

Η εκτίμηση της ηλικίας κυήσεως βασιζόμενη αυστηρά σε υπερηχογραφικές μετρήσεις συγκεκριμένων εμβρυικών ανατομικών δομών έχει το μειονέκτημα ότι εξαφανίζει οποιαδήποτε βιολογική ποικιλότητα για μα συγκεκριμένη τιμή του CRL. Μια υπόθεση η οποία φυσικά είναι βιολογικά αδύνατη.

Όταν οι υπερηχογραφικές μετρήσεις συμφωνούν με μία αξιόπιστη TEP, τότε μικρές διακυμάνσεις στην ηλικία κυήσεως μπορεί να ελλοχεύουν ένα εν γένη συστηματικό λάθος της μέτρησης του CRL. Αντιθέτως, όταν μία αξιόπιστη TEP διαφέρει σημαντικά σε σχέση με τις υπερηχογραφικές μετρήσεις του CRL, αυτό αποτελεί ένδειξη πιθανής διαταραχής της εμβρυικής ανάπτυξης ή υποκείμενης παθολογίας που χρήζει περεταίρω παρακολούθησης. Τέλος, η εκτίμηση της ηλικίας κυήσεως θα πρέπει να αναφέρεται στη γυναίκα ως εκατοστιαία θέση ή ως μια σταθερή απόκλιση από τη μέση τιμή της εκάστοτε μετρήσεως και όχι ως μια συγκεκριμένη τιμή.



7.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

A. Pexsters, A. D. (2010). New crown-rump length curve based on over 3500 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 35: 650-655.

Arey LB. (1939): The degree of normal menstrual iiregularity: an analysis of 20000 calendar records from 1500 individuals. Am J Obstet Gynecol37:12, 1939

A.A. Mahendru, A. D. (2012). Impact of ovulation and implantation timing on first-trimester crown-rump length and gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 40: 630-635.

A.C. Gjerris, A. L. (2008). First-trimester screening in pregnancies conceived by assisted reproductive technology: significance of gestational dating by oocyte retrieval or sonographic measurement of crown-rump length. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 32: 612-617.

ACOG Committee Opinion No 579: Definition of term pregnancy. Obstet Gynecol. 2013b Nov; 122:1139-40.

ACOG Practice Bulletin No. 150. Early pregnancy loss. Obstet Gynecol. 2015 May; 125:1258-67.

A.T. Papageorghiou, S. K. (2014). International standards for early fetal size and pregnancy dating based on ultrasound measurement of crown-rump length in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gyecol*, 44: 641-648.

Alison D. Gernand, R. R. (2016). A home calendar and recall method of last menstrual period for estimating gestational agein rural Bangladesh: a validation study. *Journal of Health, Population and Nutrition*, 35:34.

Athena P. Souka, A. P. (2012). Reproducibility study of crown-rump length and biparietal diameter measurements in the first trimester. *Prenatal Diagnosis*, 32: 1158-1165.

Axell, R. (2012), Clinical implications of machine–probe combinations on obstetric ultrasound measurements used in pregnancy dating. Ultrasound Obstet Gynecol, 40: 194–199.

Bennett KA[1] (2004) First trimester ultrasound screening is effective in reducing post term labor induction rates: a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 2004 Apr; 190:1077-81.

Beatrice Blondel, I. M. (2002). Algorithms for combining menstrual and ultrasound estimates of gestational age: consequences for rates of preterm and postterm birth. *BJOG*, 109: 718-720.

C. Ioannou, I. S. (2013). Standardisation of crown-rump length measurement. *BJOG*, 120 (Suppl.2): 38-41.

Caitlin Bailey, J. C. (2012). Accuracy of emergency physicians using ultrasound measurement of crown-rump length to estimate gestational age in pregnant females. *American Journal of Emergency Medicine*, 30: 1627-1629.

Caughey AB, N. J. (2008). First- vs second-trimester ultrasound: the effect on pregnancy dating and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*, 198(6):703.e1-5; discussion 703.e5-6. .

Chiang G[1], Levine D, Swire M, McNamara A, Mehta T. The intradecidual sign: is it reliable for diagnosis of early intrauterine pregnancy? AJR Am J Roentgenol. 2004 Sep; 183:725-31.

D.S. Sahota, T. L. (2009). Fetal crown-rump length and estimation of gestational age in an ethnic Chinese population. *Ultrasound Obstet Gynecol*, pp. 33: 157-160.

Daniel W. Skupski, J. O. (2017). Estimating gestational age from ultrasound fetal biometrics. *ACOG*, 130:.

David Baptista Silva Pares, A. I. (2013). Fetal heart assessment in the first trimester of pregnancy: influence of crown-rump length and alternal body mass index. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 28(4): 477-481.

Deborah Constant, J. H. (2017). Accuracy of gestational age estimation from last menstrual period among women seeking abortion in South Africa,with a view to task sharing: a mixed methods study. *Reproduction Health*, 14:100.

Dias T., M.-D. S. (2010). First-trimester ultrasound dating of twin pregnancy: Are singleton charts reliable? *Br J Obstet Gynaecol*, 117: 979-984.

Dietz PM, E. L. (2007). A comparison of LMP-based and ultrasound-based estimates of gestational age using linked California livebirth and prenatal screening records. *Paediatr Perinat Epidemiol.*, σσ. 21 Suppl 2:62-71.

Drumm JE, C. J. (1976). The ultrasonic measurement of fetal crown–rump length as a method of assessing gestational age. *Br J Obstet Gynaecol*, 83: 417–421.

Eric O Ohuma, A. T. (2013). Estimation of gestational age in early pregnancy fron crown-rump length when gestational age range is truncated: the case study of the INTERGROWTH-21st Project. *BMC Medical Research Methodology*, 13:151-165.

Fleming, H. R. (1975). A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. *BJOG*, Vol 82: 702-710.

Frank Shao-Ying Wu, Y.-M. H.-K.-H.-J.-H.-Y. (2012). First trimester ultrasound estimation of gestational age in pregnancies conceived after in vitro fertilization. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 160: 151-155.

Geirsson RT. (1991) Certain dates may not provide a reliable estimate of gestational age. Br J Obstet GYnecol 1991:98:445-451

Hadlock FP, S. Y. (1992). Fetal crown-rump length: reevaluation of relation to menstrual age(5-18 weeks) with high-resolution real-time US. *Radiology*, 182: 501-5.

K.O.Kagan, M. H. (2012). Impact of bias in crown-rump length measurement at first-trimester screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 40: 135-139.

Kagan KO, W. D. (2008). First-trimester screening for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol*, pp. 31:493-502.

Kagan KO, W. D. (2008). Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol*, σσ. 31:618-624.

Kanika Chaudhuri, L.-L. S.-C.-H. (2013). Determination of gestational age in twin pregnancy: Which fetal crown - rump length should be used? *J. Obstet. Gynaecol. Res. Vol.39, No. 4*, 761-765.

Kaur, A., & Kaur, A. (2011). Transvaginal ultrasonography in first trimester of pregnancy and its comparison with transabdominal ultrasonography. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences, 3*, 329–338.

L. Baken, P. V. (2013). First-trimester crown-rump length and embryonic volume of aneuploid fetuses measured in virtual reality. *Ultrasound Obstet Gyecol*, 41: 521-525.

M.P.H. Koster, M. V.-S. (2008). Lack of standardization in determining gestational age for prenatal screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 32: 607-611.

Mahendru A.A. (2012) impact of ovulation and implantation timiming on first trimester crown-rump length and gestational age. Ultrasound of Obstetr and Gynecol 2012:40:630-635

Marc Constant, V. C. (2012). New first-trimester crown-rump length equations from a french general population. *Fetal Diagn Ther*, 32: 277-287.

Max Mongelli, C. L. (2016). Is there a correlation between aberrant embryonic crown-rump length growth velocities and subsequent birth weights? *Journal of Obstetrics and Gynecology*, 36:6, 726-730.

Medicine, S. f.-F. (2017). Methods for Estimating the Due Date - COMMITTEE OPINION. *ACOG*, Number 700.

Mongelli, M. (2016, June 15th). *Evaluation of Gestation.* Ανάκτηση από https://emedicine.medscape.com/article: https://emedicine.medscape.com

Neufeld LM, H. J. (2006). Last menstrual period provides the best estimate of gestation length for women in rural Guatemala. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 20: 290-8.

Nicholas P. Deputy, P. H. (2017). Validity of gestational age estimates by last menstrual period and neonatal examination compared to ultrasound in Vietnam. *BMC Pregnancy and Childbirth*, pp. 17-25.

Olsen O. Clausen JA. Determination of the expected day of delivery--ultrasound has not been shown to be more accurate than the calendar method. Ugeskr Laeger. 1998 Mar 30; 160(14):2088-90.

Orly Romano-Zelekha, L. F. (2005). Should fetal weight growth curves be population specific? *Prenat Diagn*, 25: 709-714.

P.Sladkevicius, S. S. (2005). Ultrasound dating at 12-14 weeks of gestation. A prospective cross-validation of established dating formulae in in-vitro fertilized pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* , 26: 504-511.

Pam Loughna, L. C. (2009). Fetal size and dating: charts recommended for clinical obstetric practice. *Ultrasound*, pp. 17(3): 161-167.

Pavitra Delpachitra, K. P. (2012). Ultrasound reference chart based on IVF dates to estimate gestational age at 6-9 weeks' gestation. *ISRN Obstetrics and Gynecology*.

Papageorghiou, Aris T et al. **(**2014) International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project The Lancet, Volume 384, Issue 9946, 869 - 879

Papageorghiou, A. T., Kennedy, S. H., Salomon, L. J., Ohuma, E. O., Cheikh Ismail, L., Barros, F. C., … Villar, J. (2014). International standards for early fetal size and pregnancy dating based on ultrasound measurement of crown–rump length in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, *44*, 641–648.

R. Axell, C. L. (2012). Clinical implications of machine-probe combinations on obstetric ultrasound measurements used in pregnancy dating. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 40: 194-199.

R. Napolitano, J. E.-A. (2014). Pregnancy dating by fetal crown-rump length: a systematic review of charts. *BJOG*, 121:556-565.

R.T.Geirsson. (1991). Ultrasound instead of last menstrual period as the basis of gestational age assignment. *Ultrasound Obstet. Gynecol. 1*, 212-219.

Reece EA, G. S. (1989). Dating through pregnancy: a measure of growing up. *Obstet Gynecol Surv*, 44: 544-55.

RHF van Oppenraaij, P. E. (2014, July 18). Determinants of number-specific recall error of last menstrual period: a retrospective cohort study. *BJOG*, pp. 835-841.

Souka, A. P. (2012). Reproducibility study of crown-rump length and biparietal diameter measurements in the first trimester. *Prenatal Diagnosis*, 32: 1158-1165.

Salomon LJ, C. O. (2005). Growth discrepancy in twins in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 26: 512-516.

Sarris I, I. C. (2011). Standardization of fetal ultrasound biometry measurements: improving the quality and consistency of measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 38: 681-7.

Savitz DA, T. J.-R. (2002). Comparison of pregnancy dating by last menstrual period, ultrasound scanning, and their combination. *Am J Obstet Gynecol*, 187: 1660-6.

Schonberg D, W. L.-F. (2014). The accuracy of using last menstrual period to determine gestational age for first trimester medication abortion: a systematic review. *Contraception*, 90(5): 480-7.

Thilaganathan, T. D. (2012). Is first-trimester crown-rump length associated with birthweight? *BJOG*.

Thomsen, A. O. (2006). Prediction of delivery date by sonography in the first and second trimesters. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 28: 292-297.

Thomsen, A. O. (2006). Prediction of delivery date by sonography in the first and second trimesters. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 28: 292-297.

Tunon K, E.-N. S. (1996). A comparison between ultrasound and a reliable menstrual period as predictors of the day of delivery in 15.000 examinations. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 8(3): 178-85.

Tunón K[1] (2000) Gestational age in pregnancies conceived after in vitro fertilization: a comparison between age assessed from oocyte retrieval, crown-rump length and biparietal diameter. Ultrasound Obstet Gynecol. 2000 Jan; 15:41-6.

Verburg BO, S. E. (2008). New charts for ultrasound dating of pregnancy and assessment of fetal growth:longitudinal data from a population-based cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 31: 388-396.

Volleberg JH, J. H. (1989). The accuracy of ultrasonic measurement of fetal crown-rump length. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 30(3):253–256.

Wegienka G, B. D. (2005). A comparison of recalled date of last menstrual period with prospectively recorded dates. *J. Women's Health*, σσ. 14(3):248-252.

Wennerholm UB, B. C. (1998). Gestational age in pregnancies after in vitro fertilization: Comparison between ultrasound measurements and actual age. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 12: 170–174.

Wisser J, D. P. (1994). Estimation of gestational age by transvaginal sonographic measurement of greatest embryonic length. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 4:457–62.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ-SUMMARY

8. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Ο ακριβής προσδιορισμός της ηλικίας κύησης αποτελεί ένα εξαιρετικά σπουδαίο στοιχείο στην διαχείριση μιάς εγκύου, καθώς πολλές κλινικές αποφάσεις κατα την διάρκεια της εγκυμοσύνης βασίζονται στην ηλικία κυήσεως. Η ηλικία της κύησης έχει ιδιαίτερη σημασία σε κυήσεις με οριακή βιωσιμότητα και ωριμότητα, ενώ καθορίζει και το ακριβή χρόνο περάτωσης της κύησης. Η απροσδιόριστη ή αβέβαιη ηλικία κυήσεως έχει συσχετιστεί με αυξημένα ποσοστά περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Ο προσδιορισμός της ηλικίας κυήσεως έχει ακόμα μεγαλύτερη σημασία σε πολύδυμες κυήσεις, εξαιτίας του μεγαλύτερου ποσοστού περιγεννητικών επιπλοκών όπως ο πρόωρος τοκετός και η ενδομήτρια καθηστέρηση της ανάπτυξης.

Υλικά-Μέθοδος : Μελετήθηκαν 8 ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων όπως PUBMED, WebMD, Wikipedia, EMBASE, American Society of Obstetrics-Gynecology, MedLine, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, British Medical Ultrasound Society. Χρησιμοποιήθηκαν λέξεις κλειδιά, όπως: τελευταία έμμηνος ρύση (ΤΕΡ), κεφαλουραίο μήκος εμβρύου (CRL), ηλικία κύησης, πιθανή ημερομηνία τοκετού, υπερηχογράφημα πρώτου τριμήνου. Από την ανασκόπηση προέκυψαν: 56 βιβλιογραφικές αναφορές (55 αγγλικής και 1 ελληνικής βιβλιογραφίας).

Αποτελέσματα : Σύμφωνα με το ACOG οι μετρήσεις του CRL μέχρι την ηλικία κυήσεως 13/6 προσδιορίζουν την ακριβή ηλικία κυήσεως με μια ακρίβεια της τάξεως +/- 5-7 ημερών. Μετά απο τις 14 0/7 εβδομάδες κυήσεως ή όταν το CRL είναι πάνω απο 84mm η ακρίβεια του CRL για την χρονολόγηση της κυήσεως μειώνεται και συστήνεται η χρήση των υπερηχογραφικών δεικτών του 2^{ου} τριμήνου όπως το BPD. Αν η ΠΗΤ που προκύπτει απο τις υπερηχογραφικές μετρήσεις πριν τις 14 0/7 εβδομάδες διαφέρει πάνω απο 7 ημέρες απο την ΠΗΤ με βάσει την ΤΕΡ τότε τροποποιείται η ΠΗΤ με βάσει τα υπερηχογραφικά δεδομένα. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν ότι όλες οι κυήσεις πρέπει να χρονολογούνται με βάσει την πρώτη έγκυρη υπερηχογραφική μέτρηση του CRL και όχι με βάση την ΤΕΡ. Το 2013, οργανώθηκε μία μετανάλυση απο το Napolitano με στόχο την αξιολόγηση των εξισώσεων για το CRL. Από τη διαδικασία προέκυψαν 4 μελέτες που ικανοποιούσαν περισσότερα από 18 από τα 29 κριτήρια ποιότητας. Η χρήση καθεμιάς από τις παραπάνω 4 μελέτες αποδεικνύει ότι, όσο περισσότερα κριτήρια ποιότητας ικανοποιούνται, τόσο λιγότερες διαφορές εμφανίζονται στην εκτίμηση της ηλικίας κύησης. Στη μεθοδολογία είναι απαραίτητη η κοινή συναίνεση, με στόχο την εκτίμηση των πληθυσμιακών διαφορών στη μέτρηση του CRL. Το INTERGROWTH-21ST είναι ένα πολυκεντρικό, πολυεθνικό, πλυθησμιακό σχέδιο που διενεργήθηκε από το 2009 εώς το 2014 σε οκτώ αστικές περιοχές, οκτώ διαφορετικών χωρών. Η INTERGROWTH-21st μελέτη αποτελεί την

πρώτη προσπάθεια στην ιστορία της σύγχρονης μαιευτικής για τον καθορισμό μιας παγκόσμιας εξίσωσης που θα υπολογίζει την ηλικία κυήσεως σε συνάρτηση με το κεφαλουραίο μήκος του εμβρύου.

Συμπεράσματα : Η εκτίμηση της ηλικίας κυήσεως βασιζόμενη αυστηρά σε υπερηχογραφικές μετρήσεις συγκεκριμένων εμβρυικών ανατομικών δομών έχει το μειονέκτημα ότι εξαφανίζει οποιαδήποτε βιολογική ποικιλότητα για μα συγκεκριμένη τιμή του CRL. Μια υπόθεση η οποία φυσικά είναι βιολογικά αδύνατη. Όταν οι υπερηχογραφικές μετρήσεις συμφωνούν με μία αξιόπιστη TEP, τότε μικρές διακυμάνσεις στην ηλικία κυήσεως μπορεί να ελλοχεύουν ένα εν γένη συστηματικό λάθος της μέτρησης του CRL. Αντιθέτως, όταν μία αξιόπιστη TEP διαφέρει σημαντικά σε σχέση με τις υπερηχογραφικές μετρήσεις του CRL, αυτό αποτελεί ένδειξη πιθανής διαταραχής της εμβρυικής ανάπτυξης ή υποκείμενης παθολογίας που χρήζει περεταίρω παρακολούθησης. Τέλος, η εκτίμηση της ηλικίας κυήσεως θα πρέπει να αναφέρεται στη γυναίκα ως εκατοστιαία θέση ή ως μια σταθερή απόκλιση από τη μέση τιμή της εκάστοτε μετρήσεως και όχι ως μια συγκεκριμένη τιμή.

9. SUMMARY

Introduction: A dating of pregnancy is important, as up to 30% of women attending an antenatal clinic have uncertain or unreliable menstrual dates. Antenatal care and interventions aimed at improving pregnancy outcome rely on our knowledge of the gestational age (GA). The potential benefits of correct ultrasound dating in the first trimester include : the improved performance of first trimester screening for chromosomal abnormalities, reducing the number of pregnancies classified as preterm and the reduced incidence of post term delivery. It has also been shown that dating the pregnancy in the first rather than the second trimester can lead to a reduction in the number of unnecessary inductions of labor. The unknown or unreliable gestational age has been linked with higher rates of perinatal mortality and morbidity. The exact dating of the pregnancy has even higher importance in the case of a twin pregnancy due to the increase incidence of adverse perinatal outcomes such as preterm delivery or fetal growth restriction.

Material-Methods: Eight electronic databases (PUBMED, WebMD, Wikipedia, EMBASE, American Society of Obstetrics-Gynecology, MedLine, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, British Medical Ultrasound Society) were systematically searched. We used the following keywords: last menstrual period, crown rump length, gestational age, estimated due date and first trimester ultrasound scan. Only articles written in English and Greek were considered. Our review resulted in 56 references (55 in English and 1 in Greek).

Results: According to the ACOG up to and including 13 6/7 weeks of gestation, gestational age assessment based on the on measurement of the crown rump length has an accuracy of +/- 5-7 days. Beyond measurements of 84mm (corresponding to approximately 14 0/7 weeks of gestation), the accuracy of the CRL to estimate gestational age decreases, and in these cases, other second trimester biometric parameters should be used for dating. If ultrasound dating before 14 0/7 weeks of gestation differs by more than 7 days from LMP dating, the EDD should be changed to correspond with the ultrasound dating. According to the RCOG all pregnancies should be dated based on the measurement of CRL during the first trimester ultrasound scan and not based to the LMP. A recent meta analysis (Napolitano 2013) evaluated the methodological quality used in studies reporting CRL equations to estimated GA using a set of predefined criteria. The 4 studies with the highest scores (lowest risk of bias) satisfied 18 or more of the 29 criteria, these showed lower variation in GA estimation than the remaining lower scoring studies. This was more evident at the extremes of GA. The INTERGROWTH-21st is a multicenter, multiethnic, population based project conducted between 2009 and 2014 in eight urban areas in eight different countries. It's the

first study aiming to generate CRL data according to GA using an optimal design and prescriptive approach in order to develop international ,population based standards for early fetal linear size estimation and ultrasound dating in the first trimester that can be used throughout the world.

Conclusions: A disadvantage of GA estimation based purely on the ultrasound measurement of fetal anatomical parameters is that all biological variation in the GA for a given value of CRL disappears, an assumption that is of course biologically implausible. That also occurs with any other biological parameter being predicted by a single measurement. When a reliable LMP and ultrasound estimate concur, small discrepancies in GA may mask inherent CRL measurement error. Conversely , an apparently reliable and accurate LMP with a substantial difference in estimated GA based on CRL should be considered as an indicator of possible growth disturbance or underlying pathology that needs to be monitored. It is important to emphasize that all estimates of GA should be explained and given to the corresponding measure of variability e.g. SD or centiles, to provide a measure of the error of the estimation. Finally when high methodological standards are met and populations adequately selected, early fetal growth is similar across populations. The adoption of these standards will standardize the evaluation of fetal growth across levels of care and facilitate comparisons internationally.

10. ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗ (XXVI EUROPEAN CONGRESS OF PERINATAL MEDICINE)

Number specific recall error of the last menstrual period and its impact on pregnancy dating: a retrospective cohort study

Introduction: Antenatal care and interventions aimed at improving pregnancy outcome rely on pregnancy dating. The last menstrual period (LMP) and the crown rump length (CRL) in the first trimester are the methods of choice for pregnancy dating. However, up to 30% of women attending an antenatal clinic report unreliable LMPs. The LMP is known to be subject to recall error and has a tendency to overstate the duration of pregnancy, whereas CRL seems to be a more reliable measure. However, a significant proportion of the population still does not have access or does not adhere to prenatal screening.

Purpose: The aim of the current investigation was to assess the preference of certain dates of the LMP and to determine if this affects the discrepancy between GA by LMP and GA by CRL.

Method: We conducted a retrospective cohort study that delivered in our hospital from 2014 until 2017 with an obstetrical ultrasound examination in the first trimester and with a reported LMP. Cases with a known due date but with unknown LMP and cases of IVF were excluded from our analysis. The statistical analysis was performed with the SPSS program and was based on the non-parametric Mann-Whitney test.

Results: Overall, 2,863 cases were included in the present study. An increased preference for rounded dates (1^{st}, 5^{th}, 10^{th}, 15^{th}, 20^{th}, 25^{th} and 30^{th} of each month) was observed in our study. However, this preference did not alter significantly the discrepancy between the gestational age and last menstrual period (median 0 day, range -91, 52 days vs 0 days, -55, 48 days, $p=.255$).

Discussion: Number specific recall error (preference of rounded dates) is evident in the general population but does not seem to significantly deteriorate the discrepancy between the gestational age by last menstrual period and the gestational age by crown rump length.