ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
&
ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΑΘΗΝΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΕΡΕΥΝΑ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ»

# "ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΕΜΒΡΥΪΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΑΠΟΒΟΛΩΝ ΚΑΙ ΘΝΗΣΙΓΕΝΩΝ ΕΜΒΡΥΩΝ."

ΤΣΟΛΑΡΙΔΟΥ Π. ΕΛΕΝΗ
ΜΑΙΑ


Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:
1.Επιβλέπων: Εμμανουήλ Αγαπητός, Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α.
2.Νικόλαος Βλάχος, Καθηγητής Μαιευτικής – Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α.
3.Παναγιώτης Χριστόπουλος, Μαιευτήρας – Γυναικολόγος, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α.

Αθήνα, 2018

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών της Ιατρικής Σχολής του Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών σε συνεργασία με το τμήμα της Μαιευτικής του Τ.Ε.Ι Αθήνας με τίτλο ‘’Έρευνα στη Γυναικεία αναπαραγωγή’’. Εκπονήθηκε κάτω από την καθοδήγηση του κ.Εμμανουήλ Αγαπητού, Καθηγητή Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής σχολής ΕΚ.Π.Α και του κ.Παναγιώτη Χριστόπουλου, Μαιευτήρα –Γυναικολόγου ,Διδάκτορα του Πανεπιστημίου Αθηνών .

Με την ολοκλήρωση της θα ήθελα να ευχαριστήσω από βάθος ψυχής τον Καθηγητή κ. Αγαπητό, για την πολύτιμη βοήθεια, υποστήριξη και καθοδήγησή του,όπως και για την εμπιστοσύνη που επέδειξε στο πρόσωπό μου για την ανάθεση του υλικού του Παθολογικού και Ανατομικού τμήματος της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Επίσης, είμαι ευγνώμων στα υπόλοιπα μέλη της εξεταστικής επιτροπής της διπλωματικής εργασίας μου, τον Καθηγητή κ.Βλάχο, που δέχθηκε πρόθυμα να είναι μέλος της τριμελούς εξεταστικής επιτροπής και για τις πολύτιμες υποδείξεις και συμβουλές του. Επίσης, ευχαριστώ θερμά τον κ.Χριστόπουλο για την συνεχή και ακούραστη επίβλεψη της εργασίας, καθώς και για την βοήθεια του στη κατανόηση και ανάλυση των δεδομένων.

Τέλος, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στον Καθηγητή της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, κ.Γεώργιο Μαστοράκο υπεύθυνο του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών.

ΤΣΟΛΑΡΙΔΟΥ Π.ΕΛΕΝΗ

<u>ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ</u>

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η μελέτη καθώς και η καταγραφή των παθολογοανατομικών ευρημάτων των εμβρυϊκών απωλειών ενδιαφέρουν διαχρονικά τις υπηρεσίες υγείας αλλά και την επιστήμη της στατιστικής. Ακόμα και σε χώρες με άρτιες υπηρεσίες συλλογής δεδομένων πολύ λίγα στοιχεία είναι γνωστά για τον αριθμό των εμβρυϊκών θανάτων στα πολύ πρώιμα στάδια της εγκυμοσύνης. Μελέτες δείχνουν ότι περίπου 25 με 35 τοις εκατό όλων των κυήσεων χάνονται πριν το τέλος της εικοστής εβδομάδας. Σε ότι αφορά τους όψιμους εμβρυϊκούς θανάτους υπάρχουν διαθέσιμα εμβρυϊκά στοιχεία, τουλάχιστον στις ανεπτυγμένες χώρες, αλλά η σύγκριση ανάμεσα σε διεθνή δεδομένα έχει πολλά  προβλήματα λόγω χρήσης διαφορετικών ορισμών μεθόδων καταγραφής αλλά και ελλιπούς καταγραφής.(United Ntations 1973, The Determinants and Consequences of Population Trends)(Τσίμπου2004)

Σκοπός της μελέτης είναι η καταγραφή και μελέτη των παθολογοανατομικών εμβρυικών ευρημάτων ως παράγοντας πρόκλησης αποβολών και θνησιγενών νεογνών και η συσχετισή τους με μαιευτικούς αιτολογικούς παράγοντες στον ελληνικό πληθυσμό. Απώτερος σκοπός της μελέτης  είναι η ερμηνεία και κατανόηση των πιθανών αιτιών που οδηγούν σε ενδομήτριο θάνατο.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο εμβρυϊκός θάνατος διακρίνεται σε πρώιμο, που χαρακτηρίζεται ως αποβολή και όψιμο, που χαρακτηρίζεται ως τοκετός θνησιγενούς νεογνού.

Η αιτιολογία των εμβρυϊκών θανάτων είναι άγνωστη σε ποσοστό 25-60% όλων των περιπτώσεων. Στις περιπτώσεις όπου έχουμε σαφή αιτιολογία, οι εμβρυϊκοί θάνατοι αποδίδονται σε εμβρυϊκούς, μητρικούς , γενετικούς  και πλακουντιακούς παράγοντες  όπως για παράδειγμα  εκλαμψία, λοιμώξεις, διαβήτη κύησης, γενετικές ανωμαλίες, υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη, αποκόλληση πλακούντα, πλακουντιακή ανεπάρκεια κ.α. (Korteweg FJ, 2009/ Goldengerg, 2009). Η κατανόηση και ταξινόμηση των εμβρυϊκών θανάτων και κυρίως των αιτιών τους, έχει ερευνηθεί με κοινό συμπέρασμα τη σαφή δυσκολία καταχώρησης και συλλογής των διαφόρων στοιχείων (M.A Sims, 2001). (Stillbirth: Prediction, Prevention and Management 2011)

ΥΛΙΚΑ-ΜΕΘΟΔΟΙ:

Υλικό της μελέτης αποτέλεσαν ιστολογικές εκθέσεις 3.385 περιστατικών εμβρυϊκών θανάτων από το  ‘Α’ Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής του Ε.Κ.Π.Α. Πιο συγκεκριμένα κατεγράφησαν και μελετήθηκαν οι ακόλουθες παράμετροι, βασιζόμενοι στο σύστημα ταξινόμησης ReCoDe (Vergani P. 2008), η ηλικία της μητέρας σε έτη, η ηλικία κύησης των εμβρύων σε εβδομάδες, το βάρος των θνησιγενών εμβρύων σε γραμμάρια, ομφαλοπλακουντιακά, εμβρυϊκά και μητρικά αίτια θανάτων των εμβρύων και τα παθολογοανατομικά ευρήματα ανά οργανικό σύστημα (Αναπνευστικό, καρδιαγγειακό, νευρικό, πεπτικό, ουροποιητικό και γεννητικό).

Το στατιστικό πρόγραμμα που χρησιμοποιήθηκε για την επεξεργασία των δεδομένων και την ανάλυση των αποτελεσμάτων ήταν το StataSE v13 ενώ το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο 5%.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

Από την μελέτη 3.385 παθολογοανατομικών εκθέσεων προκύπτουν ποικίλες συσχετίσεις ανάμεσα στις κατηγορίες ομάδων αιτιών θανάτου με σημαντικές παραμέτρους όπως η ηλικία μητέρας,το βάρος του εμβρύου και η ηλικία κύησης. Τα περιστατικά αφορούν καταγραφές από τη δεκαετία του 1970 σε ποσοστό περίπου 2%, τη δεκαετία του 1980 σε ποσοστό 19%, τη δεκαετία του 1990 στο 26%, τη δεκαετία του 2000 στο 33% ενώ τα περιστατικά από το 2010 έως 2016 αποτελούν το 20% του δείγματος.

Οι γυναίκες είχαν το πολύ άλλον ένα τοκετό σε ποσοστό 68,6%, άλλους δύο τοκετούς σε ποσοστό 23,1% ενώ τρεις τοκετούς και πάνω είχε το 8,3% του δείγματος. Η μέση ηλικία για τις 1805 γυναίκες για τις οποίες υπήρχε η συγκεκριμένη πληροφορία ήταν τα 31 έτη με το 71% αυτών να είναι κάτω από 35 ενώ περίπου το 29% των μητέρων ήταν πάνω από τα 35 ετών.

Επιπλέον, ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι συσχετίσεις παθολογοανατομικών ευρημάτων πλακούντα και ομφάλιου λώρου με τις ίδιες αυτές παραμέτρους (η ηλικία μητέρας,το βάρος του εμβρύου ,η ηλικία κύησης). Χαρακτηριστικό είναι ότι η μέση ηλικία κύησης των εμβρύων ήταν οι 25,5 εβδομάδες με το 62% του δείγματος να έχει ηλικία κύησης μεγαλύτερη των 22 εβδομάδων. Το βάρος του εμβρύου ήταν κατά μέσο όρο 1023 γραμμάρια με το 49% του δείγματος να έχει βάρος έως 500 γραμμάρια.
Τα αίτια θανάτου των εμβρύων ήταν σε ποσοστό 11% μητρικά, στο 20% ομφαλοπλακουντικά, στο 27,5% εμβρυϊκά, στο 9,5% ενδομήτριος ανοξία ενώ ένα πολύ μικρό ποσοστό (0,24%) αφορούσε ιατρογενή αίτια. Για ένα μεγάλο μέρος του δείγματος (31%) δεν υπήρχε πληροφορία για τα αίτια θανάτου του εμβρύου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:

Παρά τη δεδομένη δυσκολία καταγραφής και σωστής αποκρυπτογράφησης των πληροφοριών μιας παθολογοανατομικής έκθεσης, καθίσταται επιτακτική η ανάγκη διενέργειας αυτοψιών σε αποβολές και θνησιγενή έμβρυα για την περαιτέρω διερεύνηση των αιτιών θανάτου και την κατάλληλη κατηγοριοποίηση τους. Επιπλέον σε πολλές περιπτώσεις μιας έκθεσης περιγεννητικής νεκροτομής ,κυρίως από το 2010 και μετά, συνιστάται κλινική γενετική διερεύνηση , στοχευμένος γονιδιακός έλεγχος καθώς επίσης και κλνοεργαστηριακή συσχέτιση προς επιβεβαίωση της διαγνώσεως. Επίσης, συνίσταται έλεγχος θρομβοφιλίας της μητέρας.

Αξίζει ιδιαίτερης μνείας η απόδειξη της συσχέτισης μεταξύ των κατηγοριών Ομάδας Ατιών Θανάτου και των κατηγοριών Ηλικίας της μητέρας, Ηλικίας κύησης, παθολογοανατομικών ευρημάτων πλακούντα, ομφαλίου λώρου καθώς επίσης και των κατηγοριών παθολογικών ευρημάτων πνευμόνων και καρδιάς του εμβρύου.

Συμπερασματικά ,πρέπει να αναφερθεί πως τα εμβρυϊκά αίτια ήταν τα συχνότερα αίτια από τα ομφαλοπλακουντιακά και τα μητρικά αίτια θανάτου που παρατηρήθηκε. Όσο αφορά τα μητρικά αίτια θανάτου στη συγκεκριμένη μελέτη,πρώτη θέση κατέχει η διαπλακουντιακή ενδομήτρια λοίμωξη (χοριοαμνιονίτιδα). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρατηρείται στα εμβρυϊκά αίτια όπου πρώτη θέσει κατέχει η εισρόφηση μηκωνίου εκ του αμνιακού υγρού,ακολουθεί η συγγενής ανωμαλία Κ.Ν.Σ, στη συνέχει η συγγενής ανωμαλία πολλαπλών οργάνων και τέλος ακολουθεί το Σύνδρομο Down, η Τρισωμία 18 (Σύνδρομο Edwards) και το Σύνδρομο Patau (Τρισωμία 13).

Τα παθολογοανατομικά ευρήματα από τον πλακούντα σχετίζονται με μικρότερη ηλικία κύησης (< 22 εβδομάδες).Τα προβλήματα από τον πλακούντα διακόπτουν την κύηση πολύ νωρίς σε αντίθεση με τα προβήματα που σχετίζονται με τον ομφάλιο λώρο.

Η αυξημένη ηλικία της μητέρας (≥ 35 ετών) όπως επίσης και η μικρή ηλικία κύησης (<22 εβδομάδες) και το μικρό βάρος του εμβρύου (< 500 γραμμάρια) σχετίζονται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με αυξημένη συχνότητα στα μητρικά και τα εμβρυϊκά αίτια θανάτου. Τα εμβρυϊκά και τα μητρικά αίτια θανάτου εμφανίζονται ως επί το πλείστον σε κυήσεις μικρότερες από 22 εβδομάδων καθώς επίσης συσχετίζονται με χαμηλό εμβρυϊκό βάρος.

Είναι σαφές από τα δεδομένα της έρευνας, ότι μία ακριβής παθολογοανατομική ανάλυση του πλακούντα και γενικότερα των συστημάτων του εμβρύου είναι ικανή να ανιχνεύσει τα παθολογικά αίτια του εμβρυϊκού θανάτου. Αυτό ενισχύεται και από τη βιβλιογραφία που περιγράφει πως υπάρχει μείωση του ποσοστού των ανεξήγητων εμβρυϊκών θανάτων μετά από ιστολογική εξέταση του πλακούντα.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Fetal demise is classified according to gestational age in early fetal loss known as spontaneous abortion and in late fetal loss known as stillbirth. Nowadays, any infant with birth weight of at least 500g is born as dead, while some countries have a limit of 400g or 350g. The etiology of fetal deaths is unknown in 25-60% of all cases. In cases where there is a clear etiology, fetal deaths are attributed to fetal, maternal, genetic factors and placental factors such as eclampsia, infections, gestational diabetes, genetic abnormalities, residual endometrial development, placental abruption, placental deficiency, etc. (Korteweg FJ, 2009 / Goldengerg, 2009). The understanding and classification of fetal deaths, and especially their causes, has been investigated with the common conclusion that there is a clear difficulty in recording and collecting the various elements (M.A. Sims, 2001). Stillbirth: Prediction, Prevention and Management 2011).

MATERIALS AND METHODS: Material of the study consisted of histological reports of 3,385 cases of fetal deaths sponsored by the 'A Laboratory of Pathological Anatomy of the ECPA. In particular, the following parameters were recorded and studied, based on the ReCoDe classification system (Vergani P. 2008), the age of the mother in years, the age of the embryo in weeks, the weight of the fatal embryos in grams, the placental, embryonic and maternal causes (Breathing, cardiovascular, nervous, digestive, urinary and genital).
The statistical program which was used to process the data and analyze the results was StataSE v13 while the level of statistical significance was 5%.

RESULTS: From the study of 3,385 pathological reports, there are various associations between the groups of causes of death with important parameters such as maternal age, fetal weight and gestational age. The incidents relate to records from the 1970s to about 2%, 19% in the 1980s, 26% in the 1990s, 33% in the 2000s, and the incidents from 2010 to 2016 are 20% of the sample.
The women had at most one more birth at 68.6% of the sample , another two births at 23.1% while 8.3% of the specimens had three births and more. The average age for the 1805 women

for whom this information was available was 31 years, with 71% of them being 35 years of age and less while about 29% of mothers were more than 35 years old. In addition, interesting correlations between placenta and umbilical cord abnormalities with the same parameters (maternal age, fetal weight, gestational age) can be observed. Typically, the mean age of pregnancies was 25.5 weeks, with 62% of the sample having a gestational age greater than 22 weeks. The weight of the fetus was on average 1023 grams with 49% of the sample weighing up to 500 grams. The causes of death of the embryos were 11% maternal, 20% umbilical, 27.5% fetal, 9.5% endometrial anoxia, while a very small percentage (0.24%) related to iatrogenic causes. For much of the sample (31%) there was no information on the cause of the fetal death.

CONCLUSIONS: Despite the difficulty of recording and correctly decrypting the information of a pathological report, it becomes imperative to carry out autopsy on miscarriages and mortal embryos to further investigate the causes of death and their appropriate categorization. Additionally, in many cases of perinatal necrosis, especially from 2010 onwards, clinical genetic investigation and targeted gene control as well as clonar correlation to confirm diagnosis and maternal thrombophilia are recommended. It is worth mentioning the evidence of association between categories of Death Awareness Groups and the categories Motherhood Age, age of bregnancy,placenta and Umbilical Cord pathologoanatomy findings, as well as the categories of pathological findings of the lung and heart of the fetus. In conclusion, it should be noted that fetal causes were the most common causes of umbilical cord and maternal causes of death observed. As for the maternal causes of death in this study, translocutaneous endometrial infection (choriomnionitis) comes first . Particularly interesting are the fetal causes, where the amniotic fluid intake of meconium is placed at the top, followed by congenital CNS abnormality, the congenital abnormality of multiple organs, Down's syndrome, Trisomy 18 (Edwards syndrome) and the Patau Syndrome (Trisomy 13). Pathological findings from the placenta are associated with lower gestational age (<22 weeks). Placental problems disrupt pregnancy very early in contrast to umbilical cord associated problems.Increased maternal age (≥ 35 years) as well as early gestation (<22 weeks) and low fetal weight (<500 grams) are statistically significant with increased incidence of maternal and fetal causes of death. Fetal and maternal causes of death mostly occur in pregnancies of less than 22 weeks and are associated with low fetal weight.

It is clear from the survey data, that an accurate pathological analysis of placenta and generally of the embryo system is capable of detecting pathological cause of fetal death. This is also supported by the bibliography describing how there is a reduction in the rate of unexplained fetal deaths after histological examination of the placenta.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

# 1. ΑΥΤΟΜΑΤΗ ΑΠΟΒΟΛΗ

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) ορίζει ως αυτόματη αποβολή ως την εξώθηση ή εκβολή του εμβρύου που ζυγίζει λιγότερο των 500 γραμμαρίων. Εμβρυολογικά η περίοδος από την σύλληψη μέχρι το τέλος της 9ης εβδομάδας είναι γνωστή ως εμβρυονική περίοδος (Embryo) και το υπόλοιπο της κύησης ως εμβρυϊκή περίοδος. Στην κλινική ιατρική εντούτοις, ο όρος έμβρυο (Fetus) χρησιμοποιείται καθ'όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. (Catherine Y.SpongMD -Stillbirth: Prediction, Prevention and Management 2011)

Το έμβρυο μπορεί να χαρακτηριστεί βιώσιμο μόνο όταν οι παλμοί της εμβρυϊκής καρδιάς μπορούν να γίνουν αντιληπτοί εντός του σάκου κύησης. Αυτό μπορεί να γίνει ορατό διακολπικά εντός 5 εβδομάδων από την τελευταία έμμηνο ρύση (Τ.Ε.Ρ.) και διακοιλιακά μετά από τις 6 εβδομάδες. Επιτακτικός κρίνεται και ο εντοπισμός ανάπτυξης ενδομήτριας κύησης (Doubilet PM, 2013).

Η αυτόματη αποβολή είναι η πιο κοινή επιπλοκή της αρχόμενης εγκυμοσύνης. Η συχνότητα μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας κύησης 8-20% των κλινικά επιβεβαιωμένων κυήσεων κάτω των 20 εβδομάδων θα χαθούν, 80% αυτών τις πρώτες 12 εβδομάδες της κύησης. Ο συνολικός κίνδυνος αυτόματης αποβολής μετά τις 15 εβδομάδες είναι χαμηλός (~0.6%) για χρωμοσωμικά και δομικά φυσιολογικά έμβρυα, αλλά ποικίλει σύμφωνα με την μητρική ηλικία και την εθνικότητα .

Κλασικές μελέτες αποδεικνύουν ότι το συνολικό ποσοστό απώλειας εγκυμοσύνης μετά από επιτυχημένη εμφύτευση ήταν 31% και πως το 70% των απωλειών (22% όλων των κυήσεων) διαπιστώθηκε πριν την κλινική επιβεβαίωση εγκυμοσύνης, καθώς και πως το ποσοστό απωλειών είναι ελαφρώς υψηλότερο στις άτοκες γυναίκες (~34%) (Wang X, 2003).

## 1.1 ΕΠΙΒΑΡΥΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Πολυάριθμοι παράγοντες σχετίζονται με αυξημένα ποσοστά αποβολών, με κυριότερες το ιστορικό αποβολών, την αυξημένη μητρική ηλικία, λοιμώξεις,εξωγενείς παράγοντες κτλ.

### Α) ΜΗΤΡΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

Η αύξηση της μητρικής ηλικίας είναι από τους σημαντικότερους εμβρυϊκούς παράγοντες αυτόματων αποβολών σε υγιείς γυναίκες. Στη μελέτη του ενός εκατομμυρίου γυναικών διαπιστώθηκε ότι το ποσοστό αποβολών σε γυναίκες 20 με 30 ετών ήταν 9-17% , σε γυναίκες 35 ετών ήταν 20%, σε γυναίκες 40 ετών ήταν 40% και άνω των 45 ετών περίπου 80% (Nybo Andersen AM, 2000).

### Β) ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Οι αναπαραγωγικοί παράγοντες, όπως το ατομικό ιστορικό προηγηθείσας αποβολής κυμαίνεται ως εξής: 20% μετά από μια αποβολή, 28% μετά από δύο συνεχείς αποβολές και 43% μετά από τρείς ή περισσότερες συνεχείς αποβολές (Regan L, 1989). Ικανός επιβαρυντικός παράγοντας αποδεικνύεται και η πολυτοκία με πιθανή αιτιολογία τα σύντομα μεσοδιαστήματα μεταξύ των διάφορων εγκυμοσύνων και την αντισταθμιστική αναπαραγωγική συμπεριφορά (Roman EA, 1980). Ανασταλτικά δρα και η επιμήκυνση του μεσοδιαστήματος μεταξύ ωορρηξίας και εμφύτευσης λόγω πιθανής καθυστερημένης σαλπιγγικής μεταφοράς του γονιμοποιημένου ωαρίου στη μήτρα (Wilcox AJ, 1999).

Η διάκριση των επανειλημένων αυτόματων αποβολών σε πρωτοπαθείς (3 ή περισσότερες συνεχόμενες αποβολές με τον ίδιο σύντροφο) και δευτεροπαθείς (3 ή περισσότερες συνεχόμενες αποβολές με τον ίδιο σύντροφο μετά από την γέννηση ενός παιδιού ή ενδομήτριο θάνατο) έχει σημασία σε ορισμένες κυρίως περιπτώσεις όπως σε αποβολές ανοσολογικής αιτιολογίας. Γυναίκες με ιστορικό συνεχών αποβολών δευτέρου τριμήνου έχουν αυξημένη πιθανότητα για πρόωρο τοκετό (AuduBM,ChamaCM,KvariO,Diagnostic features of cervicalincompetence among women in Maiduguri.JObstet Gynaecol 2003)

Γ) ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΛΟΙΠΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Σημαντική είναι και η κατάχρηση φαρμακευτικών και άλλων ουσιών. Το κάπνισμα και η μεγάλη κατανάλωση αλκοόλ και καφεΐνης έχουν επίσης συνδεθεί με επανειλημμένες αποβολές. Το κάπνισμα (Αριθμός τσιγάρων > 10/ημέρα) αυξάνει το ποσοστό των εμβρυϊκών απωλειών με σχετικό κίνδυνο 1.2 έως 3.4 με πιθανό υπεύθυνο μηχανισμό τον αγγειόσπασμο και των αντιμεταβολικών αντιδράσεων του καπνού (Alberman E, 1976). Μελέτες παρακολούθησης φανερώνουν ότι η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ (>3 ποτά την εβδομάδα) αυξάνει τα ποσοστά αυτόματων αποβολών (Windham GC, 1997). Η χρήση κοκαΐνης συνδέεται κυρίως με περιπτώσεις πρόωρων τοκετών, αλλά φαίνεται πως επιδρά αρνητικά στην επίπτωση των αυτόματων αποβολών .(σχετικός κίνδυνος 1,4-2)(Ness RB,1999)

Δ)ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Ελαττωματική διείσδυση της τροφοβλάστης και μικροί θρόμβοι στην αγγείωση του πλακούντα είναι αρκετά συνηθισμένα παθολογοανατομικά ευρήματα σε παρασκευάσματα πλακούντα μετά από αποβολή. Οι διαταραχές της πηκτικότητας σε σχέση με τις αποβολές είναι ένα πολύπλοκο πρόβλημα και θα αναφερθούν δειγματοληπτικά ορισμένες συσχετίσεις. Διάφοροι παράγοντες ινωδόλυσης είναι απαραίτητοι για την διείσδυση της τροφοβλάστης, σε αυτούς ανήκει ο ενεργοποιητής του πλασμιτογόνου τύπου ουροκινάσης (Urokinase-type plasminogen activator ή UPA)που επάγοντας την τοπική παραγωγή πλασμίνης, διευκολύνει τη διείσδυση της τροφοβλάστης ,ενώ παράλληλα συντελεί στη βατότητα των φλεβωδών κόλπων του φθαρτού. Παθολογικές τιμές των αναστολέων της πήξης (αντιθρομβίνη ΙΙΙ,πρωτεϊνη S),αυξημένη αντίσταση στην πρωτεϊνη C κλπ. Μπορεί να επηρεάσουν την ομοιοστασία του πλακούντα. Η θρομβοφιλία έχει συνδεθεί με αυξημένα ποσοστά εμβρυϊκής απώλειας.(Semin Thromb Hemost 2003)

Ε)ΛΟΙΠΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Άλλοι καθοριστικοί επιβαρυντικοί παράγοντες όπως η χαμηλή συγκέντρωση φυλικού οξέος στο πλάσμα (<2.19mg/ml[4.9nmol/L]) φαίνεται να επηρεάζει το ποσοστό των αυτόματων αποβολών ειδικά σε περιπτώσεις καρυοτυπικών ανωμαλιών (George L, 2002). Ερευνητές υποστηρίζουν πως μητρικοί γονιδιακοί πολυμορφισμοί της μεθυλενοτετραϋδοφολικής αναγωγάσης (MTHFR) και της μεθειονικής συνθετάσης (MTRR) μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο μη μειωτικού διαχωρισμού (Rumbold A, 2005). Οι ακραίες διαφοροποιήσεις βάρους της μητέρας (BMI <18.5 ή BMI>25 Kgr/m2) αυξάνουν τον κίνδυνο υπογονιμότητας και αυτόματων αποβολών (Helgstrand S, 2005). Επίσης οι εμπύρετες καταστάσεις (>37.8% oC) κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης ίσως να αυξάνουν τον σχετικό κίνδυνο (Kline J, 1985).

1.2.ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Α) ΕΜΒΡΥΪΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

1) ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες συναντώνται σε ποσοστό 50% του συνόλου των αποβολών. Κυρίως αφορούν ανευπλοειδίες, δομικές ανωμαλίες και μωσαϊκισμούς. Η εμφάνιση των παθολογικών εμβρυϊκών καρυότυπων είναι στο 90% των κυήσεων με κενό εμβρυϊκό σάκο, στο 50% των κυήσεων μεταξύ 8ης και 11ης εβδομάδας κύησης και στο 30% των αποβολών μεταξύ 16ης και 19ης εβδομάδας κύησης (Klein J, 1987). Οι πιο συχνοί τύποι ανωμαλιών με σειρά εμφάνισης είναι: οι αυτοσωμικές τρισωμίες (52%), οι πολυπλοειδίες (22%), οι μονοσωμίες X ( 19%) και λοιπές ( 7%). Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες μπορούν να αποκτηθούν κληρονομικά από τους γονείς αλλά μπορούν να αφορούν μόνο το κύημα. Η πιθανότητα το έμβρυο να φέρει μη ισοζυγισμένη μετατόπιση εξαρτάται από τον τύπο της ανωμαλίας των γονέων. Επομένως ,ιδιαίτερη σημασία έχει το προσεκτικό αναπαραγωγικό ιστορικό και το γενεολογικό δέντρο και των δυο συντρόφων μαζί με έλεγχο καρυότυπου (Chan&Winkle GR.Gynecology and Obstetrics.Current Clinical Strategies Publishing California2002),(Garmel SH.Early pregnancy Risks In Current Obstetric & gynecologic Diagnosis &Treatment.DeCherney AH,Nathan L.Lange Medical Books,9th Edition,New York 2003.)

2) ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ.

Οι συγγενείς ανωμαλίες μπορεί να προέρχονται από χρωμοσωμικές ή γενετικές μεταλλάξεις, από εξωγενείς παράγοντες (πχ. αμνιακές ταινίες), έκθεση σε τερατογόνες ουσίες. Πιθανοί τερατογόνοι μηχανισμοί είναι οι μητρικές διαταραχές (πχ. μη ρυθμιζόμενος σακχαρώδης διαβήτης κύησης), φαρμακευτικές ουσίες (πχ. Ισοτρετινοϊνη ), φυσικό στρες (πχ. πυρετός) και περιβαλλοντικές χημικές ουσίες (πχ. υδράργυρος).

3) ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΕΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ

Επεμβατικές ενδομητρικές διαδικασίες, όπως η λήψη εμβρυϊκών λαχνών και οι αμνιοπαρακεντήσεις, αλλά και οι πιθανοί τραυματισμοί της εγκύου, μπορούν να αυξήσουν το ποσοστό των αποβολών. Αντιθέτως στην αρχόμενη κύηση, η μήτρα προστατεύεται συνήθως από αμβλύνοντα τραύματα στην κοιλιακή χώρα της μητέρας (Nelson DB, 2003).

Β) ΜΗΤΡΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

1) ΔΟΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΜΗΤΡΑΣ

Η απώλεια της κύησης μπορεί να σχετίζεται με το περιβάλλον του ξενιστή. Για παράδειγμα, συγγενείς ή επίκτητες ανωμαλίες της μήτρας (πχ. διάφραγμα μήτρας, υποβλεννογόνιο ινομύωμα, ενδομητρικές συμφύσεις) μπορούν να επηρεάσουν την εμφύτευση και την ανάπτυξη του κυήματος. Μελέτες αποδεικνύουν ότι η αφαίρεση της βλάβης σε διαφραγματοφόρες μήτρες βελτιώνει το ποσοστό αυτόματης σύλληψης σε υπογόνιμες γυναίκες (Mollo A, 2009).

Οι συγγενείς ανωμαλίες περιλαμβάνουν τη διθάλαμη μήτρα,τη μονόκερη μήτρα ,τη δίκερη μήτρα,τη δίδελφυ και την υποπλαστική μήτρα.Η τελευταία ευθύνεται κυρίως για πρώϊμες αποβολές.Στις συγγενείς ανωμαλίες ,η σύλληψη αποτελεί πρόβλημα αλλά για την διατήρηση της κύησης χρειάζεται ίσως χειρουργική αντιμετώπιση.(Bachmann LM.Coomarasamy A,HonestH,KhanKS.Elective Cervical cerclage for Prevention of preterm birth :a systematic review.Acta Obstet Gynecol Scand 2003)

2) ΜΗΤΡΙΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ

Οξεία λοίμωξη της μητέρας από μία πλειάδα μικροοργανισμών (πχ. λιστέρια, τοξόπλασμα, παρβοϊό Β19, ερυθρά, ερπητοϊό, κυτταρομεγαλοϊό) μπορεί να προκαλέσει αποβολή μέσω εμβρυϊκής ή πλακουντιακής λοίμωξης (Jamieson DJ, 2006). Οι μητρικές ενδοκρινοπάθειες (πχ. θυρεοειδική δυσλειτουργία, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών) μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά το ενδομήτριο περιβάλλον, μέσω της πιθανής ανεπάρκειας του ωχρού σωματίου. Η υπερπηκτική κατάσταση λόγω κληρονομούμενης ή επίκτητης θρομβοφιλίας και η δυσαρμονία του ανοσοποιητικού συστήματος (πχ συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο) μπορούν να προκαλέσουν ανοσολογική απόρριψη ή πλακουντιακή βλάβη και είναι πεδία εκτενούς και σημαντικής έρευνας.

Γ) ΑΝΕΞΗΓΗΤΑ ΑΙΤΙΑ

Οι λόγοι των αυτόματων αποβολών, χρωμοσωμικώς και δομικώς υγειών εμβρύων, σε φαινομενικά υγιείς γυναίκες είναι ασαφείς. Γενετικές ανωμαλίες που δεν εντοπίζονται από τον τυπικό καρυοτυπικό έλεγχο συμμετέχουν σε ένα απροσδιόριστο ποσοστό αυτόματων αποβολών. Σε μία σημαντική μελέτη όπου διενεργήθηκαν εμβρυοσκοπήσεις, εμβρυϊκές βιοψίες και καρυοτυπικοί έλεγχοι σε πάνω από 200 ασθενείς με απώλεια κύησης, το 18% των εμβρύων με φυσιολογικό καρυότυπο παρουσίασαν μείζονες μορφολογικές ανωμαλίες ανάπτυξης (Philipp T, 2003).

| |
|---|
| Μορφολογικές ανωμαλίες μήτρας<br>Διαφράγματα, Μονόκερος - δίκερος μήτρα<br>Πολύποδες, Λειομυώματα<br>Συμφύσεις |
| Χρωμοσωμικές ανωμαλίες ζευγαριού ή εμβρύου |
| **Λοιμώξεις**<br>Ιογενείς<br>Βακτηριδιακές |
| **Ενδοκρινικές διαταραχές**<br>Σακχαρώδης διαβήτης<br>Υποθυρεοειδισμός |
| Θρομβοφιλία |

Πίνακας 1: Αίτια αποβολών κυήματος.

## 1.3 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

Α) ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Η ηλικία κύησης θα πρέπει να υπολογίζεται βασιζόμενη στο ιστορικό του εμμηνορρυσιακού κύκλου και να αποτιμάται υπερηχογραφικά, καθώς και να επικεντρώνεται στην παρουσία και τα χαρακτηριστικά της αιμορραγίας και του πυελικού άλγους, αλλά και την αποβολή εμβρυϊκών στοιχείων.

Η κολπική αιμόρροια συνήθως είναι βαριά. Ο καθορισμός της ποσότητας του αίματος είναι πολύ σημαντικός, γιατί είναι δυνατόν να εμφανιστεί αιμορραγία απειλητική για τη ζωή. Η παρουσία αιμορραγικών θρόμβων είναι δυνατόν να εκληφθεί ως εμβρυϊκός ιστός.

Το κοιλιακό άλγος σχετίζεται με παρούσα αποβολή και υφίσταται μετά την ολοκλήρωσή της. Το άλγος συχνά εντοπίζεται στο υπογάστριο. Το άλγος είναι δυνατόν να αντανακλά στην κατώτερη ράχη και το περίνεο. Εάν το άλγος εντοπίζεται μόνο στη μία πλευρά είναι πιθανή η ύπαρξη έκτοπου κύησης ή ωοθηκικής κύστης.

ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ – ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

1) ΦΟΡΗΤΗ ΣΥΣΚΕΥΗ ΥΠΕΡΗΧΩΝ DOPPLER

Η φορητή συσκευή Doppler μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να ανιχνεύσει την θετική εμβρυϊκή καρδιακή λειτουργία στην όψιμη περίοδο του πρώτου τριμήνου. Ωστόσο επειδή η επιτυχία εντόπισης θετικής εμβρυϊκής καρδιακής λειτουργίας με αυτή την μέθοδο υπόκειται στην υποκειμενικότητα του εκάστοτε χειριστή, θεωρείται επιβεβλημένη και η περαιτέρω διερεύνηση με υπερηχογραφικό έλεγχο.

2) ΕΞΕΤΑΣΗ ΠΥΕΛΟΥ

Κρίνεται πάντα απαραίτητη η διενέργεια πλήρους πυελικής εξέτασης. Η άμεση επισκόπηση της μήτρας με χρήση κολποδιαστολέα είναι σημαντική για τον εντόπιση της προέλευσης της αιμορραγίας (πχ. τραχηλική η κολπική προέλευση), αλλά και για την εκτίμηση της σοβαρότητας της αιμόρροιας. Το πιο σημαντικό εύρημα είναι η αναγνώριση πιθανής διαστολής του τραχηλικού στομίου καθώς και η έξοδος εμβρυϊκών στοιχείων από τον τράχηλο. Βάση αυτών των παραγόντων, αποφασίζεται ανάλογα και η εκάστοτε αντιμετώπιση της αυτόματης αποβολής.

Η αμφίχειρη γυναικολογική εξέταση διενεργείται για να καθορίσει το μέγεθος της μήτρας, καθώς και η κοιλιακή εξέταση σε κυήσεις άνω των 12 εβδομάδων. Σε μια φυσιολογικά εξελισσόμενη εγκυμοσύνη το μέγεθος της μήτρας είναι ανάλογο της ηλικίας κύησης. Η μήτρα μπορεί να είναι υπέρμετρα διογκωμένη σε περιπτώσεις πολλαπλής εγκυμοσύνης ή ακόμα και στην παρουσία ινομυωμάτων. Μία μικρή, για την ηλικία κύησης, μήτρα μπορεί να είναι ένδειξη αυτόματης αποβολής. Ακόμα, πυώδεις τραχηλικές εκκρίσεις υποδηλώνουν πιθανή σηπτική αποβολή, που πρέπει να πιθανολογείται και σε περίπτωση εμπύρετης κατάστασης της μητέρας.

### 3) ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΚΑΙ ΜΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΕΞΕΛΙΣΣΟΜΕΝΗ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Το διαγνωστικό κριτήριο για μια αποτυχημένη εγκυμοσύνη βασίζεται στην ανάπτυξη του λεκιθικού ασκού ή του εμβρύου όταν ο σάκος κύησης έχει φτάσει σε μια συγκεκριμένη τιμή. Αυτή η τιμή πρέπει να έχει υψηλή ειδικότητα, επειδή η ψευδώς θετικά διάγνωση αυτόματης αποβολής μπορεί να γίνει αιτία μιας παρέμβασης η οποία θα βλάψει μια φυσιολογική εγκυμοσύνη. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η απουσία λεκιθικού ασκού σε ένα σάκο κύησης άνω των 8mm διαμέτρου ή η απουσία εμβρυϊκών στοιχείων σε ένα σάκο άνω των 16mm, μαρτυρά πιθανώς ανώμαλη εγκυμοσύνη (Tongsong T, 1994). Οι κατευθυντήριες οδηγίες του Αμερικάνικου Κολλεγίου Ακτινολογίας ορίζουν το όριο άνω των 25mm διαμέτρου του σάκου κύησης ως κριτήριο διάγνωσης αποτυχημένης εγκυμοσύνης με συνοδό απουσία λεκιθικού ασκού ή εμβρύου (Lane BF, 2013).

Η θετική καρδιακή εμβρυϊκή λειτουργία επιβεβαιώνει μια ενεργό εγκυμοσύνη. Η απουσία θετικής καρδιακής λειτουργίας σε ένα έμβρυο οποιουδήποτε κεφαλουριαίου μήκους, αυξάνει την υποψία ανώμαλης εγκυμοσύνης. Εν τούτοις μελέτες συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι το ελάχιστο όριο για να επιτευχθεί ειδικότητα έως 100% για την διάγνωση αποτυχημένης εγκυμοσύνης, είναι ένα έμβρυο με αρνητική καρδιακή λειτουργία και κεφαλουριαίο μήκος 5 έως 6mm (Bourne T, 2012). Το εύρημα θετικής καρδιακής εμβρυϊκής λειτουργίας δεν αποκλείει την πιθανότητα μιας ενδεχόμενης απώλειας κύησης. Όταν η καρδιακή λειτουργία εντοπίζεται στις 5 ή 6 εβδομάδες κύησης σε γυναίκες κάτω των 36 ετών, ο κίνδυνος της ενδεχόμενης αποβολής είναι 4.5% (Deaton JL, 1997).

## Γ) ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

### 1) ΑΝΘΡΩΠΙΝΗ ΧΟΡΙΑΚΗ ΓΟΝΑΔΟΤΡΟΠΙΝΗ

Μία μεμονωμένη μέτρηση ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG) στον ορό δεν μπορεί να δώσει σαφή πληροφόρηση για την πιθανότητα αυτόματης αποβολής. Με τιμή αναφοράς της hCG 5000IU/L, μία πτώση της τάξης του 35% μπορεί να είναι ενδεικτική αυτόματης αποβολής ( Barnhart KT, 2009).

2) ΟΜΑΔΑ ΑΙΜΑΤΟΣ - Rhesus

Γυναίκες που παρουσιάζουν κολπική αιμόρροια στην εγκυμοσύνη και είναι Rh(D)- πρέπει να τους χορηγείται αντι-D ανοσοσφαιρίνη.

3) ΠΡΟΓΕΣΤΕΡΟΝΗ

Μία μέτρηση της προγεστερόνης στο αίμα κάτω του 5 ng/ml δε συνάδει με βιώσιμη εγκυμοσύνη, παρόλα αυτά δεν αποτελεί μέθοδο ρουτίνας για την διάγνωση αυτόματης αποβολής.

Πρέπει επίσης να αναφερθούν και η διαφοροδιάγνωση, αλλά και η ταξινόμηση των αυτόματων αποβολών. Η διαφοροδιάγνωση εμπεριέχει την έκτοπη κύηση, την τροφοβλαστική νόσο, αλλά και την φυσιολογική, βιώσιμη εγκυμοσύνη, καθώς η ταξινόμηση γίνεται ανάλογα με την θέση των προϊόντων αποβολής ή με το αν υπάρχει διαστολή του τραχηλικού στομίου, σε επαπειλούμενη αναπόφευκτη, ατελή, τέλεια, παλίνδρομο και σηπτική αποβολή.

Δ) ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΠΟΤΥΧΗΜΕΝΗΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ

Τα ακόλουθα υπερηχογραφικά ευρήματα προβλέπουν επικείμενη απώλεια κύησης. Εάν κάποιο από αυτά τα δυσοίωνα ευρήματα εντοπίζονται, επαναλαμβανόμενοι υπερηχογραφικοί έλεγχοι ανά εβδομάδα είναι απαραίτητοι. Όταν συνυπάρχουν πάνω από ένα ευρήματα, ο κίνδυνος εμβρυϊκής απώλειας αυξάνεται γεωμετρικά (Falco P, 1996).

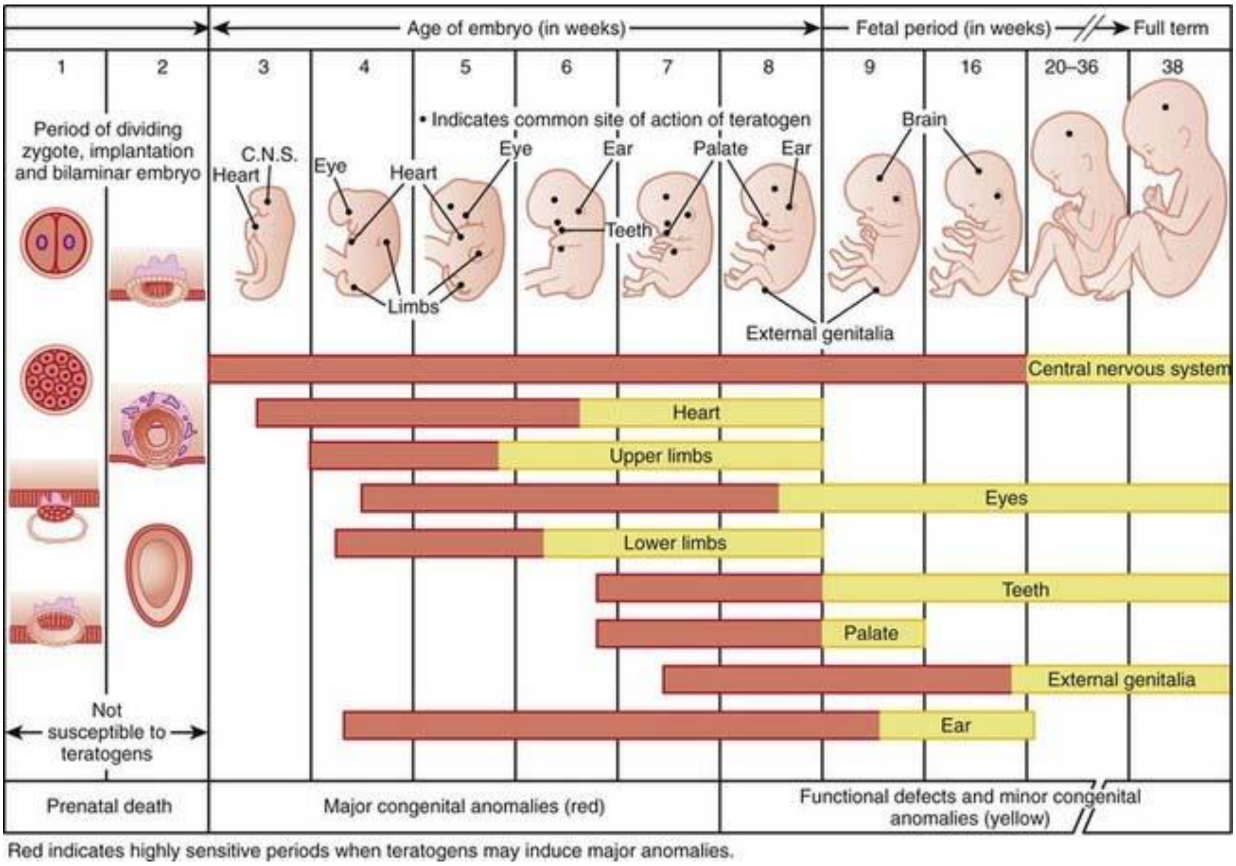
Ο σάκος κύησης που είναι υπερβολικά μικρός ή μεγάλος σε σχέση με το έμβρυο, αυξάνει τον κίνδυνο αυτόματων αποβολών (Acharya G, 2002). Μικρός χαρακτηρίζεται ο σάκος όταν η διαφορά μεταξύ διαμέτρου σάκου κύησης και κεφαλουριαίου μήκους είναι μικρότερη από 5mm.

Πιθανά παθολογικά ευρήματα είναι το ανώμαλο περίγραμμα του σάκου, καθώς και η απουσία του υπερηχογραφικού σημείου του ¨διπλού φθαρτού¨ (Bromley B, 1991).

Ακατάλληλος λεκιθικός ασκός μπορεί να είναι υπερμεγέθης σύμφωνα με την ηλικία κύησης, να παρουσιάζει απασβεστώσεις και να ¨αιωρείται¨ μέσα στον σάκο κύησης (Küçük T, 1999).

Σημαντικός αρνητικός προγνωστικός παράγοντας είναι ακόμα ο εμβρυϊκός καρδιακός ρυθμός κάτω των 100 παλμών ανά λεπτό στις 6 ή 7 εβδομάδες (Doubilet PM, 2005).

## 2. ΘΝΗΣΙΓΕΝΕΣ ΕΜΒΡΥΟ




Περίοδοι εμβρυϊκής ανάπτυξης.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ορίζει ως θνησιγενές έμβρυο τον εμβρυϊκό θάνατο αργά στην εγκυμοσύνη και αφήνει κάθε Χώρα να ορίζει την ηλικία κύησης στην οποία ο εμβρυϊκός θάνατος ορίζεται ως θνησιγενές έμβρυο, για λόγους στατιστικής καταχώρησης (WHO, 2001). Ως αποτέλεσμα, σε κάποιες Χώρες ορίζεται ως θνησιγενές έμβρυο από την ηλικία των 16 εβδομάδων κύησης, ενώ σε άλλες έχουν σαν όψιμο όριο αναφοράς τις 28 εβδομάδες κύησης (Sachs BP, 1995). Εμβρυϊκοί θάνατοι κάτω αυτών των ορίων θεωρούνται αποβολές.

Το Εθνικό στατιστικό κέντρο Υγείας των Ηνωμένων Πολιτειών, προσομοιάζει τον ορισμό του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας και προσθέτει την απουσία αναπνευστικών κινήσεων, θετικών εμβρυϊκών παλμών, παλμικών κινήσεων ομφάλιου λώρου και των εκούσιων μυϊκών κινήσεων (Procedures for coding fetal cause of death, 2003).

Η πλειονότητα των Πολιτειών στην Αμερική χρησιμοποιεί τις 20 εβδομάδες κύησης ως τιμή αναφοράς για την διαφοροποίηση μεταξύ θνησιγενούς εμβρύου και αποβολών (www.stillbirthalliance.org, 2007). Η χρήση αυτού του ορίου αναφοράς αποδεικνύεται πιο αξιόπιστη, δεδομένης και της δυσκολίας καταγραφής των εμβρυϊκών απωλειών στις αρχόμενες κυήσεις.

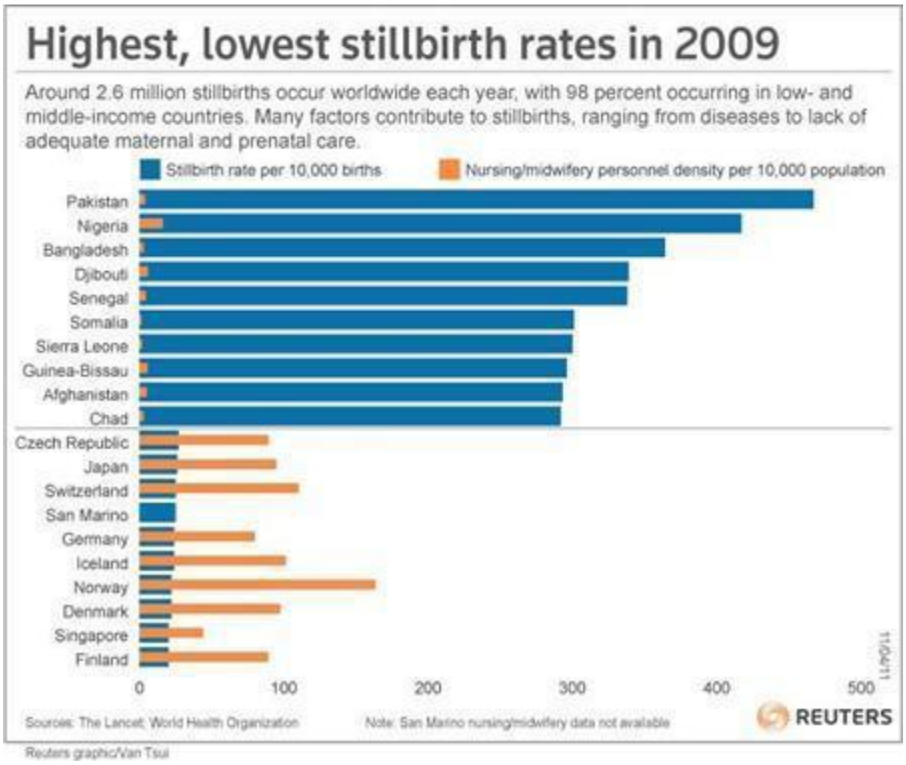
Εάν η ηλικία κύησης δεν είναι γνωστή, το εμβρυϊκό βάρος μπορεί να χρησιμοποιηθεί με τιμές αναφοράς που ποικίλουν από 350γρ έως και 500γρ.

Τα θνησιγενή έμβρυα μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σύμφωνα με την ηλικία κύησης κατά τον τοκετό. Πρώιμος εμβρυϊκός θάνατος ορίζεται εκείνος που συμβαίνει μεταξύ των 20 και 27 εβδομάδων κύησης, ενώ όψιμος αυτός που συμβαίνει μετά τις 28 εβδομάδες. Αν και αυτός ο ορισμός είναι σχετικά αυθαίρετος, η διαστρωμάτωση αυτή επιτρέπει σχετικά αξιόπιστες διεθνείς συγκρίσεις, όψιμων εμβρυϊκών απωλειών, αλλά και τον διαχωρισμό των θνησιγενών εμβρύων σε αυτά που είναι δύσκολο να προληφθούν (πρώιμες απώλειες) και σε αυτά που προλαμβάνονται εύκολα (όψιμες απώλειες).

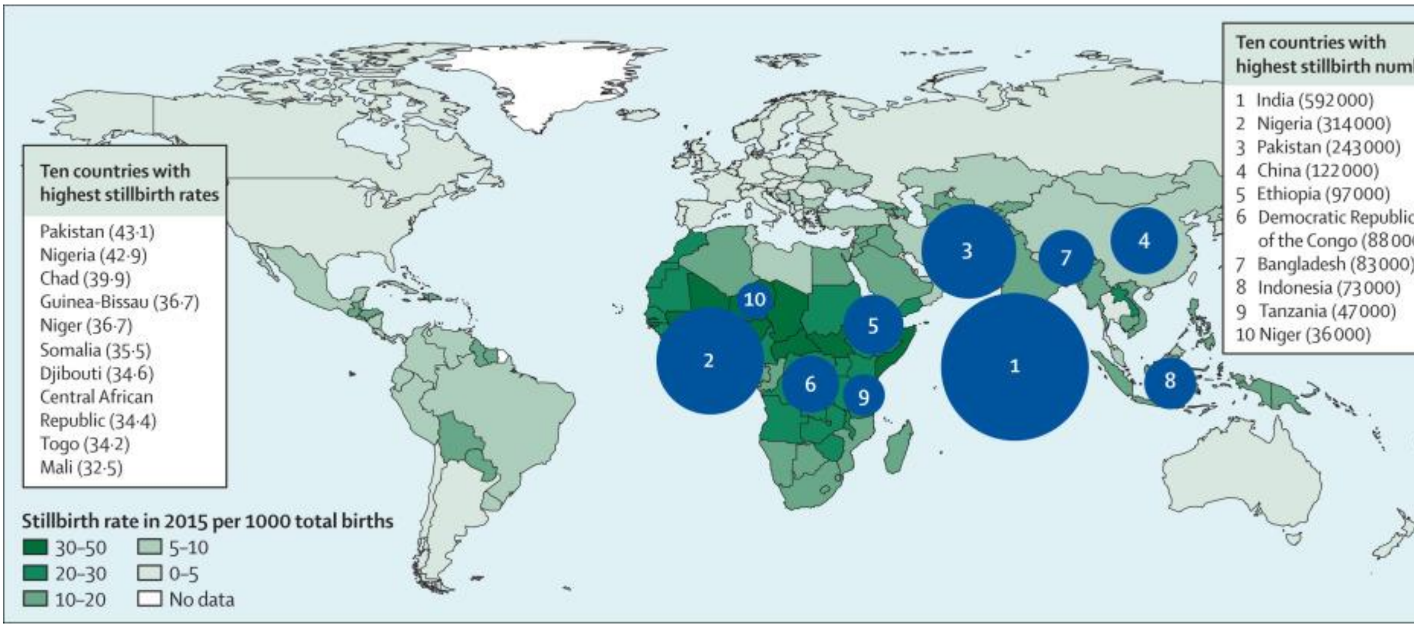
Παρά τους σαφείς ορισμούς, η σύγκριση των ποσοστών θνησιγενών εμβρύων μεταξύ των διαφόρων Χωρών πρέπει να γίνεται με σύνεση. Η συγκέντρωση αξιόπιστων εκτιμήσεων του αριθμού των θνησιγενών εμβρύων σε αναπτυσσόμενες Χώρες είναι δύσκολη καθώς οι περισσότεροι τοκετοί τελούνται σπίτι και σε αυτές τις περιπτώσεις υπάρχει παντελής έλλειψη καταγραφής στοιχείων (Setel PW, 2005). Σε ανεπτυγμένες Χώρες, υπάρχει μία αντιφατική προσέγγιση εάν η τεχνητή διακοπή εγκυμοσύνης λόγω προγεννητικά διαγνωσμένων εμβρυϊκών ανωμαλιών και οι πρόωροι τοκετοί μη βιώσιμων νεογνών από πρόωρη ρήξη μεμβρανών, καταχωρούνται ή όχι ως θνησιγενή έμβρυα.

## 2.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Πάνω από 2.6 εκ. θνησιγενή έμβρυα άνω των 28 εβδομάδων ή 1000γρ. γεννιούνται κάθε χρόνο Παγκοσμίως (Cousens S, 2011). Αυτή η εικόνα είναι πιθανώς προϊόν κακής εκτίμησης, γιατί τα στοιχεία που προέρχονται από αναπτυσσόμενες Χώρες είναι αμφίβολης αξιοπιστίας. Ο αριθμός τους φαίνεται να έχει μειωθεί από το 1995 όταν και υπολογίζονταν περίπου 3 εκ. θνησιγενών εμβρύων παγκοσμίως.




Υψηλότερα και χαμηλότερα ποσοστά θνησιγενών εμβρύων(2009).




Stillbirth rate in 2015

Στις Η.Π.Α. είναι σημαντικό να σημειωθεί, ότι οι έγχρωμες γυναίκες έχουν το διπλάσιο ποσοστό θνησιγενών εμβρύων σε σχέση με τις λευκές (Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group, 2011). Το ποσοστό αυξάνεται σε ομάδες με σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση, αποκόλληση πλακούντα και πρόωρη ρήξη μεμβρανών σε αυτές τις γυναίκες (Vintzileos AM, 2002).

Τα ποσοστά θνησιγενών εμβρύων σε αναπτυσσόμενες Χώρες είναι αισθητά μεγαλύτερα (9 ως 34/1000 γεννήσεις) απ’ότι σε αναπτυγμένες Χώρες (3.1/1000) (McClure EM, 2007). Περίπου το 98% των θνησιγενών εμβρύων συμβαίνουν σε μεσαίας και χαμηλής ανάπτυξης Χώρες, τα μισά περιστατικά συμβαίνουν κατά την διάρκεια του τοκετού, κυρίως λόγω έλλειψης χειριστικών ικανοτήτων τέλεσης των μαιευτικών πράξεων, αλλά και ανεπαρκούς υλικοτεχνικής υποδομής αυτών των Χωρών. Στην Ελλάδα τα ποσοστά περιγεννητικής θνησιμότητας ακολουθούν πλέον εκείνα της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

## 2.2 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η συχνότητα των πιθανών αιτιών θνησιγενών εμβρύων διαφέρει αισθητά ανάμεσα σε αναπτυσσόμενες και ανεπτυγμένες Χώρες (Di Mario S, 2007). Για παράδειγμα, σε αναπτυσσόμενες Χώρες, ο παρατεταμένος τοκετός, η προεκλαμψία και η λοίμωξη είναι αρκετά κοινοί παράγοντες, ενώ σε ανεπτυγμένες Χώρες, συγγενείς ή καρυοτυπικές ανωμαλίες, πλακουντιακά προβλήματα που συνδέονται με υπολειπόμενη εμβρυϊκή ανάπτυξη και μητρικές ασθένειες είναι πιο συχνά αίτια ύπαρξης θνησιγενών εμβρύων (McClure EM, 2006).

Διαφοροποίηση ποσοστών υπάρχει και σε σχέση με την ηλικία κύησης. Σε μια μελέτη ανασκόπησης τα πιο συχνά αίτια θνησιγενών εμβρύων μεταξύ των 24 και 27 εβδομάδων ήταν: λοιμώξεις (19%), αποκόλληση πλακούντα (14%) και εμβρυϊκές ανωμαλίες (14%) (Fretts RC, 1992). Μετά τις 28 εβδομάδες κύησης, το πιο κοινό αίτιο είναι η ανεξήγητη εμβρυϊκή απώλεια και τα πλακουντιακά αίτια που συνδέονται με ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη.

Α) ΑΝΕΞΗΓΗΤΑ ΑΙΤΙΑ

Αναίτια αποβολή θνησιγενούς εμβρύου είναι ο εμβρυϊκός θάνατος που δε μπορεί να αποδοθεί σε αναγνωρίσιμα εμβρυϊκά, πλακουντιακά, μητρικά ή μαιευτικά αίτια. Υπολογίζεται 25 με 60% όλων των εμβρυϊκών θανάτων (Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group, 2011). Αποκλίσεις στο ποσοστό των θνησιγενών εμβρύων που καταχωρούνται ως αναίτιοι, οφείλεται είτε στην ελλιπή αξιολόγηση των εμβρύων, είτε στα συστήματα ταξινόμησης που επιτρέπουν παράγοντες κινδύνου να θεωρηθούν ως αίτια.

Είναι πιο πιθανό να βρεθεί το αίτιο αποβολής σε πρώιμους εμβρυϊκούς θανάτους, παρά σε όψιμους. Μελέτη αποδεικνύει ότι 2/3 ανεξήγητων εμβρυϊκών θανάτων, λαμβάνουν χώρα μετά την 35η εβδομάδα κύησης (Frøen JF, 2001). Η μεγαλύτερη μελέτη ανεξήγητων αποβολών θνησιγενών εμβρύων με γνώμονα ποικίλα χαρακτηριστικά ανεξάρτητα παραγόντων κινδύνου, αναφέρει ότι το χαμηλό μητρικό βάρος, η παράταση κύησης, η εμβρυοπλακουντιακή σχέση, το εμβρυϊκό φύλο, ιστορικό προηγηθείσας εμβρυϊκής αποβολής, κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ, δεν φαίνεται να έχει στατιστικά σημαντική σχέση με τον ανεξήγητο εμβρυϊκό θάνατο (Huang DY , 2000).

Β) ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΕΜΒΡΥΟΥ - ΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Η αποβολή εμβρύου υπολειπόμενης ανάπτυξης είναι το δεύτερο πιο συχνό αίτιο θνησιγενών εμβρύων (Fretts RC, 1992). Η πλακουντιακή δυσλειτουργία είναι ο πιθανός μηχανισμός και της υπολειπόμενης ανάπτυξης, αλλά και της επικείμενης εμβρυϊκής απώλειας. Ο εκτιμώμενος κίνδυνος θνησιγενούς εμβρύου είναι 3 με 7 φορές μεγαλύτερος σε έμβρυα με υπολειπόμενη ανάπτυξη, από ότι σε φυσιολογικά.

Υπολειπόμενη ανάπτυξη, πρόωρος τοκετός και θνησιγενή έμβρυα μπορεί να είναι προϊόν πλακουντιακής ανεπάρκειας (Cnattingius S, 1998). Η συσχέτιση μεταξύ νεογνού, μικρού για την ηλικία κύησης (SGA), σε μία κύηση και η ακόλουθη αποβολή θνησιγενούς εμβρύου, αναφέρεται σε αρκετές μελέτες (Surkan PJ, 2004). Ακόμα η πλακουντιακή δυσλειτουργία μπορεί να σχετίζεται και με μητρικές παθήσεις.

Γ) ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ

Η αποκόλληση του πλακούντα συναντάται σε ποσοστό 1% των κυήσεων, αλλά ευθύνεται για το 10 με 20% των αποβολών θνησιγενών εμβρύων (Fretts RC, 1992). Ο κίνδυνος εμβρυϊκού θανάτου είναι υψηλότερος όταν πάνω από το 50% της επιφάνειας του πλακούντα αποκολλάται ή αποκολλάται κεντρικά.

Δ)ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Οι λοιμώξεις συναντώνται περίπου στο μισό των απωλειών των θνησιγενών εμβρύων σε χαμηλού και μεσαίου επιπέδου Χωρών και στο 10 με 25% των ανεπτυγμένων (Goldenberg RL, 2010). Στις περισσότερες μελέτες είναι γεγονός πως παρουσιάζεται η λοίμωξη ως κύριος παράγοντας πρόωρου τοκετού παρά ως αίτιο θνησιγενούς εμβρύου. Η λοίμωξη μπορεί να οδηγήσει σε εμβρυϊκή απώλεια ως αποτέλεσμα σοβαρής συστηματικής μητρικής νόσου (πχ. Γριπώδης συνδρομή), πλακουντιακή δυσλειτουργία λόγω πλακουντιακής λοίμωξης (πχ. Ελονοσία) ή συστηματική εμβρυϊκή νόσος (πχ. Escherichia Coli). Η εμβρυϊκή λοίμωξη μπορεί να είναι διαπλακουντιακή (Αιματογενής διασπορά των λοιμωδών παραγόντων) ή διατραχηλική (Ανιούσα λοίμωξη από αποικισμό του κατώτερου γεννητικού συστήματος). Οι ιογενείς παθογόνοι οργανισμοί είναι η κύρια πηγή αιματογενούς λοίμωξης του πλακούντα, αν και τα βακτήρια, οι σπειροχαίτες, οι μύκητες και τα πρωτόζωα μπορούν εξίσου να προκαλέσουν τέτοιου είδους διασπορά. Σχεδόν κάθε συστηματική λοίμωξη που συμβαίνει κατά τη διάρκεια μιας εγκυμοσύνης, μπορεί να προσβάλει τον πλακούντα, αλλά ο εμβρυϊκός θάνατος, ως προϊόν μητρικής λοίμωξης, είναι σχετικά σπάνιος. Τα διαγνωστικά κριτήρια που καθορίζουν αν ο εμβρυϊκός θάνατος οφείλεται σε λοίμωξη δεν είναι αποσαφηνισμένα και περιπλέκονται από το γεγονός της σχετικά υψηλής συχνότητας εντόπισης αποικισμών δυνητικά παθογόνων στο περιβάλλον του κόλπου (Gibbs RS, 2002). Για να αποδοθεί ως αιτία εμβρυϊκού θανάτου μία λοίμωξη, πρέπει να υπάρχει ιστολογική επιβεβαίωση από τον πλακούντα και το έμβρυο.

Ο Παρβοϊός και ο Κυτταρομεγαλοϊός είναι σχετικά συχνοί λοιμογόνοι παράγοντες και πρέπει να αξιολογούνται σε περιπτώσεις ανεξήγητου εμβρυϊκού θανάτου (Williams EJ, 2013).

Σε ανεπτυγμένες Χώρες, η πλειονότητα των αποβολών θνησιγενών εμβρύων που σχετίζονται με λοιμώξεις, συμβαίνουν σε πρόωρους τοκετούς με αυτόματη ρήξη μεμβρανών, μεταξύ των 20 και 26 εβδομάδων κύησης (Fretts RC, 1992). Ο συνήθης μηχανισμός είναι η ανιούσα λοίμωξη. Το ποσοστό αυτών των απωλειών είναι σταθερό τα τελευταία 30 χρόνια.

Η ελονοσία είναι κοινός λοιμογόνος παράγοντας των θνησιγενών νεογνών σε ενδημικές περιοχές. Ο παρβοϊός, ο κυτταρομεγαλοϊός, η τοξοπλάσμωση, η λιστέρια και ο ερπητοϊός είναι σαφή αίτια απωλειών θνησιγενών εμβρύων.

Μελέτες έχουν περιγράψει ότι γυναίκες με ανεξήγητη απώλεια εμβρύου έχουν υψηλότερο αριθμό λεμφοκυττάρων (CD45RO) που είναι κύτταρα επίκτητης ανοσίας (Κύτταρα μνήμης), παρά κυττάρων φυσικής μνήμης (CD45RA), σε σχέση με μητέρες ελέγχου που είχαν επιτυχημένη εγκυμοσύνη.
Επιπροσθέτως η απουσία εμβρυϊκής φλεγμονώδους απάντησης σε παρουσία χοριοαμνιονίτιδος σε μία ανεξήγητη αποβολή θνησιγενούς εμβρύου, μπορεί να ανακλά την αδυναμία του εμβρύου να υποστηρίξει μία ανοσολογική απάντηση ικανή να πυροδοτήσει την έναρξη του τοκετού (Lahra MM, 2007).

Ε) ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

Οι περισσότερες ανευπλοειδίες είναι ολέθριες για το κύημα. Οι τρισωμίες 21, 18, 13 και η μονοσωμία Χ, αυξάνουν τον κίνδυνο αποβολών, αλλά ευθύνονται και για θνησιγενή νεογνά. Απώλειες καρυοτυπικά ανώμαλων εμβρύων συμβαίνουν καθ'όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αλλά πιο συχνά στο πρώτο τρίμηνο (Morrison I, 1985).

Μία σημαντική μελέτη καρυοτυπικού ελέγχου 823 θνησιγενών εμβρύων και νεογνικών θανάτων, ανέφερε ότι 6,3% είχαν μία μείζονα χρωμοσωμική ανωμαλία (Hsu LYF, 1998). Η συχνότητα παθολογικών καρυότυπων εμβρεγμένων θνησιγενών εμβρύων, μη εμβρεγμένων και νεογνικών θανάτων ήταν 12, 4 και 6% αντίστοιχα (Frøen JF, 2001). Οι κυριότερες ανωμαλίες αποτελούνταν από τρισωμίες 18, 13, 21, ανευπλοειδία φυλετικού χρωμοσώματος και μη ισόρροπη μετατόπιση. Ο συνδυασμός μιας συγγενούς ανωμαλίας και αποβολής θνησιγενούς εμβρύου, αυξάνει την πιθανότητα παρουσίας της χρωμοσωμικής ανωμαλίας. Μία μελέτη 750 θνησιγενών εμβρύων, περιγράφει πως οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι παρούσες σε ποσοστό 38% των ανώμαλων μορφολογικά θνησιγενών νεογνών, έναντι του 4,6% των φαινομενικά φυσιολογικών (Korteweg FJ, 2008).

ΣΤ) ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

Σε ποσοστό 15 με 20% των θνησιγενών εμβρύων παρουσιάζουν κάποια μείζονα ανωμαλία (Morrison I, 1985). Αυτό το ποσοστό διαφέρει από Χώρα σε Χώρα και κυρίως επηρεάζεται από την διαθεσιμότητα μέσων προγεννητικής διάγνωσης. Δυσμορφίες που συνδυάζονται με εμβρυϊκές απώλειες, αλλά όχι με δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες, περιλαμβάνουν ατέλειες κοιλιακών τοιχωμάτων, ελλείμματα νευρικού σωλήνα, το σύνδρομο Potter, αχονδροπλασίες και το σύνδρομο αμνιακών ταινιών.

Ο εμβρυϊκός θάνατος μπορεί να αποδοθεί σε δυσμορφία, εάν τα επιδημιολογικά στοιχεία επιτρέπουν την σχέση τους, η ανωμαλία είναι σπάνια σε βιώσιμες καταστάσεις ή υπάρχει βιολογικά αληθοφανής σχέση (Reddy UM, 2009).

Ζ) ΕΜΒΡΥΟΜΗΤΡΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ

Η εμβρυομητρική αιμορραγία ικανή να προκαλέσει εμβρυϊκό θάνατο, περιγράφεται στο 5% των αποβολών των θνησιγενών νεογνών (Owen J, 1989). Συνήθως δεν υπάρχει κάποια αναγνωρίσιμη αιτιολογία, ωστόσο κάποιες περιπτώσεις έχουν συνδεθεί με αποκόλληση του πλακούντα, προδρομικό πλακούντα, χοριοαγγείωμα, χοριοκαρκίνωμα, μητρικό τραυματισμό και αμνιοκέντηση (Giacoia GP, 1997).

Η) ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΟΜΦΑΛΙΟΥ ΛΩΡΟΥ

Συμπεριλαμβάνονται η αυχενική περιέλιξη του ομφάλιου λώρου, ο αληθής κόμβος και οι εγγενείς ανωμαλίες του ομφάλιου λώρου, που συχνά αναφέρονται ως αίτια εμβρυϊκού θανάτου στο τρίτο τρίμηνο (Sørnes T, 2000). Αν και η αυχενική περιέλιξη του ομφάλιου λώρου και οι κόμβοι είναι σχετικά συχνοί, η αγγειακή περίσφιξη που μπορεί να είναι ολέθρια για το έμβρυο, συμβαίνει σπάνια. Η παρουσία αυχενικής περιέλιξης και κόμβου μπορεί να παρέχει στον κλινικό ιατρό μία άμεση δυνητική εξήγηση εμβρυϊκής απώλειας. Εν τούτοις για να αποδοθεί στην επιπλοκή του ομφάλιου λώρου το αίτιο του θνησιγενούς εμβρύου, πρέπει να συντελείται μια εκτενής έρευνα για άλλα αίτια και να καθορίζονται ευρήματα που υποστηρίζουν την διάγνωση αυτή.

Θ) ΕΜΒΡΥΪΚΟΣ ΥΔΡΩΠΑΣ

Ο εμβρυϊκός ύδρωπας μπορεί να οφείλεται σε άνοσα ή μη άνοσα αίτια και είναι συνήθως θανατηφόρος.

Ι) ΑΛΛΟΑΝΟΣΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΤΑ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

Σοβαρή εμβρυϊκή αλλοανοσοποίηση θρομβοκυτταροπενίας μπορεί να προκαλέσει ενδοεγγεφαλική αιμορραγία και θάνατο.

Κ) ΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Η μάκρο και μικροσκοπική εξέταση του πλακούντα είναι αναπόσπαστα τμήματα της διερεύνησης των αποβολών των θνησιγενών εμβρύων. Συμπεριλαμβάνονται η αποκόλληση του πλακούντα, ο προδρομικός πλακούντας, η πλακουντιακή λοίμωξη, νεοπλάσματα, δομικές ή αγγειακές δυσμορφίες, αγγειοπάθεια και έμφρακτα.

## 2.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Σε δύο προοπτικές μελέτες, ο κίνδυνος αποβολής θνησιγενούς εμβρύου πάνω από τις 24 εβδομάδες κύησης σε μονήρεις κυήσεις, ζώντος εμβρύου κατά την 11η με 13η εβδομάδα κύησης, ήταν 0.3 και 0.4% (Akolekar R, 2011 & Dugoff L, 2008). Πληθώρα παραγόντων κινδύνου έχουν αξιολογηθεί σε μια προσπάθεια να δημιουργηθούν αξιόπιστα μοντέλα εξειδικευμένα για τις εμβρυϊκές απώλειες, αλλά κανένα μέχρι τώρα δεν είναι κλινικώς εύχρηστο.

## 2.4 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ

Η απώλεια του εμβρύου είναι συνήθως ένα σοβαρό συναισθηματικό στρες για την έγκυο γυναίκα, το οικογενειακό περιβάλλον, αλλά και τους κλινικούς παρόχους υγείας.

Κλινικά σημεία και συμπτώματα, που μπορούν να συσχετισθούν με εμβρυϊκό θάνατο, είναι η παύση, προηγουμένως αναγνωρισμένων, εμβρυϊκών κινήσεων, η ελάττωση αισθήματος μαιευτικών σημείων (πχ. Ναυτία, τάση μαστών) και η κολπική αιμόρροια ή οι συσπάσεις της μήτρας. Η διάγνωση πρέπει να επιβεβαιώνεται με υπερηχογραφική εξέταση, η οποία θα τεκμηριώνει την απουσία θετικής καρδιακής λειτουργίας.

## ΠΡΟ ΤΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

1) ΚΑΡΥΟΤΥΠΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΕΜΒΡΥΟΥ

Εάν δεν έχει γίνει εξαρχής καρυοτυπικός έλεγχος, αλλά επιθυμείται για την αξιολόγηση της αποβολής θνησιγενούς εμβρύου, προτείνεται η προ του τοκετού αξιολόγηση, διότι είναι πιθανότερη η λήψη βιώσιμων κυττάρων για ανάλυση, παρά η αποκόμιση ιστού αργότερα (85 με 100% επιτυχία προ του τοκετού, έναντι 13 με 35% επιτυχία μετά του τοκετού) (Zhang L, 2011). Μία επιλογή είναι να γίνεται αμνιοκέντηση κατά τη διάρκεια του τοκετού μετά από τοποθέτηση επισκληρίδιου καθετήρα. Αυτή η πρακτική αποτρέπει την χρήση επεμβατικών μεθόδων στην αίθουσα υπερήχων, όταν και οι γονείς μαθαίνουν για πρώτη φορά την απώλεια τους και αρχίζουν να πενθούν. Μία μελέτη που περιγράφει 240 εμβρυϊκούς θανάτους, επιτυχής καρυοτυπικός έλεγχος ήταν εφικτός στο 90% των περιπτώσεων αμνιοκέντησης, 100% αυτών που είχαν και λήψη δείγματος εμβρυϊκών λαχνών, αλλά μόνο 13.5% αυτών που είχαν βιοπτικές λήψεις δέρματος (Khare M, 2005). Μισές από αυτές τις βιοψίες δέρματος ήταν ακατάλληλες για χρήση, ενώ το σύνολο των λαχνών και των αμνιοκεντήσεων ήταν κατάλληλο.

2) ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΜΗΤΕΡΑΣ

Ο ιδανικός τρόπος αξιολόγησης σε γυναίκες με αποβολή θνησιγενούς εμβρύου είναι αμφιλεγόμενος. Πολλά έχουν προταθεί, αλλά ο πιο αποδοτικός τρόπος από άποψη κόστους δεν έχει καθοριστεί (Silver RM, 2013). Μία προσέγγιση αποτελούν τα κλινικά, υπερηχογραφικά και ιστοπαθολογικά ευρήματα. Τα σημαντικότερα διαγνωστικά κριτήρια είναι: Η εμβρυομητρική αιμορραγία (Kleihauer-Betke test, κυτταρομετρία ροής), η τοξικολογική εξέταση ούρων, η γενική αίματος, ο ορολογικός έλεγχος για σύφιλη, ο γλυκαιμικός έλεγχος νηστείας και ο έλεγχος αντισωμάτων ορού για αποκλεισμό αλλοανοσοσποίησης ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Σημαντικοί είναι και οι έλεγχοι που αφορούν την θυρεοειδική λειτουργία, τα αντιπηκτικά του λύκου και τους τίτλους αντισωμάτων αντικαρδιολιπίνης, τα λειτουργικά ηπατικά τεστ, τη συγκέντρωση ινωδογόνου και τον έλεγχο θρομβοφιλίας, οι οποίοι εφαρμόζονται σε επιλεγμένες ασθενείς, όταν υφίσταται κλινική υποψία ή για περαιτέρω διερεύνηση των ανεξήγητων εμβρυϊκών απωλειών (κυρίως σε θνησιγενή έμβρυα άνευ εμφανών ή μικροσκοπικών ανωμαλιών).

Ο τακτικός ορολογικός έλεγχος για λοιμώξεις δεν φαίνεται να προσφέρει στη διάγνωση, γιατί κάποιες γυναίκες ενδέχεται να έχουν θετικό ορολογικό έλεγχο από προηγηθείσες λοιμώξεις που δεν έχουν σχέση με την εμβρυϊκή απώλεια (Incerpi MH, 1998). Οι καλλιέργειες εμβρύου και πλακούντα μπορούν ακόμα να έχουν παραπλανητικά αποτελέσματα, λόγω επιμόλυνσης κατά την διάρκεια του τοκετού, αν και η λήψη μεταξύ χόριου και άμνιου μπορεί να είναι πιο αξιόπιστη. Οι τίτλοι αντισωμάτων κυτταρομεγαλοϊού (IgM-IgG), τοξοπλάσμωσης (IgM-IgG), παρβοϊού B19 (IgM-IgG) και καλλιέργειας λιστέριας, μπορεί να χρησιμοποιηθούν επί κλινικών, υπερηχογραφικών και ιστοπαθολογικών ενδείξεων.

## 3. ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Η αιτία εμβρυϊκού θανάτου μπορεί συχνά να καθορίζεται διαμέσου μακροσκοπικού και ιστοπαθολογικού ελέγχου του εμβρύου και του πλακούντα (Korteweg FJ, 2012). Η ανεύρεση των αιτιών απώλειας του κυήματος είναι σημαντική, γιατί θεωρείται βέβαιο ότι οι γονείς θα θελήσουν να μάθουν ¨γιατί συνέβη αυτό;¨ και ¨αν θα συμβεί ξανά¨. Απαντήσεις σε αυτά τα ερωτήματα είναι συχνά αδύνατον να δοθούν χωρίς τις πληροφορίες των παθολογοανατομικών ευρημάτων (Saller DN Jr, 1995). Ευρήματα περιγεννητικής αυτοψίας συχνά αλλάζουν το πόρισμα της κλινικής εκτίμησης ή προσφέρουν πρόσθετα ευρήματα σε ποσοστό 22 έως 76% (Gordijn SJ, 2002). Αυτή η πληροφορία συχνά επηρεάζει και τον τρόπο αντιμετώπισης των επόμενων κυήσεων. Ως παράδειγμα αξίζει να αναφερθεί μία μελέτη η οποία περιείχε 1477 εμβρυϊκούς θανάτους και απέδειξε ότι τα παθολογοανατομικά ευρήματα προσδιόρισαν τα αίτια θανάτου σε ποσοστό 46% και προσέδωσαν καινούριες πληροφορίες σε ποσοστό 51% (Michalski ST, 2002). Επιπροσθέτως η νέα πληροφορία άλλαξε τον εκτιμώμενο κίνδυνο επανεμφάνισης στο 40% των περιστατικών και τις συστάσεις πρόληψης σε ποσοστό 9%, επεμβάσεις προγεννητικού ελέγχου κατά 21%, προγεννητικούς χειρισμούς στο 7% και τη νεογνική αντιμετώπιση σε ποσοστό 3%.

Η γονεϊκή συμβουλευτική είναι σημαντικό να παρέχεται μετά από συγκατάθεση πριν την παθολογοανατομική εξέταση και την πληροφόρηση των ευρημάτων.

Ιδανικά, η αυτοψία πρέπει να τελείτε από έμπειρο και εξειδικευμένο παθολογοανατόμο. Η σωστή τεκμηρίωση και οι προσεκτικές ιστολογικές τομές κρίνονται απαραίτητες. Σημαντική είναι και η λήψη φωτογραφιών δύσμορφων εμβρύων.

Αναμφισβήτητα και η διάρκεια ολοκλήρωσης της εξέτασης είναι σπουδαίας σημασίας, καθώς τυχόν καθυστέρηση θα δυσχεραίνει το έργο των κλινικών ιατρών, αλλά και δε θα υπάρχει η δέουσα ενημέρωση των γονέων και του περιβάλλοντος

## 3.1 ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Η επιτροπή του Αμερικανικού Κολλεγίου Παθολογοανατόμων, μαζί με τους αντιπρόσωπους άλλων ενδιαφερόμενων οργανισμών, έχουν συστήσει ένα πρόγραμμα κατευθυντήριων οδηγιών, για να βοηθήσουν τους επιστήμονες στην αντικειμενική καταγραφή των αυτοψιών (Bove KE, 1997).

Ακολούθως καταγράφονται οι συνήθεις εξετάσεις που εκτελούνται κατά τη διάρκεια μίας παθολογοανατομικής εξέτασης.

Πρωτίστως, ανασκόπηση του ιατρικού φακέλου για να υπάρχει πλήρης εικόνα του κλινικού ιστορικού, με ιδιαίτερη προσοχή στις ιατρικές, μαιευτικές και γενετικές συνθήκες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την αποβολή του θνησιγενούς εμβρύου.

Το βάρος γέννησης καθώς και οι εξωτερικές μετρήσεις (πχ. μήκος κάτω άκρου, διάμετρος κεφαλής και στέρνου, κεφαλουραίο μήκος) είναι εξίσου σημαντικές.

Λεπτομερής εξωτερική επισκόπηση του θνησιγενούς εμβρύου, με αναλυτική περιγραφή και φωτογραφίες των ανωμαλιών, των δυσμορφιών και των σχετικών αρνητικών ευρημάτων. Οι αναλυτικές φωτογραφίες, ολόκληρου του εμβρύου από διαφορετικές όψεις (πρόσθια, οπίσθια, πλευρική), προσφέρουν καλή τεκμηρίωση για μετέπειτα αναφορές. Η φωτογραφία του προσώπου μπορεί να δοθεί και στους γονείς, εάν και εφόσον ζητηθεί από αυτούς.

Θεμελιώδης είναι και η μακρο-μικροσκοπική εξέταση του πλακούντα και του ομφάλιου λώρου. Η λήψη του πλακούντα είναι σημαντική γιατί συχνά τα ευρήματα που προέρχονται από αυτόν καθορίζουν τη διάγνωση των αιτίων της εμβρυϊκής απώλειας. Ο ομφάλιος λώρος είναι ιδανικός ιστός για καρυοτυπικό έλεγχο, γιατί αποφεύγεται η μητρική επιμόλυνση. Τα σημαντικότερα ευρήματα που αφορούν τον πλακούντα είναι, η οξεία χοριοαμνιονίτιδα και η φλεγμονή του ομφάλιου λώρου (συχνό εύρημα πριν τις 24 εβδομάδες κύησης), το οπισθοπλακουντιακό αιμάτωμα, οι εμβρυϊκές αγγειακές θρομβώσεις (κυρίως μετά τις 24 εβδομάδες κύησης), καθώς και τα πλακουντιακά έμφρακτα (Pinar H, 2014).

Η εκτίμηση του μήκους και των αγγείων του ομφάλιου λώρου κρίνεται ουσιώδης. Ο βραχύς ομφάλιος λώρος μπορεί να είναι ένδειξη νευρομυϊκής καταστολής, ενώ ο μακρύς ομφάλιος λώρος, ένδειξη καρδιακής ανεπάρκειας ή εν δυνάμει υπαίτιος κρίσιμου ατυχήματος, καθώς και η μονήρης ομφαλική αρτηρία μπορεί να μαρτυρά ανωμαλίες ουρογεννητικού συστήματος.

Οι καλλιέργειες του πλακούντα μπορεί να αποτελέσουν ένα εύχρηστο εργαλείο σε περίπτωση μη διασφάλισης συγκατάθεσης. Για την αποφυγή επιμόλυνσης κατά τη διάρκεια του τοκετού, μπορεί να παρθεί κυτταρικό υλικό για καλλιέργεια από την έσω χοριονική επιφάνεια του πλακούντα. Οι καλλιέργειες από τον πλακούντα αποστέλλονται για αερόβιο και αναερόβιο έλεγχο. Εξειδικευμένοι έλεγχοι για μυκόπλασμα και ουρεάπλασμα δεν κρίνονται απαραίτητοι.

Ενίοτε εφαρμόζονται και μεταβολικές μελέτες στα θνησιγενή νεογνά. Είναι εφικτή η ανάλυση κηλίδων αίματος, ακόμα και σε αισθητά αυτολυμένα δείγματα. Για αυτό τον λόγο χρησιμοποιείται το χαρτί Guthrie. Πρέπει να σημειώνεται ότι το δείγμα προέρχεται από το έμβρυο και η πηγή είναι το αυτολυτικό υγρό.

Τυπικά ανοίγεται ο θώρακας, λαμβάνεται ένα μικρό τμήμα πνευμονικού παρεγχύματος, χρησιμοποιώντας αποστειρωμένα εργαλεία και τοποθετείται σε αποστειρωμένο δοχείο για περαιτέρω διερεύνηση, εάν κρίνεται απαραίτητο από τις κλινικές πληροφορίες.

Δεν υπάρχει ομοφωνία εάν και πότε ενδείκνυται κυτταρογενετικός, βιοχημικός, μοριακογενετικός έλεγχος και καλλιέργειες ιών (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2001). Μελέτη που αξιολογεί τα πρωτόκολλα της μετά θάνατον εξέτασης των θνησιγενών εμβρύων, κατέληξε πως ο επισκοπικός εκτενής έλεγχος του εμβρύου, η φωτογραφία, η ακτινογραφία και οι καλλιέργειες μικροοργανισμών πρέπει να τελούνται σε κάθε παθολογοανατομική διερεύνηση θνησιγενούς εμβρύου, ενώ ο καρυοτυπικός και μικροσκοπικός έλεγχος πρέπει να περιορίζονται σε έμβρυα με μακροσκοπικές ανωμαλίες (Mueller RF, 1983). Ακολούθως παρατίθεται συγκεντρωτικός πίνακας με τα κριτήρια πιθανής λήψης ιστού για καρυοτυπικό έλεγχο ειδικών εξετάσεων .

Διαφύλαξη ιστού για ενδεχόμενες ειδικές διαγνωστικές εξετάσεις. Συμβουλευτική
από κλινικό γενετιστή μπορεί να είναι χρήσιμη σε όλες αυτές τις περιπτώσεις.

**Σκελετική δυσπλασία/Κρανιοσυνοστέωση**

Κατάψυξη μακρών οστών (στους 4oC)

Λήψη ιστού για μελέτη του DNA (σκελετικός μυς, επιδερμίδα)

Καρυότυπος

**Νεφρικές ανωμαλίες**

Καρυότυπος

Ανάλυση ούρων για πρωτεΐνες και κρυστάλλους

Κατάψυξη δέρματος και νεφρικού ιστού (στους 4oC) για πιθανό μελλοντικό γενετικό έλεγχο

**Εγγενές λάθος μεταβολισμού**

Κατάψυξη χολής (στους 4oC)

Διαφύλαξη ιστού για βιοχημική ανάλυση (δέρμα, εγκέφαλος, σκελετικός μυς, ήπαρ), συμβουλή από ειδικούς εργαστηρίου για την σωστή λήψη και διατήρηση

**Εμβρυϊκός ύδρωπας**

Επίχρισμα αίματος (εάν δεν είναι αυτολυμένο) για μορφολογική αξιολόγηση των κυττάρων (πχ. συγγενής δυσερυθροποιητική αναιμία)

Αιματοκρίτης

Καρυότυπος

Καλλιέργειες ιών εάν ενδείκνυται από κλινικά ευρήματα

Τυποποίηση αίματος

**Αρθρογρύπωση (κάθε τύπος)**

Καρυότυπος

Νευροπαθολογική συμβουλευτική για βιοψία μυός, σπονδυλικής στήλης

Κατάψυξη δέρματος ή σκελετικού μυός (στους 4oC) για μελλοντικό γενετικό έλεγχο

**Δυσμορφικά χαρακτηριστικά**

Καρυότυπος

### 3.2 ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

Η ιδανική πηγή για επιτυχημένη καλλιέργεια και G-banded καρυοτυπικό έλεγχο, κατόπιν αμνιοκέντησης ή λήψη χοριονικών λαχνών είναι τα βιώσιμα κύτταρα πριν τον τοκετό (Khare M, 2005).

Κυτταρογενετικές μελέτες μπορούν να γίνουν στον ορό, στον ιστό και στα σωματικά υγρά (πχ. χολή, ούρα, υαλοειδές σώμα) του θνησιγενούς εμβρύου. Το αίμα δύναται να συλλεχθεί από τον ομφάλιο λώρο, τουλάχιστον 3ml πρέπει να τοποθετηθούν σε ηπαρινισμένο δοκιμαστικό σωλήνα. Δερματικά δείγματα λαμβάνονται καθαρίζοντας την περιοχή με αλκοόλη και στεγνώνοντας με αποστειρωμένη γάζα και συνήθως αφαιρείται 1cm2 ιστού με το υποκείμενο δέρμα. Η προτεινόμενη περιοχή είναι ο αχίλλειος τένοντας ή ο μηρός. Το υλικό φυλάσσεται σε αποστειρωμένο μέσο και σε θερμοκρασία δωματίου. Δείγμα DNA μπορεί να παρθεί από το αίμα στην κάρτα Guthrie.

Σε περιπτώσεις προχωρημένης αυτόλυσης (παλίνδρομη κύηση), ο ομφάλιος λώρος και τα αγγεία του χόριου μπορούν να χρησιμοποιηθούν για καρυοτυπικό έλεγχο. Εάν οι καλλιέργειες αποτύχουν, συνεπώς, και ο καρυοτυπικός έλεγχος, μπορεί να γίνει σε κύβους παραφίνης, άμεσος υβριδισμός δια φθορισμού (FISH) σε εμβρυϊκό και πλακουντιακό ιστό (Wolfe KQ, 1997).

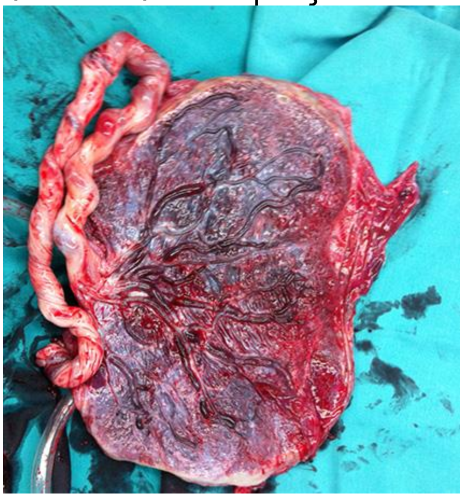
Οι συγκριτικές συστοιχίες γενομικού υβριδισμού (aCGH) δεν χρειάζονται διαχωρισμό κυττάρων και αυτό μπορεί να είναι σημαντικό σε περίπτωση αποτυχίας της καλλιέργειας. Από μελέτες αποδεικνύεται η aCGH είναι πιο αποτελεσματική από τον παραδοσιακό καρυοτυπικό έλεγχο (Reddy UM, 2012). Η χρησιμότητα και η κλινική σημασία στην τακτική διερεύνηση των αποβολών των θνησιγενών εμβρύων αυτής της εξέτασης, χρειάζεται περαιτέρω αξιολόγηση.

Οι μικροβιολογικές εξετάσεις μπορούν να εκπληρωθούν από εμβρυϊκό αίμα, ληφθέν από την καρδιά του εμβρύου ή του ομφάλιου λώρου. Ωστόσο η λήψη εμβρυϊκής καλλιέργειας είναι πιο εύκολο να ληφθεί από τους εμβρυϊκούς πνεύμονες κατά την νεκροτομή. Προτιμάται τμήμα από τον κάτω δεξιό πνευμονικό λοβό (5mm είναι αρκετό), το οποίο τοποθετείται σε αποστειρωμένο δοχείο κατά την μεταφορά του στο εργαστήριο.

Όσον αφορά το ιστολογικό κομμάτι, τομές από το έμβρυο και τον πλακούντα πρέπει να λαμβάνονται πάντα, ακόμα και όταν οι ιστοί είναι πολύ αυτολυμένοι.

## 3.3 ΠΛΑΚΟΥΝΤΑΣ

Φώτο .1: Φυσιολογικός πλακούντας



Ο πλακούντας έχει χαρακτηριστεί ως το ¨ημερολόγιο της εγκυμοσύνης¨, που επιτρέπει στον κλινικό ιατρό να μελετήσει το ενδομήτριο περιβάλλον του εμβρύου και σε κάποιες εμβρυϊκές αποκρίσεις σε παθήσεις. Η εξέτασή του είναι θεμελιώδες συστατικό της παθολογοανατομικής εξέτασης σε περιπτώσεις εμβρυϊκού ή νεογνικού θανάτου και παρέχει γνώση της παθογένεσης και συχνά δίνει χρήσιμες πληροφορίες για τη διάγνωση και τη θεραπεία ασθενικών νεογνών.

Οπότε κρίνεται ουσιαστική μία σύνοψη της κλινικής σημασίας των επιλεγμένων ιστοπαθολογικών ευρημάτων που αναφέρονται από τους παθολογοανατόμους

## ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

ΟΜΦΑΛΙΟΣ ΛΩΡΟΣ

Ο ομφάλιος λώρος είναι η ¨γραμμή της ζωής¨ του εμβρύου, οπότε οποιαδήποτε αλλοίωση που μπορεί να θίξει την αιματική ροή (πχ. υπερελίκωση, κόμβοι, αιμορραγία, όγκοι, θρόμβοι) μπορεί να είναι κλινικά σημαντική. Ο ομφάλιος λώρος αντανακλά και το ενδομήτριο περιβάλλον (πχ. μηκώνιο, λοίμωξη, στρες) και την εμβρυϊκή απάντηση σε αυτό το περιβάλλον (πχ. αγγειίτιδα). Ο φυσιολογικός ομφάλιος λώρος ελίσσεται κατά 360 μοίρες σε κάθε 5 εκ. μήκους, δημιουργώντας ένα ιδιότυπο σπιράλ. Ο επίπεδος ομφάλιος λώρος έχει συνδεθεί με μειωμένη εμβρυϊκή δραστηριότητα (Ernst LM, 2013). Παραχείλια και υμενική πρόσφυση του ομφάλιου λώρου, συνδυάζονται με αυξημένο κίνδυνο αρνητικής περιγεννητικής έκβασης (πχ. ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη, εμβρυϊκός θάνατος) και πρέπει να αναφέρονται στην ιστολογική έκθεση. Όσον αφορά την λοίμωξη του ομφάλιου λώρου, όταν εμφανίζεται μόνο στην εξωτερική του επιφάνεια (Wharton’s jelly), έχει μητρική προέλευση.

Πιθανοί λοιμογόνοι οργανισμοί του ομφάλιου λώρου είναι η καντίντα (Candida) και το τοξόπλασμα και πιο σπάνια κάποιες βακτηριδιακές λοιμώξεις.
Οι θρομβώσεις ομφαλικών φλεβικών και αρτηριακών αγγείων είναι σπάνιες, αλλά μπορούν να περιορίσουν την εμβρυϊκή κυκλοφορία (Klaritsch P, 2008). Φλεβικές θρομβώσεις απαντώνται σε ποσοστό 70%, φλεβικές και αρτηριακές σε ποσοστό 20% και αρτηριακές σε ποσοστό 10% (Heifetz SA, 1988). Πιθανά αίτια θρόμβωσης ομφαλικών αγγείων περιλαμβάνουν, μηχανική απόφραξη (πχ. Υπερελίκωση, κόμβους, πρόπτωση, αμνιακές ταινίες) και συνυπάρχει συχνά με υμενώδη πρόσφυση της ομφαλίδος και κιρσούς. Συχνά αίτια θρόμβωσης είναι η θρομβοφιλία, η αγγειακή νέκρωση, η σοβαρή λοίμωξη και ο ιατρογενής τραυματισμός κ.α. (Ariel I, 2004).

ΜΕΜΒΡΑΝΕΣ

Τα μάκρο και μικροσκοπικά ευρήματα των μεμβρανών είναι κρίσιμης σημασίας για την παθολογοανατομική έκθεση. Μπορούν να επιδείξουν παθολογικά συστατικά του αμνιακού υγρού (πχ. Μηκώνιο, βακτήρια, φλεγμονώδη κύτταρα, αίμα), ολιγουδράμνιο ή εμβρυϊκές δυσμορφίες (πχ. Γαστρόσχιση, εκτοπία καρδιάς, εκστροφή). Η εύρεση ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων είναι πολύ συχνή στον πλακούντα στην οξεία φάση φλεγμονής, περίπου σε ποσοστό 25% του συνόλου των εξεταζόμενων πλακούντων. Λοίμωξη του αμνιακού υγρού από την κολπική/τραχηλική χλωρίδα, μπορεί να είναι προϊόν μητρικής φλεγμονώδους απάντησης (Newton ER, 1993). Στη χρόνια ανοσολογική απάντηση φλεγμονής εντοπίζονται μονοπύρηνα κύτταρα (πχ. Λεμφοκύτταρα, ιστιοκύτταρα και κύτταρα πλάσματος) (Gersell DJ, 1993).
Όλα τα έμβρυα μετά τις 20 εβδομάδες κύησης δύνανται να αποβάλλουν μηκώνιο. Στα πρόωρα έμβρυα, η αποβολή μηκωνίου θεωρείται στρεσογόνος απάντηση, αργότερα στην εξέλιξη του εμβρύου και κυρίως σε τελειόμηνα, μπορεί να είναι φυσιολογικό εύρημα. Η χρώση του μηκωνίου αρχικώς παράγεται από την χολοχρωστική και διαχωρίζεται σε ήπια, ελαφρά καφεοειδή και σε έντονη, κηρώδη, αδιαφανή ουσία . Το μηκώνιο θεωρείται τοξικό, αφότου μπορεί να προκαλέσει επιθηλιακή νέκρωση του άμνιου και μια σημαντική εμβρυϊκή φλεγμονή από διήθηση των αγγείων του ομφάλιου λώρου και των μεμβρανών επί απουσίας οξείας χοριαμνιονίτιδας (Mazor M, 1995).

Τα έμφρακτα του πλακούντα είναι ίσως το πιο οικείο και εμφανές εύρημα για τον παθολογοανατόμο. Αντιπροσωπεύουν το νεκρωμένο παρέγχυμα του πλακούντα, λόγω της ανεπαρκούς περιλάχνιας (μητριαίας) αιμάτωσης. Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά των ισχαιμικών εμφράκτων εξαρτώνται από την ηλικία της κύησης. Μακροσκοπικά η χροιά τους κυμαίνεται από βαθυέρυθρη στα πολύ πρόσφατα, έως λευκόφαιη και λευκωπή στα παλαιότερα (10-14 ημερών) έμφρακτα. Το σχήμα τους ποικίλλει, ή είναι κατά προσέγγιση τριγωνικό, και η βάση του τριγώνου έρχεται σε επαφή με το βασικό πέταλο. Έχουν λοβώδη διαμόρφωση, με σαφή όρια από το γύρω φυσιολογικό παρέγχυμα του πλακούντα. Το μέγεθός τους, ο αριθμός και η εντόπισή τους ποικίλουν (Salafia CM, 1995).

Ισχαιμικά έμφρακτα μπορούν να παρατηρηθούν σε υγιή τελειόμηνο πλακούντα, συνήθως σε έκταση μικρότερη από το 5% του παρεγχύματός του, ειδικότερα στην περιφέρειά του, χωρίς κλινική συσχέτιση. Όταν παρατηρούνται έμφρακτα, κατά συρροή, στις κεντρικές περιοχές του πλακούντα, τότε σχεδόν πάντα συνυπάρχει ιστορικό υπέρτασης, προεκλαμψίας, παρουσίας αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, γεγονός το οποίο ενισχύεται από τα έμφρακτα που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια του 1ου και του 2ου τριμήνου. Όταν παρατηρούνται ισχαιμικού τύπου αλλοιώσεις του πλακούντα σε δύο κατά σειρά ανεπιτυχείς εγκυμοσύνες, ή έστω και σε μία μόνο εγκυμοσύνη, η οποία έχει καταλήξει σε ενδομήτριο θάνατο ή προωρότητα, θα πρέπει να γίνεται έλεγχος για την παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων στη μητέρα (Naeye RL, 1977).

Μικροσκοπικά το πρόσφατο έμφρακτο χαρακτηρίζεται από τη συσσώρευση των λαχνών και την ελάττωση έως στένωση και απόφραξη του μεσολάχνιου χώρου, με εναπόθεση ινικής. Στη συνέχεια, παρατηρείται νέκρωση της συγκυτιοτροφοβλάστης, σύμπτωση τοιχωμάτων των τριχοειδών του στρώματος των λαχνών, και περιλάχνια διήθηση με ουδετερόφιλα, και πολυμορφοπύρηνα λευκοκύτταρα. Κατόπιν, η συγκυτιοτροφοβλάστη αντικαθίσταται από ινική και οι λάχνες αρχίζουν να εκφυλίζονται. Τελικά, ένα παλαιό έμφρακτο χαρακτηρίζεται από την παρουσία λαχνών – φαντασμάτων, οι οποίες περιβάλλονται από ηωσινόφιλο υαλοειδοποιημένο υλικό (Tettey Y, 1997).

## ΕΜΒΡΥΙΚΗ ΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ

Η εμβρυϊκή θρομβωτική αγγειοπάθεια αποτελεί έναν γενικό όρο, στον οποίο μπορούμε να συμπεριλάβουμε τις παρακάτω ιστοπαθολογικές οντότητες: α) Ανάγγειες λάχνες, β) σχηματισμός θρόμβων που προκαλούν μερική ή πλήρη απόφραξη του αυλού των εμβρυϊκών αγγείων του χοριονικού πετάλου, γ) ενδοτοιχωματικές εναποθέσεις ινικής των εμβρυϊκών αγγείων με ή χωρίς την παρουσία απασβεστώσεων και δ) αιμορραγική ενδαγγειίτιδα.

Η εκτεταμένη παρουσία ανάγγειων λαχνών στο παρέγχυμα του πλακούντα θέτει την υποψία θρομβοεμβολικών νόσων του νεογνού και κληρονομούμενων διαταραχών της πήξης του αίματος.

Παθολογικές καταστάσεις στις οποίες παρατηρείται αυξημένη συχνότητα χοριοαγγείωσης είναι οι εξής: α) Προεκλαμψία, β) σακχαρώδης διαβήτης της μητέρας, γ) αναιμία της μητέρας, δ) εγκυμοσύνη σε μεγάλο υψόμετρο, ε) λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος της μητέρας, ζ) ανατομικές ανωμαλίες του ομφάλιου λώρου, στ) παρουσία μονής ομφαλικής αρτηρίας, η) πρόδρομος πλακούντας, θ) οζώδες άμνιο, ι) λαχνίτιδα λοιμώδους αιτιολογίας, κ) μείζονες συγγενείς ανωμαλίες του εμβρύου και λ) χαμηλό Apgar score του νεογνού (Batcup G, 1983).

Σε λίγες μόνο περιπτώσεις λαχνίτιδας οφειλόμενης σε ιούς, βακτήρια ή πρωτόζωα αναγνωρίζονται χαρακτηριστικά ιστολογικά ευρήματα ενδεικτικά του λοιμώδους παράγοντα. Ιογενείς λοιμώξεις, AIDS, λοίμωξη από Coxsackie ιό ή ηπατίτιδα, δεν προκαλούν ιδιαίτερες αλλοιώσεις στον πλακούντα. Αντίθετα, η οξεία μεσολαχνίτιδα ή περιλαχνίτιδα είναι ενδεικτική λοιμώδους αιτιολογίας (Kaplan C, 1982).

Η λαχνίτιδα αγνώστου αιτιολογίας είναι ιστολογικά παρόμοια με τη λοιμώδη χρόνια λεμφοκυτταρική λαχνίτιδα, χωρίς τις ορολογικές ή μορφολογικές ενδείξεις λοιμώδους αιτίου. Ανευρίσκεται στο 7-13% των πλακούντων. Τα φλεγμονώδη κύτταρα έχουν αναγνωριστεί ως βοηθητικά Τ - λεμφοκύτταρα και ενεργοποιημένα μακροφάγα μητρικής προέλευσης, πιθανόν λόγω της ανοσολογικής μητρικής αντίδρασης. Η κλινική σημασία της λαχνίτιδας αγνώστου αιτιολογίας έγκειται στο γεγονός πως συνδυάζεται με την υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη και την ισχαιμία του πλακούντα, αφού συνήθως οδηγεί στην καταστροφή του στρώματος των λαχνών και στην ελάττωση της ανταλλάξιμης περιοχής του πλακούντα. Η λαχνίτιδα αγνώστου αιτιολογίας έχει την τάση να υποτροπιάζει και στις επόμενες κυήσεις. Σε μικροσκοπικό επίπεδο πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκεται από τη λοίμωξη με κυτταρομεγαλοϊό (Rolschau J, 1978).

## 4. ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ ΘΝΗΣΙΓΕΝΩΝ ΕΜΒΡΥΩΝ

Η εμπεριστατωμένη μελέτη των αιτιών των θνησιγενών εμβρύων δυσχεραίνεται από την έλλειψη σταθερού πρωτόκολλου για την αξιολόγηση και ταξινόμηση των θνησιγενών εμβρύων. Στις περισσότερες περιπτώσεις τα πιστοποιητικά θανάτου συμπληρώνονται πριν την ολοκλήρωση των μεταθανάτιων αξιολογήσεων.

Ένα σύστημα ταξινόμησης των θνησιγενών εμβρύων θα μπορούσε να εξυπηρετήσει πολλούς σκοπούς. Για παράδειγμα, οι γονείς προφανώς θέλουν να γνωρίζουν ποιοι είναι οι λόγοι της απώλειας του παιδιού τους και κατά πόσον διατρέχουν παρόμοιους κινδύνους σε μελλοντικές εγκυμοσύνες. Ερευνητές προσπαθούν να κατανοήσουν τους παθογενετικούς μηχανισμούς των θνησιγενών εμβρύων, ώστε να αναπτύξουν προληπτικές στρατηγικές αντιμετώπισης. Αυτή η πληροφόρηση θα μπορούσε να είναι χρήσιμη για να συντεθεί μια περιγεννητική βάση δεδομένων και σαν εργαλείο ποιοτικής βελτίωσης. Υπάρχουν πάνω από 35 δημοσιευμένα συστήματα ταξινόμησης περιγεννητικών θανάτων (Korteweg FJ, 2006). Η αποτίμηση των αναίτιων αποβολών θνησιγενών εμβρύων εξαρτάται εν μέρει από το σύστημα ταξινόμησης που επιλέγεται. Σε μία μελέτη 154 θνησιγενών εμβρύων, το ποσοστό αναίτιων θανάτων, ανά σύστημα ταξινόμησης, ήταν RoDeCo 14.3% , Wigglesworth 47.4%, de Galan-Roosen 18.2% και Tulip 16.2% (Vergani P, 2008). Μέση ηλικίας κύησης σε θνησιγενή με γνωστά και μη αίτια, ήταν παρόμοια σε όλα τα τέσσερα πρωτόκολλα. Η αποτίμηση των θανάτων με αίτιο/αναίτιο στην ταξινόμηση της Στοκχόλμης ήταν 18% (Varli IH, 2008). Αυτό το σύστημα αποτελείται από 17 ομάδες βασικών συνθηκών σχετιζόμενες με τις αποβολές θνησιγενών εμβρύων (πρωτογενής διάγνωση) και σχετιζόμενους παράγοντες που μπορεί να είχαν συμβάλλει στον θάνατο (σχετιζόμενη διάγνωση).

Αρχικά συστήματα ταξινόμησης περιλαμβάνουν μόνο μικρούς αριθμούς υποτύπων που διαχωρίζονται σε στρώματα, φυσιολογικά σχηματισμένων εμβρύων, συγγενείς ανωμαλίες , ανωριμότητα, ασφυξία κ.α. (Wigglesworth JS, 1980).

Ακόλουθα συστήματα προσπάθησαν να συμπεριλάβουν περισσότερες πληροφορίες, παρεκκλίσεις εμβρυϊκής ανάπτυξης, πλακουντιακή παθολογία και μητρικές παθολογικές καταστάσεις (Chan A, 2004). Υπάρχει μία αξιοσημείωτη διαμάχη εάν τα ιεραρχικά συστήματα πρέπει να χρησιμοποιούνται και εάν οι καταστάσεις όπως υπολειπόμενη ανάπτυξη και υπέρταση είναι αιτίες θανάτου ή απλά παράγοντες κινδύνου για αποβολή θνησιγενών

εμβρύων. Ωστόσο, μία συστηματική προσέγγιση αυτής της ταξινόμησης, πρέπει να αποτελεί ένα σημαντικό βήμα για τον σχεδιασμό των προληπτικών στρατηγικών (Silver RM, 2007)
Γίνονται προσπάθειες για να υιοθετηθεί ένα Διεθνές σύστημα ταξινόμησης που θα υποδηλώνει τις μητρικές συνθήκες και την εξέλιξη της ανάπτυξης του εμβρύου, να διαχωρίζει τις διακοπές κύησης λόγω γενετικών ανωμαλιών και τα θνησιγενή έμβρυα από τους νεογνικούς θανάτους και να κατηγοριοποιεί τους εμβρυϊκούς θανάτους πολύδυμων κυήσεων με έναν χρήσιμο τρόπο σε σχέση με τα κοινά περιγεννητικά δεδομένα (πχ. Βάρος γέννησης, ηλικία κύησης, οικογενειακή κατάσταση της μητέρας) (Reddy UM, 2009). Επί του παρόντος, οι πιο χρήσιμες πληροφορίες για τα ακριβή αίτια θανάτου των θνησιγενών εμβρύων που προέρχονται από νοσοκομεία, κατηγοριοποιούνται προοδευτικά

Παρ'όλα αυτά σε ανεπτυγμένες Χώρες η ισχύς κάθε συστήματος ταξινόμησης βασίζεται σε μία εκτενή αξιολόγηση και λεπτομερή περιγραφή των συνθηκών της μητέρας, του εμβρύου, του ομφάλιου λώρου, του πλακούντα και των γεγονότων που οδήγησαν στην εμβρυϊκή απώλεια.

| |
|---|
| **Περιγεννητική λοίμωξη** |
| **<u>Βακτηριακή</u>**<br>• Ομάδα Β στρεπτόκοκκου<br>• E coli<br>• Listeria monocytogenes<br>• Σπιροχαίτες<br>• Άλλα βακτήρια |
| **<u>Ιοί</u>** |
| • Κυτταρομεγαλοϊός<br>• Παρβοϊός<br>• Απλός ερπητοϊός<br>• Ερυθρά<br>• Άλλοι ιοί |
| Πρωτόζωα, πχ. τοξοπλάσμωση<br>Μύκητες<br>Άλλος ειδικός μικροοργανισμός |
| **<u>Υπέρταση ή προεκλαμψία</u>** |
| **<u>Αιμορραγία πριν τον τοκετό</u>**<br>• Αποκόλληση πλακούντα<br>• Προδρομικός πλακούντας |

- Προδρομικά αγγεία
- Άλλο

**Μητρικές συνθήκες**

- Τεχνητή διακοπή κύησης
- Διαβήτης/Διαβήτης κύησης
- Μητρικός τραυματισμός
- Συμπτωματικός
- Μη συμπτωματικός
- Μητρική σήψη
- Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
- Χολόσταση κύησης
- Άλλο

**Περιγεννητικές συνθήκες**

- Σύνδρομο μετάγγισης από δίδυμο σε δίδυμο
- Εμβρυομητρική αιμορραγία
- Προ του τοκετού επιπλοκές ομφάλιου λώρου
- Ανωμαλίες μήτρας
- Τραύμα τοκετού
- Αλλοανοσοποίηση
- Μη άνοσος εμβρυϊκός ύδρωπας
- Άλλο

**Υποξία – Περί τον τοκετό θάνατος**

- Επιπλοκές κατά τον τοκετό
- Ρήξη μήτρας
- Πρόπτωση ομφάλιου λώρου
- Δυστοκία ώμου
- Άλλο
- Αποδείξεις μη εμβρυϊκής ανάκαμψης σε ένα φυσιολογικά αναπτυγμένο νεογνό

**Υπολειπόμενη εμβρυϊκή ανάπτυξη**

Αδιευκρίνιστη – Δεν αποστέλλεται πλακούντας

**Αυτόματος πρόωρος τοκετός**

Άρρηκτο θυλάκιο
Ερρηγμένο θυλάκιο

**Ανεξήγητος, προ του τοκετού, θάνατος**

- Με στοιχεία επηρεασμένης αγγειακής λειτουργίας από υπερηχογραφικό έλεγχο και/ή πλακουντιακή ιστοπαθολογία (πχ. σημαντικό έμφραγμα, οξεία αθηρωμάτωση, μητρική και/ή εμβρυϊκή αγγειακή θρόμβωση ή έμφρακτα μητρικής επιφάνειας)
- Με χρόνια λαχνίτιδα
- Μη πλακουντιακή παθολογία
- Άλλες ειδικές πλακουντιακές παθολογίες

Αιτιολογία εμβρυϊκών θανάτων.

### 4.1 ΣΥΣΤΗΜΑ ReCoDe

Το σύστημα ταξινόμησης ReCoDe (Classification of stillbirth by Relevant Condition at Death) επιδιώκει να προσδιορίσει τις καταστάσεις οι οποίες υπήρχαν την στιγμή του ενδομήτριου θανάτου.

Βασίζεται στις ακόλουθες αρχές: 1) Οι ενδομήτριοι θάνατοι διαχωρίζονται από τους νεογνικούς θανάτους και εγγυώνται την ταξινόμησή τους. 2) Εντεύθεν δεν υπάρχει ανάγκη για υποκατηγοριοποίηση σύμφωνα με την προωρότητα αφού δεν είναι σημαντικό αίτιο ή ικανή συνθήκη εμβρυϊκής απώλειας. 3) Δεν υπάρχει υποκατηγοριοποίηση σε σχέση με το βάρος, αλλά μόνο σε σχέση με την εμβρυϊκή αναπτυξιακή κατάσταση. 4) Η ταξινόμηση δίνει έμφαση στο αίτιο και όχι απαραίτητα στον μηχανισμό. 5) Η ιεράρχηση ξεκινά από τις καταστάσεις που επηρεάζουν το έμβρυο και διευρύνεται σε απλές ανατομικές κατηγορίες οι οποίες υποδιαιρούνται σε παθοφυσιολογικές καταστάσεις και 6) ο πρωτογενής παθολογικός παράγοντας πρέπει να βρίσκεται πάντα στην κορυφή της λίστας, που εφαρμόζεται σε κάθε περίπτωση.

**ReCoDe**
**Classification of stillbirth by**
**Relevant Condition at Death**

**A. Fetus** 1. Lethal congenital anomaly
2. Infection
2.1 Chronic – e.g. TORCH
2.2 Acute
3. Non-immune hydrops
4. Iso-immunisation
5. Fetomaternal haemorrhage
6. Twin-twin transfusion
7. Fetal growth restriction 1
8. Other

**B. Umbilical Cord**
1. Prolapse
2. Constricting loop or knot 2
3. Velamentous insertion
4. Other

**C. Placenta** 1. Abruptio
2. Praevia
3. Vasa Praevia
4. Placental insufficiency /infarction 3

5. Other

**D. Amniotic fluid** 1. Chorioamnionitis
2. Oligohydramn ios 2
3. Polyhydramnios 2
4. Other

**E. Uterus** 1. Rupture
2. Other

**F. Mother** 1. Diabetes
2. Thyroid diseases
3. Essential Hypertension
4. Hypertensive diseases in pregnancy
5. Lupus/Antiphospholipid Syndrome
6. Cholestasis
7. Drug abuse
8. Other

**G. Intrapartum** 1. Asphyxia
2. Birth Trauma

**H. Trauma** 1. External
2. Iatrogenic

**I. Unclassified** 1. No relevant condition identified
2. No information available

## 5. ΟΡΙΣΜΟΙ

### 5.1 ΟΝΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Οι ορισμοί αυτοί έχουν υιοθετηθεί από την Παγκόσμια Συνέλευση Υγείας (αποφάσεις WHA20.19 και WHA43.24) σύμφωνα με το Άρθρο 23 του Καταστατικού Χάρτη της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας

1.Αιτίες Θανάτου

Οι αιτίες θανάτου που αναγράφονται στο ιατρικό πιστοποιητικό αιτίας θανάτου είναι όλα αυτά τα νοσήματα, οι νοσηρές καταστάσεις ή οι τραυματισμοί που είτε είχαν ως αποτέλεσμα είτε συνέβαλαν στην επέλευση του θανάτου, καθώς και οι περιστάσεις κάτω από τις οποίες συνέβη το ατύχημα ή η βία που είχαν ως αποτέλεσμα οποιοδήποτε τέτοιο τραυματισμό.

2.Υποκείμενη αιτία θανάτου

Η υποκείμενη αιτία θανάτου είναι (α) η νόσος ή ο τραυματισμός που αποτέλεσε την απαρχή της αλληλουχίας των γεγονότων που οδήγησαν κατευθείαν στο θάνατο, ή (β) οι περιστάσεις του ατυχήματος ή της βίας που είχαν ως αποτέλεσμα το θανατηφόρο τραυματισμό.

3.Ορισμοί σχετικά με την εμβρυική, περιγεννητική, νεογνική και βρεφική θνησιμότητα

*3.1Γέννηση ζωντανού*

Γέννηση ζωντανού είναι ο πλήρης αποχωρισμός ή εξαγωγή από τη μητέρα, του προϊόντος σύλληψης, ανεξάρτητα από τη διάρκεια της κύησης, το οποίο, μετά τον αποχωρισμό, αναπνέει ή παρουσιάζει οποιαδήποτε άλλη ένδειξη ζωής, καρδιακούς παλμούς, σφυγμό του ομφάλιου λώρου, ή σαφή κίνηση των γραμμωτών μυών, ανεξάρτητα από το εάν έχει κοπεί ο λώρος ή εάν ο πλακούντας είναι προσκολλημένος. Κάθε προϊόν τέτοιου τοκετού θεωρείται γεννημένο ζωντανό.

*3.2Εμβρυικός θάνατος [έμβρυο γεννημένο νεκρό] [θνησιγενές]*

Ο εμβρυικός θάνατος συμβαίνει πριν από τον πλήρη αποχωρισμό του προϊόντος σύλληψης από τη μητέρα του, ανεξάρτητα από τη διάρκεια της κύησης και υποδεικνύεται από το γεγονός ότι μετά από τέτοιο αποχωρισμό το έμβρυο δεν αναπνέει ούτε παρουσιάζει ενδείξεις ζωής, καρδιακούς παλμούς, σφυγμό στον ομφάλιο λώρο ή σαφή κίνηση των γραμμωτών μυών.

*3.3 Βάρος γέννησης*

Το πρώτο βάρος γέννησης του εμβρύου ή του νεογνού που μετράται μετά τη γέννηση.

*3.4 Μικρό βάρος γέννησης*

Βάρος μικρότερο των 2.500 γρ (έως, και συμπεριλαμβανομένων των 2.499 γρ).

*3.5 Πολύ μικρό βάρος γέννησης*

Βάρος μικρότερο των 1.500 γρ (έως, και συμπεριλαμβανομένων των 1.499 γρ).

*3.6 Υπερβολικά μικρό βάρος γέννησης*

Βάρος μικρότερο των 1.000 γρ (έως, και συμπεριλαμβανομένων των 999 γρ).

*3.7 Ηλικία της κυοφορίας*

Η διάρκεια της κυοφορίας μετράται από την πρώτη ημέρα της τελευταίας φυσιολογικής εμμήνου ρύσης. Η ηλικία της κυοφορίας εκφράζεται σε συμπληρωμένες ημέρες ή συμπληρωμένες εβδομάδες (π.χ. γεγονότα που συμβαίνουν 280 έως 286 συμπληρωμένες ημέρες μετά την έναρξη της τελευταίας φυσιολογικής εμμηνορρυσίας θεωρούνται ότι έγιναν την 40η εβδομάδα της κυοφορίας).

*3.8 Πρόωρο*

Λιγότερες από 37 συμπληρωμένες εβδομάδες (μικρότερο των 259 ημερών) κυοφορίας.

*3.9 Κανονικό (τελειόμηνο)*

Από 37 συμπληρωμένες εβδομάδες έως λιγότερες των 42 συμπληρωμένων εβδομάδων (259-293 ημέρες) κυοφορίας.

*3.10 Υπερώριμο (παρατασιακό)*

42 συμπληρωμένες εβδομάδες ή περισσότερες (294 ημέρες ή περισσότερες) κυοφορίας.

*3.11 Περιγεννητική περίοδος*

Η περιγεννητική περίοδος αρχίζει από τις 22 συμπληρωμένες εβδομάδες (154 ημέρες) κυοφορίας (όταν το βάρος γέννησης είναι φυσιολογικά 500gr) και τελειώνει στις επτά συμπληρωμένες ημέρες μετά την γέννηση.

*3.12 Νεογνική περίοδος*

Η νεογνική περίοδος αρχίζει κατά τη γέννηση και τελειώνει στις 28 συμπληρωμένες ημέρες μετά τη γέννηση. Οι νεογνικοί θάνατοι (θάνατοι μεταξύ των γεννημένων ζωντανών κατά τις πρώτες 28 συμπληρωμένες ημέρες ζωής) μπορούν να υποδιαιρεθούν σε πρώιμους νεογνικούς θανάτους, οι οποίοι συμβαίνουν κατά τις πρώτες επτά ημέρες ζωής, και σε όψιμους νεογνικούς θανάτους, οι οποίοι συμβαίνουν μετά την έβδομη ημέρα αλλά πριν τις 28 συμπληρωμένες ημέρες ζωής.

Σημειώσεις για τους ορισμούς

I.

Για τη γέννηση ζωντανού, το βάρος γέννησης είναι προτιμότερο να μετράται μέσα στην πρώτη ώρα της ζωής πριν συμβεί σημαντική απώλεια βάρους μετά τη γέννηση. Ενώ οι στατιστικοί πίνακες περιλαμβάνουν κωδικούς με ομαδοποιήσεις βάρους γέννησης ανά 500γρ, το βάρος δεν πρέπει να καταγράφεται σε αυτές τις ομαδοποιήσεις. Το πραγματικό βάρος πρέπει να καταγράφεται με την ακρίβεια στην οποία μετράται.

II.

Οι ορισμοί «μικρό», «πολύ μικρό» και «υπερβολικά μικρό» βάρος γέννησης δεν αποτελούν κατηγορίες που η μια αποκλείει την άλλη. Κάτω από τα καθορισμένα όρια οι ορισμοί συμπεριλαμβάνουν επιμέρους ορισμούς και επομένως επικαλύπτονται (π.χ. το «μικρό» βάρος γέννησης περιλαμβάνει το «πολύ μικρό» και το «υπερβολικά μικρό», ενώ το «πολύ μικρό» συμπεριλαμβάνει το «υπερβολικά μικρό»).

III.

Η ηλικία της κυοφορίας συχνά αποτελεί πηγή σύγχυσης όταν οι μετρήσεις βασίζονται στις ημερομηνίες της εμμηνορρυσίας. Για τη μέτρηση της ηλικίας κυοφορίας από την ημερομηνία της πρώτης ημέρας, της τελευταίας φυσιολογικής έμμηνης ρύσης και τη μέτρηση της ημερομηνίας τοκετού, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η πρώτη ημέρα είναι η ημέρα μηδέν και όχι η ημέρα ένα˙ οι ημέρες 0-6 επομένως αντιστοιχούν σε «συμπληρωμένη εβδομάδα 0», ημέρες 7-13 σε «συμπληρωμένη πρώτη εβδομάδα» και η 40η εβδομάδα της πραγματικής κυοφορίας είναι συνώνυμη με «συμπληρωμένη 39η εβδομάδα». Όταν δεν είναι γνωστή η ημερομηνία της τελευταίας φυσιολογικής εμμηνορρυσίας, η ηλικία κυοφορίας πρέπει να βασίζεται στην καλύτερη κλινική εκτίμηση. Για να αποφεύγονται παρερμηνείες, οι πίνακες των κωδικοποιήσεων πρέπει να προσδιορίζουν τόσο τις εβδομάδες όσο και τις ημέρες.

IV.

Η ηλικία θανάτου κατά τη πρώτη ημέρα ζωής (ημέρα μηδέν) πρέπει να καταγράφεται σε μονάδες συμπληρωμένων λεπτών ή ωρών ζωής. Για τη δεύτερη ημέρα (ημέρα 1), Τρίτη (ημέρα 2) και έως τις 27 συμπληρωμένες ημέρες ζωής, η ηλικία θανάτου πρέπει να αναγράφεται σε ημέρες.

## 4.Ορισμοί που σχετίζονται με την μητρική θνησιμότητα

### *4.1 Μητρικός θάνατος*

Μητρικός θάνατος είναι ο θάνατος μια γυναίκας ενώ είναι έγκυος ή μέσα σε 42 ημέρες μετά τη λήξη της κύησης, ανεξάρτητα από τη διάρκεια και την εντόπιση της κύησης, από οποιαδήποτε αιτία που σχετίζεται με ή επιβαρύνεται από την κύηση ή τη διαχείρισή της, αλλά όχι από τυχαίες ή συμπτωματικές αιτίες.

### *4.2 Όψιμος μητρικός θάνατος*

Όψιμος μητρικός θάνατος είναι ο θάνατος μιας γυναίκας από άμεσες ή έμμεσες μαιευτικές αιτίες σε περισσότερες από 42 ημέρες αλλά σε λιγότερο από ένα έτος μετά τη λήξη της κύησης.

### *4.3 Θάνατος σχετιζόμενος με την κύηση*

Ο θάνατος που σχετίζεται με την κύηση είναι ο θάνατος μιας γυναίκας ενώ αυτή είναι έγκυος ή μέσα σε 42 ημέρες μετά τη λήξη της εγκυμοσύνης, ανεξάρτητα από την αιτία θανάτου.

Ο μητρικός θάνατος διακρίνεται σε δύο ομάδες:

### *4.4 Άμεσοι μαιευτικοί θάνατοι*

Οι άμεσοι μαιευτικοί θάνατοι είναι το αποτέλεσμα μαιευτικών επιπλοκών της εγκυμοσύνης (κύηση, τοκετός και λοχεία), από παρεμβάσεις, παραλείψεις, λανθασμένη θεραπεία, ή από μια αλυσίδα γεγονότων τα οποία προέρχονται από κάποια από τις πιο πάνω αιτίες.

### *4.5 Έμμεσοι μαιευτικοί θάνατοι*

Οι έμμεσοι μαιευτικοί θάνατοι είναι το αποτέλεσμα προϋπάρχουσας της κύησης νόσου ή νόσου που παρουσιάστηκε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και η οποία δεν ήταν αποτέλεσμα άμεσων μαιευτικών αιτιών, αλλά η οποία επιβαρύνθηκε από τις φυσιολογικές επιδράσεις της κύησης.

## 5.2 ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΙ ΟΝΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

Η Εικοστή Παγκόσμια Συνέλευση Υγείας, έχοντας υπόψη ότι επιβάλλεται να καταρτίζονται και να δημοσιεύονται στατιστικές θνησιμότητας και νοσηρότητας με μορφή συγκρίσιμη˙

Έχοντας λάβει υπόψη τα Άρθρα 2(s), 21(b), 22 και 64 του Καταστατικού Χάρτη της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας, υιοθέτησε στις 22 Μαρτίου 1967, τους Κανονισμούς Ονοματολογίας του 1967˙ οι κανονισμοί αυτοί μπορούν να αναφέρονται ως Κανονισμός Ονοματολογίας της Π.Ο.Υ.

Άρθρο 1

Τα Κράτη-Μέλη της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας στα οποία θα εφαρμοστεί ο παρών Κανονισμός σύμφωνα με το άρθρο 7 που ακολουθεί θα αναφέρονται στο εξής ως Μέλη.

Άρθρο 2

Για τον καταρτισμό των στατιστικών της θνησιμότητας και νοσηρότητας τα Κράτη-Μέλη θα ακολουθούν την τρέχουσα ισχύουσα αναθεώρηση της Διεθνούς Ταξινόμησης Νόσων, Τραυματισμών και Αιτιών Θανάτου, αυτή υιοθετείται κατά καιρούς από την Παγκόσμια Συνέλευση Υγείας. Η Ταξινόμηση αυτή μπορεί να φέρει την ονομασία Διεθνής Ταξινόμηση Νόσων.

Άρθρο 3

Κατά την κατάρτιση και δημοσίευση στατιστικών θνησιμότητας και νοσηρότητας, τα Μέλη θα συμμορφώνονται κατά το δυνατό με τις συστάσεις που έχουν γίνει από την Παγκόσμια Συνέλευση Υγείας ως την ταξινόμηση, τη διαδικασία κωδικοποίησης, τον καθορισμό ομάδων ηλικίας, τις εδαφικές περιοχές που πρέπει να προσδιορίζονται, και τους σχετικούς ορισμούς και πρότυπα.

Άρθρο 4

Κάθε έτος τα Μέλη θα καταρτίζουν και δημοσιεύουν, για κάθε ημερολογιακό έτος, στατιστικές αιτιών θανάτου για ολόκληρη την μητροπολιτική εδαφική περιοχή της ή για το μέρος μόνο της εδαφικής περιοχής για το οποίο διαθέτουν στοιχεία, και θα υποδεικνύουν την περιοχή που καλύπτουν οι στατιστικές.

Άρθρο 5

Τα Μέλη θα υιοθετήσουν ένα τύπο ιατρικού πιστοποιητικού της αιτίας θανάτου στο οποίο θα προβλέπεται η αναγραφή των νοσηρών καταστάσεων ή τραυματισμών που κατέληξαν ή συνέτειναν σε θάνατο, με μια σαφή υπόδειξη της υποκείμενης αιτίας.

Άρθρο 6

Κάθε Μέλος, σύμφωνα με το άρθρο 64 του Καταστατικού Χάρτη, θα στέλνει στην Π.Ο.Υ, κατόπιν αίτησής της, στατιστικές καταρτισμένες σύμφωνα με τον παρόντα Κανονισμό και όχι δοσμένες βάσει του άρθρου 63 του καταστατικού.

Άρθρο 7

1. Ο παρών Κανονισμός θα τεθεί σε ισχύ την 1η Ιανουαρίου 1968.

2. Με την έναρξη της ισχύος του ο παρών Κανονισμός, με την επιφύλαξη των εξαιρέσεων που προβλέπονται πιο κάτω, θα αντικαταστήσει για τα Μέλη στα οποία εφαρμόζεται, όσον αφορά τις σχέσεις μεταξύ τους και τις σχέσεις με την Π.Ο.Υ, τις διατάξεις του Κανονισμού Ονοματολογίας του 1948 και τις αναθεωρήσεις που έχουν γίνει από τότε.

3. Η ισχύς κάθε αναγνώρισης της Διεθνούς Ταξινόμησης Νόσων, που υιοθετείται από την Παγκόσμια Συνέλευση Υγείας σύμφωνα με το άρθρο 2 του παρόντος Κανονισμού, θα αρχίζει από την ημερομηνία που θα καθορίζει κάθε φορά η Παγκόσμια Συνέλευση Υγείας και θα αντικαθιστά, με την επιφύλαξη των εξαιρέσεων που προβλέπονται πιο κάτω, κάθε προηγούμενη ταξινόμηση.

Άρθρο 8

1. Η προθεσμία που προβλέπεται βάσει του Άρθρου 22 του Καταστατικού Χάρτη της Π.Ο.Υ για την γνωστοποίηση της άρνησης ή των επιφυλάξεων είναι εξάμηνη από την ημερομηνία της κοινοποίησης από τον Γενικό Διευθυντή της Π.Ο.Υ της υιοθέτησης του παρόντος Κανονισμού από την Παγκόσμια Συνέλευση Υγείας. Κάθε άρνηση ή επιφύλαξη που περιέρχεται στο Γενικό Διευθυντή της Π.Ο.Υ μετά τη λήξη της πιο πάνω ημερομηνίας δε θα λαμβάνεται υπόψη.

2. Οι διατάξεις της παραγράφου 1 του παρόντος Άρθρου ισχύουν για οποιαδήποτε μεταγενέστερη αναθεώρηση της Διεθνούς Ταξινόμησης Νόσων που υιοθετείται από την Παγκόσμια Συνέλευση Υγείας σύμφωνα με το Άρθρο 2 του παρόντος Κανονισμού.

Άρθρο 9

Η άρνηση, ή το σύνολο ή μέρος των επιφυλάξεων, όσον αφορά τον παρόντα Κανονισμό ή τη Διεθνή Ταξινόμηση Νόσων ή οποιαδήποτε μεταγενέστερη αναθεώρηση, μπορεί σε οποιαδήποτε στιγμή να αποσυρθεί με έγγραφη γνωστοποίηση της στον Γενικό Διευθυντή της Π.Ο.Υ.

Άρθρο 10

Ο Γενικός Διευθυντής της Π.Ο.Υ γνωστοποιεί σε όλα τα Μέλη την υιοθέτηση του παρόντος Κανονισμού, την υιοθέτηση κάθε αναθεώρησης της Διεθνούς Ταξινόμησης Νόσων καθώς και τις γνωστοποιήσεις που γίνονται σε αυτόν σύμφωνα με τα άρθρα.

Άρθρο 11

Τα πρωτότυπα κείμενα του παρόντος Κανονισμού θα κατατεθούν στα Αρχεία της Π.Ο.Υ. Ο Γενικός Διευθυντής της Π.Ο.Υ θα στείλει πιστά αντίγραφα σε όλα τα Μέλη. Με την έναρξη της ισχύος του παρόντος Κανονισμού, ο Γενικός Διευθυντής θα δώσει πιστά αντίγραφα στο Γενικό Γραμματέα των Ηνωμένων Εθνών για καταχώρηση σύμφωνα με το Άρθρο 102 του Καταστατικού Χάρτη των Ηνωμένων Εθνών.

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## 1.ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Για την διενέργεια της μελέτης μελετήθηκαν και κατεγράφησαν τα ευρήματα 3.385 ιστολογικών εκθέσεων ενδομήτριων θανάτων (αποβολών) και θνησιγενών εμβρύων του ‘Α Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής του Ε.Κ.Π.Α. που αφορούν 70 διαφορετικά νοσηλευτικά ιδρύματα ανά την Ελλάδα σε ένα χρονικό διάστημα 43 ετών (1973-2016).

Πιο συγκεκριμένα κατεγράφησαν και μελετήθηκαν οι ακόλουθες παράμετροι, βασιζόμενοι στο σύστημα ταξινόμησης ReCoDe, όπως η ηλικία της μητέρας σε έτη, η ηλικία κύησης των εμβρύων σε εβδομάδες, το βάρος των θνησιγενών εμβρύων, το ατομικό ιατρικό ιστορικό των μητέρων, τα αίτια θανάτων των εμβρύων και τα παθολογοανατομικά ευρήματα ανά οργανικό σύστημα (Αναπνευστικό και καρδιαγγειακό) και δόθηκε ιδιαίτερη έμφαση στα εμβρυϊκά ,πλακουντιακά και ομφαλικά ευρήματα. Επίσης αξιοποιήθηκε το ιατρικό και μαιευτικό ιστορικό καθώς και οι κλινικοεργαστηριακές αναφορές των κλινικών ιατρών που συμπεριλαμβάνονταν στις παθολογοανατομικές εκθέσεις.

Για την περιγραφή των κατηγορικών μεταβλητών του δείγματος χρησιμοποιήθηκε η σχετική συχνότητα (ποσοστό %) ενώ για την περιγραφή των συνεχών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η μέση τιμή σε συνδυασμό με την τυπική απόκλιση. Σε κάθε περίπτωση χρησιμοποιήθηκε η απόλυτη συχνότητα για να περιγράψει το πλήθος των παρατηρήσεων για τις οποίες υπήρχε πληροφορία. Επιπλέον, για κάποιες μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν και ραβδογράμματα για να περιγραφεί η κατανομή τους.

Για τις συσχετίσεις μεταξύ κατηγορικών και συνεχών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό κριτήριο t – test ενώ για τις συσχετίσεις κατηγορικών μεταβλητών το στατιστικό κριτήριο χι-τετράγωνο.

Το στατιστικό πρόγραμμα που χρησιμοποιήθηκε για την επεξεργασία των δεδομένων και την ανάλυση των αποτελεσμάτων ήταν το StataSE v13 ενώ το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο 5%.

## 2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Πίνακες αποτελεσμάτων

Στους παρακάτω πίνακες η κατανομή εκφράζει τη μέση τιμή (τυπική απόκλιση) για τις συνεχείς μεταβλητές και τα ποσοστά % για τις κατηγορικές μεταβλητές. Το Ν είναι το σύνολο των μετρήσεων .

Πίνακας 1: Κατανομές μεταβλητών

| **Μεταβλητή** | **Ν** | **Κατανομή** |
|---|---|---|
| **Ηλικία μητέρας (έτη)** | 1805 | 31,3 (5,4) |
| **Ηλικία μητέρας:** | | |
| **< 35 έτη** | 1.284 | 71,14% |
| **≥ 35 έτη** | 521 | 28,86% |
| | | |
| **Ηλικία κύησης (εβδομάδες)** | 2945 | 25,5 (7,8) |
| **Ηλικία κύησης:** | | |
| **< 22 εβδ** | 1.122 | 38,10% |
| **≥ 22 εβδ** | 1.823 | 61,90% |
| | | |
| **Βάρος εμβρύου (γραμ)** | 3222 | 1022,7 (1093,9) |
| **Βάρος εμβρύου:** | | |
| **< 500 γραμ** | 1.585 | 49,19% |
| **≥ 500 γραμ** | 1.637 | 50,81% |
| | | |
| **Αριθμός τοκετών** | 242 | |
| **≤1** | 166 | 68,59% |
| **2** | 56 | 23,14% |

| | | |
|---|---|---|
| **3+** | 20 | 8,26% |
| | | |
| **Φύλο εμβρύου:** | 3385 | |
| **Άρρεν** | 1.807 | 56,03% |
| **Θήλυ** | 1.418 | 43,97% |
| | | |
| **Δεκαετία:** | 3225 | |
| **1970 – 79** | 64 | 1,89% |
| **1980 – 89** | 636 | 18,79% |
| **1990 – 99** | 876 | 25,88% |
| **2000 – 09** | 1.112 | 32,85% |
| **2010 – 2016** | 697 | 20,59% |
| | | |
| | | |
| **Αιτία Θανάτου** | 3385 | |
| **Μητρικά** | 377 | 11,14% |
| **Ομφαλοπλακουντικά** | 681 | 20,12% |
| **Εμβρυϊκά** | 932 | 27,53% |
| **Ιατρογενή** | 8 | 0,24% |
| **Ενδομήτριος ανοξία** | 326 | 9,63% |
| **Άγνωστο** | 1.061 | 31,34% |

Στο συγκεκριμένο πίνακα συνοψίζονται οι μεταβλητές στις οποίες θα βασιστούν οι περισσότεροι συσχετισμοί της μελέτης. Το υπό μελέτη δείγμα αποτελούνταν από 3385 περιστατικά αποβολών και θνησιγενών εμβρύων.Τα περιστατικά αφορούν καταγραφές από τη δεκαετία του 1970 (N=64) σε ποσοστό περίπου 2%, τη δεκαετία του 1980(N=636) σε ποσοστό 19%, τη δεκαετία του 1990 (N=876) στο 26%, τη δεκαετία του 2000 (N=1.112) στο 33% ενώ τα περιστατικά από το 2010 έως 2016 (N=697) αποτελούν το 20% του δείγματος.

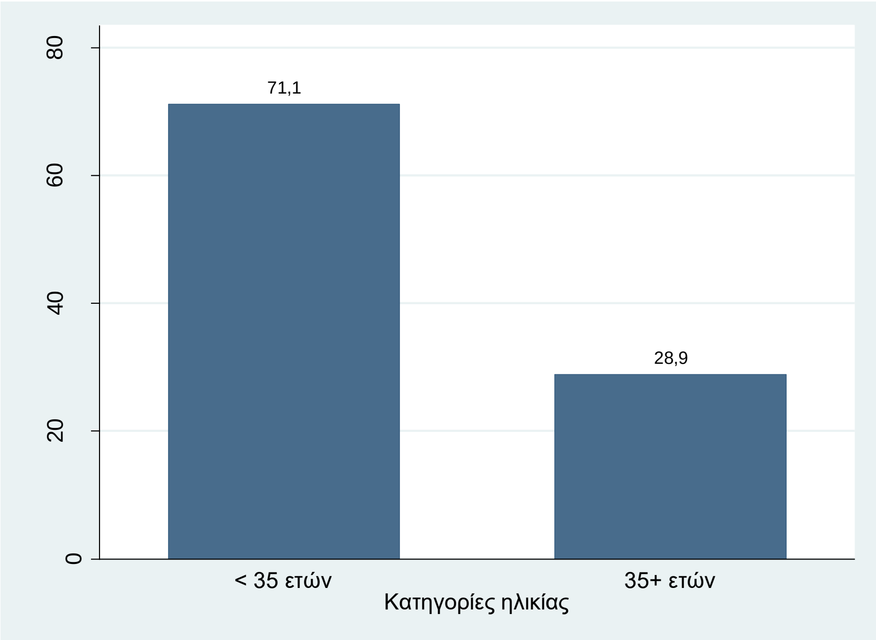
Η μέση ηλικία για τις 1805 γυναίκες για τις οποίες υπήρχε η συγκεκριμένη πληροφορία ήταν τα 31 έτη(N=1.284) με το 71% αυτών να είναι κάτω από 35 ετών (N=521) ενώ περίπου το 29% των μητέρων ήταν μεγαλύτερο από τα 35 έτη.

Η μέση ηλικία κύησης των εμβρύων(N=2945) ήταν οι 25,5 εβδομάδες με το 62% του δείγματος(N=1823) να έχει ηλικία κύησης μεγαλύτερη των 22 εβδομάδων. Το βάρος του εμβρύου(N=3222) ήταν κατά μέσο όρο 1023 γραμμάρια με το 49.19% του δείγματος(N=1585) να έχει βάρος έως 500 γραμμάρια καθώς το 50,81% του δείγματος (N=1.637) ήταν να έχει βάρος μεγαλύτερο από 500 γραμμάρια. Τα έμβρυα ήταν σε ποσοστό 56% άρρενες(N=1807) και 44% θήλεα(N=1.418).

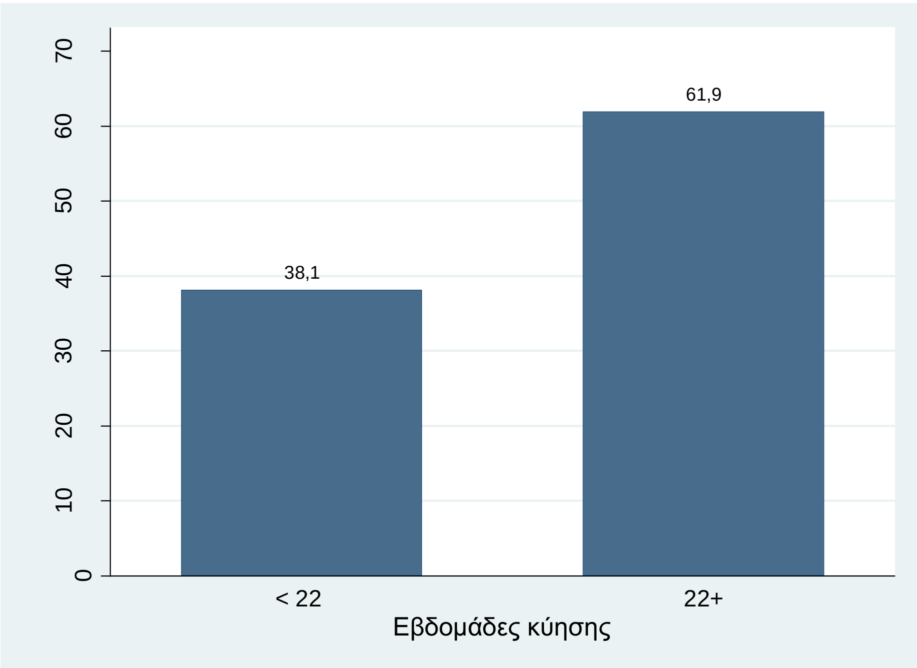
Οι μητέρες είχαν το πολύ άλλον ένα τοκετό(N=166) σε ποσοστό 68,6%, άλλους δύο τοκετούς σε ποσοστό(N=56) 23,1% ενώ τρεις τοκετούς και πάνω(N=20) είχε το 8,3% του δείγματος.

Τα αίτια θανάτου των εμβρύων ήταν σε ποσοστό 11% μητρικά(N=377), στο 20% ομφαλοπλακουντιακά(N=681), στο 27,5% εμβρυϊκά(N=932), στο 9,5% ενδομήτριος ανοξία (N=326) ενώ ένα πολύ μικρό ποσοστό (0,24%) αφορούσε ιατρογενή αίτια(N=8). Για ένα μεγάλο μέρος του δείγματος (31%) δεν υπήρχε πληροφορία για τα αίτια θανάτου του εμβρύου(1061). Από τις μετέπειτα αναλύσεις αποκλείστηκαν τα άγνωστα και τα ιατρογενή αίτια (πίνακας 1).

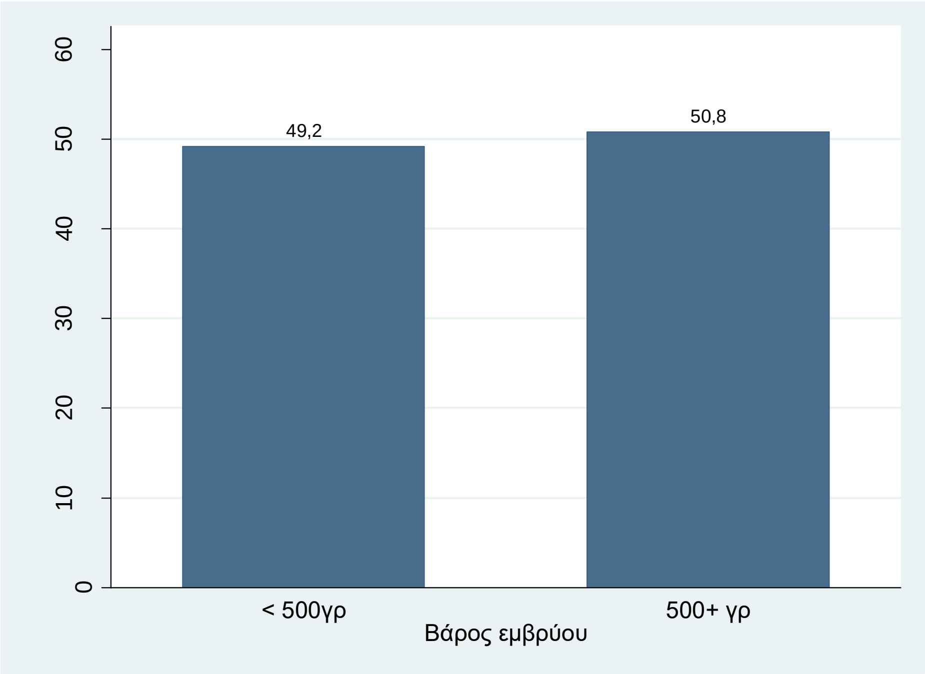
Γράφημα 1: Ποσοστά ηλικιακών κατηγοριών



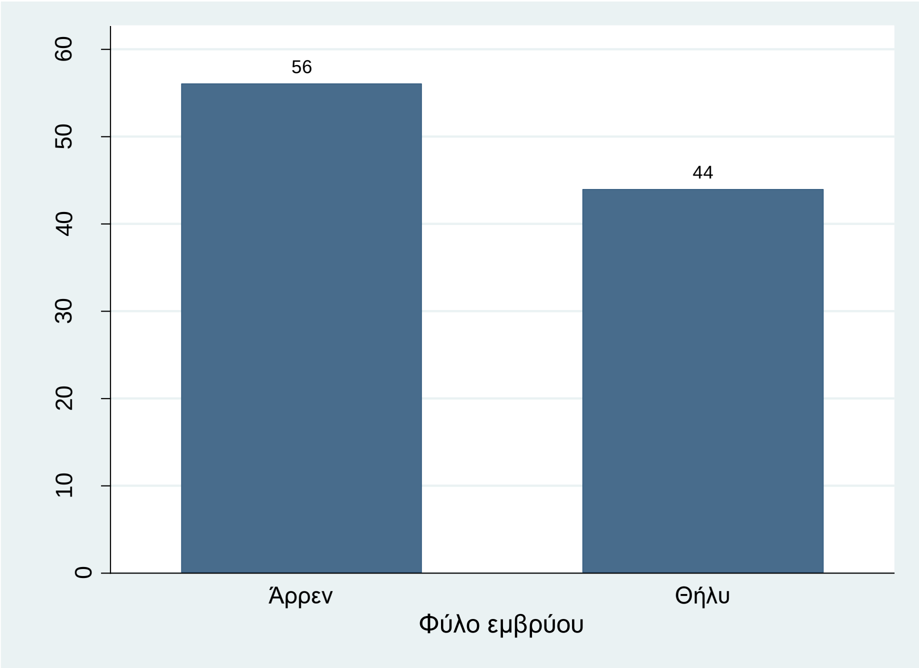

Γράφημα 2: Ποσοστά κατηγοριών για τις εβδομάδες κύησης



Γράφημα 3: Ποσοστά κατηγοριών για το βάρος εμβρύου




Γράφημα 4: Φύλο εμβρύου



## Μητρικά Αίτια Θανάτου

Στον Πίνακα 2 που ακολουθεί παρουσιάζονται οι σχετικές (%) συχνότητες των μητρικών αιτιών θανάτου κατά σειρά συχνότητας.

**Πίνακας 2: Συχνότερα μητρικά αίτια θανάτου (N = 377)**

| Μητρικά αίτια θανάτου | Ποσοστό % |
|---|---|
| Διαπλακουντιακή ενδομήτρια λοίμωξη | 50.13 |
| Ανιούσα ενδομήτρια λοίμωξη | 35.81 |
| Ανεπάρκεια τραχήλου (Προωρότητα) | 5.04 |
| Ερυθροβλάστωση λόγω ασυμβατότητας | 3.18 |
| Σακχαρώδης διαβήτης μητέρας | 2.12 |
| Αυτόματη έναρξη ωδίνων(Προωρότητα) | 1.86 |
| Τοξιναιμία κύησης | 1.06 |
| Σύνδρομο διάχυτης ενδαγγειακής πήξης | 0.27 |
| Διαταραχή μηχανισμού πήξης | 0.27 |
| Ρήξη μήτρας | 0.27 |

Ανευρίσκεται ως συχνότερο μητρικό αίτιο θανάτου (N=377) η διαπλακουντιακή ενδομήτρια λοίμωξη με ποσοστό 50,13%.

## Ομφαλοπλακουντιακά Αίτια Θανάτου

Στον πίνακα 3 που ακολουθεί παρουσιάζονται οι σχετικές (%) συχνότητες των ομφαλοπλακουντιακών αιτιών θανάτου κατά σειρά συχνότητας.

**Πίνακας 3: Συχνότερα ομφαλοπλακουντικά αίτια θανάτου (N = 681)**

| Ομφαλοπλακουντικά αίτια θανάτου | Ποσοστό % |
|---|---|
| Πλακουντιακή ανεπάρκεια | 25.70 |
| Έμφρακτα πλακούντα | 14.68 |
| Οπισθοπλακουντικό αιμάτωμα | 12.19 |
| Υπερωριμότητα πλακούντα | 8.22 |
| Πνιγμονή(περιέλιξη ομφάλιου λώρου) | 7.20 |
| Αποκόλληση πλακούντα | 6.31 |
| Θρόμβωση ομφαλικών αρτηριών | 6.31 |
| Συστροφή ομφαλίδος | 5.73 |
| Θρόμβωση αγγείων πλακούντα | 4.26 |
| Θρόμβωση ομφαλικής φλεβας | 3.96 |
| Περισφίξεις ομφάλιου λώρου | 1.91 |
| Πρωτοπαθής βλάβη πλακούντα | 0.88 |
| Αιμαγγείωμα Ομφαλίδος | 0.88 |
| Πρόπτωση ομφαλίδος | 0.59 |
| Υποπλασία ομφάλιου λώρου | 0.29 |
| Ισχαιμική νέκρωση πλακούντα | 0.29 |
| Αιμαγγειώματα πλακούντα | 0.29 |
| Αιμορραγική νέκρωση πλακούντα | 0.15 |
| Αποφρακτική αγγειοπάθεια ομφαλίου λώρου | 0.15 |

Ως συχνότερο ομφαλοπλακουντιακό αίτιο (N=681) ανευρίσκεται η πλακουντιακή ανεπάρκεια με ποσοστό 25,70% ακολουθούν τα έμφρακτα πλακούντα με ποσοστό 14,68%.

## Εμβρυϊκά Αίτια

Στον πίνακα 4 που ακολουθεί παρουσιάζονται οι σχετικές (%) συχνότητες των εμβρυϊκών αιτιών θανάτου κατά σειρά συχνότητας.

**Πίνακας 4: Συχνότερα εμβρυϊκά αίτια θανάτου (N = 932)**

| Εμβρυϊκά αίτια θανάτου | Ποσοστό % |
|---|---|
| Εισρόφηση μηκωνίου εκ του αμνιακού υγρού | 13.73 |
| Συγγενής ανωμαλία Κ.Ν.Σ. | 8.69 |
| Συγγενής ανωμαλία πολλαπλών οργάνων | 8.15 |
| Εμβρυϊκός ύδρωπας | 8.15 |
| Συγγενής ανωμαλία καρδιαγγειακού | 7.94 |
| Σύνδρομο Down | 5.47 |
| Ιδιοπαθές Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας | 4.72 |
| Τρισωμία 18 (Σύνδρομο Edwards) | 4.51 |
| Σύνδρομο "Potter" (Συγγενής αγενεσία νεφρών) | 3.22 |
| Σύνδρομο TTTS (υποκλοπής Διδύμων ) | 2.68 |
| Σύνδρομο Dandy -walker (ανωμαλία ΚΝΣ) | 2.36 |
| Δισχιδής ράχη (ΟΜΣΣ) | 2.36 |
| Σύνδρομο"Turner"(45X) | 2.04 |
| Αχονδροπλασία (θανατηφόρος νανισμός) | 1.93 |
| Ενδομήτριος πνευμονία | 1.93 |
| Κυστική νεφρική δυσπλασία άμφω (Potter II) | 1.29 |
| Σύνδρομο "Patau"(τρισωμία13) | 1.18 |
| Σύνδρομο υποπλασίας και απλασίας άκρων | 1.07 |

Ως συχνότερο εμβρυϊκό αίτιο (N=932) ανευρίσκεται η εισρόφηση μηκωνίου εκ του αμνιακού υγρού με ποσοστό 13,73%,ακολουθεί η συγγενής ανωμαλία Κ.Ν.Σ με 8,69%.

## Παθολογοανατομικά ευρήματα ανά κατηγορία

Στο πίνακα που ακλουθεί το N εκφράζει το πλήθος των παθολογοανατομικών ευρημάτων ανά κατηγορία και το ποσοστό % την αντίστοιχη σχετική συχνότητα για το σύνολο των περιπτώσεων που μελετήθηκαν.

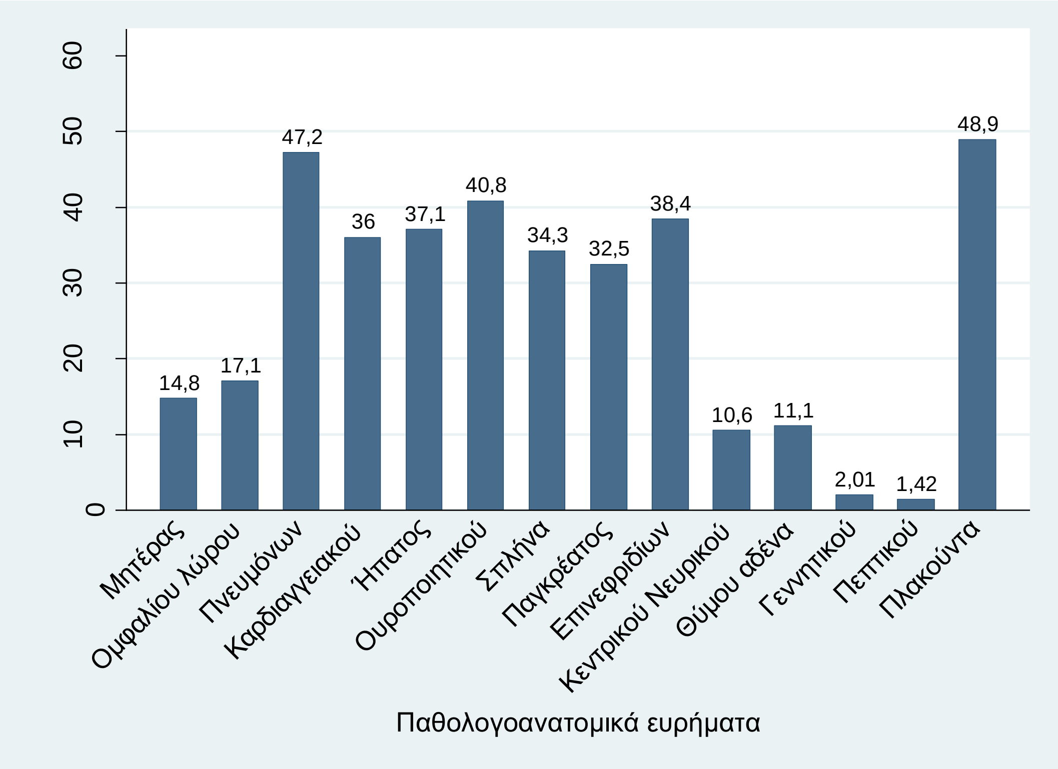
Τα παθολογοανατομικά ευρήματα που καταγράφηκαν αφορούσαν στο 14,8% των περιπτώσεων παθήσεις της μητέρας(N=500) , στο 17,1% παθολογοανατομικά ευρήματα ομφαλίου λώρου(N=578), στο 47,2% ευρήματα των πνευμόνων(N=1599), στο 36% ευρήματα από το καρδιαγγειακό σύστημα(N=1219) , στο 37,1% ηπατικά ευρήματα(N=1256), στο 40,8% ευρήματα από το ουροποιητικό (νεφρών)(N=1382), στο 34,3% ευρήματα από τον σπλήνα(N=1160), στο 32,5% ευρήματα από το πάγκρεας(N=1039), στο 38,4% ευρήματα από τα επινεφρίδια(N=1301), στο 10,6% ευρήματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα(N=358), στο 11,1% ευρήματα από τον θύμο αδένα(N=377), στο 2% ευρήματα από το γεννητικό σύστημα(N=68) , στο 1,4% παθήσεις του πεπτικού συστήματος(N=48) και τέλος στο 48,9% ευρήματα από τον πλακούντα (N=1655). (πίνακας 5)(Γράφημα 5).

Πίνακας 5: Ποσοστά παθολογοανατομικών ευρημάτων ανά κατηγορία

| **Παθολογοανατομικά Ευρήματα** | **N** | **Ποσοστό %** |
|---|---|---|
| **Παθήσεις της** Μητέρας | 500 | 14,77 |
| Ομφαλίου λώρου | 578 | 17,08 |
| Πνευμόνων | 1599 | 47,24 |
| Καρδιαγγειακών | 1219 | 36,01 |
| Ήπατος | 1256 | 37,10 |
| Νεφρών | 1382 | 40,83 |

| | | |
|---|---|---|
| Σπλήνας | 1160 | 34,27 |
| Παγκρέατος | 1099 | 32,47 |
| Επινεφριδίων | 1301 | 38,43 |
| Κεντρικού Νευρικού Συστήματος | 358 | 10,58 |
| Θύμου αδένα | 377 | 11,14 |
| Γεννητικό σύστημα | 68 | 2,01 |
| Πεπτικού συστήματος | 48 | 1,42 |
| Πλακούντα | 1655 | 48,89 |

Γράφημα 5: : Ποσοστά παθολογοανατομικών ευρημάτων ανά κατηγορία



## Συσχετίσεις παθολογοανατομικών ευρημάτων με ηλικία μητέρας

Στον Πίνακα 6 που ακολουθεί παρουσιάζονται οι μέσοι όροι (M) και οι τυπικές αποκλίσεις (SD) της ηλικίας μητέρας (έτη), ανάλογα με τις συσχετίσεις των παθολογοανατομικών ευρημάτων .

Στον πίνακα 7 που ακολουθεί παρουσιάζονται οι απόλυτες (f) και οι σχετικές (%) συχνότητες της ηλικίας της μητέρας ,ανάλογα με τις συσχετίσεις των παθολογοανατομικών ευρημάτων .

Εξετάζοντας τη συσχέτιση της εμφάνισης των παθολογοανατομικών ευρημάτων με την ηλικία της μητέρας παρατηρήθηκαν παρόμοια αποτελέσματα είτε η ηλικία εξεταζόταν ως συνεχής είτε ως κατηγορική μεταβλητή. Πιο συγκεκριμένα, οι παθήσεις του ομφαλίου λώρου σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με την ηλικία της μητέρας με τις μητέρες που εμφάνισαν προβλήματα(N=329) να είναι κατά μέσο όρο 1 έτος μικρότερες από αυτές που δεν εμφάνισαν(N=1476) προβλήματα στον ομφάλιο λώρο (30,6 και 31,5 αντίστοιχα, p = 0.008) (πίνακας 6). Επίσης οι μητέρες των εμβρύων ηλικίας μικρότερης από τα 35 έτη(N=1284) εμφάνισαν σε μεγαλύτερο ποσοστό πρόβλημα στον ομφάλιο λώρο (19,6%) σε σύγκριση με τις μητέρες(N=521) που ήταν από 35 ετών και πάνω (14,8%) με τη διαφορά αυτή να είναι στατιστικά σημαντική (p=0.016) (πίνακας 7)(Γράφημα 6).

**Πίνακας 6: Συσχετίσεις παθολογοανατομικών ευρημάτων με ηλικία μητέρας**

| Παθήσεις | N | Mean (SD) | p-value |
|---|---|---|---|
| **Μητέρας** | | | |
| Όχι | 1497 | 31,3 (5,5) | |
| Ναι | 308 | 31,6 (5,3) | 0,425 |
| **Ομφαλίου λώρου** | | | |
| Όχι | 1476 | 31,5 (5,5) | |
| Ναι | 329 | 30,6 (5,3) | 0,008 |
| **Πνευμόνων** | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Όχι | 1025 | 32,3 (5,1) | |
| Ναι | 780 | 30,0 (5,6) | <0,001 |
| **Καρδιαγγειακού** | | | |
| Όχι | 1191 | 31,9 (5,3) | |
| Ναι | 614 | 30,2 (5,6) | <0,001 |
| **Ήπατος** | | | |
| Όχι | 1189 | 32,0 (5,1) | |
| Ναι | 616 | 30,0 (5,8) | <0,001 |
| **Νεφρών** | | | |
| Όχι | 1125 | 32,2 (5,1) | |
| Ναι | 680 | 30,0 (5,7) | <0,001 |
| **Σπλήνα** | | | |
| Όχι | 1232 | 31,9 (5,2) | |
| Ναι | 573 | 30,1 (5,8) | <0,001 |
| **Παγκρέατος** | | | |
| Όχι | 1256 | 31,8 (5,2) | |
| Ναι | 549 | 30,3 (5,8) | <0,001 |
| **Επινεφριδίων** | | | |
| Όχι | 1160 | 32,1 (5,1) | |
| Ναι | 645 | 30,0 (5,8) | <0,001 |
| **Κεντρικού Νευρικού** | | | |
| Όχι | 1620 | 31,3 (5,5) | |
| Ναι | 185 | 31,1 (5,2) | 0,603 |

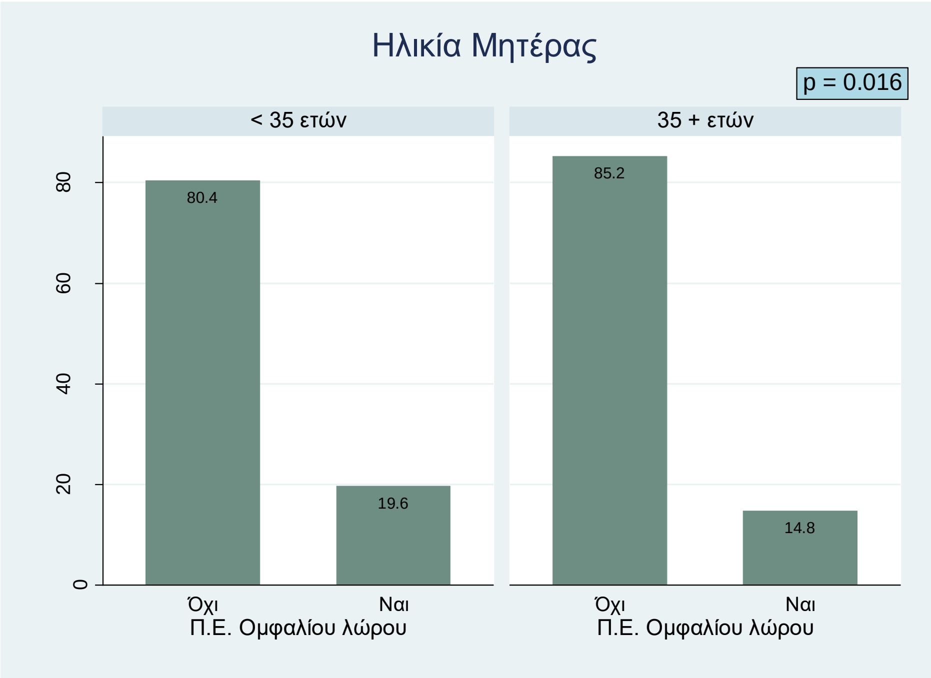
| | | | |
|---|---|---|---|
| **Θύμου αδένα** | | | |
| Όχι | 1614 | 31,5 (5,4) | |
| Ναι | 191 | 29,9 (5,6) | <0,001 |
| **Γενετικών οργάνων** | | | |
| Όχι | 1769 | 31,3 (5,5) | |
| Ναι | 36 | 30,7 (4,9) | 0,481 |
| **Πεπτικού** | | | |
| Όχι | 1785 | 31,3 (5,5) | |
| Ναι | 20 | 33,1 (4,3) | 0,142 |
| **Πλακούντα** | | | |
| Όχι | 865 | 31,2 (5,4) | |
| Ναι | 940 | 31,5 (5,5) | 0,268 |

**Πίνακας 7: Συσχετίσεις παθολογοανατομικών ευρημάτων με κατηγορία ηλικίας μητέρας**

| | Ηλικία μητέρας | | | |
|---|---|---|---|---|
| Παθολογοανατομικά ευρήματα | **< 35 έτη (N = 1284) %** | **≥ 35 έτη (N = 521) %** | Σύνολο (N = 1805) % | p-value |
| Παθήσεις | | | | |
| Μητέρας | | | | |
| Όχι | 83,10 | 82,53 | 82,94 | |
| Ναι | 16,90 | 17,47 | 17,06 | 0,772 |
| Ομφαλίου λώρου | | | | |
| Όχι | 80,37 | 85,22 | 81,77 | |
| Ναι | 19,63 | 14,78 | 18,23 | 0,016 |
| Πνευμόνων | | | | |
| Όχι | 53,35 | 65,26 | 56,79 | |
| Ναι | 46,65 | 34,74 | 43,21 | <0,001 |
| Καρδιαγγειακού | | | | |
| Όχι | 63,24 | 72,74 | 65,98 | |
| Ναι | 36,76 | 27,26 | 34,02 | <0,001 |
| Ήπατος | | | | |
| Όχι | 63,08 | 72,74 | 65,87 | |
| Ναι | 36,92 | 27,26 | 34,13 | <0,001 |
| Νεφρών | | | | |
| Όχι | 58,64 | 71,40 | 62,33 | |
| Ναι | 41,36 | 28,60 | 37,67 | <0,001 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Σπλήνα | | | | |
| Όχι | 65,97 | 73,90 | 68,25 | |
| Ναι | 34,03 | 26,10 | 31,75 | 0,001 |
| Παγκρέατος | | | | |
| Όχι | 67,76 | 74,09 | 69,58 | |
| Ναι | 32,24 | 25,91 | 30,42 | 0,008 |
| Επινεφριδίων | | | | |
| Όχι | 61,60 | 70,83 | 64,27 | |
| Ναι | 38,40 | 29,17 | 35,73 | <0,001 |
| Κεντρικού Νευρικού | | | | |
| Όχι | 89,33 | 90,79 | 89,75 | |
| Ναι | 10,67 | 9,21 | 10,25 | 0,355 |
| Θύμου αδένα | | | | |
| Όχι | 88,32 | 92,13 | 89,42 | |
| Ναι | 11,68 | 7,87 | 10,58 | 0,017 |
| Γενετικών οργάνων | | | | |
| Όχι | 97,98 | 98,08 | 98,01 | |
| Ναι | 2,02 | 1,92 | 1,99 | 0,884 |
| Πεπτικού | | | | |
| Όχι | 99,07 | 98,46 | 98,89 | |
| Ναι | 0,93 | 1,54 | 1,11 | 0,269 |
| Πλακούντα | | | | |
| Όχι | 48,83 | 45,68 | 47,92 | |
| Ναι | 51,17 | 54,32 | 52,08 | 0,225 |

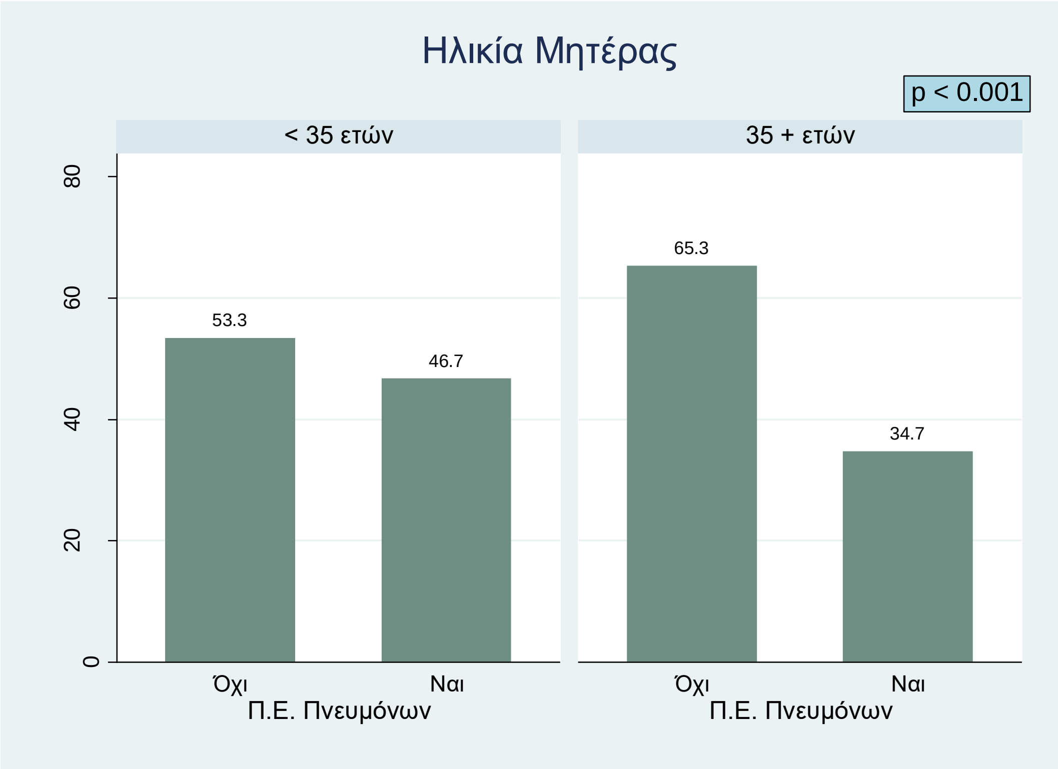
Γράφημα 6: Ποσοστά παθολογοανατομικών ευρημάτων ομφαλίου λώρου ανά κατηγορία ηλικίας της μητέρας.




*Π.Ε.: Παθολογοανατομικά ευρήματα

Τα παθολογοανατομικά προβλήματα στους πνεύμονες των εμβρύων συσχετίζονται επίσης με την ηλικία της μητέρας σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ($p < 0{,}001$) είτε η ηλικία ορίζεται ως συνεχής μεταβλητή είτε ως κατηγορική. Πιο συγκεκριμένα, οι μητέρες των εμβρύων που εμφάνισαν παθήσεις των πνευμόνων(N=780) είχαν μέση ηλικία τα 30 έτη ενώ οι μητέρες των εμβρύων που δεν εμφάνισαν πνευμονικές παθήσεις(N=1025) είχαν μέση ηλικία τα 32 έτη (πίνακας 6). Επιπλέον, οι μητέρες που είχαν ηλικία μικρότερη των 35 ετών είχαν σε μεγαλύτερα ποσοστά (46,7%) έμβρυα με πνευμονικές παθήσεις σε σχέση με τις μητέρες με ηλικία από 35 ετών και πάνω (34,7%).(Γράφημα7).

Γράφημα 7: Ποσοστά παθολογοανατομικών ευρημάτων πνευμόνων ανά κατηγορία ηλικίας της μητέρας




Οι παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος των εμβρύων φαίνεται ότι επίσης σχετίζονται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με την ηλικία της μητέρας (p <0,001). Αναλυτικότερα, οι μητέρες των οποίων τα έμβρυα εμφάνισαν καδιαγγειακές παθήσεις ήταν νεότερες κατά περίπου 1,5 έτος κατά μέσο όρο σε σχέση με τις μητέρες των οποίων τα έμβρυα δεν εμφάνισαν καδιαγγειακές παθήσεις (πίνακας 6). Επίσης, από τον πίνακα 7 παρατηρείται ότι οι μητέρες με ηλικία κάτω των 35 ετών είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό (36,8%) έμβρυα με παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος σε σχέση με τις μητέρες με ηλικία από 35 ετών και πάνω (27,3%). (Γράφημα 8)

Γράφημα 8: Ποσοστά παθολογοανατομικών ευρημάτων καρδιαγγειακού συστήματος ανά κατηγορία ηλικίας της μητέρας


Παρόμοια συσχέτιση με την ηλικία της μητέρας βρέθηκε και για τα παθολογανατομικά ευρήματα του ήπατος των θνησιγενών εμβρύων. Οι μητέρες των οποίων τα έμβρυα εμφάνισαν παθήσεις (N=616) στο ήπαρ είχαν μέση ηλικία τα 30 έτη ενώ οι μητέρες των εμβρύων που δεν εμφάνισαν αντίστοιχες παθήσεις(N=1189) είχαν μέση ηλικία τα 32 έτη με τη διαφορά αυτή να διαφέρει σε στατιστικά σημαντικό βαθμό (πίνακας 6). Εξετάζοντας την ίδια συσχέτιση με την ηλικία ως κατηγορική μεταβλητή παρατηρείται ότι στις μητέρες με ηλικία από 35 ετών και πάνω τα ποσοστά των εμβρύων που παρουσίασαν ηπατικές παθήσεις ήταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μικρότερα (27,3%) σε σχέση με αντίστοιχα ποσοστά (36,9%) για τις μητέρες με ηλικία μικρότερη των 35 ετών (πίνακας 7).

Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και για τις παθήσεις των νεφρών, του σπλήνα, του παγκρέατος, των επινεφριδίων και του θύμου αδένα. Σε όλες τις περιπτώσεις η μέση ηλικία των μητερών των οποίων τα θνησιγενή έμβρυα παρουσίασαν παθήσεις στα συγκεκριμένα όργανα ήταν κατά 1,5 – 2 έτην μικρότερη από την μέση ηλικία των μητέρων των οποίων τα έμβρυα δεν εμφάνισαν παθήσεις στα συγκεκριμένα όργανα με τις διαφορές αυτές να θεωρούνται σημαντικές στα στατιστικά σημαντικό βαθμό (πίνακας 6). Ίδιες διαφορές παρατηρήθηκαν κατά την εξέταση της εμφάνισης των συγκεκριμένων παθήσεων με την ηλικία της μητέρας ως κατηγορική μεταβλητή. Πιο αναλυτικά, τα έμβρυα των μητέρων με ηλικία από 35 ετών και πάνω είχαν μικρότερα ποσοστά παθήσεων στα προαναφερθέντα όργανα σε σχέση με τα έμβρυα των μητέρων με ηλικία έως 35 ετών (πίνακας 7).

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ:** Οι μητέρες, των εμβρύων που εμφάνισαν παθολογοανατομικά ευρήματα από τον ομφάλιο λώρο, τους πνεύμονες, το καρδιαγγειακό σύστημα, το ουροποιητικό σύστημα, το σπλήνα, το πάγκρεας ,τα επινεφρίδια και το θύμο αδένα, είναι κάτω από 35 ετών σε σύγκριση με την κατηγορία των γυναικών που ήταν πάνω από 35 ετών .

## Συσχετίσεις παθολογοανατομικών ευρημάτων με ηλικία κύησης

Στον Πίνακα 8 που ακολουθεί παρουσιάζονται οι μέσοι όροι (M) και οι τυπικές αποκλίσεις (SD) της ηλικίας κύησης (εβδομάδες), ανάλογα με τις συσχετίσεις των παθολογοανατομικών ευρημάτων .

Στον πίνακα 9 που ακολουθεί παρουσιάζονται οι απόλυτες (f) και οι σχετικές (%) συχνότητες της ηλικίας κύησης (σε εβδομάδες) ,ανάλογα με τις συσχετίσεις των παθολογοανατομικών ευρημάτων .

Εξετάζοντας τις συσχετίσεις των παθολογοανατομικών ευρημάτων των εμβρύων με την ηλικία κύησης τους παρατηρήθηκε ότι υπήρχαν αρκετές στατιστικά σημαντικές. Πιο συγκεκεριμένα, τόσο τα παθολογοανατομικά ευρήματα από τον ομφάλιο λώρο όσο και από το πλακούντα φαίνεται να σχετίζονται με την ηλικία κύησης του εμβρύου. Η μέση ηλικία κύησης των εμβρύων που παρουσίασαν ομφαλικά ευρήματα(N=528) ήταν οι 29 εβδομάδες ενώ η μέση ηλικία των εμβρύων που δεν παρουσίασαν ευρήματα ομφάλιο λώρο(N=2417) ήταν οι 25 εβδομάδες (πίνακας 8). Επιπλέον, το ποσοστό των εμβρύων που εμφάνισαν παθολογοανατομικά ευρήματα ομφάλιου λώρου και είχαν ηλικία μικρότερη των 22 εβδομάδων (N=1122) ήταν πολύ μικρότερο 10% σε σχέση με αντίστοιχο ποσοστό 22,8% των εμβρύων με ηλικία τουλάχιστον 22 εβδομάδων και πάνω(N=1823) (πίνακας 9). Και οι δύο διαφορές βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές στο επίπεδο του $p < 0.001$. (Γράφημα 9)

**Πίνακας 8: Συσχετίσεις παθολογοανατομικών ευρημάτων με ηλικία κύησης**

| **Παθολογοανατομικά Ευρήματα** | N | Mean (SD) | p-value |
|---|---|---|---|
| **Παθήσεις Μητέρας** | | | |
| **Όχι** | 2483 | 25,5 (7,9) | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Ναι** | 462 | 25,0 (7,2) | 0,200 |
| **Ομφαλίου λώρου** | | | |
| **Όχι** | 2417 | 24,7 (7,6) | |
| **Ναι** | 528 | 29,1 (7,6) | <0,001 |
| | | | |
| **Πνευμόνων** | | | |
| **Όχι** | 1578 | 23,8 (7,4) | |
| **Ναι** | 1367 | 27,4 (7,7) | <0,001 |
| **Καρδιαγγειακού** | | | |
| **Όχι** | 1906 | 24,6 (7,6) | |
| **Ναι** | 1039 | 27,0 (7,8) | <0,001 |
| **Ήπατος** | | | |
| **Όχι** | 1869 | 24,3 (7,5) | |
| **Ναι** | 1076 | 27,5 (7,8) | <0,001 |
| **Νεφρών** | | | |
| **Όχι** | 1754 | 24,2 (7,5) | |
| **Ναι** | 1191 | 27,3 (7,7) | <0,001 |
| **Σπλήνα** | | | |
| **Όχι** | 1949 | 24,6 (7,6) | |
| **Ναι** | 995 | 27,2 (7,8) | <0,001 |
| **Παγκρέατος** | | | |
| **Όχι** | 1998 | 24,7 (7,6) | |
| **Ναι** | 947 | 27,1 (7,8) | <0,001 |
| | | | |
| **Επινεφριδίων** | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Όχι** | 1821 | 24,2 (7,5) | |
| **Ναι** | 1124 | 27,5 (7,7) | <0,001 |
| **Κεντρικού Νευρικού** | | | |
| **Όχι** | 2647 | 25,4 (7,8) | |
| **Ναι** | 298 | 25,7 (7,5) | 0,499 |
| **Θύμου αδένα** | | | |
| **Όχι** | 2630 | 24,9 (7,6) | |
| **Ναι** | 315 | 30,5 (6,8) | <0,001 |
| **Γενετικών οργάνων** | | | |
| **Όχι** | 2884 | 25,4 (7,8) | |
| **Ναι** | 61 | 26,8 (7,0) | 0,180 |
| **Πεπτικού** | | | |
| **Όχι** | 2900 | 25,5 (7,7) | |
| **Ναι** | 45 | 25,6 (8,1) | 0,883 |
| **Πλακούντα** | | | |
| **Όχι** | 1461 | 26,3 (7,9) | |
| **Ναι** | 1484 | 24,6 (7,5) | <0,001 |

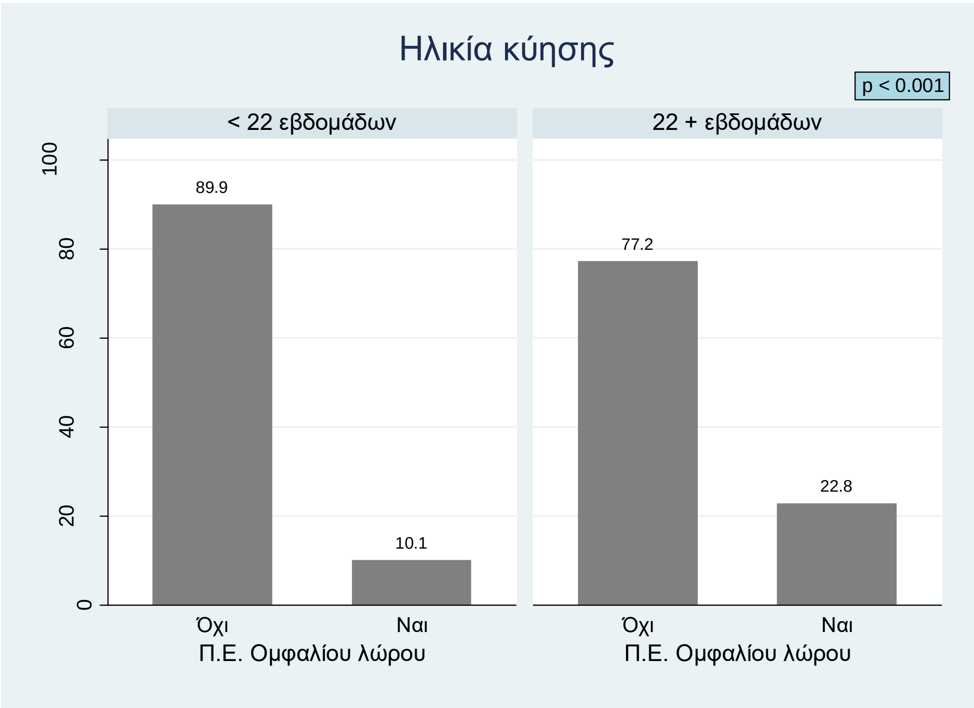
**Πίνακας 9: Συσχετίσεις παθολογοανατομικών ευρημάτων με κατηγορία ηλικίας κύησης**

| | Ηλικία κύησης | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **< 22 εβδ.** | **≥ 22 εβδ.** | Σύνολο | |
| Παθολογοανατομικά | **(N = 1122)** | **(N = 1823)** | (N = 2945) | p-value |
| Ευρήματα | **%** | **%** | % | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Μητέρας** | | | | |
| **Όχι** | 84,05 | 84,48 | 84,31 | |
| **Ναι** | 15,95 | 15,52 | 15,69 | 0,755 |
| **Ομφαλίου λώρου** | | | | |
| **Όχι** | 89,93 | 77,24 | 82,07 | |
| **Ναι** | 10,07 | 22,76 | 17,93 | <0,001 |
| **Πνευμόνων** | | | | |
| **Όχι** | 65,95 | 45,97 | 53,58 | |
| **Ναι** | 34,05 | 54,03 | 46,42 | <0,001 |
| **Καρδιαγγειακού** | | | | |
| **Όχι** | 72,28 | 60,07 | 64,72 | |
| **Ναι** | 27,72 | 39,93 | 35,28 | <0,001 |
| **Ήπατος** | | | | |
| **Όχι** | 73,08 | 57,54 | 63,46 | |
| **Ναι** | 26,92 | 42,46 | 36,54 | <0,001 |
| **Νεφρών** | | | | |
| **Όχι** | 69,79 | 53,26 | 59,56 | |
| **Ναι** | 30,21 | 46,74 | 40,44 | <0,001 |
| **Σπλήνα** | | | | |
| **Όχι** | 73,8 | 61,53 | 66,2 | |
| **Ναι** | 26,2 | 38,47 | 33,8 | <0,001 |
| **Παγκρέατος** | | | | |
| **Όχι** | 74,78 | 63,58 | 67,84 | |
| **Ναι** | 25,22 | 36,42 | 32,16 | <0,001 |
| **Επινεφριδίων** | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Όχι** | 71,84 | 55,68 | 61,83 | |
| **Ναι** | 28,16 | 44,32 | 38,17 | <0,001 |
| **Κεντρικού Νευρικού** | | | | |
| **Όχι** | 91,44 | 88,92 | 89,88 | |
| **Ναι** | 8,56 | 11,08 | 10,12 | 0,027 |
| **Θύμου αδένα** | | | | |
| **Όχι** | 96,61 | 84,81 | 89,3 | |
| **Ναι** | 3,39 | 15,19 | 10,7 | <0,001 |
| **Γενετικών οργάνων** | | | | |
| **Όχι** | 98,48 | 97,59 | 97,93 | |
| **Ναι** | 1,52 | 2,41 | 2,07 | 0,096 |
| **Πεπτικού** | | | | |
| **Όχι** | 98,31 | 98,57 | 98,47 | |
| **Ναι** | 1,69 | 1,43 | 1,53 | 0,566 |
| **Πλακούντα** | | | | |
| **Όχι** | 44,03 | 53,04 | 49,61 | |
| **Ναι** | 55,97 | 46,96 | 50,39 | <0,001 |

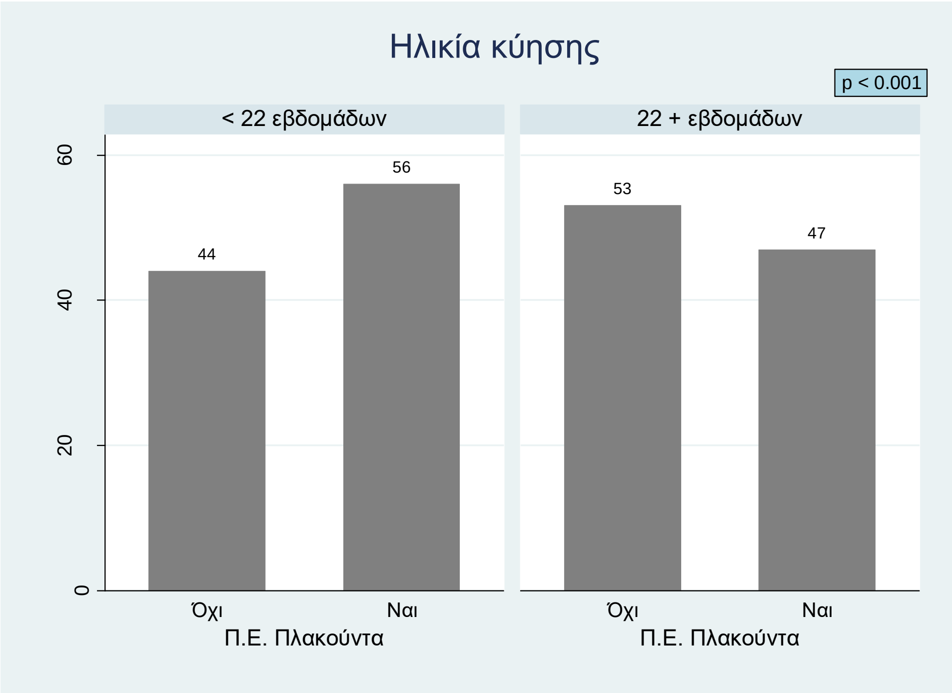
Γράφημα 9: Ποσοστά παθολογοανατομικών ευρημάτων ομφαλίου λώρου ανά κατηγορία ηλικίας κύησης.




**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ:**Τα παθολογοανατομικά ευρήματα ομφαλίου λώρου σχετίζονται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με κυήσεις μεγαλύτερες από 22 εβδομάδων.

Όσον αφορά τα παθολογοανατομικά ευρήματα από τον πλακούντα τα αποτελέσματα είναι αντίστροφα με την μέση ηλικία των εμβρύων που παρουσίασαν παθολογοανατομικά ευρήματα (N=1484) να είναι οι 24,6 εβδομάδες ενώ η μέση ηλικία των εμβρύων που δεν εμφάνισαν παθολογοανατομικά ευρήματα στον πλακούντα (N=1461) να είναι οι 26 εβδομάδες (πίνακας 8). Επιπλέον, το ποσοστό των εμβρύων που εμφάνισαν παθολογοανατομικά ευρήματα στον πλακούντα και είχαν ηλικία μικρότερη των 22 εβδομάδων(N=1122) ήταν μεγαλύτερο 56% σε σχέση με αντίστοιχο ποσοστό 47% των εμβρύων με ηλικία κύησης μεγαλύτερη των 22 εβδομάδων(N=1823) (πίνακας 9,Γράφημα 10).

Γράφημα 10: Ποσοστά παθολογοανατομικών ευρημάτων πλακούντα ανά κατηγορία ηλικίας κύησης.

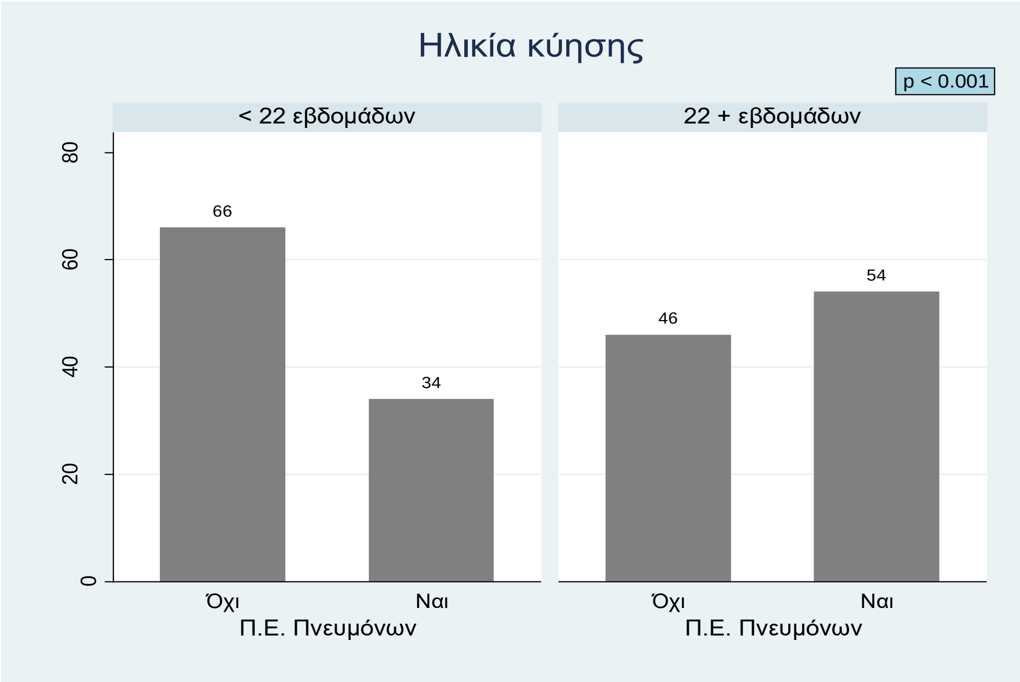



**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ:**Τα παθολογοανατομικά ευρήματα από τον πλακούντα σχετίζονται με μικρότερη ηλικία κύησης (< 22 εβδομάδες).Τα προβλήματα από τον πλακούντα διακόπτουν την κύηση πολύ νωρίς σε αντίθεση με τα προβήματα που σχετίζονται με τον ομφάλιο λώρο.

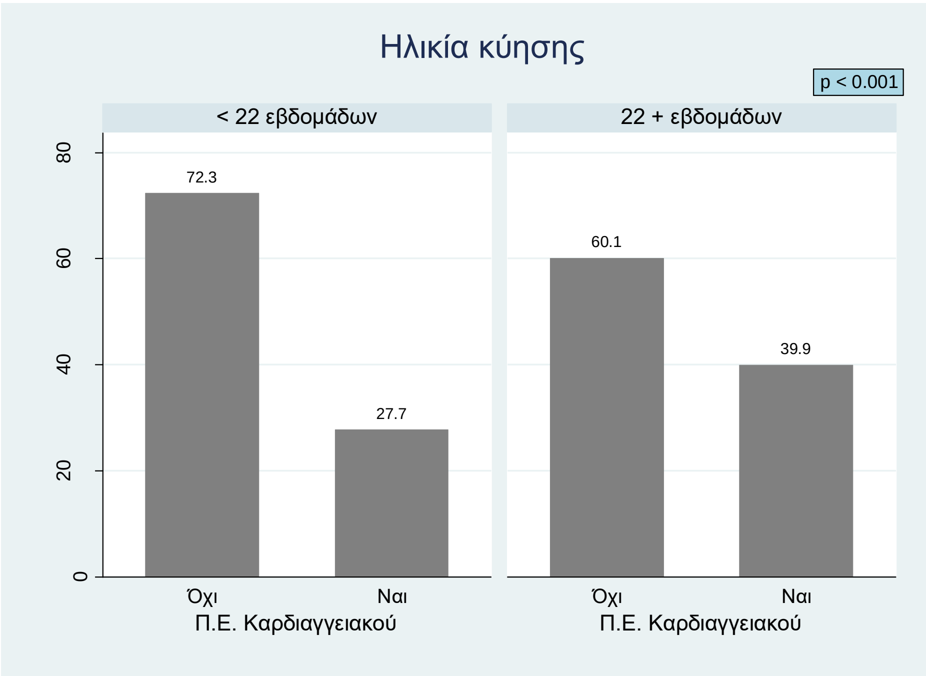
Τα υπόλοιπα παθολογοανατομικά ευρήματα για τα οποία βρέθηκαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ηλικία κύησης των εμβρύων ήταν αυτές των πνευμόνων, του καρδιαγγειακού συστήματος, του ήπατος, των νεφρών, του σπλήνα, του παγκρέατος, των επινεφριδίων και του θύμου αδένα. Για όλα αυτά τα παθολογοανατομικά ευρήματα οι μέση ηλικία κύησης των εμβρύων που τις παρουσίασαν ήταν οι 27 – 27, 5 εβδομάδες (με εξαίρεση τον θύμο αδένα που ήταν 30,5) ενώ η μέση ηλικία των εμβρύων που δεν τις παρουσίασαν ήταν 24 – 25 εβδομάδες. Η στατιστική σημαντικότητα των διαφορών ήταν σε όλες τις περιπτώσεις < 0,001 (πίνακας 8).

Για τις ίδιες παθήσεις βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις και με την κατηγορική μεταβλητή της ηλικίας κύησης. Πιο αναλυτικά, τα ποσοστά των εμβρύων που ανέπτυξαν παθολογοανατομικά ευρήματα με ηλικία μικρότερη των 22 εβδομάδων προς τα αντίστοιχα ποσοστά με ηλικία 22 εβδομάδων και πάνω είναι αναλυτικά τα εξής: παθήσεις καρδιαγγεικού – 28% και 40% αντίστοιχα, παθήσεις πνευμόνων - 34% και 54% αντίστοιχα, παθήσεις ήπατος – 27% και 42,5% αντίστοιχα, παθήσεις νεφρών – 30% και 47% αντίστοιχα, παθήσεις σπλήνα– 26% και 38,5% αντίστοιχα, παθήσεις παγκρέατος– 25% και 36% αντίστοιχα, παθήσεις επινεφριδίων – 28% και 44% αντίστοιχα και παθήσεις θύμου αδένα – 3,4% και 15% αντίστοιχα. Η στατιστική σημαντικότητα των διαφορών ήταν σε όλες τις περιπτώσεις < 0,001 (πίνακας 9). (ΓΡΑΦΗΜΑ 11,12,13)

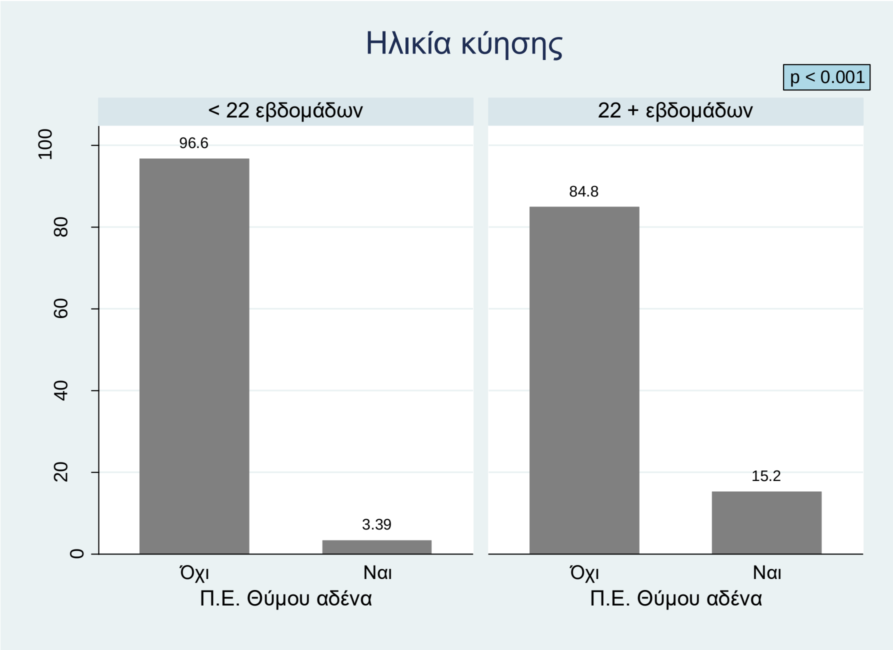
Γράφημα 11: Ποσοστά παθολογοανατομικών ευρημάτων πνευμόνων ανά κατηγορία ηλικίας κύησης.




Γράφημα 12: Ποσοστά παθολογοανατομικών ευρημάτων καρδιαγγειακού συστήματος ανά κατηγορία ηλικίας κύησης.



Γράφημα 13: Ποσοστά παθολογοανατομικών ευρημάτων θύμου αδένα ανά κατηγορία ηλικίας κύησης.




**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ:**Τα παθολογοανατομικά ευρήματα από το καρδιαγγειακό,το αναπνευστικό ,το ουροποιητικό σύστημα,καθώς ευρήματα από το ήπαρ ,το πάγκρεας ,τα επινεφρίδια και τέλος το θύμο αδένα σχετίζονται με μεγαλύτερη εβδομάδα κύησης,(> 22 εβδομάδες).

## Συσχετίσεις παθολογοανατομικών ευρημάτων με βάρος εμβρύου

Στον Πίνακα 10 που ακολουθεί παρουσιάζονται οι μέσοι όροι (M) και οι τυπικές αποκλίσεις (SD) το βάρος του εμβρύου , ανάλογα με τις συσχετίσεις των παθολογοανατομικών ευρημάτων.

Στον Πίνακα 11 που ακολουθεί παρουσιάζονται οι απόλυτες (f) και οι σχετικές (%) συχνότητες το βάρος του εμβρύου ,ανάλογα με τις συσχετίσεις των παθολογοανατομικών ευρημάτων.

Ο έλεγχος των συσχετίσεων του βάρους των εμβρύων με τα παθολογοανατομικά ευρήματα που εμφάνισαν έδωσε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα . Τα παθολογοανατομικά ευρήματα του ομφαλίου λώρου και του πλακούντα βρέθηκε ότι σχετίζονται σε σημαντικό βαθμό με αντίστροφα αποτελέσματα. Αναλυτικότερα, το βάρος των εμβρύων με παθολογοανατομικά ευρήματα από τον ομφάλιο λώρο (N=563) ήταν κατά μέσο όρο μεγαλύτερο από το βάρος των εμβρύων χωρίς ομφαλικά προβήματα(N=2659) ,1425γρμ και 937,5γρμ αντίστοιχα. Αντίστροφα, το βάρος των εμβρύων με πλακουντιακά προβήματα(N=1618) ήταν κατά μέσο όρο μικρότερο από το βάρος των εμβρύων χωρίς πλακουντιακά προβλήματα(N=1604) 837,5γρμ και 1209,5γρμ αντίστοιχα.

Επιπλέον, το ποσοστό των εμβρύων με βάρος από 500 γραμμάρια και πάνω(N=1637) που εμφάνισε ομφαλικές παθήσεις βρέθηκε 23% ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για τα έμβρυα με βάρος μικρότερο από 500 γραμμάρια(N=1585) είναι 12%. Τα αντίστοιχα ποσοστά για τα παθολογοανατομικά ευρήματα του πλακούντα είναι 43% και 57%. Όλες οι συσχετίσεις βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές στο βαθμό του $p < 0,001$ (πίνακες 10 και 11).

**Πίνακας 10: Συσχετίσεις παθολογοανατομικών ευρημάτων με βάρος εμβρύου**

| Παθήσεις | N | Mean (SD) | p-value |
|---|---|---|---|
| **Μητέρας** | | | |
| **Όχι** | 2732 | 1037,9 (1099,5) | |
| **Ναι** | 490 | 938,2 (1059,3) | 0,063 |
| **Ομφαλίου λώρου** | | | |
| **Όχι** | 2659 | 937,5 (1049,7) | |
| **Ναι** | 563 | 1425,1 (1204,6) | <0,001 |
| **Πνευμόνων** | | | |
| **Όχι** | 1708 | 798,2 (970,6) | |
| **Ναι** | 1514 | 1276 (1167,8) | <0,001 |
| **Καρδιαγγειακού** | | | |
| **Όχι** | 2055 | 928,8 (1043,5) | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Ναι** | 1167 | 1188,2 (1159,6) | <0,001 |
| **Ήπατος** | | | |
| **Όχι** | 2032 | 880,7 (1025) | |
| **Ναι** | 1190 | 1265,3 (1163,6) | <0,001 |
| **Νεφρών** | | | |
| **Όχι** | 1901 | 870,6 (1018,9) | |
| **Ναι** | 1321 | 1241,7 (1159,5) | <0,001 |
| **Σπλήνα** | | | |
| **Όχι** | 2119 | 916,9 (1039,8) | |
| **Ναι** | 1102 | 1227 (1164,9) | <0,001 |
| **Παγκρέατος** | | | |
| **Όχι** | 2175 | 942 (1052,6) | |
| **Ναι** | 1047 | 1190,3 (1157,8) | <0,001 |
| **Επινεφριδίων** | | | |
| **Όχι** | 1973 | 875,8 (1024,5) | |
| **Ναι** | 1249 | 1254,8 (1158,5) | |
| **Κεντρικού Νευρικού** | | | |
| **Όχι** | 2893 | 1017,2 (1095) | |
| **Ναι** | 329 | 1071,5 (1085) | 0,393 |
| **Θύμου αδένα** | | | |
| **Όχι** | 2870 | 952,7 (1064,6) | |
| **Ναι** | 352 | 1594 (1162,2) | <0,001 |
| **Γενετικών οργάνων** | | | |
| **Όχι** | 3156 | 1021,3 (1096,9) | |
| **Ναι** | 66 | 1091,5 (942,9) | 0,606 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Πεπτικού** | | | |
| **Όχι** | 3176 | 1022,3 (1094,5) | |
| **Ναι** | 46 | 1051,7 (1064) | 0,856 |
| **Πλακούντα** | | | |
| **Όχι** | 1604 | 1209,5 (1165,5) | |
| **Ναι** | 1618 | 837,5 (983,9) | <0,001 |

**Πίνακας 11: Συσχετίσεις παθολογοανατομικών ευρημάτων με κατηγορία βάρους εμβρύου**

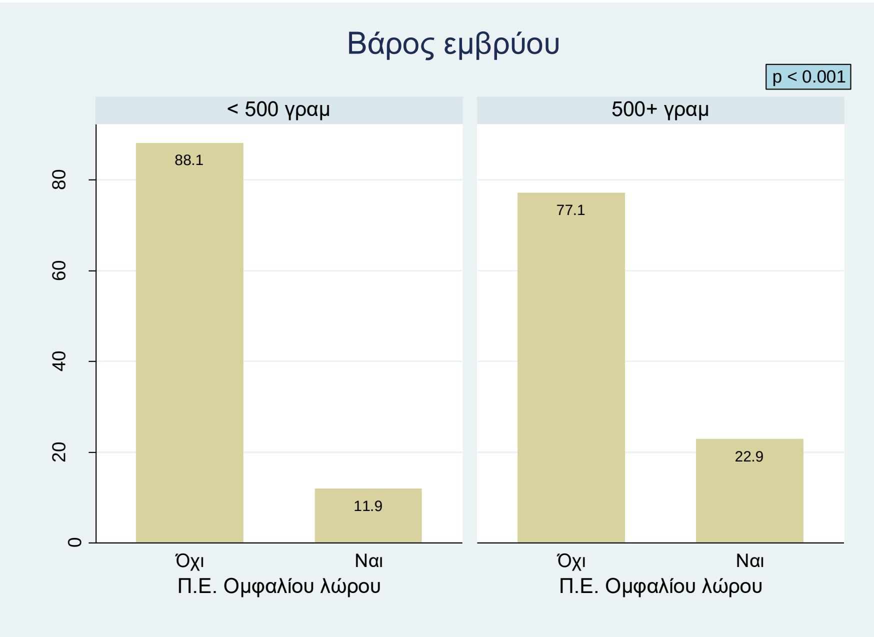
| | **Βάρος εμβρύου** | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Παθολογοαανατομικά** | **< 500 γρμ.** | **≥ 500 γρμ.** | **Σύνολο** | |
| **Ευρήματα** | **(N = 1585)** | **(N = 1637)** | **(N = 3222)** | **p-value** |
| | **%** | **%** | **%** | |
| **Παθήσεις** | | | | |
| **Μητέρας** | | | | |
| Όχι | 83,6 | 85,95 | 84,79 | |
| Ναι | 16,4 | 14,05 | 15,21 | 0,063 |
| **Ομφαλίου λώρου** | | | | |
| Όχι | 88,14 | 77,09 | 82,53 | |
| Ναι | 11,86 | 22,91 | 17,47 | <0,001 |
| **Πνευμόνων** | | | | |
| Όχι | 64,16 | 42,21 | 53,01 | |
| Ναι | 35,84 | 57,79 | 46,99 | <0,001 |
| **Καρδιαγγειακού** | | | | |
| Όχι | 69,34 | 58,4 | 63,78 | |
| Ναι | 30,66 | 41,6 | 36,22 | <0,001 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Ήπατος** | | | | |
| Όχι | 71,67 | 54,73 | 63,07 | |
| Ναι | 28,33 | 45,27 | 36,93 | <0,001 |
| **Νεφρών** | | | | |
| Όχι | 68,01 | 50,27 | 59 | |
| Ναι | 31,99 | 49,73 | 41 | <0,001 |
| **Σπλήνα** | | | | |
| Όχι | 72,41 | 59,38 | 65,79 | |
| Ναι | 27,59 | 40,62 | 34,21 | <0,001 |
| **Παγκρέατος** | | | | |
| Όχι | 72,62 | 62,55 | 67,5 | |
| Ναι | 27,38 | 37,45 | 32,5 | <0,001 |
| **Επινεφριδίων** | | | | |
| Όχι | 69,84 | 52,9 | 61,24 | |
| Ναι | 30,16 | 47,1 | 38,76 | <0,001 |
| **Κεντρικού Νευρικού** | | | | |
| Όχι | 90,91 | 88,7 | 89,79 | |
| Ναι | 9,09 | 11,3 | 10,21 | 0,038 |
| **Θύμου αδένα** | | | | |
| Όχι | 95,39 | 82,96 | 89,08 | |
| Ναι | 4,61 | 17,04 | 10,92 | <0,001 |
| **Γενετικών οργάνων** | | | | |
| Όχι | 98,36 | 97,56 | 97,95 | |
| Ναι | 1,64 | 2,44 | 2,05 | 0,108 |

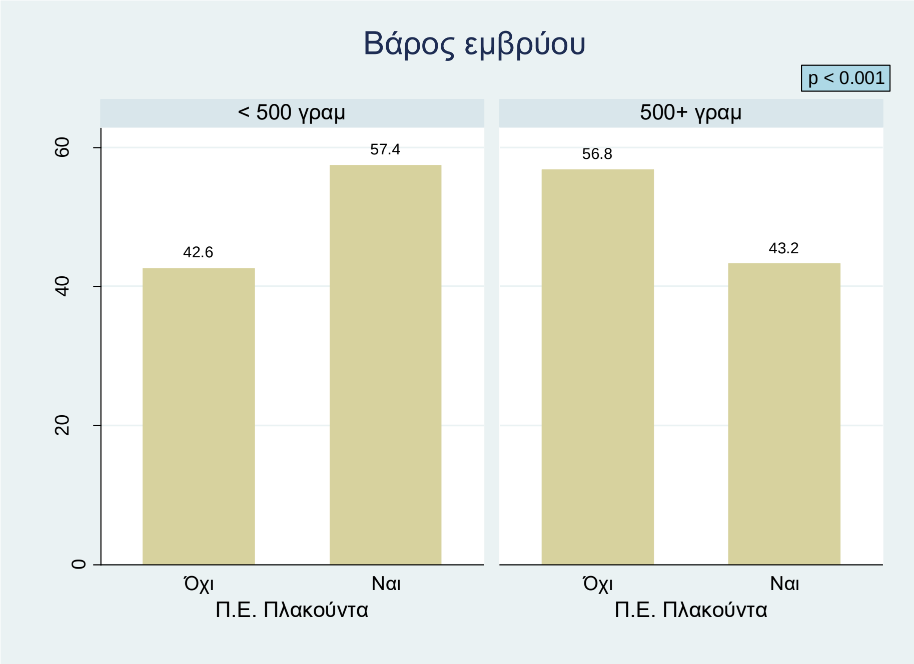
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Πεπτικού** | | | | |
| Όχι | 98,55 | 98,59 | 98,57 | |
| Ναι | 1,45 | 1,41 | 1,43 | 0,912 |
| **Πλακούντα** | | | | |
| Όχι | 42,59 | 56,75 | 49,78 | |
| Ναι | 57,41 | 43,25 | 50,22 | <0,001 |

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ:**Τα ομφαλικά ευρήματα σχετίζονται με μεγαλύτερη ηλικία κύησης (>22 εβδομάδες) όπως αποδείχθηκε και με μεγαλύτερο βάρος εμβρύου (>500γραμ).Αντίθετα τα παθολογοαντομικά ευρήματα από τον πλακούντα σχετίζονται με μικρότερο βάρος εμβρύου,<500γραμ. (ΓΡΑΦΗΜΑ 14,15)

Γράφημα 14: Ποσοστά παθολογοανατομικών ευρημάτων ομφαλίου λώρου ανά κατηγορία βάρους εμβρύου.



Γράφημα 15: Ποσοστά παθολογοανατομικών ευρημάτων πλακούντα ανά κατηγορία βάρους εμβρύου.




Στον έλεγχο των συσχετίσεων του βάρους των εμβρύων με τα προβλήματα που ανέπτυξαν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα – ανεξάρτητα από το είδος της μεταβλητής που περιγράφει το βάρος - για τις παθήσεις των πνευμόνων, του καδιαγγειακού συστήματος, του ήπατος, των νεφρών, του σπλήνα, του παγκρέατος, των επινεφριδιών και του θύμου αδένα. Για την κατηγορική μεταβλητή του βάρους παρατηρήθηκε επίσης στατιστικά σημαντική συσχέτιση και με τις παθήσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος. Σε κάθε περίπτωση, το μέσο βάρος των εμβρύων που εμφάνιζαν κάποιο πρόβλημα ήταν μεγαλύτερο από το μέσο βάρος των εμβρύων που δεν εμφάνιζαν το συγκεκριμένο πρόβλημα. Ενδεικτικά αναφέρονται παρακάτω πιο αναλυτικά οι παθήσεις των πνευμόνων και του θύμου αδένα.

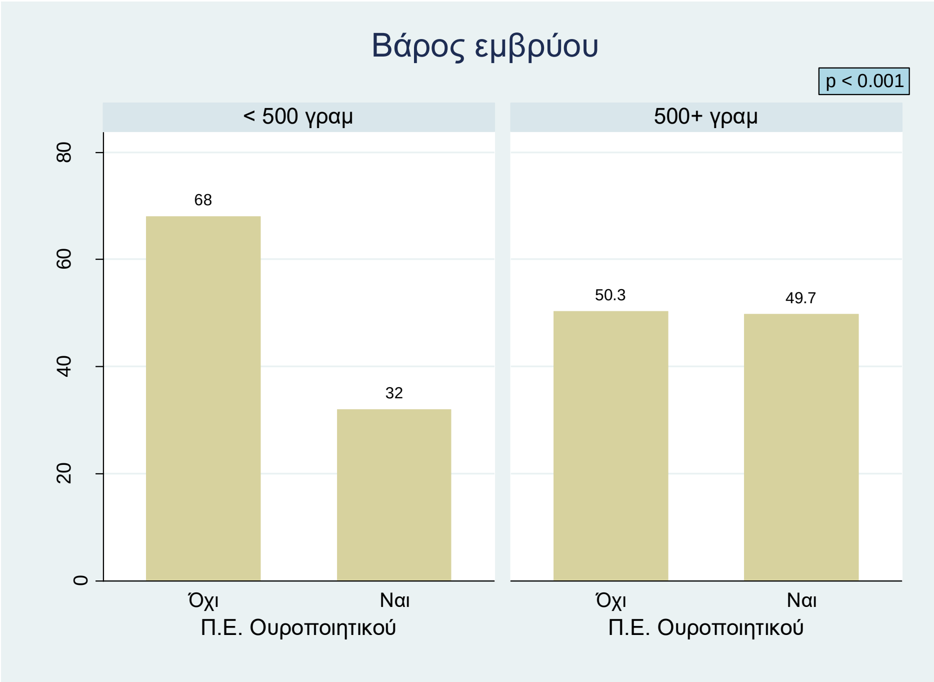
Από τα αποτελέσματα παρατηρείται ότι το μέσο βάρος των εμβρύων που είχαν παθολογοανατομικά προβλήματα από τους πνεύμονες (N=1514) ήταν 1276 γραμμάρια ενώ το μέσο βάρος των εμβρύων που δεν είχαν ευρήματα από τους πνεύμονες(N=1708) ήταν 798 γραμμάρια με τη διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική στο επίπεδο του 0,001. Επιπλέον, το μέσο βάρος των εμβρύων που είχαν παθήσεις του θύμου αδένα(N=352) ήταν 1594 γραμμάρια ενώ το μέσο βάρος των εμβρύων που δεν είχαν πνευμονικές παθήσεις(N=2870) ήταν 953 γραμμάρια με τη διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική στο επίπεδο του 0,001 (πίνακας 10).

Ίδια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και στην ανάλυση των συσχετίσεων των παθήσεων με την κατηγορική μεταβλητή του βάρους των εμβρύων. Πιο συγκεκριμένα για τα έμβρυα που ζύγιζαν από 500 γραμμάρια και πάνω (N=1637) τα ποσοστά εμφάνισης των παθολογοανατομικών ευρημάτων που προαναφέρθηκαν ήταν μεγαλύτερα σε σχέση με τα αντίστοιχα ποσοστά των εμβρύων με βάρος έως 500 γραμμάρια και κάνω (N=1585). Μοναδική διαφορά με τις αντίστοιχες συσχετίσεις με την συνεχή μεταβλητή του βάρους ήταν η στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά εμφάνισης παθήσεων του κεντρικού νευρικού συστήματος. Τα έμβρυα με βάρος από 500 γραμμάρια και πάνω είχαν μεγαλύτερο ποσοστό (11.3%) εμφάνισης παθολογοανατομικών ευρημάτων από το ΚΝΣ σε σχέση με τα έμβρυα με βάρος έως 500 γραμμάρια (9.1%).

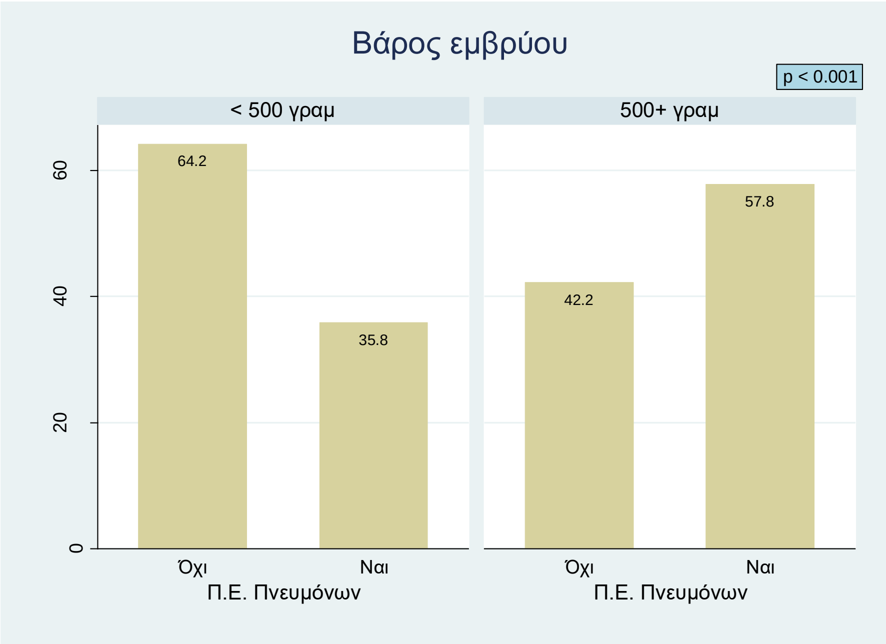
Για τα υπόλοιπα παθολογοανατομικά ευρήματα οι διαφορές στα ποσοστά εμφάνισης ανά κατηγορία κυμαίνονταν από 10 μονάδες (παθήσεις παγκρέατος) έως 22 μονάδες (παθήσεις πνευμόνων) με τα υψηλά ποσοστά να εμφανίζονται πάντα στην ομάδα με εμβρυϊκό βάρος από 500 γραμμάρια και πάνω. Όλες οι διαφορές ήταν στατιστικά σημαντικές με το παρατηρούμενο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (p-value) να είναι μικρότερο του 0,001 (πίνακας 11) (γράφημα 16,17,18)

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ:**Τα παθολογοανατομικά ευρήματα από το καρδιαγγειακό,το αναπνευστικό,το ουροποιητικό σύστημα και το ΚΝΣ ,καθώς ευρήματα από το ήπαρ,το σπλήνα, το πάγκρεας,τα επινεφρίδια και το θύμο αδένα σχετίζονται σημαντικά με μεγαλύτερο βάρος εμβρύου.

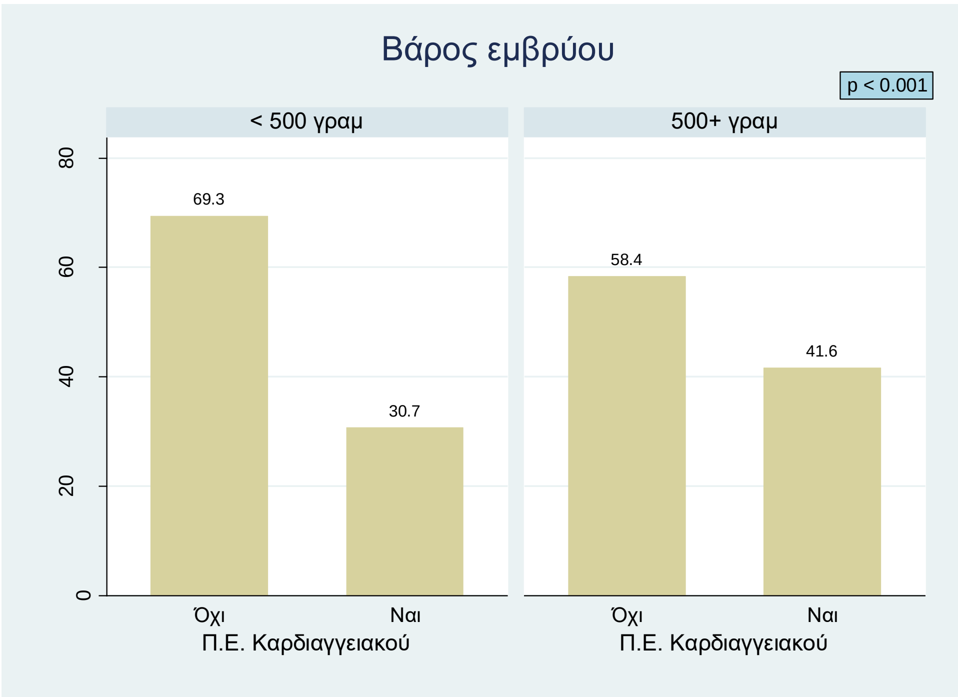
Γράφημα 16: Ποσοστά παθολογοανατομικών ευρημάτων ουροποιητικού συστήματος ανά κατηγορία βάρους εμβρύου.



Γράφημα 17: Ποσοστά παθολογοανατομικών ευρημάτων πνευμόνων ανά κατηγορία βάρους εμβρύου.




Γράφημα 28: Ποσοστά παθολογοανατομικών ευρημάτων καρδιαγγειακού συστήματος ανά κατηγορία βάρους εμβρύου.



## Συσχέτιση αιτιών θανάτου με κατηγορία ηλικίας μητέρας, της ηλικίας κύησης και το βάρος του εμβρύου

Τα αίτια θανάτου των εμβρύων (που ταξινομήθηκαν σε μητρικά, ομφαλοπλακουντιακά, εμβρυΪκά και ενδομήτριο ανοξία) ελέγχθηκαν αν συσχετίζονται με τις κατηγορικές μεταβλητές της ηλικίας της μητέρας, της ηλικίας κύησης και του βάρους του εμβρύου. Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα και για τις 3 μεταβλητές.

Η αυξημένη ηλικία της μητέρας (N=331) πάνω από 35 ετών σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα στα μητρικά (20,85%) και με εμβρυϊκά (43,50%) αίτια θανάτου.(Πίνακας 12)

**Πίνακας 12: Συσχέτιση αιτιών θανάτου με κατηγορία ηλικίας μητέρας**

| | Ηλικία μητέρας | | | |
|---|---|---|---|---|
| Αίτια θανάτου | **< 35 ετών (N = 905) %** | **≥ 35 ετών (N = 331) %** | **Σύνολο (N = 1236) %** | **p-value** |
| Μητρικά | 15,47 | 20,85 | 16,91 | |
| Ομφαλοπλακουντικά | 29,39 | 26,59 | 28,64 | |
| Εμβρυϊκά | 40,55 | 43,50 | 41,34 | |
| Ενδομήτριος ανοξία | 14,59 | 9,06 | 13,11 | 0,012 |

Επίσης, η μικρή ηλικία κύησης (N=720) κάτω από 22 εβδομάδες σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα στα μητρικά(27,64%) και στα εμβρυϊκά αίτια θανάτου (42,50%).(Πίνακας 13)

**Πίνακας 13: Συσχέτιση αιτιών θανάτου με κατηγορία ηλικίας κύησης**

| | Ηλικία εγκυμοσύνης | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **< 22 εβδ** | **≥ 22 εβδ** | **Σύνολο** | |
| Αίτια θανάτου | **(N = 720)** | **(N = 1327)** | **(N = 2047)** | **p-value** |
| | **%** | **%** | **%** | |
| Μητρικά | 27,64 | 11,00 | 16,85 | |
| Ομφαλοπλακουντικά | 27,22 | 31,80 | 30,19 | |
| Εμβρυϊκά | 42,50 | 37,83 | 39,47 | |
| Ενδομήτριος ανοξία | 2,64 | 19,37 | 13,48 | <0,001 |

Το μικρό βάρος του εμβρύου(N=1008) μικρότερο από 500 γραμμάρια σχετίζονται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με αυξημένη συχνότητα στα μητρικά(24,50%) και τα εμβρυϊκά αίτια(43,25%) θανάτου.(Πίνακας 14)

**Πίνακας 14: Συσχέτιση αιτιών θανάτου με κατηγορία βάρους εμβρύου**

| | Βάρος εμβρύου | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **< 500γρμ** | **≥ 500γρμ** | **Σύνολο** | |
| Αίτια θανάτου | **(N = 1008)** | **(N = 1227)** | **(N = 2235)** | **p-value** |
| | **%** | **%** | **%** | |
| Μητρικά | 24,50 | 9,70 | 16,38 | |
| Ομφαλοπλακουντικά | 28,27 | 31,13 | 29,84 | |
| Εμβρυϊκά | 43,25 | 36,92 | 39,78 | |
| Ενδομήτριος ανοξία | 3,97 | 22,25 | 14,00 | <0,001 |

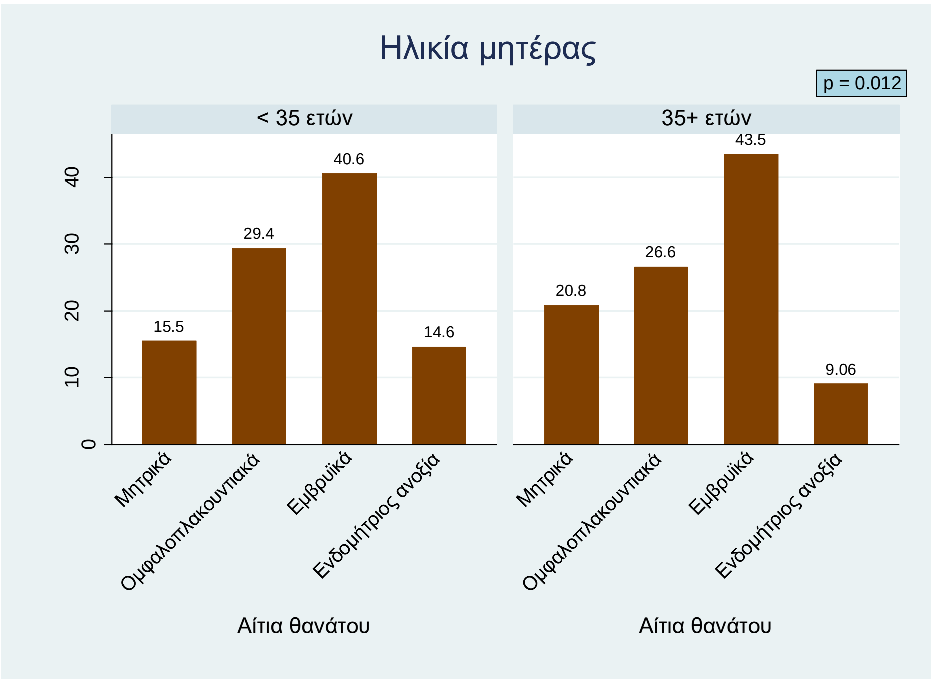
## Συμπερασματικά:

Η αυξημένη ηλικία της μητέρας (> 35 ετών) όπως επίσης και η μικρή ηλικία κύησης και το μικρό βάρος του εμβρύου σχετίζονται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με αυξημένη συχνότητα στα μητρικά και τα εμβρυϊκά αίτια θανάτου .

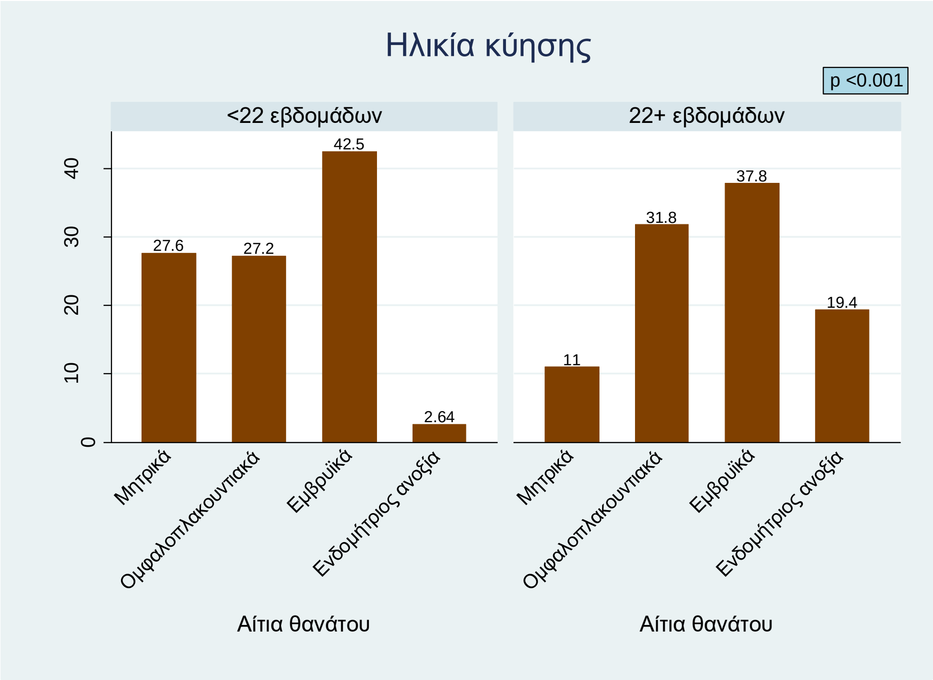
Αντίθετα, η μικρή ηλικία της μητέρας (<35 ετών) όπως επίσης η μεγάλη ηλικία κύησης(≥ 22 εβδομάδες) και το μεγάλο βάρος του εμβρύου (≥500 γραμμάρια) σχετίζονται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με αυξημένη συχνότητα στα ομφαλοπλακουντιακά αίτια θανάτου.

Τα εμβρυϊκά και τα μητρικά αίτια θανάτου εμφανίζονται ως επι το πλείστον σε κυήσεις μικρότερες από 22 εβδομάδων καθώς επίσης συσχετίζονται με χαμηλό εμβρυϊκό βάρος.

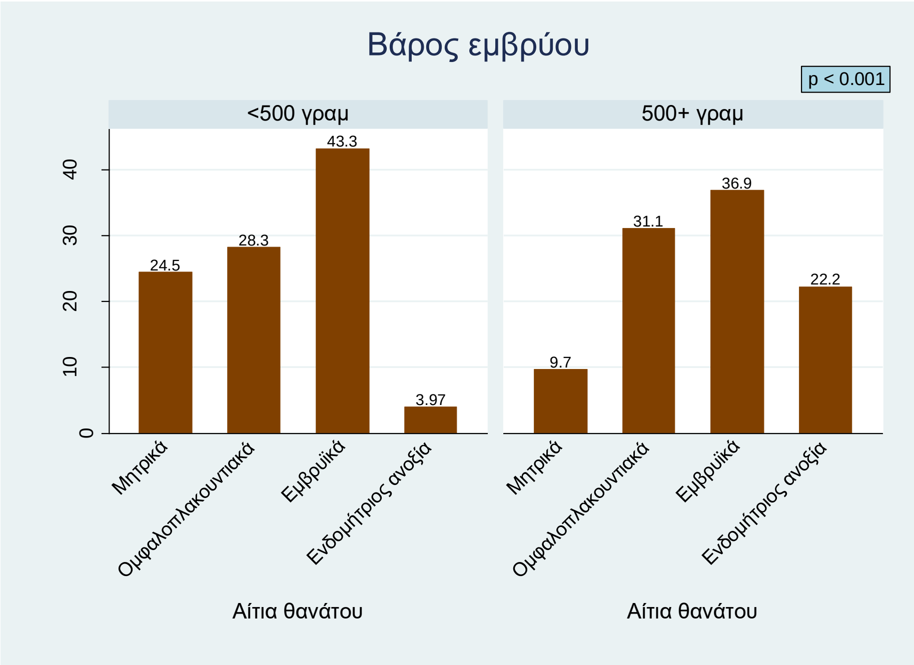
Γράφημα 19: Ποσοστά αιτιών θανάτου ανά κατηγορία ηλικίας μητέρας



Γράφημα 20: Ποσοστά αιτιών θανάτου ανά κατηγορία ηλικίας εγκυμοσύνης




Γράφημα 21: Ποσοστά αιτιών θανάτου ανά κατηγορία βάρους εμβρύου



## Συσχέτιση αιτιών θανάτου με εμφάνιση παθολογοανατομικών ευρημάτων ομφαλίου λώρου.

Στον Πίνακα 15 που ακολουθεί φαίνονται οι σχετικές (%) συχνότητες της ταξινόμησης σε κατηγορίες Ομάδων Αιτιών Θανάτου ανάλογα με τις κατηγορίες Παθολογοανατομικών Ευρημάτων Ομφάλιου Λώρου.

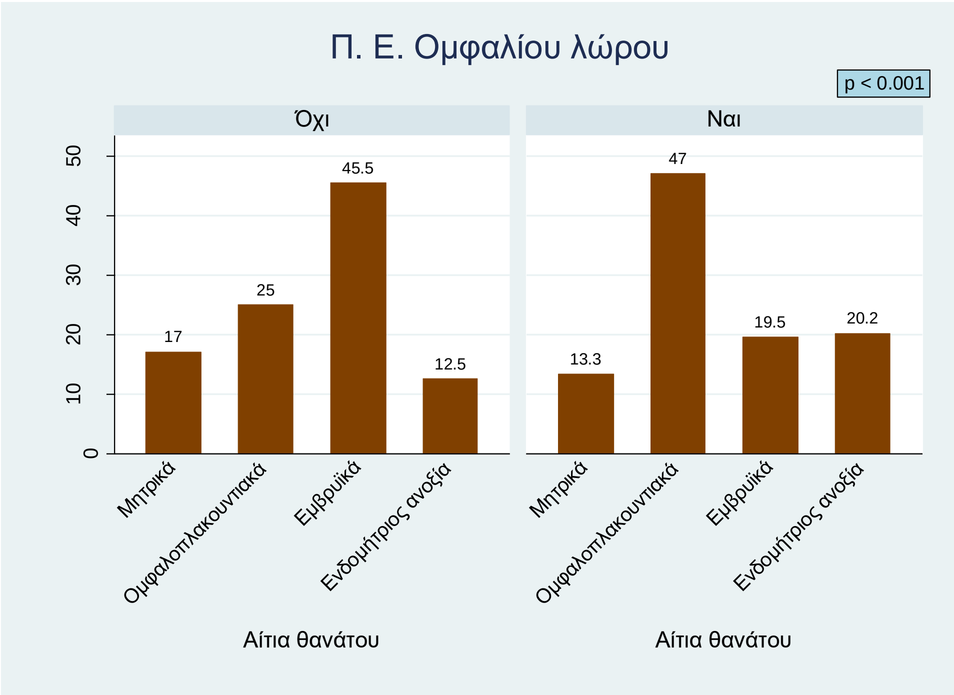
Πίνακας 15: Συσχέτιση αιτιών θανάτου με εμφάνιση παθολογοανατομικών ευρημάτων ομφαλίου λώρου

| | Π.Ε. Ομφαλίου λώρου | | | |
|---|---|---|---|---|
| Αίτια θανάτου | **Όχι (N = 1850) %** | **Ναι (N = 466) %** | **Σύνολο (N = 2316) %** | **p-value** |
| Μητρικά | 17,03 | 13,30 | 16,28 | |
| Ομφαλοπλακουντιακά | 24,97 | 47,00 | 29,40 | |
| Εμβρυϊκά | 45,46 | 19,53 | 40,24 | |
| Ενδομήτριος ανοξία | 12,54 | 20,17 | 14,08 | <0,001 |

Από τα έμβρυα που εμφάνισαν παθολογοανατομικά ευρήματα ομφαλίου λώρου(N=466) το 47% των θανάτων προήλθε από ομφαλοπλακουντιακά αίτια και το 20,17% από ενδομήτριο ανοξίας ενώ από τα έμβρυα που δεν εμφάνισαν παθολογοανατομικά ευρήματα ομφαλίου λώρου(N=1850) τα αντίστοιχα ποσοστά βρέθηκαν 24,97% και 12,54%. Αντίθετα είναι μικρότερα τα ποσοστά των μητρικών (13,30%) και εμβρυϊκών (19,53) αιτιών που διαπιστώθηκε η ύπαρξη παθολογοανατομικών ευρημάτων ομφάλιου λώρου.(Πίνακας 15,Γράφημα 22)

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ:**Τα παθολογοανατομικά ευρήματα ομφαλίου λώρου συσχετίζονται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με ομφαλοπλακουντιακά αίτια και με την ενδομήτριο ανοξία.

Γράφημα 22: Ποσοστά αιτιών θανάτου ανά κατηγορία παθολογοανατομικών ευρημάτων ομφαλίου λώρου



## Συσχέτιση αιτιών θανάτου με εμφάνιση παθολογοανατομικών ευρημάτων πνευμόνων

Στο πίνακα 16 που ακολουθεί που ακολουθεί φαίνονται οι σχετικές (%) συχνότητες της ταξινόμησης σε κατηγορίες Ομάδων Αιτιών Θανάτου ανάλογα με τις κατηγορίες Παθολογοανατομικών Ευρημάτων πνευμόνων.

Πίνακας 16: Συσχέτιση αιτιών θανάτου με εμφάνιση παθολογοανατομικών ευρημάτων πνευμόνων

| | Π.Ε. Πνευμόνων | | | |
|---|---|---|---|---|
| Αίτια θανάτου | **Όχι (N = 1178) %** | **Ναι (N = 1138) %** | **Σύνολο (N = 2316) %** | **p-value** |
| Μητρικά | 19,52 | 12,92 | 16,28 | |
| Ομφαλοπλακουντιακά | 22,16 | 36,91 | 29,40 | |
| Εμβρυϊκά | 47,45 | 32,78 | 40,24 | |
| Ενδομήτριος ανοξία | 10,87 | 17,40 | 14,08 | <0,001 |

Από τα έμβρυα που εμφάνισαν παθολογοανατομικά ευρήματα από τους πνεύμονες(N=1138) το 36,91% των εμβρυικών θανάτων προήλθε εξαιτίας των ομφαλοπλακουντιακών αιτιών και το 17,40% προήλθε εξαιτίας της ενδομήτριας ανοξίας, ενώ από τα έμβρυα που δεν εμφάνισαν παθολογοανατομικά ευρήματα από τους πνεύμονες (N=1178) τα αντίστοιχα ποσοστά βρέθηκαν 22,16% και 10,87% . Αντίθετα, είναι μικρότερα τα ποσοστά των μητρικών αιτιών (12,92%) και των εμβρυϊκών αιτιών (32,78%) που εμφάνιζαν παθολογοανατομικά ευρήματα από του πνεύμονες σε σύγκριση με τα έμβρυα που δεν εμφάνισαν.(Πίνακας 16,Γράφημα 23)

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ:**Η ύπαρξη παθολογοανατομικών ευρημάτων από το αναπνευστικό σύστημα σχετίζεται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με ομφαλοπλακουντιακά αίτια και με ενδομήτριο ανοξία.

Γράφημα 23: Ποσοστά αιτιών θανάτου ανά κατηγορία παθολογοανατομικών ευρημάτων πνευμόνων

## Συσχέτιση αιτιών θανάτου με εμφάνιση παθολογοανατομικών ευρημάτων καρδιαγγειακού συστήματος

Στο πίνακας 17 που ακολουθεί φαίνονται οι σχετικές (%) συχνότητες της ταξινόμησης σε κατηγορίες Ομάδων Αιτιών Θανάτου ανάλογα με τις κατηγορίες Παθολογοανατομικών Ευρημάτων καρδιαγγειακού συστήματος.

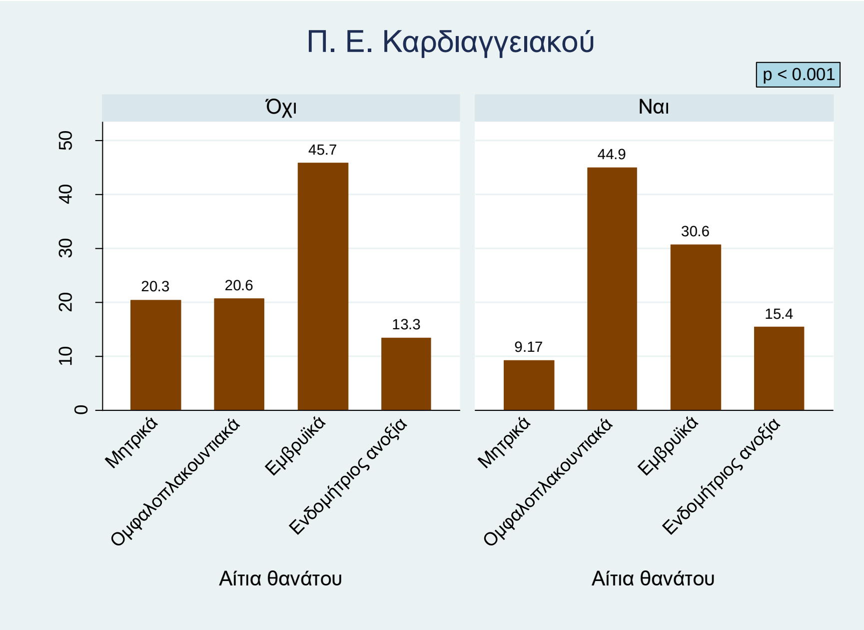
Από τα έμβρυα που εμφάνισαν παθολογοανατομικά ευρήματα από το καρδιαγγειακό σύστημα (N=840) το 44,88% των θανάτων προήλθε από ομφαλοπλακουντιακά αίτια το 15.36% από ενδομήτριο ανοξία ενώ από τα έμβρυα που δεν εμφάνισαν παθολογοανατομικά ευρήματα ομφαλίου λώρου τα αντίστοιχα ποσοστά βρέθηκαν 20,60% και 13,35%.
Αντίθετα, είναι μικρότερα τα ποσοστά των μητρικών (9,17%) και εμβρυϊκών (30,6%) αιτιών που διαπιστώθηκε η ύπαρξη παθολογοανατομικών ευρημάτων από το καρδιαγγειακό σύστημα σε σύγκριση με τα έμβρυα που δεν εμφάνισαν. (Πίνακας 17,Γράφημα 24)

Πίνακας 17: Συσχέτιση αιτιών θανάτου με εμφάνιση παθολογοανατομικών ευρημάτων καρδιαγγειακού συστήματος

| | Π.Ε. Καρδιαγγειακού | | | |
|---|---|---|---|---|
| Αίτια θανάτου | **Όχι (N = 1476) %** | **Ναι (N = 840) %** | **Σύνολο (N = 2316) %** | **p-value** |
| Μητρικά | 20,33 | 9,17 | 16,28 | |
| Ομφαλοπλακουντικά | 20,60 | 44,88 | 29,40 | |
| Εμβρυϊκά | 45,73 | 30,6 | 40,24 | |
| Ενδομήτριος ανοξία | 13,35 | 15,36 | 14,08 | <0,001 |

**Συμπερασματικά:**Η ύπαρξη παθολογοανατομικών ευρημάτων από το καρδιαγγειακό σύστημα σχετίζεται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με ομαφαλοπλακουντιακά αίτια καθώς και με ενδομήτριο ανοξία.

Γράφημα 24: Ποσοστά αιτιών θανάτου ανά κατηγορία παθολογοανατομικών ευρημάτων καρδιαγγειακού συστήματος



**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Μία έρευνα που αφορά την καταγραφή και μελέτη των εμβρυϊκών θανάτων βοηθά στη διασαφήνιση των αιτίων των εμβρυϊκών απωλειών, αλλά στοχεύει και στην αποφυγή άσκοπων διερευνητικών διαδικασιών. Είναι κοινή πεποίθηση πως ο καθορισμός της αιτίας, της ταξινόμησης και της κατηγοριοποίησης των αποβολών κυημάτων και θνησιγενών εμβρύων είναι θεμέλιος λίθος στην αξιολόγηση των δεδομένων της ποιότητας υγείας μιας Χώρας. Πρέπει να αναφερθεί πως Διεθνώς δεν υπάρχουν κάποιες γενικώς αποδεκτές κατευθυντήριες οδηγίες για τους εμβρυϊκούς θανάτους και σε συνδυασμό με την ποικιλότητα των ορισμών των θνησιγενών εμβρύων βάση της ηλικίας κύησης και του βάρους, γίνεται σχεδόν ακατόρθωτη η ομοιογένεια του δείγματος και η σύγκριση των διάφορων ιστολογικών εκθέσεων. Στην παρούσα μελέτη για να εξαλειφθεί αυτή η παράμετρος ανομοιογένειας, χρησιμοποιήθηκε υλικό από το Α' Παθολογοανατομικο Εργαστήριο Πανεπιστημίου Αθηνών . Σημαντική συμβολή στην προσπάθεια αυτή έχει και η επιλογή του συστήματος ταξινόμησης εμβρυϊκών θανάτων (ReCoDe), καθώς αυτό επιτρέπει  την κρίση και την κριτική των διερευνητικών τεχνικών, οι οποίες με την σειρά τους θα καθορίσουν τα πιθανά αίτια εμβρυϊκών θανάτων. Το συγκεκριμένο σύστημα εστιάζει κυρίως στα αίτια θανάτου και όχι απαραιτήτως στον μηχανισμό αιτιοπαθογένειας, με αποτέλεσμα πολλές φορές να φέρονται ως αίτια θανάτου διαγνώσεις που μπορούν να είναι συμβατές και με βιώσιμες καταστάσεις. Οπότε το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την, πολλές φορές, ελλιπή κλινική πληροφόρηση, αποδυναμώνει την καταγραφή των στοιχείων της ιστολογικής έκθεσης. Παρόλα αυτά μία επιμελής και ολοκληρωμένη παθολογοανατομική έκθεση παραμένει ένα σημαντικό και αξιόπιστο εργαλείο στα χέρια των επιστημόνων έναντι της ανομοιογένειας και της ποικιλομορφίας των παθολογοανατομικών ευρημάτων και των αιτιών εμβρυϊκών θανάτων.

Τα περιστατικά αφορούν καταγραφές από τη δεκαετία του 1970 σε ποσοστό περίπου 2%, τη δεκαετία του 1980 σε ποσοστό 19%, τη δεκαετία του 1990 στο 26%, τη δεκαετία του 2000 στο 33% ενώ τα περιστατικά από το 2010 έως τώρα αποτελούν το 20% του δείγματος. Στην συγκεκριμένη μελέτη κατέστη δυνατόν να διαπιστωθούν αίτια εμβρυϊκών απωλειών σε ποσοστό 72.1%, καθώς και σε ποσοστό 46% καθορίζεται και ο μηχανισμός θανάτου όπως και η προέλευσή του (Πίνακας 1). Μία επιμέρους  κατηγοριοποίηση των αιτιών θανάτου, που βασίζεται στη διεθνή βιβλιογραφία, είναι σύμφωνα με την προέλευσή τους, μητρικά , εμβρυϊκά , ομφαλοπλακουντιακά και άγνωστα αίτια , καθώς και μία επιπρόσθετη κατηγορία, αυτή της ενδομητρίου ανοξίας. Είναι σαφές ότι τα αποτελέσματα επιβεβαιώνονται και από την βιβλιογραφία με εξαίρεση την ενδομήτριο ανοξία. Αυτό πιθανώς προκύπτει από την ιδιομορφία του δείγματος μας και από τα μέσα διάγνωσης της εποχής, ουσιαστικά ίσως υπάρχει και ένα μικρό ποσοστό συγχυτικού παράγοντα μεταξύ μηχανισμού και αίτιου. Στις παθολογοανατομικές εκθέσεις της εργασίας ορίζεται η ενδομήτριος ανοξία ως κύριο αίτιο, οπότε έτσι και καταγράφηκε. Όσον αφορά τις περιπτώσεις θανάτου που στο 31% των περιπτώσεων τα αίτια θανάτου ήταν άγνωστα. Ακολούθως, διαπιστώνεται ότι στο 20% των θανάτων οι αιτίες ήταν ομφαλοπλακουντιακές και στο 27.5% τα αίτια θανάτου ήταν εμβρυϊκά και στο 11% τα άιτια θανάτου ήταν μητρικά. Επιπλέον, διαπιστώνεται ότι στο 9,5% των περιπτώσεων η ενδομήτριος ανοξία ήταν η αιτία θανάτου, ενώ είναι πολύ μικρό το ποσοστό των περιπτώσεων που το αίτιο θανάτου ήταν ιατρογενή (0.24%).Αξίζει να αναφερθεί ότι το ποσοστό στα ιατρογενή αίτια είναι μικρό διότι δεν είχε συμπεριληφθεί στο ιατρογενές αίτιο ο τερματισμός κύησης λόγω χρωμοσωμικών και γενετικών ανωμαλιών.

Όσο αφορά τα μητρικά αίτια θανάτου στη συγκεκριμένη μελέτη, πρώτη θέση κατέχει με 50,13% η διαπλακουντιακή ενδομήτρια λοίμωξη (χοριοαμνιονίτιδα) ακολουθεί με 35,81% η ανιούσα ενδομήτρια λοίμωξη, και με 5,04% η ανεπάρκεια τραχήλου (προωρότητα).Επιπλέον σύμφωνα με την βιβλιογραφία , οι λοιμώξεις συναντώνται περίπου στο μισό των απωλειών των θνησιγενών εμβρύων σε χαμηλού και μεσαίου επιπέδου Χωρών και στο 10% με 25% των ανεπτυγμένων (Goldenberg RL, 2010). Στις περισσότερες μελέτες είναι γεγονός πως παρουσιάζεται η λοίμωξη ως κύριος παράγοντας πρόωρου τοκετού παρά ως αίτιο θνησιγενούς εμβρύου.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρατηρείται στα εμβρυϊκά αίτια όπου το 13,73% κατέχει η εισρόφηση μηκωνίου εκ του αμνιακού υγρού,το 8,69% κατέχει συγγενής ανωμαλία Κ.Ν.Σ, το 8,15% η συγγενής ανωμαλία πολλαπλών οργάνων καθώς και ο εμβρυϊκός ύδρωπας,το 7,94% η Συγγενής ανωμαλία καρδιαγγειακού συστήματος, το 5,47% το Σύνδρομο Down,το 4,51% κατέχει η Τρισωμία 18 (Σύνδρομο Edwards) και το 1,18% το Σύνδρομο Patau (Τρισωμία 13). Πρέπει να καταστεί σαφές ότι αυτά τα ευρήματα δεν μπορούν να θεωρηθούν σε απόλυτο βαθμό ως τα αίτια θανάτου των εμβρύων, παρά μόνο σε μερικές περιπτώσεις. Μία σημαντική μελέτη καρυοτυπικού ελέγχου 823 θνησιγενών εμβρύων και νεογνικών θανάτων, ανέφερε ότι 6,3% είχαν μία μείζονα χρωμοσωμική ανωμαλία (Hsu LYF, 1998). Η συχνότητα παθολογικών καρυότυπων εμβρεγμένων θνησιγενών εμβρύων, μη εμβρεγμένων και νεογνικών θανάτων ήταν 12,4% και 6% αντίστοιχα (Frøen JF, 2001). Οι κυριότερες ανωμαλίες αποτελούνταν από τρισωμίες 18, 13, 21, ανευπλοειδία φυλετικού χρωμοσώματος και μη ισόρροπη μετατόπιση. Ο συνδυασμός μιας συγγενούς ανωμαλίας και αποβολής θνησιγενούς εμβρύου, αυξάνει την πιθανότητα παρουσίας της χρωμοσωμικής ανωμαλίας.

Τα κριτήρια ταξινόμησης σε κατηγορίες, με βάση την ηλικία της μητέρας, την ηλικία κύησης και το εμβρυϊκό βάρος, βασίστηκαν στη Διεθνή βιβλιογραφία και αντιστοίχως ετέθησαν τα ακόλουθα όρια αναφορικών τιμών. Για την ηλικία της μητέρας τα 35 έτη ήταν η διαχωριστική τιμή, καθώς πάνω από αυτή την τιμή αλλάζει η διαγνωστική προσέγγιση της εγκύου (π.χ. Πιθανή ανάγκη τέλεσης αμνιοπαρακέντησης), ενώ όσο αφορά το βάρος εμβρύου και την ηλικία κύησης είναι 500γρ. και 22 εβδομάδες αντίστοιχα, αφού αυτές οι τιμές είναι οι διαχωριστικές τιμές για τον καθορισμό της αποβολής ή της απώλειας θνησιγενούς εμβρύου. Το 71% των μητέρων ήταν σε ηλικία μικρότερη των 35 ετών, ενώ το 29% είχαν ηλικία 35ετών και πάνω._Στη συνέχεια, διαπιστώνεται ότι στο 61,9% των περιπτώσεων η κύηση διήρκησε 22 εβδομάδες και άνω, ενώ στο 38,1% των περιπτώσεων η διάρκεια της κύησης δεν ξεπερνούσε τις 21 εβδομάδες. Το βάρος του εμβρύου ήταν κατά μέσο όρο 1023 γραμμάρια με το 49% του δείγματος να έχει βάρος έως 500 γραμμάρια. Τα έμβρυα ήταν σε ποσοστό 56% άρρενες και 44% θήλεα. Οι μητέρες είχαν το πολύ άλλον ένα τοκετό σε ποσοστό 68,6%, άλλους δύο τοκετούς σε ποσοστό 23,1% ενώ τρεις τοκετούς και πάνω είχε το 8,3% του δείγματος.

Ενδιαφέροντα συμπεράσματα προκύπτουν και από την ανάλυση των διαφορών στην ηλικία της μητέρας, την ηλικία κύησης και το βάρος του εμβρύου, ανάλογα με τις κατηγορίες αιτιών θανάτου.Η αυξημένη ηλικία της μητέρας (≥ 35 ετών) όπως επίσης και η μικρή ηλικία κύησης (<22 εβδομάδες) και το μικρό βάρος του εμβρύου (< 500 γραμμάρια) σχετίζονται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με αυξημένη συχνότητα στα μητρικά και τα εμβρυϊκά αίτια θανάτου. Τα εμβρυϊκά και τα μητρικά αίτια θανάτου εμφανίζονται ως επι το πλείστον σε κυήσεις μικρότερες από 22 εβδομάδων καθώς επίσης συσχετίζονται με χαμηλό εμβρυϊκό βάρος.

Ακολουθούν δύο πιο εξειδικευμένες συσχετίσεις που αφορούν αποκλειστικά παθολογοανατομικά ευρήματα του αναπνευστικού και του καρδιαγγειακού συστήματος. Συγκεκριμένα, από τα έμβρυα που εμφάνισαν παθολογοανατομικά ευρήματα από τους πνεύμονες το 36,91% των εμβρυικών θανάτων προήλθε εξαιτίας των ομφαλοπλακουντιακών αιτιών και το 17,40% προήλθε εξαιτίας της ενδομήτριας ανοξίας, ενώ από τα έμβρυα που δεν εμφάνισαν παθολογοανατομικά ευρήματα από τους πνεύμονες τα αντίστοιχα ποσοστά βρέθηκαν 22,16% και 10,87% . Αντίθετα, είναι μικρότερα τα ποσοστά των μητρικών αιτιών (12,92%) και των εμβρυϊκών αιτιών (32,78%) που εμφάνιζαν παθολογοανατομικά ευρήματα από του πνεύμονες σε σύγκριση με τα έμβρυα που δεν εμφάνισαν.Η ύπαρξη παθολογοανατομικών ευρημάτων από το αναπνευστικό σύστημα σχετίζεται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με ομφαλοπλακουντιακά αίτα και με ενδομήτριο ανοξία.

**Τέλος φαίνεται πως** η ταξινόμηση σε κατηγορίες ανάλογα με τις Ομάδες Αιτιών Θανάτου βρέθηκε να σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την ταξινόμηση σε κατηγορίες ανάλογα με τα Παθολογοανατομικά Ευρήματα Καρδιάς. Από τα εμβρύα που εμφάνισαν παθολογοανατομικά ευρήματα από το καρδιαγγειακό σύστημα το 44,88% των θανάτων προήλθε από ομφαλοπλακουντιακά αίτια και το 15.36% από ενδομήτριο ανοξίας ενώ από τα έμβρυα που δεν εμφάνισαν παθολογοανατομικά ευρήματα ομφαλίου λώρου τα αντίστοιχα ποσοστά βρέθηκαν 20,60% και 13,35%. Αντίθετα, είναι μικρότερα τα ποσοστά των μητρικών (9,17%) και εμβρυϊκών (30,6%) αιτιών που διαπιστώθηκε η ύπαρξη παθολογοανατομικών ευρημάτων ομφάλιου λώρου σε σύγκριση με τα έμβρυα που δεν εμφάνισαν παθολογοανατομικά ευρήματα από το καρδιαγγειακό σύστημα. Η ύπαρξη παθολογοανατομικών ευρημάτων από το καρδιαγγειακό σύστημα σχετίζεται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με ομαφαλοπλακουντιακά αίτια καθώς και με ενδομήτριο ανοξία.

Είναι σαφές από τα δεδομένα της έρευνας, ότι μία ακριβής παθολογοανατομική ανάλυση του πλακούντα και γενικότερα των συστημάτων του εμβρύου είναι ικανή να ανιχνεύσει τα παθολογικά αίτια του εμβρυϊκού θανάτου. Αυτό ενισχύεται και από τη βιβλιογραφία που περιγράφει πως υπάρχει μείωση του ποσοστού των ανεξήγητων εμβρυϊκών θανάτων από 20,1 σε 15%, μετά από ιστολογική εξέταση του πλακούντα.

| Αίτια θανάτων % (n) / Μηχανισμοί θανάτου και προέλευση μηχανισμών | Σύνολο | | Καρδιαγγειακό, Συγγενής καρδιακή δυσπλασία | | Καρδιαγγειακό, Εμβρυϊκός ύδρωπας | | Καρδιαγγειακό, Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία | | Καρδιαγγειακό, Θρομβωτική-στενωτική απόφραξη ομφάλιου λώρου | | Πλακουντικός, Αποκόλληση πλακούντα | | Πλακουντικός, Έμφρακτο-Ισχαιμία | | Πλακουντικός, Ανωριμότητα λαχνών | | Πλακουντιακή υποπλασία | | Πλακουντικός, Θρομβωτική-στενωτική αγγειοπάθεια εμβρύου | | Πλακουντικός, Μαζική εναπόθεση περιλαχνικών θρόμβων | | Ενδομήτρια λοίμωξη | | Ακατάσχετη αιμορραγία | | Κανένα από τα παραπάνω | | Άγνωστος | | Εισρόφηση αμνιακού υγρού | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Χρωμοσωμική ανωμαλία : Αριθμητική | 4,22% | 143 | 11,11% | 2 | 0,00% | | #ΔΙΑΙΡ./0! | | 0% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 1,96% | 1 | 0,00% | | 0,00% | | 10,00% | 1 | 8,69% | 129 | 0,85% | 8 | 1,09% | 2 |
| Χρωμοσωμική ανωμαλία : Δομική | 0,44% | 15 | 0,00% | | 0,00% | | #ΔΙΑΙΡ./0! | | 1% | 1 | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 13,33% | 2 | 0,00% | | 0,00% | | 0,61% | 9 | 0,32% | 3 | 0,00% | |
| Συγγενής ανωμαλία : Μονογονιδιακά σύνδρομα | 0,24% | 8 | 0,00% | | 0,00% | | #ΔΙΑΙΡ./0! | | 0% | | 0,00% | | 0,55% | 1 | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 13,33% | 2 | 0,00% | | 0,00% | | 0,34% | 5 | 0,00% | | 0,00% | |
| Συγγενής ανωμαλία : Λοιπά σύνδρομα | 4,87% | 165 | 0,00% | | 0,00% | | #ΔΙΑΙΡ./0! | | 0% | | 0,00% | | 0,55% | 1 | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 11,05% | 164 | 0,00% | | 0,00% | |
| Συγγενής ανωμαλία : Κ.Ν.Σ. | 3,13% | 106 | 0,00% | | 0,00% | | #ΔΙΑΙΡ./0! | | 0% | | 0,00% | | 0,00% | 3 | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 10,00% | 1 | 5,93% | 88 | 1,48% | 14 | 0,00% | |
| Συγγενής ανωμαλία : Καρδιαγγειακό σύστημα | 2,30% | 78 | 83,33% | 15 | 7,14% | 1 | #ΔΙΑΙΡ./0! | | 0% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 4,18% | 62 | 0,00% | | 0,00% | |
| Συγγενής ανωμαλία : Πεπτικό σύστημα | 0,06% | 2 | 0,00% | | 0,00% | | #ΔΙΑΙΡ./0! | | 0% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,13% | 2 | 0,00% | | 0,00% | |
| Συγγενής ανωμαλία : Νεοπλασίες | 0,12% | 4 | 0,00% | | 14,29% | 2 | #ΔΙΑΙΡ./0! | | 0% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,21% | 2 | 0,00% | |
| Συγγενείς ανωμαλίες : Λοιπές, Μονοοργανικές | 0,80% | 27 | 0,00% | | 0,00% | | #ΔΙΑΙΡ./0! | | 1% | 1 | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 1,62% | 24 | 0,21% | 2 | 0,00% | |
| Συγγενείς ανωμαλίες : Λοιπές, Πολλαπλών Οργάνων | 2,33% | 79 | 0,00% | | 7,14% | 1 | #ΔΙΑΙΡ./0! | | 0% | | 0,00% | | 0,00% | | 22,22% | 2 | 0,00% | | 1,96% | 1 | 0,00% | | 0,00% | | 10,00% | 1 | 2,70% | 40 | 3,60% | 34 | 0,00% | |
| Πλακούντας : Παθολογία πλακουντικής κοίτης | 2,72% | 92 | 0,00% | | 0,00% | | #ΔΙΑΙΡ./0! | | 1% | 2 | 12,20% | 10 | 31,15% | 57 | 0,00% | | 0,00% | | 43,14% | 22 | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,07% | 1 | 0,00% | | 0,00% | |
| Πλακούντας : Πλακουντική παθολογία : Ανάπτυξη | 2,54% | 86 | 0,00% | | 0,00% | | #ΔΙΑΙΡ./0! | | 2% | 3 | 6,10% | 5 | 10,38% | 19 | 77,78% | 7 | 50,00% | 1 | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 3,44% | 51 | 0,00% | | 0,00% | |
| Πλακούντας : Πλακουντική παθολογία : Παρέγχυμα | 9,36% | 317 | 0,00% | | 0,00% | | #ΔΙΑΙΡ./0! | | 6% | 9 | 70,73% | 58 | 38,25% | 70 | 0,00% | | 50,00% | 1 | 25,49% | 13 | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 10,92% | 162 | 0,42% | 4 | 0,00% | |
| Πλακούντας : Πλακουντική παθολογία : Θέση | 0,12% | 4 | 0,00% | | 0,00% | | #ΔΙΑΙΡ./0! | | 0% | | 0,00% | | 1,09% | 2 | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,13% | 2 | 0,00% | | 0,00% | |
| Πλακούντας : Επιπλοκή ομφάλιου λώρου | 5,14% | 174 | 0,00% | | 0,00% | | #ΔΙΑΙΡ./0! | | 53% | 81 | 0,00% | | 3,28% | 6 | 0,00% | | 0,00% | | 1,96% | 1 | 26,67% | 4 | 0,00% | | 0,00% | | 5,53% | 82 | 0,00% | | 0,00% | |
| Πλακούντας : Μη ειδικά καθορισμένος | 0,18% | 6 | 0,00% | | 0,00% | | #ΔΙΑΙΡ./0! | | 0% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 1,96% | 1 | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,07% | 1 | 0,42% | 4 | 0,00% | |
| Λοίμωξη : Διαπλακουντιακή | 5,73% | 194 | 0,00% | | 0,00% | | #ΔΙΑΙΡ./0! | | 2% | 3 | 0,00% | | 1,64% | 3 | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 20,00% | 3 | 65,68% | 155 | 0,00% | | 1,42% | 21 | 0,11% | 1 | 4,37% | 8 |
| Λοίμωξη : Ανιούσα | 4,40% | 149 | 0,00% | | 0,00% | | #ΔΙΑΙΡ./0! | | 1% | 1 | 0,00% | | 0,55% | 1 | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 33,47% | 79 | 0,00% | | 2,36% | 35 | 0,21% | 2 | 16,94% | 31 |
| Λοιποί εμβρυϊκοί ύδρωπες αγνώστου αιτιολογίας | 2,25% | 76 | 0,00% | | 35,71% | 5 | #ΔΙΑΙΡ./0! | | 0% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 1,28% | 19 | 5,51% | 52 | 0,00% | |
| Λοιπές μητρικές ασθένειες : Σακχαρώδης διαβήτης | 0,27% | 9 | 0,00% | | 0,00% | | #ΔΙΑΙΡ./0! | | 0% | | 0,00% | | 0,55% | 1 | 0,00% | | 0,00% | | 1,96% | 1 | 0,00% | | 0,85% | 2 | 0,00% | | 0,20% | 3 | 0,21% | 2 | 0,00% | |
| Λοιπές μητρικές ασθένειες : Υπερθυρεοειδισμός | 0,00% | 0 | 0,00% | | 0,00% | | #ΔΙΑΙΡ./0! | | 0% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | |
| Λοιπές μητρικές ασθένειες | 0,41% | 14 | 5,56% | 1 | 14,29% | 2 | #ΔΙΑΙΡ./0! | | 1% | 1 | 0,00% | | 0,55% | 1 | 0,00% | | 0,00% | | 1,96% | 1 | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,54% | 8 | 0,00% | | 0,00% | |
| Υποξία | 12,88% | 436 | 0,00% | | 0,00% | | #ΔΙΑΙΡ./0! | | 34% | 52 | 9,76% | 8 | 9,29% | 17 | 0,00% | | 0,00% | | 19,61% | 10 | 26,67% | 4 | 0,00% | | 0,00% | | 8,42% | 125 | 8,26% | 78 | 77,60% | 142 |
| Λοιπά : Ασύνηθες περιπτώσεις | 3,81% | 129 | 0,00% | | 7,14% | 1 | #ΔΙΑΙΡ./0! | | 0% | | 1,22% | 1 | 0,55% | 1 | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 30,00% | 3 | 7,95% | 118 | 0,53% | 5 | 0,00% | |
| Άγνωστες(Παρά την εκτενή διερεύνηση) | 5,29% | 179 | 0,00% | | 0,00% | | #ΔΙΑΙΡ./0! | | 0% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 30,00% | 3 | 4,31% | 64 | 11,86% | 112 | 0,00% | |
| Άγνωστες(Λόγω ελλιπών στοιχείων) | 26,38% | 893 | 0,00% | | 14,29% | 2 | #ΔΙΑΙΡ./0! | | 0% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 0,00% | | 10,00% | 1 | 18,13% | 269 | 65,78% | 621 | 0,00% | |
| Σύνολο % (n) | 100% | 3385 | 100% | 18 | 100% | 14 | #ΔΙΑΙΡ./0! | 0 | 100% | 154 | 100% | 82 | 98% | 183 | 100% | 9 | 100% | 2 | 100% | 51 | 100% | 15 | 100% | 236 | 100% | 10 | 100% | 1484 | 100% | 944 | 100% | 183 |

**Πίνακας 1.**

**ΕΠΙΛΟΓΟΣ**

Ο εμβρυϊκός θάνατος παραμένει μια κοινή, τραυματική αλλά και σε μερικές περιπτώσεις, προβλέψιμη επιπλοκή της κύησης. Τα αίτια εμβρυϊκού θανάτου είναι συχνά πολύπλοκα και μερικές φορές ακόμα και άγνωστα, παρόλα αυτά μερικά αίτια εμβρυϊκών απωλειών έχουν υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης κατά τη διάρκεια των διαφόρων φάσεων της κύησης. Άρα για το πρώτο τρίμηνο, επικρατούν τα γενετικά αίτια, για το δεύτερο οι λοιμώξεις και για το τρίτο οι επιπλοκές του ομφάλιου λώρου.

Η παρούσα μελέτη, πέραν του επιδημιολογικού χαρακτήρα της καταγραφής αλλά και συσχέτισης των ποικίλων παθολογοανατομικών ευρημάτων με σημαντικές κλινικές παραμέτρους, αποδεικνύει περίτρανα πως η πληροφορία που συλλέγεται από τις παθολογοανατομικές έρευνες μπορεί να αλλάξει τον εκτιμώμενο κίνδυνο των θνησιγενών εμβρύων και να επηρεάσει τον τρόπο διαχείρισης των μελλοντικών κυήσεων. Οπότε συνιστάται πλήρης παθολογοανατομική διερεύνηση που να εμπεριέχει εμπεριστατωμένη ανασκόπηση του κλινικού αρχείου της μητέρας, μακρο και μικροσκοπική εξέταση πλακούντα και εμβρύου, φωτογραφίες και ακτινογραφίες, καλλιέργειες ιών και βακτηρίων καθώς και χρωμοσωμική ανάλυση.

Αδιαμφισβήτητα, γεννάται η ανάγκη για την ανάπτυξη ενός κεντρικού συστήματος καταγραφής, με την υιοθέτηση πιστοποιητικού θανάτου κατάλληλου για την καταγραφή των εμβρυϊκών απωλειών και τη διενέργεια καλά οργανωμένων επιδημιολογικών μελετών, ώστε να εκτιμάται η αποτελεσματικότητα των μέτρων που λαμβάνονται και να τίθενται νέοι στόχοι και προτεραιότητες.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**


- Alberman E, Creasy M, Elliott M, Spicer C. Maternal factors associated with fetal chromosomal anomalies in spontaneous abortions. Br J Obstet Gynaecol 1976; 83:621.
- AuduBM,ChamaCM,KvariO,Diagnostic features of cervicalincompetence among women in Maiduguri.JObstet Gynaecol 2003
- Akolekar R, Bower S, Flack N, et al. Prediction of miscarriage and stillbirth at 11-13 weeks and the contribution of chorionic villus sampling. Prenat Diagn 2011; 31:38.
- Altshuler G, Arizawa M, Molnar-Nadasdy G. Meconium-induced umbilical cord vascular necrosis and ulceration: a potential link between the placenta and poor pregnancy outcome. Obstet Gynecol 1992; 79:760.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Genetic evaluation of stillbirths and neonatal deaths. ACOG Committee Opinion No 257. American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington, DC 2001.
- Ariel I, Anteby E, Hamani Y, Redline RW. Placental pathology in fetal thrombophilia. Hum Pathol 2004; 35:729.
- Bachmann LM.Coomarasamy A,HonestH,KhanKS.Elective Cervical cerclage for Prevention of preterm birth :a systematic review.Acta Obstet Gynecol Scand 2003.
- Barnhart KT. Clinical practice. Ectopic pregnancy. N Engl J Med 2009; 361:379.
- Bourne T, Bottomley C. When is a pregnancy nonviable and what criteria should be used to define miscarriage? Fertil Steril 2012; 98:1091.
- Batcup G, Tovey LA, Longster G. Fetomaternal blood group incompatibility studies in placental intervillous thrombosis. Placenta 1983; 4 Spec No:449.
- Bromley B, Harlow BL, Laboda LA, Benacerraf BR. Small sac size in the first trimester: a predictor of poor fetal outcome. Radiology 1991; 178:375.
- Bove KE. Practice guidelines for autopsy pathology: the perinatal and pediatric autopsy. Autopsy Committee of the College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med 1997; 121:368.

- Cousens S, Blencowe H, Stanton C, et al. National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2009 with trends since 1995: a systematic analysis. Lancet 2011; 377:1319.
- Chan&Winkle GR.Gynecology and Obstetrics.Current Clinical Strategies Publishing California2002
- Chan A, King JF, Flenady V, et al. Classification of perinatal deaths: development of the Australian and New Zealand classifications. J Paediatr Child Health 2004; 40:340.
- Cnattingius S, Haglund B, Kramer MS. Differences in late fetal death rates in association with determinants of small for gestational age fetuses: population based cohort study. BMJ 1998; 316:1483.
- Dugoff L, Cuckle HS, Hobbins JC, et al. Prediction of patient-specific risk for fetal loss using maternal characteristics and first- and second-trimester maternal serum Down syndrome markers. Am J Obstet Gynecol 2008; 199:290.e1.
- Doubilet PM, Benson CB, Bourne T, et al. Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester. N Engl J Med 2013; 369:1443.
- Deaton JL, Honoré GM, Huffman CS, Bauguess P. Early transvaginal ultrasound following an accurately dated pregnancy: the importance of finding a yolk sac or fetal heart motion. Hum Reprod 1997; 12:2820
- Doubilet PM, Benson CB. Outcome of first-trimester pregnancies with slow embryonic heart rate at 6-7 weeks gestation and normal heart rate by 8 weeks at US. Radiology 2005; 236:643.
- Di Mario S, Say L, Lincetto O. Risk factors for stillbirth in developing countries: a systematic review of the literature. Sex Transm Dis 2007; 34:S11.
- Ernst LM, Minturn L, Huang MH, et al. Gross patterns of umbilical cord coiling: correlations with placental histology and stillbirth. Placenta 2013; 34:583.
- Falco P, Milano V, Pilu G, et al. Sonography of pregnancies with first-trimester bleeding and a viable embryo: a study of prognostic indicators by logistic regression analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 1996; 7:165.

- Fretts RC, Boyd ME, Usher RH, Usher HA. The changing pattern of fetal death, 1961-1988. Obstet Gynecol 1992; 79:35.
- Frøen JF, Arnestad M, Frey K, et al. Risk factors for sudden intrauterine unexplained death: epidemiologic characteristics of singleton cases in Oslo, Norway, 1986-1995. Am J Obstet Gynecol 2001; 184:694.
- Garmel SH.Early pregnancy Risks In Current Obstetric & gynecologic Diagnosis &Treatment.DeCherney AH,Nathan L.Lange Medical Books,9th Edition,New York 2003.
- Gordijn SJ, Erwich JJ, Khong TY. Value of the perinatal autopsy: critique. Pediatr Dev Pathol 2002; 5:480.
- Gibbs RS. The origins of stillbirth: infectious diseases. Semin Perinatol 2002; 26:75.
- Giacoia GP. Severe fetomaternal hemorrhage: a review. Obstet Gynecol Surv 1997; 52:372.
- Goldenberg RL, McClure EM, Saleem S, Reddy UM. Infection-related stillbirths. Lancet 2010; 375:1482.
- George L, Mills JL, Johansson AL, et al. Plasma folate levels and risk of spontaneous abortion. JAMA 2002; 288:1867.


- George L, Mills JL, Johansson AL, et al. Plasma folate levels and risk of spontaneous abortion. JAMA 2002; 288:1867.


- Helgstrand S, Andersen AM. Maternal underweight and the risk of spontaneous abortion. Acta Obstet Gynecol Scand 2005; 84:1197.
- Heifetz SA. Thrombosis of the umbilical cord: analysis of 52 cases and literature review. Pediatr Pathol 1988; 8:37.
- Huang DY, Usher RH, Kramer MS, et al. Determinants of unexplained antepartum fetal deaths. Obstet Gynecol 2000; 95:215.
- Incerpi MH, Miller DA, Samadi R, et al. Stillbirth evaluation: what tests are needed? Am J Obstet Gynecol 1998; 178:1121.
- Jamieson DJ, Kourtis AP, Bell M, Rasmussen SA. Lymphocytic choriomeningitis virus: an emerging obstetric pathogen? Am J Obstet Gynecol 2006; 194:1532.

- Kaplan C, Blanc WA, Elias J. Identification of erythrocytes in intervillous thrombi: a study using immunoperoxidase identification of hemoglobins. Hum Pathol 1982; 13:554.
- Kline J, Stein Z, Susser M, Warburton D. Fever during pregnancy and spontaneous abortion. Am J Epidemiol 1985; 121:832.
- Korteweg FJ, Gordijn SJ, Timmer A, et al. The Tulip classification of perinatal mortality: introduction and multidisciplinary inter-rater agreement. BJOG 2006; 113:393.
- Klein J, Stein Z. Epidemiology of chromosomal anomalies in spontaneous abortion: prevalence, manifestation and determinants. In: Spontaneous and recurrent abortion, Bennett MJ, Edmonds DK (Eds), Blackwell Scientific Publications, Oxford 1987. p.29.
- Küçük T, Duru NK, Yenen MC, et al. Yolk sac size and shape as predictors of poor pregnancy outcome. J Perinat Med 1999; 27:316.
- Korteweg FJ, Bouman K, Erwich JJ, et al. Cytogenetic analysis after evaluation of 750 fetal deaths: proposal for diagnostic workup. Obstet Gynecol 2008; 111:865.
- Khare M, Howarth E, Sadler J, et al. A comparison of prenatal versus postnatal karyotyping for the investigation of intrauterine fetal death after the first trimester of pregnancy. Prenat Diagn 2005; 25:1192.
- Khare M, Howarth E, Sadler J, et al. A comparison of prenatal versus postnatal karyotyping for the investigation of intrauterine fetal death after the first trimester of pregnancy. Prenat Diagn 2005; 25:1192.
- Korteweg FJ, Erwich JJ, Timmer A, et al. Evaluation of 1025 fetal deaths: proposed diagnostic workup. Am J Obstet Gynecol 2012; 206:53.e1.
- Klaritsch P, Haeusler M, Karpf E, et al. Spontaneous intrauterine umbilical artery thrombosis leading to severe fetal growth restriction. Placenta 2008; 29:374.
- Lane BF, Wong-You-Cheong JJ, Javitt MC, et al. ACR appropriateness Criteria® first trimester bleeding. Ultrasound Q 2013; 29:91.
- Lahra MM, Gordon A, Jeffery HE. Chorioamnionitis and fetal response in stillbirth. Am J Obstet Gynecol 2007; 196:229.e1.

- McClure EM, Wright LL, Goldenberg RL, et al. The global network: a prospective study of stillbirths in developing countries. Am J Obstet Gynecol 2007; 197:247.e1.
- McClure EM, Nalubamba-Phiri M, Goldenberg RL. Stillbirth in developing countries. Int J Gynaecol Obstet 2006; 94:82.
- Mollo A, De Franciscis P, Colacurci N, et al. Hysteroscopic resection of the septum improves the pregnancy rate of women with unexplained infertility: a prospective controlled trial. Fertil Steril 2009; 91:2628.
- Morrison I, Olsen J. Weight-specific stillbirths and associated causes of death: an analysis of 765 stillbirths. Am J Obstet Gynecol 1985; 152:975.
- Michalski ST, Porter J, Pauli RM. Costs and consequences of comprehensive stillbirth assessment. Am J Obstet Gynecol 2002; 186:1027.
- Mueller RF, Sybert VP, Johnson J, et al. Evaluation of a protocol for post-mortem examination of stillbirths. N Engl J Med 1983; 309:586.
- Mazor M, Furman B, Wiznitzer A, et al. Maternal and perinatal outcome of patients with preterm labor and meconium-stained amniotic fluid. Obstet Gynecol 1995; 86:830.
- Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. BMJ 2000; 320:1708.
- Ness RB, Grisso JA, Hirschinger N, et al. Cocaine and tobacco use and the risk of spontaneous abortion. N Engl J Med 1999; 340:333.
- Nelson DB, Grisso JA, Joffe MM, et al. Violence does not influence early pregnancy loss. Fertil Steril 2003; 80:1205.
- Naeye RL. Placental infarction leading to fetal or neonatal death. A prospective study. Obstet Gynecol 1977; 50:583.
- Philipp T, Philipp K, Reiner A, et al. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies. Hum Reprod 2003; 18:1724
- Owen J, Stedman CM, Tucker TL. Comparison of predelivery versus postdelivery Kleihauer-Betke stains in cases of fetal death. Am J Obstet Gynecol 1989; 161:663.

- Procedures for coding fetal cause of death (2003 revision). Available at www.cdc.gov/nchs/about/major/fetaldth/abfetal.htm#Data percent20Highlights (Accessed 2/28/07).
- Queensland Council on Obstetric and Pediatric Morbidity and Mortality. Maternal, perinatal and pediatric mortality and morbitity in Queensland, 1994-1996.Brisbane, QCOPMM,1988:3-29.
- Reddy UM, Goldenberg R, Silver R, et al. Stillbirth classification--developing an international consensus for research: executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. Obstet Gynecol 2009; 114:901.
- Regan L, Braude PR, Trembath PL. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. BMJ 1989; 299:541.
- Roman EA, Alberman E, Pharoah PO. Pregnancy order and reproductive loss. Br Med J 1980; 280:715.
- Rumbold A, Middleton P, Crowther CA. Vitamin supplementation for preventing miscarriage. Cochrane Database Syst Rev 2005; :CD004073
- Reddy UM, Goldenberg R, Silver R, et al. Stillbirth classification--developing an international consensus for research: executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. Obstet Gynecol 2009; 114:901.
- Reddy UM, Page GP, Saade GR, et al. Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth. N Engl J Med 2012; 367:2185.
- Rolschau J. Infarctions and intervillous thrombosis in placenta, and their association with intrauterine growth retardation. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl 1978; 72:22.
- Rumbold A, Middleton P, Crowther CA. Vitamin supplementation for preventing miscarriage. Cochrane Database Syst Rev 2005; :CD004073.
- Sachs BP, Fretts RC, Gardner R, et al. The impact of extreme prematurity and congenital anomalies on the interpretation of international comparisons of infant mortality. Obstet Gynecol 1995; 85:941.

- Setel PW, Sankoh O, Rao C, et al. Sample registration of vital events with verbal autopsy: a renewed commitment to measuring and monitoring vital statistics. Bull World Health Organ 2005; 83:611.
- Silver RM, Varner MW, Reddy U, et al. Work-up of stillbirth: a review of the evidence. Am J Obstet Gynecol 2007; 196:433.
- Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group. Association between stillbirth and risk factors known at pregnancy confirmation. JAMA 2011; 306:2469.
- Silver RM, Parker CB, Reddy UM, et al. Antiphospholipid antibodies in stillbirth. Obstet Gynecol 2013; 122:641.
- Saller DN Jr, Lesser KB, Harrel U, et al. The clinical utility of the perinatal autopsy. JAMA 1995; 273:663.
- Surkan PJ, Stephansson O, Dickman PW, Cnattingius S. Previous preterm and small-for-gestational-age births and the subsequent risk of stillbirth. N Engl J Med 2004; 350:777.
- Sørnes T. Umbilical cord knots. Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79:157.
- Stillbirth: Prediction, Prevention and Management, Wiley-Blackwell,2011
- Tongsong T, Wanapirak C, Srisomboon J, et al. Transvaginal ultrasound in threatened abortions with empty gestational sacs. Int J Gynaecol Obstet 1994; 46:297.
- Τσίμπου, Παπαδάκης,Κ, Δημογραφική ανάλυση, Αθήνα 2004.
- Tettey Y, Wiredu EK. Autopsy studies on still births in Korle Bu Teaching Hospital: pathological findings in still births and their placentae. West Afr J Med 1997; 16:12.
- Vergani P, Cozzolino S, Pozzi E, et al. Identifying the causes of stillbirth: a comparison of four classification systems. Am J Obstet Gynecol 2008; 199:319.e1.
- Varli IH, Petersson K, Bottinga R, et al. The Stockholm classification of stillbirth. Acta Obstet Gynecol Scand 2008; 87:1202.
- Vintzileos AM, Ananth CV, Smulian JC, et al. Prenatal care and black-white fetal death disparity in the United States: heterogeneity by high-risk conditions. Obstet Gynecol 2002; 99:483.

- Wang X, Chen C, Wang L, et al. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. Fertil Steril 2003; 79:577.
- Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR. Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy. N Engl J Med 1999; 340:1796.
- Windham GC, Von Behren J, Fenster L, et al. Moderate maternal alcohol consumption and risk of spontaneous abortion. Epidemiology 1997; 8:509.
- Weiner Z,Younis Js ,Blumenfeld Z,ShalevE.Assesment of uterine placental circulation in thrombophilic women.Semin Thromb Hemost 2003.
- Wolfe KQ, Herrington CS. Interphase cytogenetics and pathology: a tool for diagnosis and research. J Pathol 1997; 181:359.
- Williams EJ, Embleton ND, Clark JE, et al. Viral infections: contributions to late fetal death, stillbirth, and infant death. J Pediatr 2013; 163:424.
- Wigglesworth JS. Monitoring perinatal mortality. A pathophysiological approach. Lancet 1980; 2:684.
- Zhang L, Zhang XH, Wang JL, et al. Cytogenetic analysis of 355 cases of fetal loss in different trimesters. Prenat Diagn 2011; 31:152.