



**Εθνικό και Καποδιστριακό  
Πανεπιστήμιο Αθηνών**

**National and Kapodistrian  
University of Athens**



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ  
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ - ΕΡΕΥΝΑ»**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗ  
ΣΧΟΛΗ ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΤΟ ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΤΟΥ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΘΕΜΑ: Επιπολασμός και χαρακτηριστικά νεογνών με διαταραχή βάρους γέννησης**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΚΑΜΠΟΥΡΑΚΗ ΑΦΡΟΔΙΤΗ**

**ΑΘΗΝΑ**

**ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2018**

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ  
ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Της Μεταπτυχιακής Φοιτήτριας Καμπουράκη Αφροδίτης

Εξεταστική Επιτροπή:

Νικολέττα Ιακωβίδου, Επιβλέπουσα

Σουλτάνα Σιαχανίδου, Μέλος

Θεοδώρα Μπούτσικου, Μέλος

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση της .....για την αξιολόγηση και εξέταση της υποψηφίου κας Καμπουράκη Αφροδίτης, συνεδρίασε σήμερα... /... /....

Η Επιτροπή διαπίστωσε ότι η Διπλωματική Εργασία της κ. Καμπουράκη Αφροδίτη με τίτλο: «*Επιπολασμός και χαρακτηριστικά νεογνών με διαταραχή βάρους γέννησης*», είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειρισταωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους..... προτείνει στην παραπάνω Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία η υποψήφια έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους....., για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους....., και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους..... Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

Νικολέττα Ιακωβίδου, Επιβλέπουσα

(Υπογραφή).....

Σουλτάνα Σιαχανίδου,

(Υπογραφή).....

Θεοδώρα Μπούτσικου,

(Υπογραφή).....

“Every child begins the world again”

Henry David Thoreau

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Πριν την παρουσίαση της Διπλωματικής Εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους με βοήθησαν για να γίνει αυτό το έργο πραγματικότητα.

Πρώτη από όλους, θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτρια της διπλωματικής εργασίας, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας, Διευθύντρια Νεογνολογικής Κλινικής ΕΚΠΑ, Νικολέττα Ιακωβίδου, που με εμπιστεύτηκε και με ενθάρρυνε κάθε στιγμή με την πολύτιμη συμπαράσταση της. Στάθηκε πρότυπο και αρωγός στην προσπάθειά μου και η επιστημονικότητα αλλά και η προσωπικότητά της με εμπνέει και με καθοδηγεί σε κάθε βήμα της επαγγελματικής μου πορείας.

Συγχρόνως, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας ΕΚΠΑ, Θεοδώρα Μπούτσικου, που ήταν η πρώτη που μου επέστησε την προσοχή και με ευαισθητοποίησε για την ιδιαίτερη αυτή ομάδα νεογνών. Η ανεξάντλητη διάθεσή της να με διδάξει και η αγάπη της για την γνώση και την ορθή ιατρική πράξη έβαλε τους σπόρους για την πραγματοποίηση αυτού του έργου.

Τις ευχαριστίες μου θα ήθελα να εκφράσω και στην Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας Σουλτάνα Σιαχανίδου, που δέχτηκε να είναι μέλος της τριμελούς επιτροπής αξιολόγησης της διπλωματικής εργασίας και που κατά τη διάρκεια των μαθημάτων του Μεταπτυχιακού Προγράμματος μοιράστηκε μαζί μας τις γνώσεις της.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά όλο το προσωπικό της Νεογνολογικής Κλινικής του ΕΚΠΑ στο Αρεταίειο Νοσοκομείο, καθώς με αγκάλιασαν και με συντρόφευσαν κατά τη διάρκεια της παραμονής μου εκεί με σκοπό τη συλλογή των δεδομένων. Μαζί με την οικογένειά μου και τους φίλους μου με εκάναν να αντιμετωπίζω το φορτίο του έργου με χαμόγελο.

## Περιεχόμενα

I ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	1
1 Εισαγωγή .....	2
2 Επιδημιολογία .....	12
3 Το SGA ή/και IUGR νεογνό .....	14
3.1 Αιτιολογία.....	14
3.1.1 Παράγοντες μητρικής αιτιολογίας .....	14
3.1.2 Παράγοντες πλακουντιακής αιτιολογίας .....	16
3.1.3 Παράγοντες από το έμβρυο .....	17
3.1.4 Γενετικοί Παράγοντες .....	18
3.2 Διάγνωση.....	19
3.2.1 Προγεννητική διάγνωση .....	20
3.2.2 Προγεννητική διάγνωση με τη βοήθεια βιοδεικτών.....	21
3.2.3 Περιγεννητική διάγνωση .....	21
3.3 Νοσηρότητα .....	24
3.3.1 Άμεσα προβλήματα .....	24
3.3.2 Μακροπρόθεσμα προβλήματα .....	29
3.4 Πρόληψη .....	35
4 Το LGA νεογνό .....	36
4.1 Αιτιολογία.....	36
4.1.1 Παράγοντες κινδύνου από τη μητέρα.....	36
4.1.2 Παράγοντες κινδύνου από το έμβρυο .....	41
4.2 Διάγνωση.....	42
4.2.1 Προγεννητική διάγνωση βάσει των κλινικών ευρημάτων .....	42
4.2.2 Προγεννητική διάγνωση με την βοήθεια των υπέρηχων .....	43
4.2.3 Προγεννητική διάγνωση με την βοήθεια των βιοδεικτών.....	44
4.3 Νοσηρότητα .....	46
4.3.1 Άμεσα προβλήματα .....	46
4.3.2 Απώτερα προβλήματα.....	47
4.4 Πρόληψη .....	50
II ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	51
5 Μεθοδολογία .....	52
6 Αποτελέσματα .....	56

A. Οικογενειακό ιστορικό και ιστορικό κύησης.....	57
B. Περιγεννητικό ιστορικό νεογνού, κλινική εξέταση και ιστορικό νοσηλείας.....	77
7 Συζήτηση.....	99
8 Περίληψη.....	111
9 Abstract.....	113
10 Παράρτημα .....	114
10.1 Φύλλο Καταγραφής Δεδομένων.....	114
10.2 Έγκριση Επιτροπής Έρευνας και Ηθικής και Δεοντολογίας του Αρεταίειου Νοσοκομείου.....	124
11 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	125

# I ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## 1 Εισαγωγή

Στις αρχές του 20<sup>ου</sup> αιώνα οι έννοιες «νεογνό με χαμηλό βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης (HK)» και «προωρότητα» φαίνεται ότι αντιμετωπιζόταν με κάποια γενίκευση μεταξύ τους. Το χαμηλό βάρος γέννησης παρουσιάζεται ως κριτήριο προωρότητας και όχι σαν αυτόνομη οντότητα (1). Γύρω στα 1950 η επιστημονική κοινότητα άρχισε να συνειδητοποιεί τους περιορισμούς αυτής της λανθασμένης άποψης και οι παράγοντες *Βάρος Γέννησης* και *HK* άρχισαν να οριοθετούνται και να διαχωρίζονται μεταξύ τους. Οι διαφορές στις υποκείμενες αιτιολογίες που κατέληγαν σε νεογνική θνησιμότητα και νοσηρότητα άρχισαν να διερευνώνται στις δύο πλέον διαφορετικές ομάδες (2,3). Φτάνοντας στο 1966 υπήρχαν πλέον επιστημονικές έρευνες που μιλούσαν σαφώς για τη διαφορετικότητα των δύο καταστάσεων και τη σχέση τους με τη νεογνική θνησιμότητα και νοσηρότητα (4,5). Την ίδια εποχή από την Αμερικανική Παιδιατρική Εταιρία (American Academy of Pediatrics AAP) προτείνονται οι χαρακτηρισμοί «Μικρό για την Ηλικία Κύησης – Small for Gestational Age - SGA», «Κατάλληλο για την Ηλικία Κύησης – Appropriate for Gestational Age - AGA» και «Μεγάλο για την Ηλικία Κύησης – Large for Gestational Age - LGA» νεογνό για να περιγράψουν την ενδομήτρια ανάπτυξη, παρόλο που δεν φαίνεται να υιοθετείται προς το παρόν κάποιο κατώφλι βάρους ανάμεσα σε αυτές τις κατηγορίες, λέγοντας πως χρειάζεται περισσότερη μελέτη (6). Από τότε μέχρι σήμερα έχει δημοσιευθεί πλήθος μελετών και αν και απάντηση πλέον έχει ήδη δοθεί, το κατώφλι και ο τρόπος μέτρησής του στις διάφορες μελέτες, παραμένει συχνά συγκεχυμένο (7).

Το βάρος της γέννησης ενός νεογνού είναι ένας κρίσιμος παράγοντας αξιολόγησης κατά την κλινική εξέτασή του. Μελετώντας διαχρονικά τα μέχρι σήμερα δημοσιευμένα δεδομένα θα παρατηρήσουμε ότι αυτό ποικίλει από γενιά σε γενιά. Κατά τη διάρκεια του δεύτερου μισού του 19<sup>ου</sup> αιώνα υπάρχει η καταγεγραμμένη τάση μείωσης του βάρους γέννησης (περίπου κατά 430gr) στο Μόντρεαλ του Καναδά (8) και στη Νορβηγία, ενδεχομένως αντανακλώντας τις δυσμενείς περιβαντολογικές συνθήκες. Γύρω στα 1900 με 1940 υπήρξε αύξηση του μέσου βάρους περίπου κατά 150gr στη Νορβηγία, ακολουθούμενο από άλλη μία μείωση από το 1940 έως το 1984 (9). Ωστόσο κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3-4



δεκαετιών παρατηρείται συνολικά αύξηση στο μέσο βάρος γέννησης που καταγράφεται στην Ευρώπη (9) και την Αυστραλία (10). Στον Καναδά το ποσοστό των νεογνών που γεννήθηκαν SGA μειώθηκε από 11.1% σε 7.2% όταν αντίστοιχα τα LGA νεογνά αυξήθηκαν από 8% σε 11.5% την περίοδο 1978-1996 (10). Αλλά και την περίοδο 1992-2001 τα LGA νεογνά έδειχναν να αυξάνονται, ενώ συγχρόνως μειωνόταν το μητρικό κάπνισμα και αυξανόταν ο μητρικός Δείκτη Μάζας Σώματος (Body Mass Index – BMI)(11). Σε μεγάλη μελέτη που συμπεριέλαβε όλα τα τελειόμνηνα νεογνά από το 1990 έως το 2005 της Νέας Νότιας Ουαλίας, αναδείχτηκε και πάλι αυτή η τάση αύξησης δίνοντας τα εντυπωσιακά ποσοστά της εκατοστιαίας αύξησης για τα αγόρια από 9,2% στο 10,8% δηλαδή κατά 18%, ενώ στα κορίτσια από 9,1% σε 11% δηλαδή κατά 21% (12). Αντιθέτως σε άλλες μελέτες παρατηρήθηκε μείωση του μέσου βάρους γέννησης σε χώρες όπως η Γαλλία και οι Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής και του ποσοστού των LGA νεογνών ενώ τα SGA έδειξαν σταθερή αύξηση (13,14). Σε άλλη πρόσφατη μελέτη που έγινε πραγματεύτηκε το διάστημα 1996-2010 φάνηκε ότι το ποσοστό των LGA νεογνών παρέμεινε σταθερό, γεγονός που αποδόθηκε στον καλύτερο έλεγχο των εγκύων ως προς το Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) (15) Οι λόγοι που παρατηρούνται οι εν λόγω διακυμάνσεις δεν είναι ξεκάθαροι, υποστηρίζεται πάντως πως αντανακλούν την μητρική κατάσταση υγείας και κυρίως το μητρικό BMI (16).

Ο ορισμός των SGA νεογνών δεν είναι απλός και μονοσήμαντος. Το 1995 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) ανακοίνωσε οδηγίες σύμφωνα με τις οποίες τα SGA νεογνά ορίζονται αυτά με βάρος γέννησης μικρότερο της 10<sup>ης</sup> Εκατοστιαίας θέσης (ΕΘ) για την ΗΚ χρησιμοποιώντας εντοπισμένες ανθρωπομετρικές καμπύλες (17). Διαχρονικά για τον χαρακτηρισμό των SGA νεογνών έχουν χρησιμοποιηθεί πολλά κριτήρια συμπεριλαμβανομένων της 10<sup>ης</sup>, της 5<sup>ης</sup> και της 3<sup>ης</sup> ΕΘ για το βάρος, το ύψος ή την περίμετρο κεφαλής κατά τη γέννηση. Ένα άλλο συχνά χρησιμοποιούμενο κριτήριο είναι τα νεογνά με βάρος γέννησης 2 σταθερών αποκλίσεων κάτω από τη μέση τιμή για την ηλικία κύησης (18). Το 2007, σε διεθνή συνάντηση που περιλάμβανε εκπροσώπους από την παιδοενδοκρινολογική, γυναικολογική, παιδιατρική και νεογνολογική κοινότητα καθώς και επιδημιολόγους, έγινε προσπάθεια ακριβέστερου προσδιορισμού του ορισμού, ο οποίος απαιτεί τα

ακόλουθα: 1. Ακριβή γνώση της ΗΚ ιδανικά διαπιστωμένη υπερηχογραφικά κατά το 1<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης 2. Ακριβείς μετρήσεις κατά τη γέννηση του βάρους, του μήκους και της περιμέτρου κεφαλής του νεογνού 3. Ένα κατώφλι αναφοράς στον αντίστοιχο πληθυσμό, ώστε να είναι δυνατός ο προσδιορισμός της ΕΘ (19). Στην συνάντηση αυτή προτείνεται ως ο πλέον ορθός ορισμός αυτός των δύο σταθερών αποκλίσεων κάτω από τη μέση τιμή βάρους. Όπως χαρακτηριστικά αναφέρεται, αυτό είναι το ικανό όριο να προσδιορίσει την πλειοψηφία αυτών που χρήζουν αξιολόγηση κατά την ανάπτυξη (19). Παρόλα αυτά τα 11 χρόνια που πέρασαν από τη δημοσίευση αυτής της άποψης, φαίνεται ότι δεν έλαβε καθολική αποδοχή. Οι ερευνητές και οι νεογνολόγοι στην πλειοψηφία τους δείχνουν να συνεχίζουν να χρησιμοποιούν διαφορετικούς ορισμούς όπως φαίνεται στον Πίνακα 1 με τους προσκείμενους στην Ενδοκρινολογία ερευνητές να χρησιμοποιούν αυτή των σταθερών αποκλίσεων ενώ οι Παιδιάτροι και οι Νεογνολόγοι αυτή της ΕΘ (7). Λόγω αυτού του γεγονότος συχνά οι διάφορες μελέτες καταλήγουν σε διαφορετικά συμπεράσματα. Για παράδειγμα, ο σχετικός κίνδυνος νεογνικού θανάτου μεγαλώνει και η τιμή Apgar score μικρότερη του 4 είναι συχνότερη στα SGA νεογνά όταν αυτά υπολογιστούν ως τα μικρότερα της 3<sup>ης</sup> ΕΘ παρά της 10<sup>ης</sup> (20). Το ίδιο παρατηρείται και όταν συσχετίζουμε τον κίνδυνο παχυσαρκίας λαμβάνοντας ως κατώφλι την 3<sup>η</sup> ΕΘ (40% μεγαλύτερη πιθανότητα μεταβολικού συνδρόμου σε σχέση με τα AGA) versus της 10<sup>ης</sup> ΕΘ (11%) (21,22).

Πίνακας 1: Διαφορετικότητα των SGA ορισμών στις δημοσιεύσεις από το 2010 έως το 2015 (7)

	<10 <sup>η</sup> ΕΘ	<2 ΣΤΑΘΕΡΕΣ ΑΠΟΚΛΙΣΕΙΣ	ΑΛΛΟ	ΔΕΝ ΔΙΕΥΚΡΙΝΙΖΕΤΑΙ
JOURNAL OF PEDIATRICS	29 (72.5)	3 (7.5)	3 (7.5)	5 (12.5)
PEDIATRICS	17 (53.1)	6 (18.6)	4 (12.5)	5 (15.6)
JOURNAL OF PERINATOLOGY	18 (69.2)	0 (0.0)	2 (7.7)	6 (23.1)
JCEM	15 (35.7)	17 (40.5)	2 (4.8)	8 (19.0)
Τα δεδομένα δίνονται ως πλήθος (% αναλογία)				

JCEM = Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

Δεν διευκρινίζεται: ο ορισμός του SGA νεογνού δεν αναφερόταν στο άρθρο αλλά υπήρχε χρήση του όρου SGA

Άλλο: < 5η ΕΘ, <2.5η ΘΕ, <1 σταθερή απόκλιση, < 2500 gr

Σήμερα η χρήση του όρου που είναι η πλέον διαδεδομένη αναφέρεται στα νεογνά με βάρος γέννησης κάτω από τη 10<sup>η</sup> ΕΘ για την ΗΚ σύμφωνα με τα διαγράμματα αύξησης του αντίστοιχου πληθυσμού. Μπορεί δε να ταξινομηθεί παραπέρα ως: μέτρια (βάρος γέννησης 3-10 ΕΘ) και σοβαρή (βάρος γέννησης μικρότερο της 3<sup>ης</sup> ΕΘ) (23).

Από τα παραπάνω διαφαίνεται και η ανάγκη δημιουργίας κατάλληλων διαγραμμάτων αύξησης για τον προσδιορισμό της ΕΘ που έχει εξέχοντα ρόλο στο χαρακτηρισμό του νεογνού. Για αυτό το σκοπό ανθρωπομετρικά στοιχεία από βρέφη με ποικίλες ηλικίες κύησης χρησιμοποιήθηκαν για να δημιουργηθούν συγχρονικές καμπύλες αύξησης (24–26). Αυτές οι καμπύλες μπορεί να διαφέρουν 100 – 200gr για την ηλικία κύησης καθώς υπόκεινται σε διάφορες παραμέτρους όπως: 1. Διαφορετικότητα ως προς τα μητρικά χαρακτηριστικά συμπεριλαμβανομένης της εθνικότητας, της ηλικίας, του BMI, της φυλής, του τόκου και της κοινωνικο-οικονομικής κατάστασης 2. Μη αληθείς μετρήσεις της ηλικίας κύησης και των σωματομετρικών στοιχείων της μητέρας και 3. Τον πρόωρο τοκετό (27–29). Ιδανικά για κάθε παιδί θα μπορούσαν να κατασκευαστούν οι αντίστοιχες καμπύλες λαμβάνοντας υπόψιν όλα τα παραπάνω χαρακτηριστικά. Σε αντίθετη περίπτωση κρίνεται ορθό να χρησιμοποιούνται διαφορετικές καμπύλες ανάλογα με το φύλο, καθώς φαίνεται πως τα αρρένα έχουν μεγαλύτερο βάρος από τα θήλεα στην αντίστοιχη ΗΚ (27).

Ο ορισμός όπως παρατηρούμε δεν περιλαμβάνει επιπρόσθετες πληροφορίες παρά μόνο την ΗΚ και το βάρος γέννησης και δεν λαμβάνει υπόψιν την εμβρυϊκή αύξηση. Υπολογίζεται ότι το 70% των SGA νεογνών είναι ιδιοσυστασιακά μικρά λόγω φύλου, εθνικότητας, BMI της μητέρας, αριθμού εμβρύων και υψομέτρου και δεν διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο νεογνικής θνησιμότητας και νοσηρότητας σε σχέση με τα AGA νεογνά. Δεν διαχωρίζονται τα νεογνά που γεννήθηκαν ιδιοσυστασιακά

κάτω από τη 10<sup>η</sup> ΕΘ, από εκείνα τα οποία αντιμετώπισαν κάποιο πρόβλημα στην ενδομήτρια ζωή και γεννήθηκαν μικρά, ούτε από εκείνα που δεν γεννήθηκαν μεν κάτω από τη 10<sup>η</sup> ΕΘ αλλά αντιμετώπισαν ενδομήτρια πρόβλημα αύξησης (30).

Όσον αφορά το υπόλοιπο 30%, θα πρέπει να εισάγουμε στην συζήτηση μας μια ξεχωριστή ομάδα νεογνών με χαμηλό βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης, που δεν έχουν φτάσει το ενδογενές δυναμικό αύξησής τους (30). Πρόκειται για νεογνά που παρουσιάζουν Ενδομήτρια Υπολειπόμενη Αύξηση (Intrauterine Growth Restriction – IUGR). Ως IUGR θεωρούνται τα νεογνά των οποίων ο ρυθμός εμβρυικής ανάπτυξης είναι μικρότερος του αναμενόμενου δυναμικού τους ως προς τη φυλή και το γένος του εμβρύου (31).

Οι δύο όροι SGA και IUGR αν και σχετίζονται, γιατί συχνά ένα βρέφος περιλαμβάνεται και στις δυο αυτές κατηγορίες, δεν είναι ταυτόσημοι. Είναι σαφές ότι ένα νεογνό μπορεί να γεννηθεί SGA και να είναι και IUGR λόγω ενδομήτριας υπολειπόμενης αύξησης, να μην είναι SGA αλλά να είναι IUGR καθώς θα έχει επηρεαστεί η *in utero* ανάπτυξη του αν και έχει ικανοποιητικό βάρος κατά τη γέννηση ή απλά να είναι «φυσιολογικό» SGA (32). Τα IUGR νεογνά διαχωρίζονται σε τύπους ανάλογα με το χρόνο που εμφανίστηκε η καθυστέρηση της ανάπτυξης (ανώμαλη αύξηση) και παρουσιάζουν διάφορα άμεσα αλλά και μακροπρόθεσμα προβλήματα υγείας, γεγονός που τα καθιστά ευαίσθητο πληθυσμό για αυξημένη θνησιμότητα αλλά και νοσηρότητα και χρήζουν άμεσης αλλά και μακροχρόνιας παρακολούθησης (33,34).

Έτσι, τα IUGR νεογνά κατά κύριο λόγο ταξινομούνται σε δύο μεγάλες κατηγορίες βασισμένες στα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά:

- Ασύμμετρο IUGR (τύπος 1): σε αυτήν την ομάδα ανήκει το 70-80% των IUGR νεογνών. Καλείται «head sparing» και εμφανίζεται στα τέλη του 3<sup>ου</sup> τριμήνου της κύησης. Η πιο συνηθισμένη αιτία είναι η μητροπλακουντιακή ανεπάρκεια ενώ τα έμβρυα αυτά αναπτύσσονται κανονικά μέχρι εκείνη τη στιγμή, ακολουθούμενα από καθυστέρηση της αύξησης του βάρους στη συνέχεια. Κατά την υπερηχογραφική παρακολούθηση της κύησης παρατηρείται μειωμένη αμφιβρεγματική διάμετρος με φυσιολογική

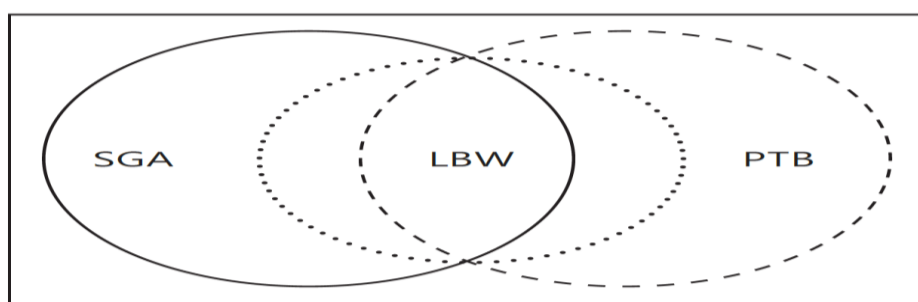
περίμετρο κεφαλής και μήκος μηριαίου οστού (35,36). Ο αριθμός των κυττάρων είναι φυσιολογικός αλλά το μέγεθος τους δίνει να είναι μειωμένο. Παρατηρείται μείωση των μητρικών θρεπτικών συστατικών γεγονός που περιορίζει το σχηματισμό γλυκαγόνου και λίπους. Έτσι ο εγκέφαλος συνεχίζει να αναπτύσσεται σε βάρος της υπόλοιπης σωματικής ανάπτυξης. Λόγω των χαρακτηριστικών του υποσιτισμού τους προβάλλουν με περίσσεια δέρματος και μειωμένο λίπος παρειών, έχοντας την εικόνα των ηλικιωμένων ανθρώπων. Ο δείκτης φυσιολογικής ανάπτυξης Ponderal Index (PI) αυτών των νεογνών είναι μικρότερος του 2 (34).

Ως PI γενικά αναφερόμαστε σε μία αναλογία του βάρους σώματος και του μήκους που εκφράζεται ως  $PI = [\text{βάρος (σε g)} \times 100] \div [\text{μήκος (σε cm)}]$ . Στη φυσιολογική ανάπτυξη ο PI αυξάνει σταδιακά από την 30<sup>η</sup> έως την 37<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης και στη συνέχεια παραμένει σταθερός. Η μειωμένη ανάπτυξη του λιπώδους ιστού και των σκελετικών μυών καθώς και του συνολικού βάρους είναι οι κύριοι παράγοντες μείωσης του (37).

- Συμμετρικά IUGR (τύπος 2): αυτός ο τύπος απαντάται στο 20%-30% του συνόλου των IUGR. Το μειωμένο μοντέλο αύξησης αρχίζει νωρίς στην εμβρυϊκή ζωή και το έμβρυο έχει μειωμένο αριθμό κυττάρων. Η αιτιολογία του είναι συνήθως είτε γενετική είτε αποτέλεσμα ενδομήτριας λοίμωξης. Στα νεογνά αυτά η αμφιβρεγματική διάμετρος, η περίμετρος κεφαλής, το μήκος του μηριαίου οστού και η κοιλιακή περιφέρεια είναι μειωμένα (31). Το PI τους συνήθως είναι πάνω από 2 (34). Έχουν φτωχότερη πρόγνωση σε σχέση με την πρώτη ομάδα όσον αφορά τη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα (38).
- Από ορισμένους ερευνητές αναγνωρίζεται και μια 3<sup>η</sup> ομάδα ο μεικτός τύπος. Σε αυτόν ανήκουν έμβρυα που επηρεάστηκαν από περισσότερες από τις πλακουντιακές αιτίες αργά στην εγκυμοσύνη. Παρουσιάζουν τα χαρακτηριστικά και των δύο παραπάνω ομάδων ενώ αυτά που δεν έχουν μειωμένο αριθμό κυττάρων έχουν καλύτερη περιγεννητική πρόγνωση και νευροαναπτυξιακή εξέλιξη (34).

Λόγω της πολυπλοκότητας του διαχωρισμού των SGA από τα IUGR νεογνά, διαχωρισμός που ξεφεύγει από τον σχεδιασμό και τον σκοπό της παρούσας μελέτης θα ομαδοποιήσουμε τις δυο κατηγορίες και θα αναφερθούμε σε αυτές με τον όρο SGA ή/και IUGR νεογνά, είτε θα χρησιμοποιούμε τους όρους εναλλακτικά.

Ένας άλλος ακόμη γενικότερος χαρακτηρισμός είναι αυτός των νεογνών με Χαμηλό Βάρος Γέννησης (Low Birth Weight – LBW) ο οποίος αναφέρεται σε νεογνά με βάρος γέννησης <2500gr ανεξαρτήτως αιτιολογίας (39). Ο ΠΟΥ ταξινομήσε αυτά το νεογνά ως LBW <2500gr, Πολύ Χαμηλού Βάρους Γέννησης (Very Low Birth Weight – VLBW) <1500gr και Υπερβολικά Μικρού Βάρους Γέννησης (Extremely Low Birth Weight – ELBW) <1000gr (40). Αυτός ο ορισμός περιλαμβάνει καταστάσεις που αφορούν είτε χαμηλό βάρος λόγω προωρότητας, είτε λόγω SGA ή/και IUGR νεογνού. Στην Εικόνα 1 μπορούμε να δούμε οπτικοποιημένη αυτή την αντιστοιχία.



Εικόνα 1: διάγραμμα σχέσης SGA, LBW, προωρότητα (PTB) Πηγή: The Epidemiology of Low Birthweight. In: Nestle Nutrition Institute workshop series (41)

Μπορεί ο LBW ορισμός να περιλαμβάνει όλες αυτές τις καταστάσεις αλλά λόγω της μεγάλης ευκολίας στην εντόπιση αυτών των νεογνών έχει υιοθετηθεί από τον ΠΟΥ ως δείκτης διατροφής με σκοπό ο επιπολασμός του να μειωθεί κατά 30% έως το 2025 (39,42).

Λόγω της διαφορετικότητας αυτών των καταστάσεων ως προς την πιθανή θνησιμότητα και νοσηρότητα μεσοπρόθεσμα αλλά και μακροπρόθεσμα ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να αξιολογεί το νεογνό και να το αντιμετωπίζει με τον τρόπο που αρμόζει σε κάθε περίπτωση.

Στον αντίποδα αυτών των κατηγοριών των νεογνών βρίσκονται αυτά που γεννιούνται με περίσσεια βάρους. Αυτά τα νεογνά έχουν τη δική τους νοσολογία και

χρήζουν της ιδιαίτερης προσοχής της ιατρικής κοινότητας. Τα νεογνά που χαρακτηρίστηκαν ως μεγάλα κατά τη δεκαετία του 1920 παρατηρήθηκε ότι παρουσίασαν λιγότερη νοσηρότητα και θνησιμότητα στην 7<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής τους, σε σχέση με αυτά που γεννήθηκαν με μικρότερο βάρος την ίδια εποχή. Σε όλο το εύρος των τιμών του βάρους γέννησης φαινόταν να υπάρχει αύξηση της συχνότητας των καρδιαγγειακών νοσημάτων καθώς μειωνόταν το βάρος γέννησης. Σύμφωνα με αυτά τα ευρήματα ιστορικά φαινόταν ότι το μεγαλύτερο βάρος κατά τη γέννηση έδινε ένα μεταβολικό πλεονέκτημα που συνέβαλε στη βελτίωση της υγείας και ενδεχομένως της μακροζωίας (43). Αυτές όμως οι απόψεις ανατράπηκαν τα τελευταία 30 χρόνια όπου παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος παχυσαρκίας, μεταβολικού συνδρόμου και καρδιαγγειακών προβλημάτων σε αυτή την κατηγορία του πληθυσμού (44,45), καθιστώντας την αντικείμενο μελέτης.

Ρίχνοντας μια πιο προσεκτική ματιά στην ιστορία, μπορούμε να θυμηθούμε την περίοδο του 1910-1940 με τον παγκόσμιο πόλεμο να μην επιτρέπει στις εγκύους να αυξήσουν ικανοποιητικά το βάρος τους κατά την εγκυμοσύνη όπως χαρακτηριστικά φαίνεται από τη μητρική διακύμανση του βάρους κατά την εγκυμοσύνη και από το μητρικό BMI, παράγοντες που ξεκίνησαν να έχουν αυξητικές τάσεις από το 1960 (46). Εκτός από τη διατροφική κατάσταση της μητέρας σημαντικοί παράγοντες που τροποποίησαν τα αποτελέσματα είναι και η κοινωνικο-οικονομική κατάσταση, η φροντίδα κατά την εγκυμοσύνη αλλά και ο περιορισμός από τη γυναικολογική κοινότητα των παρατασιακών κυήσεων (47)(48).

Για άλλη μια φορά οι ορισμοί αποτελούν θέμα προς συζήτηση καθώς και εδώ δεν υπάρχει γενική ομοφωνία ανάμεσα στις έρευνες. Στη βιβλιογραφία συναντάμε την περιγραφή «Μεγάλα για την Ηλικία Κύησης» νεογνά (Large for gestational age – LGA) τα οποία ορίζονται αυτά που βρίσκονται πάνω από την 90<sup>η</sup> ΕΘ για την ηλικία κύησης, αν και έχει επίσης χρησιμοποιηθεί το κατώφλι της 95<sup>ης</sup> και της 97<sup>ης</sup> ΕΘ (49). Σύμφωνα με μια άλλη προσέγγιση ως LGA ορίζονται τα νεογνά που το βάρος γέννησης τους είναι κατά 2 σταθερές αποκλίσεις μεγαλύτερο από τη μέση τιμή (15).

Ένας ακόμα ορισμός που θα πρέπει να αναφερθεί σε αυτή την κατηγορία είναι αυτός του μακροσωμικού νεογνού. Ως μακροσωμικό περιγράφεται το νεογνό που έχει βάρος γέννησης > 4000 gr (50). Σε κάποιες μελέτες το όριο του βάρους

γέννησης για να θεωρηθεί ένα νεογνό μακροσωμικό μετατίθεται στα 4500gr (51) ενώ σε άλλες η μακροσωμία και η ΕΘ γέννησης χρησιμοποιούνται με τον ίδιο τρόπο (52). Γίνεται σαφές ότι ένα νεογνό μπορεί να είναι LGA αλλά όχι μακροσωμικό και το αντίστροφο. Άλλες πάλι μελέτες πραγματεύονται περίσσεια του νεογνικού βάρους χρησιμοποιώντας και τους δύο χαρακτηρισμούς (47).

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί που οδηγούν στη γέννηση LGA και μακροσωμικού νεογνού μοιράζονται κοινά μονοπάτια όπως επίσης και άμεσα και μακροπρόθεσμα προβλήματα, καθιστώντας τις δύο ομάδες χωρίς να είναι ταυτόσημες, να μοιράζονται κοινή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Γι' αυτό το λόγο στην παρούσα μελέτη οι δύο όροι θα χρησιμοποιηθούν ταυτόσημα άλλωστε σύμφωνα με την Εθνική Αναφορά των Κύψεων ενός εμβρύου των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής τα νεογνά που γεννήθηκαν >4000gr και θεωρούνται σύμφωνα με τον παραπάνω ορισμό μακροσωμικά, κατατάσσονται συγχρόνως και πάνω από την 90<sup>η</sup> ΕΘ Πίνακας 2 (15). Τον ισχυρισμό αυτό ενισχύει το Αμερικάνικο Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων (American College of Obstetricians and Gynecologists) κάνοντας λόγο για νεογνά με περίσσεια βάρους, καλύπτοντας έτσι και τις δύο αυτές κατηγορίες παρουσιάζοντας μάλιστα και αυτοί παρόμοια αντιστοιχία ΕΘ και βάρους γέννησης (4,057Kg στην 90<sup>η</sup> ΕΘ) (53).

Πίνακας 2: Αντιστοιχία Εβδομάδων Κύησης και Βάρους Γέννησης στην 90<sup>η</sup> ΕΘ (15)

Ηλικία κύησης σε εβδομάδες	gr στην 90 <sup>η</sup> ΕΘ
20	772
21	790
22	826
23	882
24	977
25	1138
26	1362
27	1635
28	1977
29	2361



30	2710
31	2986
32	3200
33	3370
34	3502
35	3596
36	3668
37	3755
38	3867
39	3980
40	4060
41	4094

Η σχέση μεταξύ βάρους γέννησης και νοσηρότητας φαίνεται ότι ακολουθεί κατανομή τύπου U με τα δύο άκρα του να βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για άμεσα αλλά και μακροπρόθεσμα δυσμενή αποτελέσματα (47).

## 2 Επιδημιολογία

Ο επιπολασμός των ανωτέρω καταστάσεων διαφέρει σημαντικά από χώρα σε χώρα καθώς επηρεάζεται από πληθώρα μεταβλητών όπως κοινωνικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, αλλά και από την πολυφωνία των ορισμών (16).

Σε προηγούμενες έρευνες τα IUGR νεογνά χαρακτηριζόταν ως LBW τελειόμηνα, γεγονός που δεν επιτρέπει την εκτίμηση του επιπολασμού τους. Σε νεότερες αναλύσεις κατέστη δυνατό να προσδιοριστεί το μέγεθος των SGA νεογνών ξεπερνώντας αυτόν τον περιορισμό καταδεικνύοντας, οι πιο δυσοίωνες από αυτές, το ποσοστό των 27% για τα SGA στις μεσαίου και μικρού οικονομικού επιπέδου χώρες, ποσοστό που αντιστοιχεί σε περίπου 32.4 εκατομμύρια γεννήσεις. Στο σύνολο τους τα LBW νεογνά υπολογίστηκαν σε 15% παγκοσμίως ποσοστό που αντιστοιχεί σε πάνω από 20 εκατομμύρια γεννήσεις (39). Όσον δε αφορά την τιμή των IUGR νεογνών ο επιπολασμός τους εκτιμάται ότι ανέρχεται στο 23.8%, ήτοι 30 εκατομμύρια γεννήσεις ετησίως με την τιμή αυτή να υπόκειται σε μεγάλη διακύμανση και την επίπτωση τους να ποικίλει ανάλογα τη χώρα, τον πληθυσμό και τη φυλή (31).

Περνώντας στην αντίθετη κατηγορία θα διαπιστώσουμε πως και εκεί οι αριθμοί δεν είναι αισιόδοξοι. Ανάμεσα στις υγιείς, φυσιολογικού βάρους γυναίκες η επίπτωση των LGA νεογνών υπολογίζεται 10,5%, ενώ ανάμεσα στις γυναίκες υψηλού κινδύνου αυτής της κατηγορίας (πάσχουσες από ΣΔ, υπέρβαρες) το ποσοστό αυτό υπολογίζεται σε 10-16% (54). Όσον αφορά τα μακροσωμικά νεογνά υπολογίζεται ότι αφορά το 6-12% όλων των νεογνών αν και είναι εξαρτώμενο από τη φυλή και την εθνικότητα (52). Το συνολικό ποσοστό των «μεγάλου βάρους νεογνών» δείχνει να μετριέται από 4,1 έως 30,1 αναλόγως του ορισμού και των κριτηρίων που χρησιμοποιεί κάθε μελέτη. Η εκτίμηση ότι έως το 2025 θα υπάρχουν 70 εκατομμύρια παιδιά που γεννήθηκαν υπέρβαρα απασχολεί ήδη πολλούς ερευνητές ανάγοντας το σε ένα από τα μείζονα θέματα της δημοσίας υγείας (47).

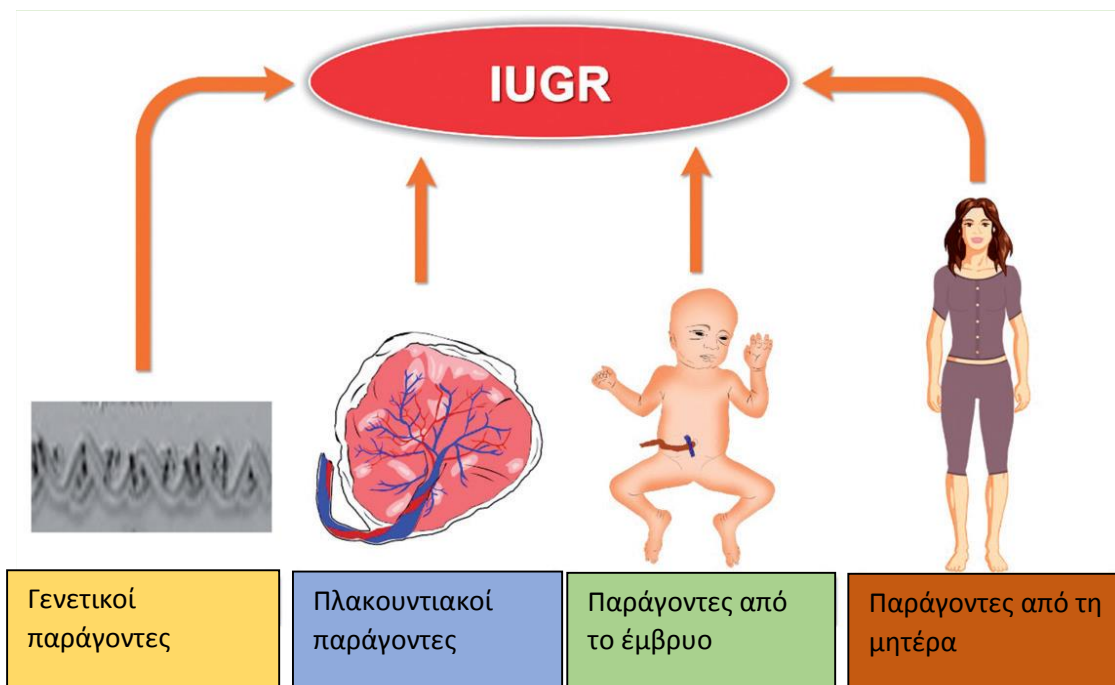
Πολυάριθμες μελέτες έχουν δημοσιευθεί προκειμένου να υπολογίσουν την επίπτωση και τον επιπολασμό των νεογνών που γεννιούνται με διαταραχές βάρους. Η καθεμία από αυτές καταλήγει σε άλλο ποσοστό με εύρος που πολλές φορές

ξεπερνάει και το 10%. Η κοινωνικό- οικονομική, πολιτισμική και δημογραφική ποικιλομορφία δεν επιτρέπει την καθολική αποδοχή ενός ποσοστού καθώς κάποιοι από τους εμπλεκόμενους παράγοντες δεν μπορούν να ληφθούν υπόψιν καθολικά από χώρα σε χώρα αλλά βρίσκουν εφαρμογή μόνο στη χώρα για την οποία μετριοούνται (47)(30)(7). Προκύπτει έτσι η ανάγκη διενέργειας ξεχωριστών μελετών έτσι ώστε να αναδειχτούν τα σωστά στατιστικά μεγέθη αυτών των διαταραχών, όσο και των παραγόντων που τις προκαλούν.

### 3 Το SGA ή/και IUGR νεογνό

#### 3.1 Αιτιολογία

Στην Εικόνα 2 αναφέρονται τα αίτια τα οποία μπορεί να είναι, γενετικά, από τον πλακούντα, από το έμβρυο ή από τη μητέρα (31)



Εικόνα 2: Αίτια IUGR Πηγή: Intrauterine growth restriction – part 1 (31)

#### 3.1.1 Παράγοντες μητρικής αιτιολογίας

Πληθώρα παραγόντων φαίνεται να επιδρούν από τη μητέρα στο έμβρυο και να σχετίζονται με την ανάπτυξη του, αρχής γενομένης από την ηλικία της μητέρας και μάλιστα τις ακραίες θέσης της, κάτω των 16 ετών και πάνω των 35 ετών. Ακολουθεί η εθνικότητα και η φυλή, το κοινωνικο-οικονομικό της υπόβαθρο και η διαβίωση σε αναπτυσσομένη χώρα. Το χαμηλό κοινωνικο-οικονομικό υπόβαθρο έχει αναγνωριστεί ως ανεξάρτητος παράγοντας καθώς σχετίζεται με μητρική αναιμία, κακές διατροφικές συνήθειες και κατάχρηση ουσιών (κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ) (31). Το μητρικό BMI, η σειρά του τόκου, η ελλιπής ιατρική παρακολούθηση, η υποθρεψία και η προεκλαμψία βρίσκονται στην πρώτη γραμμή (55).

Ποικίλες μητρικές ασθένειες που επηρεάζουν το κυκλοφορικό σύστημα της μητέρας έχουν σαν αποτέλεσμα μείωση της μητροπλακουντιακής ροής. Τέτοιες είναι οι

Υπερτασικές Διαταραχές, ο ΣΔ που σχετίζεται με αγγειακή νόσο, οι Χρόνιες Νεφρικές Παθήσεις, ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος, το Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο, Δρεπανοκυτταρικές Ασθένειες και άλλα. (56). Καταστάσεις υποξαιμίας της μητέρας όπως Πνευμονικές Νόσοι, Κυανωτικές Καρδιοπάθειες και βαριά αναιμία φαίνεται πως έχουν τα ίδια αποτελέσματα (57). Θρομβοφιλικές καταστάσεις όπως αντισώματα έναντι καρδιολιπίνης μπορούν να προκαλέσουν εκτός από καθυστέρηση της αύξησης, προεκλαμψία και εμβρυϊκό θάνατο. Οι κληρονομικοί πολυμορφισμοί της θρομβοφιλίας όπως έλλειψη αντιθρομβίνης III, παράγοντας V Leiden, έλλειψη πρωτεΐνης C και S δεν καταλήγουν σε IUGR νεογνά (56).

Οι τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής φαίνεται να είναι ανεξάρτητος παράγοντας γέννησης IUGR τόσο με μονήρεις όσο και σε δίδυμες κυήσεις (58). Οι γυναίκες στις κατώτερες καμπύλες τόσο του βάρους τους, όσο και της πρόσληψης βάρους κατά την εγκυμοσύνη φαίνεται ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο (59). Επίσης το διάστημα ανάμεσα σε δύο εγκυμοσύνες φαίνεται να παίζει ρόλο καθώς σύλληψη σε διάστημα μικρότερο των 6 μηνών από τον προηγούμενο τοκετό δείχνει να οδηγεί πιο συχνά σε νεογνά με μικρότερο βάρος γέννησης, SGA ή IUGR, που κινδυνεύουν από πρόωρο τοκετό και παιδιά των οποίων η σύλληψη έγινε πάνω από 120 μήνες από τον προηγούμενο τοκετό έδειξαν τον ίδιο κίνδυνο (60).

Πολυάριθμες μελέτες αναφέρονται στη σχέση μεταξύ καπνίσματος και IUGR νεογνού. Τα υψηλά επίπεδα μονοξειδίου του άνθρακα στο μητρικό αίμα φαίνεται ότι οδηγούν δευτερογενώς σε υποξία των ιστών του εμβρύου (61). Ένας ακόμα μηχανισμός που οδηγεί στο ίδιο αποτέλεσμα είναι η αγγειοσυσπαστική δράση του καπνίσματος (62) αφού άλλωστε η νικοτίνη έχει φανεί ότι μειώνει το βάρος γέννησης κατά 150g-200g (63) και μάλιστα σε αναλογική σχέση με τον αριθμό των τσιγάρων (64). Αλλά και το παθητικό κάπνισμα μπορεί να οδηγήσει στη γέννηση IUGR νεογνού (65). Άλλοι χημικοί παράγοντες που επιδρούν αρνητικά είναι ακόμα και η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (66) και ποικιλία φαρμάκων όπως η βαρφαρίνη, τα στεροειδή, τα αντισπασμωδικά, οι αντινεοπλασματικοί παράγοντες και οι ανταγωνιστές του φυλλικού οξέος (67). Παρόμοιο αποτέλεσμα έχουν και παράνομες ουσίες όπως μαριχουάνα και κοκαΐνη (68).

Το υψόμετρο που διαβιεί η έγκυος παίζει σημαντικό ρόλο καθώς στο υψηλό υψόμετρο μειώνεται η πλακουντιακή παροχή αίματος οδηγώντας σε IUGR νεογνά (68). Τέλος σημαντικό ρόλο παίζουν οι λοιμώξεις κατά την εγκυμοσύνη όπως TORCH, ελονοσία, φυματίωση, λοιμώξεις του ουροποιητικού και παρασιτώσεις (34).

Τέλος ένας ακόμα παράγοντας μητρικής αιτιολογίας που φαίνεται να οδηγεί σε γέννηση SGA νεογνού είναι η μητρική κατάθλιψη (69).

### 3.1.2 Παράγοντες πλακουντιακής αιτιολογίας

Οποιαδήποτε δυσαρμονία ανάμεσα στην πλακουντιακή παροχή και στις ανάγκες ανάπτυξης του εμβρύου σχετίζεται με γέννηση IUGR νεογνού. Σε αυτές περιλαμβάνονται μη φυσιολογική μητροπλακουντιακή κυκλοφορία, δυσλειτουργία πλακούντα λόγω αρτηριακής υπέρτασης (AY) ή προεκλαμψίας, θρομβοφιλία, ανάγγειος πλακούντας, αρτηρίτιδα, πολλαπλά έμφρακτα, αιμαγγειώματα και μολύνσεις πλακούντα καθώς και η πολλαπλή κύηση (31).

Το μέγεθος και το βάρος του πλακούντα νεογνών με μικρό βάρος γέννησης έχει φανεί πως είναι μικρότερο από τα AGA νεογνά. Έτσι εκτιμήθηκε ότι τα IUGR έμβρυα, σχετίζονται με χαμηλής λειτουργικότητας πλακουντιακό ιστό, με μικρότερη τριχοειδική επιφάνεια για την ανταλλαγή οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών με αποτέλεσμα μη καλή ανάπτυξη του εμβρύου (70). Οι τελικές λάχνες του πλακούντα των IUGR εμβρύων φαίνεται πως είναι μειωμένες σε μέγεθος αλλά και σε αριθμό, αντικατοπτρίζοντας δυσλειτουργία στην αγγείωση. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να απαιτείται αύξηση της αιματικής ροής και αύξηση των αντιστάσεων στα αγγεία του εμβρύου προκαλώντας δευτερογενώς ανεπάρκεια των σπειροειδών αρτηριών (71,72).

Άλλες καταστάσεις που μπορεί να καταλήξουν σε μειωμένη προσφορά θρεπτικών ουσιών είναι η μονήρης ομφαλική αρτηρία, πλακουντιακά έμφρακτα, αποκόλληση πλακούντα, αληθής κόμπος και μεμβρανώδης έκφυση πλακούντα (73,74). Ο πλακουντιακός μωσαϊκισμός αναφέρεται σε χρωμοσωμική τρισωμία που απαντάται στον πλακούντα αλλά όχι στο έμβρυο και είναι με τη σειρά του αίτιο ενδομήτριας καθυστέρησης την ανάπτυξης (75). Χρόνια λοίμωξη των πλακουντιακών λαχνών αγνώστου αιτιολογίας που χαρακτηρίζεται ιστολογικά από διήθηση μονοκυττάρων

και ινώδη νέκρωση είναι μια διάγνωση εξ αποκλεισμού και οδηγεί σε ποσοστό 7%-33% σε γέννηση IUGR, προωρότητα, προεκλαμψία, περιγεννητική ασφυξία και εμβρυϊκό θάνατο (76).

Με την πιο σύγχρονη χρήση των μοριακών τεχνικών οι ερευνητές στρέφονται και προς άλλους παράγοντες όπως αυτών της υπερέκφρασης του γονιδίου της ενδογλίνης. Κατέληξαν ότι αυτή η υπερέκφραση οδηγεί σε αγγειακή δυσλειτουργία, χρόνια εμβρυϊκή υποξία που έχει σαν αποτέλεσμα την πρόκληση του αγγειακού παράγοντα VEGF –A Vascular Endothelial Growth Factor (77). Αν και δεν έχει βρεθεί στατιστικά σημαντική σχέση ανάμεσα στην υπερέκφραση αυτού του παράγοντα και την υπολειπόμενη αύξηση, στις κυήσεις IUGR αυτός έχει βρεθεί αρκετά αυξημένος (78).

### 3.1.3 Παράγοντες από το έμβρυο

Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες του εμβρύου ευθύνονται για την παθολογική αυτή κατάσταση σε ποσοστό 7%-19% με πιο συχνή κατάσταση την τρισωμία 13 (Patau syndrome), 18 (Edwards syndrome) και 21 (Down syndrome) (79). Άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι ελλείψεις, αλλαγές στη δομή χρωμοσωμικού δακτυλίου και μονογονεϊκή δισωμία (80).

Γενετικά σύνδρομα που είναι γνωστά για τα αρνητικά αποτελέσματα στην ενδομήτρια ανάπτυξη είναι το Bloom syndrome, Russell-Silver syndrome, Cornelia de Lange syndrome, Brachmann – de Lange syndrome, Mulibrey Nanism syndrome, Rubenstein – Taybi syndrome, Dubowitz syndrome, Seckel syndrome, Roberts syndrome και De Santis – Cacchione syndrome (56).

Οι συγγενείς ανωμαλίες που έχει διαπιστωθεί ότι σχετίζονται με τη γέννηση IUGR νεογνού είναι το τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο, η συγγενής καρδιακή νόσος (81), συγγενής διαφραγματοκήλη (82), συγγενείς διαμαρτίες των κοιλιακών τοιχωμάτων όπως γαστρόσχιση και ομφαλοκήλη, νόσοι του κεντρικού νευρικού σωλήνα όπως ανεγκεφαλία. Η συχνότητα με την οποία οι συγγενείς ανωμαλίες καταλήγουν σε IUGR νεογνό έχει υπολογιστεί πως είναι 22,3% ανάμεσα στα παιδιά με συγγενείς ανωμαλίες, ενώ ο σχετικός κίνδυνος είναι 2,6. Μάλιστα η συχνότητα αυτή αυξάνεται καθώς αυξάνεται ο αριθμός των ανωμαλιών από 20% σε 60% από 2 έως

9 ανωμαλίες αντίστοιχα. Για την παρατήρηση αυτή έχουν διατυπωθεί οι ακόλουθοι 3 μηχανισμοί: 1. Η καθυστέρηση της ανάπτυξης είναι αποτέλεσμα ή αντίδραση στις συγγενείς ανωμαλίες 2. Η καθυστέρηση της ανάπτυξης προδιαθέτει στην ανάπτυξη συγγενών ανωμαλιών 3. Οι δύο παθολογικές καταστάσεις συνυπάρχουν λόγω κοινών προδιαθεσικών παραγόντων (83).

Οι συγγενείς λοιμώξεις απαντώνται στο 5% του συνόλου των IUGR. Στις ανεπτυγμένες χώρες η συχνότερη λοιμογόνος αιτία είναι η τοξοπλάσμωση και η λοίμωξη με κυτταρομεγαλοϊό (84). Στις αναπτυσσόμενες χώρες τα πιο κοινά παθογόνα είναι η ελονοσία, η συγγενής HIV λοίμωξη, η σύφιλη και η ερυθρά. Στη Νότιο-ανατολική Ασία, σε μέρη όπου η ελονοσία είναι ενδημική, το ποσοστό της μπορεί να φτάσει το 40% (85–87).

Μεταβολικά νοσήματα επίσης έχουν συνδεθεί με την ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη. Αυτά είναι η συγγενής αγενεσία του παγκρέατος, η συγγενής απουσία νησιδίων του Langerhans, η γαλακτοζαιμία, η συγγενής λιποδυστροφία, η Γαγγλιοσίδωση GM1, I cell disease (μουκολιπίδωση), ο λεπρεχωνισμός, η εμβρυική φαινυλκετονουρία και ο παροδικός νεογνικός διαβήτης (Transient Neonatal diabetes Mellitus) (88).

Τέλος οι πολλαπλές κυήσεις λόγω συμφόρησης της μήτρας ευθύνονται για το 3% των IUGR γεννήσεων. Αυτό είναι ιδιαίτερα συχνό σε μονοχοριακά δίδυμα ή σε κύηση με πάνω από δυο έμβρυα. Το έμβρυο σε αυτές τις περιπτώσεις συνήθως αναπτύσσεται φυσιολογικά μέχρι την 28<sup>η</sup> εβδομάδα και στη συνέχεια μειώνει το ρυθμό ανάπτυξης του. Γενικά μείωση του μεγέθους της τάξης του 15% ή και παραπάνω παρατηρείται στο 30% των διδύμων κυήσεων (89,90).

#### 3.1.4 Γενετικοί Παράγοντες

Μητρική, πλακουντιακοί και εμβρυικοί πολυμορφισμοί γονιδίων κωδικοποιούν βιταμίνες και ορμόνες που σχετίζονται με την ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση. Στον Πίνακα 2 μπορούμε να τα δούμε συγκεντρωμένα (31).

Πίνακας 2: Γενετικοί παράγοντες που σχετίζονται με ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση (31)



#### Πλακουντιακά γονίδια

- Homeobox Genes
- SERPINA3 Genes
- Cullin Genes
- STOX1 gene
- NEAT1 (Nuclear Paraspeckle Assembly Transcript 1) gene
- Placental growth factor (PIGF)
- Trophoblastic miRNAs (micro RNA)
- Apoptosis Bcl-2 and Bax gene
- Placental Insulin-like growth factor 1 (IGF1)
- Placental Insulin-like growth factor 2 (IGF2)
- Insulin like growth factor binding protein (IGFBP)-3 genes
- Epidermal growth factor (EGF)

#### Μητρικά γονίδια

- Endothelin-1 (ET-1) and Leptin
- Visfatin
- Thrombophilia genes

#### Εμβρυικά γονίδια

- Protein S100B
- N-terminal parathyroid hormone-related protein
- IGF1 (Insulin Like growth factor 1) and SHOX gene
- Insulin-like growth factors 1 receptor (IGF-1R) mutation

### 3.2 Διάγνωση

Ο στόχος είναι η όσον το δυνατόν πρωϊμότερη διάγνωση της κατάστασης αλλά παράλλη την μαιευτική παρακολούθηση που οδηγεί σε τροποποίηση της ημερομηνίας τοκετού και τη διαχείριση της εγκύου, η τελική έκβαση δεν φαίνεται να τροποποιείται (91).

### 3.2.1 Προγεννητική διάγνωση

Τα κλασικά διαγνωστικά εργαλεία περιλαμβάνουν λεπτομερές ιστορικό της μητέρας και οικογενειακό ιστορικό, φυσική εξέταση της εγκύου συμπεριλαμβανομένων των σωματομετρικών της χαρακτηριστικών πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, τις διατροφικές της συνήθειες, την ψηλάφηση των κοιλιακών τοιχωμάτων, τον υπολογισμό της απόστασης από τον πυθμένα της μήτρας έως την ηβική σύμφυση, υπερηχογραφικό προσδιορισμό του εμβρυϊκού βάρους και μέτρηση της αντίστασης ροής στις ομφαλικές αρτηρίες με Doppler και καρδιοτοκογραφία. Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε την ακριβή ηλικία της κύησης υπολογιζόμενη από την τελευταία έμμηνο ρύση αλλά και μέσω του κεφαλουραίου μήκους του εμβρύου στο 1ο τρίμηνο. Το βάρος του νεογνού πρέπει να εκτιμάται μέσω βιομετρικών χαρακτήρων (αμφιβρεγματική διάμετρος, περίμετρος κεφαλής, κοιλιακή περίμετρος, μήκος μηριαίου οστού) κατά το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Οι παράμετροι αυτοί και το βάρος εφαρμόζονται σε προτυποποιημένες καμπύλες αύξησης και έτσι γίνεται η εκτίμηση των IUGR εμβρύων από τον κλινικό ιατρό. Στη συνέχεια διενεργείται πλήθος μετρήσεων κατά σειρά για 3 εβδομάδες που σαν σκοπό έχει να ελαχιστοποιήσει τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Σε αυτές περιλαμβάνεται η μέτρηση της περιμέτρου της κοιλιάς του εμβρύου, που είναι η πλέον ευαίσθητη μέθοδος καθώς έχει μεγάλη ειδικότητα και αρνητική διαγνωστική αξία για την πρόβλεψη IUGR εμβρύου κοντά στο 90% (92).

Όταν αναγνωριστούν οι παράγοντες κινδύνου από τη μητέρα και το έμβρυο, η έγκυος καλείται να εκτιμηθεί με καρυότυπο και έλεγχο για λοιμώδη νοσήματα. Το βιοφυσικό προφίλ του εμβρύου (έλεγχος των αναπνευστικών κινήσεων, των αδρών σωματικών κινήσεων, του μυϊκού τόνου, της ποσότητας του αμνιακού υγρού, της καρδιακής λειτουργίας) το οποίο αντικατοπτρίζει την οξεοβασική ισορροπία του εμβρύου μπορεί να εκτιμήσει τον κίνδυνο που αυτό διατρέχει καθώς τα IUGR έμβρυα παρουσιάζουν συγκεκριμένο πρότυπο σύμφωνα με το οποίο πρώτα επηρεάζεται η αντιδραστικότητα, ακολουθεί η εμβρυϊκή αναπνοή, η κίνηση, ο τόνος και τέλος το αμνιακό υγρό (31). Ο έλεγχος των κυματομορφών των ταχυτήτων ροής των αγγείων Doppler είναι πολύ χρήσιμο εργαλείο ιδιαίτερα στις περιπτώσεις που τα αίτια IUGR είναι πλακουντιακής αιτιολογίας. Οι μητριαίες αρτηρίες μπορούν να

αξιολογήσουν τη μητρική κυκλοφορία ενώ η ομφαλική και οι μέσες εγκεφαλικές αρτηρίες δίνουν πληροφορίες για την εμβρυϊκή κυκλοφορία. Στα IUGR νεογνά παρατηρούμε αυξημένες αντιστάσεις στη ροή του αίματος, απουσία ή αναστροφή της τελοδιαστολικής ροής (31).

### 3.2.2 Προγεννητική διάγνωση με τη βοήθεια βιοδεικτών

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει προσπάθειες ανάδειξης βιοδεικτών για την πρόβλεψη των IUGR νεογνών. Σε αυτούς περιλαμβάνονται τα μειωμένα επίπεδα Insulin-like growth factors I (IGF-I) (93), συνδυασμός μειωμένης PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A) και αυξημένων τιμών της free b-hCG (ελεύθερης β-χοριακής γοναδοτροπίνης) κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (94) και τέλος της πλακουντιακής πρωτεΐνης 13 (PP13) η οποία όμως δεν φαίνεται να σχετίζεται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό (95). Τέλος σαν προγνωστικός δείκτης δυσμενούς έκβασης της εγκυμοσύνης έχει χρησιμοποιηθεί ο λόγος Soluble fms-like tyrosine kinase receptor-1 (sFlt-1)/placental growth factor (PlGF). Ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) είναι μια πολυλειτουργική κυτοκίνη που παράγεται από μια ποικιλία κυτταρικών τύπων, συμπεριλαμβανομένου του πλακούντα. Η βιολογική δραστηριότητα του VEGF ρυθμίζεται από ένα διαλυτό τμήμα του υποδοχέα κινάσης τυροσίνης sFlt-1, ενός ενδογενούς αναστολέα του VEGF. Ένας υποξικός πλακούντας διεγείρει την υπερβολική παραγωγή sFlt-1. Το sFlt-1 συνδέεται με VEGF με υψηλή συγγένεια εξουδετερώνοντας το έτσι, γεγονός που οδηγεί σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και υπέρταση. Υψηλός λόγος sFlt-1/PlGF έχει συνδεθεί με γέννηση IUGR νεογνών (96).

### 3.2.3 Περιγεννητική διάγνωση

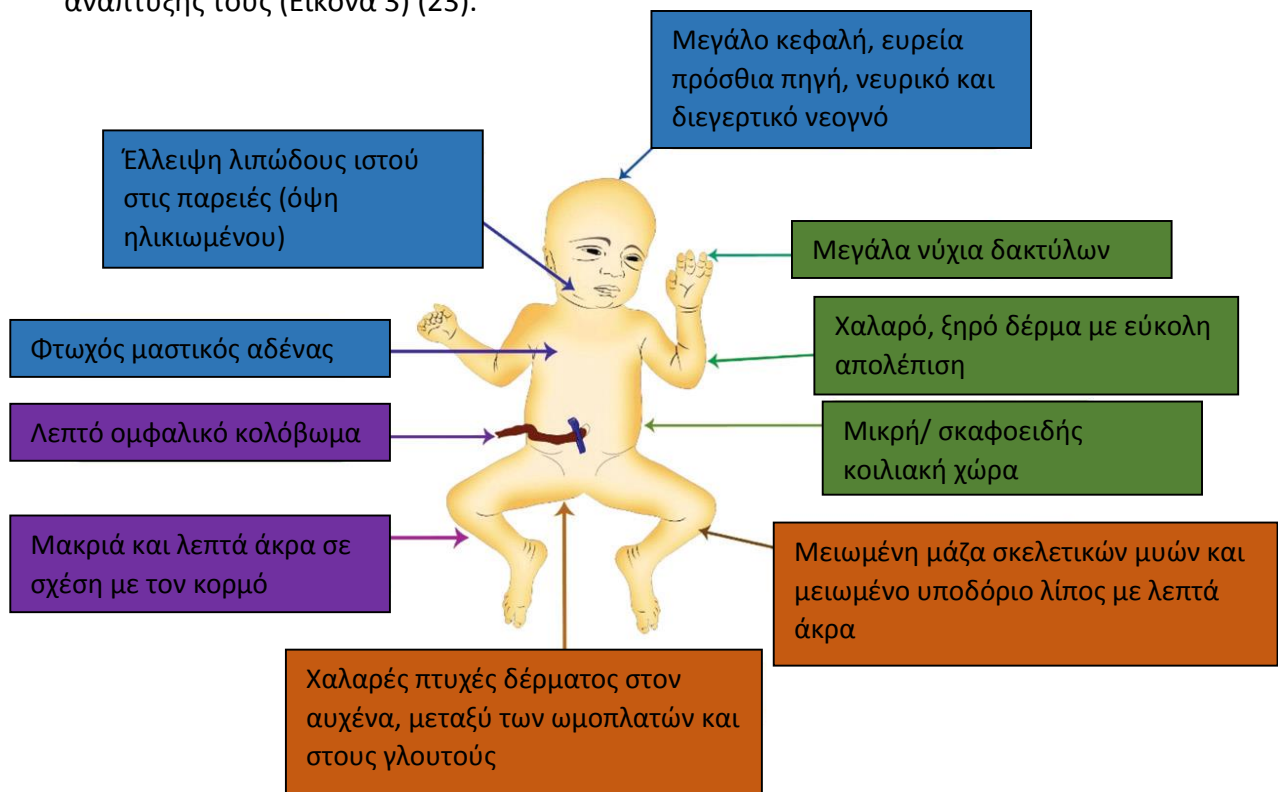
Σε περίπτωση που το SGA ή/και IUGR νεογνό δεν αναγνωρίστηκε προγεννητικά, τον ρόλο αυτό αναλαμβάνουν οι κλινικοί ιατροί μέσα από μια σειρά διαδικασιών που περιλαμβάνει ανθρωπομετρικά στοιχεία και κλινική εξέταση, τον δείκτη PI, κλινική διατροφική αξιολόγηση με το CAN score (Clinical Assessment of Nutritional status score), την περίμετρο κεφαλής, την περιφέρεια του βραχίονα και την μεταξύ τους αναλογία (23).

Βάρος γέννησης μικρότερο της 10<sup>ης</sup> ΕΘ θέτει τον ορισμό του SGA ή/και IUGR νεογνού. Υπάρχουν διαφωνίες σχετικά με το ποιες καμπύλες αύξησης θα πρέπει να

χρησιμοποιηθούν και κατά πόσο αυτές αντιπροσωπεύουν τον πληθυσμό καθώς αυτός είναι ιδιαίτερα ετερογενής. Έχει αποδειχτεί ότι καμπύλες που περιλαμβάνουν μητρικά χαρακτηριστικά όπως βάρος, ύψος, BMI, εθνικότητα, σειρά του τόκου και το φύλο του εμβρύου είναι πιο ακριβής (97). Στην περίπτωση του συμμετρικού IUGR όλες οι παράμετροι εκτός του βάρους (περίμετρος κεφαλής και μήκος) είναι κάτω από τη 10<sup>η</sup> ΕΘ ενώ στην περίπτωση του ασύμμετρου μόνο το βάρος θα είναι επηρεασμένο (98).

### Κλινική εξέταση

Τα IUGR νεογνά έχουν κλινικά χαρακτηριστικά που προδίδουν την καθυστέρηση της ανάπτυξης τους (Εικόνα 3) (23).



Εικόνα 3: Κλινικά χαρακτηριστικά IUGR Πηγή: Intrauterine growth restriction – part 2 (23)

Στην περίπτωση του συμμετρικού IUGR απαιτείται έλεγχος συγγενών ανωμαλιών (που να υποδηλώνουν χρωμοσωμική ανωμαλία, σύνδρομο ή έκθεση σε τοξικές ουσίες) και συγγενών λοιμώξεων (ύπαρξη μικροκεφαλίας, πετέχιες, ηπατοσπληνομεγαλία, διαταραχή της καρδιακής λειτουργίας, χοριοϋμενίτιδα, καταρράκτης). Το κλασικό Ballard score για τον προσδιορισμό της ηλικίας κύησης

είναι ακατάλληλο σε αυτό τα νεογνά λόγω του μειωμένου σμήγματος και της υπερέκθεσης του δέρματος στο αμνιακό υγρό που οδηγεί σε απόπτωση της επιδερμίδας, μεγαλύτερη πύχωση του δέρματος, μη καλό σχηματισμό του πτερυγίου του ωτός, υποπλαστικό μαστικό ιστό λόγω μείωσης της ροής του αίματος και χαμηλών επιπέδων οιστραδιόλης, λιγότερο ώριμη εμφάνιση των γυναικείων γεννητικών οργάνων λόγω του μειωμένου λιπώδους ιστού (33)(34).

Ο δείκτης PI έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για να εκτιμήσει την υπολειπόμενη αύξηση. PI μικρότερο της 10<sup>ns</sup> ΕΘ αντανακλά υποσιτισμό του εμβρύου ενώ κάτω από την 3<sup>η</sup> ΕΘ σοβαρή μείωση της αύξησης αυτού (23). Η περίμετρος βραχίονα χρησιμοποιείται σε αναλογία με την περίμετρο κεφαλής (mid arm circumference/ head circumference) και τιμές κάτω του 0,27 είναι ενδεικτικές υποθρεψίας (99). Το CAN score χρησιμοποιείται για να εκτιμηθεί η διατροφική κατάσταση του νεογνού στη γέννηση. Περιλαμβάνει 9 παραμέτρους όπως μαλλιά, παρειές, λαιμός και πιγούνι, άνω και κάτω άκρα, ράχη, γλουτούς, θωρακική κοιλότητα και κοιλιακή χώρα. Η μέγιστη βαθμολογία είναι 36 με κάθε παράμετρο να βαθμολογείται από το 1 έως το 4 με το 4 να υποδηλώνει καλή θρέψη ενώ το 1 όχι. Score κάτω του 25 υποδηλώνει κακή ανάπτυξη (100) και θεωρείται ο πλέον αξιόπιστος δείκτης (101). Αναλυτικότερα το CAN score φαίνεται στον Πίνακα 2 (100).

Πίνακας 2: CAN score (100)

Μαλλιά	Προοδευτική μείωση βαθμών από πολλά μαλλιά, λεία μεταξένια, εύκολη περιποίηση έως μαλλιά που δεν ανταποκρίνονται στο βούρτσισμα με αποχρωματισμένες κηλίδες
Παρειές	Προοδευτική μείωση βαθμών από παρειές πλούσιες σε λιπώδη ιστό και στρογγυλό πρόσωπο έως στενό επίπεδο πρόσωπο με μειωμένο λιπώδη ιστό
Λαιμός και πιγούνι	Προοδευτική μείωση βαθμών από λαιμό με 2-3 πτυχώσεις σε λαιμό χωρίς πτυχώσεις με περίσσεια δέρματος
Κάτω άκρα	Προοδευτική μείωση βαθμών από καλοσχηματισμένα με υποδόριο λίπος σε ισχνά με πτυχώσεις δέρματος

Άνω άκρα	Προοδευτική μείωση βαθμών από καλοσηματισμένα με υποδόριο λίπος σε ισχνά με πτυχώσεις δέρματος
Ράχη	Προοδευτική μείωση βαθμών από δύσκολη σύλληψη και ανύψωση (τσιμπημα) του δέρματος μεταξύ των ωμοπλάτων έως χαλαρό δέρμα που ανασηκώνεται εύκολα σε λεπτή πτυχή
Γλουτοί	Προοδευτική μείωση βαθμών από στρογγυλές επιφάνειες με γλουτιαίο λίπος, σε έλλειψη λίπους, βαθιά ρυτίδωση, περίσσεια δέρματος
Κοιλιακή χώρα	Προοδευτική μείωση βαθμών από στρογγυλή, με στιλπνή επιδερμίδα σε σκαφοειδή με πτυχώσεις σαν ακορντεόν
Θωρακική κοιλότητα	Προοδευτική μείωση βαθμών από καλοσηματισμένη που δεν φαίνονται οι πλευρές σε ισχνή με προφανή προβολή των πλευρών και συρρίκνωση των μεσοπλευρίων μυών

Το τελευταίο διαγνωστικό εργαλείο που θα αναφέρουμε είναι ο λόγος της περιμέτρου κεφαλής προς το σωματικό βάρος. Όσο μεγαλώνει η αναλογία τόσο σοβαρότερη φαίνεται να είναι η διαταραχή της αύξησης με μεγάλες τιμές να αντανakλούν πιθανότητα εγκεφαλικής παράλυσης και νευροαναπτυξιακών διαταραχών. Ο δείκτης αυτός στο μέλλον μπορεί να λειτουργήσει ως ένα επιπλέον κριτήριο περαιτέρω κατηγοριοποίησης των IUGR νεογνών (102).

### 3.3 Νοσηρότητα

#### 3.3.1 Άμεσα προβλήματα

Τα παιδιά αυτά έρχονται αντιμέτωπα με ένα πλήθος επικίνδυνων καταστάσεων για την υγεία τους αμέσως κατά τη γέννηση τους. Τα σοβαρά επηρεασμένα νεογνά που έχουν στερηθεί οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά είναι πιθανόν να αντιμετωπίσουν καρδιοαναπνευστικά προβλήματα, περιγεννητική ασφυξία, εισρόφηση μηκωνίου, επιμένουσα πνευμονική υπέρταση του νεογνού. Στις άμεσες περιγεννητικές επιπλοκές ανήκει η υποθερμία, η υπογλυκαιμία ή η υπεργλυκαιμία, η υποκαλιαιμία, η πολυκυτταραιμία, ο ίκτερος, δυσκολίες στη σίτιση, η τροφική δυσανεξία, η νεκρωτική εντεροκολίτιδα, η όψιμη σήψη και η πνευμονική αιμορραγία (33).

Η περιγεννητική θνησιμότητα είναι μεγαλύτερη αν συγκριθούν με τα AGA νεογνά. Αυτό παρατηρείται λόγω των παρενεργειών της ενδομήτριας υποξίας, την περιγεννητική ασφυξία και άλλων καταστάσεων όπως η αποκόλληση του πλακούντα, η πρόπτωση της ομφαλίδας και οι συγγενείς ανωμαλίες που παρατηρούνται σε αυτή την ομάδα (103,104). Η περιγεννητική ασφυξία που παρατηρείται είναι το αποτέλεσμα της χρόνιας εμβρυϊκής υποξίας, της ανεπάρκειας του πλακούντα να προσφέρει θρεπτικά συστατικά, της πιθανής προεκλαμψίας και της παρατηρούμενης ανεπάρκειας σε γλυκογόνο (105).

Για την πρόληψη της περιγεννητικής ασφυξίας είναι απαραίτητη η συχνή υπερηχογραφική παρακολούθηση του εμβρύου με το σχηματισμό του βιοφυσικού του προφίλ, προγραμματισμός του τοκετού σε έγκαιρο χρόνο και άμεση αναγνώριση και αντιμετώπιση των επιπλοκών με την κατάλληλη υποστήριξη. Αυτή περιλαμβάνει υποστήριξη όλων των οργάνων έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων, διατήρηση του σακχάρου, του ασβεστίου και της αρτηριακής πίεσης σε θεμιτά επίπεδα καθώς και θεραπευτική υποθερμία (106).

Η υπογλυκαιμία παρατηρείται λόγω μειωμένων αποθηκών γλυκογόνου, αυξημένης ευαισθησίας στην ινσουλίνη, μειωμένου λιπώδους ιστού και μειωμένης ικανότητας οξείδωσης των ελευθέρων λιπαρών οξέων και των τριγλυκεριδίων. Ακόμα η υπογλυκαιμία μπορεί να είναι αποτέλεσμα της ασφυξίας, της πολυκυτταραιμία ή της υποθερμίας. Ο κίνδυνος της υπογλυκαιμίας είναι μεγαλύτερος τις πρώτες μέρες μετά τον τοκετό λόγω της αποχώρησης του από την μητρική παροχή γλυκόζης και την καθυστέρηση της προσαρμογής του οργανισμού του σε αυτό. Αυτά τα νεογνά χρειάζονται παρακολούθηση σακχάρου και έγκαιρη έναρξη σίτισης (33)(107). Εμμένουσα τιμή γλυκόζης 40-45mg/dL χωρίς ανταπόκριση στην εντερική διατροφή ή συμπτωματική υπογλυκαιμία ή συμπτωματικό νεογνό με πολύ χαμηλή τιμή γλυκόζης (20-25 mg/dL) απαιτεί άμεση ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης και πολύ αυστηρή παρακολούθηση (108). Έχει όμως παρατηρηθεί και υπεργλυκαιμία σε αυτά τα νεογνά σαν αποτέλεσμα μειωμένης παραγωγής ινσουλίνης ή και μεγάλης εξωγενούς παροχής γλυκόζης (107). Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει και πάλι αυστηρή παρακολούθηση και ρύθμιση της προσφερόμενης γλυκόζης (23).

Η υποθερμία είναι συχνή αν το νεογνό δεν τύχει σωστής διαχείρισης ως προς αυτή. Υπάρχουν πολλές αιτίες υποθερμίας όπως η μεγάλη επιφάνεια του σώματος σε σχέση με το όγκο του, το μειωμένο σκελετικό και υποδόριο λίπος, η ανεπαρκής θερμορύθμιση. Επιπροσθέτως, η εμφάνιση υποξίας ή υπογλυκαιμίας διαταράσσει περαιτέρω τη θερμορύθμιση. Για την πρόληψη αυτής της κατάστασης τα νεογνά αυτά πρέπει να γεννιούνται σε περιβάλλον με θερμαντήρα, έχοντας εξασφαλίσει την παροχή θρεπτικών ουσιών όπως μητρικός θηλασμός σε θέση kangaroo (23).

Ως πολυκυτταραιμία ορίζεται η τιμή του αιματοκρίτη σε φλεβικό αίμα μεγαλύτερη του 65% και παρατηρείται σε αυτά τα νεογνά σαν αποτέλεσμα της αυξημένης σύνθεσης ερυθροποιητίνης δευτερογενώς, λόγω της χρόνιας ενδομήτριας υποξίας και μερικές φορές λόγω μετάγγισης από τη μητέρα στο έμβρυο. Τα IUGR νεογνά πρέπει να εκτιμώνται στις 2, 12 και 24 ώρες μετά τη γέννηση και αν είναι συμπτωματικά πρέπει να αντιμετωπίζονται με αφαιμάξη και προσθήκη υγρών (109,110).

Η υποασβαιστιαίμια παρατηρείται λόγω ενδομήτριας μείωσης της παροχής ασβεστίου αλλά και δευτερογενώς λόγω υποσφωτασαιμίας που προκλήθηκε λόγω της χρόνιας υποξίας. Η πιθανότητα της υποασβαιστιαίμιας είναι υψηλότερη τις πρώτες 48 με 72 ώρες ζωής γι' αυτό και χρειάζεται έλεγχος. Η αντιμετώπιση γίνεται με ενδοφλέβια ή per os χορήγηση ασβεστίου ανάλογα αν είναι συμπτωματικό ή όχι το νεογνό (111,112).

Η επιμένουσα πνευμονική υπέρταση του νεογνού παρατηρείται στα IUGR νεογνά λόγω χρόνιας υποξίας που οδηγεί σε αναδιαμόρφωση του πνεύμονα με πάχυνση του μυϊκού στρώματος των αγγείων. Μπορεί όμως να αναπτυχθεί και δευτερογενώς λόγω της υποασβαιστιαίμιας, της πολυκυτταραιμίας, της υπογλυκαιμίας ή και λοίμωξης. Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει την αποκατάσταση της οξεοβασικής ισορροπίας, την ομαλοποίηση του μεταβολικού περιβάλλοντος και την κυκλοφορική υποστήριξη (113,114).

Λόγω της χρόνιας υποξίας τα IUGR νεογνά αποβάλλουν μηκόνιο και καταλήγουν συχνότερα σε εισρόφηση αυτού. Η εμφάνιση του συνδρόμου εισρόφησης μηκωνίου ποικίλει από ήπια έως σοβαρή συμπτωματολογία καθιστώντας απαραίτητη την



παρακολούθηση τους (23). Η αντιμετώπιση συνίσταται στην υποβοήθηση της αναπνοής ενώ κάποια από αυτά θα εμφανίσουν δευτερογενώς ανεπάρκεια επιφανειοδραστικού παράγοντα και θα βοηθηθούν από τη χορήγηση του (115,116).

Η πνευμονική αιμορραγία παρατηρείται λόγω ανώμαλης αγγείωσης αλλά και λόγω συνοσηρότητας από άλλους παράγοντες όπως η υποθερμία, η ασφυξία και η λοίμωξη. Για την αντιμετώπιση της απαιτείται πρόληψη της υποθερμίας και κατάλληλος μηχανικός αερισμός (117).

Η τροφική δυσανεξία και η νεκρωτική εντεροκολίτιδα παρουσιάζονται συχνότερα σε αυτά τα παιδιά (118) λόγω του ότι ενδομητρίως το γαστρεντερικό του σύστημα υποβαλλόταν σε μειωμένη διάχυση θρεπτικών συστατικών. Αυτό συνέβη λόγω της μετατόπισης της ροής του αίματος προς τα πιο «ευγενή» όργανα όπως καρδιά, εγκέφαλος, επινεφρίδια. Επιπροσθέτως, εμφανίζουν μειωμένο περισταλτισμό του εντέρου και ισχαιμικές περιοχές (119). Τα IUGR έμβρυα που παρουσιάζουν μείωση η αναστροφή της τελοδιαστολικής ροής στη ομφαλική αρτηρία βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο (120). Η αντιμετώπιση τους ως προς αυτό περιλαμβάνει πολύ προσεκτική έναρξη της εντερικής σίτισης, με μικρές ποσότητες μητρικού γάλακτος (121). Έχει παρατηρηθεί δε ότι υπάρχει μια αυξανόμενη τάση για αυτές τις καταστάσεις και έχουν συνδεθεί νεογνά που παρουσιάζουν συγχρόνως υπογλυκαιμία, πολυκυτταραιμία και παραμένουν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στις μονάδες νοσηλείας (122).

Η παρατηρούμενη νεφρική ανεπάρκεια αναπτύσσεται δευτερογενώς λόγω της ισχαιμίας – υποξίας οδηγώντας σε οξεία νεφρική σωληναριακή βλάβη. Συνήθως προβάλλει με ολιγουρία, διαταραχή της ουρίας και της κρεατινίνης (23). Μια ακόμα δευτερογενής διαταραχή είναι της ανεπαρκούς θρέψης αυτών των παιδιών είναι η ανοσοανεπάρκεια που τα κάνει επιρρεπή σε περιγεννητικές λοιμώξεις (123).

Η αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας έχει αυξημένη επίπτωση σε αυτόν τον πληθυσμό λόγω της ενδομήτριας υποξίας, της μειωμένης οξειδωτικής ικανότητας αλλά και των διαταραγμένων επιπέδων αυξητικών παραγόντων (103).

Παρατηρήθηκαν νεύρο–συμπεριφοριστικές ανωμαλίες τις πρώτες 14 μέρες ζωής μετρούμενες με την κλίμακα Brazelton που όμως εξομαλύνονται στην μετέπειτα πορεία (124).

Στα άρρενα μέλη αυτής της ομάδας παρατηρείται αυξημένο ποσοστό υποσπαδία και κρυφορχίας (125)(126).

Τέλος, χαμηλές τιμές φεριτίνης σε σχέση με τα συνομήλικα και ίδιας ηλικίας κύησης AGA παρουσιάζονται δευτερογενώς, λόγω μειωμένης αιματικής ροής στον πλακούντα (127).

Συνοπτικά οι άμεσες επιπλοκές των IUGR νεογνών και η παθογένεση τους φαίνεται στον Πίνακα 3.

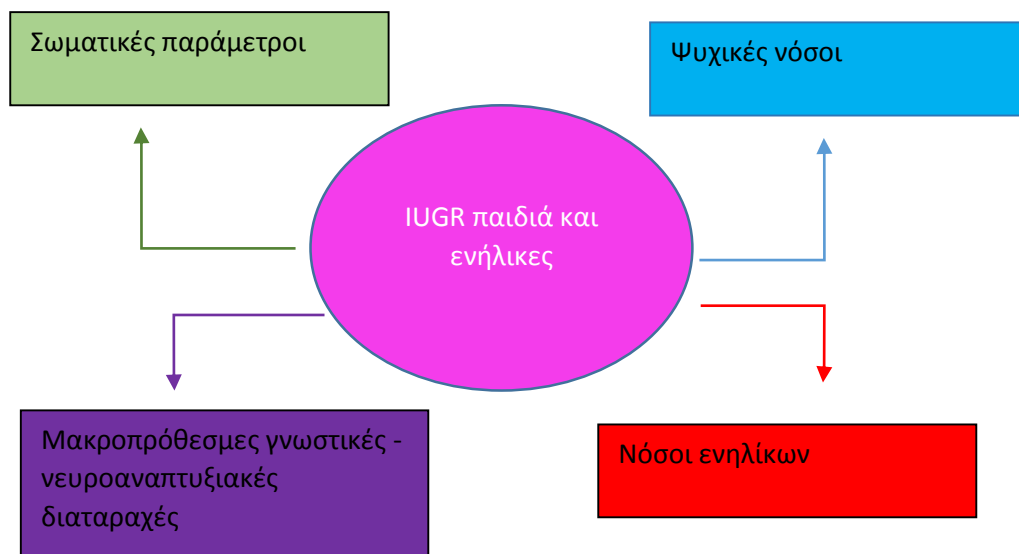
Πίνακας 3: Άμεσες επιπλοκές IUGR νεογνών και παθογεννητικός μηχανισμός(23)

<b>ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ</b>	<b>ΠΑΘΟΓΕΝΗΤΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ</b>
<b>ΑΣΦΥΞΙΑ</b>	Οξεία υποξία του νεογνού σε έδαφος χρόνιας υποξίας του εμβρύου, ανεπάρκεια πλακούντα, προεκλαμψία, ανεπάρκεια γλυκογόνου
<b>ΥΠΟΘΕΡΜΙΑ</b>	Διαταραχή της θερμορύθμισης, αυξημένη επιφάνεια σώματος, μείωση υποδόριου λίπους και αποθηκών, μείωση κατεχολαμινών, υποξία, υπογλυκαιμία
<b>ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ</b>	Μειωμένα αποθέματα γλυκογόνου στο ήπαρ και στους μυς, μειωμένες εναλλακτικές πηγές ενέργειας, συνοσηρότητα όπως υποξία, υποθερμία, μειωμένη γλυκόζη, αυξημένη ευαισθησία στη ινσουλίνη
<b>ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ</b>	Μειωμένη ροή ινσουλίνης, μεγάλη παροχή γλυκόζης, αύξηση

<b>ΠΟΛΥΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑ</b>	κατεχολαμινών και γλυκογόνου
<b>ΕΜΜΕΝΟΥΣΑ</b> <b>ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ</b>	Χρόνια ενδομήτρια υποξία και αυξημένη ερυθροποίηση, σύνδρομο έμβρυο – μητρικής μετάγγισης,
<b>ΥΠΕΡΤΑΣΗ</b>	Χρόνια υποξία, αναδιαμόρφωση του πνευμονικού παρεγχύματος, δευτερογενώς λόγω πολυκυτταραιμίας, υποκαλιαμίας, λοιμώξεις
<b>ΕΙΣΡΟΦΗΣΗ ΜΗΚΩΝΙΟΥ</b>	Υποξία
<b>ΤΡΟΦΙΚΗ ΔΥΣΑΝΕΞΙΑ, ΝΕΚΡΩΤΙΚΗ</b>	Μειωμένη εντερική αιμάτωση, μειωμένος περισταλτισμός, νεκρωτικές εστίες
<b>ΕΝΤΕΡΟΚΟΛΙΤΙΔΑ</b>	
<b>ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ</b>	Υποξία, ισχαιμία, βλάβη νεφρικών σωληναρίων
<b>ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ</b>	Αποτέλεσμα συνοσηρότητας

### 3.3.2 Μακροπρόθεσμα προβλήματα

Τα IUGR νεογνά κινδυνεύουν από την ανάπτυξη πλήθους απώτερων επιπλοκών που παρουσιάζονται σχηματικά στην Εικόνα 4.



Εικόνα 4: Μακροπρόθεσμα προβλήματα SGA ή/και IUGR νεογνών

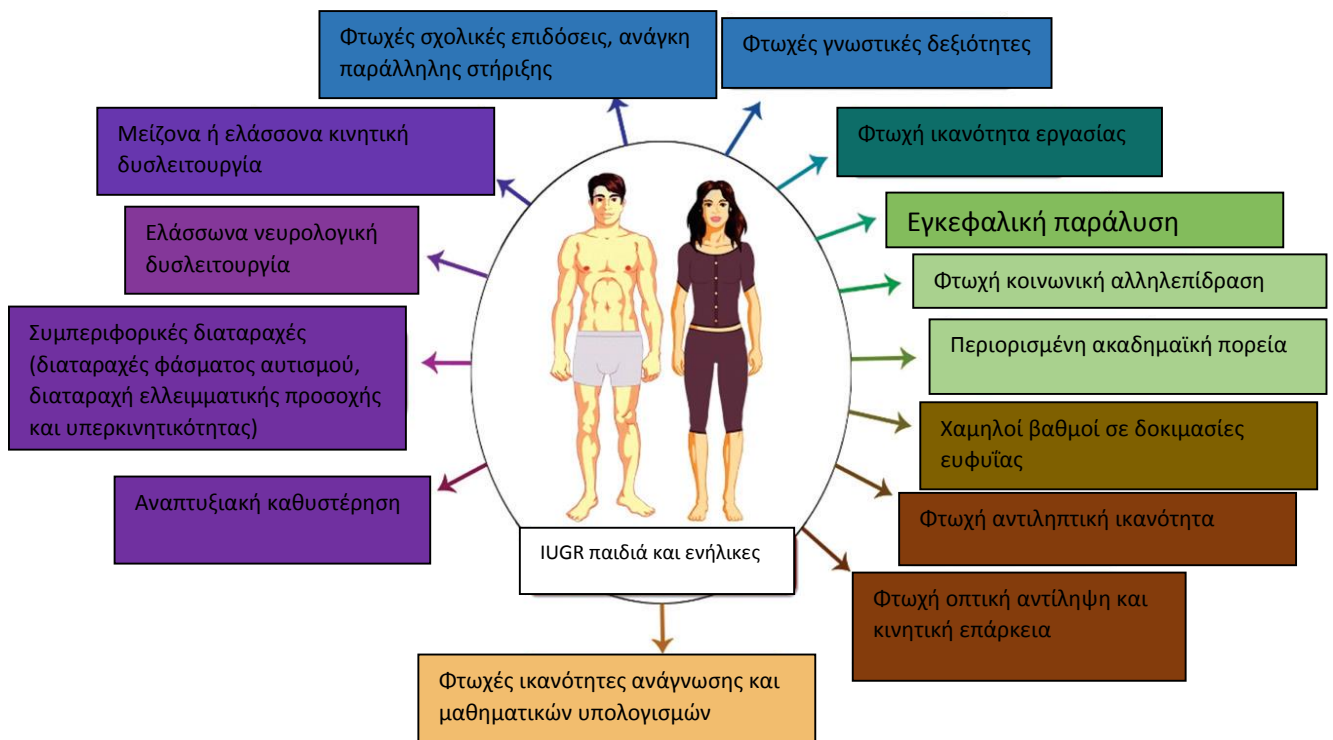
#### Σωματικές παράμετροι

Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που καθορίζουν την ανάπτυξη ενός IUGR νεογνού όπως ο λόγος της υπολειπόμενης αύξησης, η προσφορά θρεπτικών ουσιών, το οικονομικό και κοινωνικό υπόβαθρο των γονιών καθώς και το γενικότερο οικογενειακό πλαίσιο. Τα συμμετρικά IUGR νεογνά έχουν φτωχότερη πρόγνωση και παραμένουν μικρά σε όλη τη διάρκεια της ζωής τους καθώς έχουν μειωμένο αριθμό κυττάρων ήδη από τη γέννηση τους. Αντιθέτως τα ασύμμετρα IUGR λόγω του ότι ο αριθμός των κυττάρων τους είναι φυσιολογικός και απλά ήταν μικρότερα σε μέγεθος, παρουσιάζουν καλύτερη ανάπτυξη (23). Φαίνεται ακόμα ότι τα πρόωρα SGA υπολείπονται σημαντικά σε ανάπτυξη συγκρινόμενα με τα AGA αλλά και με τα τελειόμηνα SGA μετρούμενα στην ηλικία των 12 ετών (128). Τυπικά το SGA ή/και IUGR νεογνό εμφανίζει αυξημένο ρυθμό αναπληρωματικής αύξησης τους 12 πρώτους μήνες της ζωής του. Η αναπληρωματική αύξηση τερματίζεται γύρω στο 2<sup>ο</sup> έτος ζωής (129). Τα πρόωρα αυτής της κατηγορίας ή τα πολύ επηρεασμένα είναι λιγότερο πιθανό να κατακτήσουν το μέσο ύψος αν και πολύ σημαντικός παράγοντας φαίνεται να είναι το ύψος των γονιών καθώς τα πολύ επηρεασμένα αλλά με πολύ ψηλούς γονείς έχουν πολύ καλή πρόγνωση. Οι ελεγχόμενοι παράγοντες είναι το μήκος του νεογνού κατά τη γέννηση και το ύψος στόχος. Το

ύψος του παιδιού στα δύο χρόνια ζωής είναι ένας καλός παράγοντας πρόβλεψης για το τελικό του ύψος ως ενήλικας (130). Παρόλα αυτά τα SGA ή/και IUGR νεογνά θα παραμείνουν κατά μια σταθερή απόκλιση κοντύτερα σαν παιδιά και σαν ενήλικες (19). Όσον αφορά την έναρξη της ήβης στις περισσότερες μελέτες δεν έχουν βρεθεί στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα SGA ή/και IUGR και στα AGA (131). Εντούτοις, σε άλλες μελέτες παρουσιάζεται πως τα SGA κορίτσια φαίνεται να προηγούνται των AGA στην έναρξη της ήβης κατά 5-10 μήνες, γεγονός που έχει αρνητικό αντίκτυπο στο τελικό τους ύψος (132,133) και επίσης παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα DHEAS – κλασικός δείκτης αδρεναρχής (134). Τα SGA κορίτσια τα οποία είχαν γρηγορότερη αναπληρωματική αύξηση τα πρώτα χρόνια της παιδικής τους ηλικίας φαίνεται ότι είναι αυτά που φτάνουν πρώτα στην ήβη (19). Σχέση ανάμεσα στη γέννηση SGA ή/και IUGR κοριτσιού και ωοθυλακικής ανεπάρκειας ή υπογονιμότητας δεν έχει φανεί αν και παρουσιάζουν μικρότερο μέγεθος μήτρας και ωοθηκών και περισσότερους ανωοθηλακικούς κύκλους (135,136). Στα SGA αγόρια ο υποσπαδίας και η κρυφορχία είναι οι συχνότερες παρατηρούμενες διαταραχές (126). Όσον αφορά την αναπαραγωγική τους ικανότητα έχουν διεξαχθεί λίγες μελέτες οι οποίες παρουσιάζουν ότι τα κύτταρα Sertoli και Leydig υπολείπονται. Μελέτες σε ζώα υποστηρίζουν ότι μπορεί να επηρεαστεί το μέγεθος των όρχεων και η λειτουργία τους (125) αν και το αποτέλεσμα αυτό φαίνεται να σχετίζεται σημαντικά με το μητρικό κάπνισμά κατά την εγκυμοσύνη που αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα γέννησης SGA ή/και IUGR νεογνού (137,138).

#### Μακροπρόθεσμες γνωστικές - νευροαναπτυξιακές διαταραχές

Τα IUGR νεογνά στην παιδική ή και ενήλικη ζωή τους έχουν αυξημένη πιθανότητα να παρουσιάσουν ένα πλήθος γνωστικών και νευροαναπτυξιακών διαταραχών σε σχέση με τα παιδιά που γεννήθηκαν AGA και έχουν την ίδια ηλικία κύησης. Η σοβαρότητα της διαταραχής είναι αποτέλεσμα όλων των περιγεννητικών συμβαμάτων, όπως αν είναι SGA ή IUGR και ο τύπος τους, παρουσία ή όχι μητρικής ΑΥ (139), περιγεννητική ασφυξία, νεογνική σήψη, νεκρωτική εντεροκολίτιδα, ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια κα (23,140). Οι πιο συχνά συναντώμενες καταστάσεις φαίνονται στην Εικόνα 5 (23).



Εικόνα 5: Μακροπρόθεσμα νευροαναπτυξιακά προβλήματα των IUGR νεογνών  
 Πηγή: Intrauterine growth restriction – part 2 (23)

Φαίνεται πως τα γνωστικά ελλείματα ξεκινάνε νωρίς, σε ηλικία 1-2 ετών και είναι πιο σοβαρά όσο προχωράμε από τα SGA στα IUGR και στα αντίστοιχα πρόωρα (141). Έχει επίσης καταγραφεί μειωμένη σωματική δύναμη των IUGR παιδιών σε σχέση με τα συνομήλικα τους (142). Πρόσφατη μελέτη έχει αναδείξει ότι τα πρόωρα SGA είναι αυτά που παρουσιάζουν την μεγαλύτερη επιβάρυνση στο πηλίκου νοημοσύνης, στην οπτικό – κινητική επάρκεια, στη μάθηση ανάγνωσης και μαθηματικών υπολογισμών. Ακόμα καταδεικνύει τη μητρική παιδεία και το κοινωνικό οικονομικό υπόβαθρο ως σημαντικότερους παράγοντες διακύμανσης των νευροαναπτυξιακών διαταραχών και προτείνει την μέτρηση του πηλίκου νοημοσύνης στην ηλικία των 6 και των 12 ετών ως ενδεικτικό του τελικού πηλίκου του ενήλικα (143).

#### Νόσοι ενηλίκων

Πρώτος ο Barker έκανε την παρατήρηση ότι νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης όταν έφταναν σε ηλικία 50-70 ετών είχαν αυξημένη επίπτωση Στεφανιαίας Νόσου,

Σακχαρώδους Διαβήτη, Υπερινσουλιναϊμίας και Υπερχοληστερολαιμίας (144–146). Από τότε μέχρι σήμερα έχουν διατυπωθεί τρεις υποθέσεις για να εξηγήσουν αυτές τις παρατηρήσεις:

- Τα γονίδια που ευθύνονται για το χαμηλό βάρος γέννησης είναι επίσης υπεύθυνα για τον αυξημένο κίνδυνο ΣΔ τύπου 2. Σύμφωνα με αυτή την παραδοχή υπάρχει γενετικά προκαθορισμένη αντίσταση στην ινσουλίνη υπεύθυνη για τη αγγειακή ανάπτυξη στην ενδομήτριο αλλά και στη μετέπειτα ζωή οδηγώντας έτσι σε αυξημένο κίνδυνο υπέρτασης, καρδιαγγειακών νοσημάτων. Αυτή η υπόθεση βρίσκει άμεση εφαρμογή στους ασθενείς με διαβήτη MODY (147)
- Τα γονίδια που είναι υπεύθυνα για την ανάπτυξη διαβήτη διατηρήθηκαν και εκφράστηκαν στα νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης λόγω φυσικής επιλογής. Τα γονίδια αυτά προσδίδουν στον οργανισμό την ικανότητα να αποθηκεύουν μεγαλύτερες ποσότητες λίπους σε περιόδους νηστείας ή υποσιτισμού. Με την μη προσεγμένη διατροφή και την έλλειψη της άσκησης αυτά τα γονίδια έχουν σαν αποτέλεσμα την υπεραποθήκευση λίπους με τα γνωστά αποτελέσματα (148)
- Αυτή η θεωρία βρίσκει τη μεγαλύτερη αποδοχή και υποστηρίζει ότι το έμβρυο για τον οποιονδήποτε λόγο «προγραμματίστηκε» να διαβιεί σε αρνητικό για αυτό περιβάλλον και έμαθε να προσαρμόζεται σε αυτό. Αυτή η προσαρμογή περιλαμβάνει την ανάπτυξη του εγκεφάλου σε βάρος των υπολοίπων οργάνων όπως το ήπαρ και το πάγκρεας, μειωμένη παραγωγή και ευαισθησία στην εμβρυϊκή ινσουλίνη, ρύθμιση του άξονα υποθαλάμου, υπόφυσης επινεφριδίων και ταυτόχρονη μείωση του Insulin like growth factor 1. Αυτή η επιγενετική τροποποίηση μέσω του μεταβολικού επαναπρογραμματισμού βοηθάει το έμβρυο να προσαρμοστεί στην μικρή προσφορά θρεπτικών ουσιών. Στη μετέπειτα ζωή του όμως, όταν η προσφορά αυτή αλλάζει και αυξάνεται καταλήγει στην εμφάνιση νόσων ενηλίκων λόγω εμβρυϊκής καταβολής (διαβήτη τύπου 2, παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο) (149).

Οι νόσοι ενηλικίων που έχουν τις ρίζες τους στις εμβρυϊκές καταβολές και παρατηρούνται συχνότερα σε αυτά τα παιδιά είναι οι ακόλουθες:

- ΑΥ
- Ισχαιμική καρδιοπάθεια
- Διαβήτης τύπου 2
- Νεφρικές νόσοι
- Ηπατικές νόσοι
- Υπερχοληστερολαιμία
- Μεταβολικό σύνδρομο
- Παχυσαρκία
- Αντιδραστικοί αεραγωγοί, πνευμονικές ανωμαλίες
- Κακοήθεια μαστού, ωοθηκών, παχέος εντέρου, πνευμόνων και αιματολογικές κακοήθειες
- ν. Πάρκινσον
- Νόσος Alzheimer
- Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
- Μικρότερο προσδόκιμο επιβίωσης
- Δυσλειτουργία ανοσοποιητικού
- Οστεοπόρωση (23)
- Καρκίνος των όρχεων (126)
- Αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου (150) και οισοφάγος Barrett (151)

#### Ψυχικές Νόσοι

Υπάρχουν μελέτες που συσχετίζουν το χαμηλό βάρος γέννησης με την ανάπτυξη σχιζοφρένειας (152,153), κατάθλιψης (154), αγχωδών διαταραχών (155) και τάσεων αυτοκτονίας (156) ενώ αναφέρεται και η διπολική διαταραχή (23). Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί φαίνεται πως περιλαμβάνουν τα επίπεδα στρες της μητέρας (157), την ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου υπόφυσης επινεφριδίων προγεννητικά λόγω των δυσμενών ενδομήτριων συνθηκών (155), δυσμενείς επιδράσεις στις εγκεφαλικές συνάψεις και τη πλαστικότητα που αυτές παρουσιάζουν αυτή τη τρυφερή ηλικία μέσω νευροτροφικών παραγόντων (153)



καθώς και τον «εμβρυϊκό προγραμματισμό» ο οποίος όμως δεν έχει επιβεβαιωθεί (158).

#### 3.4 Πρόληψη

Η μεγάλη επίπτωση των IUGR ή/και SGA γεννήσεων στις αναπτυσσόμενες χώρες σε σύγκριση με τις αναπτυγμένες, αποδίδεται εν μέρει σε κοινωνικούς παράγοντες όπως οι φυλετικές διακρίσεις, καταστάσεις που δεν φαίνεται να μπορούν να ρυθμιστούν με παρεμβάσεις υγείας. Η διατροφή προ κύησης, το βάρος προ κύησης, η φτώχεια, το διάστημα μεταξύ διαδοχικών κυήσεων είναι σημεία ζωτικής σημασίας της εμβρυϊκής αύξησης σε χώρες με μέτρια προς χαμηλή οικονομική κατάσταση και μπορούν να τροποποιηθούν. Παρεμβάσεις όπως καθυστέρηση της ηλικίας έναρξης των τόκων, διατροφή πλούσια σε θρεπτικά συστατικά, αποτροπή της βίας έναντι των γυναικών, θεραπεία χρόνιων νοσημάτων και επιπλοκών εγκυμοσύνης είναι παρεμβάσεις που μπορεί να βοηθήσουν στη μείωση της γέννησης μικρών παιδιών αποτελεσματικά (31)(159). Τέλος, παρεμβάσεις που αποδεδειγμένα έφεραν αποτελέσματα προς αυτή την κατεύθυνση είναι: η χρήση συμπληρωμάτων διατροφής, η διαλείπουσα προληπτική θεραπεία ελονοσίας κατά την εγκυμοσύνη σε χώρες όπου υπάρχει σχετικός κίνδυνος, τα εντομοαπωθητικά, τα αντιαμοπεταλιακά για την πρόληψη της προεκλαμψίας, η διακοπή του καπνίσματος (31).

## 4 Το LGA νεογνό

### 4.1 Αιτιολογία

Τα νεογνά που γεννιούνται μεγάλα για την ηλικία κύησης και τα μακροσωμικά νεογνά παραδοσιακά αποδίδονταν στον μητρικό ΣΔ είτε ήταν κύησης είτε ήταν τύπου 2. Οι έρευνες όμως κατέδειξαν πως ένα ποσοστό περίπου 60% των μακροσωμικών νεογνών (52) καθώς και η πλειοψηφία των LGA νεογνών δεν προέρχονται από τέτοιες μητέρες (160). Η μακροχρόνια έρευνα έχει υποδείξει πλήθος παραγόντων κινδύνου αν και παραμένουν αρκετοί αδιευκρίνιστοι. Οι παράγοντες κινδύνου προκειμένου να μελετηθούν μπορούν να διακριθούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες: παράγοντες κινδύνου από τη μητέρα και παράγοντες κινδύνου από το έμβρυο.

#### 4.1.1 Παράγοντες κινδύνου από τη μητέρα

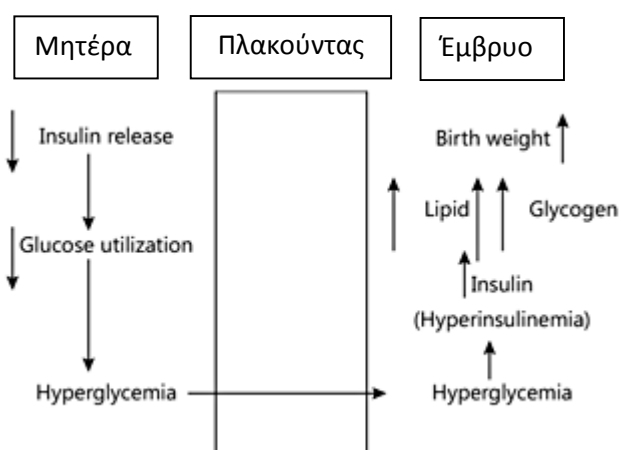
Πληθώρα παραγόντων μητρικής αιτιολογίας προδιαθέτουν στη γέννηση LGA ή/και μακροσωμικών νεογνών. Σε αυτούς περιλαμβάνονται ο μητρικός ΣΔ τύπου 1, ο αρύθμιστος ΣΔ, η μητρική παχυσαρκία προ κύησης, η εκσεσημασμένη πρόσληψη βάρους κατά τη διάρκεια της κύησης, γέννηση προηγούμενου μακροσωμικού νεογνού, παρατασιακή κύηση και μητέρα μη καπνίστρια. Η αλληλεπίδραση αυτών των παραγόντων κινδύνου είναι σύνθετη και ποικίλει και παρουσιάζει μεγάλη μεταβλητότητα ανάλογα το BMI της μητέρας προ κύησης, την φυλή και την εθνικότητα. Αν μελετήσουμε τους παράγοντες κινδύνου χωρίς την επίδραση προϋπάρχοντος ΣΔ τότε αυτοί ταξινομούνται από τον πιο ισχυρό στον λιγότερο με τον εξής τρόπο: ιστορικό γέννησης μακροσωμικού νεογνού, βάρος μητέρας προ κύησης, μεταβλητότητα του βάρους της μητέρας κατά την κύηση, πολλές κυήσεις, άρρεν φύλο, ηλικία κύησης πέρα των 40 εβδομάδων, εθνικότητα, βάρος γέννησης της μητέρας >4,000 g, ύψος μητέρας, ηλικία της μητέρας μικρότερη των 17 ετών (53)(161).

Οι περισσότερες μελέτες συγκλίνουν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στο ΣΔ της μητέρας και στην περίσσεια βάρους του εμβρύου. Σε γενικές γραμμές ο διαβήτης ταξινομείται σε δυο μεγάλες κατηγορίες, τον ΣΔ τύπου 1 που χαρακτηρίζεται από ανεπάρκεια ινσουλίνης και τον ΣΔ τύπου 2 που χαρακτηρίζεται από αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη. Ο διαβήτης της κύησης

αφορά μια άλλη κλινική οντότητα που απαντάται αποκλειστικά στην περίοδο της κύησης (160) και που ο αριθμός των κρουσμάτων ολοένα και αυξάνεται αν και υπάρχουν διαθέσιμες έρευνες που αμφισβητούν αυτή τη συσχέτιση (162). Περιγραφικές μελέτες έχουν αναδείξει πως η αύξηση του βάρους γέννησης είναι άμεσα σχετιζόμενη με τα επίπεδα γλυκόζης της μητέρας, ακόμα και αν τα επίπεδα αυτής είναι τέτοια που δεν μπορεί να χαρακτηριστεί ως ΣΔ (163). Υπολογίζεται ότι μια γυναίκα με οριακές τιμές γλυκόζης έχει πιθανότητα 6% να αποκτήσει LGA/μακροσωμικό νεογνό σε αντίθεση με 2% που παρατηρήθηκε στις γυναίκες με χαμηλότερη τιμή γλυκόζης. Αν ο ΣΔ κατά την κύηση δεν αναγνωριστεί και δεν διορθωθεί οι πιθανότητες αυτές αγγίζουν το 19% (53). Ανθρωπομετρικές μελέτες παρουσιάζουν ότι τα μεγάλα νεογνά που προέρχονται από γυναίκες πάσχουσες από ΣΔ έχουν διαφορετικά χαρακτηριστικά από αυτά των υπόλοιπων προδιαθεσικών παραγόντων. Τα νεογνά αυτά τείνουν να έχουν μεγαλύτερο ποσοστό συνολικού λίπους σώματος, μεγαλύτερη διάμετρο ωμοπλάτης και κορμού καθώς και περισσότερες πτυχώσεις δέρματος σε αυτήν την περιοχή, και μικρότερη αναλογία περιμέτρου κεφαλής – περιμέτρου κοιλιακής χώρας. Στο γεγονός αυτό αποδίδεται η αυξημένη συχνότητα δυστοκίας ώμων που παρατηρούμε σε αυτή την κατηγορία (164,165).

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και καθώς αυτή εξελίσσεται το μέγεθος του πλακούντα αυξάνει. Αυτή η αύξηση συνοδεύεται και από αντίστοιχη αύξηση των ορμονών της εγκυμοσύνης όπως τα οιστρογόνα, η προγεστερόνη και η κορτιζολη καθώς και η παρατηρούμενη ανοχή στη γλυκόζη, φτάνοντας στο κρίσιμο σημείο ελέγχου μέσω της δοκιμασίας ανοχής της γλυκόζης περί την 24<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης. Επιπροσθέτως το πλακουντιακό λακτογόνο, η χοριακή σωματομαμμοτροπίνη που παράγεται από τον πλακούντα κυρίως στο 3<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης έχει δράση ανταγωνιστική της ινσουλίνης. Ένας ακόμα παράγοντας που συμβάλει στην ανάπτυξη ΣΔ κύησης είναι τα αυξημένα επίπεδα λιπώδους ιστού των εγκύων, καθώς αυτά εκκρίνουν λιποκυτοκίνες όπως λεκτίνη, αντιπονεκτίνη, TNF-α, ρεισιστίνη, βισφατίνη και απελίνη (166,167). Ο ρόλος τους στο να διαταράσσουν την ευαισθησία του οργανισμού στην ινσουλίνη φαίνεται να παίζει πρωτεύοντα ρόλο στην ανάπτυξη ΣΔ (168). Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός που οδηγεί τις γυναίκες

με ΣΔ στη γέννηση παιδιών με περίσσεια βάρους στηρίζεται στην τροποποιημένη υπόθεση του Pedersen σύμφωνα με την οποία, η μητρική υπεργλυκαιμία οδηγεί σε υπερινσουλιναϊμία του εμβρύου και αυξημένη χρήση της γλυκόζης με άμεση συνέπεια τον αυξημένο εμβρυϊκό λιπώδη ιστό. Όταν ο μητρικός γλυκαιμικός έλεγχος δεν είναι ικανοποιητικός και η γλυκόζη έχει αυξημένες τιμές, τότε αυτή περνά μέσω του πλακούντα στο έμβρυο. Ωστόσο ούτε η εξωγενώς χορηγούμενη αλλά ούτε και η μητρική ινσουλίνη έχει την ικανότητα να διέρχεται τον πλακουντιακό φραγμό. Σαν αποτέλεσμα το εμβρυϊκό πάγκρεας που από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης είναι ικανό να εκκρίνει ινσουλίνη, αντιδρώντας στη υπεργλυκαιμία εκκρίνει αυτόνομα ινσουλίνη. Ο συνδυασμός υπερινσουλιναϊμίας (έντονα αναβολική) και υπεργλυκαιμίας (μείζον αναβολικό καύσιμο) έχει σαν αποτέλεσμα την υπέρμετρη αύξηση του εμβρύου Εικόνα 6 (168). Η ινσουλίνη ως ισχυρός αυξητικός παράγοντας επηρεάζει πρωτίστως τους ευαίσθητους στην ινσουλίνη ιστούς όπως τον λιπώδη ιστό, τους σκελετικούς μυς και τον καρδιακό μυ (169). Υπερβολική εναπόθεση λίπους και μεγάλα όργανα είναι το τελικό αποτέλεσμα (160).



Εικόνα 6: Η τροποποιημένη υπόθεση του Pedersen Πηγή: Gestational Diabetes Mellitus and Macrosomia: A Literature Review (168)

Φαίνεται ότι γυναίκες υπέρβαρες ή παχύσαρκες προ κύησης διατρέχουν 2-3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο LGA νεογνού (15). Η παχυσαρκία και η υπερβαρότητα διαφαίνονται ως αυτόνομοι παράγοντες κινδύνου, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ΣΔ ή όχι (170).

Όσον αφορά τη συνύπαρξη τους με τον ΣΔ, η συσχέτιση μεταξύ τους και η ανάδειξη του σημαντικότερου παράγοντα αποτελεί μια επιστημονική πρόκληση. Η σχέση ανάμεσα στον ΣΔ, στο μητρικό βάρος και στη μητρική πρόσληψη βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι σύνθετη και περιλαμβάνει συγχυτικούς παράγοντες που καθιστά δύσκολη την διαλεύκανση της (53). Σε μια νέα έρευνα παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στις γυναίκες με ΣΔ κύησης και πρόσληψη βάρους κατά την εγκυμοσύνη. Αυτό αποδόθηκε στην έγκαιρη διάγνωση του ΣΔ, στην στενή ιατρική παρακολούθηση αυτών των γυναικών και στην αυξημένη προσοχή τους όσον αφορά το διαιτολόγιο τους και την άσκηση τους (171). Έχει αναφερθεί ότι μελετώντας γυναίκες με αρρυθμικό ΣΔ κύησης, ο κίνδυνος γέννησης μακροσωμικού νεογνού παρέμεινε όταν εξαιρέθηκαν από την ανάλυση η μητρική υπερβαρότητα και η μητρική πρόσληψη βάρους (172). Ο ΣΔ περιγράφεται ως ισχυρότερος προδιαθεσικός παράγοντας στον πληθυσμό φυσιολογικού ή μικρότερο του φυσιολογικού βάρους. Όμως με την αυξανόμενη συχνότητα της παχυσαρκίας σε αντίθεση με τον ΣΔ (46,7% vs 4,1%) τελικά η παχυσαρκία είναι αυτή που κατέχει την πρώτη θέση στο γενικό πληθυσμό (161) (174).

Η συνολική πρόσληψη βάρους κατά την εγκυμοσύνη επηρεάζεται από τη διάρκεια αυτής, από το βάρος του νεογνού το οποίο συνήθως είναι το 25% του συνόλου, το αμνιακό υγρό, τον πλακούντα και έχει προταθεί ως ένα από τα μετρούμενα μεγέθη παρακολούθησης της κύησης. Μετά το 1<sup>ο</sup> τρίμηνο της εγκυμοσύνης η πρόσληψη βάρους από τη μητέρα είναι σταθερή, ενώ του εμβρύου είναι εκθετική με κορύφωση το 3<sup>ο</sup> τρίμηνο (174). Το 1990 βλέπουμε να ανακοινώνονται οδηγίες σχετικά με τη βέλτιστη αύξηση του βάρους των εγκύων από την Εθνική Ακαδημία Ιατρικής National Academy of Medicine (175) με πρωταρχικό στόχο να μειωθεί η συχνότητα των SGA νεογνών. Οι επικαιροποιημένες οδηγίες με τη βοήθεια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας παρουσιάζονται στον Πίνακα 4 (176).

Πίνακας 4: Συστάσεις πρόσληψης βάρους κατά την εγκυμοσύνη (176)

	<b>ΕΛΛΕΙΠΟΒΑΡΕΙΣ</b>	<b>ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ</b>	<b>ΥΠΕΡΒΑΡΕΣ</b>	<b>ΠΑΧΥΣΑΡΚΕΣ</b>
	<b>ΒΑΡΟΥΣ</b>			
<b>BMI</b>	<18.5	18.5-24.9	25-29.9	≥30
<b>ΠΡΟΣΛΗΨΗ</b>	12.5-18	11.5-16	7-11.5	5-9
<b>ΒΑΡΟΥΣ (KG)</b>				

Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας και της μεγάλης πρόσληψης βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνεται, γεγονός που έχει τραβήξει την προσοχή της επιστημονικής κοινότητας (177). Αξιοσημείωτο δε είναι το ποσοστό των γυναικών που δεν φαίνεται να συμμορφώνεται με τις ανωτέρω συστάσεις (178). Έχει γίνει αποδεκτό ότι η αύξηση του βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης πέραν των ορίων που αναφέρονται στον Πίνακα 4 αυξάνει τον κίνδυνο γέννησης LGA νεογνού (179,180), αποτελώντας αυτόνομο παράγοντα κίνδυνου (181).

Η ηλικία κύησης είναι ένας ακόμα παράγοντας που επηρεάζει το βάρος γέννησης και τον κίνδυνο μακροσωμίας που υπολογίζεται ότι φτάνει το 2% όταν η κύηση ξεπεράσει την 41<sup>η</sup> εβδομάδα (53).

Έχει περιγραφεί επίσης πλήθος παραγόντων από τη μητέρα που οδηγούν στη γέννηση LGA ή/και μακροσωμικών νεογνών, ανάμεσά σε αυτούς είναι οι γυναίκες με προηγούμενο τοκετό LGA ή/και μακροσωμικού νεογνού, κατάσταση η οποία καθιστά 5-10 φορές πιο πιθανό την γέννηση ενός ακόμα τέτοιου παιδιού. Άλλη κατάσταση που αυξάνει τον κίνδυνο είναι ο αριθμός των κυήσεων, ιδίως όταν αυτές υπερβαίνουν τις 5, καθώς και μητέρα μη καπνίστρια. Γενετικοί, φυλετικοί και εθνικοί παράγοντες εμπλέκονται σε μεγάλο βαθμό. Το άρρεν φύλο, ο γονικός φαινότυπος, η φυλή και η εθνικότητα, το ύψος της, φαίνεται πως παίζουν σημαντικό ρόλο αλληλοεπιδρώντας με ποικίλους πολύπλοκους τρόπους (53)(161) (183,184,185).

Τέλος σε μια πρόσφατη ανασκόπηση των προδιαθεσικών παραγόντων για την γέννηση LGA ή/και μακροσωμικού νεογνού στη «λίστα των υπόπτων» μπορούν να προστεθούν το χαμηλό εισόδημα σε συνδυασμό με την αυξημένη πρόσληψη

τροφών πλουσίων σε χοληστερόλη, η ΑΥ καθώς και η οικογενειακή κατάσταση αν και για αυτές τις μεταβλητές το τοπίο ακόμα είναι ομιχλώδες καθώς τα αποτελέσματα των μελετών είναι αντικρουόμενα (47).

#### 4.1.2 Παράγοντες κινδύνου από το έμβρυο

Οι παράγοντες κινδύνου για τη γέννηση LGA ή/και νεογνού που σχετίζονται με το έμβρυο είναι κυρίως γενετικοί. Σε αυτούς συγκαταλέγεται το σύνδρομο Beckwith-Wiedemann που χαρακτηρίζεται από μακρογλωσσία, ομφαλοκήλη και οργανομεγαλία καθώς και υπερινσουλιναίμια και υπογλυκαιμία. Σε ένα ποσοστό πάνω από 75% τα νεογνά με αυτό το σύνδρομο είναι LGA και το μεγάλο μέγεθος τα ακολουθεί σε όλη την παιδική ηλικία. Ο καρυότυπος αυτών των παιδιών ποικίλει, με το 85% να εμφανίζεται σποραδικά και μόνο το 15% να οφείλεται σε κληρονομικά αίτια (185)(160). Μπορεί να εμφανίζεται φυσιολογικός, με διπλασιασμό του 11p, με ισοζυγισμένη μετάθεση (11p, 22q), με διπλασιασμό τμήματος του 8q και με διαγραφή του άνω τμήματος του 12p (160).

Πρώτος ο Weaves το 1974 περιέγραψε το ομώνυμο σύνδρομο που χαρακτηριζόταν από μακροσωμία, ιδιόμορφο προσωπείο, καμπυλοδακτυλία και επιταχυνόμενη σκελετική ωρίμανση. Τα βρέφη χαρακτηριζόταν επίσης από μακροκεφαλία, επιπέδωση της ινιακής κοιλότητας, υπερτελορισμό, καθίζηση της βάσης της ρινός, μεγάλα ωτικά πτερύγια, κοντούς αντίχειρες, ανωμαλίες των κάτω άκρων όπως ραιβοποδία καθώς και ομφαλοκήλη, βουβωνοκήλη και κρυψορχία. Αναπτυξιακές διαταραχές και προβλήματα συμπεριφοράς που χαρακτηρίζονται από φτωχή ικανότητα συγκέντρωσης και έντονες εκρήξεις θυμού ήταν παρόντα (186,187).

Το σύνδρομο Simpson-Golabi-Behmel το παρατηρούμε επίσης σε νεογνά με αυξημένο μήκος και βάρος κατά τη γέννηση. Επιπλέον χαρακτηριστικά του είναι η μακρογλωσσία, ο υπερτελορισμός, η μεγαλοστομία, οι υπεράριθμες θηλές, η κρυψορχία, η ομφαλοκήλη, η βουβωνοκήλη και η πολυδακτυλία στα χέρια. Ο τρόπος που κληρονομείται είναι φυλοσύνδετος στο X. Συγκεκριμένα, οι μεταλλάξεις του γονιδίου GPC3, που βρίσκονται στο Xq26, πιστεύεται πως ερμηνεύουν τα

συμπτώματα, καθώς η GPC3 κωδικοποιεί την γλυπικάνη 3, μια πρωτεΐνη που εμπλέκεται στην εμβρυϊκή ανάπτυξη του μεσοδέρματος. (188,189).

Τέλος, το σύνδρομο Sotos χαρακτηρίζεται από μεγάλο μέγεθος που γίνεται αισθητό ακόμα και προγεννητικά. Πιο συγκεκριμένα το μήκος (μέσο μήκος γέννησης 55,2 cm) είναι σε μεγαλύτερη ΕΘ από το βάρος (μέσο βάρος γέννησης 3900gr). Άλλα χαρακτηριστικά είναι η μεγαλακρία, η υπέρτονία, η υπεραντιδραστικότητα στα ερεθίσματα, μακροκεφαλία, κακός συντονισμός και αναπτυξιακή καθυστέρηση ποικίλου βαθμού. Τα μείζονα προβλήματα της νεογνικής ηλικίας σε αυτά τα παιδιά είναι η δυσκολία σίτισης και οι συχνές επιπλοκές από το αναπνευστικό. Σε κάποιες περιπτώσεις παρατηρείται οικογενής κατανομή αλλά στη πλειοψηφία τους απαντώνται ως de novo μεταλλάξεις (190,191).

## 4.2 Διάγνωση

Η προγεννητική εκτίμηση του LGA νεογνού είναι εξέχουσας σημασίας καθώς μας δίνει τη δυνατότητα να επέμβουμε και να τροποποιήσουμε περιγεννητικές επιπλοκές με πιθανή αρνητική έκβαση όπως τραυματισμό κατά τον τοκετό. Σύμφωνα με το Αμερικάνικο Κολέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων (American College of Obstetricians and Gynecologists - ACOG) υπάρχουν τρεις μέθοδοι πρόβλεψης: με τη χρήση υπερήχων, με κλινική εξέταση, με βάση το ιστορικό της μητέρας (192), ενώ στην βιβλιογραφία γίνονται προσπάθειες για την ανάδειξη κατάλληλων εργαστηριακών βιοδεικτών που να βοηθάνε στην πρόβλεψη (54).

### 4.2.1 Προγεννητική διάγνωση βάσει των κλινικών ευρημάτων

Η κλινική εκτίμηση του εμβρυϊκού βάρους φαίνεται πως δεν είναι αξιόπιστος δείκτης καθώς σε διάφορες σειρές μελετών η αποτελεσματικότητα της δεν ξεπέρασε το 50% (48,193). Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται περιλαμβάνουν την ψηλάφηση της κοιλιάς της εγκύου και την εκτίμηση της απόστασης της ηβικής σύμφυσης από τον πυθμένα της μήτρας. Η κλινική ψηλάφηση από μόνη της τείνει να εγκαταλειφθεί καθώς δείχνει να έχει πολύ φτωχά αποτελέσματα πρόβλεψης (194) και ακόμα και σε συνδυασμό με την απόσταση ηβικής σύμφυσης – πυθμένα



μήτρας τα αποτελέσματα δεν δείχνουν να είναι αξιόπιστα (195,196). Παρόλα αυτά οι συγκεκριμένες τεχνικές δεν έχουν εγκαταλειφθεί και δεν θεωρούνται άστοχες καθώς σε μια μεγάλη έρευνα η εγκατάλειψη τους χαρακτηρίστηκε ως μη σοφή επιλογή (197).

#### 4.2.2 Προγεννητική διάγνωση με την βοήθεια των υπέρηχων

Με τη βοήθεια των υπέρηχων φαίνεται να πετυχαίνουμε καλύτερα ποσοστά προγεννητικής εκτίμησης των υπέρβαρων νεογνών (198) αν και ο συνδυασμός τους με την κλινική εξέταση δίνει ακόμα καλύτερα αποτελέσματα (199). Κατά την υπερηχογραφική παρακολούθηση γίνονται μετρήσεις όπως αμφιβρεγματική διάμετρος του εμβρύου, μέτρηση μηριαίου οστού του εμβρύου καθώς και μέτρηση της κοιλιακής περιμέτρου του και της περιμέτρου κεφαλής. Τα δεδομένα αυτά συνδυάζονται μεταξύ τους και με τη βοήθεια μαθηματικών μοντέλων και ο υπερηχογραφιστής καταλήγει στο εκτιμώμενο βάρος του εμβρύου (192). Το μαθηματικό μοντέλο - φόρμουλα που θα χρησιμοποιηθεί για να υπολογιστεί το εκτιμώμενο βάρος έχει αποτελέσει αντικείμενο μεγάλων ερευνών και πολλών συζητήσεων καθώς φαίνεται να υπάρχει πολύ μεγάλη απόκλιση ακόμα και ανάμεσα στα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα μοντέλα (48,192). Ανάμεσα σε γυναίκες που δεν πάσχουν από ΣΔ, η υπερηχογραφική ανάδειξη των μακροσωμικών νεογνών έδειξε ευαισθησία 22%-44%, ειδικότητα 99%, θετική προγνωστική αξία 30%-44% και αρνητική προγνωστική αξία 97%-99%. (53). Το γεγονός της ετερογένειας είναι αντανάκλαση της διαφορετικότητας των πληθυσμών που χρησιμοποιούνται σε κάθε περίπτωση καθώς και του ότι τα μαθηματικά αυτά μοντέλα δεν είναι σχεδιασμένα για να προβλέπουν το βάρος στην ακραία αυτή θέση της κλίμακας (>90<sup>η</sup> ΕΘ). Ο ταυτόχρονος συνδυασμός 3 ή 4 από τα παραπάνω βιομετρικά μεγέθη φαίνεται να δίνει καλύτερα αποτελέσματα (200). Κάποιοι συγγραφείς προσθέτουν στον υπολογισμό τους σωματομετρικά στοιχεία της μητέρας, γεγονός που δείχνει να βελτιώνει την πρόβλεψη (201). Πιο πρόσφατα στη φάρετρα των υπερηχογραφιστών έχουν προστεθεί νέοι δείκτες που προσπαθούν να υπολογίσουν το λιπώδη ιστό του εμβρύου, όπως μετρήσεις περιμέτρου του εμβρυϊκού βραχίονα, μέτρηση του υποδόριου λίπους του μηρού και του βραχίονα (48), την απόσταση από παρειά σε παρειά (202) και μέτρηση του πλάτους των πρόσθιων κοιλιακών τοιχωμάτων (203).

Από αυτά μόνο ο τελευταίος δείκτης και η επικράτηση της χρήσης της 3D υπερηχογραφίας έδειξαν να συνεισφέρουν στην βελτίωση της εκτίμησης (204,205). Για τα νεογνά με βάρος γέννησης πάνω από 4500gr κανένα προβλεπτικό μοντέλο δεν φαίνεται να λειτουργεί ικανοποιητικά (206).

#### 4.2.3 Προγεννητική διάγνωση με την βοήθεια των βιοδεικτών

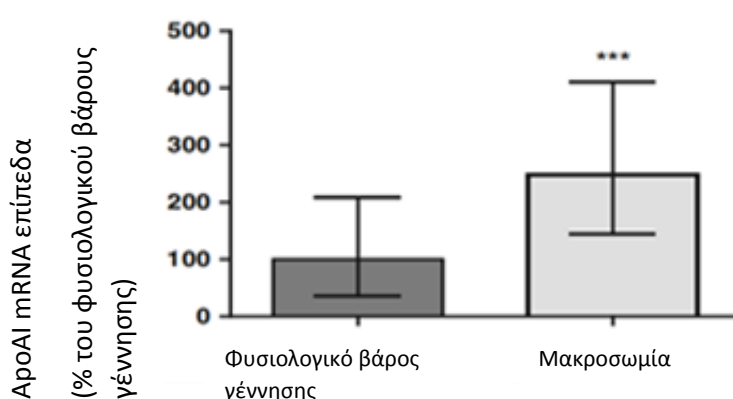
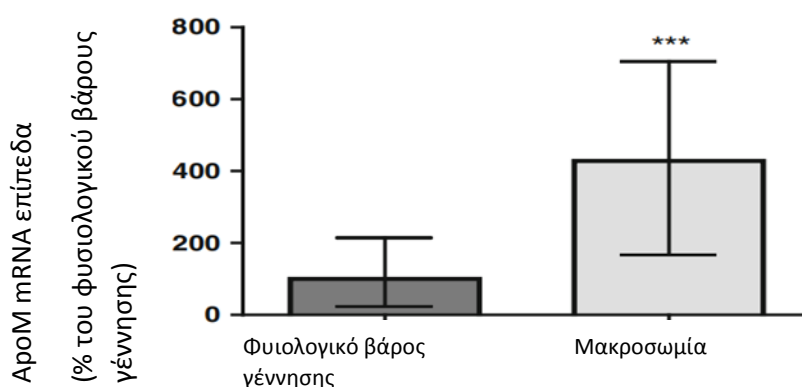
Η αποκάλυψη ενός δείκτη του μητρικού αίματος που να καταδεικνύει υπέρμετρη ενδομήτρια αύξηση του εμβρύου θα μπορούσε να βοηθήσει σημαντικά στην αναγνώριση και τη διαχείριση αυτών των κυήσεων.

Από τους πιο συχνά ερευνώμενους βιοδείκτες είναι οι Insulin-like growth factors I και II (IGF-I και IGF-II), ερευνώμενοι τόσο σε αίμα μητρικής κυκλοφορίας όσο και σε αίμα από τον ομφάλιο λώρο. Ο IGF-I παρουσιάζεται σημαντικά αυξημένος τόσο στα μακροσωμικά νεογνά μητέρων με ΣΔ όσο και χωρίς ΣΔ και φαίνεται να υπάρχει αναλογική σχέση ανάμεσα στην τιμή του και το βάρος γέννησης. Από την άλλη μεριά ο IGF-II βρέθηκε αυξημένος στις κυήσεις που επιπλέκονται με ΣΔ, χωρίς όμως να καταδεικνύεται σχέση με αυτόν και το βάρος γέννησης (207–209). Η έρευνα έχει επεκταθεί σε επίπεδο υποδοχέων και mRNA παρουσιάζοντας συμβατά αποτελέσματα με την αρχική παρατήρηση (93,209).

Ομάδα ερευνητών επικεντρώθηκε στην ανίχνευση βιοδεικτών από το πρώτο κιάλας τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα τους ο συνδυασμός της PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A), της free b-hCG (ελεύθερης β-χοριακής γοναδοτροπίνης) και της αυχενικής διαφάνειας σε συνδυασμό με μητρικούς παράγοντες, φάνηκε να μπορεί να λειτουργεί προβλεπτικά αν και ακόμα χρειάζεται περισσότερη μελέτη (210). Επιπροσθέτως έχει μελετηθεί η μητρική αντιγονεκτίνη κατά την 11 με 13 εβδομάδα της κύησης η οποία συνδυαζόμενη με μητρικά χαρακτηριστικά και ιστορικό παχυσαρκίας φτάνει το ποσοστό της πρόβλεψης στο 38,2% (211).

Δύο ακόμα δείκτες που έχουν αναγνωριστεί σχετικά πρόσφατα είναι τα επίπεδα της απολιποπρωτεΐνης M (Apolipoprotein M - apoM) και τη απολιποπρωτεΐνης AI (Apolipoprotein AI - apoAI) οι οποίες αναγνωρίστηκαν ως ανεξάρτητοι παράγοντες γέννησης μακροσωμικού νεογνού. Πιο συγκεκριμένα η έκφραση του mRNA των

αροΑΙ και αροΜ στον πλακούντα των μακροσωμικών νεογνών ήταν μεγαλύτερη σε στατιστικά σημαντικό βαθμό. Εικόνα 6 (212).



Εικόνα 7: Πλακουντιακή έκφραση των αροΑΙ και αροΜ σε νεογνά με φυσιολογικό βάρος γέννησης και σε LGA νεογνά Πηγή: Increased mRNA levels of apolipoprotein M and apolipoprotein AI in the placental tissues with fetal macrosomia (212)

Τέλος διάφοροι άλλοι παράγοντες έχουν ερευνηθεί, κυρίως λόγω της σχέσης τους με φλεγμονώδεις καταστάσεις, όπως τα επίπεδα των IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  και RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted) στο πλακουντιακό αίμα. Από αυτές η μόνη που φαίνεται να συνδέεται και να βρίσκεται αυξημένη στο αίμα του ομφάλιου λώρου των LGA νεογνών είναι η χημοκίνη RANTES. Ανάμεσα στις γυναίκες που δεν έπασχαν από ΣΔ η αύξηση του RANTES ήταν θετικά αναλογική με τη γέννηση LGA ή/και μακροσωμικού ωογονού, με έμφαση στις μη παχύσαρκες, μη υπέρβαρες (54).

### 4.3 Νοσηρότητα

#### 4.3.1 Άμεσα προβλήματα

Ως φυσικό επακόλουθο του μεγέθους τους το πρώτο πράγμα που αντιμετωπίζει το LGA ή/και μακροσωμικό νεογνό κατά τη γέννηση του είναι το τραύμα στη διάρκεια αυτής.

Η δυστοκία ώμων παρατηρείται στο 0,2% έως 2% των γεννήσεων από μητέρες μη πάσχουσες από ΣΔ και το 60% αυτών συναντάται σε νεογνά που ζυγίζουν >4000gr. Επιπροσθέτως παρατηρείται σε ποσοστό 3%-9% σε κυήσεις επιπλεγμένες με ΣΔ, ενώ 84% αυτών των νεογνών ζυγίζουν >4000gr. Τα νεογνά αυτά βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο κεφαλοπυελικής δυσαναλογίας γεγονός που τα καθιστά υποψήφια για κάταγμα της κλείδας κατά τη διάρκεια του τοκετού, σαν αποτέλεσμα της δυστοκίας των ώμων. Επιπροσθέτως τα παιδιά των διαβητικών μητέρων συχνά έχουν μεγάλη εναπόθεση λίπους στην ωμοπλάτη που προδιαθέτει στον τραυματισμό τους. Κατά την κλινική εξέταση μπορεί να ανευρεθούν αιματώματα στην περιοχή του τραύματος, κριγμός και ευαισθησία. Παρόλα αυτά υπολογίζεται ότι η επιπλοκή αυτή δεν πρόκειται να προκαλέσει μόνιμη αναπηρία (160).

Ένα ακόμα αποτέλεσμα της δυστοκίας ώμων είναι η βλάβη του βραχιονίου πλέγματος που συνήθως αφορά τα A5 - A6 αυχενικά νεύρα (πάρεση Erb – Duchenne) (53). Αν και επιπλοκή αυτή δεν είναι συχνή αφού υπολογίζεται ότι απαντάται στο 1,5% των γεννήσεων στις ΗΠΑ, στην περίπτωση που το βάρος του νεογνού ξεπερνάει τα 4500gr ο κίνδυνος είναι δεκαπλάσιος (213). Ο κίνδυνος βλάβης του αυχενικού πλέγματος και δυστοκίας ώμων, παραμένει ανεξάρτητα της αιτιολογίας της μακροσωμίας (214). Επιπροσθέτως η βλάβη του βραχιονίου πλέγματος μπορεί να παρατηρηθεί και επί απουσίας δυστοκίας ώμων καθώς και κατά τη διενέργεια καισαρικής τομής (215). Η κατάσταση αυτή σε ένα ποσοστό 80% των περιπτώσεων ξεπερνιέται γύρω στο 1 έτος ζωής (216). Εμμένουσες βλάβες έχουν παρατηρηθεί κυρίως σε νεογνά με βάρος γέννησης >4500gr (217,218).

Τα LGA ή/και μακροσωμικά νεογνά φαίνεται ότι εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο να πετύχουν μικρότερο Apgar score στα 5 πρώτα λεπτά και να παραμείνουν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε μονάδες νεογνών (53).

Τα έμβρυα των μητέρων που πάσχουν από ΣΔ είναι γνωστό ότι παρουσιάζουν υπερινσουλιναϊμία, γεγονός που συνδέεται με εμβρυϊκή υποξία. Σε απάντηση της υποξίας επάγεται η έκκριση ερυθροποιητίνης που οδηγεί σε πολυκυτταραιμία (219). Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τα νεογνά αυτά να αντιμετωπίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο αναπνευστικής δυσχέρειας, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, ληθαργικότητα, υπερερεθιστότητα, σπασμούς, άπνοια και δυσανεξία σίτισης. Αυτά τα νεογνά με τιμές αιματοκρίτη >70% είναι υποψήφια για αφαιμαξομετάγγιση και βρίσκονται σε άμεσο κίνδυνο υπερχολερουθριναιμίας. Έτσι ο ίκτερος τους θα πρέπει να παρακολουθείται σχολαστικά. Τέλος, ιδίως τα νεογνά διαβητικών μητέρων, διατρέχουν τον κίνδυνο της υπογλυκαιμίας λόγω της υπερινσουλιναϊμίας τους και της γρήγορης εξάντλησης των αποθεμάτων γλυκόζης (160).

Μια ακόμα αναφερόμενη στη βιβλιογραφία επιπλοκή είναι η εισρόφηση μηκωνίου, ενώ νεογνά με βάρος >5000gr έχουν αυξημένη θνησιμότητα (220).

#### 4.3.2 Απώτερα προβλήματα

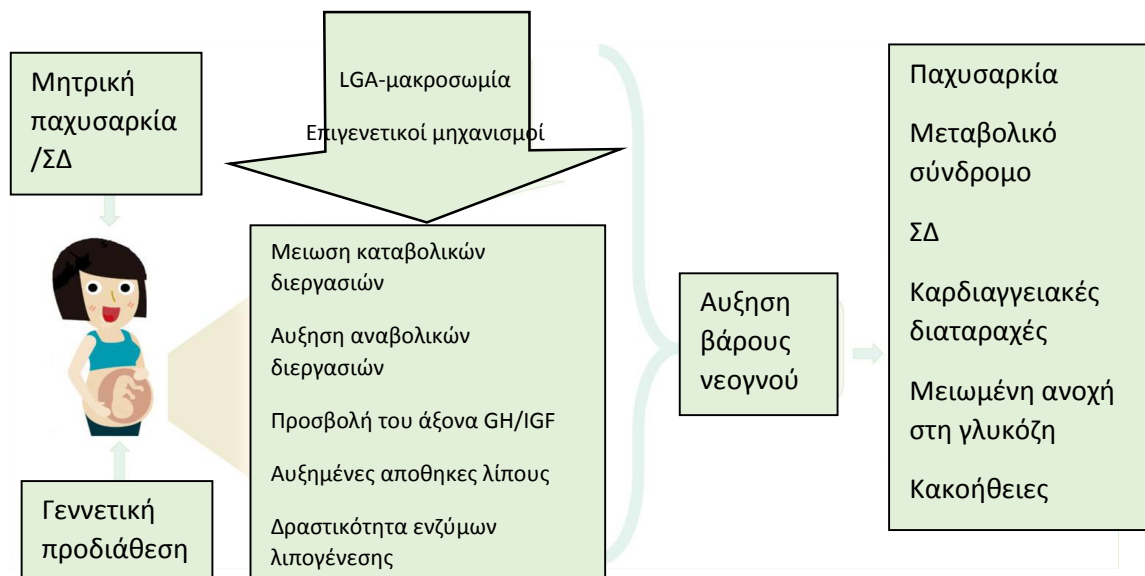
Το ενδομήτριο περιβάλλον και τα περιγεννητικά συμβάματα φαίνεται ότι επηρεάζουν σημαντικά και την μετέπειτα υγεία των LGA ή/και μακροσωμικών νεογνών με τρόπους που θα περιγράψουμε στη συνέχεια.

Όσον αφορά την σωματική τους ανάπτυξη και την αναπληρωματική τους αύξηση τα δεδομένα μέχρι σήμερα δεν καταλήγουν σε ομοφωνία (43). Οι πρώτες μελέτες στη δεκαετία του 1980μίλαγαν για μειωμένο ρυθμό αύξησης του βάρους και του μήκους κατά τους 3 πρώτους μήνες ζωής αυτών των νεογνών, ενώ οι εν λόγω μετρήσεις παρέμεναν κάτω του μέσου όρου έως και τον 6-7 μήνα ζωής (49) (224). Πιο πρόσφατα χρησιμοποιήθηκε ο όρος αναπληρωματική μείωση “catch-down” growth σε μήκος και βάρος, η οποία οδηγεί στην «επανευθυγράμμιση» αυτών των νεογνών στις τιμές που θα έπρεπε να ήταν (222). Έτσι διατυπώθηκε η υπόθεση πως μόλις τα νεογνά διαφεύγουν της ενδομήτριας μητρικής επίδρασης επιστρέφουν στην τροχιά του φυσιολογικού δυναμικού ανάπτυξης τους (49). Αντιθέτως άλλες μελέτες αναφέρουν πως παρά την μείωση του ρυθμού της ανάπτυξης τα LGA νεογνά τείνουν να παραμείνουν με υψηλότερο βάρος και μεγαλύτερο μήκος έως και την πρώιμη παιδική ηλικία (223)(224), με αυτά που προέρχονται από μητέρες με ΣΔ να παρουσιάζουν μεγαλύτερο βάρος και περισσότερο λιπώδη ιστό (225). Μέσω

αυτού του γεγονότος αναδεικνύεται η σημαντικότητα της μητρικής αιτίας που προκάλεσε την αύξηση του βάρους του νεογνού καθώς μητέρες με ΣΔ ή παχύσαρκες αντιπροσωπεύουν το μεγαλύτερο μέρος των νεογνών που παραμένουν στις υψηλές θέσεις. Παρόλα αυτά ένας ικανός αριθμός παιδιών γεννιούνται από υγιής νορμογλυκαιμικές γυναίκες και σε αυτές τις περιπτώσεις η υποκείμενη αιτία παραμένει άγνωστη (49). Ακόμα ένα 20% των LGA νεογνών φαίνεται πως δεν υπόκεινται στην αναπληρωματική μείωση και συνεχίζουν να βρίσκονται στις ανώτερες καμπύλες σε όλη τη διάρκεια του πρώτου έτους ζωής (43).

Οι περιγεννητικοί παράγοντες έχουν συσχετιστεί με διαταραχές της έναρξης της εφηβείας. Πράγματι, στα LGA ή/και μακροσωμικά νεογνά παρατηρήθηκε πρόωμη έναρξη της ήβης σε σχέση με τα αντίστοιχα AGA νεογνά, με κυριότερο εύρημα την πρόωμη έναρξη της εμμηναρχής στα κορίτσια (226)(227). Ο μηχανισμός ο οποίος έχει προταθεί για να ερμηνεύσουν αυτό το γεγονός αναδεικνύει ως ύποπτο την παχυσαρκία (228).

Τα LGA ή/ και μακροσωμικά νεογνά βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αντοχής στην ινσουλίνη, μεταβολικού συνδρόμου, ΣΔ και καρδιαγγειακών νοσημάτων (229). Η περίσσεια θρεπτικών ουσιών που λαμβάνουν *in utero* έχει σαν αποτέλεσμα νευρο-ενδοκρινολογικές διαταραχές που προκαθορίζουν την ανάπτυξη των λιπιδίων κυττάρων και το σύστημα ρύθμισης της όρεξης. Αυτές οι διαταραχές συνδυάζονται με επιγεννητικές αλλαγές στο γονίδια που σχετίζονται με τον μεταβολισμό των υδατανθράκων, των λιπών και της ενεργειακής ισορροπίας καθιστώντας τα LGA ή/και μακροσωμικά νεογνά υποψήφια για την ανάπτυξη παχυσαρκίας και καρδιο – μεταβολικών διαταραχών. Μια άλλη κατηγορία νοσημάτων με την οποία έρχονται αντιμέτωπα είναι η ανάπτυξη διάφορων τύπων κακοήθειας όπως μαστού, παχέος εντέρου, πνεύμονα, προστάτη, όγκους του κεντρικού νευρικού συστήματος (51) καθώς και αιματολογικούς καρκίνους όπως λευχαιμία (50) Εικόνα 8.



Εικόνα 8: Σχηματική απεικόνιση των Νόσων Ενηλίκων για τις οποίες τα LGAή/και μακροσωμικά νεογνά διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο Πηγή: Birth weight predicts aging trajectory: A hypothesis (51)

Μια άλλη κατηγορία νοσημάτων που έχει απασχολήσει τους ερευνητές είναι οι νευροαναπτυξιακές διαταραχές. Οι υποψίες των ερευνητών στηρίχτηκαν στο ότι πρώτον η διαταραχή μητρικής αιτιολογίας που οδήγησε σε LGA νεογνό μπορεί να προκαλέσει και αναπτυξιακές δυσκολίες, για παράδειγμα ο μητρικός ΣΔ και η παχυσαρκία οδηγούν σε εμβρυϊκή υπερινσουλιαιμία και ορμονική δυσλειτουργία που θα μπορούσαν να παίζουν ρόλο στην νευροαναπτυξιακή διαδικασία. Δεύτερον η αυξημένη πιθανότητα παιδικής παχυσαρκίας που αντιμετωπίζει αυτή η κατηγορία έχει συνδεθεί με συμπεριφορικά προβλήματα και φτωχά ακαδημαϊκά επιτεύγματα (230). Τέλος, οι επιπλοκές που αντιμετωπίζουν αυτά τα νεογνά λόγω του μεγέθους τους κατά τον τοκετό τα καθιστά ευάλωτο πληθυσμό για τραύμα τον τοκετό και μητρική αιμορραγία, καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο ψυχοπαθολογίας (231).

Διερευνώντας της διαταραχές του φάσματος του αυτισμού και το υψηλό βάρος γέννησης τα αποτελέσματα φαίνεται ότι διαφοροποιούνται ανάλογα την ηλικία κύησης. Πιο συγκεκριμένα οι LGA κυήσεις που διήρκεσαν >37 εβδομάδες παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης των εν λόγω διαταραχών σε αντίθεση με τις LGA κυήσεις που διήρκεσαν 23-31 εβδομάδες όπου παρατηρήθηκε

ακόμα και μείωση του εν λόγω κινδύνου (232). Η σχέση ανάμεσα στα LGA ή/και μακροσωμικά νεογνά και στην ανάπτυξη σχιζοφρένειας έχει διερευνηθεί σε ενήλικες και αν και το δείγμα των μελετών ήταν μικρό, εντούτοις φαίνεται να υπάρχει θετική συσχέτιση. Επίσης σε ενήλικες μελετήθηκε η κατάθλιψη που φάνηκε αυξημένη ιδίως σε γυναίκες συμμετέχουσες (231). Οι γυναίκες που γεννήθηκαν LGA φαίνεται να παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο ψυχωσικών διαταραχών σε σχέση με τις αντίστοιχες AGA (233). Τα LGA ή/και μακροσωμικά νεογνά φαίνεται να αντιμετωπίζουν συχνότερα διαταραχές εξωτερικευόμενου τύπου, οι οποίες όμως περιγράφονται συνήθως από τα ίδια τα άτομα και όχι από τους εκπαιδευτικούς τους (234). Νεογνά με βάρος γέννησης >4500gr παρουσιάζονται να έχουν φτωχότερες σχολικές επιδόσεις στην ηλικία των 10 ετών (235), ενώ δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση με τη διαταραχή ελλειμματικής προσοχής – υπερκινητικότητας (231).

#### 4.4 Πρόληψη

Η προσπάθεια διατήρησης του μητρικού βάρους στα κατάλληλα όρια, ο έλεγχος της πρόληψης του βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς και ο γλυκαιμικός έλεγχος είναι οι πρωταρχικοί τροποποιήσιμοι στόχοι για την πρόληψη των LGA ή/και μακροσωμικών νεογνών. Άσκηση, υγιεινή διατροφή πρέπει να προτείνονται σε όλες τις γυναίκες που αναγνωρίζεται ότι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μιας τέτοιας εγκυμοσύνης. Η ενημέρωση πριν την κύηση από κοινωνικές δράσεις θα μπορούσε να βοηθήσει προς αυτή την κατεύθυνση (48).



## II ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## 5 Μεθοδολογία

Ο τύπος της μελέτης που διεξήχθη ήταν μελέτη ασθενών – μαρτύρων και πραγματοποιήθηκε μέσω καταγραφής στο ειδικό Φύλλο Καταγραφής Δεδομένων (παρατίθεται στην ενότητα Παράρτημα), το οποίο δημιουργήθηκε ειδικά για τις ανάγκες της μελέτης και παρουσιάζεται στη συνέχεια. Η συμπλήρωση του έγινε με αναδρομική συλλογή στοιχείων από το αρχείο της Νεογνολογικής Κλινικής του ΕΚΠΑ στο Αρεταίειο Νοσοκομείο.

Ο πληθυσμός αναφοράς της μελέτης αναφέρεται στο σύνολο των νεογνών της χώρας μας. Όσον αφορά το δείγμα της μελέτης, οι συγκρινόμενες ομάδες περιλαμβάνουν το σύνολο των νεογνών που γεννήθηκαν στην Β' Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική του ΕΚΠΑ στο Αρεταίειο Νοσοκομείο και νοσηλεύτηκαν στην Νεογνολογική Κλινική του ΕΚΠΑ στο ομώνυμο Νοσοκομείο για το χρονικό διάστημα 1/1/16 έως 31/12/16 και ταξινομήθηκαν κάτω από τη 10<sup>η</sup> Εκατοστιαία Θέση και προσδιορίζονται ως SGA ή/και IUGR νεογνά και πάνω από τη 90<sup>η</sup> Εκατοστιαία Θέση ως προς το βάρος γέννησης και προσδιορίζονται ως LGA νεογνά. Η Νεογνολογική Κλινική μπορεί να θεωρηθεί ως Κλινική που παρέχει αντιπροσωπευτικό δείγμα ως προς το ερευνητικό αντικείμενο, καθώς σε αυτή προσέρχονται επίτοκες όχι μόνο από το λεκανοπέδιο Αττικής αλλά από ολόκληρη την ελληνική επικράτεια, ποικίλων κοινωνικο-οικονομικών στρωμάτων, μαιευτικής παρακολούθησης και συνθηκών διαβίωσης. Έτσι, ο πληθυσμός των νεογνών του δείγματος είναι αντιπροσωπευτικός του συνόλου του νεογνικού πληθυσμού της χώρας μας ως προς την ηλικία κύησης, της συνθήκης της, το φύλο, τη βαρύτητα και το είδος της διαταραχής.

Αντίστοιχα, όσον αφορά την ομάδα των μαρτύρων, το ίδιο Φύλλο Καταγραφής Δεδομένων συμπληρώθηκε με τον ίδιο τρόπο, δηλαδή με αναδρομική συλλογή στοιχείων από το αρχείο της Νεογνολογικής Κλινικής του ΕΚΠΑ στο Αρεταίειο Νοσοκομείο. Τα νεογνά που εντάχθηκαν στην ομάδα αυτή έχουν γεννηθεί κατά το ίδιο χρονικό διάστημα και ταξινομούνται από τη 10<sup>η</sup> Εκατοστιαία Θέση έως και την 90<sup>η</sup> Εκατοστιαία Θέση ως προς το βάρος γέννησης, δηλαδή ως AGA νεογνά. Κατά την επιλογή αυτών εξασφαλίστηκε εξομοίωση συχνότητας με τα νεογνά της πρώτης ομάδας όσον αφορά το φύλο και τη διάρκεια κύησης ως εξής: πρόωρα νεογνά <33<sup>+6</sup> εβδομάδα κύησης, όψιμα πρόωρα μεταξύ 34<sup>ης</sup> και 36<sup>+6ης</sup> εβδομάδας κύησης,

πρώιμα τελειόμνηνα μεταξύ 37<sup>ης</sup> και 38<sup>+6ης</sup> εβδομάδας κύησης και τελειόμνηνα >39<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης.

Ο υπολογισμός της Εκατοστιαίας Θέσης είναι σύμφωνος με το ηλεκτρονικό διαδικτυακό στατιστικό μοντέλο Online neonatal growth assessment module ([http://www.audipog.net/module\\_ligne.php](http://www.audipog.net/module_ligne.php)) του οργανισμού AUDIPOG (Association des Utilisateurs de Dossiers Informatisés en Pédiatrie, Obstétrique et Gynécologie). Σύμφωνα με αυτό το εργαλείο για τον υπολογισμό της Εκατοστιαίας Θέσης του βάρους γέννησης λαμβάνονται υπόψιν σωματομετρικά στοιχεία της μητέρας (ύψος, βάρος πριν την εγκυμοσύνη), εθνικότητα, η ηλικία της, ο τόκος, καθώς και στοιχεία του νεογνού όπως το βάρος γέννησης, το φύλο και η ηλικία κύησης. Με αυτό τον τρόπο είναι δυνατή η εξατομίκευση κάθε νεογνού ώστε να αποφευχθεί η λανθασμένη ταξινόμησή του(236).

Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλαμβάνουν τα θνησιγενή νεογνά καθώς και αυτά που λόγω έλλειψης στοιχείων δεν ήταν δυνατόν να υπολογιστεί η Εκατοστιαία Θέση βάρους γέννησης. Στις περιπτώσεις που η ελλείπουσα τιμή αφορούσε μόνο το ύψος της μητέρας ο υπολογισμός έγινε με το μέσο ύψος των γυναικών του Ελληνικού πληθυσμού – 1,65m(237).

Η καταγραφή έγινε από την ίδια ερευνήτρια και στις δύο ομάδες έτσι ώστε να μειωθεί στο ελάχιστο ή πιθανότητα σφαλμάτων καταγραφής των παραγόντων έκθεσης και επίσης, λόγω της αναδρομικής καταγραφής των στοιχείων μέσω του αρχείου, εκμηδενίζεται η πιθανότητα σφαλμάτων ανάκλησης.

Ο σχεδιασμός του Φύλλου Καταγραφής Δεδομένων πραγματοποιήθηκε για τους σκοπούς και με βάση τους στόχους και τις υποθέσεις της παρούσας έρευνας. Τα στοιχεία που συγκεντρωθήκαν αφορούν το ιατρικό ιστορικό της μητέρας, το ιατρικό ιστορικό της κύησης, καθώς και το περιγεννητικό ιστορικό του παιδιού και τα συμβάματα κατά την παραμονή του στο μαιευτήριο. Περιλαμβάνει δύο τμήματα τα οποία είναι τα ακόλουθα:

A. Οικογενειακό ιστορικό και ιστορικό κύησης

Τα καταγραφόμενα δεδομένα αναλυτικά αφορούν: ηλικία/ ύψος/ εθνικότητα μητέρας, ηλικία - εθνικότητα πατέρα, τόπος διαμονής, αυτόματη ή τεχνητή ρήξη υμένων και πόσες ώρες πριν τον τοκετό, διακύμανση βάρους μητέρας κατά την κύηση, τρόπος σύλληψης, διάρκεια κύησης, είδος και τρόπος έναρξης τοκετού, χρόνια νοσήματα μητέρας και αγωγή, ετεροζυγωτία β Μεσογειακής αναιμίας, νοσήματα και αντιμετώπιση κατά την εγκυμοσύνη, λοιμώξεις κατά την εγκυμοσύνη, τελευταία έμμηνος ρύση, τόκος, μονήρης ή πολύδυμη κύηση, κατάσταση αμνιακού υγρού, ιστορικό προηγούμενων κυήσεων, κατανάλωση αλκοόλ, εθιστικών ουσιών και καπνίσματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, επιπλοκές, ομάδα αίματος και προγεννητικός έλεγχος.

#### B. Κλινική εξέταση, εργαστηριακές παράμετροι και ιστορικό νοσηλείας νεογνού

Τα καταγραφόμενα δεδομένα αναλυτικά αφορούν: βάρος γέννησης νεογνού, φύλο, περίμετρος κεφαλής, μήκος σώματος, βάρος κατά την έξοδο από το μαιευτήριο, μέγιστη απώλεια βάρους κατά την παραμονή του στο μαιευτήριο, εκατοστιαία θέση βάρους, Apgar score 1<sup>ου</sup> και 5<sup>ου</sup> λεπτού, ομάδα αίματος και δοκιμασία Coombs, κλινική εξέταση κατά τη γέννηση, κλινική εξέταση κατά την έξοδο από το μαιευτήριο, ημέρες παραμονής στο μαιευτήριο, ανάγκη ανάνηψης, διακομιδής, φωτοθεραπείας λήψη φαρμακευτικής αγωγής κατά την παραμονή του στο μαιευτήριο, διάγνωση συγγενούς ανωμαλίας, συγγενούς λοίμωξης ή ενδονοσοκομειακής λοίμωξης, παραμονή του νεογνού κοντά στη μητέρα του ή στο τμήμα για παρακολούθηση ή σε θερμοκοιτίδα, ανάγκη αναπνευστικής υποστήριξης και μέθοδος, ανάγκη τοποθέτησης περιφερικής φλεβικής γραμμής ή κεντρικών αγγείων, ανάγκη παρακέντησης φλέβας, εμφάνιση γογγυσμού, διενέργεια αιμοκαλλιέργειας, καλλιέργειας ENY ή ούρων, μέγιστη τιμή χολερυθρίνης, χολερυθρίνη εξόδου και διακύμανσή της, αιματολογικές παράμετροι νεογνού (WBC και τύπος, RBC, Hb, Hct, PLT, γλυκόζη, ουρία, κρεατινίνη, SGOT, SGPT, αλκαλική φωσφατάση, γ-GT, χολερυθρίνη ολική και άμεση, λευκώματα, νάτριο, κάλιο, φώσφορος, μαγνήσιο CRP, ασβέστιο), υπερηχογραφικός έλεγχος, λοιπές εξετάσεις, παρακολούθηση σακχάρου, οδηγίες διατροφής, λοιπές παρατηρήσεις.

## Στατιστική ανάλυση

Οι ποσοτικές μεταβλητές εκφράζονται είτε ως μέση τιμή ( $\pm$  τυπική απόκλιση), είτε ως διάμεση τιμή και ενδοτεταρτημοριακό εύρος (1<sup>ο</sup> και 3<sup>ο</sup> τεταρτημόριο) αναλόγως της κατανομής των δεδομένων (κανονική ή μη κανονική κατανομή, αντίστοιχα). Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως συχνότητες και ποσοστά (n, %). Η κανονικότητα της κατανομής των ποσοτικών μεταβλητών εξετάστηκε γραφικά (ιστόγραμμα), ώστε να διερευνηθεί αν θα χρησιμοποιηθούν παραμετρικές ή μη παραμετρικές μέθοδοι για την ανάλυση των δεδομένων και εφαρμόστηκε ανάλυση διασποράς ως προς ένα παράγοντα (one-way ANOVA) ή Kruskal-Wallis H test για ανεξάρτητα δείγματα. Επίσης εφαρμόστηκε το Pearson's  $\chi^2$  ή το Fisher's exact test για τις κατηγορικές μεταβλητές προκειμένου να εξεταστεί αν υπάρχει συσχέτιση της διαταραχής βάρους γέννησης των νεογνών και στοιχείων που αφορούν το οικογενειακό ιστορικό και το ιστορικό κύησης, καθώς και την κλινική εξέταση, εργαστηριακές παραμέτρους και το ιστορικό νοσηλείας των νεογνών. Οι παραπάνω έλεγχοι είναι δίπλευροι και ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας έχει οριστεί το 0.05. Με κόκκινο χρώμα απεικονίζονται οι στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις. Τα δεδομένα αναλύθηκαν με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος SPSS, έκδοση 23.0 (SPSS, Chicago, IL).

## Ηθική - Δεοντολογία

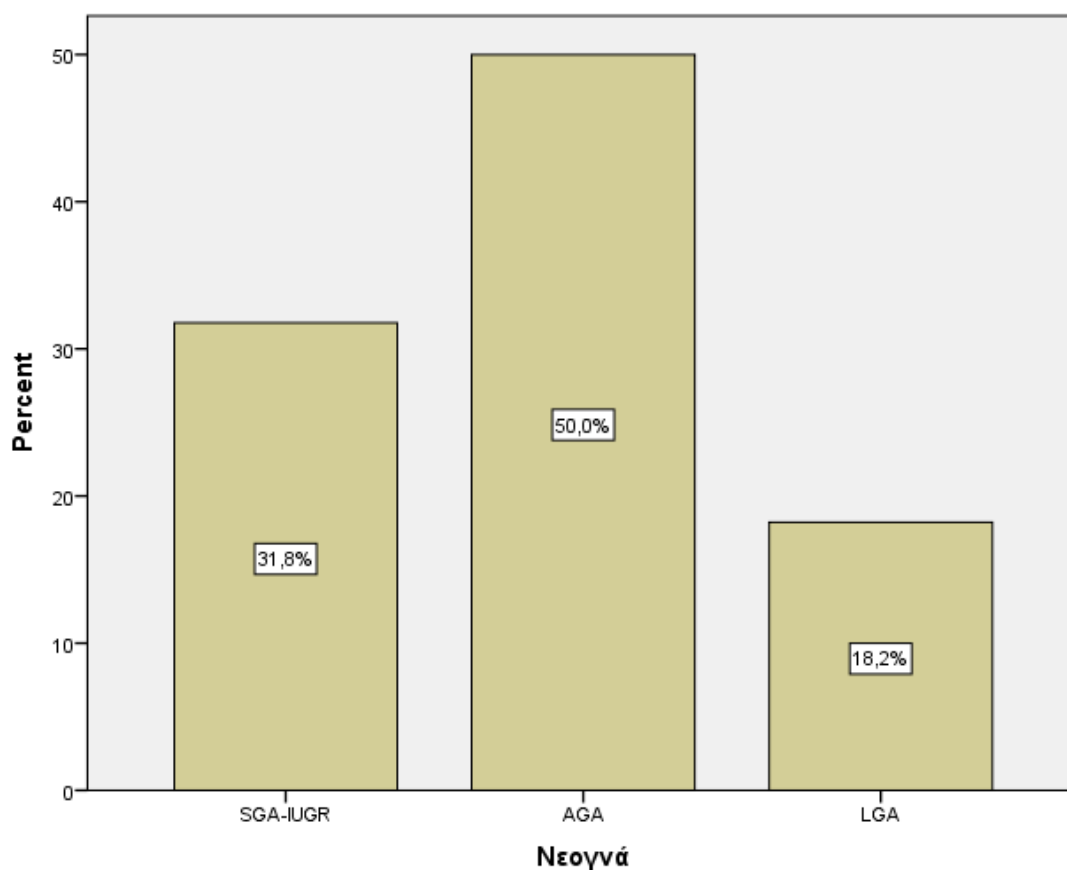
Η έρευνα διεξήχθη με βάση τις αρχές ηθικής και δεοντολογίας που ορίζει η ελληνική νομοθεσία (Ν.1492, Υπ. Αποφ. Α6/10983/1/1984) και είναι σε απόλυτη συνάφεια με τη διακήρυξη του Ελσίνκι. Το πρωτόκολλο της έρευνας υποβλήθηκε για έγκριση από την Επιτροπή Έρευνας του Αρεταιείου Νοσοκομείου Αθηνών (παρατίθεται στην ενότητα Παράρτημα). Προκειμένου να διασφαλιστεί η εμπιστευτικότητα και το απόρρητο των προσωπικών δεδομένων των υποκειμένων τόσο κατά τη διεξαγωγή της έρευνας όσο και κατά την δημοσιοποίηση των αποτελεσμάτων, το ειδικό Φύλλο Καταγραφής Δεδομένων παρέμεινε ανώνυμο.

## Χρηματοδότηση

Η μελέτη δεν έλαβε οποιαδήποτε μορφή χρηματοδότησης και δεν καθοδηγήθηκε από κίνητρα οικονομικού οφέλους.

## 6 Αποτελέσματα

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείται από 214 νεογνά, εκ των οποίων τα 68 (31,8%) είναι SGA ή/και IUGR, τα 39 (18,2%) είναι LGA (σύνολο 107 νεογνά με διαταραχή βάρους γέννησης) και 107 (50%), είναι AGA – ομάδα μαρτύρων (Εικόνα 8), στο σύνολο των 826 νεογνών που γεννήθηκαν στην Β' Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική του ΕΚΠΑ στο Αρεταίειο Νοσοκομείο και νοσηλεύτηκαν στην Νεογνολογική Κλινική του ΕΚΠΑ στο ομώνυμο Νοσοκομείο για το χρονικό διάστημα 1/1/16 έως 31/12/16.



Εικόνα 8: Κατανομή πληθυσμού μελέτης

Σύμφωνα με τα δεδομένα μας, ο επιπολασμός των SGA ή/και IUGR νεογνών εκτιμήθηκε στο 8,2% ενώ των LGA στο 4,7%.

Τα αποτελέσματά μας μπορούν να διαχωριστούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες προκειμένου να παρουσιαστούν:

A. Οικογενειακό ιστορικό και ιστορικό κύησης

B. Περιγεννητικό ιστορικό νεογνού, κλινική εξέταση και ιστορικό νοσηλείας

A. Οικογενειακό ιστορικό και ιστορικό κύησης

Στον Πίνακα 7 παρουσιάζονται τα δημογραφικά στοιχεία που συλλέχτηκαν.

Πίνακας 7: Δημογραφικά στοιχεία

	<b>SGA ή/και IUGR (n=68)</b>	<b>AGA (n=107)</b>	<b>LGA (n=39)</b>	<b>p-value</b>
<b>Ηλικία μητέρας (έτη)</b>	32,8 ± 5,2	32,7 ± 4,9	31,9 ± 5,1	0,639
<b>Ύψος μητέρας (cm)</b>	164,7 ± 5,8	164,5 ± 6,2	165,5 ± 6,9	0,693
<b>Βάρος μητέρας προ κύησης (kg)</b>	60 (55, 68)	60 (55, 70)	66 (57,5, 75,8)	0,147
<b>Βάρος μητέρας στον τοκετό (kg)</b>	73,5 (66,8, 80,5)	75 (66, 85)	82,5 (75,8, 95,6)	<b>0,006</b>
<b>ΔΜΣ μητέρας προ κύησης (kg/m<sup>2</sup>)</b>	22,7 (20,2, 25,3)	22,5 (20,4, 24,9)	24,1 (21,8, 26,9)	0,240
<b>Διακύμανση βάρους μητέρας (kg)</b>	12 (8, 16)	13 (10, 16)	15 (10,8, 21,3)	<b>0,049</b>
<b>Εθνικότητα μητέρας, n (%)</b>				<b>0,025</b>
Ελληνική	54 (36,5)	75 (50,7)	19 (12,8)	
Αλβανική	7 (22,6)	14 (45,2)	10 (32,2)	
Ρουμάνικη	2 (20)	5 (50)	3 (30)	
Φιλιπινέζικη	4 (44,4)	4 (44,4)	1 (11,2)	
Άλλη	1 (6,3)	9 (56,2)	6 (37,5)	
<b>Εθνικότητα πατέρα, n (%)</b>				
Ελληνική	53 (34,4)	79 (51,3)	22 (14,3)	0,234
Αλβανική	7 (25)	13 (46,4)	8 (28,6)	
Ρουμάνικη	2 (22,2)	4 (44,4)	3 (33,3)	
Φιλιπινέζικη	3 (42,9)	3 (42,9)	1 (14,3)	

Άλλη (Συρία, Αίγυπτος, Γεωργία, Αλγερία, Βιετνάμ, Καζακσταν, Μολδαβία, Β. Ήπειρος)	1 (11,2)	4 (44,4)	4 (44,4)	
<b>Κατοικία, n (%)</b>				
Αστική περιοχή (>10,000 κατοίκους)	60 (31,4)	96 (50,3)	35 (18,3)	0,999
Ημιαστική/Νησιωτική/Αγροτική περιοχή (<10,000 κατοίκους)	7 (31,8)	11 (50)	4 (18,2)	
<b>Ομάδα αίματος μητέρας, n (%)</b>				
A	29 (38,1)	37 (48,7)	10 (13,2)	0,069
B	7 (25,9)	17 (63)	3 (11,1)	
AB	0 (0)	9 (75)	3 (25)	
O	27 (30)	43 (47,8)	20 (22,2)	
<b>Rhesus, n (%)</b>				
Θετικό	55 (31,1)	91 (51,4)	31 (17,5)	0,999
Αρνητικό	8 (28,6)	15 (53,6)	5 (17,8)	

Βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σχετικά με το βάρος της μητέρας στον τοκετό ( $p=0,006$ ), με τις μητέρες μεγαλύτερου βάρους να είναι εκείνες των LGA. Συγκεκριμένα διέφερε στατιστικά σημαντικά το βάρος μεταξύ των μητέρων των SGA ή/και IUGR και των LGA ( $p<0,05$ ), αλλά και των AGA και LGA ( $p<0,05$ ). Ακόμα διαφέρει στατιστικά σημαντικά η διακύμανση του βάρους μεταξύ των μητέρων των SGA-IUGR και των LGA ( $p<0,05$ ). Επίσης βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της διαταραχής βάρους γέννησης με την Εθνικότητα της μητέρας ( $p=0,025$ ).

Σχετικά με το ιστορικό της κύησης τα δεδομένα παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.



Πίνακας 8: Ιστορικό κύησης

	<b>SGA ή/και IUGR (n=68)</b>	<b>AGA (n=107)</b>	<b>LGA (n=39)</b>	<b>p-value</b>
<b>Ρήξη θυλακίου, n (%)</b>				
<b>ΤΡΘ</b>	54 (32,7)	78 (47,3)	33 (20)	0,241
<b>ΑΡΘ</b>	12 (27,3)	27 (61,3)	5 (11,4)	
<b>Σύσταση αμνιακού υγρού, n (%)</b>				
<b>Διαυγές</b>	52 (29)	97 (54,2)	30 (16,8)	0,546
<b>Κεχρωσμένο</b>	7 (41,2)	7 (41,2)	3 (17,6)	
<b>Τρόπος σύλληψης, n (%)</b>				
<b>Φυσικός τρόπος</b>	62 (31)	102 (51)	36 (18)	0,433
<b>IVF/σπερματέγχυση</b>	6 (42,9)	5 (35,7)	3 (21,4)	
<b>Συνολική διάρκεια κύησης (εβδ)</b>	38,6 (37,1, 39,4)	38,9 (37,7, 39,9)	38,9 (38, 39,6)	0,501
<b>Ταξινόμηση διάρκειας κύησης, n (%)</b>				
<b>Πρόωρα &lt;33+6εβδ</b>	2 (33,3)	3 (50)	1 (16,7)	0,957
<b>Όψιμα πρόωρα 34- 36+6εβδ</b>	12 (36,4)	17 (51,5)	4 (12,1)	
<b>Πρώιμα τελειόμηνα 37- 38+6εβδ</b>	23 (29,1)	39 (49,4)	17 (21,5)	
<b>Τελειόμηνα &gt;39εβδ</b>	31 (32,3)	48 (50)	17 (17,7)	
<b>Τόκος n (%)</b>	39 (33,1)	59 (50)	20 (16,9)	
<b>1<sup>η</sup></b>	24 (34,3)	33 (47,1)	13 (18,6)	0,693
<b>2<sup>η</sup></b>	5 (20)	14 (56)	6 (24)	
<b>≥3<sup>η</sup></b>				
<b>Πολύδυμη κύηση, n (%)</b>				

<b>Ναι, δίδυμη κύηση</b>	13 (76,5)	4 (23,5)	0 (0)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Όχι</b>	55 (27,9)	103 (52,3)	39 (19,8)	
<b>Επί δίδυμης κύησης, n (%)</b>				
<b>Διχοριακά-διαμνιακά</b>	10 (71,4)	4 (28,6)	0 (0)	<b>0,002</b>
<b>Μονοχοριακά-διαμνιακά</b>	2 (100)	0 (0)	0 (0)	
<b>Επί δίδυμης το έτερο (όχι το εξεταζόμενο), n (%)</b>				
<b>SGA</b>	6 (75)	2 (25)	0 (0)	<b>0,005</b>
<b>AGA</b>	6 (75)	2 (25)	0 (0)	

Βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις της διαταραχής βάρους γέννησης των νεογνών με τη δίδυμη κύηση. Το ποσοστό των μητέρων των SGA ή/και IUGR με δίδυμη κύηση ήταν σημαντικά αυξημένο σε σχέση με εκείνο των μητέρων των AGA και LGA ( $p < 0,05$ ). Επίσης επί δίδυμης κύησης στατιστικά σημαντικό βρέθηκε και το ποσοστό των παιδιών που ήταν διχοριακά-διαμνιακά ( $p < 0,05$ ). Τέλος, το ποσοστό του έτερου δίδυμου (όχι το εξεταζόμενο) είτε ήταν SGA, είτε AGA διέφερε στατιστικά σημαντικά και ήταν μεγαλύτερο των SGA ή/και IUGR σε σχέση με το ποσοστό AGA ( $p < 0,05$ ).

Αναφορικά με το ιατρικό ιστορικό των μητέρων προ κύησης, τα καταγραφόμενα χαρακτηριστικά και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 9. Δε βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Επιπλέον καμία μητέρα δεν παρατηρήθηκε να έχει καταγεγραμμένο στο ιστορικό ΣΔ και ΑΥ προ κύησης.

Πίνακας 9: Ιατρικό ιστορικό μητέρων προ κύησης

	<b>SGA ή/και IUGR (n=68)</b>	<b>AGA (n=107)</b>	<b>LGA (n=39)</b>	<b>p-value</b>
<b>Αναιμία προ κύησης, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0,500

<b>Δεν αναφέρεται</b>	67 (31,5)	107 (50,2)	39 (18,3)	
<b>Θρομβοφιλία προ κύησης, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	3 (50)	3 (50)	0 (0)	0,484
<b>Δεν αναφέρεται</b>	65 (31,2)	104 (50)	39 (18,8)	
<b>Σπειραματονεφρίτιδα προ κύησης, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	1 (50)	1 (50)	0 (0)	0,999
<b>Δεν αναφέρεται</b>	67 (31,6)	106 (50)	39 (18,4)	
<b>Καταθλιπτική διαταραχή προ κύησης, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	1 (50)	1 (50)	0 (0)	0,999
<b>Δεν αναφέρεται</b>	67 (31,6)	106 (50)	39 (18,4)	
<b>Βρογχικό άσθμα προ κύησης, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	1 (50)	1 (50)	0 (0)	0,999
<b>Δεν αναφέρεται</b>	67 (31,6)	106 (50)	39 (18,4)	
<b>Επιληπτικές κρίσεις προ κύησης, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0,681
<b>Δεν αναφέρεται</b>	68 (32,1)	105 (49,5)	39 (18,4)	
<b>Νόσος Crohn/Ολική κολεκτομή παχέος εντέρου προ κύησης, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,999
<b>Δεν αναφέρεται</b>	68 (31,9)	106 (49,8)	39 (18,3)	
<b>Ψωριασική αρθρίτιδα προ κύησης, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,999
<b>Δεν αναφέρεται</b>	68 (31,9)	106 (49,8)	39 (18,3)	
<b>Αυτοάνοσο νόσημα ΓΕΣ προ κύησης, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0,182

<b>Δεν αναφέρεται</b>	68 (31,9)	107 (50,2)	38 (17,9)	
<b>Γλαύκωμα προ κύησης, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,999
<b>Δεν αναφέρεται</b>	68 (31,9)	106 (49,8)	39 (18,3)	
<b>Κληρονομική σφαιροκυττάρωση προ κύησης, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,999
<b>Δεν αναφέρεται</b>	68 (31,9)	106 (49,8)	39 (18,3)	
<b>Σκλήρυνση κατά πλάκας προ κύησης, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,999
<b>Δεν αναφέρεται</b>	68 (31,9)	106 (49,8)	39 (18,3)	
<b>Θυρεοειδοπάθεια προ κύησης, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	17 (39,5)	18 (41,9)	8 (18,6)	0,412
<b>Δεν αναφέρεται</b>	51 (29,8)	89 (52,1)	31 (18,1)	

Το είδος της αναφερόμενης Θυρεοειδοπάθειας και η ακολουθούμενη φαρμακευτική αγωγή περιλαμβάνονται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10: Είδος αναφερόμενης Θυρεοειδοπάθειας και αναφερόμενη αγωγή

	<b>SGA ή/και IUGR (n=68)</b>	<b>AGA (n=107)</b>	<b>LGA (n=39)</b>	<b>p-value</b>
<b>Είδος θυρεοειδοπάθειας προ κύησης, n (%)</b>				
<b>Υποθυρεοειδισμός</b>	14 (45,2)	12 (38,7)	5 (16,1)	0,317
<b>Θυρεοειδίτιδα Hashimoto</b>	3 (42,9)	3 (42,9)	1 (14,2)	
<b>Ca θυρεοειδούς-εκτομή</b>	0 (0)	1 (33,3)	2 (66,7)	
<b>Όζοι θυρεοειδούς</b>	0 (0)	2 (100)	0 (0)	
<b>Δεν έπασχε</b>	51 (29,8)	89 (52,1)	31 (18,1)	

<b>Αγωγή θυρεοειδοπάθειας προ κύησης, n (%)</b>				
<b>Τ4</b>	15 (41,7)	14 (38,9)	7 (19,4)	0,289
<b>Όχι</b>	53 (29,8)	93 (52,2)	32 (18)	

Κατά τη διάρκεια της κύησης οι νόσοι των μητέρων που καταγράφηκαν φαίνονται στον Πίνακα 11. Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της νόσου της μητέρας κατά την κύηση και της διαταραχής βάρους γέννησης των νεογνών.

Πίνακας 11: Αναγραφόμενοι νόσοι κατά τη διάρκεια της κύησης

	<b>SGA ή/και IUGR (n=68)</b>	<b>AGA (n=107)</b>	<b>LGA (n=39)</b>	<b>p- value</b>
<b>Θυρεοειδοπάθεια κατά την κύηση, n (%)</b>				
Ναι	4 (22,2)	12 (66,7)	2 (11,1)	0,409
Όχι	64 (32,7)	95 (48,4)	37 (18,9)	
<b>ΣΔ κατά την κύηση, n (%)</b>				
Ναι	8 (26,6)	17 (56,7)	5 (16,7)	0,692
Όχι	60 (33)	88 (48,3)	34 (18,7)	
<b>ΑΠ κατά την κύηση, n (%)</b>				
Ναι	6 (46,1)	5 (38,5)	2 (15,4)	0,552
Όχι	62 (31)	101 (50,5)	37 (18,5)	
<b>Προεκλαμψία κατά την κύηση, n (%)</b>				
Ναι	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0,134
Όχι	66 (31,3)	106 (50,2)	39 (18,5)	
<b>Υπερέμεση κατά την κύηση, n (%)</b>				
Ναι	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0,182

Όχι	68 (31,9)	107 (50,2)	38 (17,9)	
<b>Θρόμβωση κατά την κύηση, n (%)</b>				
Ναι	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,999
Όχι	68 (31,9)	106 (49,8)	39 (18,3)	
<b>Αναιμία κατά την κύηση, n (%)</b>				
Ναι	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	0,762
Όχι	67 (31,9)	105 (50)	38 (18,1)	
<b>Θρομβοπενία κατά την κύηση, n (%)</b>				
Ναι	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0,182
Όχι	68 (31,9)	107 (50,2)	38 (17,9)	
<b>Οιδήματα κατά την κύηση, n (%)</b>				
Ναι	2 (33,3)	4 (66,7)	0 (0)	0,748
Όχι	66 (31,7)	103 (49,5)	39 (18,8)	
<b>Οιδήματα κάτω άκρων και λευκωματουρία κατά την κύηση, n (%)</b>				
Ναι	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0)	0,584
Όχι	66 (31,3)	106 (50,2)	39 (18,5)	
<b>Λευκωματουρία κατά την κύηση, n (%)</b>				
Ναι	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0)	0,584
Όχι	66 (31,3)	106 (50,2)	39 (18,5)	
<b>Αφυδάτωση/Διάρροια κατά την κύηση, n (%)</b>				
Ναι	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,999
Όχι	68 (31,9)	106 (49,8)	39 (18,3)	
<b>Υπερινσουλινισμός κατά την</b>				

κύηση, n (%)				
Ναι	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,999
Όχι	68 (31,9)	106 (49,8)	39 (18,3)	

Ερευνήθηκε η αναφερόμενη λήψη φαρμακευτικών σκευασμάτων κατά την κύηση και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 12. Βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του ασβεστίου και της τινζαπαρίνης (innoher) με τη διαταραχή βάρους γέννησης των νεογνών ( $p=0,021$  και  $p=0,014$ , αντίστοιχα). Συγκεκριμένα, το ποσοστό των μητέρων των AGA που έλαβαν ασβέστιο κατά την κύηση ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο σε σχέση με εκείνο των μητέρων των SGA ή/και IUGR και των LGA ( $p<0,05$ ), και το ποσοστό των μητέρων των SGA ή/και IUGR που έλαβαν τινζαπαρίνη (innoher) κατά την κύηση ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο σε σχέση με εκείνο των μητέρων των AGA και των LGA ( $p<0,05$ ).

Πίνακας 12: Παρέμβαση με λήψη φαρμακευτικών σκευασμάτων ή διαιτητική αγωγή και κατηγορία βάρους γέννησης

	<b>SGA ή/και IUGR (n=68)</b>	<b>AGA (n=107)</b>	<b>LGA (n=39)</b>	<b>p-value</b>
<b>Αδαλιμουμάμπη και μεσαλαζίνη, n (%)</b>				
Ναι	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,999
Δεν αναφέρεται	68 (31,9)	106 (49,8)	39 (18,3)	
<b>Γκλατιραμέρη (coraxone), n (%)</b>				
Ναι	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,999
Δεν αναφέρεται	68 (31,9)	106 (49,8)	39 (18,3)	
<b>Οξυκαρβαζεπίνη (trileptal), n (%)</b>				
Ναι	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,999
	68 (31,9)	106 (49,8)	39 (18,3)	

Δεν αναφέρεται				
<b>Φυλλικό οξύ, n (%)</b>				
Ναι	38 (28,1)	71 (52,6)	26 (19,3)	0,329
Δεν αναφέρεται	30 (38)	36 (45,6)	13 (16,4)	
<b>Σίδηρος, n (%)</b>				
Ναι	58 (31,5)	90 (48,9)	36 (19,6)	0,442
Δεν αναφέρεται	10 (33,3)	17 (56,7)	3 (10)	
<b>Ασβέστιο, n (%)</b>				
Ναι	59 (34,3)	78 (45,4)	35 (20,3)	<b>0,021</b>
Δεν αναφέρεται	9 (21,5)	29 (69)	4 (9,5)	
<b>Μαγνήσιο, n (%)</b>				
Ναι	23 (37,7)	23 (37,7)	15 (24,6)	0,067
Δεν αναφέρεται	45 (29,4)	84 (54,9)	24 (15,7)	
<b>Προγεστερόνη, n (%)</b>				
Ναι	12 (38,7)	16 (51,6)	3 (9,7)	0,364
Δεν αναφέρεται	56 (30,6)	91 (49,7)	36 (19,7)	
<b>Λεβοθυροξίνη (T4), n (%)</b>				
Ναι	17 (32,7)	26 (50)	9 (17,3)	0,975
Δεν αναφέρεται	51 (31,5)	81 (50)	30 (18,5)	
<b>Τινζαπαρίνη (innoher), n (%)</b>				
Ναι	8 (72,7)	3 (27,3)	0 (0)	<b>0,014</b>
Δεν αναφέρεται	60 (29,6)	104 (51,2)	39 (19,2)	
<b>Βεμηπαρίνη (ivor), n (%)</b>				
Ναι	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0,681
Δεν αναφέρεται	68 (32,1)	105 (49,5)	39 (18,4)	
<b>Ενοξαπαρίνη (clexane), n (%)</b>				
Ναι	3 (60)	2 (40)	0 (0)	0,406
Δεν αναφέρεται	65 (31,1)	105 (50,2)	39 (18,7)	
<b>Ινσουλίνη, n (%)</b>				



<b>Ναι</b>	3 (50)	3 (50)	0 (0)	0,484
<b>Δεν αναφέρεται</b>	65 (31,2)	104 (50)	39 (18,8)	
<b>Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (salospir), n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	5 (35,8)	8 (57,1)	1 (7,1)	0,620
<b>Δεν αναφέρεται</b>	63 (31,5)	99 (49,5)	38 (19)	
<b>Νιφεδυπίνη (adalat), n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	3 (42,9)	3 (42,9)	1 (14,2)	0,876
<b>Δεν αναφέρεται</b>	65 (31,4)	104 (50,2)	38 (18,4)	
<b>Ιώδιο, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0,132
<b>Δεν αναφέρεται</b>	66 (31,1)	107 (50,5)	39 (18,4)	
<b>Μιρταζαπίνη (remeron), n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0,498
<b>Δεν αναφέρεται</b>	66 (31,1)	107 (50,5)	39 (18,4)	
<b>Ρανιτιδίνη (lumaren) και υδροξείδιο αργιλίου, υδροξείδιο μαγνησίου και σιμεθικόνης (simeco), n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0,500
<b>Δεν αναφέρεται</b>	67 (31,5)	107 (50,2)	39 (18,3)	
<b>Σερτραλίνη (zoloft) και βουδεσονίδα και φορμοτερόλη (pulmoton), n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0,502
<b>Δεν αναφέρεται</b>	67 (31,6)	106 (50)	39 (18,4)	
<b>Βουδεσονίδα και φορμοτερόλη (symbicort), n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,999

<b>Ναι</b>	68 (31,9)	106 (49,8)	39 (18,3)	
<b>Δεν αναφέρεται</b>				
<b>Φλουοξετίνη (ladose), n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,999
<b>Δεν αναφέρεται</b>	68 (31,9)	106 (49,8)	39 (18,3)	
<b>Ομεπραζόλη (losec), n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0,182
<b>Δεν αναφέρεται</b>	68 (31,9)	107 (50,2)	38 (17,9)	
<b>Μεθυλντόπα (doregyt), n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0,500
<b>Δεν αναφέρεται</b>	67 (31,5)	107 (50,2)	39 (18,3)	
<b>Υδροξείδιο αργιλίου, υδροξείδιο μαγνησίου και σιμεθικόνη (maalox), n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0,500
<b>Δεν αναφέρεται</b>	67 (31,5)	107 (50,2)	39 (18,3)	
<b>Μετοκλοπραμίδη (primperan), n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0,500
<b>Δεν αναφέρεται</b>	67 (31,5)	107 (50,2)	39 (18,3)	
<b>ΣΔ κύησης υπό δίαιτα, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	4 (28,6)	9 (64,3)	1 (7,1)	0,539
<b>Δεν αναφέρεται</b>	64 (32)	98 (49)	38 (19)	
<b>Μετφορμίνη (glucophage), n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0,500
<b>Δεν αναφέρεται</b>	67 (31,5)	107 (50,2)	39 (18,3)	
<b>Νεμπιβολόλη (lobivon), n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,999

<b>Ναι</b>	68 (31,9)	106 (49,8)	39 (18,3)	
<b>Δεν αναφέρεται</b>				
<b>Αζαθειοπρίνη, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0,500
<b>Δεν αναφέρεται</b>	67 (31,5)	107 (50,2)	39 (18,3)	
<b>Κορτιζόνη, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	1 (50)	0 (0)	1 (50)	0,249
<b>Δεν αναφέρεται</b>	67 (31,6)	107 (50,5)	38 (17,9)	

Οι καταγεγραμμένες πληροφορίες σχετικά με το κάπνισμα των μητέρων και την κατανάλωση αλκοόλ και απαγορευμένων ουσιών παρουσιάζεται στον Πίνακα 13. Όλες οι μητέρες δήλωσαν ότι δεν κατανάλωσαν αλκοόλ κατά την κύηση ενώ δεν ανευρέθηκε σε κανένα παράγοντα στατιστικά σημαντική συσχέτιση.

Πίνακας 13: Κάπνισμα και απαγορευμένες ουσίες κατά την κύηση

	<b>SGA ή/και IUGR (n=68)</b>	<b>AGA (n=107)</b>	<b>LGA (n=39)</b>	<b>p-value</b>
<b>Κάπνισμα, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	9 (47,4)	6 (31,6)	4 (21)	0,176
<b>Όχι</b>	59 (30,3)	101 (51,8)	35 (17,9)	
<b>Εάν ναι, αριθμός τσιγάρων, n (%)</b>				
<b>1-5 τσιγάρα/εβδομάδα</b>	1 (50)	1 (50)	0 (0)	0,999
<b>1-5 τσιγάρα/ημέρα</b>	4 (50)	2 (25)	2 (25)	
<b>&gt;5 τσιγάρα/ημέρα</b>	4 (50)	3 (37,5)	1 (12,5)	
<b>Ναρκωτικά, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	1 (50)	0 (0)	1 (50)	0,246
<b>Όχι</b>	66 (31,3)	107 (50,7)	38 (18)	

Όσον αφορά το είδος του τοκετού καθώς και την ποσότητα του αμνιακού υγρού η έρευνα ανέδειξε τα εξής αποτελέσματα που παρουσιάζονται στον Πίνακα 14, χωρίς να καταδεικνύεται στατιστικά σημαντική διαφορά στις μελετώμενες κατηγορίες.

Πίνακας 14: Είδος τοκετού και ποσότητα αμνιακού υγρού

	<b>SGA ή/και IUGR (n=68)</b>	<b>AGA (n=107)</b>	<b>LGA (n=39)</b>	<b>p-value</b>
<b>Είδος τοκετού, n (%)</b>				
<b>ΚΤ</b>	44 (34,9)	57 (45,2)	25 (19,9)	0,543
<b>ΦΤ</b>	23 (28,7)	44 (55)	13 (16,3)	
<b>ΦΤ με ΑΕ</b>	1 (14,3)	5 (71,4)	1 (14,3)	
<b>Ποσότητα αμνιακού υγρού, n (%)</b>				
<b>Ολιγάμνιο</b>	1 (25)	3 (75)	0 (0)	0,644
<b>Φυσιολογικό</b>	66 (31,6)	104 (49,8)	39 (18,6)	
<b>Οριακό</b>	1 (100)	0 (0)	0 (0)	

Καταγράφηκε και αναλύθηκε περαιτέρω ο αναφερόμενος λόγος καισαρικής τομής. Να σημειωθεί ότι κατά την καταγραφή υπήρχαν νεογνά με πάνω από έναν αναφερόμενους λόγους καισαρικής τομής. Βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις της διαταραχής βάρους γέννησης των νεογνών με αίτιες καισαρικής τομής που αφορούν το παθολογικό Doppler, τη δίδυμη κύηση και τη μακροσωμία ( $p=0,041$ ,  $p=0,016$  και  $p=0,020$ , αντίστοιχα) (Πίνακας 15).

Πίνακας 15: Αναφερόμενοι λόγοι καισαρικής τομής στις υπό σύγκριση ομάδες

	<b>SGA ή/και IUGR (n=68)</b>	<b>AGA (n=107)</b>	<b>LGA (n=39)</b>	<b>p-value</b>
<b>Επείγουσα καισαρική τομή, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	3 (75)	0 (0)	1 (25)	0,132
<b>Όχι</b>	41 (33,6)	57 (46,7)	24 (19,7)	
<b>ΦΤ</b>	24 (27,6)	49 (56,3)	14 (16,1)	
<b>Ολιγάμνιο, n (%)</b>				

Ναι	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0)	0,485
Όχι	43 (35)	55 (44,7)	25 (20,3)	
ΦΤ	24 (27,6)	49 (56,3)	14 (16,1)	
<b>Ισχιακό, n (%)</b>				
Ναι	3 (30)	6 (60)	1 (10)	0,488
Όχι	41 (35,3)	51 (44)	24 (20,7)	
ΦΤ	24 (27,6)	49 (56,3)	14 (16,1)	
<b>IUGR, n (%)</b>				
Ναι	8 (66,7)	4 (33,3)	0 (0)	0,056
Όχι	36 (31,6)	53 (46,5)	25 (21,9)	
ΦΤ	24 (27,6)	49 (56,3)	14 (16,1)	
<b>PKT, n (%)</b>				
Ναι	14 (32,6)	19 (44,2)	10 (23,2)	0,545
Όχι	30 (36,1)	38 (45,8)	15 (18,1)	
ΦΤ	24 (27,6)	49 (56,3)	14 (16,1)	
<b>Επιθυμία, n (%)</b>				
Ναι	2 (25)	4 (50)	2 (25)	0,523
Όχι	42 (35,6)	53 (44,9)	23 (19,5)	
ΦΤ	24 (27,6)	49 (56,3)	14 (16,1)	
<b>Μη πρόοδος, n (%)</b>				
Ναι	7 (23,3)	15 (50)	8 (26,7)	0,251
Όχι	37 (38,5)	42 (43,8)	17 (17,7)	
ΦΤ	24 (27,6)	49 (56,3)	14 (16,1)	
<b>Παθολογικό Doppler, n (%)</b>				
Ναι	6 (85,7)	1 (14,3)	0 (0)	<b>0,041</b>
Όχι	38 (31,9)	56 (47,1)	25 (21)	
ΦΤ	24 (27,6)	49 (56,3)	14 (16,1)	
<b>Κεφαλοπυελική δυσαναλογία, n (%)</b>				
Ναι	0 (0)	2 (50)	2 (50)	0,180
Όχι	44 (36,1)	55 (45,1)	23 (18,8)	
ΦΤ	24 (27,6)	49 (56,3)	14 (16,1)	
<b>Δίδυμη κύηση, n (%)</b>				
Ναι	10 (71,4)	4 (28,6)	0 (0)	<b>0,016</b>
Όχι	34 (30,4)	53 (47,3)	25 (22,3)	
ΦΤ	24 (27,6)	49 (56,3)	14 (16,1)	
<b>Αποκόλληση, n (%)</b>				
Ναι	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0,303
Όχι	43 (34,4)	57 (45,6)	25 (20)	
ΦΤ	24 (27,6)	49 (56,3)	14 (16,1)	
<b>Κεχρωσμένο αμνιακό υγρό, n (%)</b>				
Ναι	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0,303
Όχι	43 (34,4)	57 (45,6)	25 (20)	
ΦΤ	24 (27,6)	49 (56,3)	14 (16,1)	
<b>Μακροσωμία, n (%)</b>				
Ναι	0 (0)	0 (0)	3 (100)	<b>0,020</b>
Όχι	44 (35,8)	57 (46,3)	22 (17,9)	
ΦΤ	24 (27,6)	49 (56,3)	14 (16,1)	
<b>Κυστικό μόρφωμα ωοθήκης,</b>				

<b>n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0,303
<b>Όχι</b>	43 (34,4)	57 (45,6)	25 (20)	
<b>ΦΤ</b>	24 (27,6)	49 (56,3)	14 (16,1)	
<b>Κολπική αιμορραγία και χαμηλή πρόσφυση πλακούντα-επιωματικός, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	0 (0)	2 (66,7)	1 (33,3)	0,315
<b>Όχι</b>	44 (35,8)	55 (44,7)	24 (19,5)	
<b>ΦΤ</b>	24 (27,6)	49 (56,3)	14 (16,1)	
<b>Ινομυωματώδης μήτρα, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0,192
<b>Όχι</b>	44 (35,5)	57 (46)	23 (18,5)	
<b>ΦΤ</b>	24 (27,3)	49 (55,7)	15 (17)	
<b>Θρόμβωση κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς και αυτόματη ρήξη, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0,303
<b>Όχι</b>	43 (34,4)	57 (45,6)	25 (20)	
<b>ΦΤ</b>	24 (27,6)	49 (56,3)	14 (16,1)	
<b>Προεκλαμψία, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0,208
<b>Όχι</b>	42 (33,9)	57 (46)	25 (20,1)	
<b>ΦΤ</b>	24 (27,6)	49 (56,3)	14 (16,1)	
<b>ΣΔ κύησης, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0,374
<b>Όχι</b>	44 (35,8)	55 (44,7)	24 (19,5)	
<b>ΦΤ</b>	24 (27,3)	49 (55,7)	15 (17)	
<b>Κολπική αιμορραγία και μυομητρική δραστηριότητα, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,464
<b>Όχι</b>	44 (35,5)	56 (45,2)	24 (19,3)	
<b>ΦΤ</b>	24 (27,3)	49 (55,7)	15 (17)	
<b>Διάταση πυελοκαλυκτικού συστήματος νεογνού, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,520
<b>Όχι</b>	44 (35,5)	56 (45,2)	24 (19,3)	
<b>ΦΤ</b>	24 (27,6)	48 (55,2)	15 (17,2)	
<b>Νόσος Crohn-κολεκτομή, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,464
<b>Όχι</b>	44 (35,5)	56 (45,2)	24 (19,3)	
<b>ΦΤ</b>	24 (27,3)	49 (55,7)	15 (17)	
<b>Εξόμφαλος, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,848
<b>Όχι</b>	44 (34,1)	61 (47,3)	24 (18,6)	
<b>ΦΤ</b>	24 (28,9)	44 (53)	15 (18,1)	
<b>Επληψία, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,363

<b>Όχι ΦΤ</b>	44 (35,8) 24 (27)	55 (44,7) 50 (56,2)	24 (19,5) 15 (16,8)	
<b>Καρδιοπάθεια εμβρύου, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,363
<b>Όχι ΦΤ</b>	44 (35,8) 24 (27)	55 (44,7) 50 (56,2)	24 (19,5) 15 (16,8)	
<b>Αποτυχία αγωγής, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0,308
<b>Όχι ΦΤ</b>	44 (36,1) 24 (27)	54 (44,2) 50 (56,2)	24 (19,7) 15 (16,8)	

Στον Πίνακα 16 φαίνονται οι συσχετίσεις των λοιμώξεων της μητέρας κατά την κύηση και της διαταραχής βάρους γέννησης των νεογνών. Βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις της διαταραχής βάρους γέννησης των νεογνών με τη λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) και *Gardnerella vaginalis* ( $p=0,035$  και  $p=0,047$ , αντίστοιχα). Συγκεκριμένα, βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ποσοστών των μητέρων των SGA ή/και IUGR και των AGA με μεγαλύτερο το ποσοστό των μητέρων των SGA ή/και IUGR, καθώς και των AGA και LGA με μεγαλύτερο ποσοστό αυτό των μητέρων των LGA, οι οποίες προσβλήθηκαν από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) κατά την κύηση. Επίσης ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο το ποσοστό των μητέρων των AGA που είχαν προσβληθεί από *Gardnerella vaginalis* σε σχέση με εκείνο των μητέρων των SGA ή/και IUGR και των LGA. Επιπροσθέτως καμία μητέρα δεν είχε ανεμοβλογιά, κοκκύτη ή ιό του έρπητα (HSV) κατά την κύηση.

Πίνακας 16: Αναφερόμενες λοιμώξεις κατά την κύηση

	<b>SGA ή/και IUGR (n=68)</b>	<b>AGA (n=107)</b>	<b>LGA (n=39)</b>	<b>p- value</b>
<b>Τοξόπλασμα κατά την κύηση, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	2 (50)	1 (25)	1 (25)	0,512
<b>Όχι</b>	66 (31,4)	106 (50,5)	38 (18,1)	
<b>Ερυθρά κατά την κύηση, n (%)</b>				

Ναι	2 (25)	2 (25)	4 (50)	0,083
Όχι	66 (32)	105 (51)	35 (17)	
<b>Κυτταρομεγαλοϊός (CMV) κατά την κύηση, n (%)</b>				
Ναι	5 (55,6)	1 (11,1)	3 (33,3)	<b>0,035</b>
Όχι	63 (30,7)	106 (51,7)	36 (17,6)	
<b>Στρεπτόκοκκος Β (GBS) κατά την κύηση, n (%)</b>				
Ναι	3 (37,5)	5 (62,5)	0 (0)	0,505
Όχι	65 (31,6)	102 (49,5)	39 (18,9)	
<b>Ιός της ηπατίτιδας Β (HBV) κατά την κύηση, n (%)</b>				
Ναι	1 (50)	0 (0)	1 (50)	0,249
Όχι	67 (31,6)	107 (50,5)	38 (17,9)	
<b>Ιός της ηπατίτιδας C (HCV) κατά την κύηση, n (%)</b>				
Ναι	1 (50)	1 (50)	0 (0)	0,999
Όχι	67 (31,6)	106 (50)	39 (18,4)	
<b>E,coli κατά την κύηση, n (%)</b>				
Ναι	0 (0)	5 (100)	0 (0)	0,120
Όχι	68 (32,5)	102 (48,8)	39 (18,7)	
<b>VDRL κατά την κύηση, n (%)</b>				
Ναι	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0,182
Όχι	68 (31,9)	107 (50,2)	38 (17,9)	
<b>Ουρεόπλασμα κατά την κύηση, n (%)</b>				
Ναι	4 (30,8)	5 (38,4)	4 (30,8)	0,442
Όχι	64 (31,8)	102 (50,8)	35 (17,4)	
<b>Μυκόπλασμα κατά την κύηση, n (%)</b>				
Ναι	0 (0)	1 (33,3)	2 (66,7)	0,117



Όχι	68 (32,2)	106 (50,3)	37 (17,5)	
<b>Πρωτέας κατά την κύηση, n (%)</b>				
Ναι	1 (50)	1 (50)	0 (0)	0,999
Όχι	67 (31,6)	106 (50)	39 (18,4)	
<b>Ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) κατά την κύηση, n (%)</b>				
Ναι	1 (25)	1 (25)	2 (50)	0,309
Όχι	67 (31,9)	106 (50,5)	37 (17,6)	
<b>Enterobacter aerogenes κατά την κύηση, n (%)</b>				
Ναι	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,999
Όχι	68 (31,9)	106 (49,8)	39 (18,3)	
<b>Candida albicans κατά την κύηση, n (%)</b>				
Ναι	1 (12,5)	4 (50)	3 (37,5)	0,233
Όχι	67 (32,5)	103 (50)	36 (17,5)	
<b>Candida glabrata κατά την κύηση, n (%)</b>				
Ναι	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,999
Όχι	68 (31,9)	106 (49,8)	39 (18,3)	
<b>Gardnerella vaginalis κατά την κύηση, n (%)</b>				
Ναι	0 (0)	6 (100)	0 (0)	<b>0,047</b>
Όχι	68 (32,7)	101 (48,6)	39 (18,7)	
<b>Enterococcus faecalis κατά την κύηση, n (%)</b>				
Ναι	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,999
Όχι	68 (31,9)	106 (49,8)	39 (18,3)	
<b>Staphylococcus aureus κατά</b>				

<b>την κύηση, n (%)</b>				
Ναι	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,999
Όχι	68 (31,9)	106 (49,8)	39 (18,3)	
<b>Streptococcus agalactiae κατά την κύηση, n (%)</b>				
Ναι	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,999
Όχι	68 (31,9)	106 (49,8)	39 (18,3)	
<b>Μύκητες κατά την κύηση, n (%)</b>				
Ναι	0 (0)	4 (100)	0 (0)	0,182
Όχι	68 (32,4)	103 (49)	39 (18,6)	

Δε σημειώθηκε κάποια επιπλοκή κατά την κύηση που να σχετίζεται με τη διαταραχή βάρους γέννησης των νεογνών, ενώ οι συχνότητα με την οποία απαντήθηκαν φαίνεται στον Πίνακα 17.

Πίνακας 17: Αναφερόμενες επιπλοκές κατά την κύηση

	<b>SGA ή/και IUGR (n=68)</b>	<b>AGA (n=107)</b>	<b>LGA (n=39)</b>	<b>p-value</b>
<b>Επιπλοκές, n (%)</b>				
Ναι	7 (25,9)	13 (48,2)	7 (25,9)	0,401
Όχι	61 (33,1)	94 (51,1)	29 (15,8)	
<b>Επιπλοκές, n (%)</b>				
Κολπική αιμόρροια και περίδεση	1 (50)	1 (50)	0 (0)	0,518
Μυομητρική δραστηριότητα	0 (0)	1 (50)	1 (50)	
Κολπική αιμόρροια	1 (12,5)	4 (50)	3 (37,5)	
Κολπική αιμόρροια και πρόωρη ρήξη υμένων	0 (0)	1 (100)	0 (0)	
Κολπική αιμόρροια, χαμηλή πρόσφυση πλακούντα, και	0 (0)	1 (100)	0 (0)	

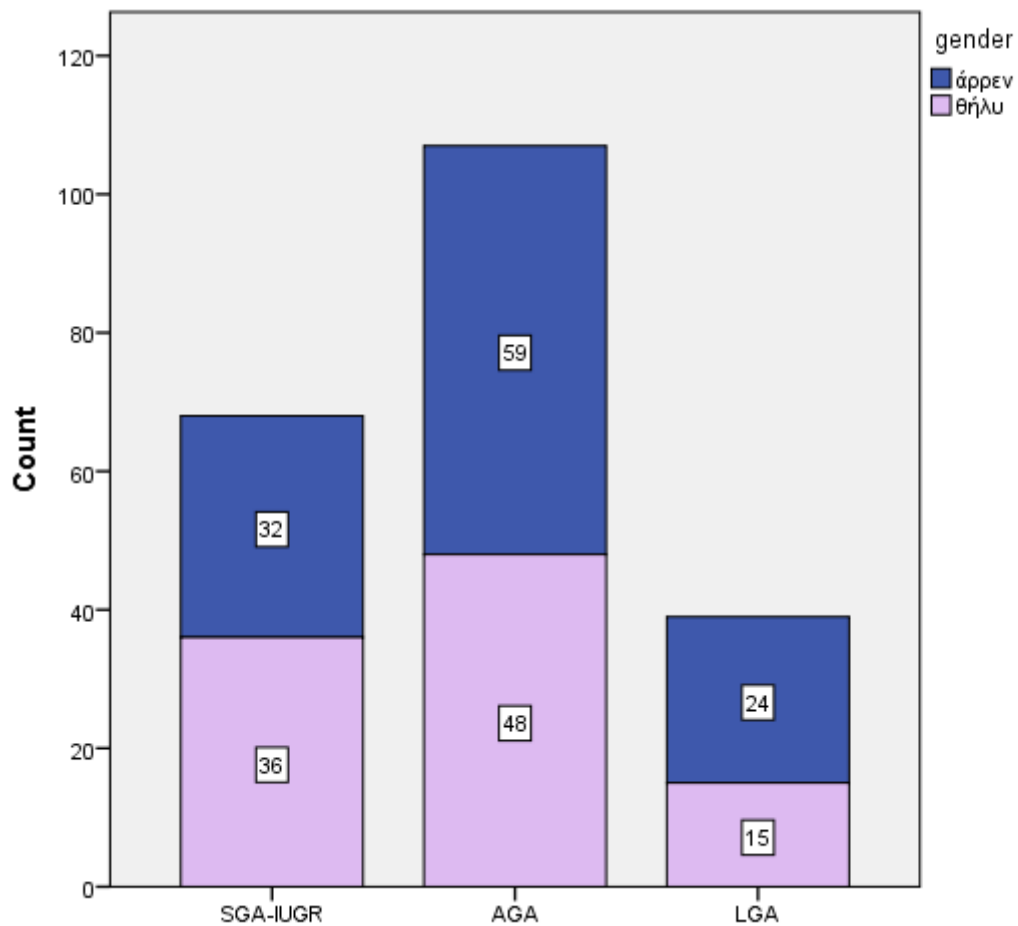
<b>μυομητρική δραστηριότητα</b>				
<b>Υπερέμεση</b>	0 (0)	1 (100)	0 (0)	
<b>Αποκόλληση πλακούντα</b>	1 (20)	2 (40)	2 (40)	
<b>Ανεπάρκεια τραχήλου, περιέδεση</b>	2 (50)	2 (50)	0 (0)	
<b>Προεκλαμψία</b>	1 (100)	0 (0)	0 (0)	
<b>Χorioαμνιονίτιδα και ανεπάρκεια τραχήλου</b>	0 (0)	0 (0)	1 (100)	
<b>Περιέδεση και μυομητρική δραστηριότητα</b>	1 (100)	0 (0)	0 (0)	

#### B. Περιγεννητικό ιστορικό νεογνού, κλινική εξέταση και ιστορικό νοσηλείας

Από τα 214 νεογνά που καταγράφηκαν τα 115 (53,7%) ήταν αγόρια και τα 99 (46,3%) ήταν κορίτσια, ενώ δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα (Εικόνα 8). Οι διάμεση ΕΘ βάρους και ύψους που μετρήθηκε παρουσιάζεται στον Πίνακα 18.

Πίνακας 18: ΕΘ βάρους και ύψους των νεογνών της μελέτης

	<b>SGA ή/και IUGR (n=68)</b>	<b>AGA (n=107)</b>	<b>LGA (n=39)</b>
<b>Εκατοστιαία θέση βάρους</b>	5 (2,3, 8)	50,5 (29, 65)	95 (93, 97)
<b>Εκατοστιαία θέση ύψους</b>	21 (11,3, 44,3)	60 (38,5, 82,5)	97 (77,8, 100)



Εικόνα 8: Κατανομή του φύλου των νεογνών

Οι παρατηρήσεις που καταγράφηκαν στο άμεσο περιγεννητικό ιστορικό παρουσιάζονται στον Πίνακα 18.

Πίνακας 18: Άμεσο περιγεννητικό ιστορικό

	<b>SGA ή/και IUGR (n=68)</b>	<b>AGA (n=107)</b>	<b>LGA (n=39)</b>	<b>p-value</b>
<b>Φύλο, n (%)</b>				
<b>Άρρεν</b>	32 (27,8)	59 (51,3)	24 (20,9)	0,323
<b>Θήλυ</b>	36 (36,4)	48 (48,5)	15 (15,1)	
<b>Σειρά γέννησης, n (%)</b>				
<b>1°</b>	39 (33,1)	59 (50)	20 (16,9)	
<b>2°</b>	24 (34,3)	33 (47,1)	13 (18,6)	
<b>3°</b>	4 (19)	13 (62)	4 (19)	

4°	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0,390
5°	0 (0)	1 (100)	0 (0)	
7°	0 (0)	0 (0)	1 (100)	
10°	0 (0)	0 (0)	1 (100)	
<b>Βάρος γέννησης(γρ)</b>	2480,7 ± 362,9	3131,1 ± 505,5	3962,8 ± 593,8	<b>&lt;0,001</b>
<b>Βάρος εξόδου (γρ)</b>	2520 (2340, 2680)	3090 (2875, 3315)	3875 (3695, 4057,5)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Μέγιστη απώλεια βάρους (γρ)</b>	150 (110, 180)	210 (160, 260)	280 (220, 340)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Μέγιστη απώλεια βάρους &gt;10% του αρχικού βάρους, n (%)</b>	0 (0)	6 (60)	4 (40)	<b>0,034</b>
<b>Ναι</b>	55 (30,9)	90 (50,6)	33 (18,5)	
<b>Όχι</b>				
<b>Μέρα μέγιστης απώλειας βάρους</b>	2 (2, 3)	2 (2, 3)	2 (2, 3)	0,815
<b>Περίμετρος κεφαλής (εκ.)</b>	33,5 ± 1,4	34,6 ± 1,3	36,2 ± 1,3	<b>&lt;0,001</b>
<b>Μήκος σώματος (εκ.)</b>	48 (46, 49)	50 (49, 51)	53 (50,2, 54,6)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Αpgar 1m</b>	9 (8, 9)	9 (9, 9)	9 (9, 9)	0,809
<b>Αpgar 5m</b>	10 (9,5, 10)	10 (9, 10)	10 (9, 10)	0,904
<b>Ομάδα αίματος, n (%)</b>	27 (32,2)	40 (47,6)	17 (20,2)	0,059
<b>A</b>	11 (44)	14 (56)	0 (0)	
<b>B</b>	1 (9,1)	6 (54,5)	4 (36,4)	
<b>AB</b>	26 (31,7)	40 (48,8)	16 (19,5)	
<b>O</b>				

<b>Rhesus, n (%)</b>				
<b>Θετικό</b>	60 (32,6)	90 (48,9)	34 (18,5)	0,946
<b>Αρνητικό</b>	5 (27,8)	10 (55,5)	3 (16,7)	
<b>Δοκιμασία</b>				
<b>Coombs, n (%)</b>	2 (22,2)	6 (66,7)	1 (11,1)	0,661
<b>Θετική</b>	61 (31,9)	94 (49,2)	36 (18,9)	
<b>Αρνητική</b>				

Βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το βάρος γέννησης, το βάρος εξόδου, τη μέγιστη απώλεια βάρους, την περίμετρο κεφαλής και το μήκος σώματος ( $p < 0,001$ ). Σχετικά με το βάρος γέννησης βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των SGA ή/και IUGR και των AGA και μεταξύ των SGA ή/και IUGR και των LGA. Επίσης διέφεραν στατιστικά σημαντικά όλες οι ομάδες μεταξύ τους ως προς τις υπόλοιπες μεταβλητές που αναφέρθηκαν παραπάνω με τα LGA να έχουν τις υψηλότερες τιμές ( $p < 0,001$ ). Τέλος, διέφεραν σημαντικά τα SGA ή/και IUGR με τα LGA ως προς τη μέγιστη απώλεια βάρους ανά ημέρα ( $>10\%$  του αρχικού βάρους) με τα LGA να έχουν τη μεγαλύτερη απώλεια βάρους ανά ημέρα.

Ως προς την κλινική εξέταση, βρέθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των SGA ή/και IUGR και των AGA ( $p < 0,05$ ) ως προς την προκεφαλή με τη δεύτερη ομάδα να έχει το μεγαλύτερο ποσοστό (Πίνακας 19). Κατά την κλινική εξέταση του δέρματος παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερο το ποσοστό των LGA έναντι του ποσοστού των SGA ή/και IUGR με επίπεδο αιμαγγείωμα ινίου ( $p < 0,05$ ) (Πίνακας 20). Φάνηκε ακόμα στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ παθολογικών καταστάσεων της στοματικής κοιλότητας και της διαταραχής βάρους γέννησης ( $p < 0,05$ ) με την ομάδα των LGA να έχει μεγαλύτερο ποσοστό βραχέος χαλινού και στην ομάδα των AGA ένα νεογνό είχε προβολή γλώσσας και ένα θολωτή υπερώα (Πίνακας 21).

Πίνακας 19: Κλινική εξέταση κρανίου

	<b>SGA ή/και IUGR (n=68)</b>	<b>AGA (n=107)</b>	<b>LGA (n=39)</b>	<b>p-value</b>
<b>Προκεφαλή, n (%)</b>				
Ναι	8 (16,3)	31 (63,3)	10 (20,4)	<b>0,028</b>
Όχι	60 (36,4)	76 (46)	29 (17,6)	
<b>Εφίπτευση, n (%)</b>				
Ναι	14 (34,2)	19 (46,3)	8 (19,5)	0,873
Όχι	54 (31,2)	88 (50,9)	31 (17,9)	
<b>Διάσταση ραφών, n (%)</b>				
Ναι	10 (41,7)	11 (45,8)	3 (12,5)	0,524
Όχι	58 (30,5)	96 (50,5)	36 (19)	
<b>Λευκωπός θύσανος, n (%)</b>				
Ναι	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0,500
Όχι	67 (31,5)	107 (50,2)	39 (18,3)	
<b>Πρωτταίο έπαρμα, n (%)</b>				
Ναι	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0,500
Όχι	67 (31,5)	107 (50,2)	39 (18,3)	
<b>Εκχυμωτικό προσωπείο, n (%)</b>				
Ναι	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0,182
Όχι	68 (31,9)	107 (50,2)	38 (17,9)	
<b>Κεφαλαιμάτωμα, n (%)</b>				
Ναι	1 (25)	2 (50)	1 (25)	0,999
Όχι	67 (31,9)	105 (50)	38 (18,1)	
<b>Ραιβόκρανο, n (%)</b>				
Ναι	0 (0)	1 (50)	1 (50)	0,432
Όχι	68 (32,1)	106 (50)	38 (17,9)	
<b>Κρανιόφθιση, n (%)</b>				
Ναι	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,999

Όχι	68 (31,9)	106 (49,8)	39 (18,3)	
<b>Γραμμοειδής εκχύμωση, n (%)</b>				
Ναι	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,999
Όχι	68 (31,9)	106 (49,8)	39 (18,3)	
<b>Μεγάλη και προβάλλουσα πρόσθια πηγή, n (%)</b>				
Ναι	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,999
Όχι	68 (31,9)	106 (49,8)	39 (18,3)	

Πίνακας 20: Κλινική εξέταση δέρματος

	<b>SGA ή/και IUGR (n=68)</b>	<b>AGA (n=107)</b>	<b>LGA (n=39)</b>	<b>p-value</b>
<b>Επίπεδο αιμαγγείωμα, n (%)</b>				
Ναι	10 (24,4)	22 (53,7)	9 (21,9)	0,498
Όχι	58 (33,5)	85 (49,1)	30 (17,4)	
<b>Επίπεδο αιμαγγείωμα ινίου, n (%)</b>				
Ναι	0 (0)	2 (40)	3 (60)	<b>0,047</b>
Όχι	68 (32,5)	105 (50,3)	36 (17,2)	
<b>Επίπεδο αιμαγγείωμα μεσόφρουου, n (%)</b>				
Ναι	1 (9,1)	8 (72,7)	2 (18,2)	0,227
Όχι	67 (33)	99 (48,8)	37 (18,2)	
<b>Επίπεδο αιμαγγείωμα ρινός, n (%)</b>				
Ναι	2 (40)	2 (40)	1 (20)	0,852
Όχι	66 (31,6)	105 (50,2)	38 (18,2)	
<b>Επίπεδο αιμαγγείωμα</b>				



<b>βλεφάρων, n (%)</b>				
Ναι	6 (28,6)	9 (42,8)	6 (28,6)	0,418
Όχι	62 (32,1)	98 (50,8)	33 (17,1)	
<b>Επίπεδο αιμαγγείωμα έσω επιφάνειας γόνατος, n (%)</b>				
Ναι	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0,500
Όχι	67 (31,5)	107 (50,2)	39 (18,3)	
<b>Αμυχές, n (%)</b>				
Ναι	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0,681
Όχι	68 (32,1)	105 (49,5)	39 (18,4)	
<b>Πολυερυθραιμικό, n (%)</b>				
Ναι	1 (33,3)	0 (0)	2 (66,7)	0,068
Όχι	67 (31,8)	107 (50,7)	37 (17,5)	
<b>Συγγενής σπίλος, n (%)</b>				
Ναι	0 (0)	3 (75)	1 (25)	0,400
Όχι	68 (32,4)	104 (49,5)	38 (18,1)	
<b>Ασφυκτικό προσωπέιο, n (%)</b>				
Ναι	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,999
Όχι	68 (31,9)	106 (49,8)	39 (18,3)	
<b>Cafe au lait κηλίδες, n (%)</b>				
Ναι	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,999
Όχι	68 (31,9)	106 (49,8)	39 (18,3)	
<b>Μογγολοειδείς κηλίδες, n (%)</b>				
Ναι	6 (50)	5 (41,7)	1 (8,3)	0,411
Όχι	62 (30,7)	102 (50,5)	38 (18,8)	
<b>Στικτό κηλιδώδες εξάνθημα, n (%)</b>				
Ναι	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0,182
Όχι	68 (31,9)	107 (50,2)	38 (17,9)	
<b>Πετέχειες, n (%)</b>				
Ναι	1 (50)	0 (0)	1 (50)	0,249

Όχι	67 (31,6)	107 (50,5)	38 (17,9)	
<b>Μικροκηλιδώδες εξάνθημα, n (%)</b>				
Ναι	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,999
Όχι	68 (31,9)	106 (49,8)	39 (18,3)	
<b>Απολέπιση, n (%)</b>				
Ναι	1 (25)	1 (25)	2 (50)	0,309
Όχι	67 (31,9)	106 (50,5)	37 (17,6)	
<b>Γραμμοειδείς εκδορές βλεφάρων, n (%)</b>				
Ναι	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,999
Όχι	68 (31,9)	106 (49,8)	39 (18,3)	
<b>Υπερτρίχωση ιεροκοκκυγικής μοίρας, n (%)</b>				
Ναι	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0,182
Όχι	68 (31,9)	107 (50,2)	38 (17,9)	
<b>Υπερτρίχωση μασχαλών- θηλών, n (%)</b>				
Ναι	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,999
Όχι	68 (31,9)	106 (49,8)	39 (18,3)	
<b>Εκχύμωση, n (%)</b>				
Ναι	3 (23,1)	9 (69,2)	1 (7,7)	0,409
Όχι	65 (32,3)	98 (48,8)	38 (18,9)	

Πίνακας 21: Κλινική εξέταση λοιπών συστημάτων

	<b>SGA ή/και IUGR (n=68)</b>	<b>AGA (n=107)</b>	<b>LGA (n=39)</b>	<b>p-value</b>
<b>Οφθαλμοί, n (%)</b>				
κφ	68 (31,9)	107 (50,2)	38 (17,9)	0,182

Υπόσφαγμα	0 (0)	0 (0)	1 (100)	
<b>Στοματική κοιλότητα, n (%)</b>				
κφ	67 (32,4)	104 (50,2)	36 (17,4)	<b>0,036</b>
βραχύς χαλινός	1 (25)	0 (0)	3 (75)	
προβολή γλώσσας	0 (0)	1 (100)	0 (0)	
θολωτή υπερώα	0 (0)	1 (100)	0 (0)	
<b>Καρδιά, n (%)</b>				
κφ	63 (33)	91 (47,6)	37 (19,4)	0,075
συστολικό φύσημα	3 (15)	15 (75)	2 (10)	
ταχυκαρδία	2 (100)	0 (0)	0 (0)	
έντονος 2 <sup>ος</sup> τόνος	0 (0)	1 (100)	0 (0)	
<b>Πνεύμονες, n (%)</b>				
κφ	63 (31,3)	101 (50,3)	37 (18,4)	0,521
γογγυσμός	2 (25)	4 (50)	2 (25)	
ταχύπνοια	2 (100)	0 (0)	0 (0)	
γογγυσμός-ταχύπνοια-εισολκή	0 (0)	2 (100)	0 (0)	
<b>Ισχία, n (%)</b>				
κφ	44 (31,9)	67 (48,5)	27 (19,6)	0,190
κλικ	1 (11,1)	6 (66,7)	2 (22,2)	
χαλαρά	20 (34,5)	31 (53,4)	7 (12,1)	
χαλαρά και κλικ	1 (100)	0 (0)	0 (0)	
σφικτά	0 (0)	2 (40)	3 (60)	
σφικτά και κλικ	1 (100)	0 (0)	0 (0)	
μειωμένη απαγωγή	0 (0)	1 (100)	0 (0)	
<b>Άκρα, n (%)</b>				
κφ	53 (33,1)	80 (50)	27 (16,9)	0,727
συνδακτυλία	0 (0)	0 (0)	1 (100)	
εφίπτευση	0 (0)	1 (50)	1 (50)	
εφίπτευση και κλινοδακτυλία	1 (100)	0 (0)	0 (0)	
μονήρης χειρομαντική γραμμή	3 (42,8)	2 (28,6)	2 (28,6)	
ραιβοποδία θέσης	6 (22,2)	15 (55,6)	6 (22,2)	

ραιβοποδία θέσης και κλινοδακτυλία	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	
βλαιοποδία θέσης	0 (0)	1 (50)	1 (50)	
μονήρης χειρομαντική γραμμή και ραιβοποδία θέσης	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0)	
κλινοδακτυλία	1 (25)	3 (75)	0 (0)	
μονήρης χειρομαντική, κλινοδακτυλία, ραιβοποδία θέσης	0 (0)	1 (100)	0 (0)	
ήπιο οίδημα	0 (0)	1 (100)	0 (0)	
ραιβοποδία θέσης και εφίππευση	0 (0)	1 (100)	0 (0)	
<b>Γεννητικά όργανα θήλεος προ, n (%)</b>				
κφ	36 (36)	48 (48)	16 (16)	0,999
ευμεγέθη χείλη	1 (50)	1 (50)	0 (0)	
<b>Γεννητικά όργανα άρρενος προ, n (%)</b>				
κφ	25 (29,1)	44 (51,1)	17 (19,8)	0,738
Υποσπαδίας	0 (0)	1 (100)	0 (0)	
μη κάθοδος όρχεων/κρυπορχία	0 (0)	1 (100)	0 (0)	
υδροκήλη	3 (16,7)	9 (50)	6 (33,3)	
μελάγχρωση/υπέρχρωση	0 (0)	1 (50)	1 (50)	
όσχεου	1 (100)	0 (0)	0 (0)	
ανασπώμενοι όρχεις	0 (0)	1 (100)	0 (0)	
κρυπορχία AP, ψηλά				
ψηλαφητός όρχις ΔΕ				

Στον Πίνακα 22 φαίνεται οι συσχετίσεις διάγνωσης συγγενών ανωμαλιών και ποιες ήταν αυτές που αναφέρθηκαν.

Πίνακας 22: Συγγενείς ανωμαλίες

	<b>SGA ή/και IUGR (n=68)</b>	<b>AGA (n=107)</b>	<b>LGA (n=39)</b>	<b>p-value</b>
<b>Διάγνωση συγγενούς ανωμαλίας, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	10 (33,3)	17 (56,7)	3 (10)	0,490
<b>Όχι</b>	58 (31,5)	90 (48,9)	36 (19,6)	
<b>Επί συγγενούς ανωμαλίας, n (%)</b>				
<b>Μονήρης χειρομαντική</b>	5 (55,6)	3 (33,3)	1 (11,1)	0,917
<b>Πρωτιαίο έπαρμα</b>	0 (0)	2 (100)	0 (0)	
<b>Συνδακτυλία</b>	0 (0)	0 (0)	1 (100)	
<b>Κλινοδακτυλία</b>	2 (33,3)	4 (66,7)	0 (0)	
<b>Ιεροκοκκυγικό βοθρίο άνευ θυσάνου τριχών</b>	1 (25)	3 (75)	0 (0)	
<b>ανώμαλη ελίκωση ωτιαίου πτερυγίου</b>	1 (50)	1 (50)	0 (0)	
<b>Μονήρης χειρομαντική άμφω, οιδηματώδες νεογνό, ιδιάζον προσωπείο, καθίζηση βάσης ρινός, λοξή βλεφαρική σχισμή</b>	0 (0)	0 (0)	1 (100)	
<b>Συγγενής χυλοθώρακας</b>	1 (100)	0 (0)	0 (0)	
<b>Ασυμμετρία ρωθώνων</b>	0 (0)	1 (100)	0 (0)	
<b>Στένωση ισθμού αορτής</b>	0 (0)	1 (100)	0 (0)	
<b>Εξόμφαλος</b>	0 (0)	1 (100)	0 (0)	
<b>Ασυμμετρία ρωθώνων και κλινοδακτυλία</b>	0 (0)	1 (100)	0 (0)	
<b>Μονή χειρομαντική, κλινοδακτυλία και ιδιάζουσα ελίκωση ωτικού πτερυγίου</b>	0 (0)	1 (100)	0 (0)	

Χαμηλή πρόσφυση αριστερού ωτός	0 (0)	1 (100)	0 (0)	
Υπεράριθμη θηλή	0 (0)	1 (100)	0 (0)	
Προβολή γλώσσας	0 (0)	1 (100)	0 (0)	
Καμία	58 (32,2)	86 (47,8)	36 (20)	

Η παραμονή των νεογνών στο τμήμα ή στη μητέρα τους δεν φάνηκε να συσχετίζεται με το βάρος γέννησης τους, ενώ βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με την παραμονή του νεογνού στη θερμοκοιτίδα ( $p=0,011$ ). Συγκεκριμένα τα SGA ή/και IUGR είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερο ποσοστό παραμονής στη θερμοκοιτίδα σε σχέση με τα AGA και τα LGA ( $p<0,05$ ) (Πίνακας 23).

Πίνακας 23: Παραμονή του νεογνού

	SGA ή/και IUGR (n=68)	AGA (n=107)	LGA (n=39)	p-value
<b>Παραμονή νεογνού κοντά στη μητέρα του, n (%)</b>				
Ναι	61 (30,8)	100 (50,5)	37 (18,7)	0,609
Όχι	7 (43,8)	7 (43,8)	2 (12,4)	
<b>Παραμονή νεογνού στο τμήμα για παρακολούθηση, n (%)</b>				
Ναι	24 (33,8)	34 (47,9)	13 (18,3)	0,890
Όχι	44 (30,8)	73 (51)	26 (18,2)	
<b>Παραμονή νεογνού σε θερμοκοιτίδα, n (%)</b>				
Ναι	17 (54,8)	11 (35,5)	3 (9,7)	<b>0,011</b>
Όχι	51 (27,9)	96 (52,4)	36 (19,7)	

Όσον αφορά τη διακομιδή των νεογνών, παρουσιάζονται όλες οι αιτιολογίες που βρέθηκαν καταγεγραμμένες και η μόνη στατιστικά σημαντική παράμετρος που εμφανίστηκε ήταν η διακομιδή λόγω χαμηλού βάρους γέννησης (Πίνακας 24).

Πίνακας 24: Διακομιδές νεογνών

	<b>SGA ή/και IUGR (n=68)</b>	<b>AGA (n=107)</b>	<b>LGA (n=39)</b>	<b>p-value</b>
<b>Εισαγωγή στη MENN, n (%)</b>				
Ναι	9 (47,4)	9 (47,4)	1 (5,2)	0,166
Όχι	59 (30,3)	98 (50,2)	38 (19,5)	
<b>Εισαγωγή στη MENN, n (%)</b>				
Ναι	9 (47,4)	9 (47,4)	1 (5,2)	0,166
Όχι	59 (30,3)	98 (50,2)	38 (19,5)	
<b>Διακομιδή, n (%)</b>				
Ναι	9 (45)	10 (50)	1 (5)	0,174
Όχι	59 (30,4)	97 (50)	38 (19,6)	
<b>Ημέρα μεταφοράς, n (%)</b>				
Πρώτο 24ωρο	6 (40)	8 (53,3)	1 (6,7)	0,448
Δεύτερο 24ωρο	3 (75)	1 (25)	0 (0)	
Τρίτο 24ωρο	0 (0)	1 (100)	0 (0)	
Όχι	59 (30,4)	97 (50)	38 (19,6)	
<b>Λόγος διακομιδής- ουροποιητικό, n (%)</b>				
Ναι	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0,681
Όχι	68 (32,1)	105 (49,5)	39 (18,4)	
<b>Λόγος διακομιδής-χαμηλό βάρος, n (%)</b>				
Ναι	4 (100)	0 (0)	0 (0)	<b>0,018</b>
Όχι	64 (30,5)	107 (50,9)	39 (18,6)	
<b>Λόγος διακομιδής-</b>				

<b>αναπνευστική δυσχέρεια, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	2 (28,6)	4 (57,1)	1 (14,3)	0,999
<b>Όχι</b>	66 (31,9)	103 (49,8)	38 (18,3)	
<b>Λόγος διακομιδής- προωρότητα, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	6 (54,5)	4 (36,4)	1 (9,1)	0,374
<b>Όχι</b>	62 (30,6)	103 (50,7)	38 (18,7)	
<b>Λόγος διακομιδής-καρδιά, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,999
<b>Όχι</b>	68 (31,9)	106 (49,8)	39 (18,3)	
<b>Λόγος διακομιδής-πεπτικό, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0,132
<b>Όχι</b>	66 (31,1)	107 (50,5)	39 (18,4)	
<b>Λόγος διακομιδής-εμμένουσα υπογλυκαιμία και συστολικό φύσημα, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0,500
<b>Όχι</b>	67 (31,5)	107 (50,2)	39 (18,3)	
<b>Λόγος διακομιδής-εξόμφαλος με εντερικές έλικες, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,999
<b>Όχι</b>	68 (31,9)	106 (49,8)	39 (18,3)	

Η ανάγκη ανάνηψης και φωτοθεραπείας δεν διαφέρει ανάμεσα στις συγκρινόμενες ομάδες (Πίνακας 25).

Πίνακας 25: Ανάνηψη και φωτοθεραπεία

	<b>SGA ή/και</b>	<b>AGA</b>	<b>LGA</b>	
--	------------------	------------	------------	--



	IUGR (n=68)	(n=107)	(n=39)	p-value
<b>Ανάνηψη, n (%)</b>				
Ναι	2 (40)	2 (40)	1 (20)	0,852
Όχι	65 (31,4)	104 (50,2)	38 (18,4)	
<b>Φωτοθεραπεία, n (%)</b>				
Ναι	9 (16,5)	20 (58,8)	5 (14,7)	0,325
Όχι	49 (31)	76 (48,1)	33 (20,9)	
Άγνωστο λόγω διακομιδής	9 (42,8)	11 (52,4)	1 (4,8)	

Όσον αφορά τη διακύμανση της χολερυθρίνης τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 26 .

Πίνακας 26: Διακύμανση χολερυθρίνης

	SGA ή/και IUGR (n=68)	AGA (n=107)	LGA (n=39)	p-value
<b>Μέγιστη τιμή χολερυθρίνης (mg/dl)</b>	11 (8,6, 12,7)	9,7 (7,4, 11,4)	9,7 (7,4, 11,4)	0,149
<b>Ημέρα μέγιστης τιμής χολερυθρίνης</b>	4 (3, 4)	3 (3, 4)	3 (3, 4)	<b>0,005</b>
<b>Χολερυθρίνη (mg/dl) (2<sup>η</sup> μέτρηση)</b>	7,8 (6,7, 9)	7,8 (6,1, 9 )	7,8 (6,1, 9)	0,254
<b>Χολερυθρίνη (mg/dl) (3<sup>η</sup> μέτρηση)</b>	9,2 (7,7, 11,7)	9,3 (7,3, 10,3)	9,3 (7,3, 10,3)	0,602
<b>Χολερυθρίνη εξόδου(mg/dl)</b>	9 (7,5, 11,2)	8,2 (5,1, 9,8)	8,2 (5,1, 9,8)	<b>0,031</b>

Βρέθηκε να διαφέρει στατιστικά σημαντικά η ομάδα των SGA ή/και IUGR έχοντας την υψηλότερη τιμή χολερυθρίνης την 4<sup>η</sup> ημέρα παραμονής στο τμήμα (p=0,005)

και έχοντας επίσης σημαντικά υψηλότερη συγκέντρωση χολερυθρίνης κατά την έξοδο ( $p=0,031$ ).

Στον Πίνακα 27 συνοψίζονται τα αποτελέσματα όσον αφορά τη νοσηρότητα και την ανάγκη παρέμβασης που παρατηρήθηκε στις υπό μελέτη ομάδες. Βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με την ανάγκη τοποθέτησης περιφερικής φλεβικής γραμμής και κεντρικών αγγείων ( $p=0,002$ ), τη διενέργεια καλλιέργειας στοιχείων πυοδέρματος ( $p=0,033$ ), την παρακολούθηση σακχάρου ( $p<0,001$ ) και της διαταραχής βάρους γέννησης. Συγκεκριμένα τα SGA ή/και IUGR είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ανάγκης τοποθέτησης περιφερικής φλεβικής γραμμής και ομφαλικών αγγείων σε σχέση με τα AGA και τα LGA ( $p<0,05$ ). Σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό των LGA χρειάστηκε να διεξαχθεί καλλιέργεια στοιχείων πυοδέρματος σε σχέση με τις άλλες δύο ομάδες νεογνών ( $p<0,05$ ) και τα SGA ή/και IUGR σε σχέση με τα AGA, καθώς και τα AGA με τα LGA είχαν σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ανάγκη παρακολούθησης του σακχάρου ( $p<0,05$ ). Τέλος δεν παρατηρήθηκε σε κανένα νεογνό κατά την παραμονή του στο τμήμα λοίμωξη στο δέρμα ή στο αναπνευστικό σύστημα.

Πίνακας 27: Νοσηρότητα και ανάγκη παρέμβασης

	<b>SGA ή/και IUGR (n=68)</b>	<b>AGA (n=107)</b>	<b>LGA (n=39)</b>	<b>p-value</b>
<b>Λοίμωξη ομφαλού, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0,500
<b>Όχι</b>	67 (31,5)	107 (50,2)	39 (18,3)	
<b>Ανάγκη αναπνευστικής υποστήριξης και μέθοδος, n (%)</b>				
<b>Διασωλήνωση</b>	0 (0)	5 (83,3)	1 (16,7)	0,369

Διάχυτο οξυγόνο	1 (100)	0 (0)	0 (0)	
Hood	0 (0)	2 (100)	0 (0)	
Άγνωστο-διακομιδή	0 (0)	1 (100)	0 (0)	
Όχι	67 (32,5)	99 (48,8)	38 (18,7)	
<b>Ανάγκη τοποθέτησης περιφερικής φλεβικής γραμμής ή κεντρικών αγγείων, n (%)</b>				
Περιφερική φλεβική γραμμή	23 (54,8)	13 (30,9)	6 (14,3)	<b>0,002</b>
Ομφαλικά αγγεία	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0)	
Όχι	42 (25)	93 (55,4)	33 (19,6)	
<b>Ανάγκη παρακέντησης φλέβας, n (%)</b>				
Ναι	40 (35,1)	55 (48,2)	19 (16,7)	0,453
Όχι	27 (27,3)	52 (52,5)	20 (20,2)	
<b>Διενέργεια αιμοκαλλιέργειας, n (%)</b>				
Ναι-θετική <i>st. hominis</i>	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,364
Ναι-αρνητική	7 (36,8)	9 (47,4)	3 (15,8)	
Όχι	60 (31,4)	97 (50,8)	34 (17,8)	
2 αρνητικές και 1 θετική <i>st. epidermidis</i>	0 (0)	0 (0)	1 (100)	
Ναι-θετική <i>st. aureus</i>	0 (0)	0 (0)	1 (100)	
<b>Διενέργεια καλλιέργειας ENY, n (%)</b>				
Ναι-αρνητική	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0,183
Όχι	67 (31,6)	107 (50,5)	38 (17,9)	
<b>Διενέργεια καλλιέργειας στοιχείων πυοδέρματος, n (%)</b>				
Ναι-θετική <i>st. aureus</i>	0 (0)	0 (0)	1 (100)	<b>0,033</b>
Ναι-αρνητική	0 (0)	0 (0)	1 (100)	
Όχι	67 (31,8)	107 (50,7)	37 (17,5)	

Διενέργεια καλλιέργειας ούρων, n (%)				
Ναι-αρνητική	0 (0)	1 (50)	1 (50)	0,431
Όχι	67 (31,8)	106 (50,2)	38 (18)	
Διενέργεια καλλιέργειας οφθαλμικού επιχρίσματος, n (%)				
Ναι-θετική ps. aeruginosa	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,749
Ναι-αρνητική	1 (100)	0 (0)	0 (0)	
Όχι	66 (31,3)	106 (50,2)	39 (18,5)	
Λοιπές εξετάσεις, n (%)				
u/s NOK	2 (28,6)	4 (57,1)	1 (14,3)	<b>0,015</b>
u/s εγκεφάλου	0 (0)	1 (33,3)	2 (66,7)	
A/a θώρακος	0 (0)	6 (100)	0 (0)	
u/s εγκεφάλου και άνω κοιλίας	1 (100)	0 (0)	0 (0)	
PCR για CMV	1 (100)	0 (0)	0 (0)	
ρινογαστρικός σωλήνας και α/α θώρακος	0 (0)	0 (0)	2 (100)	
τοξικολογική ούρων	0 (0)	0 (0)	1 (100)	
α/α κοιλίας, χαμηλός	1 (100)	0 (0)	0 (0)	
υποκλυσμός	1 (100)	0 (0)	0 (0)	
α/α κοιλίας	0 (0)	1 (100)	0 (0)	
εξετάσεις πήξης αίματος	0 (0)	1 (100)	0 (0)	
πλύση στομάχου	0 (0)	1 (100)	0 (0)	
PCR για τοξόπλασμα και u/s εγκεφάλου	0 (0)	1 (100)	0 (0)	
α/α θώρακος, ΗΚΓ				
Παρακολούθηση σακχάρου, n (%)				
Ναι	57 (43,5)	39 (29,8)	35 (26,7)	<b>&lt;0,001</b>
Όχι	1 (1,6)	60 (95,2)	2 (3,2)	

<b>Υπογλυκαιμικό επεισόδιο, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	5 (45,4)	4 (36,4)	2 (18,2)	0,548
<b>Όχι</b>	63 (31)	103 (50,8)	37 (18,2)	
<b>Παρατηρήσεις, n (%)</b>				
<b>αναγωγές-αποκορεσμός</b>	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0,213
<b>αναγωγές</b>	1 (14,3)	5 (71,4)	1 (14,3)	
<b>κάταγμα κλείδας</b>	0 (0)	0 (0)	1 (100)	
<b>μυκηθμός</b>	0 (0)	1 (25)	3 (75)	
<b>τρόμος</b>	1 (50)	1 (50)	0 (0)	
<b>αναγωγές-μετεωρισμός- μειωμένοι εντερικοί ήχοι</b>	1 (100)	0 (0)	0 (0)	
<b>μετεωρισμός</b>	1 (100)	0 (0)	0 (0)	
<b>αναπνευστική δυσχέρεια</b>	0 (0)	1 (100)	0 (0)	
<b>λαρυγγομαλακία</b>	0 (0)	2 (100)	0 (0)	
<b>σφαιροκυττάρωση</b>	0 (0)	1 (100)	0 (0)	
<b>βραδυσφυγμία-αποκορεσμός- αρρυθμίες</b>	0 (0)	1 (100)	0 (0)	
<b>αποκορεσμός</b>	0 (0)	1 (100)	0 (0)	

Οι συσχετίσεις για τη φαρμακευτική αγωγή κατά την παραμονή στο μαιευτήριο και ποια ήταν αυτή, φαίνονται στον Πίνακα 28 χωρίς να έχει βρεθεί κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη διαταραχή βάρους γέννησης ( $p>0,05$ ).

Πίνακας 28: Φαρμακευτική αγωγή κατά την παραμονή στο μαιευτήριο

	<b>SGA ή/και IUGR (n=68)</b>	<b>AGA (n=107)</b>	<b>LGA (n=39)</b>	<b>p-value</b>
<b>Φαρμακευτική αγωγή, n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	10 (37)	14 (51,9)	3 (11,1)	0,627
<b>Όχι</b>	58 (31)	93 (49,7)	36 (19,3)	
<b>Δεξτρόζη (dextrose), n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	20 (47,6)	16 (38,1)	6 (14,3)	0,062
<b>Όχι</b>	48 (27,9)	91 (52,9)	33 (19,2)	
<b>Αμπικιλλίνη (ampicillin), n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	8 (34,8)	11 (47,8)	4 (17,4)	0,956
<b>Όχι</b>	60 (31,4)	96 (50,3)	35 (18,3)	
<b>Τετρακυκλίνη (tetracycline), n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	8 (36,4)	10 (45,4)	4 (18,2)	0,872
<b>Όχι</b>	60 (31,3)	97 (50,5)	35 (18,2)	
<b>Τομπραμυκίνη (tobrex), n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	2 (66,7)	0 (0)	1 (33,3)	0,172
<b>Όχι</b>	66 (31,3)	107 (50,7)	38 (18)	
<b>Τρικλοσάνη (ampitasol), n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0,182
<b>Όχι</b>	68 (31,9)	107 (50,2)	38 (17,9)	
<b>Μουπιροσίνη (bactroban), n (%)</b>				
<b>Ναι</b>	0 (0)	1 (50)	1 (50)	0,432
<b>Όχι</b>	68 (32,1)	106 (50)	38 (17,9)	
<b>Μικοναζόλη και κορτιζόλη (daktodor), n (%)</b>				

Ναι	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0,500
Όχι	67 (31,5)	107 (50,2)	39 (18,3)	
<b>Καφεΐνη (caffeine), n (%)</b>				
Ναι	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,999
Όχι	68 (31,9)	106 (49,8)	39 (18,3)	
<b>Κεφακλόρη (ceclor), n (%)</b>				
Ναι	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0,681
Όχι	68 (32,1)	105 (49,5)	39 (18,4)	
<b>Νάτριο και κάλιο, n (%)</b>				
Ναι	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,999
Όχι	68 (31,9)	106 (49,8)	39 (18,3)	
<b>Εμβόλιο ηπατίτιδας Β (engerix), n (%)</b>				
Ναι	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,999
Όχι	68 (31,9)	106 (49,8)	39 (18,3)	
<b>Εμβόλιο ηπατίτιδας Β (engerix) και γ-σφαιρίνη, n (%)</b>				
Ναι	1 (50)	0 (0)	1 (50)	0,249
Όχι	67 (31,6)	107 (50,5)	38 (17,9)	

Τέλος ελέγχθηκαν οι οδηγίες σίτισης κατά την έξοδο και ο συνολικός χρόνος παραμονής στο μαιευτήριο (Πίνακας 29).

Πίνακας 29: Οδηγίες σίτισης κατά την έξοδο και συνολικός χρόνος παραμονής στο μαιευτήριο

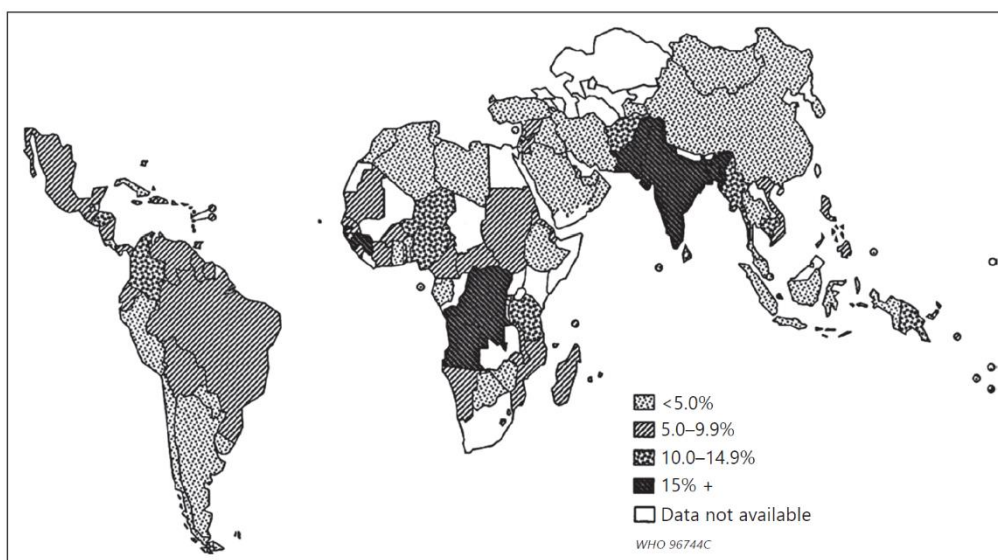
	<b>SGA ή/και IUGR (n=68)</b>	<b>AGA (n=107)</b>	<b>LGA (n=39)</b>	<b>p-value</b>
<b>Οδηγίες διατροφής, n (%)</b>				
Αποκλειστικός μητρικός θηλασμός	36 (26,1)	76 (55,1)	26 (18,8)	0,053
Μικτή	9 (29)	12 (38,7)	10 (32,3)	
Τεχνητή διατροφή	6 (60)	4 (40)	0 (0)	
<b>Ημέρα εξόδου</b>	5 (4, 6)	5 (4, 5)	5 (4, 5)	0,631

Κατά τη διάρκεια της μελέτης συλλέχθηκαν πληροφορίες σχετικά με το ιστορικό των προηγούμενων τοκετών της μητέρας καθώς και οι τιμές των εργαστηριακών εξετάσεων των νεογνών όταν εκείνες ήταν διαθέσιμες. Λόγω του ότι τα δεδομένα αυτά κάλυπταν <25% του συνόλου των καταγεγραμμένων νεογνών, εξαιρέθηκαν από την στατιστική ανάλυση, καθώς λόγω πλήθους, αυτή δεν θα ήταν αξιόπιστη.



## 7 Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη ανέδειξε ότι ο επιπολασμός των SGA ή/και IUGR νεογνών εκτιμήθηκε στο 8,2% ενώ των LGA στο 4,7%. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι ο επιπολασμός των SGA ή/και IUGR νεογνών στις Ευρωπαϊκές χώρες κυμαίνεται από 4,6% στην Φινλανδία έως 15,3% στην Πορτογαλία με την γειτονική μας Ιταλία να φτάνει το 9,1% (16). Σύμφωνα με τη UNICEF το 2009, ο επιπολασμός των νεογνών με χαμηλό βάρος γέννησης εκτιμήθηκε ότι κυμαινόταν από 6% σε περιοχές της Ανατολικής Ασίας και του Ειρηνικού, 7% σε βιομηχανοποιημένες χώρες και έφτανε το 27% στη Νότια Ασία, με τις υψηλότερες τιμές να καταγράφονται σε χώρες μέτριου και χαμηλού οικονομικού προφίλ (Εικόνα 8) (41).



Εικόνα 8: Επιπολασμός SGA και LBW νεογνών σε χώρες μεσαίου και χαμηλού οικονομικού προφίλ Πηγή: The Epidemiology of Low Birthweight. In: Nestle Nutrition Institute workshop series (41)

Παρατηρούμε λοιπόν ότι ο επιπολασμός που μετρήθηκε στη χώρα μας είναι σε συνάφεια με τις υπόλοιπες Ευρωπαϊκές χώρες, αναδεικνύοντας πιθανώς την ορθή προγεννητική πληροφόρηση προς αποφυγή των παραγόντων κινδύνου για μια δυσμενή ως προς το χαμηλό βάρος γέννησης έκβαση. Ακόμα καταδεικνύει πως παρά την οικονομική κρίση, η χώρα μας ακόμα δεν έχει επηρεαστεί σε βαθμό που οι μέλλουσες μητέρες να έρχονται αντιμέτωπες με καταστάσεις όπως ο υποσιτισμός

ή η φτώχεια σε βαθμό τέτοιο, που να εντάξει τον πληθυσμό μας σε κατηγορίες τιμών επιπολασμού ομοίων με αυτές των χαμηλών κοινωνικό – οικονομικών χωρών.

Όσον αφορά τον επιπολασμό των LGA νεογνών, μελέτες σε Γαλλία, Ισπανία και Καναδά παρουσιάζουν τιμές 15,3%, 16,7% και 25,8% αντίστοιχα (47), ενώ στην Αγγλία η τιμή αυτή εκτιμάται στο 8% (53). Σε χώρες όπως η Ινδία μετρήθηκε ο επιπολασμός στο 14,5%, στην Αλγερία στο 0,5% ενώ στη Βραζιλία το εύρος κυμάνθηκε από 4,1 – 30,1% αναλόγως των χρησιμοποιούμενων κριτηρίων. Σε μία ανασκόπηση άρθρων προκειμένου να υπολογιστεί ο επιπολασμός των μακροσωμικών γεννήσεων οι αποκλίσεις ήταν εξίσου μεγάλες και κυμαινόταν από 1 έως 28% (192). Η μεγάλη διακύμανση του εύρους αυτών των γεννήσεων υπογραμμίζει την ανάγκη κάθε χώρα να διερευνήσει τους κύριους παράγοντες που καταλήγουν σε αυτό το αποτέλεσμα (47). Στη μελέτη μας ο επιπολασμός αυτός μετρήθηκε στο 4,7% και είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι αυτό το ποσοστό αποδίδεται εξ' ολοκλήρου σε γυναίκες που δεν έπασχαν από ΣΔ πριν την κύηση. Πρόσφατη μελέτη που προσπάθησε να αναδείξει τους προδιαθεσικούς παράγοντες γέννησης LGA ή/και μακροσωμικού νεογνού ανάμεσα σε 4246 γυναίκες μη πάσχουσες από ΣΔ, υπολόγισε τον αντίστοιχο επιπολασμό στο 8,6% (52). Φαίνεται λοιπόν ότι ο επιπολασμός των LGA γεννήσεων είναι μειωμένος σε σχέση με τις υπόλοιπες έρευνες. Το γεγονός αυτό μπορεί να αποδοθεί στον βέλτιστο γυναικολογικό έλεγχο και την ορθή παρακολούθηση των γυναικών κατά την κύηση ως προς τον ΣΔ.

Όσον αφορά τα δημογραφικά στοιχεία των μητέρων που συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν, στην παρούσα μελέτη αναδείχτηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις σχετικά με τη διαταραχή βάρους γέννησης και το βάρος της μητέρας στον τοκετό αλλά και με τη διακύμανση του βάρους της κατά τη διάρκεια της κύησης. Συγκεκριμένα το βάρος της μητέρας στον τοκετό ήταν μεγαλύτερο σε εκείνες που γέννησαν LGA νεογνά. Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγει και η διακύμανση του βάρους με τις μητέρες των LGA νεογνών να παίρνουν περισσότερα κιλά κατά τη διάρκεια της κύησης.

Το βάρος της μητέρας αποτελεί πρωταρχικό παράγοντα κινδύνου για γέννηση νεογνού με διαταραχή βάρους και απαντάται πολύ συχνά σαν διερευνώμενος

παράγοντας στη βιβλιογραφία. Για τα μεν LGA νεογνά οι μητέρες μεγαλύτερου κινδύνου παρουσιάζονται ως υπέρβαρες ή παχύσαρκες (47), ενώ για τα SGA ή/και IUGR μεγαλύτερο κίνδυνο διατρέχουν οι μητέρες που ζυγίζουν λιγότερο από 45 Kg ή έχουν BMI μικρότερο από 20 (238). Στη μελέτη μας οι μητέρες των SGA ή/και IUGR νεογνών και των AGA νεογνών ζύγιζαν προ κύησης κατά διάμεση τιμή 60 Kg, ενώ των LGA 66 Kg χωρίς να υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα τους. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μας, οι γυναίκες που γέννησαν SGA ή/και IUGR νεογνά έλαβαν κατά την εγκυμοσύνη τους 12 Kg διάμεση τιμή, αυτές που γέννησαν AGA νεογνά έλαβαν 13 Kg, ενώ αυτές που γέννησαν LGA νεογνά έλαβαν 15 Kg. Σε κάθε περίπτωση αξίζει να αναφερθεί πως η τελική πρόσληψη κιλών είναι μέσα στα αποδεκτά όρια που ορίζονται ως προτεινόμενα από την Εθνική Ακαδημία Ιατρικής για τις γυναίκες φυσιολογικού βάρους προ κύησης (11,5-16 Kg) (176). Αναφέρεται δε ότι στις ανεπτυγμένες χώρες η διακύμανση του βάρους των μητέρων είναι 10-15 Kg σε αντίθεση με τον αριθμό των 5 κιλών που απαντάται στις αναπτυσσόμενες (238). Τέτοιες μεγάλες αντιθέσεις δεν βρήκαμε στη μελέτη μας και το βάρος των μητέρων προ κύησης και το BMI τους προ κύησης δεν διέφεραν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό στις δύο κατηγορίες.

Η Εθνικότητα βρέθηκε επίσης να σχετίζεται σε σημαντικό βαθμό. Οι καταγραφόμενες εθνικότητες ήταν Ελληνική, Αλβανική, Ρουμάνικη, Φιλιππινέζικη και λοιπές, με την Ελληνική και την Αλβανική να καταγράφουν το μεγαλύτερο πλήθος σε όλες τις κατηγορίες. Το μεγαλύτερο ποσοστό στην κατηγορία SGA ή/και IUGR νεογνών κατείχαν οι μητέρες Φιλιππινέζικης καταγωγής (44,4%), με της Ελληνικής να ακολουθούν στο 36,5%. Στην ομάδα των AGA το μεγαλύτερο ποσοστό των μητέρων ήταν στις λοιπές Εθνικότητες (56,2%), με τις Ελληνικής καταγωγής μητέρες να ακολουθούν (50,7%) ενώ και η Ρουμάνικη ήταν πολύ κοντά (50%). Όσον αφορά δε την ομάδα των LGA οι λοιπές χώρες κατέλαβαν το ποσοστό του 37,5%, με τις μητέρες Αλβανικής καταγωγής να ακολουθούν στο 32,2%, ενώ οι μητέρες Ελληνικής και Φιλιππινέζικης κατέδειξαν τα μικρότερα ποσοστά (12,8% και 11,2 αντίστοιχα). Η Εθνικότητα συνεχίζει να είναι αντικείμενο μελέτης στο κατά πόσο είναι απαραίτητες στοχευμένες καμπύλες ανά Εθνικότητα για την εκτίμηση του βάρους γέννησης του νεογνού, καθώς έχει φανεί ότι ακόμα και η αυτοαναφορά της

Εθνικότητας καταλήγει να είναι συγχυτικός παράγοντας (239)(240). Αλλά και πέρα από αυτόν τον σκόπελο, η χρήση προσαρμοσμένων καμπύλων αύξησης έχει βελτιωμένη ικανότητα ανίχνευσης των IUGR και διαχωρισμού τους από τα SGA (241). Ένα ακόμα στοιχείο που τροποποιεί σημαντικά τη διακύμανση και αυξάνει το βαθμό δυσκολίας είναι ότι η Εθνικότητα είναι ένας παράγοντας που μπορεί να συσχετιστεί με χαμηλή κοινωνικό-οικονομική κατάσταση, που από μόνος του είναι παράγοντας IUGR γέννησης. Επομένως η προσαρμογή σε όλους τους παράγοντες που επιφέρει η Εθνικότητα, μπορεί να μην αντανakλά το πραγματικό δυναμικό ανάπτυξης ενός νεογνού (242). Άλλωστε ακόμα και σε γυναίκες ίδιας Εθνικότητας η πιθανότητα γέννησης νεογνού με διαταραχή βάρους γέννησης διαφοροποιείται ανάλογα με την κατάσταση της υγείας της και το BMI της (184).

Όσον αφορά το ιστορικό της κύησης από τους καταγεγραμμένους παράγοντες η δίδυμη κύηση σχετίζεται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με την γέννηση νεογνού με χαμηλό βάρος. Η πολύδυμη κύηση έχει διαχρονικά προταθεί ως παράγοντας κινδύνου γέννησης IUGR νεογνού (31), κάτι που επιβεβαιώνεται και από τη παρούσα μελέτη. Σε ποσοστό 76,5% τα SGA ή/και IUGR νεογνά που καταγράφηκαν προερχόταν από δίδυμη κύηση και μάλιστα στην πλειοψηφία τους 71,4% ήταν διχοριακά – διαμνιακά. Το γεγονός αυτό αναδεικνύεται και στη διεθνή βιβλιογραφία (30)(243) και αποδίδεται στη μειωμένη επιφάνεια του ενδομήτριου και τις μειωμένες αγγειακές αναστομώσεις που μοιραία παρουσιάζει η δίδυμη κύηση (34). Μία ακόμα παράμετρος που αναδείχθηκε από τη μελέτη μας είναι ότι σε περίπτωση δίδυμης κύησης όπου το ένα νεογνό ήταν SGA ή/και IUGR, το δεύτερο ήταν είτε AGA είτε SGA ή/και IUGR σε ακριβώς στο ίδιο ποσοστό. Δηλαδή η ύπαρξη ενός «μικρού» νεογνού εκ των διδύμων δεν προδιαθέτει να είναι και το δεύτερο «μικρό».

Ερευνώντας την καταγεγραμμένη νοσηρότητα των μητέρων προ κύησης, αυτή αφορούσε τις ακόλουθες νόσους: Αναιμία (1 γυναίκα), Θρομβοφυλία (6 γυναίκες), Σπειραματονεφρίτιδα (2 γυναίκες), Καταθλιπτική διαταραχή(2 γυναίκες) , Βρογχικό άσθμα (2 γυναίκες), Επιληπτικές κρίσεις (2 γυναίκες), Νόσος Crohn/Ολική κολεκτομή παχέος εντέρου (1 γυναίκα), Ψωριασική αρθρίτιδα(1 γυναίκα) , Αυτοάνοσο νόσημα ΓΕΣ(1 γυναίκα) , Γλαύκωμα (1 γυναίκα), Κληρονομική

σφαιροκυττάρωση (1 γυναίκα), Σκλήρυνση κατά πλάκας (1 γυναίκα), Θυρεοειδοπάθεια (Υποθυρεοειδισμός – 32 γυναίκες, Θυρεοειδίτιδα Hashimoto – 7 γυναίκες, Ca θυρεοειδούς-εκτομή - 3 γυναίκες, Όζοι θυρεοειδούς – 2 γυναίκες).

Όσον αφορά τη νοσηρότητα κατά τη διάρκεια της κύησης οι νόσοι που καταγράφηκαν είναι οι: Θυρεοειδοπάθεια (18 γυναίκες), ΣΔ (30 γυναίκες), ΑΠ (13 γυναίκες) , Προεκλαμψία (2 γυναίκες), Υπερέμεση (1 γυναίκα), Θρόμβωση (1 γυναίκα), Αναιμία (3 γυναίκες), Θρομβοπενία (1 γυναίκα), Οιδήματα (6 γυναίκες), Οιδήματα κάτω άκρων και λευκωματουρία (3 γυναίκες), Λευκωματουρία (3 γυναίκες), Αφυδάτωση/Διάρροια(1 γυναίκα) , Υπερινσουλινισμός (1 γυναίκα).

Ούτε η νοσηρότητα προ κύησης, ούτε η νοσηρότητα κατά τη διάρκεια της κύησης δεν φάνηκε να σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με τη διαταραχή βάρους γέννησης παρόλο που ανάμεσα στις καταγεγραμμένες νόσους υπάρχουν μερικές που στη διεθνή βιβλιογραφία εμφανίζονται ως παράγοντες κινδύνου. Αυτές είναι για τα μεν SGA ή/και IUGR νεογνά η προεκλαμψία, το βρογχικό άσθμα, αιματολογικές νόσοι, ο ΣΔ, η ΑΥ, η σπειραματονεφρίτιδα (34)(238), η θρόμβωση (31), η καταθλιπτική διαταραχή (69). Για τα LGA νεογνά οι σχετιζόμενες νόσοι από αυτές που καταγράφηκαν περιμέναμε να είναι οι: ο ΣΔ και η υπερινσουλιναιμία (160). Παρόλα αυτά ο μικρός πληθυσμός νεογνών με διαταραχή βάρους γέννησης που καταγράφηκε και η ορθή αντιμετώπιση εκ μέρους των ειδικών της μητρικής νοσηρότητας φαίνεται πως εξαλείφουν αυτούς τους παράγοντες κινδύνου.

Συγκεκριμένες κατηγορίες φαρμάκων έχουν ενοχοποιηθεί για τη γέννηση IUGR νεογνών και αυτές είναι η βαρφαρίνη, τα στεροειδή, τα αντισπασμωδικά, τα αντινεοπλασματικά, οι αντιμεταβολίτες και οι ανταγωνιστές του φυλλικού οξέος (238). Στη μελέτη μας, η φαρμακευτική αγωγή που ακολουθήσαν οι μητέρες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έδειξε πως οι πλειοψηφία λάμβανε φυλλικό οξύ (135 γυναίκες), σίδηρο (184 γυναίκες), ασβέστιο (172 γυναίκες) ενώ λιγότερες λάμβαναν μαγνήσιο (61 γυναίκες) και προγεστερόνη (31 γυναίκες). Παρατηρήθηκε μάλιστα πως το ποσοστό των μητέρων των AGA νεογνών που έλαβαν ασβέστιο κατά την κύηση ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο σε σχέση με εκείνο των μητέρων των SGA ή/και IUGR και των LGA νεογνών. Για τη ρύθμιση του ΣΔ έλαβαν ινσουλίνη μόνο 6 γυναίκες, διαιτητική αγωγή παρακολούθησαν 14, ενώ μία έλαβε μετφορμίνη.

Λεβοθυροξίνη για την αντιμετώπιση της θυρεοειδοπάθειας έλαβαν συνολικά 52 γυναίκες. Αξίζει να παρατηρήσουμε πως ανάμεσα στη φαρμακευτική αγωγή που καταγράφηκε υπάρχουν δραστικές ουσίες που ταξινομούνται ως κατηγορία κινδύνου C για το έμβρυο σύμφωνα με τη διαδικτυακή πύλη αναζήτησης Safe fetus (244). Αυτά είναι η Φλουοξετίνη, η Σερτραλίνη, η Μιρταζαπίνη, η Οξυκαρβαζεπίνη. Παρόλα αυτά δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις αναμεσα στη λήψη τους και στη διαταραχή βάρους γέννησης αν και κάποια από αυτά όπως η Οξυκαρβαζεπίνη περιγράφεται πως ευθύνεται για μείωση του βάρους του νεογνού (244). Η Τινζαπαρίνη, η Βεμηπαρίνη, η Ενοξαπαρίνη και το Ακετυλοσαλικυλικό οξύ χρησιμοποιήθηκαν ως αντιθρομβωτικοί παράγοντες με το ποσοστό των μητέρων των SGA ή/και IUGR που έλαβαν τινζαπαρίνη (innoher) κατά την κύηση να είναι στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο σε σχέση με εκείνο των μητέρων των AGA και των LGA, πιθανότατα γιατί δινόταν στις έγκυες υψηλού κινδύνου για τη γέννηση SGA ή/και IUGR νεογνών. Κάπνισμα, αλκοόλ και απαγορευμένες ουσίες αναφέρθηκαν σε ελάχιστες περιπτώσεις. 19 γυναίκες κάπνιζαν κατά τη διάρκεια της κύησης, 10 εξ αυτών λιγότερα από 5 τσιγάρα τη μέρα, μόνο 2 ανέφεραν τη λήψη ναρκωτικών ουσιών και καμία τη λήψη αλκοόλ. Αυτές οι χαμηλές τιμές καταχρήσεων πιθανώς οφείλονται στην ευαισθητοποίηση των γυναικών και την σωστή πληροφόρηση τους για τις αρνητικές συνέπειες αυτών ή και στην όχι χαμηλή κοινωνικό – οικονομική κατάσταση των γυναικών της χώρας μας καθώς αυτές οι καταχρήσεις έχουν συνδεθεί με χαμηλά κοινωνικό – οικονομικά στρώματα (160).

Οι λοιμώξεις επίσης δεν έδειξαν να αποτελούν προδιαθεσικό παράγοντα κινδύνου με εξαίρεση τη λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) και *Gardnerella vaginalis*. Το στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο το ποσοστό των μητέρων των AGA που είχαν προσβληθεί από *Gardnerella vaginalis* σε σχέση με εκείνο των μητέρων των SGA και των LGA, καθώς και το στατιστικά σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό λοίμωξης από CMV των SGA ή/και IUGR και LGA θα μπορούσε πιθανόν να αποδοθεί στη συχνότερη λοίμωξη των γυναικών από αυτούς τους ιούς, αν και δεν υπάρχουν διαθέσιμα επιδημιολογικά δεδομένα στη χώρα μας για να στηρίξουν αυτή την εκτίμηση και θα μπορούσε να ήταν αντικείμενο μελέτης.

Αν και δεν βρέθηκε συσχέτιση ανάμεσα στη διαταραχή βάρους του νεογνού και στη διενέργεια καισαρικής τομής γενικότερα (34,9% στα SGA ή/και IUGR, 45,2% στα AGA και 19,9% στα LGA) όταν αναλύθηκαν οι αναφερόμενοι λόγοι καισαρικής τομής (KT) φάνηκε πως το παθολογικό Doppler και η δίδυμη κύηση ήταν λόγος διενέργειας KT στα SGA ή/και IUGR, ενώ η μακροσωμία στα LGA. Παρόλη την παθολογία των SGA ή/και IUGR στην βιβλιογραφία δεν φαίνεται να παρουσιάζεται η KT σαν επιπλοκή της φυσιολογικής εξέλιξης του τοκετού, κάτι που δεν ισχύει για τα LGA παιδιά όπου η KT είναι από τις πιο συχνές καταστάσεις (53). Αυτό όμως δεν επιβεβαιώθηκε στη μελέτη μας αφού φάνηκε ότι ο συνολικός αριθμός των KT δεν διέφερε ανάμεσα στις συγκρινόμενες ομάδες, οδηγώντας μας στο συμπέρασμα ότι το βάρος του εμβρύου δεν οδηγεί τους Γυναικολόγους – Μαιευτήρες να προβούν σε KT. Ακόμα και στη διεθνή βιβλιογραφία η προγραμματισμένη KT λόγω μεγάλου βάρους γέννησης αποτελεί παράγοντα διχασμού, καθώς η προφυλακτική της διενέργεια συστήνεται μόνο σε έμβρυα εκτιμώμενου βάρους >5000gr για τις γυναίκες μη πάσχουσες από ΣΔ και >4500gr για τις γυναίκες πάσχουσες από ΣΔ (53).

Οι επιπλοκές κατά την κύηση δεν διέφεραν στις δύο συγκρινόμενες ομάδες και γενικότερα εκτός από την κολπική αιμόρροια, την αποκόλληση πλακούντα και την ανεπάρκεια τραχήλου αυτές αναφέρθηκαν σχεδόν σημειακά. Φαίνεται λοιπόν ότι αυτού του είδους η παθολογία είτε αντιμετωπίστηκε αποτελεσματικά, είτε δεν ήταν σε βαθμό τέτοιο ώστε να αποτελέσει αιτία δυσμενούς αποτελέσματος στο βάρος του εμβρύου, καθώς η τροφοδοσία μέσω του πλακούντα είναι από τις πιο κρίσιμες παραμέτρους γέννησης IUGR νεογνού (238). Οι μικρού βαθμού αποκολλήσεις όμως και η ανεπάρκεια τραχήλου άλλωστε από μόνες τους δεν φαίνεται ούτε στη βιβλιογραφία να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην κατεύθυνση αυτή.

Όσον αφορά τα χαρακτηριστικά των νεογνών όπως αναμενόταν τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά (περίμετρος κεφαλής, μήκος σώματος) και το βάρος γέννησης των νεογνών των 3 κατηγοριών διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ τους, με μέσο βάρος γέννησης στην ομάδα των SGA ή/και IUGR 2480gr, 3131gr στην ομάδα των AGA και 3963gr στην ομάδα των LGA. Το ίδιο παρατηρήθηκε και στο βάρος εξόδου με τιμές 2520gr, 3090gr και 3875gr αντίστοιχα. Ακόμα και η μέγιστη απώλεια βάρους ανάμεσα στις κατηγορίες διέφερε στατιστικά σημαντικά με τα LGA νεογνά

να χάνουν τα περισσότερα γραμμάρια, ακολουθούμενα από τα AGA και τέλος από τα SGA ή/και IUGR. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει πως τα SGA ή/και IUGR νεογνά ενεργοποιούν μηχανισμούς τέτοιους ώστε να ελαχιστοποιήσουν την απώλεια βάρους που αναμένεται μετά τον τοκετό. Η μέρα μέγιστης απώλειας βάρους δεν διαφοροποιείται ανάμεσα στις κατηγορίες και είναι το 2<sup>ο</sup> 24ωρο ζωής. Από την καταγραφή μας, φάνηκε πως κανένα SGA ή/και IUGR νεογνό δεν έχασε >10% του βάρους γέννησης του ενώ τα LGA νεογνά διέφεραν σε αυτό σε βαθμό στατιστικά σημαντικό. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στο φύλο όπου το άρρεν φύλο έχει ενοχοποιηθεί για περισσότερες LGA γεννήσεις (47) ούτε και στο Apgar score των νεογνών, που των SGA ή/και IUGR νεογνών έχει παρατηρηθεί σε άλλες μελέτες πως επηρεάζεται και μάλιστα λαμβάνει τιμή <7 στα 5 λεπτά ζωής (23), ενώ η τιμή αυτή για τα LGA νεογνά περιγράφεται ακόμα μικρότερη (53).

Αναφορικά με την κλινική εξέταση των νεογνών λίγες διαφορές ανευρέθηκαν στατιστικά σημαντικές ανάμεσα στις 3 συγκρινόμενες ομάδες. Συγκεκριμένα το ποσοστό των AGA νεογνών που εμφάνισαν προκεφαλή βρέθηκε σημαντικά αυξημένο σε σχέση με τα SGA ή/και IUGR, ενώ δεν υπήρχε διαφορά ανάμεσα στα AGA και τα LGA νεογνά. Επίσης επίπεδο αιμαγγείωμα ινίου βρέθηκε αυξημένο σε στατιστικά σημαντικό βαθμό στα LGA νεογνά σε σχέση με τα SGA ή/και IUGR και όχι με τα AGA. Τα παραπάνω δίνουν την ένδειξη ότι ο κίνδυνος τραύματος κατά τη γέννηση των LGA νεογνών στον πληθυσμό μας δεν θα είναι μεγαλύτερος από των AGA νεογνών. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνεται από την παρατήρηση ότι κάταγμα κλείδας (τραυματισμός που περιγράφεται συχνός στα LGA νεογνά (160)) ανευρέθηκε μόνο σε ένα LGA νεογνό, ενώ εκχυμώσεις ανευρέθηκαν επίσης μόνο σε 1 LGA νεογνό σε αντίθεση με τα 12 AGA και SGA ή/και IUGR νεογνά που έφεραν και αυτά εκχυμώσεις. Ο βραχύς χαλινός που ανευρέθηκε στατιστικά σημαντικός στα LGA νεογνά καθώς παρατηρήθηκε σε 3 από αυτά μπορεί να θεωρηθεί ως τυχαίο εύρημα άνευ κλινικής σημασίας αφού δεν υπάρχουν αντίστοιχες αναφορές μέχρι τώρα στη βιβλιογραφία που να υποδηλώνουν κάποια συσχέτιση.

Στα SGA ή/και IUGR και στα LGA νεογνά που καταγράφηκαν στην μελέτη μας δεν ανευρέθηκε καμία συγγενής ανωμαλία που να αναδεικνύει γενετικά σύνδρομα και



χρωμοσωμικές ανωμαλίες ύποπτες να καταλήξουν σε διαταραχές βάρους γέννησης όπως αυτές που έχουν περιγράψει στη βιβλιογραφία. Γενικότερα μόνο συνολικά 30 νεογνά περιγράφησαν με συγγενείς ανωμαλίες οι οποίες στην πλειοψηφία τους ήταν ελάσσονες ενώ συνδρομικά νεογνά δεν παρατηρήθηκαν.

Αξίζει να αναφερθεί πως το Αρεταίειο Νοσοκομείο έχει αναγνωριστεί Φιλικό προς τα Βρέφη Νοσοκομείο με στόχο την προαγωγή του μητρικού θηλασμού. Αυτό επιβεβαιώνεται από τα αποτελέσματα μας καθώς μόνο 71 νεογνά κρίθηκε απαραίτητο να παραμείνουν κάποιο χρονικό διάστημα στο τμήμα για παρακολούθηση και στη συνέχεια επέστρεψαν κοντά στις μητέρες τους για το υπόλοιπο της παραμονής τους στο μαιευτήριο, με εξαίρεση 20 παιδιά που διακομίστηκαν. Σε καμία από αυτές τις παραμέτρους δεν φάνηκε να υπάρχει διαχωρισμός ανάλογα με το βάρος γέννησης, γεγονός που δείχνει ότι κάθε νεογνό εξατομικεύτηκε και το βάρος γέννησης δεν χρησιμοποιήθηκε ως τυφλός δείκτης διαφορετικής μεταχείρισης. Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγουμε όσον αφορά τις οδηγίες διατροφής του νεογνού κατά της έξοδο από το μαιευτήριο όπου από τα καταγεγραμμένα δεδομένα φαίνεται πως αποκλειστικό μητρικό θηλασμό πέτυχαν συνολικά 138 νεογνά, μικτή διατροφή 31, ενώ τεχνητή διατροφή μόλις 10 εκ των οποίων 6 SGA ή/και IUGR και 4 AGA (για 35 νεογνά δεν υπήρχε καταγραφή).

Στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν στην ανάγκη παραμονής στη θερμοκοιτίδα. Τα SGA ή/και IUGR παρουσίασαν το ποσοστό του 54,8% σε αντίθεση με τα AGA και LGA που το ποσοστό ήταν 35,5% και 9,7% αντίστοιχα. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί αν θεωρήσουμε ότι ο χρόνος που τους δόθηκε στην θερμοκοιτίδα ήταν χρήσιμος στο να αναπληρώσουν μέρος της ανάπτυξης που τους υπολείπονταν σε ένα προστατευμένο περιβάλλον όμοιο με τη μήτρα, που καλύπτονται οι ανάγκες του μεταβολισμού τους. Επίσης διαφορές παρατηρήθηκαν όσον αφορά τη διακύμανση της χολερυθρίνης, καθώς στα SGA ή/και IUGR νεογνά καταγράφηκε η μέγιστη τιμή χολερυθρίνης την 4<sup>η</sup> ημέρα παραμονής τους στο μαιευτήριο, γεγονός που σημαίνει ότι η τιμή αυτή αυξήθηκε κατά τη διάρκεια της 3<sup>ης</sup> ημέρας παραμονής τους έτσι ώστε να καταγραφεί την 4<sup>η</sup>. Στις άλλες δύο κατηγορίες η μέγιστη τιμή καταγράφεται την 3<sup>η</sup> ημέρα παραμονής, γεγονός που δείχνει ότι αυξάνει κατά τη 2<sup>η</sup> ημέρα. Το γεγονός αυτό πιθανόν να αποδοθεί στο ότι στην ομάδα των «μικρών»

νεογνών χορηγήθηκαν συχνότερα ενδοφλέβια υγρά, έτσι ώστε ενυδατώθηκαν περισσότερο κατά την τρέχουσα μέρα και μετά τη διακοπή αυτών εμφάνισαν φυσιολογικά τον ίκτερο τους. Τη λήψη ενδοφλέβιων υγρών μπορούμε να τη συμπεράνουμε από τη μεγαλύτερη ανάγκη τοποθέτησης κεντρικών αγγείων ή φλεβικής γραμμής που παρουσίασε αυτή η κατηγορία στη μελέτη μας. Αξίζει όμως να σημειωθεί ότι η λήψη ενδοφλεβίων υγρών (dextrose) που μελετήθηκε δεν διαφέρει ανάμεσα στις υπό μελέτη κατηγορίες, αν και τιμή είναι οριακή ( $p=0,062$ ) και καταγράφει την τάση τα SGA ή/και IUGR νεογνά να λαμβάνουν συχνότερα δεξτρόζη σε ποσοστό 47,6%, έναντι 38,1% και 14,3% των AGA και LGA αντίστοιχα. Παρά τη διαφορά αυτή όμως η τιμή της χολερυθρίνης δεν έχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις 3 κατηγορίες. Μια μικρή αλλά στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρείται στην τιμή της χολερυθρίνης εξόδου με τα SGA ή/και IUGR νεογνά να έχουν υψηλότερη τιμή κατά 0,8mg/dl από τις υπόλοιπες κατηγορίες. Ίσως με αυτό τον τρόπο προβάλλει ο μεγαλύτερος κίνδυνος ικτέρου που περιγράφεται στη βιβλιογραφία για την SGA ή/και IUGR ομάδα στον πληθυσμό μας (33).

Ως προς την νοσηρότητα και την ανάγκη παρέμβασης πέρα από τη συχνότερη τοποθέτηση κεντρικών αγγείων ή φλεβικής γραμμής στα SGA ή/και IUGR νεογνά, που προαναφέρθηκε, παρατηρήθηκε ότι στα LGA νεογνά χρειάστηκε να γίνει σε στατιστικά μεγαλύτερο ποσοστό καλλιέργεια στοιχείων πυοδέρματος, γεγονός που δεν φαίνεται να συνδέεται όμως με το βάρος γέννησης τους καθώς δεν υπάρχει υποκείμενος παθογενετικός μηχανισμός στη βιβλιογραφία. Αντίθετα η ανάγκη παρακολούθησης σακχάρου που βρέθηκε αυξημένη στις δύο ομάδες (SGA ή/και IUGR και LGA) σε σχέση με την AGA ομάδα ερμηνεύεται πλήρως με βάση τις περισσότερες διαταραχές γλυκόζης που παρουσιάζουν οι δύο αυτές κατηγορίες (33)(160). Επιπλέον ιατρικές πράξεις, νοσηλευτικές παρεμβάσεις και φαρμακευτική αντιμετώπιση δεν φάνηκε να ήταν απαραίτητη στις ομάδες με διαταραχή βάρους γέννησης σε σχέση με τον AGA πληθυσμό μας. Μάλιστα μόλις 27 νεογνά παραπέμφτηκαν για περισσότερες εξετάσεις 6 εξ αυτών SGA ή/και IUGR, 15 AGA και 5 LGA.

Όσον αφορά τη διακομιδή όταν αυτό κρίθηκε απαραίτητο, ούτε εδώ φάνηκε αυξημένη συχνότητα στις ομάδες με τη διαταραχή βάρους γέννησης, δίνοντας

εικόνα μη διαφοροποίησης της νοσηρότητας ανάμεσα στις ομάδες. Όταν μελετήθηκε ο κάθε λόγος διακομιδής ξεχωριστά, η μόνη στατιστικά σημαντική αιτιολογία ανάμεσα στις 3 ομάδες ήταν το «Χαμηλό βάρος» γέννησης για το οποίο χρειάστηκε να διακομιστούν 4 SGA ή/και IUGR νεογνά. Ο συχνότερα καταγραφόμενος λόγος διακομιδής ήταν «Εισαγωγή στη ΜΕΝΝ», με την «Αναπνευστική Δυσχέρεια» και την «Πρωρότητα» να ακολουθούν, χωρίς να παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα ανάμεσα στα SGA ή/και IUGR, LGA και AGA νεογνά. Καμία διαφορά επίσης δεν ανευρέθηκε και στο 24ωρο της διακομιδής, αλλά ούτε και στην ημέρα εξόδου από το μαιευτήριο παρα το ότι για τα SGA ή/και IUGR και τα LGA νεογνα στη βιβλιογραφία αναφέρεται παραταση της διαμονής τους (53)(122). Το ίδιο ίσχυσε και στην ανάγκη ανάνηψης και φωτοθεραπείας.

Συμπερασματικά, σύμφωνα με όσα αναφέρθηκαν παραπάνω, οι παράγοντες κινδύνου που αναδείχθηκαν από τη μελέτη μας αφορούν το βάρος της μητέρας στον τοκετό, τη διακύμανση του βάρους της κατά τη διάρκεια της κύησης, την Εθνικότητα, την δίδυμη κύηση και τη λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) και *Gardnerella vaginalis*. Η επιπλέον νοσηρότητα που προκύπτει από τη διαταραχή του βάρους γέννησης συνίσταται στην ύπαρξη προκεφαλής, επίπεδου αιμαγγειώματος ινίου, ανάγκη παραμονής σε θερμοκοιτίδα και μεγαλύτερη τιμή χολερυθρίνης εξόδου. Συμπληρωματικά, οι επιπλέον πράξεις που διενεργήθηκαν συχνότερα στα νεογνά των υπό διερεύνηση ομάδων ήταν μεγαλύτερη ανάγκη τοποθέτησης περιφερικής φλεβικής γραμμής ή κεντρικών αγγείων, καλλιέργεια στοιχείων πυοδέρματος και παρακολούθηση σακχάρου.

Τα αποτελέσματα αυτά συνηγορούν υπέρ του η νοσηρότητα των SGA ή/και IUGR νεογνών και των LGA νεογνών σχετικά περιορισμένη σε σχέση με τα AGA νεογνά στη χώρα μας, καθώς δεν αποκαλύφθηκαν καταστάσεις που να απειλούν τη ζωή του νεογνού. Σε αντίθεση με άλλες μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία (39)(53) ο επιπολασμός αυτών των καταστάσεων στη χώρα μας είναι μικρός και η νοσηρότητα που επιφέρουν είναι μειωμένη και αντιμετωπίζεται άμεσα. Η ενημέρωση των εγκύων, η ορθή και τακτική γυναικολογική παρακολούθηση και η άμεση και αποτελεσματική αντιμετώπιση των Νεογνολόγων, φαίνεται πως

κατατάσσει τη χώρα μας σε πολύ καλή θέση ως προς την αντιμετώπιση των νεογνών με διαταραχή βάρους γέννησης. Παρά τις μικρές επιμέρους διαφορές που παρουσιάζουν οι διερευνώμενες ομάδες, τα νεογνά αυτά, όσον αφορά τουλάχιστον τα άμεσα περιγεννητικά συμβάματα που ήταν σε θέση να αξιολογήσει η παρούσα μελέτη, γίνονται αποδέκτες των κατάλληλων χειρισμών έτσι ώστε διασφαλίζεται η ομαλή μετάβαση τους στην εξωμήτριο ζωή, ελαχιστοποιώντας τους κινδύνους που προέρχονται από το μη κατάλληλο βάρος γέννησης τους.

Η μελέτη αυτή είναι η πρώτη που καταδεικνύει την τιμή του επιπολασμού των καταστάσεων αυτών στη χώρα μας. Λόγω του ότι κατεγράφησαν όλα τα νεογνά με διαταραχή βάρους γέννησης μέσα στο χρονικό διάστημα ενός έτους στην Νεογνολογική Κλινική του ΕΚΠΑ στο Αρεταίειο Νοσοκομείο και όχι δείγμα αυτών, τα χαρακτηριστικά και τα αριθμητικά μεγέθη που καταγράφηκαν αντιπροσωπεύουν με μεγαλύτερη βεβαιότητα τον αντίστοιχο πληθυσμό. Επιτρέπουν λοιπόν μια πρώτη εκτίμηση των περιγεννητικών συμβαμάτων, των νεογνικών και μητρικών χαρακτηριστικών που σχετίζονται με τις διαταραχές βάρους γέννησης και αναδεικνύουν το μέγεθος αυτής της νοσολογικής οντότητας. Η μελέτη όμως υπόκειται και σε περιορισμούς. Σε αυτούς περιλαμβάνεται το ότι η καταγραφή στηρίχθηκε σε αναδρομικά δεδομένα που συλλέχθηκαν από τα ιστορικά των νεογνών. Έτσι, αν και το σφάλμα ανάκλησης εκμηδενίστηκε, κάποια δεδομένα υποχρεωτικά δεν καταγράφηκαν (όπως πχ το βάρος γέννησης των μητέρων), γιατί δεν είχαν συμπεριληφθεί εξαρχής στο ιστορικό. Ακόμα σε μερικές περιπτώσεις κάποιες από τις καταγραφόμενες πληροφορίες δεν ήταν καταγεγραμμένες σε όλα τα νεογνά. Τέλος, θα ήταν χρήσιμο σε επόμενη μελέτη τα δίδυμα νεογνά να αποτελέσουν και να αναλυθούν ως ξεχωριστή κατηγορία, κάτι που εδώ δεν έγινε. Η ανάγκη επιπλέον προοπτικών μελετών σε περισσότερα κέντρα ανά την επικράτεια είναι απαραίτητη για να επιβεβαιώσει αυτά τα αποτελέσματα αλλά και για να διευρύνει την έρευνα και στα απώτερα προβλήματα που προκύπτουν από τις καταστάσεις διαταραχής βάρους γέννησης, αντικείμενο που δεν ήταν σε θέση να ελέγξει η παρούσα μελέτη.

## 8 Περίληψη

**Εισαγωγή:** Τα νεογνά με διαταραχές βάρους γέννησης («Μικρά για την Ηλικία Κύησης – ΜικρΗΚ» ή/και νεογνά με «Ενδομήτρια Υπολειπόμενη Αύξηση - ΕΥΑ» και «Μεγάλα για την Ηλικία Κύησης – ΜεγλΗΚ») βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας (άμεσα αλλά και μακροπρόθεσμα) και θνησιμότητας και χρήζουν ιδιαίτερης παρακολούθησης και αντιμετώπισης. Η πολυφωνία των ορισμών και η ποικιλομορφία των πληθυσμών δεν επιτρέπουν την υιοθέτηση ενός καθολικού ποσοστού επιπολασμού. Ανάμεσα στους προδιαθεσικούς παράγοντες περιλαμβάνονται μητρικά και νεογνικά χαρακτηριστικά που η αναγνώρισή τους μπορεί να βοηθήσει στην αναγνώριση και την διαχείριση αυτών των νεογνών.

**Σκοπός:** Ανάδειξη του επιπολασμού των ΜικρΗΚ- ΕΥΑ καθώς και των ΜεγλΗΚ νεογνών και καταγραφή των μητρικών και νεογνικών χαρακτηριστικών που σχετίζονται με τις διαταραχές βάρους γέννησης.

**Μεθοδολογία:** Ο τύπος της μελέτης που διεξήχθη ήταν μελέτη ασθενών – μαρτύρων και πραγματοποιήθηκε μέσω αναδρομικής καταγραφής. Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν το σύνολο των νεογνών που γεννήθηκαν στην Β' Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική στο Αρεταίειο Νοσοκομείο και νοσηλεύτηκαν στην Νεογνολογική Κλινική στο ομώνυμο Νοσοκομείο για το χρονικό διάστημα 1/1/16 - 31/12/16 και ταξινομήθηκαν κάτω από τη 10η Εκατοστιαία Θέση (ΕΘ) ως προς το βάρος γέννησης (ΒΓ) και προσδιορίζονται ως ΜικρΗΚ-ΕΥΑ νεογνά και πάνω από τη 90η ΕΘ και προσδιορίζονται ως ΜεγλΗΚ νεογνά. Την ομάδα των μαρτύρων αποτελούν νεογνά που έχουν γεννηθεί κατά το ίδιο χρονικό διάστημα και ταξινομούνται από τη 10η ΕΘ έως και την 90η ΕΘ ως προς το ΒΓ, δηλαδή ως «Κατάλληλα για την Ηλικία Κύησης – ΚΗΚ» νεογνά.

**Αποτελέσματα:** Τον πληθυσμό της μελέτης αποτέλεσαν 214 νεογνά, εκ των οποίων 68 ΜικρΗΚ-ΕΥΑ, 39 ΜεγλΗΚ νεογνά και 107 ΚΗΚ. Ο επιπολασμός των ΜικρΗΚ-ΕΥΑ νεογνών εκτιμήθηκε στο 8,2% ενώ των ΜεγλΗΚ στο 4,7%. Οι παράγοντες κινδύνου που αναδείχθηκαν αφορούν το βάρος της μητέρας στον τοκετό, τη διακύμανση του βάρους της κατά τη διάρκεια της κύησης, την Εθνικότητα, την δίδυμη κύηση και τη λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) και *Gardnerella vaginalis*. Η επιπλέον νοσηρότητα που προκύπτει από τη διαταραχή του βάρους γέννησης συνίσταται στην ύπαρξη προκεφαλής, επίπεδου αιμαγγειώματος ινίου, ανάγκη παραμονής σε θερμοκοιτίδα και μεγαλύτερη τιμή χολερυθρίνης εξόδου. Τέλος, οι επιπλέον πράξεις που διενεργήθηκαν συχνότερα στα νεογνά των υπό διερεύνηση ομάδων ήταν μεγαλύτερη ανάγκη τοποθέτησης περιφερικής φλεβικής γραμμής ή κεντρικών αγγείων, καλλιέργεια στοιχείων πυοδέρματος και παρακολούθηση σακχάρου.

**Συμπεράσματα:** Η νοσηρότητα των ΜικρΗΚ-ΕΥΑ και των ΜεγλΗΚ νεογνών είναι σχετικά περιορισμένη και ο επιπολασμός αυτών των καταστάσεων μετριέται σε χαμηλά πλαίσια. Οι παράγοντες κινδύνου που αναδείχθηκαν ήταν στην πλειοψηφία τους τροποποιήσιμοι. Παρά τις μικρές επιμέρους διαφορές που παρουσιάζουν οι

διερευνώμενες ομάδες, όσον αφορά τα άμεσα περιγεννητικά συμβάματα που αξιολογήθηκαν, διασφαλίζεται η ομαλή μετάβαση στην εξωμήτριο ζωή

**Λέξεις κλειδιά:** νεογνά, Μικρά για την Ηλικία Κύησης, Ενδομήτρια Υπολειπόμενη Αύξηση, Μεγάλα για την Ηλικία Κύησης, επιπολασμός, νοσηρότητα, χαρακτηριστικά, βάρος γέννησης

## 9 Abstract

**Background:** Newborns with Birth Weight Disorders ("Small for Gestational Age - SGA " and / or newborn with " Intrauterine Growth Restriction – IUGR " and " Large for Gestational Age - LGA " newborns) are at increased risk of perinatal morbidity (long-term and short-term) and mortality and thus require special monitoring and treatment. The plurality of definitions and the diversity of populations do not allow the adoption of a universal prevalence rate. Among the predisposing factors are maternal and neonatal characteristics whose recognition can help identify and manage these neonates.

**Objectives:** : The aim of this study was to estimate the prevalence of SGA or/and IUGR and LGA newborns and display the maternal and neonatal characteristics associated with birth weight disorders.

**Methods:** The type of study was case – control and had been performed by retrospective recording. The sample of the study consisted of all the newborns born in the 2nd Obstetrics and Gynecology Clinic at Aretaio Hospital and were hospitalized at the Neonatology Clinic at the homonymous Hospital for the period 1/1/16 - 31/12/16 and were classified for birth weight under the under the 10th percentile defined as SGA or/and IUGR and above 90th percentile and defined as LGA neonates. The group of controls are neonates born at the same time and classified from the 10th percentile to the 90th percentile, defined as "Appropriate for Gestational Age - AGA newborns".

**Results:** The study population consisted of 214 newborns, of which 68 SGA or/and IUGR, 39 LGA neonates and 107 AGA. The prevalence of SGA or/and IUGR newborns was estimated at 8.2%, and LGA at 4.7%. The risk factors that has been emerged was maternal weight in labor, weight gain during pregnancy, Ethnicity, twin pregnancy and cytomegalovirus (CMV) and Gardnerella vaginalis infection. The additional morbidity resulting from birth weight disorders consists in the presence of Caput Succedaneum, Cephalohematoma at occipital area, need to stay in an incubator, and a higher bilirubin levels at the exit. Finally, the additional actions needed to be performed most frequently in the newborns of these groups, were a greater need for peripheral venous line or central vessel placement, pyoderma cell culture and glucose monitoring.

**Conclutions:** The morbidity of SGA or/and IUGR and LGA neonates is relatively limited and the prevalence of these conditions is estimated at low levels. The risk factors that emerged were mostly modifiable. Despite the small differences between the investigated groups when it comes to the individual complications that this study evaluates, a smooth transition to the extrauterine life is succeeded.

**Keywords:** Small for Gestational Age, Intrauterine Growth Restriction, Large for Gestational Age, morbidity, prevalence, Birth Weight, Newborns, characteristics

## 10 Παράρτημα

### 10.1 Φύλλο Καταγραφής Δεδομένων

#### Φύλλο Καταγραφής Δεδομένων

A/A:

ΦΥΛΟ	GROUP1	GROUP2
------	--------	--------

#### A. Οικογενειακό ιστορικό και ιστορικό κύησης

1. Ποια είναι η ηλικία της μητέρας: \_\_\_\_\_ ετών
2. Ποιο είναι το ύψος της μητέρας: \_\_\_\_\_ εκ.
3. Εθνικότητα μητέρας: \_\_\_\_\_
4. Ποια είναι η ηλικία του πατέρα: \_\_\_\_\_ ετών
5. Εθνικότητα πατέρα: \_\_\_\_\_
6. Διακύμανση βάρους μητέρας κατά την κύηση: \_\_\_\_\_ κιλά
7. BMI μητέρας: \_\_\_\_\_
8. Η κύρια κατοικία της οικογένειας βρίσκεται σε:
  - a. Αστική περιοχή(>10.000 κατ)
  - b. Ημιαστική περιοχή(2.000-10.000 κατ.)
  - c. Νησιωτική/ αγροτική περιοχή
9. Ρήξη υμένων:
  - a. ΤΡΘ (δ ή κ)
  - b. ΑΡΘ (δ ή κ) \_\_\_\_\_ ώρες προ τοκετού
10. Η σύλληψη επιτεύχθηκε με:
  - a. Φυσικό τρόπο
  - b. Εξωσωματική γονιμοποίηση (ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος, IVF)
  - c. Ορμονική διέγερση ωοθηκών
  - d. Σπερματέγχυση
  - e. Άλλο \_\_\_\_\_
  - f. Άγνωστο



11. Ποια ήταν η διάρκεια της κύησης; \_\_\_\_\_ εβδ
12. Ομάδα 1:
- a. πρόωρα <33<sup>+6</sup>
  - b. Όψιμα πρόωρα 34-36<sup>+6</sup>
  - c. Πρώιμα τελειόμηνα 37-38<sup>+6</sup>
  - d. Τελειόμηνα
13. Έναρξη τοκετού:
- a. Με πρόκληση
  - b. Αρχή ωδίνων
  - c. Ρήξη υμένων
  - d. Προγραμματισμένη καισαρική
  - e. Επείγουσα καισαρική
  - f. Άγνωστο
14. Πάσχει η μητέρα από κάποιο χρόνιο νόσημα (έναρξη προ της παρούσας κύησης);
- a. Σακχαρώδης διαβήτης
  - b. Αρτηριακή υπέρταση
  - c. Θυρεοειδοπάθεια \_\_\_\_\_
  - d. Αναιμία \_\_\_\_\_
  - e. Θρομβοφιλία (\_\_\_\_\_)
  - f. Άλλο νόσημα \_\_\_\_\_
  - g. Όχι
15. Λάμβανε κάποια αγωγή για το νόσημα αυτό;
- a. Ναι, λαμβάνω \_\_\_\_\_
  - b. Όχι
  - c. Λάμβανε \_\_\_\_\_ αλλά κατά τη διάρκεια της κύησης αντικαταστάθηκε από \_\_\_\_\_
  - d. Κανένα νόσημα
16. Είναι η μητέρα ετεροζυγώτης β Μεσογειακής αναιμίας;
- a. Ναι
  - b. Όχι
  - c. Δεν γνωρίζω

17. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έγινε λήψη των ακόλουθων σκευασμάτων:

<b>Φυλλικό οξύ</b>
<b>Σίδηρος</b>
<b>Ασβέστιο</b>
<b>Μαγνήσιο</b>
<b>Προγεστερόνη</b>
<b>Πολυβιταμινούχο σκεύασμα</b>
<b>Άλλο _____</b>

18. Κατά τη διάρκεια της παρούσας κύησης εκδηλώθηκε στη μητέρα κάποιο από τα ακόλουθα νοσήματα: (αντιμετώπιση)

- a. Διαβήτη κύησης (\_\_\_\_\_)
- b. Αρτηριακή υπέρταση (\_\_\_\_\_)
- c. Προεκλαμψία (\_\_\_\_\_)
- d. Υπερέμεση (\_\_\_\_\_)
- e. Θρομβοφιλία (\_\_\_\_\_)
- f. Σιδηροπενική αναιμία (\_\_\_\_\_)
- g. Θυρεοειδοπάθεια (\_\_\_\_\_)
- h. Άλλο \_\_\_\_\_ (\_\_\_\_\_)
- i. Κανένα

19. Κατά τη διάρκεια της παρούσας κύησης διαγνώστηκε η μητέρα με κάποια από τις ακόλουθες λοιμώξεις:

- a. Τοξοπλάσμωση
- b. Ερυθρά
- c. Ανεμευλογιά
- d. Κοκκύτης
- e. CMV
- f. HSV
- g. GBS
- h. HBV
- i. HCV

- j. E. coli
- k. VDRL
- l. Καμία
- m. Άλλο

20. Τ.Ε.Ρ (ηη/μμ/εε) \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

21. Το εν λόγω παιδί είναι το \_\_\_\_\_ κατά σειρά

22. Η παρούσα κύηση ήταν πολύδυμη;

- a. Ναι, δίδυμος κύηση
- b. Ναι, τρίδυμος κύηση
- c. Όχι
- d. Άλλο \_\_\_\_\_

23. Κατά την παρούσα κύηση παρουσιάστηκε:

- a. πολυϋδράμνιο
- b. ολιγάμνιο
- c. φυσιολογική ποσότητα αμνιακού

24. Είδος τοκετού:

- a. ΚΤ λόγω \_\_\_\_\_
- b. ΦΤ
- c. ΦΤ με ΑΕ
- d. ΦΤ με ΜΕ

\*ΦΤ: φυσιολογικός τοκετός, ΚΤ: καισαρική τομή, ΑΕ: Αναρροφητικός  
εμβρυουλκός, ΜΕ: μεταλλικός εμβρυουλκός

25. Τόκος: \_\_\_\_

26. Ναι, παρακαλώ συμπληρώστε κατά χρονολογική σειρά

Έτος	Διάρκεια (εβδ)	Επιπλοκές	Φύλο	Βάρος Γέν.	Είδος τοκ.*	Παρατηρήσεις (πολύδυμη, υποβοηθούμενη αναπαραγωγή...)

27. Κατανάλωση αλκοόλ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης:

- a. Καθημερινά \_\_\_\_\_ ποτήρια αλκοολούχου ποτού
- b. Όχι
- c. Διακοπή στο 1ο τρίμηνο
- d. Άλλο (ναρκωτικές ουσίες) \_\_\_\_\_
- e. Άγνωστο

28. Κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης:

- a. Καθημερινά \_\_\_\_\_ τσιγάρα
- b. Όχι
- c. Διακοπή στο 1ο τρίμηνο
- d. Άλλο \_\_\_\_\_

29. Επιπλοκές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης;

- a. Όχι
- b. Ναι, σχετικές με τον πλακούντα
- c. Ναι, πρόωρη ρήξη υμένων
- d. Ναι, σχετικές με ανεπάρκεια τραχήλου
- e. Ναι, σχετικές με λοίμωξη
- f. Ναι, άλλο \_\_\_\_\_

30. Ομάδα αίματος μητέρας \_\_\_\_\_

31. Κατά τον προγεννητικό έλεγχο διενεργήθηκε:

<b>Δοκιμασία</b>	<b>Παρατηρήσεις</b>
<b>Έλεγχος αυχενικής διαφάνειας, PAPP-A, free β-hCG</b>	
<b>NIPT test</b>	
<b>Λήψη χοριακών λαχνών – τροφοβλάστης</b>	
<b>Αμνιοπαρακέντηση</b>	
<b>Υπερηχογράφημα 2<sup>ου</sup> επιπέδου</b>	
<b>Καμπύλη σακχάρου μητέρας</b>	
<b>Doppler ομφαλικών και μητριάων αγγείων</b>	

Καλλιέργεια περινέου μητέρας	
Εμβρυική υπερηχοκαδιογραφική μελέτη	
Άλλο	

## Β. Κλινική εξέταση, εργαστηριακές παράμετροι και ιστορικό νοσηλείας νεογνού

1. Βάρος γέννησης νεογνού: \_\_\_\_\_gr.
2. Φύλο: \_\_\_\_\_
3. Βάρος νεογνού κατά την έξοδο: \_\_\_\_\_gr.
4. Περίμετρος κεφαλής: \_\_\_\_\_cm.
5. Μήκος σώματος: \_\_\_\_\_cm.
6. Εκατοστιαία θέση βάρους: \_\_\_\_\_η
7. Group 2:
  - a. SGA – IUGR
  - b. AGA
  - c. LGA
8. Εκατοστιαία θέση ύψους: \_\_\_\_\_η
9. Apgar score: \_\_\_\_\_ 1o sec \_\_\_\_\_ 5o sec αιτιολογία:
10. Ομάδα αίματος παιδιού \_\_\_\_\_
11. Δοκιμασία Coombs: \_\_\_\_\_
- 12.

Εξέταση κατά τη γέννηση ημερ/νια: _____	Εξέταση κατά τη έξοδο Ημερ/νια: _____
Κρανίο	
Οφθαλμοί	
Στοματική κοιλότητα	
Δέρμα	
Καρδιά	
Πνεύμονες	
Κοιλιά	

Ομφαλός	
Ισχία	
Άκρα	
Γεννητικά όργανα	
Αντανακλαστικά	
Παρατηρήσεις	

13. Πόσες ημέρες παρέμεινε το παιδί στο μαιευτήριο; Έξοδος κατά το

\_\_\_\_\_24ωρο

14. Χρειάστηκε το παιδί ανάνηψη;

a. Ναι

b. Όχι

15. Χρειάστηκε να διακομιστεί το νεογνό σε ΜΕΝΝ;

a. Ναι, διακομίστηκε \_\_\_\_\_ ώρες μετά τη γέννηση λόγω

\_\_\_\_\_

b. Ναι, για > 24 ώρες

c. Όχι

16. Χρειάστηκε το παιδί φωτοθεραπεία;

a. Ναι, για < 24 ώρες

b. Όχι

c. Άγνωστο, λόγω διακομιδής

17. Έλαβε το παιδί κάποια φαρμακευτική αγωγή κατά την παραμονή στο μαιευτήριο;

a. Ναι, έλαβε \_\_\_\_\_ λόγω \_\_\_\_\_

b. Όχι

c. Άγνωστο, λόγω διακομιδής

18. Διαγνώστηκε κατά την παραμονή του παιδιού στο μαιευτήριο κάποιο πρόβλημα υγείας;

a. Συγγενής ανωμαλία ελάσσονα ή μείζονα \_\_\_\_\_

b. Συγγενής λοίμωξη \_\_\_\_\_

c. Ενδονοσοκομειακή λοίμωξη \_\_\_\_\_

- d. Άγνωστο, λόγω διακομιδής
- e. Κανένα
- f. Άλλο \_\_\_\_\_

19. Κατά την παραμονή του παιδιού στο μαιευτήριο παρέμεινε

- a. Κοντά στη μητέρα του
- b. Στο τμήμα για παρακολούθηση
- c. Σε θερμοκοιτίδα για \_\_\_\_\_ ώρες/24ωρα

20. Χρειάστηκε το νεογνό:

- a. Διασωλήνωση
- b. Διάχυτο οξυγόνο
- c. Χρήση Hood
- d. Άγνωστο, λόγω διακομιδής
- e. Τίποτα από τα παραπάνω

21. Χρειάστηκε το νεογνό:

- a. Τοποθέτηση περιφερικής φλεβικής γραμμής
- b. Τοποθέτηση κεντρικών αγγείων (ομφαλικά)
- c. Τίποτα από τα παραπάνω
- d. Άγνωστο, λόγω διακομιδής
- e. Άλλο

22. Διενεργήθηκε στο νεογνό παρακέντηση περιφερικής φλέβας:

- a. Ναι
- b. Όχι
- c. Άγνωστο, λόγω διακομιδής

23. Εμφάνισε το νεογνό γογγυσμό;

- a. Ναι
- b. Όχι
- c. Άγνωστο, λόγω διακομιδής

24. Διενεργήθηκε στο νεογνό παρακέντηση προς λήψη:

- a. Αιμοκαλλιέργειας (αρνητική/θετική: παθογόνο \_\_\_\_\_)
- b. Καλλιέργειας ENY (αρνητική/θετική: παθογόνο \_\_\_\_\_)
- c. Καλλιέργεια ούρων (αρνητική/θετική: παθογόνο \_\_\_\_\_)
- d. Καμία

e. Άγνωστο, λόγω διακομιδής

25. Μέγιστη τιμή χολερυθρίνης \_\_\_\_\_ το \_\_\_\_\_ 24ωρο μετά τον τοκετό

26. Χολερυθρίνη εξόδου \_\_\_\_\_

27. Διακύμανση χολερυθρίνης/24ωρο: \_\_\_\_\_

28. Μέγιστη απώλεια βάρους: \_\_\_\_\_ gr κατά το \_\_\_\_\_ 24ωρο

29. Αιματολογικές παράμετροι νεογνού:

\_\_\_\_\_ 24ωρο

\_\_\_\_\_ 24ωρο

WBCN	% L	% M	% [N]	N	% L	% M	% [N]	ηΕΘ
ηΕΘ								
RBC			10 <sup>6</sup>					
Hb								
Hct								
PLT								

30. Βιοχημικές παράμετροι νεογνού:

\_\_\_\_\_ 24ωρο

\_\_\_\_\_ 24ωρο

Γλυκόζη (τ.α. 65-110mg/dl)	
Ουρία(τ.α. 15-50 mg/dl)	
Κρεατινίνη (τ.α. 0,5-1,3 mg/dl)	
SGOT-AST (τ.α. 0-45U/L)	
SGPT-ALT(τ.α. 0-45U/L)	
Αλκαλική φωσφατάση (τ.α.<500 U/L)	
γ-GT(τ.α.10-55U/L)	
Χολερυθρίνη ολική (τ.α. 0,2-1,2mg/dl)	
Χολερυθρίνη άμεση (τ.α. 0,0-0.5mg/dl)	
Λευκώματα ολικά (τ.α.6-8gr/dl)	
Αλβουμίνη P (τ.α.3,5-5,5gr/dl)	
Na+ (τ.α.136-150mEq/L))	
K+ (τ.α.3.5-5.5mEq/L)	
Φώσφορος (τ.α.2,3-4,5mg/dl)	
Μαγνήσιο(τ.α1,9-2,2mg/dl)	



CRP(τ.α.0 -0,5mg/dl)	
Ca <sup>++</sup>	

31. Υπερηχογραφικός έλεγχος νεογνού:

--	--

32. Λοιπές εξετάσεις: \_\_\_\_\_

33. Παρακολούθηση σακχάρου:

a. Όχι



b. Ναι \_\_\_\_\_

34. Οδηγίες διατροφής: \_\_\_\_\_

35. Λοιπές παρατηρήσεις: (αποβολή μηκωνίου, τοξικό ερύθημα, κλπ)

\_\_\_\_\_

10.2 Έγκριση Επιτροπής Έρευνας και Ηθικής και Δεοντολογίας του Αρεταίειου Νοσοκομείου



Αρεταίειο Νοσοκομείο 1898

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ – ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ**  
**ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΕΡΕΥΝΑΣ**

Πρόεδρος : Ι. Βασιλείου  
Γραμματέας : Γ. Φραγκουλίδης  
Μέλη : Η. Λιανός, Λια-Ευαγ Μουλοπούλου, Ευγ Κουσκούνη  
Ευθ Δεληγεώρογλου, Ι. Σιαφάκα

---

Αθήνα 06/06/2017

Προς την Κυρία  
Καμπουράκη Αφροδίτη  
Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια - Ειδικευόμενη Παιδιατρικής  
Αρεταίειο νοσοκομείο

Κυρία Καμπουράκη  
Η Επιτροπή Έρευνας του *Αρεταίειου νοσοκομείου* στη σημερινή της συνεδρίαση, η οποία έγινε παράλληλα και με την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας, μελέτησε την αίτηση σας για το ερευνητικό πρωτόκολλο με τίτλο :

Επιπολασμός και χαρακτηριστικά νεογνών με διαταραχή βάρους γέννησης

Η επιτροπή κάνει αποδεκτό το αίτημα σας με τις εξής προϋποθέσεις: *να μην έχετε οικονομικές απαιτήσεις για την εκτέλεση του , να είναι σύμφωνο με τη νομοθεσία και να έχετε κάλυψη αστικής ευθύνης. Για τις κλινικές μελέτες να υπάρχει ειδικό έντυπο συναίνεσης του αρρώστου.*

**Το καταχώρισε στο αρχείο της με τον αριθμό:  
ΕΕ-2/61/06-06-2017**

Ο Πρόεδρος  
Ι. Βασιλείου

---

Βασ. Σοφίας 76  
115 28 Αθήνα

e-mail: [ianvass@med.uoa.gr](mailto:ianvass@med.uoa.gr)

τηλέφωνο: +302107286156  
κινητο: +3069545754

## 11 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ballantyne JW. The problem of the premature infant. *Br Med J* [Internet]. 1902 May 17 [cited 2018 May 18];1(2159):1196–200. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20760242>
2. RECORD RG, GIBSON JR, McKEOWN T. Foetal and infant mortality in multiple pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Emp* [Internet]. 1952 Aug [cited 2018 May 18];59(4):471–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14955718>
3. STEINER M, POMERANCE W. Studies on prematurity. II. Influence of fetal maturity on fatality rate. *Pediatrics* [Internet]. 1950 Dec [cited 2018 May 18];6(6):872–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14797347>
4. ERHARDT CL, JOSHI GB, NELSON FG, KROLL BH, WEINER L. INFLUENCE OF WEIGHT AND GESTATION ON PERINATAL AND NEONATAL MORTALITY BY ETHNIC GROUP. *Am J Public Health Nations Health* [Internet]. 1964 Nov [cited 2018 May 21];54(11):1841–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14227946>
5. Brimblecombe FS, Ashford JR. Significance of low birth weight in perinatal mortality. A study of variations within England and Wales. *Br J Prev Soc Med* [Internet]. 1968 Jan [cited 2018 May 21];22(1):27–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5636973>
6. Hughes MM, Black RE, Katz J. 2500-g Low Birth Weight Cutoff: History and Implications for Future Research and Policy. *Matern Child Health J* [Internet]. 2017 Feb [cited 2018 May 18];21(2):283–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27449779>
7. Zeve D, Regelman MO, Holzman IR, Rapaport R. Small at Birth, but How Small? The Definition of SGA Revisited. *Horm Res Paediatr* [Internet]. 2016 [cited 2018 May 21];86(5):357–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27685026>

8. Ward WP, Ward PC. Infant birth weight and nutrition in industrializing Montreal. *Am Hist Rev* [Internet]. 1984 [cited 2018 May 23];89(2):324–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11611517>
9. Rosenberg M. Birth weights in three Norwegian cities, 1860-1984. Secular trends and influencing factors. *Ann Hum Biol* [Internet]. [cited 2018 May 23];15(4):275–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3044272>
10. Lahmann PH, Wills R-A, Coory M. Trends in birth size and macrosomia in Queensland, Australia, from 1988 to 2005. *Paediatr Perinat Epidemiol* [Internet]. 2009 Nov [cited 2018 May 23];23(6):533–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19840289>
11. Surkan PJ, Hsieh C-C, Johansson ALV, Dickman PW, Cnattingius S. Reasons for Increasing Trends in Large for Gestational Age Births. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2004 Oct [cited 2018 Jun 19];104(4):720–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15458892>
12. Hadfield RM, Lain SJ, Simpson JM, Ford JB, Raynes-Greenow CH, Morris JM, et al. Are babies getting bigger? An analysis of birthweight trends in New South Wales, 1990-2005. *Med J Aust* [Internet]. 2009 Mar 16 [cited 2018 Jun 19];190(6):312–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19296812>
13. Morisaki N, Esplin MS, Varner MW, Henry E, Oken E. Declines in birth weight and fetal growth independent of gestational length. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2013 Jan [cited 2018 May 23];121(1):51–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23262927>
14. Diouf I, Charles MA, Blondel B, Heude B, Kaminski M. Discordant time trends in maternal body size and offspring birthweight of term deliveries in France between 1972 and 2003: data from the French National Perinatal Surveys. *Paediatr Perinat Epidemiol* [Internet]. 2011 May [cited 2018 May 23];25(3):210–7. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21470260>
15. Jeyaseelan L, Yadav B, Silambarasan V, Vijayaselvi R, Jose R. Large for Gestational Age Births Among South Indian Women: Temporal Trend and Risk Factors from 1996 to 2010. *J Obstet Gynaecol India* [Internet]. 2016 Oct [cited 2018 Jun 17];66(Suppl 1):42–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27651576>
  16. Chiavaroli V, Castorani V, Guidone P, Derraik JGB, Liberati M, Chiarelli F, et al. Incidence of infants born small- and large-for-gestational-age in an Italian cohort over a 20-year period and associated risk factors. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2016 Apr 26 [cited 2018 May 23];42:42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27117061>
  17. WHO | Physical status: the use and interpretation of anthropometry. WHO [Internet]. 2013 [cited 2018 May 21]; Available from: [http://www.who.int/childgrowth/publications/physical\\_status/en/](http://www.who.int/childgrowth/publications/physical_status/en/)
  18. Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega ACS, Czernichow P, International Small for Gestational Age Advisory Board. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics* [Internet]. 2003 Jun [cited 2018 May 21];111(6 Pt 1):1253–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12777538>
  19. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the Child Born Small for Gestational Age through to Adulthood: A Consensus Statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2007 Mar [cited 2018 May 21];92(3):804–10. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2006-2017>
  20. Xu H, Simonet F, Luo Z-C. Optimal birth weight percentile cut-offs in defining small- or large-for-gestational-age. *Acta Paediatr* [Internet]. 2010 Apr [cited

- 2018 May 22];99(4):550–5. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20064130>
21. Stroescu R, Micle I, Bizerea T, Puiu M, Mărginean O, Doros G. Metabolic monitoring of obese children born small for gestational age. *Obes Res Clin Pract* [Internet]. 2014 Nov [cited 2018 May 22];8(6):e592–8. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25434915>
  22. Reinehr T, Kleber M, Toschke AM. Small for gestational age status is associated with metabolic syndrome in overweight children. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2009 Apr 1 [cited 2018 May 22];160(4):579–84. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19155319>
  23. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Intrauterine growth restriction – part 2. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2016 Dec 16 [cited 2018 May 24];29(24):4037–48. Available from:  
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14767058.2016.1154525>
  24. Brenner WE, Edelman DA, Hendricks CH. A standard of fetal growth for the United States of America. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1976 Nov 1 [cited 2018 May 22];126(5):555–64. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/984126>
  25. Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, Norris FD, Tashiro M. Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1982 May [cited 2018 May 22];59(5):624–32. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7070736>
  26. Arbuckle TE, Wilkins R, Sherman GJ. Birth weight percentiles by gestational age in Canada. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1993 Jan [cited 2018 May 22];81(1):39–48. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8416459>
  27. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. Customised antenatal growth charts. *Lancet (London, England)* [Internet]. 1992 Feb 1 [cited 2018 May 22];339(8788):283–7. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1346292>
28. Ghi T, Cariello L, Rizzo L, Ferrazzi E, Periti E, Prefumo F, et al. Customized Fetal Growth Charts for Parents' Characteristics, Race, and Parity by Quantile Regression Analysis. [cited 2018 May 22]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.7863/ultra.15.03003>
  29. Figueras F, Figueras J, Meler E, Eixarch E, Coll O, Gratacos E, et al. Customised birthweight standards accurately predict perinatal morbidity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2007 Jul [cited 2018 May 22];92(4):F277-80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17251224>
  30. Teixeira MPC, Queiroga TPR, Mesquita M dos A, Teixeira MPC, Queiroga TPR, Mesquita M dos A. Frequency and risk factors for the birth of small-for-gestational-age newborns in a public maternity hospital. *Einstein (São Paulo)* [Internet]. 2016 Sep [cited 2018 May 22];14(3):317–23. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-45082016000300317&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082016000300317&lng=en&tlng=en)
  31. Sharma D, Shastri S, Farahbakhsh N, Sharma P. Intrauterine growth restriction – part 1. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2016 Dec 16 [cited 2018 May 23];29(24):3977–87. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14767058.2016.1152249>
  32. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* [Internet]. 1967 Aug [cited 2018 May 24];71(2):159–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6029463>
  33. Rosenberg A. The IUGR Newborn. *Semin Perinatol* [Internet]. 2008 Jun [cited 2018 May 24];32(3):219–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18482625>
  34. Murki S, Sharma D. Intrauterine Growth Retardation - A Review Article. *J Neonatal Biol* [Internet]. 2014 Mar 26 [cited 2018 May 24];03(03):1–13. Available from: <http://www.omicsgroup.org/journals/intrauterine-growth->

- retardation-a-review-article-2167-0897.1000135.php?aid=25766
35. Platz E, Newman R. Diagnosis of IUGR: Traditional Biometry. *Semin Perinatol* [Internet]. 2008 Jun [cited 2018 May 25];32(3):140–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18482612>
  36. Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: New concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management [Internet]. Vol. 204, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011 [cited 2018 May 25]. p. 288–300. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21215383>
  37. Chard T, Costeloe K, Leaf A. Evidence of growth retardation in neonates of apparently normal weight. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 1992 Jun 16 [cited 2018 May 25];45(1):59–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1618362>
  38. Dashe JS, McIntire DD, Lucas MJ, Leveno KJ. Effects of symmetric and asymmetric fetal growth on pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2000 Sep [cited 2018 May 25];96(3):321–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10960619>
  39. Black RE. Global Prevalence of Small for Gestational Age Births. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* [Internet]. 2015 [cited 2018 May 24];81:1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26111558>
  40. Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ* [Internet]. 1987 [cited 2018 May 24];65(5):663–737. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3322602>
  41. Kramer MS. The Epidemiology of Low Birthweight. In: *Nestle Nutrition Institute workshop series* [Internet]. 2013 [cited 2018 May 24]. p. 1–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23887099>
  42. Maternal, infant and young child nutrition Report by the Secretariat. 2013 [cited 2018 May 24]; Available from: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB134/B134\\_15-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB134/B134_15-en.pdf)



43. Chiavaroli V, Derraik JGB, Hofman PL, Cutfield WS. Born Large for Gestational Age: Bigger Is Not Always Better. *J Pediatr* [Internet]. 2016 Mar [cited 2018 Jun 17];170:307–11. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26707580>
44. Yu ZB, Han SP, Zhu GZ, Zhu C, Wang XJ, Cao XG, et al. Birth weight and subsequent risk of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* [Internet]. 2011 Jul [cited 2018 Jun 17];12(7):525–42. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21438992>
45. Johnsson IW, Haglund B, Ahlsson F, Gustafsson J. A high birth weight is associated with increased risk of type 2 diabetes and obesity. *Pediatr Obes* [Internet]. 2015 Apr [cited 2018 Jun 17];10(2):77–83. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24916852>
46. Gunderson EP. Epidemiology of Gestational Weight Gain and Body Weight Changes After Pregnancy. [cited 2018 Jun 18];21(2). Available from:  
[https://watermark.silverchair.com/21-2-261.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kKhW\\_Ercy7Dm3ZL\\_9Cf3qfKAc485ysgAAAbcwggGzBgkqhkiG9w0BBwagggGkMIIBoAIBADCCAZkGCSqGSib3DQEHATAeBgIghkgBZQMEAS4wEQQMnpxj2xrRWGWtxjeNAgEQgIIbaicQIp-ejLuK\\_mznZSaKtwPToNLpLzU6aizngHGcrRaJSM](https://watermark.silverchair.com/21-2-261.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kKhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAbcwggGzBgkqhkiG9w0BBwagggGkMIIBoAIBADCCAZkGCSqGSib3DQEHATAeBgIghkgBZQMEAS4wEQQMnpxj2xrRWGWtxjeNAgEQgIIbaicQIp-ejLuK_mznZSaKtwPToNLpLzU6aizngHGcrRaJSM)
47. Czarnobay SA, Kroll C, Schultz LF, Malinowski J, Mastroeni SS de BS, Mastroeni MF. Predictors of excess birth weight in Brazil: a systematic review. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2018 May 19 [cited 2018 Jun 18]; Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29787700>
48. Walsh JM, McAuliffe FM. Prediction and prevention of the macrosomic fetus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2012 Jun [cited 2018 Jun 18];162(2):125–30. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22459652>
49. Chiavaroli V, Cutfield WS, Derraik JGB, Pan Z, Ngo S, Sheppard A, et al. Infants born large-for-gestational-age display slower growth in early infancy, but no

- epigenetic changes at birth. *Sci Rep* [Internet]. 2015 Sep 30 [cited 2017 Jul 3];5:14540. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26419812>
50. Ng S-K, Olog A, Spinks AB, Cameron CM, Searle J, McClure RJ. Risk factors and obstetric complications of large for gestational age births with adjustments for community effects: results from a new cohort study. *BMC Public Health* [Internet]. 2010 Dec 6 [cited 2018 Jun 18];10(1):460. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20687966>
51. Vaiserman AM. Birth weight predicts aging trajectory: A hypothesis. *Mech Ageing Dev* [Internet]. 2018 Jul [cited 2018 Jun 18];173:61–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29626501>
52. Usta A, Usta CS, Yildiz A, Ozcaglayan R, Dalkiran E Sen, Savkli A, et al. Frequency of fetal macrosomia and the associated risk factors in pregnancies without gestational diabetes mellitus. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2017 [cited 2018 Jun 18];26:62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28451039>
53. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 173. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2016 Nov [cited 2018 Jun 23];128(5):e195–209. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27776071>
54. Mestan K, Ouyang F, Matoba N, Pearson C, Ortiz K, Wang X. Maternal obesity, diabetes mellitus and cord blood biomarkers in large-for-gestational age infants. *J Pediatr Biochem* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2018 Jun 18];1(3):217–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21814537>
55. Wilcox MA, Smith SJ, Johnson IR, Maynard P V, Chilvers CE. The effect of social deprivation on birthweight, excluding physiological and pathological effects. *Br J Obstet Gynaecol* [Internet]. 1995 Nov [cited 2018 May 28];102(11):918–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8534630>
56. Hendrix N, Berghella V. Non-Placental Causes of Intrauterine Growth Restriction. *Semin Perinatol* [Internet]. 2008 Jun [cited 2018 May

- 28];32(3):161–5. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18482615>
57. Presbitero P, Somerville J, Stone S, Aruta E, Spiegelhalter D, Rabajoli F. Pregnancy in cyanotic congenital heart disease. Outcome of mother and fetus. *Circulation* [Internet]. 1994 Jun [cited 2018 Jun 10];89(6):2673–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8205680>
58. Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, Peterson HB, Jeng G, Wilcox LS. Low and Very Low Birth Weight in Infants Conceived with Use of Assisted Reproductive Technology. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Mar 7 [cited 2018 May 28];346(10):731–7. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11882728>
59. Nomura RMY, Paiva LV, Costa VN, Liao AW, Zugaib M. Influence of maternal nutritional status, weight gain and energy intake on fetal growth in high-risk pregnancies. *Rev Bras Ginecol e Obs* [Internet]. 2012 [cited 2018 May 28];34(3):107–12. Available from:  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-72032012000300003](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032012000300003)
60. Zhu B-P, Rolfs RT, Nangle BE, Horan JM. Effect of the Interval between Pregnancies on Perinatal Outcomes. *N Engl J Med* [Internet]. 1999 Feb 25 [cited 2018 May 28];340(8):589–94. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10029642>
61. HADDON W, NESBITT RE, GARCIA R. Smoking and pregnancy: carbon monoxide in blood during gestation and at term. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1961 Sep [cited 2018 May 28];18:262–7. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13710327>
62. Newnham JP, Patterson L, James I, Reid SE. Effects of maternal cigarette smoking on ultrasonic measurements of fetal growth and on Doppler flow velocity waveforms. *Early Hum Dev* [Internet]. 1990 Oct [cited 2018 May 28];24(1):23–36. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2265596>
63. Andres RL, Day M-C. Perinatal complications associated with maternal tobacco use. *Semin Neonatol* [Internet]. 2000 Aug [cited 2018 May 28];5(3):231–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10956448>
  64. Kharrazi M, DeLorenze GN, Kaufman FL, Eskenazi B, Bernert JT, Graham S, et al. Environmental tobacco smoke and pregnancy outcome. *Epidemiology* [Internet]. 2004 Nov [cited 2018 May 28];15(6):660–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15475714>
  65. Norsa’adah B, Salinah O. The Effect of Second-Hand Smoke Exposure during Pregnancy on the Newborn Weight in Malaysia. *Malays J Med Sci* [Internet]. 2014 Mar [cited 2018 May 28];21(2):44–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24876807>
  66. Lundsberg LS, Bracken MB, Saftlas AF. Low-to-moderate gestational alcohol use and intrauterine growth retardation, low birthweight, and preterm delivery. *Ann Epidemiol* [Internet]. 1997 Oct [cited 2018 May 28];7(7):498–508. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9349918>
  67. Wen SW, Zhou J, Yang Q, Fraser W, Olatunbosun O, Walker M. Maternal exposure to folic acid antagonists and placenta-mediated adverse pregnancy outcomes. *Can Med Assoc J* [Internet]. 2008 Dec 2 [cited 2018 May 28];179(12):1263–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19047607>
  68. Zuckerman B, Frank DA, Hingson R, Amaro H, Levenson SM, Kayne H, et al. Effects of Maternal Marijuana and Cocaine Use on Fetal Growth. *N Engl J Med* [Internet]. 1989 Mar 23 [cited 2018 May 28];320(12):762–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2784193>
  69. Grote NK, Bridge JA, Gavin AR, Melville JL, Iyengar S, Katon WJ. A Meta-analysis of Depression During Pregnancy and the Risk of Preterm Birth, Low Birth Weight, and Intrauterine Growth Restriction. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2010 Oct 4 [cited 2018 Jun 10];67(10):1012. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20921117>
70. Yu KM. [Relation between placental morphometry and fetal growth]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* [Internet]. 1992 Jul [cited 2018 May 29];27(4):217–9, 250. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1291218>
  71. Zygumt M, Herr F, Münstedt K, Lang U, Liang OD. Angiogenesis and vasculogenesis in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2003 Sep 22 [cited 2018 May 29];110 Suppl 1:S10-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12965086>
  72. Zygumt M. Placental circulation: Clinical significance. *Early Pregnancy* [Internet]. 2001 Jan [cited 2018 May 29];5(1):72–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11753521>
  73. Bjørø K. Gross pathology of the placenta in intrauterine growth retardation. *Ann Chir Gynaecol* [Internet]. 1981 [cited 2018 May 29];70(6):316–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7337404>
  74. Bjørø K. Vascular anomalies of the umbilical cord: I. Obstetric implications. *Early Hum Dev* [Internet]. 1983 Jul [cited 2018 May 29];8(2):119–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6884254>
  75. Wilkins-Haug L, Quade B, Morton CC. Confined placental mosaicism as a risk factor among newborns with fetal growth restriction. *Prenat Diagn* [Internet]. 2006 May [cited 2018 May 29];26(5):428–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16557641>
  76. Boog G. Chronic villitis of unknown etiology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2008 Jan [cited 2018 May 29];136(1):9–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17683846>
  77. Szentpéteri I, Rab A, Kornya L, Kovács P, Brubel R, Joó JG. Placental gene expression patterns of endoglin (CD105) in intrauterine growth restriction. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2014 Mar 27 [cited 2018 May 29];27(4):350–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23808956>

78. Szentpéteri I, Rab A, Kornya L, Kovács P, Joó JG. Gene expression patterns of vascular endothelial growth factor (VEGF-A) in human placenta from pregnancies with intrauterine growth restriction. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2013 Jul 13 [cited 2018 May 29];26(10):984–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23350655>
79. Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1993 Feb [cited 2018 May 29];168(2):547–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8438926>
80. Soong Y-K, Wang T-H, Lee Y-S, Chen C-P, Chang C-L, Ho S-Y, et al. Genome-Wide Detection of Uniparental Disomy in a Fetus with Intrauterine Growth Restriction Using Genotyping Microarrays. *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet]. 2009 Jun 1 [cited 2018 May 29];48(2):152–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1028455909602771>
81. Wallenstein MB, Harper LM, Odibo AO, Roehl KA, Longman RE, Macones GA, et al. Fetal congenital heart disease and intrauterine growth restriction: a retrospective cohort study. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2012 Jun 8 [cited 2018 May 29];25(6):662–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21823904>
82. Balayla J, Abenhaim HA. Incidence, predictors and outcomes of congenital diaphragmatic hernia: a population-based study of 32 million births in the United States. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2014 Sep 29 [cited 2018 May 29];27(14):1438–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24156638>
83. Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics* [Internet]. 1988 Jul [cited 2018 May 29];82(1):83–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3380603>
84. Khan N, J. Kazzi S. YIELD AND COSTS OF SCREENING GROWTH-RETARDED

- INFANTS FOR TORCH INFECTIONS. *Am J Perinatol* [Internet]. 2000 Dec 31 [cited 2018 May 29];17(03):131–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11012137>
85. Singh N, Singh MP, Wylie BJ, Hussain M, Kojo YA, Shekhar C, et al. Malaria prevalence among pregnant women in two districts with differing endemicity in Chhattisgarh, India. *Malar J* [Internet]. 2012 Aug 10 [cited 2018 May 29];11(1):274. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22882903>
86. Walker PGT, ter Kuile FO, Garske T, Menendez C, Ghani AC. Estimated risk of placental infection and low birthweight attributable to *Plasmodium falciparum* malaria in Africa in 2010: a modelling study. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2014 Aug [cited 2018 May 29];2(8):e460–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25103519>
87. Steketee RW, Nahlen BL, Parise ME, Menendez C. The burden of malaria in pregnancy in malaria-endemic areas. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. [cited 2018 May 29];64(1–2 Suppl):28–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11425175>
88. Priyadarshi A, Verge CF, Vandervliet L, Mackay DJG, Bolisetty S. Transient Neonatal Diabetes Mellitus followed by recurrent asymptomatic hypoglycaemia: a case report. *BMC Pediatr* [Internet]. 2015 Dec 2 [cited 2018 May 30];15:200. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26631065>
89. Fieni S, Gramellini D. Very-Early-Onset Discordant Growth in Monochorionic Twin Pregnancy. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2004 May [cited 2018 May 30];103(Supplement):1115–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15121628>
90. Lewi L, Gucciardo L, Huber A, Jani J, Van Mieghem T, Doné E, et al. Clinical outcome and placental characteristics of monochorionic diamniotic twin pairs with early- and late-onset discordant growth. *Am J Obstet Gynecol* [Internet].

- 2008 Nov [cited 2018 May 30];199(5):511.e1-511.e7. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18539257>
91. GRIT Study Group. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *BJOG* [Internet]. 2003 Jan [cited 2018 May 30];110(1):27–32. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12504932>
  92. Illanes S, Soothill P. Management of fetal growth restriction. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2004 Oct [cited 2018 May 30];9(5):395–401. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15691775>
  93. Jiang H, Xun P, Luo G, Wang Q, Cai Y, Zhang Y, et al. Levels of insulin-like growth factors and their receptors in placenta in relation to macrosomia. *Asia Pac J Clin Nutr* [Internet]. 2009 [cited 2018 Jun 25];18(2):171–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19713175>
  94. Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S, Dicke JM, Gray DL, Odibo AO. The efficiency of first-trimester serum analytes and maternal characteristics in predicting fetal growth disorders. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2009 Oct [cited 2018 Jun 25];201(4):412.e1-412.e6. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19716535>
  95. Cowans NJ, Spencer K, Meiri H. First-trimester maternal placental protein 13 levels in pregnancies resulting in adverse outcomes. *Prenat Diagn* [Internet]. 2008 Feb [cited 2018 Jun 25];28(2):121–5. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18186153>
  96. Chang Y-S, Chen C-N, Jeng S-F, Su Y-N, Chen C-Y, Chou H-C, et al. The sFlt-1/PIGF ratio as a predictor for poor pregnancy and neonatal outcomes. *Pediatr Neonatol* [Internet]. 2017 Dec [cited 2018 Jun 26];58(6):529–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28571908>
  97. Clausson B, Gardosi J, Francis A, Cnattingius S. Perinatal outcome in SGA births defined by customised versus population-based birthweight standards. *BJOG* [Internet]. 2001 Aug [cited 2018 May 31];108(8):830–4. Available from:



- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11510708>
98. Wollmann HA. Intrauterine Growth Restriction: Definition and Etiology. *Horm Res* [Internet]. 1998 [cited 2017 May 19];49(Suppl. 2):1–6. Available from: <http://www.karger.com/doi/10.1159/000053079>
  99. Kanawati AA, McLaren DS, Abu-Jawdeh I. Failure to thrive in Lebanon. I. Experience with some simple somatic measurements. *Acta Paediatr Scand* [Internet]. 1971 May [cited 2018 May 31];60(3):309–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5579855>
  100. Metcalf J. Clinical assessment of nutritional status at birth. Fetal malnutrition and SGA are not synonymous. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 1994 Oct [cited 2018 May 31];41(5):875–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7936778>
  101. Ezenwa BN, Iroha EO, Ezeaka VC, Egri-Okwaji MTC. Comparative study of Clinical Assessment of Nutritional status score and proportionality indices in the assessment of fetal malnutrition in term newborns. *Niger Med J* [Internet]. 2016 [cited 2018 May 31];57(2):124–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27226688>
  102. Harel S, Tomer A, Barak Y, Binderman I, Yavin E. The cephalization index: a screening device for brain maturity and vulnerability in normal and intrauterine growth retarded newborns. *Brain Dev* [Internet]. 1985 [cited 2018 Jun 1];7(6):580–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3841707>
  103. Regev RH, Lusky A, Dolfen T, Litmanovitz I, Arnon S, Reichman B, et al. Excess mortality and morbidity among small-for-gestational-age premature infants: a population-based study. *J Pediatr* [Internet]. 2003 Aug [cited 2018 Jun 1];143(2):186–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12970630>
  104. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth Weight in Relation to Morbidity and Mortality among Newborn Infants. *N Engl J Med* [Internet].

- 1999 Apr 22 [cited 2018 Jun 1];340(16):1234–8. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10210706>
105. Flamant C, Gascoin G. [Short-term outcome and small for gestational age newborn management]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* [Internet]. 2013 Dec [cited 2016 Nov 12];42(8):985–95. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24210715>
106. Committee on Fetus and Newborn, Papile L-A, Baley JE, Benitz W, Cummings J, Carlo WA, et al. Hypothermia and Neonatal Encephalopathy. *Pediatrics* [Internet]. 2014 Jun 1 [cited 2018 Jun 1];133(6):1146–50. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24864176>
107. Mitanchez D. Ontogenèse de la régulation glycémique et conséquences pour la prise en charge du nouveau-né. *Arch Pédiatrie* [Internet]. 2008 Jan [cited 2018 Jun 1];15(1):64–74. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18164603>
108. Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, Aynsley-Green A, Ward-Platt MP, Schwartz R, et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics* [Internet]. 2000 May [cited 2018 Jun 1];105(5):1141–5. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10790476>
109. Sankar MJ, Agarwal R, Deorari A, Paul VK. Management of Polycythemia in Neonates. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2010 Oct 21 [cited 2018 Jun 1];77(10):1117–21. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20725868>
110. Jeevasankar M, Agarwal R, Chawla D, Paul VK, Deorari AK. Polycythemia in the newborn. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2008 Jan [cited 2018 Jun 1];75(1):68–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18245939>
111. Jain A, Agarwal R, Sankar MJ, Deorari A, Paul VK. Hypocalcemia in the Newborn. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2010 Oct 25 [cited 2018 Jun 1];77(10):1123–8. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20737250>
112. Hyman SJ, Novoa Y, Holzman I. Perinatal Endocrinology: Common Endocrine Disorders in the Sick and Premature Newborn. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2009 Sep [cited 2018 Jun 1];38(3):509–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19717002>
  113. Puthiyachirakkal M, Mhanna MJ. Pathophysiology, management, and outcome of persistent pulmonary hypertension of the newborn: a clinical review. *Front Pediatr* [Internet]. 2013 Sep 2 [cited 2018 Jun 6];1:23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24400269>
  114. Bendapudi P, Rao GG, Greenough A. Diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2015 Jun [cited 2018 Jun 6];16(3):157–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25765845>
  115. Keiser A, Bhandari V. The Role of Surfactant Therapy in Nonrespiratory Distress Syndrome Conditions in Neonates. *Am J Perinatol* [Internet]. 2015 Jul 14 [cited 2018 Jun 6];33(01):001–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26171600>
  116. Swarnam K, Soraisham AS, Sivanandan S. Advances in the management of meconium aspiration syndrome. *Int J Pediatr* [Internet]. 2012 [cited 2018 Jun 6];2012:359571. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22164183>
  117. Bendapudi P, Narasimhan R, Papworth S. Causes and management of pulmonary haemorrhage in the neonate. *Paediatr Child Health (Oxford)* [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2018 Jun 6];22(12):528–31. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S175172221200145X>
  118. Regev RH, Reichman B. Prematurity and intrauterine growth retardation—double jeopardy? *Clin Perinatol* [Internet]. 2004 Sep [cited 2018 Jun 6];31(3):453–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15325532>

119. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2000 Jan [cited 2018 Jun 6];182(1 Pt 1):198–206. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10649179>
120. Dorling J, Kempley S, Leaf A. Feeding growth restricted preterm infants with abnormal antenatal Doppler results. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2005 Sep [cited 2018 Jun 6];90(5):F359-63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16113150>
121. Sharma R, Hudak ML. A Clinical Perspective of Necrotizing Enterocolitis. *Clin Perinatol* [Internet]. 2013 Mar [cited 2018 Jun 6];40(1):27–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23415262>
122. Dogra S, Mukhopadhyay K, Narang A. Feed Intolerance and Necrotizing Enterocolitis in Preterm Small-for-Gestational Age Neonates with Normal Umbilical Artery Doppler Flow. *J Trop Pediatr* [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2018 Jun 7];58(6):513–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22752419>
123. Ferguson AC. Prolonged impairment of cellular immunity in children with intrauterine growth retardation. *J Pediatr* [Internet]. 1978 Jul [cited 2018 Jun 6];93(1):52–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/77323>
124. Padidela RNR, Bhat V. Neurobehavioral assessment of appropriate for gestational and small for gestational age babies. *Indian Pediatr* [Internet]. 2003 Nov [cited 2018 Jun 7];40(11):1063–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14660837>
125. Main KM, Jensen RB, Asklund C, Hoi-Hansen CE, Skakkebaek NE. Low Birth Weight and Male Reproductive Function. *Horm Res Paediatr* [Internet]. 2006 Apr 10 [cited 2017 May 25];65(3):116–22. Available from: <http://www.karger.com/?doi=10.1159/000091516>
126. Hughes IA, Northstone K, Golding J, ALSPAC Study Team. Reduced birth weight

- in boys with hypospadias: an index of androgen dysfunction? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed [Internet]. 2002 Sep [cited 2018 Jun 10];87(2):F150-1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12193526>
127. Mukhopadhyay K, Yadav RK, Kishore SS, Garewal G, Jain V, Narang A. Iron status at birth and at 4 weeks in preterm-SGA infants in comparison with preterm and term-AGA infants. J Matern Neonatal Med [Internet]. 2012 Aug 4 [cited 2018 Jun 7];25(8):1474–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22122236>
128. Chaudhari S, Otiv M, Hoge M, Pandit A, Mote A. Growth and sexual maturation of low birth weight infants at early adolescence. Indian Pediatr [Internet]. 2008 Mar [cited 2018 Jun 7];45(3):191–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367763>
129. Hokken-Koelega ACS, De Ridder MAJ, Lemmen RJ, Hartog H Den, De Muinck Keizer-Schrama SMPF, Drop SLS. Children Born Small for Gestational Age: Do They Catch Up? Pediatr Res [Internet]. 1995 Aug [cited 2018 Jun 10];38(2):267–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7478827>
130. Luo ZC, Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Length and body mass index at birth and target height influences on patterns of postnatal growth in children born small for gestational age. Pediatrics [Internet]. 1998 Dec [cited 2018 Jun 10];102(6):E72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9832600>
131. Preece MA. Puberty in Children with Intrauterine Growth Retardation. Horm Res [Internet]. 1997 [cited 2018 Jun 16];48(1):30–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9161869>
132. Persson I, Ahlsson F, Ewald U, Tuvemo T, Qingyuan M, von Rosen D, et al. Influence of perinatal factors on the onset of puberty in boys and girls: implications for interpretation of link with risk of long term diseases. Am J Epidemiol [Internet]. 1999 Oct 1 [cited 2018 Jun 16];150(7):747–55. Available

- from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10512428>
133. Bhargava SK, Ramji S, Srivastava U, Sachdev HP, Kapani V, Datta V, et al. Growth and sexual maturation of low birth weight children: a 14 year follow up. *Indian Pediatr* [Internet]. 1995 Sep [cited 2018 Jun 16];32(9):963–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8935258>
  134. Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Exaggerated Adrenarche and Hyperinsulinism in Adolescent Girls Born Small for Gestational Age. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1999 Dec [cited 2018 Jun 16];84(12):4739–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10599744>
  135. Ibáñez L, Potau N, Enriquez G, de Zegher F. Reduced uterine and ovarian size in adolescent girls born small for gestational age. *Pediatr Res* [Internet]. 2000 May [cited 2018 Jun 16];47(5):575–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10813579>
  136. Ibáñez L, Potau N, Ferrer A, Rodriguez-Hierro F, Marcos MV, de Zegher F. Reduced Ovulation Rate in Adolescent Girls Born Small for Gestational Age. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2002 Jul [cited 2018 Jun 16];87(7):3391–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12107255>
  137. Jensen MS, Mabeck LM, Toft G, Thulstrup AM, Bonde JP. Lower sperm counts following prenatal tobacco exposure. *Hum Reprod* [Internet]. 2005 Sep 1 [cited 2018 Jun 17];20(9):2559–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15919771>
  138. Olsen J, Bonde JP, Basso O, Hjøllund NH, Sørensen HT, Abell A. Birthweight and semen characteristics. *Int J Androl* [Internet]. 2000 Aug [cited 2018 Jun 17];23(4):230–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10886426>
  139. Spinillo A, Stronati M, Ometto A, Fazzi E, Lanzi G, Guaschino S. Infant neurodevelopmental outcome in pregnancies complicated by gestational hypertension and intra-uterine growth retardation. *J Perinat Med* [Internet]. 1993 [cited 2018 Jun 7];21(3):195–203. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8229610>
140. Duvanel CB, Fawer CL, Cotting J, Hohlfeld P, Matthieu JM. Long-term effects of neonatal hypoglycemia on brain growth and psychomotor development in small-for-gestational-age preterm infants. *J Pediatr* [Internet]. 1999 Apr [cited 2018 Jun 7];134(4):492–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10190926>
  141. Grantham-McGregor SM. Small for gestational age, term babies, in the first six years of life. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 1998 Jan [cited 2017 May 22];52 Suppl 1:S59-64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9511021>
  142. Martorell R, Ramakrishnan U, Schroeder DG, Melgar P, Neufeld L. Intrauterine growth retardation, body size, body composition and physical performance in adolescence. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 1998 Jan [cited 2018 Jun 7];52 Suppl 1:S43-52; discussion S52-3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9511019>
  143. Chaudhari S, Otiv M, Khairnar B, Pandit A, Hoge M, Sayyad M. Pune low birth weight study - birth to adulthood - cognitive development. *Indian Pediatr* [Internet]. 2013 Sep [cited 2018 Jun 7];50(9):853–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23798624>
  144. Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* [Internet]. 1989 Mar 4 [cited 2018 Jun 7];298(6673):564–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2495113>
  145. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet (London, England)* [Internet]. 1986 May 10 [cited 2018 Jun 7];1(8489):1077–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2871345>
  146. Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ* [Internet]. 1990 Aug 4 [cited 2018 Jun 7];301(6746):259–62. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2390618>
147. Hattersley AT, Tooke JE. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birth weight with diabetes and vascular disease. *Lancet* [Internet]. 1999 May 22 [cited 2018 Jun 7];353(9166):1789–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10348008>
  148. NEEL J V. Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by progress? *Am J Hum Genet* [Internet]. 1962 Dec [cited 2018 Jun 7];14(4):353–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13937884>
  149. Barker DJP. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med* [Internet]. 2007 May [cited 2018 Jun 10];261(5):412–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17444880>
  150. Lina F, Sven C, Matteo B, Anna-Karin EB, Jesper L, Lars A, et al. Risk of oesophageal adenocarcinoma among individuals born preterm or small for gestational age. *Eur J Cancer* [Internet]. 2013 Jun [cited 2018 Jun 17];49(9):2207–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23490653>
  151. Forssell L, Cnattingius S, Bottai M, Edstedt Bonamy A, Lagergren J, Agréus L, et al. Increased Risk of Barrett’s Esophagus Among Individuals Born Preterm or Small for Gestational Age. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2013 Jul [cited 2018 Jun 17];11(7):790–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23376800>
  152. Wahlbeck K, Forsén T, Osmond C, Barker DJ, Eriksson JG. Association of schizophrenia with low maternal body mass index, small size at birth, and thinness during childhood. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2001 Jan [cited 2018 Jun 10];58(1):48–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11146757>
  153. Ninomiya M, Numakawa T, Adachi N, Furuta M, Chiba S, Richards M, et al. Cortical neurons from intrauterine growth retardation rats exhibit lower response to neurotrophin BDNF. *Neurosci Lett* [Internet]. 2010 May [cited



- 2018 Jun 10];476(2):104–9. Available from:  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304394010004398>
154. Gale CR, Martyn CN. Birth weight and later risk of depression in a national birth cohort. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2004 Jan [cited 2018 Jun 10];184:28–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14702224>
  155. Vasiliadis H-M, Buka SL, Martin LT, Gilman SE. Fetal growth and the lifetime risk of generalized anxiety disorder. *Depress Anxiety* [Internet]. 2010 Nov [cited 2018 Jun 10];27(11):1066–72. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20734359>
  156. Mittendorfer-Rutz E, Wasserman D, Rasmussen F. Fetal and childhood growth and the risk of violent and non-violent suicide attempts: a cohort study of 318,953 men. *J Epidemiol Community Health* [Internet]. 2008 Feb 1 [cited 2018 Jun 10];62(2):168–73. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18192606>
  157. Davis EP, Sandman CA. Prenatal psychobiological predictors of anxiety risk in preadolescent children. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2012 Aug [cited 2018 Jun 10];37(8):1224–33. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22265195>
  158. Vasiliadis H-M, Gilman SE, Buka SL. Fetal growth restriction and the development of major depression. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2008 Apr [cited 2018 Jun 10];117(4):306–12. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18321355>
  159. Bhutta ZA, Das JK, Bahl R, Lawn JE, Salam RA, Paul VK, et al. Can available interventions end preventable deaths in mothers, newborn babies, and stillbirths, and at what cost? *Lancet* [Internet]. 2014 Jul 26 [cited 2018 Jul 20];384(9940):347–70. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24853604>
  160. Das U (“Shonu”) G, Sysyn GD. Abnormal fetal growth: intrauterine growth retardation, small for gestational age, large for gestational age. *Pediatr Clin*

- North Am [Internet]. 2004 Jun [cited 2018 Jun 27];51(3):639–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15157589>
161. Okun N, Verma A, Mitchell BF, Flowerdew G. Relative importance of maternal constitutional factors and glucose intolerance of pregnancy in the development of newborn macrosomia. *J Matern Fetal Med* [Internet]. 1997 Sep [cited 2018 Jul 16];6(5):285–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9360188>
  162. Yang Y, Wang Z, Mo M, Muyiduli X, Wang S, Li M, et al. The association of gestational diabetes mellitus with fetal birth weight. *J Diabetes Complications* [Internet]. 2018 Jul [cited 2018 Jun 28];32(7):635–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29907325>
  163. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 May 8 [cited 2018 Jul 17];358(19):1991–2002. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18463375>
  164. McFarland MB, Trylovich CG, Langer O. Anthropometric differences in macrosomic infants of diabetic and nondiabetic mothers. *J Matern Fetal Med* [Internet]. 1998 Nov [cited 2018 Jul 17];7(6):292–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9848695>
  165. Nasrat H, Abalkhail B, Fageeh W, Shabat A, El Zahrany F. Anthropometric measurements of newborns of gestational diabetic mothers: Does it indicate disproportionate fetal growth? *J Matern Fetal Med* [Internet]. 1997 Sep [cited 2018 Jul 17];6(5):291–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9360189>
  166. Catalano PM. Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome. *Reproduction* [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2018 Jun 28];140(3):365–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20457594>
  167. Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Reviews: Adipocytokines in Normal and

- Complicated Pregnancies. *Reprod Sci* [Internet]. 2009 Oct 27 [cited 2018 Jun 28];16(10):921–37. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19474287>
168. KC K, Shakya S, Zhang H. Gestational Diabetes Mellitus and Macrosomia: A Literature Review. *Ann Nutr Metab* [Internet]. 2015 [cited 2018 Jun 28];66(2):14–20. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26045324>
169. Hill DJ, Petrik J, Arany E. Growth factors and the regulation of fetal growth. *Diabetes Care* [Internet]. 1998 Aug [cited 2018 Jun 28];21 Suppl 2:B60-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9704229>
170. Black MH, Sacks DA, Xiang AH, Lawrence JM. The Relative Contribution of Prepregnancy Overweight and Obesity, Gestational Weight Gain, and IADPSG-Defined Gestational Diabetes Mellitus to Fetal Overgrowth. *Diabetes Care* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2018 Jul 2];36(1):56–62. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22891256>
171. Yang W, Han F, Gao X, Chen Y, Ji L, Cai X. Relationship Between Gestational Weight Gain and Pregnancy Complications or Delivery Outcome. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Dec 2 [cited 2018 Jul 17];7(1):12531. Available from:  
<http://www.nature.com/articles/s41598-017-12921-3>
172. Adams KM, Li H, Nelson RL, Ogburn PL, Danilenko-Dixon DR. Sequelae of unrecognized gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1998 Jun [cited 2018 Jul 17];178(6):1321–32. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9662318>
173. Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM. The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2004 Sep [cited 2018 Jul 17];191(3):964–8. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15467573>
174. Hedderon MM, Weiss NS, Sacks DA, Pettitt DJ, Selby J V., Quesenberry CP, et al. Pregnancy Weight Gain and Risk of Neonatal Complications. *Obstet*

- Gynecol [Internet]. 2006 Nov [cited 2018 Jul 1];108(5):1153–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17077237>
175. Lactation I of M (US) C on NSDP and. Nutrition During Pregnancy: Part I Weight Gain: Part II Nutrient Supplements. 1990 [cited 2018 Jul 1]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK235235/>
  176. Rasmussen K, Yaktine AL eds; Weight Gain During Pregnancy [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2009 [cited 2018 Jul 1]. Available from: <http://www.nap.edu/catalog/12584>
  177. Goldstein RF, Abell SK, Ranasinha S, Misso M, Boyle JA, Black MH, et al. Association of Gestational Weight Gain With Maternal and Infant Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA [Internet]. 2017 Jun 6 [cited 2018 May 26];317(21):2207–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28586887>
  178. Ferraro ZM, Barrowman N, Prud'homme D, Walker M, Wen SW, Rodger M, et al. Excessive gestational weight gain predicts large for gestational age neonates independent of maternal body mass index. J Matern Neonatal Med [Internet]. 2012 May 21 [cited 2018 Jul 4];25(5):538–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22081936>
  179. Durst J, Sutton A, Cliver S, Tita A, Biggio J. Impact of Gestational Weight Gain on Perinatal Outcomes in Obese Women. Am J Perinatol [Internet]. 2016 Mar 9 [cited 2018 Jul 2];33(09):849–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26960701>
  180. Badon SE, Dyer AR, Josefson JL, HAPO Study Cooperative Research Group. Gestational weight gain and neonatal adiposity in the hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study-North American region. Obesity [Internet]. 2014 Jul [cited 2018 Jul 2];22(7):1731–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24634400>
  181. Siega-Riz AM, Viswanathan M, Moos M-K, Deierlein A, Mumford S, Knaack J, et al. A systematic review of outcomes of maternal weight gain according to

- the Institute of Medicine recommendations: birthweight, fetal growth, and postpartum weight retention. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2009 Oct [cited 2018 Jul 17];201(4):339.e1-339.e14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19788965>
182. Bowers K, Laughon SK, Kiely M, Brite J, Chen Z, Zhang C. Gestational diabetes, pre-pregnancy obesity and pregnancy weight gain in relation to excess fetal growth: variations by race/ethnicity. *Diabetologia* [Internet]. 2013 Jun 10 [cited 2018 Jul 17];56(6):1263–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23571827>
183. Buck Louis GM, Grewal J, Albert PS, Sciscione A, Wing DA, Grobman WA, et al. Racial/ethnic standards for fetal growth: the NICHD Fetal Growth Studies. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2015 Oct [cited 2018 Jul 17];213(4):449.e1-449.e41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26410205>
184. Sridhar SB, Ferrara A, Ehrlich SF, Brown SD, Hedderon MM. Risk of Large-for-Gestational-Age Newborns in Women With Gestational Diabetes by Race and Ethnicity and Body Mass Index Categories. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2013 Jun [cited 2018 Jul 17];121(6):1255–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23812460>
185. Choufani S, Shuman C, Weksberg R. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* [Internet]. 2010 Aug 20 [cited 2018 Jul 1];154C(3):343–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20803657>
186. Cole TR, Dennis NR, Hughes HE. Weaver syndrome. *J Med Genet* [Internet]. 1992 May [cited 2018 Jul 1];29(5):332–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1583661>
187. Weaver DD, Graham CB, Thomas IT, Smith DW. A new overgrowth syndrome with accelerated skeletal maturation, unusual facies, and camptodactyly. *J Pediatr* [Internet]. 1974 Apr [cited 2018 Jul 1];84(4):547–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4366187>

188. Pilia G, Hughes-Benzie RM, MacKenzie A, Baybayan P, Chen EY, Huber R, et al. Mutations in GPC3, a glypican gene, cause the Simpson-Golabi-Behmel overgrowth syndrome. *Nat Genet* [Internet]. 1996 Mar 1 [cited 2018 Jul 1];12(3):241–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8589713>
189. Hughes-Benzie RM, Tolmie JL, McNay M, Patrick A. Simpson-Golabi-Behmel syndrome: disproportionate fetal overgrowth and elevated maternal serum alpha-fetoprotein. *Prenat Diagn* [Internet]. 1994 Apr [cited 2018 Jul 1];14(4):313–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7520583>
190. Tatton-Brown K, Cole TR, Rahman N. Sotos Syndrome [Internet]. GeneReviews®. University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2018 Jul 1]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301652>
191. Dodge PR, Holmes SJ, Sotos JF. Cerebral gigantism. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 1983 Apr [cited 2018 Jul 1];25(2):248–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6602075>
192. Chauhan SP, Grobman WA, Gherman RA, Chauhan VB, Chang G, Magann EF, et al. Suspicion and treatment of the macrosomic fetus: A review. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2005 Aug [cited 2018 Jun 23];193(2):332–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16098852>
193. Noumi G, Collado-Khoury F, Bombard A, Julliard K, Weiner Z. Clinical and sonographic estimation of fetal weight performed during labor by residents. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2005 May [cited 2018 Jun 23];192(5):1407–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15902122>
194. Hall MH, Chng PK, MacGillivray I. Is routine antenatal care worth while? *Lancet* (London, England) [Internet]. 1980 Jul 12 [cited 2018 Jun 23];2(8185):78–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6105254>
195. Drassinower D, Timofeev J, Huang C-C, Benson J, Driggers R, Landy H. Accuracy of Clinically Estimated Fetal Weight in Pregnancies Complicated by Diabetes

- Mellitus and Obesity. *Am J Perinatol* [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2018 Jun 23];31(01):031–8. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23456900>
196. Goetzinger KR, Odibo AO, Shanks AL, Roehl KA, Cahill AG. Clinical accuracy of estimated fetal weight in term pregnancies in a teaching hospital. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2014 Jan 20 [cited 2018 Jun 23];27(1):89–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23687973>
  197. Neilson JP. Symphysis-fundal height measurement in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 1998 Jan 26 [cited 2018 Jun 23];(2):CD000944. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796225>
  198. Kayem G, Grangé G, Bréart G, Goffinet F. Comparison of fundal height measurement and sonographically measured fetal abdominal circumference in the prediction of high and low birth weight at term. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2009 Nov [cited 2018 Jun 23];34(5):566–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19582801>
  199. Wikström I, Bergström R, Bakketeig L, Jacobsen G, Lindmark G. Prediction of High Birthweight from Maternal Characteristics, Symphysis Fundal Height and Ultrasound Biometry. *Gynecol Obstet Invest* [Internet]. 1993 [cited 2018 Jun 23];35(1):27–33. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8449430>
  200. Melamed N, Yogev Y, Meizner I, Mashiach R, Pardo J, Ben-Haroush A. Prediction of fetal macrosomia: effect of sonographic fetal weight-estimation model and threshold used. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 Jul [cited 2018 Jun 23];38(1):74–81. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21229567>
  201. Hart NC, Hilbert A, Meurer B, Schrauder M, Schmid M, Siemer J, et al. Macrosomia: a new formula for optimized fetal weight estimation. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2010 Jan [cited 2018 Jun 23];35(1):42–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20034003>

202. Abramowicz JS, Sherer DM, Bar-Tov E, Woods JR. The cheek-to-cheek diameter in the ultrasonographic assessment of fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1991 Oct [cited 2018 Jun 23];165(4 Pt 1):846–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1951542>
203. Aksoy H, Aksoy Ü, Yücel B, Saygi Özyurt S, Aydın T, Alparslan Babayiğit M. Fetal anterior abdominal wall thickness may be an early ultrasonographic sign of gestational diabetes mellitus. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2016 Jun 17 [cited 2018 Jun 23];29(12):2028–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26333303>
204. Khoury FR, Stetzer B, Myers SA, Mercer B. Comparison of estimated fetal weights using volume and 2-dimensional sonography and their relationship to neonatal markers of fat. *J Ultrasound Med* [Internet]. 2009 Mar [cited 2018 Jun 23];28(3):309–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19244066>
205. Higgins MF, Russell NM, Mulcahy CH, Coffey M, Foley ME, McAuliffe FM. Fetal anterior abdominal wall thickness in diabetic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2008 Sep [cited 2018 Jun 23];140(1):43–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18406510>
206. Hoopmann M, Abele H, Wagner N, Wallwiener D, Kagan KO. Performance of 36 Different Weight Estimation Formulae in Fetuses with Macrosomia. *Fetal Diagn Ther* [Internet]. 2010 [cited 2018 Jun 23];27(4):204–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20523027>
207. Lauszus FF, Klebe JG, Flyvbjerg A. Macrosomia associated with maternal serum insulin-like growth factor-I and -II in diabetic pregnancy. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2001 May [cited 2018 Jun 25];97(5 Pt 1):734–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11339926>
208. Luo Z-C, Nuyt A-M, Delvin E, Audibert F, Girard I, Shatenstein B, et al. Maternal and Fetal IGF-I and IGF-II Levels, Fetal Growth, and Gestational Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 May [cited 2018 Jun 25];97(5):1720–8.



Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22419731>

209. Roth S, Abernathy MP, Lee WH, Pratt L, Denne S, Golichowski A, et al. Insulin-like growth factors I and II peptide and messenger RNA levels in macrosomic infants of diabetic pregnancies. *J Soc Gynecol Investig* [Internet]. [cited 2018 Jun 25];3(2):78–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8796812>
210. Poon LCY, Karagiannis G, Stratieva V, Syngelaki A, Nicolaides KH. First-Trimester Prediction of Macrosomia. *Fetal Diagn Ther* [Internet]. 2011 [cited 2018 Jun 25];29(2):139–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20798483>
211. Nanda S, Akolekar R, Sarquis R, Mosconi AP, Nicolaides KH. Maternal serum adiponectin at 11 to 13 weeks of gestation in the prediction of macrosomia. *Prenat Diagn* [Internet]. 2011 May [cited 2018 Jun 25];31(5):479–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21394735>
212. Yu Y, Luo G, Zhang J, Jiang H, Wei J, Shi Y, et al. Increased mRNA levels of apolipoprotein M and apolipoprotein AI in the placental tissues with fetal macrosomia. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2015 Feb 7 [cited 2018 Jun 25];291(2):299–303. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25194312>
213. McFarland L V, Raskin M, Daling JR, Benedetti TJ. Erb/Duchenne’s palsy: a consequence of fetal macrosomia and method of delivery. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1986 Dec [cited 2018 Jul 17];68(6):784–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3785790>
214. Esakoff TF, Cheng YW, Sparks TN, Caughey AB. The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2009 Jun [cited 2018 Jul 17];200(6):672.e1-672.e4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19376489>
215. Executive summary: Neonatal brachial plexus palsy. Report of the American

- College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Brachial Plexus Palsy. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2014 Apr [cited 2018 Jul 17];123(4):902–4. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24785634>
216. Hardy AE. Birth injuries of the brachial plexus: incidence and prognosis. *J Bone Joint Surg Br* [Internet]. 1981 Feb [cited 2018 Jul 17];63–B(1):98–101. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7204481>
217. Kolderup LB, Laros RK, Musci TJ. Incidence of persistent birth injury in macrosomic infants: association with mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1997 Jul [cited 2018 Jul 17];177(1):37–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9240580>
218. Gherman RB, Ouzounian JG, Satin AJ, Goodwin TM, Phelan JP. A comparison of shoulder dystocia-associated transient and permanent brachial plexus palsies. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2003 Sep [cited 2018 Jul 17];102(3):544–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12962939>
219. Shannon K, Davis JC, Kitzmiller JL, Fulcher SA, Koenig HM. Erythropoiesis in Infants of Diabetic Mothers. *Pediatr Res* [Internet]. 1986 Feb [cited 2018 Jul 17];20(2):161–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3945525>
220. Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM, Pass M. Macrosomic births in the united states: determinants, outcomes, and proposed grades of risk. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2003 May [cited 2018 Jul 17];188(5):1372–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12748514>
221. Jones-Smith JC, Fernald LCH, Neufeld LM. Birth Size and Accelerated Growth during Infancy Are Associated with Increased Odds of Childhood Overweight in Mexican Children. *J Am Diet Assoc* [Internet]. 2007 Dec [cited 2018 Jul 19];107(12):2061–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18060891>
222. Taal HR, vd Heijden AJ, Steegers EAP, Hofman A, Jaddoe VWV. Small and large

- size for gestational age at birth, infant growth, and childhood overweight. Obesity [Internet]. 2013 Jun [cited 2018 Jul 19];21(6):1261–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23666877>
223. Hediger ML, Overpeck MD, Maurer KR, Kuczmarski RJ, McGlynn A, Davis WW. Growth of infants and young children born small or large for gestational age: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Pediatr Adolesc Med [Internet]. 1998 Dec [cited 2018 Jun 6];152(12):1225–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9856434>
224. Moschonis G, Grammatikaki E, Manios Y. Perinatal predictors of overweight at infancy and preschool childhood: the GENESIS study. Int J Obes [Internet]. 2008 Jan 4 [cited 2018 Jul 20];32(1):39–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18059407>
225. Vohr BR, McGarvey ST. Growth patterns of large-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age infants of gestational diabetic mothers and control mothers at age 1 year. Diabetes Care [Internet]. 1997 Jul [cited 2018 Jul 20];20(7):1066–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9203438>
226. Di Giovanni I, Marcovecchio ML, Chiavaroli V, de Giorgis T, Chiarelli F, Mohn A. Being born large for gestational age is associated with earlier pubertal take-off and longer growth duration: a longitudinal study. Acta Paediatr [Internet]. 2017 Jan [cited 2017 May 22];106(1):61–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27743496>
227. Herman-Giddens ME, Kaplowitz PB, Wasserman R. Navigating the recent articles on girls' puberty in Pediatrics: what do we know and where do we go from here? Pediatrics [Internet]. 2004 Apr [cited 2018 Jul 20];113(4):911–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15060243>
228. De Leonibus C, Marcovecchio ML, Chiavaroli V, de Giorgis T, Chiarelli F, Mohn A. Timing of puberty and physical growth in obese children: a longitudinal

- study in boys and girls. *Pediatr Obes* [Internet]. 2014 Aug [cited 2018 Jul 20];9(4):292–9. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23713062>
229. Boutsikou T, Briana DD, Boutsikou M, Kafalidis G, Stamati L, Baka S, et al. Cord blood chemerin and obestatin levels in large for gestational age infants. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2013 Jan 11 [cited 2018 Jul 20];26(2):123–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22963327>
230. Frank CE, Speechley KN, Macnab JJ, Campbell MK. Infants Born Large for Gestational Age and Developmental Attainment in Early Childhood. *Int J Pediatr* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2018 Jul 20];2018:1–7. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ijpedi/2018/9181497/>
231. Van Lieshout RJ, Boyle MH. Is bigger better? Macrosomia and psychopathology later in life. *Obes Rev* [Internet]. 2011 May [cited 2018 Jul 20];12(5):e405–11. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20977604>
232. Moore GS, Kneitel AW, Walker CK, Gilbert WM, Xing G. Autism risk in small- and large-for-gestational-age infants. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2012 Apr [cited 2018 Jul 20];206(4):314.e1-314.e9. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22464070>
233. Lahti M, Eriksson JG, Heinonen K, Kajantie E, Lahti J, Wahlbeck K, et al. Late preterm birth, post-term birth, and abnormal fetal growth as risk factors for severe mental disorders from early to late adulthood. *Psychol Med* [Internet]. 2015 Apr 5 [cited 2018 Jul 20];45(05):985–99. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25191989>
234. Van Lieshout RJ, Boyle MH. Canadian Youth Born Large or Small for Gestational Age and Externalizing and Internalizing Problems. *Can J Psychiatry* [Internet]. 2011 Apr [cited 2018 Jul 20];56(4):227–34. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21507279>
235. Kirkegaard I, Obel C, Hedegaard M, Henriksen TB. Gestational Age and Birth

- Weight in Relation to School Performance of 10-Year-Old Children: A Follow-up Study of Children Born After 32 Completed Weeks. *Pediatrics* [Internet]. 2006 Oct 1 [cited 2018 Jul 20];118(4):1600–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17015552>
236. Mamelle N, Cochet V, Claris O. Definition of fetal growth restriction according to constitutional growth potential. *Biol Neonate* [Internet]. 2001 [cited 2017 Jun 30];80(4):277–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11641551>
237. Organisation for Economic Co-operation and Development. *Society at a glance 2009 : OECD social indicators*. OECD; 2009. 131 p.
238. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr* [Internet]. 2016 Jul [cited 2016 Nov 12];67. Available from: <http://www.la-press.com/intrauterine-growth-restriction-antenatal-and-postnatal-aspects-article-a5774>
239. Lockie E, McCarthy E, Hui L, Churilov L, Walker S. Feasibility of using self-reported ethnicity in pregnancy according to the gestation-related optimal weight classification: a cross-sectional study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2018 Aug 13];125(6):704–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/1471-0528.14825>
240. Braun L, Wentz AE. Rethinking ethnicity, fetal growth and customised charts. 2017 [cited 2018 Aug 13]; Available from: <https://doi.org/10.1111/>
241. Gelbaya TA, Nardo LG. Customised fetal growth chart: A systematic review. *J Obstet Gynaecol (Lahore)* [Internet]. 2005 Jul 2 [cited 2018 Aug 13];25(5):445–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16183577>
242. Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new standards for assessing adverse outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2009 Dec [cited 2018 Aug 13];23(6):741–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19854681>
243. Simchen MJ, Okrent Smolar AL, Dulitzky M, Sivan E, Morag I. Neonatal

morbidities and need for intervention in twins and singletons born at 34-35 weeks of gestation. *J Perinat Med* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2018 Aug 6];44(8):887–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26677882>

244. Medication in Pregnancy and Breastfeeding | SafeFetus.com [Internet]. [cited 2018 Aug 7]. Available from: <http://safefetus.com/index.php>