



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
& ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ
ΠΜΣ «ΠΡΟΗΓΜΕΝΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ»**

Τίτλος εργασίας

**«Προχωρημένη ηλικία μητέρας κατά την κύηση: Επιπτώσεις στη
μητέρα, στην κύηση και στο νεογνό»**

Ζάκκα Πανωραία

ΑΜ: 19009

**Επιβλέπουσα: Χριστίνα Νάνου
Επίκουρη Καθηγήτρια**

Αθήνα, Ιούνιος 2023



**UNIVERSITY OF WEST ATTICA, FACULTY OF HEALTH SCIENCES &
WELFARE
DEPARTMENT OF MIDWIFERY
COURSE "ADVANCED EVIDENCE-BASED MIDWIFERY CARE"**

Title

**"Advanced maternal age at pregnancy: Effects on mother,
pregnancy and newborn"**

Zakka Panorea

Registration Number: 19009

Supervisor: Christina Nanou

Assistant Professor

Athens, June 2023



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
& ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ
ΠΜΣ «ΠΡΟΗΓΜΕΝΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ»**

Τίτλος εργασίας

**«Προχωρημένη ηλικία μητέρας κατά την κύηση: Επιπτώσεις στη
μητέρα, στην κύηση και στο νεογνό»**

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή

Η διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

A/a	ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΑΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
1.	Αικατερίνη Λυκερίδου	Καθηγήτρια, Μέλος	
2.	Αντιγόνη Σαραντάκη	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Μέλος	
3.	Χριστίνα Νάνου	Επίκουρη Καθηγήτρια, Επιβλέπουσα Καθηγήτρια	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Ζάκκα Πανωραία του Χρήστου, με αριθμό μητρώου 19009 φοιτήτρια του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Επιστημών Υγείας & Πρόνοιας του Τμήματος Μαιευτικής δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

**Επιθυμώ την απαγόρευση πρόσβασης στο πλήρες κείμενο της εργασίας μου μέχρι και έπειτα από αίτηση μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση του επιβλέποντα καθηγητή*

Η Επιβλέπουσα Καθηγήτρια

Η Δηλούσα



Χριστίνα Νάνου

Ζάκκα Πανωραία

*** Σε εξαιρετικές περιπτώσεις και μετά από αιτιολόγηση και έγκριση του επιβλέποντα, προβλέπεται χρονικός περιορισμός πρόσβασης (embargo) 6-12 μήνες. Στην περίπτωση αυτή θα πρέπει να υπογράψει ψηφιακά ο/η επιβλέπων/ουσα καθηγητής/τρια, για να γνωστοποιεί ότι είναι ενημερωμένος/η και συναινεί. Οι λόγοι χρονικού αποκλεισμού πρόσβασης περιγράφονται αναλυτικά στις πολιτικές του Ι.Α. (σελ. 6):**

https://www.uniwa.gr/wp-content/uploads/2021/01/%CE%A0%CE%BF%CE%BB%CE%B9%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%B5%CC%81%CF%82_%CE%99%CE%B4%CF%81%CF%85%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%BF%CF%85%CC%81_%CE%91%CF%80%CE%BF%CE%B8%CE%B5%CF%84%CE%B7%CF%81%CE%B9%CC%81%CE%BF%CF%85_final.pdf

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών, είναι σύνηθες, τόσο στις ανεπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες, οι γυναίκες να τεκνοποιούν σε προχωρημένη μητρική ηλικία, με τα αίτια της παρατηρούμενης αυτής τάσης να είναι περίπλοκα και πολυπαραγοντικά. Η τεκνοποίηση σε προχωρημένη μητρική ηλικία (≥ 35 ετών) έχει συσχετιστεί με την εκδήλωση διαφόρων επιπλοκών.

Σκοπός: Η συστηματική ανασκόπηση της δημοσιευθείσας βιβλιογραφίας με σκοπό τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ μητρικής ηλικίας κατά την κύηση και της εμφάνισης ανεπιθύμητων επιπτώσεων στη μητέρα, στην κύηση και στο νεογνό.

Υλικό και μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της δημοσιευθείσας στη βιβλιογραφική βάση βιοϊατρικών δεδομένων Pubmed βιβλιογραφίας. Η αναζήτηση περιλάμβανε συστηματικές ανασκοπήσεις στην αγγλική γλώσσα δημοσίευσης, αναφερόμενες σε μονήρη κύηση, σε εκβάσεις της κύησης εγκύων γυναικών ηλικίας άνω των 35 ετών, που έχουν διεξαχθεί σε ανεπτυγμένες χώρες και ανεξαρτήτως της ημερομηνίας δημοσίευσης. Η αναζήτηση βασίστηκε σε όρους σχετιζόμενους με την περιγραφή της προχωρημένης μητρικής ηλικίας, των εκβάσεων της κύησης στη μητέρα καθώς επίσης και στις περιγεννητικές εκβάσεις της κύησης. Τέλος, η επιλογή των κατάλληλων για συμπερίληψη στην παρούσα εργασία μελετών βασίστηκε στη χρήση του εργαλείου PICOS.

Αποτελέσματα: Από τα 156 αποτελέσματα που απέφερε η αρχική αναζήτηση, κατάλληλες για συμπερίληψη κρίθηκαν 12 μελέτες. Από τις μελέτες αυτές, καταδείχθηκε η ύπαρξη θετικής συσχέτισης μεταξύ μητρικής ηλικίας και του κινδύνου εκδήλωσης επιπλοκών της κύησης όπως η υπέρταση, η προεκλαμψία, ο σακχαρώδης διαβήτης της κύησης, η θνησιγένεια, ο περιγεννητικός και νεογνικός θάνατος, η υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου, η γέννηση ελλιποβαρών νεογνών, ο πρόωρος τοκετός και η αποβολή. Για πολλές δε από τις μελετώμενες επιπλοκές, σύμφωνα με τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν, η έκταση του κινδύνου αυξάνεται όσο αυξάνεται ηλικία της μητέρας.

Συμπεράσματα: Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση κατέδειξε αυξημένο κίνδυνο δυσμενών μητρικών και περιγεννητικών εκβάσεων σε γυναίκες με προχωρημένη ηλικία κατά την κύηση. Παρόλα αυτά η μεγάλη ετερογένεια των ορισμών των εκβάσεων που μελετήθηκαν, οι διαφορετικοί ορισμοί της προχωρημένης μητρικής ηλικίας μεταξύ των μελετών και η απουσία πληροφοριών αναφορικά με άλλους παράγοντες κινδύνου για τις μελετώμενες εκβάσεις υποδηλώνουν ότι τα αποτελέσματα που προέκυψαν θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

Λέξεις κλειδιά: Προχωρημένη μητρική ηλικία, εκβάσεις της κύησης

ABSTRACT

Introduction: During the last decades, it is common in both developed and developing countries for women to have children at an advanced maternal age, with the causes of this observed trend being complex and multifactorial. Childbirth at an advanced maternal age (≥ 35 years) has been associated with the occurrence of various complications.

Aim: The systematic review of the published literature in order to investigate the relationship between maternal age during pregnancy and the occurrence of adverse effects on the mother, pregnancy, and the newborn.

Material and method: A systematic review of the bibliography published in the biomedical database Pubmed was performed. The search included systematic reviews in English (language of publication), referring to single pregnancies, pregnancy outcomes of pregnant women over the age of 35, conducted in a developed countries and regardless of the date of publication. The search was based on terms related to the description of advanced maternal age, maternal pregnancy outcomes, as well as perinatal pregnancy outcomes. Finally, the selection of suitable studies for inclusion in this work was based on the use of the PICOS.

Results: Out of the 156 results brought by the initial search, 12 studies were considered suitable for inclusion. These studies have shown a positive association between maternal age and the risk of gestational complications such as hypertension, preeclampsia, gestational diabetes, stillbirth, perinatal and neonatal death, residual stillbirth, low birth weight babies, premature birth and miscarriage. For many of the complications studied, according to the studies included, the extent of the risk increases as the mother ages.

Conclusions: This systematic review has shown an increased risk of adverse maternal and perinatal outcomes in older women during pregnancy. However, the large heterogeneity of the definitions of the outcomes studied, the different definitions of advanced maternal age between the studies, and the absence of information regarding other risk factors for the studied outcomes suggest that the results obtained should be interpreted with caution.

Keywords: Advanced maternal age, pregnancy outcomes

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή	1
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	3
2. Κύηση σε Προχωρημένη Μητρική Ηλικία	4
2.1 Ορισμοί και Επιδημιολογικά Στοιχεία	4
2.2 Παράγοντες που Συμβάλλουν στην Αύξηση της Ηλικίας Τεκνοποίησης	5
2.3 Παράγοντες που Σχετίζονται με την Εμφάνιση Ανεπιθύμητων Εκβάσεων στην Εγκυμοσύνη σε Γυναίκες Μεγαλύτερης Ηλικίας	7
3. Σχετιζόμενες με την Ηλικία Ανεπιθύμητες Εκβάσεις της Κύησης.....	9
3.1 Επιπτώσεις της Προχωρημένης Μητρικής Ηλικίας κατά την Κύηση στην Μητέρα	9
3.1.1 Καρδιαγγειακές Επιπλοκές.....	10
3.1.2 Σακχαρώδης Διαβήτης της Κύησης	11
3.1.3 Διενέργεια Καισαρικής Τομής.....	13
3.2 Επιπτώσεις της Προχωρημένης Μητρικής Ηλικίας στην κύηση.....	15
3.2.1 Αυτόματη Έκτρωση ή Αποβολή.....	15
3.2.2 Ενδομήτριος Θάνατος ή Γέννηση Θνησιγενούς Εμβρύου	16
3.2.3 Πρόωρος Τοκετός και Γέννηση Ελλιποβαρών Νεογνών	18
3.2.4 Υπολειπόμενη Ανάπτυξη του Εμβρύου	19
3.3 Επιπτώσεις της Προχωρημένης Μητρικής Ηλικίας στο Νεογνό	20
3.3.1 Συγγενείς Ανωμαλίες	20
3.3.2 Γενετικές ή Χρωμοσωμικές Ανωμαλίες	21
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	22
4. Σκοπός και Ερευνητικά Ερωτήματα	23
4.1 Υλικό και Μέθοδος	23
4.2 Αποτελέσματα.....	29
5. Συζήτηση.....	52
6. Συμπεράσματα-Προτάσεις	58
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	59

1. Εισαγωγή

Η εγκυμοσύνη σε προχωρημένη μητρική ηλικία είναι συνήθης τόσο στις ανεπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών. Η προχωρημένη μητρική ηλικία θεωρείται συνήθως ότι αναφέρεται σε γυναίκες ηλικίας 35 ετών και άνω, ενώ η πολύ προχωρημένη μητρική ηλικία ορίζεται ως εκείνη που υπερβαίνει τα 40 ή 45 έτη (Kahveci et al., 2018).

Οι λόγοι αυτής της παρατηρούμενης προοδευτικής αύξησης της ηλικίας τεκνοποίησης είναι περίπλοκοι και πολυπαραγοντικοί (Walker and Thornton, 2019). Ορισμένες γυναίκες μπορεί συνειδητά να επιλέγουν να καθυστερήσουν την τεκνοποίηση, ενώ για άλλες μπορεί να αποτελεί ανεπιθύμητη συνέπεια της υπογονιμότητας (Walker and Thornton, 2019). Επιπρόσθετα, η τεκνοποίηση σε προχωρημένη ηλικία μπορεί να σχετίζεται με την μεγαλύτερη συχνότητα εισαγωγής στην τριτοβάθμια εκπαίδευση, την καθυστέρηση του γάμου λόγω της επιθυμίας για μια μεγαλύτερη επαγγελματική σταδιοδρομία πριν τη δημιουργία οικογένειας, την αβεβαιότητα στην αγορά εργασίας και την απειλή της ανεργίας. Επιπρόσθετα, η σύγχρονη εποχή της τεχνολογίας και των κοινωνικών μέσων ενημέρωσης προωθεί την ιδέα του ονείρου για αναβολή της μητρότητας «έως μια ευνοϊκότερη στιγμή». Οι κοινωνικές αυτές εξελίξεις στην εκπαίδευση και στην απασχόληση μπορεί να συνδυάζονται με μια παραπλανητική αντίληψη ότι η εξωσωματική γονιμοποίηση μπορεί να αντισταθμίσει τη φυσική μείωση της γονιμότητας που σχετίζεται με την ηλικία (Seshadri et al., 2020). Εκτός από τα παραπάνω, η ευρεία χρήση αντισυλληπτικών και η πρόοδος στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγική τεχνολογία αποτελούν επίσης παράγοντες που συμβάλλουν στην καθυστέρηση της τεκνοποίησης (Roustaei et al., 2018).

Η παροχή κατάλληλης υποστήριξης και φροντίδας στον αυξανόμενο αριθμό των μεγαλύτερης ηλικίας γυναικών που θα μείνουν έγκυες βασίζεται σε μια σαφή κατανόηση των κινδύνων. Αν και πολλές μελέτες έχουν διερευνήσει τη σχέση μεταξύ της προχωρημένης μητρικής ηλικίας και των επιπλοκών της εγκυμοσύνης, τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα. Ειδικότερα δεν υπάρχει συναίνεση αναφορικά με το μέγεθος και τη σχετική σημασία συγκεκριμένων κινδύνων και πολλά σημαντικά ζητήματα παραμένουν αναπάντητα. Για παράδειγμα, δεν είναι σαφές εάν οι αυξημένοι κίνδυνοι σχετίζονται με την ηλικία ή με την παρουσία συννοσηρότητας, ενώ επίσης, τα στοιχεία σχετικά με το κατώτατο όριο ηλικίας στο οποίο γίνονται σημαντικά τα δυσμενή αποτελέσματα είναι περιορισμένα. Άλλες μελέτες έχουν καταδείξει ότι ο κίνδυνος για δυσμενείς εκβάσεις της κύησης είναι μεγαλύτερος μετά τα 35 έτη, ενώ άλλες υποστηρίζουν ότι ο συσχετισμός είναι κλινικά σημαντικός μόνο σε ηλικία 40 ετών και άνω (Mills and Lavender, 2011).

Μελέτες έχουν καταδείξει ότι η προχωρημένη ηλικία της μητέρας κατά την κύηση σχετίζεται με ένα ευρύ φάσμα ανεπιθύμητων εκβάσεων της εγκυμοσύνης, όπως αποβολή, χρωμοσωμικές ανωμαλίες, θνησιγένεια, περιορισμός της ανάπτυξης του εμβρύου, πρόωρος τοκετός, προεκλαμψία, σακχαρώδη διαβήτη της κύησης και αυξημένα ποσοστά καισαρικής τομής (Frick, 2020). Η μεγαλύτερη συχνότητα ύπαρξης συννοσηρότητας σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας τεκμηριώνεται ως παράγοντας που συμβάλλει στην υψηλότερη τάση των γυναικών αυτών για εκδήλωση ανεπιθύμητων εκβάσεων. Σύμφωνα με μια μελέτη, ο επιπολασμός του διαβήτη σε γυναίκες ηλικίας 35-39 ετών και σε γυναίκες 40-44 ετών, ήταν αντίστοιχα δύο και τρεις φορές υψηλότερος, ενώ ο επιπολασμός της υπέρτασης ήταν αντίστοιχα τρεις και πέντε φορές υψηλότερος σε σύγκριση με γυναίκες ηλικίας 20–34 ετών (Berger et al., 2020).

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η συστηματική ανασκόπηση της δημοσιευθείσας βιβλιογραφίας προκειμένου να διερευνηθεί η σχέση της μητρικής ηλικίας κατά την κύηση με την εμφάνιση ανεπιθύμητων επιπτώσεων στη μητέρα και στο νεογνό.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. Κύηση σε Προχωρημένη Μητρική Ηλικία

2.1 Ορισμοί και Επιδημιολογικά Στοιχεία

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών, η μητρική ηλικία κατά την πρώτη εγκυμοσύνη έχει αυξηθεί σημαντικά καθώς οι γυναίκες επιδιώκουν την τεκνοποίηση αργότερα στην αναπαραγωγική τους ηλικία. Στις ΗΠΑ, το ποσοστό των πρώτων γεννήσεων σε γυναίκες άνω των 35 ετών οκταπλασιάστηκε κατά την περίοδο από το 1970 έως το 2006, στην Αυστραλία, οι γεννήσεις σε γυναίκες άνω των 35 αντιπροσώπευαν το 25% όλων των τοκετών το 2006 (Mills and Lavender, 2011), ενώ σύμφωνα με στοιχεία του Γραφείου Εθνικών Στατιστικών του Ηνωμένου Βασιλείου κατά το 2019 τα ποσοστά γονιμότητας για τις γυναίκες ηλικίας κάτω των 30 ετών ήταν στο χαμηλότερο επίπεδο από το 1938, ενώ στον αντίποδα τα ποσοστά γονιμότητας ήταν αυξημένα για γυναίκες ηλικίας 40 ετών και άνω (Chroponrouli et al., 2021). Στην Ισπανία το 1978, η μέση προσδοκώμενη ζωή κατά τη γέννηση για τις γυναίκες ήταν τα 76 έτη και η μέση ηλικία κατά την εγκυμοσύνη ήταν τα 26 έτη, ενώ μέχρι το 2017, η μέση προσδοκώμενη ζωή κατά τη γέννηση ανήλθε στα 85,7 έτη και η μέση ηλικία κατά την εγκυμοσύνη στα 32 έτη. Παρόμοιες τάσεις έχουν καταγραφεί και στην Ευρώπη (Guarga Montori et al., 2021). Σε παγκόσμιο επίπεδο, σύμφωνα με έκθεση του ΟΗΕ το 2015 η μέση ηλικία τεκνοποίησης παγκοσμίως μειώθηκε από τα 29,1 έτη που ήταν κατά το διάστημα 1950-1955 στα 27,5 έτη κατά την πενταετία 1990-1995 και παρέμεινε σε αυτό το επίπεδο έως το 2015, ενώ στις ανεπτυγμένες χώρες αυξήθηκε κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 δεκαετιών. Για παράδειγμα, η μέση ηλικία τεκνοποίησης στην Ευρώπη αυξήθηκε από τα 26,5 έτη που ήταν το 1980-1985 στα 29,4 έτη το 2010-2015. Τα ευρήματα αυτά είναι παρόμοια με εκείνα που αναφέρονται από τον Οργανισμό Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης, σύμφωνα με τον οποίο η μέση ηλικία κατά τον πρώτο τοκετό στις βιομηχανικές χώρες αυξήθηκε σταδιακά κατά τη διάρκεια του τελευταίου μισού αιώνα από τα 23-25 έτη που ήταν στις αρχές της δεκαετίας του 1970 στα 27-29 έτη το 2017 (Attali and Yogeov, 2020).

Όσον αφορά τον ορισμό της προχωρημένης μητρικής ηλικίας, δεν υπάρχει συναίνεση μεταξύ των ερευνητών καθώς υπάρχουν διάφοροι ορισμοί στη βιβλιογραφία. Συνήθως η προχωρημένη μητρική ηλικία ορίζεται ως γυναίκες ηλικίας > 35 ετών, αν και ορισμένοι έχουν ορίσει την προχωρημένη μητρική ηλικία ως γυναίκες ηλικίας 35-39 ετών και πολύ προχωρημένη μητρική ηλικία εκείνη που αφορά την ηλικία 40 ετών και άνω. Ωστόσο, σύμφωνα με άλλους ο ορισμός αναφέρεται σε γυναίκες ως ηλικίας 40 ετών και άνω χωρίς να λαμβάνονται υπόψη οι γυναίκες με ηλικίες 35-39 ετών. Σύμφωνα, τέλος, με το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των ΗΠΑ οι εγκυμοσύνες σε γυναίκες άνω των τριάντα πέντε ετών έχουν χαρακτηριστεί ως υψηλού κινδύνου λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης σχετιζόμενων με αυτές επιπλοκών (Biagioli et al., 2021). Παρόλο που η προχωρημένη μητρική ηλικία ορίζεται από τη χρονολογική ηλικία, οι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για την εξασθενημένη αναπαραγωγική λειτουργία και οι οποίοι συμβάλλουν στην εμφάνιση αρνητικών εκβάσεων για την υγεία των απογόνων οφείλονται αποκλειστικά στη βιολογική γήρανση. Η βιολογική γήρανση αναφέρεται στην σχετιζόμενη με την ηλικία μείωση της μοριακής, κυτταρικής και φυσιολογικής λειτουργίας σε αντίθεση με τη χρονολογική γήρανση η οποία αναφέρεται στην ηλικία ενός ατόμου σε έτη που αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου. Υπό τη σκοπιά αυτή φαίνεται αμφίβολο το να ορίσουμε μια χρονολογική ηλικία ως το κατώφλι για την προχωρημένη μητρική ηλικία, όταν η βιολογική γήρανση αποτελεί τον κύριο παράγοντα των δυσμενών εκβάσεων της κύησης (Biagioli et al., 2021).

2.2 Παράγοντες που Συμβάλλουν στην Αύξηση της Ηλικίας Τεκνοποίησης

Με την εισαγωγή του αντισυλληπτικού χαπιού και άλλων αξιόπιστων μεθόδων αντισύλληψης κατά τη δεκαετία του 1960, κατέστη όλο και πιο εφικτός ο έλεγχος της τεκνοποίησης. Η διαθεσιμότητα των αποτελεσματικών αυτών μεθόδων αντισύλληψης παρείχε ένα βήμα για την ευρύτερη χειραφέτηση των γυναικών, με τις γυναίκες να μπορούν να απομακρυνθούν από ανεπιθύμητες πτυχές της αναπαραγωγής και από την αποκλειστική ενασχόληση με τον ρόλο της μητέρας. Καθώς οι ευκαιρίες εκπαίδευσης, απασχόλησης και

καριέρας άνοιξαν για τις γυναίκες, οι τελευταίες μπορούσαν να επιλέξουν μεταξύ μητρότητας και άλλων δραστηριοτήτων, οι οποίες μετέβαλαν ριζικά το χρονικό πρότυπο της αναπαραγωγικής συμπεριφοράς. Καθώς οι γυναίκες απομακρύνονταν ολοένα και περισσότερο από το σπίτι για να ασχοληθούν με την αμειβόμενη εργασία, οι οικογένειες με δύο μισθούς προέκυψαν και άλλαξαν βαθιά τον οικογενειακό ρόλο των αντρών. Το αποτέλεσμα ήταν μια τεράστια καθυστέρηση στην τεκνοποίηση τόσο στην Ευρώπη, όσο και στις ΗΠΑ και σε άλλες χώρες (Mills et al., 2011). Σύμφωνα με άλλους πίσω από την «τάση» αυτή για τεκνοποίηση σε μεγαλύτερη ηλικία βρίσκονται άλλοι λόγοι, όπως προβλήματα γονιμότητας ή η έλλειψη κατάλληλου συντρόφου, ενώ δεν θα πρέπει να παραβλέψουμε και τις από επιλογή άτεκνες γυναίκες (Budds et al., 2013).

Επιπρόσθετα, έχει υποστηριχθεί ότι οι γυναίκες τεκνοποιούν με βάση την «κοινωνική πραγματικότητα», έναν συνδυασμό βιολογικών και κοινωνικών παραγόντων, οικονομικών ζητημάτων και παραγόντων σχετιζόμενων με την υγεία και την ποιότητα της σχέσης. Όπως αναφέρει ο Martin (2020), μια μετα-ανάλυση που διεξήχθη από τους Mills et al. (2011) ανέφερε πλήθος λόγων που συμβάλλουν στο παγκόσμιο φαινόμενο της καθυστερημένης τεκνοποίησης, όπως η πρόσβαση σε αξιόπιστη αντισύλληψη, η αυξημένη επιδίωξη των γυναικών για συμμετοχή στην εκπαίδευση και στο εργατικό δυναμικό, οι αλλαγές στις οικογενειακές αξίες, η ισότητα των φύλων, η αστάθεια των σχέσεων και η οικονομική αβεβαιότητα. Ο Martin (2020), αναφέρεται επίσης σε μελέτη των MacDougall, Beyene και Nachtigall (2012) οι οποίοι πήραν συνέντευξη από άτομα και ζευγάρια που τεκνοποίησαν μετά την ηλικία των 40 μέσω τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Παρόλο που οι συμμετέχοντες στη μελέτη αυτή ανέφεραν πως διαπίστωσαν πλεονεκτήματα από την αναμονή αυτή και την καθυστερημένη τεκνοποίηση, συμπεριλαμβανομένων του ότι ήταν πιο καταξιωμένοι στην καριέρα τους και οικονομικά ασφαλείς, πολλοί εξέφρασαν την άποψη ότι θα ήταν καλύτερα να είχαν παιδιά τουλάχιστον πέντε χρόνια νωρίτερα λόγω της υπογονιμότητας που σχετίζεται με την ηλικία, των προβλημάτων υγείας και του στίγματος που αντιμετώπισαν ως μεγαλύτεροι γονείς (Martin, 2020).

Σε μια Εθνική Έρευνα Γονιμότητας που διεξήχθη το 2018 με τη συμμετοχή 14.446 γυναικών στην Ισπανία, διαπιστώθηκε ότι το 26,15% των γυναικών άνω των 35 που δεν είχαν παιδιά είχαν καθυστερήσει την τεκνοποίηση επειδή δεν είχαν σταθερή σχέση, το 3,25% επειδή ήταν πολύ νέες για να γίνουν μητέρες, το 13,27% ανέφεραν ότι δεν ήθελαν να γίνουν μητέρες, το 3,08% καθυστέρησαν την τεκνοποίηση προκειμένου να συνεχίσουν τις σπουδές τους, το 17,94% για επαγγελματικούς λόγους και το συνδυασμό οικογενειακής και επαγγελματικής ζωής, το 10,56% για οικονομικούς λόγους, το 17,57% για λόγους υγείας και το 8,18% για άλλους λόγους (Molina-García et al., 2019).

Σε μια άλλη μελέτη που διεξήχθη στον Καναδά με τη συμμετοχή 1006 γυναικών και 500 ανδρών, το 70% των συμμετεχόντων αναγνώρισε την ύπαρξη σχέσης μεταξύ της μητρικής ηλικίας και της γονιμότητας και συγκεκριμένα ότι οι μεγαλύτερες σε ηλικία γυναίκες ενδέχεται να έχουν μεγαλύτερη δυσκολία στο να συλλάβουν. Η μελέτη αυτή διερεύνησε επίσης τους παράγοντες που επηρέασαν τις αποφάσεις τεκνοποίησης και διαπίστωσε ότι οι 2 πιο σημαντικοί παράγοντες ήταν η οικονομική ασφάλεια (85,8%) και η καταλληλότητα του συντρόφου να γίνει γονέας (80,2%) (Wiebe et al., 2012).

2.3 Παράγοντες που Σχετίζονται με την Εμφάνιση Ανεπιθύμητων Εκβάσεων στην Εγκυμοσύνη σε Γυναίκες Μεγαλύτερης Ηλικίας
Στις γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας παρατηρείται ένας υψηλότερος επιπολασμός συννοσηρότητας, ο οποίος αποτελεί επιβεβαιωμένο παράγοντα που συμβάλλει στην υψηλότερη τάση των γυναικών αυτών τόσο για την ανάπτυξη σχετιζόμενων με την κύηση συνθηκών υγείας όσο και για δυσμενείς εκβάσεις γέννησης. Μια μελέτη με τη συμμετοχή μη εγκύων γυναικών που διεξήχθη στις ΗΠΑ, στα πλαίσια της Εθνικής Έρευνας Εξέτασης Υγείας και Διατροφής, διαπίστωσε ότι ο επιπολασμός του διαβήτη και της υπέρτασης ήταν περίπου δύο και τρεις φορές υψηλότερος στις γυναίκες ηλικίας 35-39 ετών, αντίστοιχα, και αντίστοιχα τρεις και πέντε φορές υψηλότερος στις γυναίκες ηλικίας 40-44 ετών σε σύγκριση με τις γυναίκες ηλικίας 20-34 ετών (Berger et al., 2021).

Εκτός από τα παραπάνω, η εμφάνιση ανεπιθύμητων εκβάσεων στην εγκυμοσύνη σε γυναίκες προχωρημένης ηλικίας κατά την κύηση θα μπορούσαν ενδεχομένως να προκληθούν και από παράγοντες σχετιζόμενους με την αυξημένη δυσλειτουργία της μήτρας και του πλακούντα, καθώς επίσης και σε περιβαλλοντικές και συμπεριφορικές εκθέσεις, οι οποίες είναι πιθανό να συσσωρευτούν με την πάροδο της μητρικής ηλικίας (Frederiksenetal., 2018).

3. Σχετιζόμενες με την Ηλικία Ανεπιθύμητες Εκβάσεις της Κύησης

Η τεκνοποίηση σε προχωρημένη ηλικία ενέχει αρκετούς σοβαρούς κινδύνους, τόσο για τη μητέρα όσο και για το παιδί, συμπεριλαμβανομένων της μητρικής νοσηρότητας, του πρόωρου τοκετού και θνησιγένειας. Επίσης, καθώς αυξάνεται η ηλικία της γυναίκας η γονιμότητα μειώνεται, με αποτέλεσμα οι γυναίκες να καταφεύγουν σε επιλογές όπως η εξωσωματική γονιμοποίηση, η οποία ενέχει κινδύνους όπως οι πολλαπλές γεννήσεις, ο πρόωρος τοκετός και η αυξημένη μητρική νοσηρότητα (Leader et al., 2018).

3.1 Επιπτώσεις της Προχωρημένης Μητρικής Ηλικίας κατά την Κύηση στην Μητέρα

Η προχωρημένη μητρική ηλικία έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερη συχνότητα διαβήτη της κύησης, υψηλή αρτηριακή πίεση κατά την κύηση, αύξηση της συχνότητας των καισαρικών τομών ή προκλητών για ιατρικό λόγο τοκετών, επεμβατικούς τοκετούς και αμβλώσεις (Casteleiro et al., 2019).

Σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση των ανεπιθύμητων αυτών εκβάσεων διαδραματίζει η ύπαρξη τυχόν υφιστάμενων συννοσηροτήτων. Η διαχείριση των εγκύων γυναικών προχωρημένης μητρικής ηλικίας απαιτεί την κατανόηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ της ηλικίας και της προϋπάρχουσας συννοσηρότητας. Ειδικότερα, η διαδικασία της γήρανσης από μόνη της συμβάλλει στην εκδήλωση ορισμένων μαιευτικών επιπλοκών, ενώ άλλες επιπλοκές σχετίζονται σε μεγάλο βαθμό με πρόσθετους συνυπάρχοντες παράγοντες ή καταστάσεις όπως π.χ. η πολλαπλή κύηση και οι χρόνιες ασθένειες. Με τη γήρανση, ο επιπολασμός τέτοιου είδους καταστάσεων (π.χ. καρκίνος, διαβήτης, παχυσαρκία και καρδιαγγειακές, νεφρικές και αυτοάνοσες ασθένειες) αυξάνεται σημαντικά, θέτοντας τις έγκυες γυναίκες ηλικίας ≥ 35 ετών σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης δύο έως τρεις φορές υψηλότερων ποσοστών νοσηλείας, καισαρικής τομής και άλλων επιπλοκών σχετιζόμενων με την εγκυμοσύνη (Correa-de-Araujo and Yoon, 2020).

3.1.1 Καρδιαγγειακές Επιπλοκές

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, ορισμένοι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως οι υπερτασικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένων της χρόνιας υπέρτασης, της υπέρτασης της κύησης, της προεκλαμψίας και της εκλαμψίας ή γλυκομεταβολικών διαταραχών και οι σχετικές καρδιαγγειακές συνέπειες όπως η περιμετρική καρδιομυοπάθεια, τα ισχαιμικά καρδιακά επεισόδια και οι αρρυθμίες μέχρι και ο αιφνίδιος θάνατος μπορεί να εμφανιστούν με μεγαλύτερη συχνότητα σε μητέρες προχωρημένης ηλικίας ως αποτέλεσμα προϋπαρχουσών καταστάσεων (De Viti et al., 2019).

Υπάρχουν στοιχεία σύμφωνα με τα οποία προκύπτει ότι το μητρικό καρδιαγγειακό σύστημα μπορεί να είναι λιγότερο ικανό να προσαρμοστεί στην εγκυμοσύνη κατά τη γήρανση, με την εξασθενημένη δομή και λειτουργία της μήτρας να συμβάλλει στον υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων εκβάσεων της εγκυμοσύνης. Οι μηχανισμοί πίσω από τις επιδράσεις αυτές δεν είναι πλήρως κατανοητοί, αν και μπορεί να περιλαμβάνουν το οξειδωτικό στρες και φλεγμονώδεις οδούς που μεταβάλλουν την καρδιακή και αγγειακή λειτουργία στις εγκυμοσύνες σε προχωρημένη ηλικία (Cooke and Davidge, 2019).

Μελέτη των Qureshi et al. (2017) που διεξήχθη με τη συμμετοχή 72.221 γυναικών ηλικίας 50-79 ετών κατέδειξε ότι συγκριτικά με τις γυναίκες οι οποίες είχαν την τελευταία εγκυμοσύνη τους σε ηλικία <40 ετών, τα ποσοστά ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου και καρδιαγγειακού θανάτου ήταν σημαντικά υψηλότερα στις γυναίκες οι οποίες είχαν την τελευταία εγκυμοσύνη τους σε ηλικία >40 ετών. Συγκεκριμένα, τα αντίστοιχα ποσοστά ανήλθαν σε 3,8%, 1,0% και 3,9% στις γυναίκες οι οποίες είχαν την τελευταία εγκυμοσύνη τους σε ηλικία >40 ετών και σε 2,4%, 0,5% και 2,3% στις συμμετέχουσες με φυσιολογική ηλικία κατά την κύηση. Επιπρόσθετα, από την πολυπαραγοντική ανάλυση, προέκυψε ότι οι γυναίκες που είχαν την τελευταία εγκυμοσύνη σε ηλικία 40 ετών είχαν 50% περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο (HR, 1,5,

95% CI, 1,0-2.1) μετά την προσαρμογή για την ηλικία, τη φυλή / εθνικότητα, την συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, τη συστολική αρτηριακή πίεση, την κολπική μαρμαρυγή, τη χρήση αλκοόλ και το κάπνισμα (Qureshi et al., 2017).

Από την άλλη οι Kharazmi et al. (2013) διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ της μητρικής ηλικίας κατά τον πρώτο τοκετό και της καρδιαγγειακής υγείας των γυναικών και διαπίστωσαν ότι η νεαρότερη ηλικία της μητέρας κατά τον πρώτο τοκετό σχετίζεται με την επακόλουθη ανάπτυξη της καρδιαγγειακής νόσου και ειδικά με το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Συγκεκριμένα διαπίστωσαν ότι οι γυναίκες που είχαν τον πρώτο τοκετό σε ηλικία 25 ετών και κάτω είχαν περίπου πενταπλάσιο λόγο σχετικής πιθανότητας εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου (fully adjusted OR: 4.82; 95% CI: 1.39–16.75) και περίπου διπλάσιο λόγο σχετικής πιθανότητας εμφάνισης αρρυθμίας (fully adjusted OR: 1.82; 95% CI: 1.13–2.92) σε σύγκριση με εκείνες που ήταν 31-35 ετών κατά τον πρώτο τους τοκετό. Κάθε έτος νεαρότερης μητρικής ηλικίας κατά τον πρώτο τοκετό προέβλεπε υψηλότερο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου, υπέρτασης, αρρυθμίας, στηθάγχης και καρδιακής ανεπάρκειας (Kharazmi et al., 2013).

3.1.2 Σακχαρώδης Διαβήτης της Κύησης

Ο σακχαρώδης διαβήτης της κύησης, ο οποίος ορίζεται ως οποιοδήποτε βαθμού δυσανεξία στη γλυκόζη που πρωτοεμφανίζεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αποτελεί μια από τις πιο συχνές ιατρικές επιπλοκές της κύησης. Σύμφωνα με εκτιμήσεις υπολογίζεται ότι η κατάσταση επηρεάζει περίπου το 15,1% των κυήσεων παγκοσμίως, ενώ η συχνότητα εμφάνισής της υπολογίζεται σε 11,5% στην Ασία, σε 5,4% στην Ευρώπη και σε 5,1% στην υποσαχάρια Αφρική, αντίστοιχα. Ο σακχαρώδης διαβήτης της κύησης σχετίζεται με ανεπιθύμητες εκβάσεις της εγκυμοσύνης τόσο για τις μητέρες όσο και για τους απογόνους, με τους μητρικούς κινδύνους να περιλαμβάνουν τον υψηλότερο επιπολασμό της προεκλαμψίας και της καισαρικής τομής, ενώ επίσης το 50% των μητέρων αναπτύσσουν διαβήτη τύπου 2 εντός πέντε έως δέκα ετών από τον τοκετό. Όσον αφορά τα

νεογνά μητέρων με σακχαρώδη διαβήτη της κύησης, αυτά διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μακροσωμίας, υπογλυκαιμίας των νεογνών, υπερχολερυθριναιμίας και δυστοκίας των ώμων και έχουν υψηλότερο επιπολασμό παχυσαρκίας, σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και διαταραχών του φάσματος του αυτισμού στην παιδική ηλικία και στην πρώιμη ενήλικη ζωή (Li et al., 2020).

Η ηλικία της μητέρας κατά την κύηση αποτελεί έναν καθορισμένο παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση σακχαρώδη διαβήτη της κύησης (Lao et al., 2006).

Μελέτη των Han et al. (2021) σε 15668 μονήρεις εγκυμοσύνες σε γυναίκες που δεν είχαν διαβήτη πριν την εγκυμοσύνη και οι οποίες συνέλαβαν με φυσικό τρόπο κατέδειξε ότι η συχνότητα εμφάνισης διαβήτη της κύησης αυξήθηκε με την ηλικία της μητέρας, με τις γυναίκες που έμειναν έγκυες σε ηλικία μικρότερη των 23 ετών να διατρέχουν τον χαμηλότερο κίνδυνο, ακολουθούμενες από εκείνες που ήταν ηλικίας μικρότερης των 30 ετών. Επίσης, διαπιστώθηκε ότι η συχνότητα εμφάνισης διαβήτη της κύησης ήταν ιδιαίτερα υψηλή σε γυναίκες που ήταν πρωτότοκες και ήταν μεγαλύτερες των 30 ετών. Συγκεκριμένα ο κίνδυνος διαβήτη της κύησης αυξήθηκε κατά μέσο όρο 8% για κάθε 1 έτος της μητρικής ηλικίας, και σε κάθε ηλικιακή ομάδα, ο κίνδυνος ήταν 5% υψηλότερος στις πρωτότοκες από ό, τι στις πολύτοκες, στο ηλικιακό εύρος 22 και 35 ετών (Han et al., 2020).

Παρόμοια ήταν και τα ευρήματα μελέτης των Solomon et al. (1997), στην οποία συμπεριλήφθηκαν 14613 γυναίκες χωρίς προηγούμενο ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη. Συγκεκριμένα, η μελέτη αυτή κατέδειξε μια σημαντική αύξηση του κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη της κύησης με την αύξηση της μητρικής ηλικίας, με τις γυναίκες 40 ετών και άνω να έχουν διπλάσιο αυξημένο κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη της κύησης, σε σύγκριση εκείνες ηλικίας 25 έως 29 ετών. Ο αδρός σχετικός κίνδυνος εμφάνισης διαβήτη της κύησης αυξήθηκε κατά 4% (95% CI, 2% -6%) με κάθε έτος ηλικίας άνω των 25 ετών. Τέλος, οι σχετικοί κίνδυνοι για σακχαρώδη διαβήτη της κύησης που σχετίζονται με την αύξηση της

ηλικίας ήταν ουσιαστικά αμετάβλητοι σε πολυπαραγοντικές αναλύσεις που προσαρμόζονταν για το προγενέστερο ΔΜΣ, το ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη σε συγγενή πρώτου βαθμού, την εθνικότητα, και την προ της κύησης σωματική δραστηριότητα(Solomon et al., 1997).

3.1.3 Διενέργεια Καισαρικής Τομής

Ο τοκετός μέσω καισαρικής τομής αποτελεί μια ιδιαίτερα χρήσιμη παρέμβαση τόσο για τις μητέρες όσο και για τα νεογνά σε πολλές περιπτώσεις. Παρ'όλα αυτά, τα ποσοστά των γεννήσεων μέσω καισαρικής τομής έχουν αυξηθεί κατά την τελευταία εικοσαετία στις περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες, όπου περισσότερες από 1 στις 5 γυναίκες γεννούν μέσω καισαρικής τομής. Το φάσμα των ενδείξεων για τη διενέργεια της επέμβασης αυτής φαίνεται να έχει διευρυνθεί σημαντικά, με τις περισσότερες εκ των επεμβάσεων να έχουν πιθανώς διενεργηθεί λόγω αμφισβητήσιμων ιατρικών ενδείξεων(Korb et al., 2019).

Τόσο ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) όσο και ο Οργανισμός Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (ΟΟΣΑ) έχουν εκφράσει ανησυχίες σχετικά με τη συχνή και αυξανόμενη χρήση της καισαρικής τομής καθώς η διενέργεια αυτής σχετίζεται με βραχυπρόθεσμους και μακροπρόθεσμους κινδύνους που μπορεί να επεκταθούν χρόνια μετά την τρέχουσα γέννηση και μπορεί να επηρεάσουν την υγεία τόσο της γυναίκας και του παιδιού της όσο και των μελλοντικών κυήσεων(Rydahl et al., 2019).

Οι λόγοι για την αύξηση αυτή της συχνότητας των καισαρικών τομών είναι πολυπαραγοντικοί, με τη διαθέσιμη βιβλιογραφία να υποδηλώνει ότι αυτή οφείλεται κυρίως στην προχωρημένη μητρική ηλικία, ιδιαίτερα στις άτοκες γυναίκες(Rydahl et al., 2019)..

Οι Richards et al. (2016) διεξήγαγαν μια μελέτη κοόρτης με βάση τον πληθυσμό στην οποία συμπεριέλαβαν 78.880 γεννήσεις από γυναίκες ηλικίας 25 ετών και άνω προκειμένου να διερευνήσουν μεταξύ άλλων τη σχέση μεταξύ πρωτογενούς καισαρικής τομής και της πολύ

προχωρημένης μητρικής ηλικίας. Στη μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε σύγκριση των γεννήσεων σε γυναίκες προχωρημένης μητρικής ηλικίας (35 έως 39 και 40 έως 44) και πολύ προχωρημένης μητρικής ηλικίας (45 έως 49 και ≥ 50 ετών) με μια ομάδα αναφοράς που περιλάμβανε γυναίκες ηλικίας 25 έως 34 ετών. Από τη μελέτη αυτή καταδείχθηκε μια προοδευτική αύξηση του ποσοστού των καισαρικών τομών στις υπό μελέτη ηλικιακές ομάδες, ενώ επίσης διαπιστώθηκε μεγαλύτερη συχνότητα καισαρικών τομών σε πρωτότοκες γυναίκες συγκριτικά με τις πολύτοκες γυναίκες. Ειδικότερα, η αναλογία των γεννήσεων μέσω καισαρικής τομής σε πρωτότοκες γυναίκες διπλασιάστηκε στις γυναίκες ηλικίας 45 έως 49 ετών έναντι εκείνων της νεότερης ηλικιακής ομάδας και υπερδιπλασιάστηκε μεταξύ των γυναικών άνω των 50 ετών. Ένα παρόμοιο μοτίβο προέκυψε μεταξύ των γεννήσεων σε πολλές γυναίκες όπου η αναλογία υπερδιπλασιάστηκε (12,8 έως 26,8 και 38,7%, αντίστοιχα). Οι πολυμεταβλητές αναλύσεις που συνδυάζουν τις γεννήσεις σε πρωτότοκες και πολύτοκες γυναίκες κατέδειξαν επίσης πως ο κίνδυνος τοκετού μέσω καισαρικής τομής ήταν 1,25 φορές υψηλότερος μεταξύ των ηλικιών 35 έως 39 ετών, 1,47 φορές υψηλότερος μεταξύ των ηλικιών 40 έως 44 ετών, 1,71 φορές υψηλότερος μεταξύ των ατόμων ηλικίας 45 έως 49 ετών και 2,96 φορές υψηλότερος μεταξύ των γυναικών ≥ 50 ετών συγκριτικά με τις γυναίκες ηλικίας 25 έως 34 ετών (Richards et al., 2016).

Οι Janoudi et al. (2015) διαπίστωσαν επίσης μια αύξηση του ποσοστού των καισαρικών τομών με την πάροδο της μητρικής ηλικίας με τα ποσοστά να ανέρχονται σε 26,2%, 35,9% και 43,1% σε γυναίκες ηλικίας 20 έως 34, 35 έως 40 και άνω των 40 ετών, αντίστοιχα. Μεταξύ των παραγόντων που συσχετίστηκαν με την αύξηση της συχνότητας των καισαρικών συμπεριλαμβάνονταν η διενέργεια προηγούμενης καισαρικής τομής, ο τοκετός για πρώτη φορά, η σύλληψη μέσω τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, η χρόνια υπέρταση, ο διαβήτης της κύησης, ο σακχαρώδης διαβήτης, η προεκλαμψία, ο προδρομικός πλακούντας, η αποκόλληση του πλακούντα ή το μεγάλο βάρος του εμβρύου για την ηλικία κύησης. Ο επιπολασμός των παραγόντων αυτών διαπιστώθηκε ότι αυξήθηκε με την πρόοδο της μητρικής ηλικίας, ενώ

επίσης διαπιστώθηκε πως οι μητέρες ηλικίας ≥ 35 με μία ή περισσότερες καταστάσεις υγείας ή μαιευτικές επιπλοκές είχαν υψηλότερα ποσοστά καισαρικών τομών συγκριτικά με τις μητέρες ηλικίας 20 έως 34 ετών με τις ίδιες καταστάσεις ή επιπλοκές (Janoudi et al., 2015).

Τέλος, οι Kim et al. (2019) διαπίστωσαν ότι η προχωρημένη μητρική ηλικία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για τη διενέργεια επείγουσας καισαρικής τομής λόγω αλλοίωσης των καρδιακών παλμών του εμβρύου κατά τη διάρκεια προσπάθειας κολπικού τοκετού. Οι μελετητές διαπίστωσαν επίσης πως ο κίνδυνος για τη διενέργεια επείγουσας καισαρικής τομής αυξήθηκε επίσης όταν πραγματοποιήθηκε πρόκληση τοκετού (Kim et al., 2020).

3.2 Επιπτώσεις της Προχωρημένης Μητρικής Ηλικία στην κύηση

3.2.1 Αυτόματη Έκτρωση ή Αποβολή

Η αυτόματη έκτρωση ή αποβολή ορίζεται ως η απώλεια της κύησης πριν την 20η εβδομάδα αυτής και σύμφωνα με εκτιμήσεις του Αμερικανικού Κολλεγίου Μαιευτήρων και Γυναικολόγων (ACOG) αποτελεί την πιο κοινή μορφή απώλειας της κύησης. Σύμφωνα με εκτιμήσεις έως και το 26% όλων των κυήσεων και έως και το 10% των κλινικά διαγνωσμένων κυήσεων καταλήγουν σε αποβολή, ενώ επίσης το 80% των πρόωρων απωλειών της κύησης εμφανίζονται κατά το πρώτο τρίμηνο αυτής. Ο κίνδυνος αποβολής μειώνεται μετά την 12η εβδομάδα της κύησης (Dugas and Slane, 2021).

Παρόλο που η αιτία των περισσότερων αποβολών είναι άγνωστη, είναι πιθανό η εμφάνισή τους να σχετίζεται με μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ της γονικής ηλικίας, γενετικών, ορμονικών, ανοσολογικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Γενετικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των γονικών χρωμοσωμικών αναδιατάξεων και των ανώμαλων εμβρυϊκών γονότυπων ή καρυότυπων, θα μπορούσαν να αποτελέσουν την αιτιολογική βάση για περισσότερες από τις μισές

επαναλαμβανόμενες αποβολές. Επίσης, η μητρική ηλικία αποτελεί τον ισχυρότερο γνωστό παράγοντα κινδύνου, με τον κίνδυνο αποβολής να είναι ελαφρώς αυξημένος στις νεότερης ηλικίας μητέρες και στη συνέχεια να αυξάνεται απότομα σε εκείνες μεγαλύτερης ηλικίας (Magnus et al., 2019).

Οι Andersen et al. (2000) διερεύνησαν μεταξύ άλλων τη σχέση μεταξύ της μητρικής ηλικίας και της αποβολής και διαπίστωσαν πως ο κίνδυνος αυθόρμητης άμβλωσης ήταν 8,9% σε γυναίκες ηλικίας 20-24 ετών και 74,7% σε γυναίκες ηλικίας 45 ετών και άνω (Andersen et al., 2000). Άλλη μελέτη των Ozawa et al. (2019), κατέδειξε ότι σε σύγκριση με τις γυναίκες ηλικίας <35 ετών, η συχνότητα ύπαρξης ανώμαλου καρυότυπου ήταν υψηλότερη στις γυναίκες ηλικίας 35 έως <40 και σε γυναίκες ≥ 40 ετών. Στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε η ύπαρξη μιας παρόμοιας στατιστικά σημαντικής σχέσης τόσο για τις βιώσιμες όσο και για τις μη βιώσιμες τρισωμίες (Ozawa et al., 2019).

Αντίστοιχα ήταν και τα ευρήματα άλλης μελέτης σύμφωνα με την οποία ο αριθμός των αποβολών και τα ποσοστά των χρωμοσωμικών ανωμαλιών αυξάνουν με την αύξηση της μητρικής ηλικίας. Συγκεκριμένα, στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες ηλικίας ≥ 40 ετών είχαν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό (60,61%) διάγνωσης εμβρυϊκών χρωμοσωμικών ανωμαλιών συγκριτικά με εκείνες μικρότερων ηλικιακών ομάδων, καθώς επίσης και ότι οι περισσότερες γυναίκες των ηλικιακών ομάδων ≥ 40 ετών και 35 έως 39 ετών είχαν ιστορικό τριών διαδοχικών αποβολών και 10 ειδών χρωμοσωμικών ανωμαλιών (Dai et al., 2018).

3.2.2 Ενδομήτριος Θάνατος ή Γέννηση Θνησιγενούς Εμβρύου

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ο ενδομήτριος θάνατος ή η γέννηση θνησιγενούς εμβρύου ορίζεται ως η γέννηση νεκρού κυήματος στις 28 εβδομάδες κύησης ή περισσότερο, ή με βάρος γέννησης ≥ 1000 g ή μήκος σώματος 35 cm (Aminu et al., 2017).

Στις Ηνωμένες Πολιτείες κατά τη διάρκεια του 2002, καταγράφηκαν περίπου 26.000 θνησιγενείς τοκετοί, ποσοστό που αντιστοιχεί σε 6,4 / 1.000 στο σύνολο των γεννήσεων (Fretts, 2005). Επίσης, οι θνησιγενείς τοκετοί αντιπροσωπεύουν το 60% όλων των περιγεννητικών θανάτων και το 75% όλων των πιθανώς αποτρέψιμων απωλειών (Balayla et al., 2011; Smith and Fretts, 2007).

Η προχωρημένη ηλικία της μητέρας κατά την κύηση έχει αναφερθεί ως ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για θνησιγενή τοκετό, ακόμη και αν ληφθούν υπόψη άλλες ιατρικές παθήσεις που είναι πιο πιθανό να εμφανισθούν σε μεγαλύτερης ηλικίας γυναίκες όπως η υπέρταση, ο διαβήτης και η αποκόλληση του πλακούντα και οι οποίες έχουν ανεξάρτητα συσχετιστεί με υψηλότερους κινδύνους θνησιγένειας (Balayla et al., 2011).

Μελέτη που διεξήχθη στις ΗΠΑ με σκοπό την αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ της γέννησης θνησιγενούς εμβρύου και της προχωρημένης μητρικής ηλικίας, συμπεριέλαβε συνολικά 57.273.305 γεννήσεις εκ των οποίων οι 302.522 αφορούσαν σε θνησιγενείς τοκετούς, ποσοστό που αντιστοιχεί σε θνησιγένεια 5 ανά 1000 γεννήσεις. Μετά από προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες προχωρημένης ηλικίας (≥ 40 ετών) είχαν 40-50% μεγαλύτερο κίνδυνο θνησιγένειας συγκριτικά με εκείνες 20-29 ετών (Dongarwar et al., 2020). Παρόμοια ήταν και τα ευρήματα άλλων μελετών σύμφωνα με τις οποίες η προχωρημένη μητρική ηλικία συσχετίστηκε με μεγαλύτερο κίνδυνο θνησιγένειας (Khandait et al., 2000; Reddy et al., 2006).

Οι φυσιολογικοί μηχανισμοί που εξηγούν τη σχέση μεταξύ της προχωρημένης μητρικής ηλικίας και της θνησιγένειας έχουν επικεντρωθεί κυρίως στη γήρανση του πλακούντα και την ανεπάρκεια αυτού. Οι σκληρυντικές αλλοιώσεις, οι οποίες αυξάνονται με την ηλικία, μπορεί να αποτελούν παράγοντα που προκαλεί υποδιάχυση και εξασθενημένη ροή θρεπτικών ουσιών στο έμβρυο, οδηγώντας τελικά σε ενδομήτριο εμβρυϊκό θάνατο και θνησιγένεια (Waldenström et al., 2015).

Επιπρόσθετα, ο αυξημένος κίνδυνος θνησιγένειας μπορεί επίσης να αποδοθεί στη συσχέτιση μεταξύ της μεγαλύτερης μητρικής ηλικίας και ορισμένων παραγόντων κινδύνου για τη θνησιγένεια, όπως οι χρόνιες ασθένειες και οι ιατρικές ή μαιευτικές επιπλοκές, καθώς οι μεγαλύτερης ηλικίας γυναίκες έχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης ή διαβήτη της κύησης(Huang et al., 2008).

3.2.3 Πρόωρος Τοκετός και Γέννηση Ελλιποβαρών Νεογνών

Ο πρόωρος τοκετός αποτελεί το σημαντικότερο καθοριστικό παράγοντα της νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας και έχει σημαντικό αντίκτυπο σε αυτήν(Fuchs et al., 2018).Επίσης, το βάρος γέννησης είναι ιδιαίτερα σημαντικό καθώς βρίσκεται σε στενή συσχέτιση με τη βρεφική θνησιμότητα, τις γενετικές ανωμαλίες, τα αναπτυξιακά προβλήματα στην παιδική ηλικία και τον κίνδυνο διαφόρων ασθενειών στην ενηλικίωση(Kim et al., 2019).

Παρόλο που πλήθος μελετών τεκμηριώνουν μια θετική σχέση μεταξύ της προχωρημένης μητρικής ηλικίας και του κινδύνου γέννησης χαμηλού βάρους βρεφών ή πρόωρου τοκετού (Astolfi and Zonta, 1999; Lee et al., 1988; Sohn, 2017; Waldenström et al., 2017), όπως αναφέρεται από τους Goisis et al (2017), ακόμη και μετά την προσαρμογή για τα γονικά χαρακτηριστικά, κάποιες άλλες μελέτες καταδεικνύουν ότι ο συσχετισμός αυτός μπορεί να συγχέεται από προϋπάρχουσες ιατρικές καταστάσεις, το μαιευτικό ιστορικό ή και τα κοινωνικά χαρακτηριστικά της μητέρας. Αποτέλεσμα των παραπάνω μελετών, κατά τους συγγραφείς, είναι αφενός να εγείρεται το ερώτημα εάν η προχωρημένη μητρική ηλικία κατά τη γέννηση αποτελεί ανεξάρτητο καθοριστικό παράγοντα των εκβάσεων αυτών και αφετέρου να υποδηλώνεται ότι τα παιδιά που γεννιούνται από μεγαλύτερης ηλικίας μητέρες ενδέχεται να αντιμετωπίσουν υψηλότερους κινδύνους λόγω των γονικών χαρακτηριστικών που είναι μη παρατηρήσιμα. Το τελευταίο μπορεί να αποδοθεί στο γεγονός ότι η μητρική ηλικία κατά τη γέννηση αντικατοπτρίζει δυνητικά πολλαπλές βιολογικές, υγειονομικές και κοινωνικές διαδικασίες(Goisis et al., 2017).

3.2.4 Υπολειπόμενη Ανάπτυξη του Εμβρύου

Η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου, η οποία αναφέρεται σε μια αποτυχία του εμβρύου να φτάσει στο πλήρες δυναμικό ανάπτυξής του λόγω γενετικών ή περιβαλλοντικών παραγόντων, συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για σημαντική εμβρυϊκή και μεταγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα (Bahado-Singh et al., 2022) και καταστάσεις όπως το χαμηλό pH αίματος του ομφάλιου λώρου, η ενδοκοιλιακή αιμορραγία, η αναπνευστική δυσχέρεια, η σήψη των νεογνών (Whittington et al., 2022), η νεογνική υπογλυκαιμία ή υπεργλυκαιμία, η επίμονη πνευμονική υπέρταση, η πνευμονική αιμορραγία, η πολυκυτταραιμία και η θνησιγένεια (Gaiday et al., 2022).

Πρόκειται για μια σύνθετη και πολυπαραγοντική διαταραχή που προκύπτει από καταστάσεις σχετιζόμενες με τη μητέρα, το έμβρυο και τον πλακούντα (Martins and Abuhamad, 2022). Ειδικότερα, η πιο κοινή αιτία ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης είναι η πλακουντιακή ανεπάρκεια, που έχει ως αποτέλεσμα την εμβρυϊκή υποξαιμία (Walter et al., 2022). Όσον αφορά τους σχετιζόμενους με το έμβρυο παράγοντες που μπορούν να προκαλέσουν ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, σε αυτούς περιλαμβάνονται γενετικά αίτια, δομικές διαταραχές και συγγενείς ιογενείς λοιμώξεις, ενώ αντίστοιχα μεταξύ των μητρικών παραγόντων περιλαμβάνονται η χρήση και κατάχρηση ουσιών (καπνός και αλκοόλ), διαταραχές του πλακούντα και ανωμαλίες του ομφάλιου λώρου, ο σακχαρώδης διαβήτης προ της κύησης, η νεφρική ανεπάρκεια, η ύπαρξη αυτοάνοσου νοσήματος, οι υπερτασικές διαταραχές της κύησης και το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (Obata et al., 2022), η φυλετική/εθνοτική καταγωγή (π.χ. Νότια Ασία), ο χαμηλός δείκτης μάζας σώματος καθώς και η υποβολή σε μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (Melamed et al., 2021). Εκτός από τα παραπάνω, η προχωρημένη μητρική ηλικία κατά την κύηση έχει επίσης καταδειχθεί ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου (Odibo et al., 2006).

3.3 Επιπτώσεις της Προχωρημένης Μητρικής Ηλικίας στο Νεογνό

3.3.1 Συγγενείς Ανωμαλίες

Οι συγγενείς ανωμαλίες είναι από τις σημαντικότερες αιτίες θνησιμότητας και νοσηρότητας του εμβρύου και των νεογνών κατά την παιδική ηλικία. Όταν μια συγγενής ανωμαλία έχει επίπτωση 3% και λαμβάνοντας υπόψη πως κάθε έτος λαμβάνουν χώρα 135 δισεκατομμύρια γεννήσεις, τότε υπολογίζεται πως περισσότερα από 10.000 νεογνά γεννιούνται με συγγενείς ανωμαλίες καθημερινά στον κόσμο. Παρόλο που μερικές από τις συγγενείς αυτές ανωμαλίες έχουν αποδειχθεί ότι οφείλονται σε χρωμοσωμικές ή άλλες γενετικές ανωμαλίες, στην έκθεση σε περιβαλλοντικά τερατογόνα ή σε διατροφικές ανεπάρκειες, στις περισσότερες περιπτώσεις είναι αδύνατη η ανίχνευση της υποκείμενης αιτίας(Okmen Ozkan et al., 2019).

Όσον αφορά τη σχέση μεταξύ της μητρικής ηλικίας κατά την κύηση με την εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών σύμφωνα με τους Goetzinger et al. (2017)υπάρχουν περιορισμένα και αντικρουόμενα δεδομένα για το θέμα αυτό. Σύμφωνα με τους συγγραφείς μια μεγάλη προοπτική μελέτη κοόρτης, κατέδειξε έναν πρόσθετο κατά 1% ηλικιακό κίνδυνο μη χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε γυναίκες ηλικίας 35 ετών και άνω, σε αντίθεση με άλλη μελέτη η οποία δεν διαπίστωσε καμία σχέση μεταξύ της επίπτωσης των συγγενών δυσπλασιών και της προόδου της μητρικής ηλικίας(Goetzinger et al., 2017).

Μελέτη που διεξήχθη το 2015 και στην οποία συμπεριλήφθηκαν 1.028.255 παιδιά που γεννήθηκαν ζωντανά κατά το διάστημα από το 1983 έως το 1988 σε περιοχή της Καλιφόρνιας, διαπίστωσε πως ο κίνδυνος εμφάνισης μη χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε γυναίκες ηλικίας κάτω των 20 ετών είναι συγκρίσιμος με εκείνον μεταξύ των μητέρων ηλικίας άνω των 40 ετών(Croen and Shaw, 1995).

3.3.2 Γενετικές ή Χρωμοσωμικές Ανωμαλίες

Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες αποτελούν ένα σημαντικό ζήτημα της δημόσιας υγείας λόγω των δυσμενών επιπτώσεών τους στις εκβάσεις της εγκυμοσύνης όπως η πρόωμη απώλεια του εμβρύου και η θνησιγένεια. Οι πιο συχνά απαντώμενες στα νεογνά χρωμοσωμικές ανωμαλίες σχετίζονται με τρισωμία , όπως η τρισωμία 21, 18 και 13 καθώς επίσης με χρωμοσωμικές ανωμαλίες του φύλου. Πρόσφατα, παρατηρείται μια ανοδική τάση στον επιπολασμό των χρωμοσωμικών ανωμαλιών η οποία σχετίζεται με την αυξανόμενη αναλογία γεννήσεων από μητέρες μεγαλύτερης ηλικίας. Στην Ευρώπη, ο συνολικός επιπολασμός των τρισωμιών 21, 18 και 13 έχει αυξηθεί με την πάροδο του χρόνου λόγω της μητρικής ηλικίας(Zhangetal., 2017).

Οι Kimetal (2013) μελέτησαν 15.381 έγκυες γυναίκες προκειμένου να διερευνήσουν τη σχέση μεταξύ της μητρικής ηλικίας με την εμφάνιση εμβρυϊκών χρωμοσωμικών ανωμαλιών και διαπίστωσαν μια εκθετική αύξηση των ανευπλοειδιών με την ηλικία της μητέρας(Kimetal., 2013). Παρόμοια ήταν και τα ευρήματα μελέτης που διεξήχθη από τους Zhang et al (2017), οι οποίοι διαπίστωσαν ότι ο σχετικός κίνδυνος για το σύνολο των τρισωμιών, για τρισωμία 21, τρισωμία 18 και άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε μητέρες ηλικίας άνω των 35 ετών ανέρχεται σε 6.64, 6.83, 4.06 και 7.54 αντίστοιχα σε σύγκριση με τις μητέρες ηλικίας 25-29 ετών(Zhang et al., 2017).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4. Σκοπός και Ερευνητικά Ερωτήματα

Η παρούσα εργασία έχει ως σκοπό τη συστηματική ανασκόπηση της δημοσιευθείσας βιβλιογραφίας προκειμένου να καταδειχθούν οι επιπτώσεις στη μητέρα και στο νεογνό μεταξύ εγκύων γυναικών με μητρική ηλικία κατά την κύηση μεγαλύτερη ή ίση των 35 ετών σε σύγκριση με γυναίκες με μητρική ηλικία κάτω των 35 ετών.

Ειδικότερα, τα ερευνητικά ερωτήματα που θα εξεταστούν είναι:

- Υπάρχει σημαντική σχέση μεταξύ της προχωρημένης ηλικίας της μητέρας κατά την κύηση και των δυσμενών εκβάσεων της εγκυμοσύνης;
- Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της προχωρημένης ηλικίας της μητέρας κατά την κύηση με τα αποτελέσματα του τοκετού;

4.1 Υλικό και Μέθοδος

Για τους σκοπούς της παρούσας εργασίας πραγματοποιήθηκε αναζήτηση της δημοσιευθείσας στην αγγλική γλώσσα δημοσίευσης βιβλιογραφίας ανεξαρτήτως της ημερομηνίας δημοσίευσης, στη βιβλιογραφική βάση βιοϊατρικών δεδομένων Pubmed.

Η επιλογή των κατάλληλων λέξεων κλειδιών για τη διεξαγωγή της αναζήτησης πραγματοποιήθηκε μετά από την ανάγνωση πολυάριθμων επιστημονικών μελετών σχετικών με το μελετώμενο ερευνητικό ερώτημα. Η αναζήτηση βασίστηκε σε όρους που σχετίζονται με την περιγραφή της προχωρημένης μητρικής ηλικίας, των εκβάσεων της κύησης στη μητέρα καθώς επίσης και στις περιγεννητικές εκβάσεις της κύησης.

Η επιλογή των κατάλληλων για συμπερίληψη στην παρούσα εργασία μελετών θα βασιστεί στη χρήση του εργαλείου PICOS (Costantino et al., 2015; Methley et al., 2014).

Participants (Πληθυσμός)	Τα κριτήρια ένταξης στην παρούσα μελέτη ήταν έγκυες γυναίκες ηλικίας άνω των 35 ετών.
Intervention (Παρέμβαση)	Ηλικία μητέρας κατά την κύηση ≥ 35 ετών.
Comparator (μέτρο σύγκρισης)	Ηλικία μητέρας κατά την κύηση < 35 ετών.
Outcomes (έκβαση)	Στην παρούσα μελέτη συμπεριλάβαμε άρθρα τα οποία αναφέρονταν στις ακόλουθες εκβάσεις: <ul style="list-style-type: none"> • Μητέρα: καισαρική τομή, υπέρταση, προεκλαμψία, διαβήτης κύησης, εμβρυϊκός θάνατος. • Νεογνό: πρόωρος τοκετός, χαμηλό βάρος γέννησης, μικρό για την ηλικία κύησης νεογνό, θνησιγένεια, περιγεννητικός θάνατος
Study design (είδος μελέτης)	Συστηματικές ανασκοπήσεις και συγκεκριμένα μελέτες τις οποίες οι συγγραφείς τις χαρακτήριζαν εντός του τίτλου, της περίληψης ή εντός του κειμένου ως συστηματικές ανασκοπήσεις.

Κριτήρια εισδοχής:

- Συστηματικές ανασκοπήσεις.
- Μελέτες που αναφέρονται σε μονήρη κύηση.
- Μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε ανεπτυγμένη χώρα

- Μελέτες δημοσιευμένες στην αγγλική γλώσσα, συμπεριλαμβανομένων των μελετών σε διάφορη της αγγλικής γλώσσας που έχουν προ-μεταφραστεί από τον εκδότη.
- Μελέτες για τις οποίες ήταν διαθέσιμο το πλήρες κείμενο του άρθρου.
- Μελέτες δημοσιευθείσες σε αξιολογούμενο από ομότιμους κριτές περιοδικό.

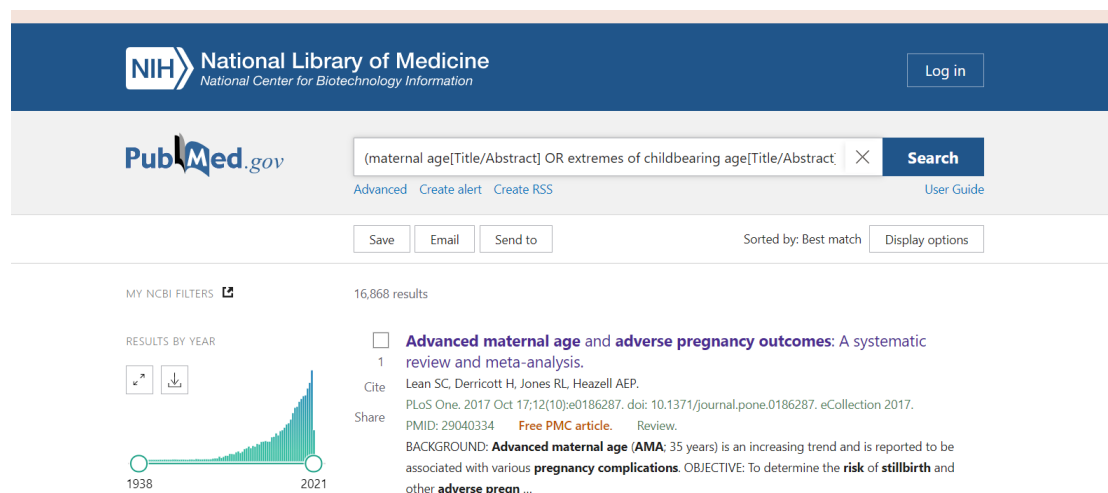
Κριτήρια αποκλεισμού:

- Μελέτες διάφορες των συστηματικών ανασκοπήσεων.
- Μελέτες που επικεντρώνονταν κυρίως σε παράγοντες όπως το κάπνισμα, οι μητρικές ασθένειες και άλλες προϋπάρχουσες καταστάσεις ή σε μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.
- Μελέτες δημοσιευθείσες σε γλώσσα διάφορης της αγγλικής.

Ειδικότερα, Όσον αφορά τις λέξεις κλειδιά χρησιμοποιήθηκαν όλοι οι πιθανοί συνδυασμοί των ακόλουθων λέξεων :(maternal age[Title/Abstract] OR extremes of childbearing age[Title/Abstract] OR elderly parturients[Title/Abstract] OR delayed childbearing[Title/Abstract] OR older mothers[Title/Abstract] OR advanced maternal age[Title/Abstract] OR AMA[Title/Abstract]) AND (pregnancy complications[Title/Abstract] OR pregnancy outcomes[Title/Abstract] OR birth outcome[Title/Abstract] OR birth complications[Title/Abstract] OR maternal complications[Title/Abstract] OR adverse perinatal outcome[Title/Abstract] OR obstetric outcomes[Title/Abstract] OR Premature Birth[Title/Abstract] OR preterm birth[Title/Abstract] OR preterm labor[Title/Abstract] OR preterm deliver*[Title/Abstract] OR preterm infant[Title/Abstract] OR preterm neonate[Title/Abstract] OR preterm newborn[Title/Abstract] OR cesarean[Title/Abstract] OR C/S[Title/Abstract] OR hypertension[Title/Abstract] OR diabetes[Title/Abstract] OR preeclampsia[Title/Abstract] OR eclampsia[Title/Abstract] OR fetal death[Title/Abstract] OR fetal loss[Title/Abstract] OR perinatal

mortality[Title/Abstract] OR stillbirth[Title/Abstract] OR LBW[Title/Abstract] OR low birth weight[Title/Abstract] OR risk*[Title/Abstract] OR effect*[Title/Abstract])

Η αρχική αναζήτηση απέφερε 16.868 αποτελέσματα (Εικόνα 1) στα οποία εφαρμόστηκαν περιορισμοί ως προς το είδος των μελετών (Συστηματικές ανασκοπήσεις- Systematic reviews), τη γλώσσα δημοσίευσης (English-αγγλική), την πρόσβαση στο άρθρο (πρόσβαση στο πλήρες κείμενο του άρθρου- Fulltext) και τον πληθυσμό στον οποίο αναφέρονταν οι μελέτες (Humans - άνθρωποι). Αντίθετα, δεν εφαρμόστηκε κανένας περιορισμός ως προς το χρόνο δημοσίευσης.



Εικόνα 1 Διαθέσιμα αποτελέσματα κατά την αρχική αναζήτηση προ της εφαρμογής των περιορισμών

Η εφαρμογή των παραπάνω περιορισμών απέφερε 156 διαθέσιμα αποτελέσματα (Εικόνα 2). Από τα 156 διαθέσιμα άρθρα που προέκυψαν μετά την εφαρμογή των περιορισμών, αφού αναγνώστηκε ο τίτλος και η περίληψη αποκλείστηκαν 138 άρθρα, εκ των οποίων 3 αφορούσαν σε ηλικία της μητέρας κατά την κύηση <35 ετών, 2 αφορούσαν σε μελέτες επικεντρωμένες σε παράγοντες όπως κάπνισμα κ.ά, 6 σε μελέτες επικεντρωμένες σε προϋπάρχουσες καταστάσεις υγείας της μητέρας, μία σε μελέτη

επικεντρωμένη σε μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και 4 αφορούσαν σε μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις των χαρακτηριστικών του πατέρα στις εκβάσεις της κύησης. Επιπρόσθετα αποκλείστηκαν 106 μελέτες λόγω του γεγονότος ότι το υπό μελέτη σε αυτές θέμα ήταν μη συναφές ως προς την παρούσα εργασία, 13 μελέτες οι οποίες αναφέρονταν σε έκβαση διάφορης της μελετώμενης καθώς επίσης και 4 μελέτες οι οποίες αφορούσαν σε πληθυσμό υπανάπτυκτης χώρας. Τελικά, τα πλήρη κείμενα 17 μελετών επιλέχθηκαν για περαιτέρω εξέταση μέσω της ανάγνωσης του πλήρους σώματος του κειμένου τους (διάγραμμα ροής). Από τις 17 αυτές μελέτες μία αποκλείστηκε λόγω διερεύνησης εκβάσεων διάφορων των μελετώμενων στην παρούσα εργασία και δυο αποκλείστηκαν καθώς ο σχεδιασμός και η υλοποίησή τους ακολουθούσε τη μεθοδολογία της περιγραφικής ανασκόπησης.

Μετά την ανάγνωση του πλήρους σώματος του κειμένου κατάλληλες για συμπερίληψη κρίθηκαν 12 μελέτες.

COVID-19 is an emerging, rapidly evolving situation. Public health information (CDC) | Research information (NIH) | SARS-CoV-2 data (NCBI) | Prevention and treatment information (HHS)

National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

PubMed.gov

(maternal age[Title/Abstract] OR extremes of childbearing age[Title/Abstract]) Search

Advanced Create alert Create RSS User Guide

Save Email Send to Sorted by: Best match Display options

MY NCBI FILTERS 156 results

Filters applied: Full text, Systematic Review, Humans, English. Clear all

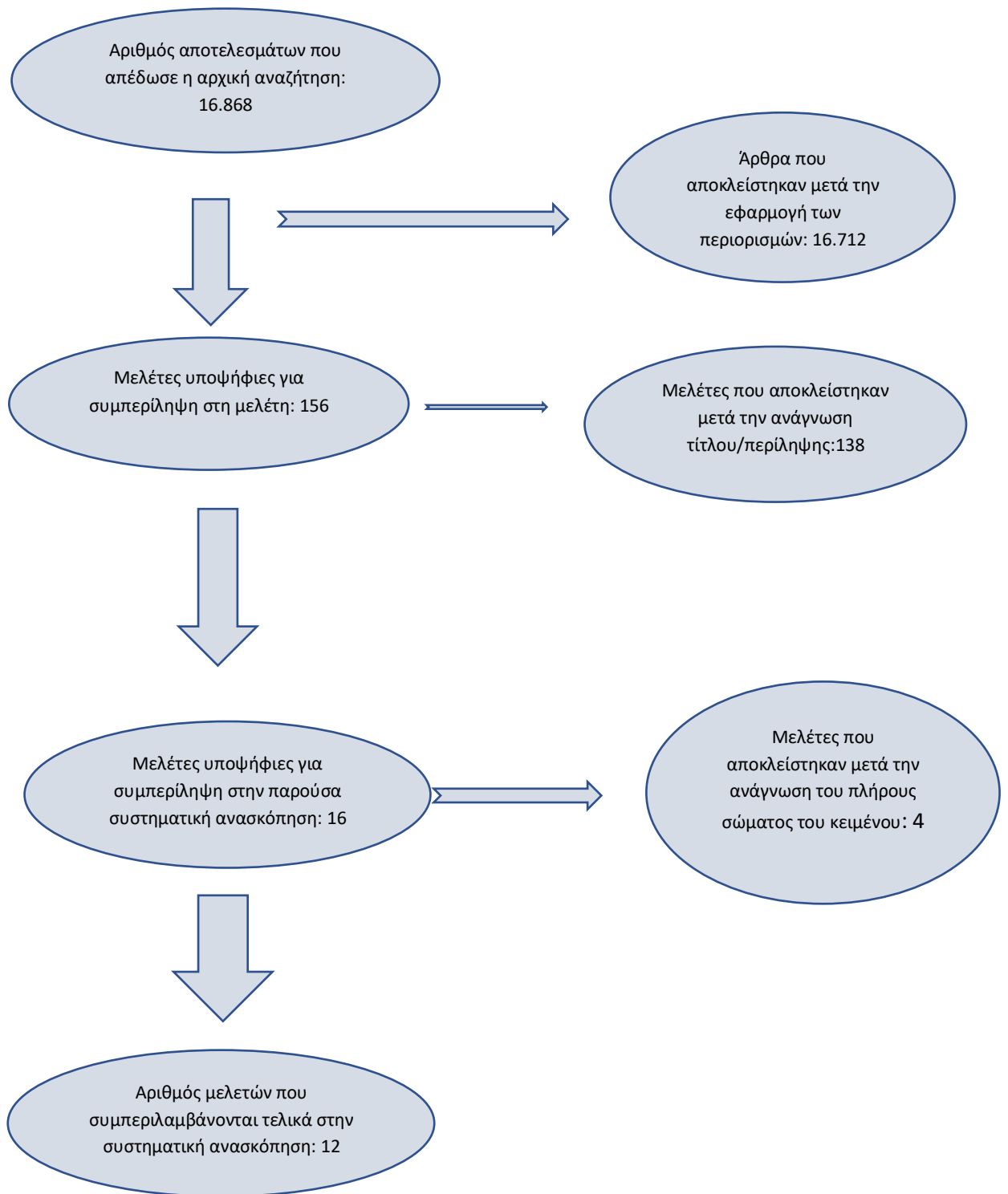
RESULTS BY YEAR

TEXT AVAILABILITY

Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review.
1
Cite Juan J, Gil MM, Rong Z, Zhang Y, Yang H, Poon LC. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020 Jul;56(1):15-27. doi: 10.1002/uog.22088. PMID: 32430957 Free PMC article.
Share For the search strategy, combinations of the following keywords and medical subject heading (MeSH) terms were used: 'SARS-CoV-2', 'COVID-19', 'coronavirus disease 2019', 'pregnancy', 'gestation', 'maternal', 'mother', 'vertical transmission', 'maternal-fet ...

Εικόνα 2 Διαθέσιμα αποτελέσματα μετά την εφαρμογή των περιορισμών

Διάγραμμα ροής



4.2 Αποτελέσματα

Οι Lean et al. (2017) διεξήγαγαν μια συστηματική ανασκόπηση μελετών κοόρτης και μελετών περίπτωσης-ελέγχου με σκοπό τον προσδιορισμό του κινδύνου θνησιγένειας και άλλων ανεπιθύμητων εκβάσεων της εγκυμοσύνης σε γυναίκες ηλικίας ≥ 35 ετών. Συγκεκριμένα, η συστηματική αυτή ανασκόπηση είχε ως πρωταρχικό στόχο τη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ της προχωρημένης μητρικής ηλικίας κατά την κύηση και της θνησιγένειας και, δευτερευόντως, τη διερεύνηση του εάν η προχωρημένη μητρική ηλικία κατά την κύηση σχετίζεται με άλλες επιπλοκές της εγκυμοσύνης που υποδηλώνουν δυσλειτουργία του πλακούντα όπως η περιορισμένη εμβρυϊκή ανάπτυξη που μπορεί να εξηγήσουν αυτήν τη σχέση. Επιπλέον, η μελέτη αυτή είχε ως στόχο την αξιολόγηση του αντίκτυπου της συννοσηρότητας της μητέρας (παχυσαρκία, διαβήτη και υπέρταση) και της χρήσης υποβοηθούμενων αναπαραγωγικών τεχνικών στα ποσοστά της θνησιγένειας σε μητέρες προχωρημένης ηλικίας κατά την κύηση. Από τις 1940 μελέτες που απέδωσε η αρχική τους αναζήτηση, 74 κρίθηκαν κατάλληλες για συμπερίληψη στην μελέτη τους. Από τις 74 αυτές μελέτες, 44 ανέφεραν τις εκβάσεις συνολικά 44.723.207 γεννήσεων, συμπεριλαμβανομένων 185.384 θνησιγενών τοκετών, αριθμός που αντιστοιχεί σε ποσοστό θνησιγένειας 0,42%. Από τις μελέτες αυτές καταδείχθηκε ότι οι μητέρες με προχωρημένη ηλικία κατά την κύηση είχε αυξημένο κίνδυνο θνησιγένειας (Odds ratio (OR) 1.75; 95%CI 1.62 έως 1.89). Επιπρόσθετα, 12 μελέτες ανέφεραν τη γέννηση 14.019 βρεφών με περιορισμένη βρεφική ανάπτυξη σε σύνολο 346.189 γεννήσεων (4,0%). Συνολικά, η προχωρημένη μητρική ηλικία κατά την κύηση συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο περιορισμένης εμβρυϊκής ανάπτυξης (OR 1.23; 95%CI 1.01–1.52). Στους περιορισμούς της μελέτης οι συγγραφείς αναφέρουν την σημαντική ετερογένεια μεταξύ των διαφορετικών μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην συστηματική αυτή ανασκόπηση και το γεγονός πως παρόλο που συμπεριέλαβαν μόνο δεδομένα για μητέρες ηλικίας ≥ 35 ετών, διαφορετικές μελέτες χρησιμοποιούσαν διαφορετικούς ορισμούς για την προχωρημένη μητρική ηλικία κατά την κύηση. Τέλος, παρόλο που κατά τους συγγραφείς αποκλείστηκαν μελέτες των οποίων η εστίαση ήταν καθαρά στα αποτελέσματα των κυήσεων μέσω μεθόδων υποβοηθούμενης

αναπαραγωγής, υπήρχε διακύμανση στο εάν οι εγκυμοσύνες αυτές συμπεριλήφθηκαν ή εξαιρέθηκαν ειδικά σε κάθε μελέτη (Lean et al., 2017).

Οι Leader et al. (2018) διεξήγαγαν μια συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση προκειμένου να συνοψίσουν τα ευρήματα των διαφόρων μελετών που συμπεριλήφθηκαν σε αυτή ως προς τις μητρικές και περιγεννητικές εκβάσεις της κύησης μεταξύ των εγκύων με μητρική ηλικία μεγαλύτερη ή ίση των 45 ετών συγκριτικά με εκείνες ηλικίας κάτω των 45 ετών. Ειδικότερα, όσον αφορά τις μελετώμενες επιπτώσεις της προχωρημένης μητρικής ηλικίας αυτές περιλάμβαναν μεταξύ άλλων την απώλεια του εμβρύου (αποβολή και θνησιγένεια), τον πρόωρο τοκετό, επιπλοκές όπως η υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης της κύησης, τον τύπος του τοκετού, την ενδομήτρια ανάπτυξη του εμβρύου, την εμφάνιση εμβρυϊκών ανωμαλιών και το νεογνικό θάνατο. Στη συστηματική αυτή ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν 20 μελέτες κοόρτης εκ των οποίων οι 15 συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση. Από τις μελέτες αυτές πέντε περιλάμβαναν δεδομένα σχετικά με την εμβρυϊκή απώλεια, τρεις σχετικά με την ενδομήτρια ανάπτυξη του εμβρύου, 9 σχετικά με τον πρόωρο τοκετό και ισάριθμες σχετικές με τη διενέργεια καισαρικής τομής καθώς επίσης και 11 σε επιπλοκές μεταξύ των οποίων συμπεριλαμβάνονταν η υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης της κύησης. Τέλος, δύο μελέτες παρείχαν δεδομένα σχετικά με το νεογνικό θάνατο και μία σχετικά με την εμφάνιση εμβρυϊκών ανωμαλιών, αν και τα δεδομένα για τη στατιστική ανάλυση του νεογνικού θανάτου και των εμβρυϊκών ανωμαλιών θεωρήθηκαν από τους συγγραφείς ως ανεπαρκή, καθώς είχε εκ των προτέρων αποφασιστεί στη μετα-ανάλυση να συμπεριληφθούν εκβάσεις που περιλαμβάνονταν σε τουλάχιστον τρεις μελέτες. Από τη μελέτη αυτή καταδείχθηκε ότι οι μητέρες με προχωρημένη μητρική ηλικία κατά την κύηση (>45 ετών) είχαν 2,60 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα αποβολής ή θνησιγένειας, 1,92 μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης του εμβρύου, 3,32 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εκδήλωσης επιπλοκών όπως η υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης της κύησης, 1,96 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα πρόωρου τοκετού, τετραπλάσια πιθανότητα υποβολής σε καισαρική τομή (Leader et al., 2018b).

Πίνακας 1. Επιπτώσεις της Προχωρημένης Μητρικής Ηλικίας κατά την Κύηση στην Μητέρα

Συγγραφέας (ημερομηνία) και ερευνητικός σχεδιασμός	Σκοπός	Μελετώμενη Έκβαση	Αριθμός Μελετών που Συμπεριλήφθηκαν	Αποτελέσματα	Περιορισμοί
Duckitt και Harrington (2005)- συστηματική ανασκόπηση	Η διερεύνηση των παρόντων κατά την προγεννητική περίοδο παραγόντων κινδύνου για εκδήλωση προεκλαμψίας.	Προεκλαμψία	52	Οι γυναίκες ηλικίας ≥ 40 κατά την κύηση αντιμετώπιζαν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας, είτε ήταν πρωτοτόκες είτε πολύτοκες	<ul style="list-style-type: none"> • Η εξέταση και συμπερίληψη μόνο δημοσιευμένων μελετών. • Η συμπερίληψη στη μελέτη μελετών παρατήρησης, οι οποίες ενέχουν μεγαλύτερη τάση για προκατάληψη δημοσίευσης συγκριτικά με τις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές.
Leader et al. (2018)- συστηματική ανασκόπηση	Η διερεύνηση των εκβάσεων της κύησης μεταξύ των εγκύων με μητρική	<ul style="list-style-type: none"> • Υπέρταση της κύησης, σακχαρ 	<ul style="list-style-type: none"> • 11/20 επιπλοκές μεταξύ των οποίων 	Οι μητέρες με προχωρημένη μητρική ηλικία κατά την κύηση (>45 ετών) είχαν:	<ul style="list-style-type: none"> • Μεγάλο ποσοστό των συμμετεχουσών στις μελέτες

και μετα- ανάλυση	ηλικία μεγαλύτερη ή ίση των 45 ετών συγκριτικά με εκείνες ηλικίας κάτω των 45 ετών	ώδης διαβήτης της κύησης • Τύπος τοκετού	συμπεριλαμβάνονταν η υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης της κύησης • 9/20 διενέργεια καισαρικής τομής	• 3,32 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εκδήλωσης επιπλοκών όπως η υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης της κύησης • τετραπλάσια πιθανότητα υποβολής σε καισαρική τομή	εγκύων είχαν υποβληθεί σε μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής με αποτέλεσμα ο αυξημένος κίνδυνος επιπλοκών κατά τη διάρκεια της κύησης να μην μπορεί να συνδεθεί αποκλειστικά με την προχωρημένη ηλικία της μητέρας. • η πλειοψηφία των δεδομένων που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη προέρχονταν από νοσοκομειακά αρχεία ή ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων, όπου οι συγχυτές συχνά δεν περιγράφονταν με
----------------------	--	---	--	--	---

					σαφήνεια.
Li et al. (2020) - συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση	Η αξιολόγηση και ποσοτικοποίηση του κινδύνου εκδήλωσης σακχαρώδη διαβήτη της κύησης ανάλογα με την μητρική ηλικία κατά την κύηση.	Σακχαρώδης διαβήτης της κύησης	24	<ul style="list-style-type: none"> Καταδείχθηκε η ύπαρξη μιας γραμμικής σχέσης μεταξύ του κινδύνου εκδήλωσης σακχαρώδους διαβήτη της κύησης με τη μητρική ηλικία κατά την κύηση. Αύξηση του κινδύνου εκδήλωσης διαβήτη της κύησης για το συνολικό πληθυσμό κατά 7,90% για κάθε έτος αύξησης της μητρικής ηλικίας από τα 18 έτη. 	<ul style="list-style-type: none"> Το πλήθος των μεθόδων αξιολόγησης και ταξινόμησης της μητρικής ηλικίας μεταξύ των μελετών. Τα διαφορετικά διαγνωστικά κριτήρια για το σακχαρώδη διαβήτη της κύησης, τα οποία μπορεί να συνέβαλαν στην ετερογένεια μεταξύ των μελετών.
Bayrampour & Heaman (2010)- Συστηματική ανασκόπηση	Η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της προχωρημένης μητρικής ηλικίας κατά την κύηση και του τοκετού με καισαρική τομή σε πρωτοτόκες και πολύτοκες γυναίκες.	Τοκετός μέσω καισαρικής τομής	21	Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν κατέδειξαν την ύπαρξη σημαντικής σχέσης μεταξύ της προχωρημένης ηλικίας της μητέρας κατά την κύηση και του ποσοστού γεννήσεων με καισαρική τομή.	<ul style="list-style-type: none"> Συμπερίληψη και εξέταση μόνο μελετών που διεξήχθησαν σε ανεπτυγμένες χώρες. Μόνο μελέτες σε αγγλική γλώσσα δημοσίευσης.

Πίνακας 2. Επιπτώσεις της Προχωρημένης Μητρικής Ηλικίας στην Κύηση

Συγγραφέας (ημερομηνία) και ερευνητικός σχεδιασμός	Σκοπός	Μελετώμενη Έκβαση/ Μελετώμενες Εκβάσεις	Αριθμός Μελετών που Συμπεριλήφθηκαν	Αποτελέσματα	Περιορισμοί
Lean et al. (2017)- συστηματική ανασκόπηση	Η διερεύνηση του κινδύνου εκδήλωσης θνησιγένειας και άλλων δυσμενών εκβάσεων της κύησης σε γυναίκες προχωρημένης μητρικής ηλικίας (>35 ετών)	<ul style="list-style-type: none"> • Θνησιγένεια • Υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου • Γέννηση ελλιποβαρών βρεφών • Νεογνικοί θάνατοι • Πρόωρος τοκετός 	74 μελέτες εκ των οποίων 63 αφορούσαν σε μελέτες κοόρτης και 12 σε μελέτες περίπτωσης-ελέγχου	<p>Η προχωρημένη μητρική ηλικία κατά την κύηση συσχετίστηκε με:</p> <ul style="list-style-type: none"> • αυξημένο κίνδυνο θνησιγένειας • αυξημένο κίνδυνο περιορισμένης εμβρυϊκής ανάπτυξης • Σημαντική συσχέτιση μεταξύ προχωρημένης μητρικής ηλικίας με τους νεογνικούς 	<ul style="list-style-type: none"> • Σημαντική ετερογένεια των συμπεριλαμβανομένων στην συστηματική ανασκόπηση μελετών • Διαφορετικοί ορισμοί της προχωρημένης μητρικής ηλικίας μεταξύ των μελετών

				θανάτους	
Leader et al. (2018)- συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση	Η διερεύνηση των εκβάσεων της κύησης μεταξύ των εγκύων με μητρική ηλικία μεγαλύτερη ή ίση των 45 ετών συγκριτικά με εκείνες ηλικίας κάτω των 45 ετών	<ul style="list-style-type: none"> • Αποβολή • Γέννηση θνησιγενούς εμβρύου • Πρόωρος τοκετός • Υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου 	<ul style="list-style-type: none"> • 5/20 σχετιζόμενες με την εμβρυϊκή απώλεια • 3/20 σχετικές με την ενδομήτρια ανάπτυξη του εμβρύου • 2/20 σχετικές με το νεογνικό θάνατο 	<p>Οι μητέρες με προχωρημένη μητρική ηλικία κατά την κύηση (>45 ετών) είχαν:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2,60 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα αποβολής ή θνησιγένειας • 1,92 μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης του εμβρύου 	<ul style="list-style-type: none"> • Μεγάλο ποσοστό των συμμετεχουσών στις μελέτες εγκύων είχαν υποβληθεί σε μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής με αποτέλεσμα ο αυξημένος κίνδυνος επιπλοκών κατά τη διάρκεια της κύησης να μην μπορεί να συνδεθεί αποκλειστικά με την προχωρημένη ηλικία της μητέρας. • η πλειοψηφία των δεδομένων που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη προέρχονταν από νοσοκομειακά αρχεία ή ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων, όπου οι συγχυτές συχνά δεν περιγράφονταν με σαφήνεια.

Flenady et al. (2011)- Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση	Ο προσδιορισμός των σημαντικότερων παραγόντων κινδύνου για θνησιγένεια σε χώρες υψηλού εισοδήματος.	Γέννηση θνησιγενούς εμβρύου	6/96	Η προχωρημένη μητρική ηλικία (≥ 35 ετών) σχετίζεται με αύξηση κατά 65% της πιθανότητας γέννησης θνησιγενούς εμβρύου	Η συμπερίληψη μελετών παρατήρησης που σχετίζεται με την επίδραση υπολειμματικών συγγυτών.
Veloso et al. (2019)- συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση	Ο προσδιορισμός των παραγόντων κινδύνου που συνδέονται σημαντικά με τη νεογνική θνησιμότητα.	Νεογνική θνησιμότητα	2/10	Η προχωρημένη μητρική ηλικία (≥ 35 ετών) σχετίζεται με υψηλότερη πιθανότητα νεογνικής θνησιμότητας (faOR = 1.568, 95% CI: [1.141-2.154], $p = 0.006$, $I^2 = 0.0\%$, $p = 0.882$).	
Townsend et al. (2020)- συστηματική ανασκόπηση τύπου «ομπρέλα».	Ο εντοπισμός των σχετιζόμενων με τη θνησιγένεια παραγόντων κινδύνου.	Θνησιγένεια	5/69	Η ηλικία της μητέρας >35 ετών κατά την κύηση αποτελεί έναν από τους συχνότερα αναφερόμενος παράγοντες κινδύνου για τη γέννηση	<ul style="list-style-type: none"> • Η ποιότητα των μελετών που συμπεριλήφθηκαν. • Η ύπαρξη σημαντικής διακύμανσης στην αναφορά των εκβάσεων.

				θνησιγενών νεογνών.	<ul style="list-style-type: none"> • Η ύπαρξη διακύμανσης στις χρησιμοποιούμενες για την αξιολόγηση της συσχέτισης ποσότητες.
Carolan & Frankowska (2011)- συστηματική ανασκόπηση	Η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ προχωρημένης μητρικής ηλικίας (35-39 ετών) και δυσμενών περιγεννητικών εκβάσεων σε χώρες υψηλού εισοδήματος.	<ul style="list-style-type: none"> • Θνησιγένεια και περιγεννητικός/νεογνικός θάνατος • Χαμηλό βάρος γέννησης • Πρόωρος τοκετός 	<ul style="list-style-type: none"> • 8/9 Θνησιγένεια και περιγεννητικός θάνατος • 3/9 χαμηλό βάρος γέννησης πρόωρο τοκετό • 3/9 πρόωρο τοκετό 	<ul style="list-style-type: none"> • Τα ποσοστά θνησιγένειας και δυσμενούς περιγεννητικής έκβασης συνδέονταν σαφώς με την προχωρημένη ηλικία της μητέρας κατά την κύηση. • Η προχωρημένη μητρική ηλικία κατά την κύηση έχει αρνητική επίδραση στο βάρος γέννησης. • Υπάρχει θετική σχέση μεταξύ της προχωρημένης 	<ul style="list-style-type: none"> • Δυσκολία άμεσης σύγκρισης μεταξύ των μελετών σχετιζόμενη με τα διαφορετικά μέτρα έκβασης και τις διαφορετικές ταξινομήσεις των δυσμενών περιγεννητικών εκβάσεων σε αυτές. • Διαφορές στο μέγεθος του δείγματος που συμπεριλήφθηκε στις διάφορες μελέτες (από 824 έως 21610873 περιπτώσεις), και αντίθετες διαφορές που επηρέασαν τη σύγκριση. • Η χρήση δεδομένων προερχόμενων από

				ηλικίας της μητέρας κατά την κύηση και της αυξημένης επίπτωσης του πρόωρου τοκετού.	πιστοποιητικά γέννησης/θανάτου σε κάποιες από τις μελέτες, καθώς τέτοιου είδους δεδομένα περιλαμβάνουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με τα μητρικά χαρακτηριστικά.
Huang et al. (2008)- συστηματική ανασκόπηση	Η διερεύνηση του κατά πόσο η προχωρημένη μητρική ηλικία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θνησιγένειας.	Θνησιγένεια	31 αναδρομικές μελέτες κοόρτης και 6 μελέτες ασθενών-μαρτύρων	Περισσότερες από το 80% των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση κατέδειξαν την ύπαρξη στατιστικά σημαντικής αύξησης του κινδύνου θνησιγένειας σε γυναίκες προχωρημένης μητρικής ηλικίας. Ωστόσο, η απόλυτη αύξηση του κινδύνου ήταν σχετικά μικρή σε μελέτες που	<ul style="list-style-type: none"> • Ακραία μεθοδολογική ετερογένεια μεταξύ των μελετών. • Λίγες από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν ανέφεραν ξεχωριστή ανάλυση για τις θνησιγένειες που συμβαίνουν πριν από τον τοκετό και για εκείνες που συμβαίνουν κατά τον τοκετό. • Η απουσία πληροφοριών αναφορικά με

				<p>διεξήχθησαν σε ανεπτυγμένες χώρες, με το λόγο σχετικών πιθανοτήτων να κυμαίνεται από 1,20 έως 2,23 πάνω από τα βασικά ποσοστά θνησιγένειας που κυμαίνονται από 1,55 έως 17,89 ανά 1000 συνολικές γεννήσεις.</p>	<p>άλλους παράγοντες κινδύνου για θνησιγένεια σε διοικητικές βάσεις δεδομένων, που είχε ως αποτέλεσμα την αδυναμία προσαρμογής των μελετών για τους παράγοντες αυτούς κατά τη συσχέτιση της μητρικής ηλικίας και του κινδύνου θνησιγένειας, περιορίζοντας κατ'αυτόν τον τρόπο την εσωτερική εγκυρότητα των μελετών που συμπεριλήφθηκαν.</p>
<p>Newburn-Cook & Onyskiw (2005)-Συστηματική ανασκόπηση</p>	<p>Η διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης μεταξύ προχωρημένης μητρικής ηλικίας με τον πρόωρο τοκετό και την</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Πρόωρος τοκετός • Υπολειπόμενη ανάπτυξη εμβρύου 	<ul style="list-style-type: none"> • 10/10 πρόωρος τοκετός • 2/10 υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου 	<p>Υπάρχει επίδραση της ηλικίας της μητέρας κατά την κύηση τόσο στην ηλικία κύησης όσο και στο βάρος γέννησης.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Διαφορές στο περιβάλλον εντός του οποίου διεξήχθησαν οι μελέτες και στον πληθυσμό του δείγματος (δηλαδή, μελέτες με βάση το νοσοκομείο έναντι

	<p>υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου.</p>				<p>μελετών του πληθυσμού).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Αποτυχία ελέγχου για συγγυτές που εξαρτώνται από την ηλικία και που επίσης σχετίζονται με τις εκβάσεις της κύησης. • Αδυναμία ή αποτυχία ελέγχου των περιβαλλοντικών και κοινωνικών παραγόντων συγχύσεως, συμπεριλαμβανομένων των λόγων για την καθυστέρηση της τεκνοποίησης. • Ανεπαρκές μέγεθος δείγματος και ισχύς. • Αποτυχία διερεύνησης της σχέσης μεταξύ της ηλικίας της μητέρας και της συννοσηρότητας. • Ασυνέπεια στον ορισμό της
--	---	--	--	--	--

					<p>«προχωρημένης ηλικίας της μητέρας κατά την κύηση».</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ελλιπείς ή ανακριβείς πηγές δεδομένων ή και τα δύο (π.χ. μελέτες που βασίζονται σε δεδομένα προερχόμενα από πιστοποιητικά γέννησης). • Οι ύπαρξη πολλών και διαφορετικών ορισμών των εκβάσεων που αξιολογούνται από τη μελέτη.
da Silva (2012)- Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση	Ο εντοπισμός μη βιολογικών μητρικών παραγόντων κινδύνου για χαμηλό βάρος γέννησης στη Λατινική Αμερική.	<ul style="list-style-type: none"> • Χαμηλό βάρος γέννησης 	<ul style="list-style-type: none"> • 4/7 	Η ηλικία της μητέρας >35 ετών κατά την κύηση αποτελεί έναν παράγοντα κινδύνου για τη γέννηση ελλιποβαρών βρεφών.	Δεν αναφέρονται

Πίνακας 3. Επιπτώσεις της Προχωρημένης Μητρικής Ηλικίας στο Νεογνό

Συγγραφέας (ημερομηνία) και ερευνητικός σχεδιασμός	Σκοπός	Μελετώμενη Έκβαση	Αριθμός Μελετών που Συμπεριλήφθηκαν	Αποτελέσματα	Περιορισμοί
Leader et al. (2018)- συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση	Η διερεύνηση των εκβάσεων της κύησης μεταξύ των εγκύων με μητρική ηλικία μεγαλύτερη ή ίση των 45 ετών συγκριτικά με εκείνες ηλικίας κάτω των 45 ετών	Εμβρυϊκές ανωμαλίες	1/20	Τα δεδομένα για τη στατιστική ανάλυση των εμβρυϊκών ανωμαλιών θεωρήθηκαν από τους συγγραφείς ως ανεπαρκή.	<ul style="list-style-type: none"> Μεγάλο ποσοστό των συμμετεχουσών στις μελέτες εγκύων είχαν υποβληθεί σε μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής με αποτέλεσμα ο αυξημένος κίνδυνος επιπλοκών κατά τη διάρκεια της κύησης να μην μπορεί να συνδεθεί αποκλειστικά με την προχωρημένη ηλικία της μητέρας. Η πλειοψηφία των δεδομένων που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη προέρχονταν από νοσοκομειακά αρχεία ή ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων, όπου οι συγχυτές συχνά δεν περιγράφονταν με σαφήνεια.

Η συστηματική αυτή ανασκόπηση κατά τους συγγραφείς είχε κάποιους περιορισμούς όπως το γεγονός πως μεγάλο ποσοστό από τις συμμετέχουσες στη μελέτη γυναίκες με ηλικία άνω των 45 ετών είχαν υποβληθεί σε μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, σε αντίθεση με εκείνες μικρότερων ηλικιών. Το γεγονός αυτό, έχει ως αποτέλεσμα ο αυξημένος κίνδυνος επιπλοκών κατά τη διάρκεια της κύησης να μην μπορεί να συνδεθεί αποκλειστικά με την προχωρημένη ηλικία της μητέρας. Ένας ακόμα περιορισμός της μελέτης αυτής σχετίζεται με το γεγονός ότι η πλειοψηφία των δεδομένων που περιλαμβάνονται στις μελέτες που κρίθηκαν κατάλληλες για συμπερίληψη στην συστηματική αυτή ανασκόπηση είχαν συλλεχθεί μέσω νοσοκομειακών αρχείων ή ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων, όπου οι συγχυτές συχνά δεν περιγράφονταν με σαφήνεια (Leader et al., 2018b).

Οι Flenady et al. 2011, διεξήγαγαν μια συστηματική ανασκόπηση μελετών προκειμένου να προσδιορίσουν τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για θνησιγένεια σε χώρες υψηλού εισοδήματος. Οι μελετητές επέλεξαν να μελετήσουν τους παράγοντες εκείνους που σχετίζονται με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τον τρόπο ζωής της μητέρας καθώς και τις μητρικές ιατρικές διαταραχές και επιπλοκές της κύησης, για τους οποίους η έκθεση στον παράγοντα κινδύνου ή τον κίνδυνο που σχετίζεται με έναν παράγοντα θα μπορούσε δυνητικά να μειωθεί μέσω παρέμβασης. Στη μελέτη αυτή κατάλληλες για συμπερίληψη θεωρήθηκαν 96 υψηλής ποιότητας μελέτες, εκ των οποίων 76 ήταν μελέτες κοόρτης, έξι προοπτικές και 70 αναδρομικές, και 20 ήταν μελέτες ελέγχου περιπτώσεων. Οι μελέτες αυτές είχαν διεξαχθεί σε 13 χώρες υψηλού εισοδήματος και συγκεκριμένα 29 στις ΗΠΑ, 16 στη Σουηδία, 9 στον Καναδά, 12 στην Αυστραλία, 9 στο Ηνωμένο Βασίλειο, 6 στη Δανία, 5 στο Βέλγιο, 3 στη Νορβηγία, 2 στην Ιταλία, 2 στη Γερμανία, και από μια στη Σκωτία, στη Νέα Ζηλανδία και στην Ισπανία αντίστοιχα. Αναφορικά με την μητρική ηλικία, η μετα-ανάλυση έξι μελετών κατέδειξε ότι η προχωρημένη μητρική ηλικία (≥ 35 ετών) σχετίζεται με αύξηση κατά 65% των πιθανοτήτων θνησιγένειας, με τον κίνδυνο να αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας, διπλασιάζοντας τις πιθανότητες για γυναίκες ηλικίας άνω των 40 ετών (aOR 2.29 [95% CI 1.54–3.41]). Από τη μελέτη αυτή καταδείχθηκε επίσης πως εάν

οι υπό μελέτη γυναίκες είχαν τεκνοποιήσει πριν από την ηλικία των 35 ετών, θα μπορούσαν ενδεχομένως να αποφευχθούν περίπου 2460 θνησιγενείς γεννήσεις σε 1 έτος, αριθμός που εκτιμάται ότι αντιπροσωπεύει περίπου 4226 θνησιγενείς γεννήσεις σε όλες τις χώρες υψηλού εισοδήματος. Στους περιορισμούς της παρούσας μελέτης οι συγγραφείς αναφέρουν την περίληψη των μελετών παρατήρησης, η οποία έχει γνωστούς περιορισμούς, ιδιαίτερα την επίδραση υπολειμματικών συγχυτών (Flenady et al., 2011).

Οι Li et al. (2020) διεξήγαγαν μια συστηματική ανασκόπηση και μετανάλυση με τη συμπερίληψη 24 μελετών, 6 προοπτικών και 18 αναδρομικών, με σκοπό την αξιολόγηση και την ποσοτικοποίηση του κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη της κύησης ανάλογα με την ηλικία της μητέρας κατά την κύηση. Από τη μελέτη αυτή καταδείχθηκε η ύπαρξη μιας γραμμικής σχέσης μεταξύ του κινδύνου εκδήλωσης σακχαρώδους διαβήτη της κύησης με τη μητρική ηλικία κατά την κύηση ($P_{trend} < 0,001$) και πως για κάθε έτος αύξησης της ηλικίας της μητέρας από τα 18 έτη, ο κίνδυνος εκδήλωσης διαβήτη της κύησης για το συνολικό πληθυσμό αυξήθηκε κατά 7,90%. Ο λόγος πιθανοτήτων (ORs) για τις έγκυες γυναίκες ηλικίας 25-29 ετών, 30-34 ετών, 35-39 ετών και ≥ 40 ετών ήταν 1,69 (95% CI = 1,49-1,93, I² = 97,5%, $P < 0,001$), 2,73 (95% CI = 2,28–3,27, I² = 98,8%, $P < 0,001$), 3,54 (95%CI = 2,88–4,34, I² = 98,8%, $P < 0,001$) και 4,86 (95%CI = 3,78-6,24, I² = 98,6%, $P < 0,001$), αντίστοιχα. Στα πλεονεκτήματα της μετα-ανάλυσης αυτής κατά τους συγγραφείς περιλαμβάνονταν μεταξύ άλλων η στρατηγική αναζήτησης, ο περιορισμός των περιλαμβανόμενων μελετών σε μελέτες κοόρτης με μικρότερο σφάλμα ανολοκλήρωτης αναφοράς έκβασης και το μεγάλο μέγεθος του δείγματος, τα οποία επέτρεψαν ισχυρές εκτιμήσεις του μητρικού κινδύνου εκδήλωσης σακχαρώδους διαβήτη της κύησης. Από την άλλη, στους περιορισμούς της μελέτης αυτής, οι συγγραφείς αναφέρουν, το πλήθος των μεθόδων αξιολόγησης και ταξινόμησης της μητρικής ηλικίας μεταξύ των μελετών, οι οποίες θα μπορούσαν να έχουν προκαλέσει εσφαλμένη ταξινόμηση των ηλικιακών κατηγοριών. Επίσης, κατά τους συγγραφείς έγιναν δεκτά διαφορετικά διαγνωστικά κριτήρια για το σακχαρώδη διαβήτη της κύησης, τα οποία μπορεί να συνέβαλαν στην ετερογένεια μεταξύ των μελετών, ενώ επίσης και η ετερογένεια της σύγκρισης για κάθε ηλικιακή ομάδα ήταν

στατιστικά σημαντική. Προκειμένου να διερευνηθεί περαιτέρω η αρχική πηγή της ετερογένειας, οι συγγραφείς προέβησαν σε αναλύσεις υποομάδων και ανάλυση μετα-παλινδρόμησης, από τις οποίες καταδείχθηκε πως η φυλή του πληθυσμού ήταν υπεύθυνη για ένα σημαντικό ποσοστό της ετερογένειας που διαπιστώθηκε. Η ανάλυση ευαισθησίας κατέδειξε ότι το εύρημα αυτό ήταν σταθερό. (Li et al., 2020b).

Οι Duckitt και Harrington (2005) διεξήγαγαν μια συστηματική ανασκόπηση προκειμένου να διερευνήσουν τους υπάρχοντες κατά την προγεννητική περίοδο παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση προεκλαμψίας. Κατάλληλες για συμπερίληψη στη συστηματική αυτή ανασκόπηση θεωρήθηκαν πενήντα δύο μελέτες, εκ των οποίων 13 ήταν προοπτικές μελέτες κοόρτης, 25 αναδρομικές μελέτες κοόρτης και 14 μελέτες ελέγχου περιπτώσεων. Όσον αφορά την μητρική ηλικία, Όλες εκτός από μία μελέτη, οι οποίες διερεύνησαν γυναίκες ηλικίας ≥ 40 , δεν κατάφεραν να ελέγξουν ή να αντιμετωπίσουν τις υπάρχουσες διαφορές κατά το σημείο αναφοράς και ιδιαίτερα την ύπαρξη προϋπαρχουσών χρίνιων παθήσεων όπως η υπέρταση ή ο διαβήτης. Η σύνθεση των ευρημάτων από τις σχετικές μελέτες που συμπεριλήφθηκαν κατέδειξε ότι οι γυναίκες ηλικίας ≥ 40 αντιμετώπιζαν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας, είτε ήταν πρωτοτόκες είτε πολύτοκες (σχετικός κίνδυνος 1,68, CI 95% 1,23 έως 2,29 και 1,96, 1,34 έως 2,87, αντίστοιχα), ενώ αντίθετα η νεαρή μητρική ηλικία δεν φάνηκε να επηρεάζει τον κίνδυνο εκδήλωσης προεκλαμψίας, ανεξάρτητα από το ηλικιακό όριο που είχε τεθεί. Στους περιορισμούς της μελέτης αυτής οι συγγραφείς αναφέρουν μεταξύ άλλων το γεγονός ότι εξέτασαν μόνο δημοσιευμένες μελέτες καθώς οι αδημοσίευτες μελέτες που δεν εξετάστηκαν ενδέχεται να περιέχουν έγκυρα αποτελέσματα τα ευρήματα των οποίων ίσως έρχονται σε αντίθεση με τα συμπεράσματά τους. Το γεγονός ότι η μελέτη περιέλαβε μελέτες παρατήρησης αποτελεί επίσης περιορισμό καθώς υπάρχει μεγαλύτερη τάση για προκατάληψη δημοσίευσης σε σχέση με τις τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (Duckitt and Harrington, 2005).

Οι Veloso et al. (2019) διεξήγαγαν μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 10 μελετών παρατήρησης με σκοπό τον εντοπισμό των παραγόντων κινδύνου που συνδέονται σημαντικά με τη νεογνική θνησιμότητα στη Βραζιλία

και να δημιουργήσουν μια ολοκληρωμένη εθνική ανάλυση για τη νεογνική θνησιμότητα. Στη σχέση μεταξύ μητρικής ηλικίας και νεογνικής θνησιμότητας αναφέρονταν δυο μελέτες, από τις οποίες καταδείχθηκε ότι η κύηση μητέρων ηλικίας 35 ετών και άνω συσχετίζεται με σημαντικά υψηλότερη πιθανότητα νεογνικής θνησιμότητας (faOR = 1.568, 95% CI: [1.141-2.154], p = 0.006, I² = 0.0%, p = 0.882). Στα δυνατά σημεία της μελέτης αυτής οι συγγραφείς αναφέρουν τη συμπερίληψη έξι άρθρων με χαμηλό κίνδυνο προκατάληψης και τεσσάρων με ενδιάμεσο χαμηλό κίνδυνο προκατάληψης, κάτι το οποίο αυξάνει το βαθμό αξιοπιστίας της μελέτης αυτής (Veloso et al., 2019).

Οι Townsend et al. (2020) συνέλεξαν και αξιολόγησαν 69 συστηματικές ανασκοπήσεις προκειμένου να εντοπίσουν τους σχετιζόμενους με τη θνησιγένεια παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη σχετικού προβλεπτικού μοντέλου. Η πλειοψηφία των συστηματικών ανασκοπήσεων που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη αυτή και οι ισχυρότεροι παράγοντες κινδύνου βρέθηκαν να σχετίζονται με τα μητρικά χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβανομένης της μητρικής ηλικίας, με την ηλικία >35 ετών να είναι ο συχνότερα αναφερόμενος παράγοντας. Στους περιορισμούς της μελέτης περιλαμβάνεται η ποιότητα των περιλαμβανόμενων συστηματικών ανασκοπήσεων, ιδίως σε σχέση με σημαντικούς για την πρόβλεψη της θνησιγένειας παράγοντες κινδύνου. Επίσης, κατά τους συγγραφείς απουσίαζε σημαντικός όγκος πληροφοριών σχετικών με τη μέτρηση των εκθέσεων και των εκβάσεων και υπήρχε σημαντική διακύμανση στην αναφορά των εκβάσεων. Τέλος, υπήρχε διακύμανση στις χρησιμοποιούμενες για την αξιολόγηση της συσχέτισης ποσότητες (συνηθέστερα χρησιμοποιούμενα τα OR ή RR), περιορίζοντας τις άμεσες συγκρίσεις και παρέχονταν ελλιπείς πληροφορίες σχετικά με την ευαισθησία. Η διακύμανση αυτή των αποτελεσμάτων είχε ως αποτέλεσμα την αναφορά περιορισμένων συγκρίσεων μεταξύ των μελετών (Townsend et al., 2020).

Οι Carolan & Frankowska (2011) διεξήγαγαν μια συστηματική ανασκόπηση, με τη συμπερίληψη εννέα μελετών στις οποίες συμμετείχαν περισσότερες από 40 εκατομμύρια γυναίκες, προκειμένου να διερευνήσουν τη σχέση μεταξύ προχωρημένης μητρικής ηλικίας (35-39 ετών) και δυσμενών περιγεννητικών εκβάσεων, συμπεριλαμβανομένων της θνησιγένειας, του χαμηλού βάρους

γέννησης και του πρόωρου τοκετού σε χώρες υψηλού εισοδήματος. Το μέγεθος του δείγματος στις μελέτες αυτές κυμαινόταν από 824 έως 21.610.873 γυναίκες. Από τη συστηματική αυτή ανασκόπηση καταδείχθηκε η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ προχωρημένης μητρικής ηλικίας κατά την κύηση και θνησιγένειας, καθώς από τις οκτώ μελέτες που διερεύνησαν τη συσχέτιση αυτή, επτά διαπίστωσαν ότι η προχωρημένη ηλικία της μητέρας (35-39/40 ετών) ήταν ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για θνησιγένεια και περιγεννητικό/νεοογενικό θάνατο. Επίσης, από τις μελέτες που εξετάστηκαν, υπήρξε γενική συμφωνία ότι η προχωρημένη μητρική ηλικία κατά την κύηση (35-39 ετών) είχε αρνητική επίδραση στο βάρος γέννησης, αν και από την ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης που πραγματοποιήθηκε σε δύο από τις μικρότερες μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη διαπίστωσαν ότι η συσχέτιση μεταξύ χαμηλού βάρους γέννησης και προχωρημένης ηλικίας μητέρας δεν ήταν τόσο προφανής όταν ελήφθησαν υπόψη οι συγχυτικοί παράγοντες. Τέλος, όσον αφορά τον πρόωρο τοκετό (πριν από την 37η εβδομάδα κύησης), διαπιστώθηκε επίσης μια παρόμοια θετική σχέση μεταξύ της προχωρημένης ηλικίας της μητέρας και της αυξημένης επίπτωσης του πρόωρου τοκετού, εκτός από μία μελέτη η οποία δεν διαπίστωσε την ύπαρξη μεγαλύτερου κινδύνου πρόωρου τοκετού για τις γυναίκες ηλικίας 35-39 ετών (προσαρμοσμένο OR 1.0) μετά από προσαρμογή για μια σειρά κοινωνικο-δημογραφικών χαρακτηριστικών της μητέρας, ιατρικών καταστάσεων και μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Κατά τους συγγραφείς η συστηματική αυτή ανασκόπηση ενέχει κάποιους περιορισμούς. Συγκεκριμένα τα διαφορετικά μέτρα έκβασης και οι διαφορετικές ταξινομήσεις των δυσμενών περιγεννητικών εκβάσεων, μεταξύ των διαφόρων μελετών καθιστούσαν δύσκολη την άμεση σύγκριση μεταξύ των μελετών. Επιπλέον, το μέγεθος του δείγματος στις διάφορες μελέτες που συμπεριλήφθηκαν κυμαινόταν από 824 έως 21.610.873 περιπτώσεις, και αντίθετες διαφορές επηρέασαν τη σύγκριση. Η χρήση δεδομένων προερχόμενων από πιστοποιητικά γέννησης/θανάτου για τις μελέτες διερεύνησης της θνησιγένειας /περιγεννητικού θανάτου, σε δύο από τις μελέτες που εξετάστηκαν αποτελεί επίσης κατά τους συγγραφείς ένα περιοριστικό χαρακτηριστικό καθώς τέτοιου είδους δεδομένα γενικά περιλαμβάνουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με τα μητρικά χαρακτηριστικά (Carolan and Frankowska, 2011).

Οι Huang et al. (2008) διεξήγαγαν μια συστηματική ανασκόπηση προκειμένου να διερευνήσουν την πιθανή συσχέτιση της αυξημένης μητρικής ηλικίας με την εκδήλωση θνησιγένειας. Κατάλληλες για συμπερίληψη στη συστηματική αυτή ανασκόπηση θεωρήθηκαν 37 μελέτες, 31 αναδρομικές μελέτες κοόρτης και 6 μελέτες ασθενών-μαρτύρων, εκ των οποίων 16 είχαν διεξαχθεί στην Ευρώπη, 9 στη Βόρεια Αμερική, 5 στην Ασία, 4 στη Λατινική Αμερική και 3 στην Αφρική. Σύμφωνα με τους συγγραφείς το σύνολο των μελετών που συμπεριλήφθηκαν ήταν υψηλής ποιότητας, οι περισσότερες εξ αυτών ήταν πολύ μεγάλες, με μέσο μέγεθος δείγματος τις 78.453 γεννήσεις ή γυναίκες και σε 17 εκ των μελετών που συμπεριλήφθηκαν, οι πολλαπλές γεννήσεις συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση. Οι μελέτες διέφεραν ως προς τα κριτήρια για τον ορισμό της θνησιγένειας και ορισμένες δεν είχαν συγκεκριμένα κριτήρια ηλικίας κύησης ή βάρους γέννησης για τη θνησιγένεια. Μεταξύ των 31 αναδρομικών μελετών κοόρτης, οι 24 (77%) κατέδειξαν την ύπαρξη στατιστικά σημαντικής συσχέτισης μεταξύ της αυξημένης μητρικής ηλικίας και της θνησιγένειας. Επιπλέον, στις 15 μελέτες με βάση τον πληθυσμό που συμπεριλήφθηκαν, υπήρξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης ηλικίας της μητέρας και του κινδύνου θνησιγένειας, με τον αναφερόμενο σχετικό κίνδυνο θνησιγένειας να κυμαίνεται από 1,20 έως 4,53 για τις γυναίκες με αυξημένη ηλικία συγκριτικά με εκείνες νεότερων ηλικιών. Ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος ορισμός της προχωρημένης μητρικής ηλικίας κατά την κύηση στις μελέτες αυτές αφορούσε γυναίκες ηλικίας 35 ετών ή περισσότερο, ενώ ως ομάδα αναφοράς περιλαμβάνονταν γυναίκες με ηλικία μικρότερη των 35 ετών ή μεταξύ 20 και 34 ετών. Οι προαναφερθέντες αυτοί 2 ορισμοί της προχωρημένης μητρικής ηλικίας χρησιμοποιήθηκαν σε 10 από τις 24 μελέτες, με τους συγγραφείς των 10 αυτών μελετών να αναφέρουν υψηλότερο κίνδυνο θνησιγένειας μεταξύ των γυναικών μεγαλύτερης ηλικίας κατά 1,26 έως 1,92 φορές σε σχέση με τον αντίστοιχο μεταξύ των γυναικών με ηλικία μικρότερη των 35 ετών. Από την άλλη πλευρά σε 7 από τις 31 μελέτες, δεν διαπιστώθηκε η ύπαρξη στατιστικά σημαντικής σχέσης μεταξύ της μεγαλύτερης ηλικίας της μητέρας κατά την κύηση και του κινδύνου θνησιγένειας, με τους συγγραφείς να αναφέρουν πως στο σύνολο των 7 αυτών μελετών βασίστηκαν σε βάσεις δεδομένων σε επίπεδο νοσοκομείου. Όσον αφορά τις 6 μελέτες ασθενών μαρτύρων που συμπεριλήφθηκαν στην

συστηματική αυτή ανασκόπηση, διαπιστώθηκε επίσης η ύπαρξη στατιστικά σημαντικής σχέσης μεταξύ της προχωρημένης ηλικίας της μητέρας και του κινδύνου θνησιγένειας, με το λόγο σχετικών πιθανοτήτων να είναι παρόμοιος με εκείνον που αναφέρθηκε στις μελέτες κοόρτης. Όσον αφορά τους περιορισμούς της συστηματικής αυτής ανασκόπησης, αυτοί προέρχονται κατά τους συγγραφείς κυρίως από τις ίδιες τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν. Ειδικότερα, οι περιορισμοί σχετίζονταν με την ακραία μεθοδολογική ετερογένεια μεταξύ των μελετών που συμπεριλήφθηκαν, γεγονός που καθιστούσε μη δυνατή τη συστηματική ανάλυση αυτών. Επίσης, λίγες από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν ανέφεραν ξεχωριστή ανάλυση για τις θνησιγένειες που συμβαίνουν πριν από τον τοκετό και για εκείνες που συμβαίνουν κατά τον τοκετό και δεδομένου πως αυτοί οι 2 τύποι θνησιγένειας έχουν πολύ διαφορετικούς αιτιολογικούς καθοριστικούς παράγοντες, η συγχώνευσή τους μπορεί να αλλοιώσει τις μελέτες των παραγόντων κινδύνου. Εκτός από τα παραπάνω, επειδή πληροφορίες για σημαντικούς παράγοντες όπως ιατρικές καταστάσεις, επιπλοκές της κύησης, παράγοντες σχετιζόμενους με τον τρόπο ζωής και την κοινωνικοοικονομική κατάσταση δεν συλλέγονται συνήθως σε διοικητικές βάσεις δεδομένων, πολλές μελέτες δεν μπόρεσαν να προσαρμοστούν για τους παράγοντες αυτούς κατά τη συσχέτιση της μητρικής ηλικίας και του κινδύνου θνησιγένειας, γεγονός που μπορεί να αποδυναμώσει την εσωτερική εγκυρότητα των μελετών που συμπεριλήφθηκαν (Huang et al., 2008b).

Οι Bayrampour & Heaman (2010) διεξήγαγαν μια συστηματική ανασκόπηση, με τη συμπερίληψη 21 μελετών, οι περισσότερες από τις οποίες είχαν υψηλή μεθοδολογική ποιότητα, προκειμένου να αξιολογήσουν τη σχέση μεταξύ της προχωρημένης μητρικής ηλικίας κατά την κύηση και του τοκετού με καισαρική τομή σε πρωτοτόκες και πολύτοκες γυναίκες. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν παρουσίαζαν διαφορές ως προς τις ηλικιακές κατηγορίες της μητέρας και ως προς τον αριθμό των γεννηθέντων από αυτές τέκνων. Ο συνηθέστερος ορισμός της προχωρημένης ηλικίας της μητέρας στις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν ήταν 35 ετών και άνω (18 μελέτες). Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν ομαδοποιήθηκαν σε τρεις κατηγορίες και συγκεκριμένα σε μελέτες που εξέτασαν τη συσχέτιση της προχωρημένης ηλικίας της μητέρας

και του τοκετού με καισαρική τομή μεταξύ των πρωτοτόκων γυναικών (14 μελέτες), σε πολύτοκες γυναίκες (4 μελέτες) και σε γυναίκες για τις οποίες δεν προσδιορίζονταν ο αριθμός των τοκετών (6 μελέτες). Η πρώτη κατηγορία περιελάμβανε 561.352 πρωτοτόκες γυναίκες, εκ των οποίων 526.491 ήταν ηλικίας κάτω των 35 ετών και 34.861 ηλικίας 35 ετών και άνω. Η δεύτερη κατηγορία περιελάμβανε 25.598 πολύτοκες, συμπεριλαμβανομένων 21.559 γυναικών κάτω των 35 ετών και 4.039 γυναικών ηλικίας 35 ετών και άνω, ενώ η Τρίτη κατηγορία περιλάμβανε 2.126.511 γυναίκες για τις οποίες δεν προσδιορίστηκε αν ήταν πρωτοτόκες ή πολύτοκες, συμπεριλαμβανομένων 1.876.788 γυναικών ηλικίας μικρότερης των 35 ετών και 249.723 με ηλικία μεγαλύτερη ή ίση των 35 ετών. Όλες οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν κατέδειξαν την ύπαρξη σημαντικής σχέσης μεταξύ της προχωρημένης ηλικίας της μητέρας κατά την κύηση και του ποσοστού γεννήσεων με καισαρική τομή. Ειδικότερα, ο σχετικός κίνδυνος για τοκετό με καισαρική τομή μεταξύ των μεγαλύτερης ηλικίας πρωτοτόκων γυναικών κυμαινόταν από 1,44 έως 2,27, ενώ ο αντίστοιχος σχετικός κίνδυνος μεταξύ των πολύτοκων γυναικών κυμαινόταν από 1,63 έως 2,76. Ομοίως, στις μελέτες που δεν διαχώρισαν μεταξύ πρωτότοκων και πολύτοκων γυναικών, ο σχετικός κίνδυνος τοκετού με καισαρική τομή μεταξύ των μητέρων με προχωρημένη ηλικία κατά την κύηση κυμαινόταν από 1,39 έως 1,65. Όσον αφορά τους περιορισμούς της μελέτης αυτής, κατά τους συγγραφείς αυτοί αφορούν αφενός το γεγονός ότι εξετάστηκαν μόνο μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ανεπτυγμένες χώρες, κάτι το οποίο μπορεί να μην επιτρέπει τη γενίκευση των ευρημάτων στις αναπτυσσόμενες χώρες, και αφετέρου τη συμπερίληψη μόνο μελετών που ήταν γραμμένες σε αγγλική γλώσσα (Bayrampour and Heaman, 2010).

Οι Newburn-Cook & Onyskiw (2005) διεξήγαγαν μια συστηματική ανασκόπηση προκειμένου να διερευνήσουν την πιθανή συσχέτιση μεταξύ της προχωρημένης μητρικής ηλικίας κατά την κύηση και των δυσμενών εκβάσεων της εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένων του πρόωρου τοκετού και της υπολειπόμενης ανάπτυξης του εμβρύου. Στη συστηματική αυτή ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν 10 μελέτες, που είχαν διεξαχθεί στις ΗΠΑ, στον Καναδά και στην Ισπανία. Από αυτές, 8 ήταν μελέτες κοόρτης και δύο μελέτες ασθενών μαρτύρων, με τα μεγέθη του δείγματος που συμπεριλήφθηκαν να κυμαίνονται

από 488 έως 31.107 γυναίκες. Η ανεπαρκής ισχύς αποτελούσε περιορισμό σε ορισμένες από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν. Η σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ των μελετών ήταν επίσης προβληματική λόγω των ασυνεπειών και της αυθαιρεσίας στον καθορισμό των ηλικιακών ομάδων της μητέρας, καθώς και της ηλικιακής ομάδας αναφοράς που χρησιμοποιήθηκε για τις συγκρίσεις της μελέτης. Τα αποτελέσματα της συστηματικής αυτής ανασκόπησης υποδηλώνουν ότι υπάρχει επίδραση της ηλικίας της μητέρας τόσο στην ηλικία κύησης όσο και στο βάρος γέννησης, αν και σύμφωνα με τους συγγραφείς της μελέτης δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία προκειμένου να προσδιοριστεί εάν η μεγαλύτερη ηλικία της μητέρας αποτελεί ανεξάρτητο και άμεσο παράγοντα κινδύνου για πρόωρο τοκετό και υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου ή δείκτη κινδύνου που ασκεί την επιρροή του στην ηλικία κύησης ή στο βάρος γέννησης ή και στα δύο μέσω της συσχέτισής του με συγχυτικούς παράγοντες εξαρτώμενους από την μητρική ηλικία (Newburn-Cook and Onyskiw, 2005).

Η Silva (2012) διεξήγαγε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, με τη συμπερίληψη επτά μελετών, προκειμένου να εντοπιστούν μη βιολογικοί μητρικοί παράγοντες κινδύνου για χαμηλό βάρος γέννησης στη Λατινική Αμερική. Από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν, 4 διερευνούσαν τη σχέση μεταξύ προχωρημένης μητρικής ηλικίας (>35 ετών) κατά την κύηση και χαμηλού βάρους γέννησης καταδεικνύοντας της ύπαρξη σημαντικής μεταξύ τους συσχέτισης (Silva, 2012).

5.Συζήτηση

Η παρούσα εργασία είχε ως στόχο τη διερεύνηση της σχέσης της μητρικής ηλικίας κατά την κύηση με την εμφάνιση ανεπιθύμητων επιπτώσεων στη μητέρα, στην κύηση και στο νεογνό. Στην εργασία αυτή κατάλληλες για συμπερίληψη κρίθηκαν 12 μελέτες, εκ των οποίων τέσσερις πραγματοποιήθηκαν τις επιπτώσεις της προχωρημένης μητρικής ηλικίας κατά την κύηση στην μητέρα (Bayrampour and Heaman, 2010; Duckitt and Harrington, 2005; Leader et al., 2018; Li et al., 2020).

Ειδικότερα, τη σχέση μητρικής ηλικίας με τον κίνδυνο εκδήλωσης προεκλαμψίας ή υπέρτασης της κύησης πραγματοποιήθηκαν δύο μελέτες (Duckitt and Harrington, 2005; Leader et al., 2018), καταδεικνύοντας διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας σε γυναίκες ηλικίας ≥ 40 κατά την κύηση, ανεξάρτητα αν ήταν πρωτοτόκες είτε πολύτοκες (Duckitt and Harrington, 2005) και κατά 3,32 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εκδήλωσης επιπλοκών όπως η υπέρταση σε μητέρες ηλικίας >45 ετών κατά την κύηση (Leader et al., 2018) αντίστοιχα. Τα ευρήματα αυτά βρίσκονται σε συμφωνία με εκείνα άλλων μελετών, όπως για παράδειγμα πρόσφατης αναδρομικής μελέτης κοόρτης που διεξήχθη με τη συμμετοχή 45.435 γυναικών εκ των οποίων το 59% δεν είχαν προχωρημένη ηλικία κατά την κύηση, το 40% ήταν προχωρημένης μητρικής ηλικίας (35–44 ετών) και το 1% ήταν πολύ προχωρημένης μητρικής ηλικίας (≥ 45 ετών). Από τη μελέτη αυτή προέκυψε μεταξύ άλλων πως η χρόνια υπέρταση, η υπέρταση της κύησης, η προεκλαμψία με και χωρίς σοβαρά χαρακτηριστικά, η προεκλαμψία που εκδηλώθηκε σε προϋπάρχουσα χρόνια υπέρταση και η εκλαμψία ήταν όλα στατιστικά σημαντικά υψηλότερα, τουλάχιστον κατά 2 φορές, σε γυναίκες με πολύ προχωρημένη μητρική ηλικία κατά την σε σύγκριση με εκείνες με προχωρημένη ηλικία ($P < 0,001$) (Smithson et al., 2022). Τα ευρήματα αυτά θα μπορούσαν να ερμηνευτούν από το γεγονός ότι η προχωρημένη ηλικία της μητέρας αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών παθήσεων λόγω της αγγειακής δυσκαμψίας και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας που συμβάλλουν στην ανάπτυξη υπέρτασης. Επιπλέον, η τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) και ακόμη περισσότερο η δωρεά ωαρίων, που παρατηρούνται συχνά σε γυναίκες προχωρημένης ηλικίας, αποτελούν επίσης

ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη υπερτασικών διαταραχών της κύησης (Ram et al., 2021).

Στην παρούσα μελέτη καταδείχθηκε επίσης η ύπαρξη θετικής συσχέτισης μεταξύ του κινδύνου εκδήλωσης σακχαρώδους διαβήτη της κύησης με τη μητρική ηλικία κατά την κύηση από τις δύο μελέτες που συμπεριλήφθηκαν και πραγματεύονταν τη σχέση αυτή (Leader et al., 2018; Li et al., 2020). Το εύρημα αυτό συμφωνεί με εκείνα άλλων μελετών (Rademaker et al., 2021; Wang et al., 2022; Wu et al., 2022). Η παθογένεια του σακχαρώδους διαβήτη της κύησης στις μητέρες μεγαλύτερης ηλικίας μπορεί να οφείλεται τόσο σε σχετιζόμενη με την ηλικία αντίσταση στην ινσουλίνη, καθώς με την πρόοδο της μητρικής ηλικίας η έκκριση ινσουλίνης συνήθως μειώνεται με ρυθμό 0,7% ετησίως, όσο και σε δυσλειτουργία των β-κυττάρων, που έχουν ως αποτέλεσμα την αδυναμία κάλυψης των αναγκών του εμβρύου και της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Han et al., 2021).

Όσον αφορά τη σχέση μεταξύ προχωρημένης μητρικής ηλικίας και τοκετού μέσω καισαρικής τομής, τα ευρήματα της βιβλιογραφίας είναι αντικρουόμενα με άλλες μελέτες να μην διαπιστώνουν την ύπαρξη στατιστικά σημαντικής μεταξύ τους σχέσης (Kwayke-Ackah et al., 2022; Okmen Ozkan et al., 2019), άλλες να καταδεικνύουν υψηλότερο κίνδυνο καισαρικής τομής σε νεότερες γυναίκες (Idris and Menghisteab, 2022) και άλλες να διαπιστώνουν ότι η προχωρημένη ηλικία της μητέρας αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα που σχετίζεται με την υποβολή σε καισαρική τομή (Rydahl et al., 2019; Shen et al., 2022).

Τα παραπάνω αντικρουόμενα ευρήματα θα μπορούσαν ίσως να αποδοθούν στο πλήθος των παραγόντων, εκτός της μητρικής ηλικίας, που επιδρούν στα αυξημένα ποσοστά τοκετών με καισαρική τομή, όπως η αντιληπτή ασφάλεια της επέμβασης, τα βραχυπρόθεσμα οφέλη μετά τον τοκετό, το νομικό κλίμα και τα αιτήματα των ίδιων των μητέρων ελλείψει ενδείξεων (Antoine and Young, 2021). Όσον αφορά τους λόγους για διενέργεια εκλεκτικής καισαρικής τομής κατόπιν αιτήματος της μητέρας, μια συστηματική ανασκόπηση κατέδειξε πως σε αυτούς περιλαμβάνονται μεταξύ άλλων διάφοροι φόβοι της μητέρας όπως ο φόβος για τον πόνο του τοκετού ή για πιθανό τραυματισμό/θάνατο

εμβρύου, η πρόταση του ιατρού, το άγχος για απώλεια ελέγχου και το άγχος για έλλειψη υποστήριξης από το προσωπικό. Επίσης, μεταξύ των δημογραφικών αιτίων της αίτησης της μητέρας για εκλεκτική καισαρική τομή περιλαμβάνονταν και η προχωρημένη μητρική ηλικία (Jenabi et al., 2020). Εκτός από τα παραπάνω, μια πρόσφατη μελέτη που διεξήχθη στην Τυνησία με σκοπό την διερεύνηση των καθοριστικών παραγόντων για τοκετό μέσω καισαρικής τομής στον ιδιωτικό και δημόσιο τομέα της χώρας διαπίστωσε ότι ο τοκετός μέσω καισαρικής τομής είναι πιο διαδεδομένος μεταξύ των ιδιωτικών εγκαταστάσεων χωρίς να υπάρχει σύνδεση της συχνότητας αυτών με υψηλού κινδύνου τοκετούς. Επίσης, διαπίστωσαν ότι στις ιδιωτικές εγκαταστάσεις, η προχωρημένη ηλικία της μητέρας και ο αριθμός των επισκέψεων προγεννητικής φροντίδας αποτελούν τους κύριους παράγοντες που επηρεάζουν την πιθανότητα υποβολής σε καισαρική τομή, ενώ αντίστοιχα στις δημόσιες εγκαταστάσεις, διαπίστωσαν πως ο τοκετός μέσω καισαρικής τομής είναι συχνότερος για γυναίκες άνω των 35 ετών, με χρόνια νόσο, που ζουν σε αστικές περιοχές (Ismaïl, 2022). Μια άλλη μελέτη που διεξήχθη με τη συμμετοχή 400 γυναικών, διαπίστωσε ότι το 37% των μητέρων είχαν γεννήσει μέσω καισαρικής τομής, με το 90% περίπου αυτών να αναφέρουν ιατρικούς λόγους για την υποβολή τους σε καισαρική τομή, με κυριότερο εξ αυτών την προηγηθείσα καισαρική τομή. Όσον αφορά τους μη ιατρικούς λόγους, το 75% των μητέρων ανέφερε τον φόβο του κολπικού τοκετού ως τον κύριο λόγο (Gamal et al., 2019). Στην παρούσα μελέτη καταδείχθηκε η ύπαρξη σημαντικής σχέσης μεταξύ της προχωρημένης ηλικίας της μητέρας κατά την κύηση και της πιθανότητας τοκετού μέσω καισαρικής τομής (Bayrampour and Heaman, 2010; Leader et al., 2018). Από τα παραπάνω, καθίσταται εμφανής η ανάγκη περεταίρω διερεύνησης της σχέσης μεταξύ προχωρημένης μητρικής ηλικίας και τοκετού μέσω καισαρικής τομής.

Όσον αφορά τις επιπτώσεις της προχωρημένης μητρικής ηλικίας στην κύηση, οι μελετώμενες στην παρούσα εργασία εκβάσεις αφορούσαν τη θνησιγένεια, τον περιγεννητικό και νεογνικό θάνατο (Flenady et al., 2011; Huang et al., 2008; Leader et al., 2018; Townsend et al., 2021; Veloso et al., 2019), την υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου (Leader et al., 2018; Lean et al., 2017; Newburn-Cook and Onyskiw, 2005), τη γέννηση ελλιποβαρών νεογνών

(Carolan and Frankowska, 2011; Lean et al., 2017; Silva, 2012), τον πρόωρο τοκετό (Carolan and Frankowska, 2011; Leader et al., 2018; Lean et al., 2017; Newburn-Cook and Onyskiw, 2005), καθώς και την αποβολή (Leader et al., 2018).

Ειδικότερα, όσον αφορά τη σχέση μεταξύ προχωρημένης μητρικής ηλικίας με τη θνησιγένεια, τον περιγεννητικό και νεογνικό θάνατο το σύνολο των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα εργασία κατέδειξαν την ύπαρξη θετικής μεταξύ τους συσχέτισης, εύρημα που βρίσκεται σε αντιστοιχία με εκείνο άλλων μελετών (Balayla et al., 2011; Zhu et al., 2021). Το ποσοστό θνησιγένειας έχει προταθεί ως ένας πιθανός δείκτης της ποιότητας του συστήματος υγειονομικής περίθαλψης μιας χώρας, με τις διακυμάνσεις στα ποσοστά θνησιγένειας μεταξύ των χωρών να αντικατοπτρίζουν την ετοιμότητα των υγειονομικών εγκαταστάσεων να παρέχουν επαρκή φροντίδα στον τοκετό. Ως εκ τούτου, τα Ηνωμένα Έθνη έχουν συμπεριλάβει την πρόληψη της θνησιγένειας ως σημαντικό Στόχο Βιώσιμης Ανάπτυξης (Wong et al., 2022). Παρόλα αυτά υπάρχουν πολλές αιτίες και παράγοντες που σχετίζονται με τη θνησιγένεια και έχουν προταθεί διαφορετικά συστήματα ταξινόμησης σε μια προσπάθεια κατανόησης των υποκείμενων παραγόντων και γεγονότων που οδηγούν σε αυτή, ενώ αξίζει να αναφερθεί ότι περίπου τα δύο τρίτα των θνησιγενών γεννήσεων ταξινομούνται ως ανεξήγητες με βάση τα υπάρχοντα συστήματα ταξινόμησης (Kashif et al., 2022).

Από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα εργασία καταδείχθηκε επίσης η ύπαρξη θετικής συσχέτισης μεταξύ της προχωρημένης μητρικής ηλικίας με τον κίνδυνο υπολειπόμενης εμβρυϊκής ανάπτυξης, πρόωρου τοκετού και γέννησης ελλιποβαρών νεογνών, εύρημα για το οποίο μια πιθανή εξήγηση θα μπορούσε να αποτελεί το γεγονός ότι σε γυναίκες ηλικίας >30 ετών παρατηρείται μια σημαντική αύξηση στο ποσοστό εκλεκτικής και επείγουσας καισαρικής τομής (Koshida et al., 2019). Το εύρημα αυτό θα μπορούσε επίσης να ερμηνευτεί από το γεγονός ότι η προχωρημένη μητρική ηλικία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο συννοσηρότητας και καταστάσεις όπως η χρόνια υπέρταση και η αποκόλληση πλακούντα, που με τη σειρά τους προκαλούν δυσμενείς μαιευτικές εκβάσεις όπως ο πρόωρος τοκετός και η υπολειπόμενη εμβρυϊκή ανάπτυξη (Getaneh et al., 2021). Για παράδειγμα, η

μητρική αγγειακή νόσος, με την επακόλουθη μείωση της μητροπλακουντιακής αιμάτωσης, πιστεύεται ότι ευθύνεται για το 25-30% όλων των περιπτώσεων υπολειπόμενης εμβρυϊκής ανάπτυξης, αποτελώντας την πλέον κοινή αιτία υπολειπόμενης εμβρυϊκής ανάπτυξης σε κατά τα άλλα φυσιολογικά νεογνά. Η πρώιμη έναρξη, η σοβαρή προεκλαμψία και η χρόνια υπέρταση έχουν συνήθως την πιο σημαντική επίδραση στην ανάπτυξη του εμβρύου και είναι καλά τεκμηριωμένο ότι οι διαταραχές αυτές σχετίζονται με την αποτυχία αύξησης του όγκου του πλάσματος και έχουν σημαντική και ειδική επίδραση στην παθολογία του πλακούντα (Resnik, 2002).

Στην παρούσα εργασία, η προχωρημένη μητρική ηλικία κατά την κύηση συσχετίστηκε επίσης με μεγαλύτερη πιθανότητα αποβολής, εύρημα το οποίο βρίσκεται σε συμφωνία με εκείνο άλλων μελετών (Dewi, 2018; Maria C. Magnus et al., 2019). Βιβλιογραφικά αναφέρεται ότι στο 50% των περιπτώσεων, η πρώιμη αποβολή πιστεύεται ότι οφείλεται σε εμβρυϊκές χρωμοσωμικές ανωμαλίες, με την προχωρημένη ηλικία της μητέρας και την προηγούμενη αποβολή να αποτελούν τους συνηθέστερους παράγοντες κινδύνου (Alves and Rapp, 2021). Η συσχέτιση αυτή μεταξύ της προχωρημένης μητρικής ηλικίας και των επαναλαμβανόμενων αποβολών δείχνει ότι η ποσότητα και η ποιότητα των ωαρίων μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην μελλοντική πρόγνωση της εγκυμοσύνης, καθώς είναι γνωστό ότι η αλλοιωμένη ποιότητα των ωοθηκών και η ηλικία της μητέρας συνδέονται με τη σειρά τους με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης εμβρυϊκών δυσπλασιών (Visconti et al., 2020).

Αναφορικά, τέλος, με την σχέση μεταξύ μητρικής ηλικίας κατά την κύηση και τον κίνδυνο εκδήλωσης εμβρυϊκών ανωμαλιών, τα δεδομένα που συμπεριλήφθηκαν στη μία μελέτη που πραγματεύεται το ζήτημα αυτό και η οποία συμπεριλήφθηκε στην παρούσα εργασία (Leader et al., 2018) θεωρήθηκαν από τους συγγραφείς ως ανεπαρκή για τη στατιστική ανάλυση. Μελέτες έχουν καταδείξει ότι η προχωρημένη μητρική ηλικία κατά την κύηση αποτελεί κοινό παράγοντα κινδύνου για εμβρυϊκές χρωμοσωμικές ανωμαλίες (Dildy et al., 1996; Kim et al., 2013; Zhu et al., 2016), καθώς και συγγενείς δυσπλασίες που δεν προκαλούνται από ανευπλοειδία (Hollier et al., 2000). Επίσης, έχει παρατηρηθεί και το αντίθετο. Για παράδειγμα, μελέτη που

διεξήχθη στην Ουαλία με δεδομένα από το 1998 έως το 2021, κατέδειξε μια πτωτική τάση στον επιπολασμό της τρισωμίας 13 σε μητέρες ηλικίας 35 ετών και άνω, αν και ο αριθμός των μητέρων αυτών των ηλικιών κατέγραψε σταθερή αύξηση κατά τα υπό μελέτη έτη (Nair et al., 2015; Zhang et al., 2017).

Η παρούσα εργασία συνοδεύεται από κάποιους περιορισμούς. Ειδικότερα, αποκλείστηκαν οι δημοσιεύσεις σε γλώσσες διάφορες της αγγλικής και ως εκ τούτου η επανάληψη της αναζήτησης χωρίς γλωσσικούς περιορισμούς, ενδέχεται να απέφερε διαφορετικά αποτελέσματα. Επίσης, όλες οι συστηματικές ανασκοπήσεις είναι επιρρεπείς σε μεροληψία δημοσίευσης εντός των πρωτογενών ερευνητικών δεδομένων που περιλαμβάνουν και επειδή η παρούσα μελέτη είναι μια συστηματική ανασκόπηση συστηματικών ανασκοπήσεων, οποιαδήποτε τέτοια μεροληψία μπορεί να έχει μεταφερθεί στη μελέτη μας (Ernst and Canter, 2006). Παρόλα αυτά, η στρατηγική αναζήτησης που ακολουθήθηκε στην παρούσα μελέτη ήταν εμπειριστατωμένη και παρόλο που δεν μπορούμε να είμαστε απολύτως βέβαιοι ότι εντοπίστηκαν όλες οι σχετικές συστηματικές ανασκοπήσεις, πιστεύουμε ότι η μεροληψία δημοσίευσης είναι πιθανό να αποτελεί μικρότερο πρόβλημα στον εντοπισμό συστηματικών ανασκοπήσεων παρά στον προσδιορισμό όλων των σχετικών μελετών κοόρτης ή μελετών ασθενών-μαρτύρων. Τέλος, η μεγάλη ετερογένεια των ορισμών των εκβάσεων που μελετήθηκαν, οι διαφορετικοί ορισμοί της προχωρημένης μητρικής ηλικίας μεταξύ των μελετών και η απουσία πληροφοριών αναφορικά με άλλους παράγοντες κινδύνου για τις μελετώμενες εκβάσεις καθιστούν αναγκαία την προσεκτική ερμηνεία των αποτελεσμάτων που προέκυψαν.

6.Συμπεράσματα-Προτάσεις

Από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση καταδεικνύεται ότι η προχωρημένη ηλικία της μητέρας κατά την κύηση αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για δυσμενή έκβαση της εγκυμοσύνης και δυσμενείς επιπτώσεις τόσο στη μητέρα όσο και στο κυοφορούμενο έμβρυο.

Ειδικότερα, καταδείχθηκε η ύπαρξη θετικής συσχέτισης μεταξύ μητρικής ηλικίας και του κινδύνου εκδήλωσης επιπλοκών της κύησης όπως η υπέρταση, η προεκλαμψία, ο σακχαρώδης διαβήτης της κύησης, η θνησιγένεια, ο περιγεννητικός και νεογνικός θάνατος, η υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου, η γέννηση ελλιποβαρών νεογνών, ο πρόωρος τοκετός και η αποβολή. Για πολλές δε από τις μελετώμενες επιπλοκές, σύμφωνα με τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν, η έκταση του κινδύνου αυξάνεται όσο αυξάνεται η ηλικία της μητέρας.

Τα παραπάνω, αναδεικνύουν την αναγκαιότητα για το σχεδιασμό και την εφαρμογή κατάλληλων στρατηγικών για τη διαχείριση, τη φροντίδα και την παρακολούθηση της υγείας των γυναικών προχωρημένης ηλικίας κατά την κύηση με σκοπό τη μείωση των δυσμενών εκβάσεων και την παροχή βέλτιστης φροντίδας στις έγκυες γυναίκες προχωρημένης ηλικίας. Επίσης, σε ατομικό επίπεδο, οι πληροφορίες σχετικά με τον αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης επιπλοκών κατά την κύηση, σε περιπτώσεις γυναικών προχωρημένης ηλικίας, θα πρέπει να αποτελούν μέρος της ιατρικής συμβουλευτικής, προκειμένου οι γυναίκες αυτές να μπορούν να τις λάβουν υπόψη στις αποφάσεις τους σχετικά με την αναπαραγωγή, αλλά και να μπορέσουν να αναγνωρίσουν και να αντιμετωπίσουν τυχόν άλλα υποκείμενα προβλήματα υγείας, κοινωνικά ζητήματα και επιβλαβείς συμπεριφορές στον τρόπο ζωής τους, προκειμένου αφενός να βελτιστοποιηθεί η υγεία της μητέρας και το αναπαραγωγικό δυναμικό και αφετέρου να μειωθεί η περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Aminu, M., Bar-Zeev, S., van den Broek, N., 2017. Cause of and factors associated with stillbirth: a systematic review of classification systems. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 96, 519–528. <https://doi.org/10.1111/aogs.13126>
- Andersen, A.-M.N., Wohlfahrt, J., Christens, P., Olsen, J., Melbye, M., 2000. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 320, 1708–1712.
- Astolfi, P., Zonta, L.A., 1999. Risks of preterm delivery and association with maternal age, birth order, and fetal gender. *Hum. Reprod.* 14, 2891–2894. <https://doi.org/10.1093/humrep/14.11.2891>
- Attali, E., Yogev, Y., 2020. The impact of advanced maternal age on pregnancy outcome. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.06.006>
- Balayla, J., Azoulay, L., Assayag, J., Benjamin, A., Abenhaim, H.A., 2011. Effect of maternal age on the risk of stillbirth: a population-based cohort study on 37 million births in the United States. *Am. J. Perinatol.* 28, 643–650.
- Bayrampour, H., Heaman, M., 2010. Advanced Maternal Age and the Risk of Cesarean Birth: A Systematic Review. *Birth* 37, 219–226. <https://doi.org/10.1111/j.1523-536X.2010.00409.x>
- Berger, B.O., Wolfson, C., Reid, L.D., Strobino, D.M., 2021. Adverse Birth Outcomes Among Women of Advanced Maternal Age With and Without Health Conditions in Maryland. *Womens Health Issues* 31, 40–48. <https://doi.org/10.1016/j.whi.2020.08.008>
- Berger, B.O., Wolfson, C., Reid, L.D., Strobino, D.M., 2020. Adverse Birth Outcomes Among Women of Advanced Maternal Age With and Without Health Conditions in Maryland. *Womens Health Issues.* <https://doi.org/10.1016/j.whi.2020.08.008>
- Biagioni, E.M., May, L.E., Broskey, N.T., 2021. The impact of advanced maternal age on pregnancy and offspring health: A mechanistic role for placental angiogenic growth mediators. *Placenta.* <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.01.024>
- Budds, K., Locke, A., Burr, V., 2013. “Risky Business.” *Fem. Media Stud.* 13, 132–147. <https://doi.org/10.1080/14680777.2012.678073>
- Carolan, M., Frankowska, D., 2011. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome: A review of the evidence. *Midwifery* 27, 793–801. <https://doi.org/10.1016/j.midw.2010.07.006>
- Casteleiro, A., Paz-Zulueta, M., Parás-Bravo, P., Ruiz-Azcona, L., Santibañez, M., 2019. Association between advanced maternal age and maternal and neonatal morbidity: A cross-sectional study on a Spanish population. *PLOS ONE* 14, e0225074. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225074>
- Chronopoulou, E., Raperport, C., Serhal, P., Saab, W., Seshadri, S., 2021. Preconception tests at advanced maternal age. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol., Reproduction at an Advanced Maternal Age* 70, 28–50. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.11.003>
- Cooke, C.-L.M., Davidge, S.T., 2019. Advanced maternal age and the impact on maternal and offspring cardiovascular health. *Am. J. Physiol.-Heart Circ. Physiol.* 317, H387–H394. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00045.2019>
- Correa-de-Araujo, R., Yoon, S.S. (Sarah), 2020. Clinical Outcomes in High-Risk Pregnancies Due to Advanced Maternal Age. *J. Womens Health* 30, 160–167. <https://doi.org/10.1089/jwh.2020.8860>
- Costantino, G., Montano, N., Casazza, G., 2015. When should we change our clinical practice based on the results of a clinical study? Searching for evidence: PICOS and PubMed. *Intern. Emerg. Med.* 10, 525–527. <https://doi.org/10.1007/s11739-015-1225-5>

- Dai, R., Li, L., Zhu, H., Geng, D., Deng, S., Liu, R., 2018. Effect of maternal age on spontaneous abortion during the first trimester in Northeast China. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 31, 1824–1829. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1330330>
- De Viti, D., Malvasi, A., Busardò, F., Beck, R., Zaami, S., Marinelli, E., 2019. Cardiovascular Outcomes in Advanced Maternal Age Delivering Women. *Clinical Review and Medico-Legal Issues. Med. Kaunas Lith.* 55, 658. <https://doi.org/10.3390/medicina55100658>
- Dongarwar, D., Aggarwal, A., Barning, K., Salihu, H.M., 2020. Stillbirths among Advanced Maternal Age Women in the United States: 2003–2017. *Int. J. MCH AIDS* 9, 153–156. <https://doi.org/10.21106/ijma.346>
- Duckitt, K., Harrington, D., 2005. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 330, 565. <https://doi.org/10.1136/bmj.38380.674340.E0>
- Dugas, C., Slane, V.H., 2021. Miscarriage, in: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Flenady, V., Koopmans, L., Middleton, P., Frøen, J.F., Smith, G.C., Gibbons, K., Coory, M., Gordon, A., Ellwood, D., McIntyre, H.D., Fretts, R., Ezzati, M., 2011. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 377, 1331–1340. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62233-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62233-7)
- Frederiksen, L.E., Ernst, A., Brix, N., Braskhøj Lauridsen, L.L., Roos, L., Ramlau-Hansen, C.H., Ekelund, C.K., 2018. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes at Advanced Maternal Age. *Obstet. Gynecol.* 131.
- Fretts, R.C., 2005. Etiology and prevention of stillbirth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 193, 1923–1935. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.03.074>
- Frick, A.P., 2020. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.07.005>
- Fuchs, F., Monet, B., Ducruet, T., Chaillet, N., Audibert, F., 2018. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *PLOS ONE* 13, e0191002. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191002>
- Goisis, A., Remes, H., Barclay, K., Martikainen, P., Myrskylä, M., 2017. Advanced Maternal Age and the Risk of Low Birth Weight and Preterm Delivery: a Within-Family Analysis Using Finnish Population Registers. *Am. J. Epidemiol.* 186, 1219–1226. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx177>
- Guarga Montori, M., Álvarez Martínez, A., Luna Álvarez, C., Abadía Cuchí, N., Mateo Alcalá, P., Ruiz-Martínez, S., 2021. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: A cohort study. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 60, 119–124. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2020.11.018>
- Han, Y., Tong, M., Jin, L., Yu, J., Meng, W., Ren, A., 2020. Maternal age at pregnancy and risk for gestational diabetes mellitus among Chinese women with singleton pregnancies. *Int. J. Diabetes Dev. Ctries.* 1–7.
- Huang, L., Sauve, R., Birkett, N., Fergusson, D., van Walraven, C., 2008a. Maternal age and risk of stillbirth: a systematic review. *CMAJ Can. Med. Assoc. J. J. Assoc. Medicales Can.* 178, 165–172. <https://doi.org/10.1503/cmaj.070150>
- Huang, L., Sauve, R., Birkett, N., Fergusson, D., Walraven, C. van, 2008b. Maternal age and risk of stillbirth: a systematic review. *CMAJ* 178, 165–172. <https://doi.org/10.1503/cmaj.070150>
- Janoudi, G., Kelly, S., Yasseen, A., Hamam, H., Moretti, F., Walker, M., 2015. Factors associated with increased rates of caesarean section in women of advanced maternal age. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 37, 517–526.

- Kahveci, B., Melekoglu, R., Evruke, I.C., Cetin, C., 2018. The effect of advanced maternal age on perinatal outcomes in nulliparous singleton pregnancies. *BMC Pregnancy Childbirth* 18, 343. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1984-x>
- Khandait, D., Ambadekar, N., Zodpey, S., Vasudeo, N., 2000. Maternal age as a risk factor for stillbirth. *Indian J. Public Health* 44, 28–30.
- Kharazmi, E., Fallah, M., Luoto, R., 2013. Maternal Age at First Delivery and Risk of Cardiovascular Disease Later in Life. *ISRN Epidemiol.* 2013, 876724. <https://doi.org/10.5402/2013/876724>
- Kim, H.-E., Song, I.G., Chung, S.-H., Choi, Y.-S., Bae, C.-W., 2019. Trends in Birth Weight and the Incidence of Low Birth Weight and Advanced Maternal Age in Korea between 1993 and 2016. *J. Korean Med. Sci.* 34, e34–e34. <https://doi.org/10.3346/jkms.2019.34.e34>
- Kim, S.-Y., Park, J.-Y., Bak, S.-E., Jang, Y.-R., Wie, J.-H., Ko, H.-S., Park, I.-Y., Shin, J.-C., 2020. Effect of maternal age on emergency cesarean section. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 33, 3969–3976.
- Kim, Y.J., Lee, J.E., Kim, S.H., Shim, S.S., Cha, D.H., 2013. Maternal age-specific rates of fetal chromosomal abnormalities in Korean pregnant women of advanced maternal age. *Obstet. Gynecol. Sci.* 56, 160–166. <https://doi.org/10.5468/ogs.2013.56.3.160>
- Korb, D., Goffinet, F., Seco, A., Chevret, S., Deneux-Tharaux, C., Group, E.S., 2019. Risk of severe maternal morbidity associated with cesarean delivery and the role of maternal age: a population-based propensity score analysis. *CMAJ* 191, E352–E360.
- Lao, T.T., Ho, L.-F., Chan, B.C., Leung, W.-C., 2006. Maternal age and prevalence of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 29, 948–949.
- Leader, J., Bajwa, A., Lanes, A., Hua, X., Rennicks White, R., Rybak, N., Walker, M., 2018a. The Effect of Very Advanced Maternal Age on Maternal and Neonatal Outcomes: A Systematic Review. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 40, 1208–1218. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2017.10.027>
- Leader, J., Bajwa, A., Lanes, A., Hua, X., White, R.R., Rybak, N., Walker, M., 2018b. The effect of very advanced maternal age on maternal and neonatal outcomes: a systematic review. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 40, 1208–1218.
- Lean, S.C., Derricott, H., Jones, R.L., Heazell, A.E.P., 2017. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PloS One* 12, e0186287. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186287>
- Lee, K., Ferguson, R.M., Corpuz, M., Gartner, L.M., 1988. Maternal age and incidence of low birth weight at term: A population study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 158, 84–89. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(88\)90783-1](https://doi.org/10.1016/0002-9378(88)90783-1)
- Li, Y., Ren, X., He, L., Li, J., Zhang, S., Chen, W., 2020a. Maternal age and the risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of over 120 million participants. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 162, 108044. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108044>
- Li, Y., Ren, X., He, L., Li, J., Zhang, S., Chen, W., 2020b. Maternal age and the risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of over 120 million participants. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 162, 108044. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108044>
- Magnus, M.C., Wilcox, A.J., Morken, N.-H., Weinberg, C.R., Håberg, S.E., 2019. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *BMJ* 364, l869. <https://doi.org/10.1136/bmj.l869>
- Martin, L.J., 2020. Delaying, debating and declining motherhood. *Cult. Health Sex.* 0, 1–16. <https://doi.org/10.1080/13691058.2020.1755452>
- Methley, A.M., Campbell, S., Chew-Graham, C., McNally, R., Cheraghi-Sohi, S., 2014. PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search

- tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Serv. Res.* 14, 579. <https://doi.org/10.1186/s12913-014-0579-0>
- Mills, M., Rindfuss, R.R., McDonald, P., te Velde, E., on behalf of the ESHRE Reproduction and Society Task Force, 2011. Why do people postpone parenthood? Reasons and social policy incentives. *Hum. Reprod. Update* 17, 848–860. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmr026>
- Mills, T.A., Lavender, T., 2011. Advanced maternal age. *Obstet. Gynaecol. Reprod. Med.* 21, 107–111. <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2010.12.003>
- Molina-García, L., Hidalgo-Ruiz, M., Cocera-Ruiz, E.M., Conde-Puertas, E., Delgado-Rodríguez, M., Martínez-Galiano, J.M., 2019. The delay of motherhood: Reasons, determinants, time used to achieve pregnancy, and maternal anxiety level. *PLOS ONE* 14, e0227063. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227063>
- Newburn-Cook, C.V., Onyskiw, J.E., 2005. Is Older Maternal Age a Risk Factor for Preterm Birth and Fetal Growth Restriction? A Systematic Review. *Health Care Women Int.* 26, 852–875. <https://doi.org/10.1080/07399330500230912>
- Okmen Ozkan, B., Koroğlu, N., Turkgeldi, L.S., Cetin, B.A., Aslan, H., 2019. Advanced maternal age and risk of non-chromosomal anomalies: data from a tertiary referral hospital in Turkey. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 32, 749–752.
- Ozawa, N., Ogawa, K., Sasaki, A., Mitsui, M., Wada, S., Sago, H., 2019. Maternal age, history of miscarriage, and embryonic/fetal size are associated with cytogenetic results of spontaneous early miscarriages. *J. Assist. Reprod. Genet.* 36, 749–757. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01415-y>
- Qureshi, A.I., Saeed, O., Malik, A.A., Suri, M.F.K., 2017. Pregnancy in advanced age and the risk of stroke in postmenopausal women: analysis of Women’s Health Initiative Study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 216, 409. e1-409. e6.
- Reddy, U.M., Ko, C.-W., Willinger, M., 2006. Maternal age and the risk of stillbirth throughout pregnancy in the United States. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 195, 764–770.
- Richards, M.K., Flanagan, M.R., Littman, A.J., Burke, A.K., Callegari, L.S., 2016. Primary cesarean section and adverse delivery outcomes among women of very advanced maternal age. *J. Perinatol.* 36, 272–277.
- Roustaei, Z., Vehviläinen-Julkunen, K., Tuomainen, T.-P., Lamminpää, R., Heinonen, S., 2018. The effect of advanced maternal age on maternal and neonatal outcomes of placenta previa: A register-based cohort study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 227, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.05.025>
- Rydahl, E., Declercq, E., Juhl, M., Maimburg, R.D., 2019. Cesarean section on a rise—Does advanced maternal age explain the increase? A population register-based study. *PloS One* 14, e0210655.
- Seshadri, S., Morris, G., Serhal, P., Saab, W., 2020. Assisted conception in women of advanced maternal age. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.06.012>
- Silva, T.R.S.R. da, 2012. Nonbiological maternal risk factor for low birth weight on Latin America: a systematic review of literature with meta-analysis. *Einstein São Paulo* 10, 380–385. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082012000300023>
- Smith, G.C., Fretts, R.C., 2007. Stillbirth. *The Lancet* 370, 1715–1725. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61723-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61723-1)
- Sohn, K., 2017. The trend in the relationship of advanced maternal age to preterm birth and low birthweight. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care* 22, 363–368.
- Solomon, C.G., Willett, W.C., Carey, V.J., Rich-Edwards, J., Hunter, D.J., Colditz, G.A., Stampfer, M.J., Speizer, F.E., Spiegelman, D., Manson, J.E., 1997. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *Jama* 278, 1078–1083.

- Townsend, R., Sileo, F., Allotey, J., Dodds, J., Heazell, A., Jorgensen, L., Kim, V., Magee, L., Mol, B., Sandall, J., Smith, G., Thilaganathan, B., von Dadelszen, P., Thangaratinam, S., Khalil, A., 2020. Prediction of stillbirth: an umbrella review of evaluation of prognostic variables. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 128, 238–250. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16510>
- Veloso, F.C.S., Kassir, L. de M.L., Oliveira, M.J.C., Lima, T.H.B. de, Bueno, N.B., Gurgel, R.Q., Kassir, S.B., 2019. Analysis of neonatal mortality risk factors in Brazil: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J. Pediatr. (Rio J.)* 95, 519–530. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.12.014>
- Waldenström, U., Cnattingius, S., Norman, M., Schytt, E., 2015. Advanced Maternal Age and Stillbirth Risk in Nulliparous and Parous Women. *Obstet. Gynecol.* 126.
- Waldenström, U., Cnattingius, S., Vixner, L., Norman, M., 2017. Advanced maternal age increases the risk of very preterm birth, irrespective of parity: a population-based register study. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 124, 1235–1244. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14368>
- Walker, K.F., Thornton, J.G., 2019. Advanced maternal age. *Obstet. Gynaecol. Reprod. Med.* 29, 259–263. <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2019.06.001>
- Wiebe, E., Chalmers, A., Yager, H., 2012. Delayed motherhood: Understanding the experiences of women older than age 33 who are having abortions but plan to become mothers later. *Can. Fam. Physician* 58, e588–e595.
- Zhang, X.-H., Qiu, L.-Q., Ye, Y.-H., Xu, J., 2017. Chromosomal abnormalities: subgroup analysis by maternal age and perinatal features in zhejiang province of China, 2011–2015. *Ital. J. Pediatr.* 43, 47. <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0363-y>