



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ
ΣΤΗ ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

2017-2019

Διπλωματική Εργασία

“ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ
ΚΑΤΑ ΗΛΙΚΙΑ ΚΥΗΣΗΣ ΤΩΝ ΖΩΝΤΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ ΣΤΗΝ
ΕΛΛΑΔΑ:

ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΚΑΜΠΥΛΩΝ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΚΑΙ
ΕΠΗΤΩΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΙΣ ΠΟΛΙΤΙΚΕΣ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ”

ΑΝΔΡΙΑΝΗ ΤΣΑΓΚΑΡΗ

Δεκέμβριος 2019



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ
ΣΤΗ ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

2017-2019

Διπλωματική Εργασία

“ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ
ΚΑΤΑ ΗΛΙΚΙΑ ΚΥΗΣΗΣ ΤΩΝ ΖΩΝΤΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ ΣΤΗΝ
ΕΛΛΑΔΑ:

ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΚΑΜΠΥΛΩΝ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΚΑΙ
ΕΠΠΤΩΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΙΣ ΠΟΛΙΤΙΚΕΣ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ”

ΑΝΔΡΙΑΝΗ ΤΣΑΓΚΑΡΗ

Επόπτες: Ελένη Κορνάρου - Αναπληρώτρια Καθηγήτρια ΠΑΔΑ
Νικόλαος Βλαχάδης - Επιστημονικός Συνεργάτης ΠΑΔΑ

Δεκέμβριος 2019

Μέλη της τριμελούς εξεταστικής επιτροπής

Κορνάρου Πάλλη Αναπληρώτρια καθηγήτρια Επιδημιολογίας και Υγιεινών Υγείας,
Τμήμα Πολιτικών Δημόσιας Υγείας, Σχολή Δημόσιας Υγείας-ΠΑΔΑ

Παπ
Καποδιστ

Βλαχίδης Νικόλαος Εξωτερικός Επιστημονικός συνεργάτης ΠΑΔΑ

Κοτσιναπούλου Μιράνα Επίκουρη καθηγήτρια Διαγνωστικής Ιατρικής στη Δημόσια
Υγεία, Τμήμα Πολιτικών Δημόσιας Υγείας, Σχολή Δημόσιας Υγείας, ΠΑΔΑ

Κοτσιναπούλου Μιράνα

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Ανδριανή Τσαγκάρη του Σπυρίδωνος, με Αριθμό Μητρώου 17111 φοιτήτρια του προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Διοίκησης Υπηρεσιών Υγείας του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας της Σχολής Δημόσιας Υγείας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής 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, στον 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 πνευματικής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η δηλούσα



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Το αποκλίνον βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης έχει συνδεθεί με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα στην περιγεννητική περίοδο και με μεγαλύτερη συχνότητα προβλημάτων υγείας στην ενήλικη ζωή. Η παρακολούθηση της ενδομήτριας ανάπτυξης των εμβρύων γίνεται με βάση διαγράμματα, ευρέως γνωστά ως καμπύλες εκατοστημορίων βάρους κατά ηλικία κύησης. Υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί τύποι καμπυλών, μέχρι σήμερα όμως δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς τον τύπο που θα πρέπει να χρησιμοποιείται διεθνώς. Οι περισσότερες χώρες έχουν δημιουργήσει καμπύλες αναφοράς για τον πληθυσμό τους βασιζόμενες σε συγχρονικές μελέτες καταγραφής του βάρους γέννησης κατά ηλικία κύησης. Από όσο είμαστε σε θέση να γνωρίζουμε, για την Ελλάδα δεν έχουν δημιουργηθεί έως σήμερα τέτοιες καμπύλες.

Σκοπός: Η δημιουργία πληθυσμιακών καμπυλών αναφοράς βάρους γέννησης κατά ηλικία κύησης και φύλο ζώντων νεογνών από μονήρεις κύσεις στην Ελλάδα και η ανάδειξη των επιπτώσεων απόκλισης από το κανονικό βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης, για τη Δημόσια Υγεία.

Μέθοδος: Ελήφθησαν από την Ελληνική Στατιστική Υπηρεσία δεδομένα βάρους γέννησης κατά ηλικία κύησης και φύλο όλων των ζώντων νεογνών από μονήρεις κύσεις που έλαβαν χώρα στην Ελλάδα τα έτη 2011-2017. Με βάση αυτά, υπολογίστηκαν η 3^η, 5^η, 10^η, 25^η, 50^η, 75^η, 90^η, 95^η και 97^η εκατοστιαία θέση βάρους γέννησης για κάθε εβδομάδα κύησης από την 22^η έως την 40^η+ με χρήση της μεθόδου LMS και δημιουργήθηκαν καμπύλες αναφοράς.

Αποτελέσματα: Οι ειδικές κατά φύλο καμπύλες αναφοράς που δημιουργήθηκαν, παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για την κατανομή του βάρους γέννησης κατά ηλικία κύησης και φύλο σε εθνικό επίπεδο και αναδεικνύουν τη σημασία της ορθής ταξινόμησης των νεογνών για την εφαρμογή πολιτικών Δημόσιας Υγείας μείωσης των νεογνικών και αψώτερων επιπλοκών.

Συμπέρασμα: Η παρούσα ανάλυση παρέχει σύγχρονα και ακριβή διαγράμματα εκατοστημορίων βάρους γέννησης κατά ηλικία κύησης και φύλο, βασιζόμενη σε ένα εξαιρετικά μεγάλο δείγμα περισσότερων των 600.000 νεογνών και αναδεικνύει τη σημασία του βάρους γέννησης ως παράγοντα μείζονος επιδημιολογικής σημασίας για τη Δημόσια Υγεία.

Λέξεις κλειδιά: Βάρος γέννησης, ηλικία κύησης, εκατοστημόρια, επιπτώσεις, καμπύλες αναφοράς.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	i
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	iii
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	v
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ.....	vi
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	vii
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ.....	viii
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	ix
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	1
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	3
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ	5
2.1 Ορισμοί	5
2.2 Βάρος γέννησης	9
2.3 Βάρος γέννησης κατά ηλικία κύησης.....	12
2.4 Μέθοδοι μέτρησης της εμβρυϊκής ανάπτυξης.....	16
2.5 Καμπύλες αναφοράς	18
2.5.1 Καμπύλες αναφοράς βάρους γέννησης κατά ηλικία κύησης.....	18
2.5.2 Καμπύλες αναφοράς εκτιμώμενου εμβρυϊκού βάρους ή/και εκτιμώμενης εμβρυϊκής ανάπτυξης κατά ηλικία κύησης.....	27
2.6 Πρότυπες καμπύλες	28
2.6.1 Πρότυπες καμπύλες εμβρυϊκής ανάπτυξης.....	28
2.6.2 Προσαρμοσμένες πρότυπες καμπύλες βέλτιστου βάρους γέννησης κατά ηλικία κύησης (Growth Related Optimal Weight)	31
2.6.3 Διεθνείς πρότυπες καμπύλες νεογνικής ανάπτυξης.....	33
2.7 Τι γίνεται σε Ευρωπαϊκό επίπεδο;.....	35

2.8 Επιπτώσεις της απόκλισης από το κατάλληλο βάρος γέννησης για την ηλικία κήσης για τις πολιτικές Δημόσιας Υγείας.....	36
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΣΚΟΠΟΙ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ.....	40
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	41
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	45
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	63
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	74
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	75
ABSTRACT	89
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ	90
Παράρτημα I Δήλωση γέννησης	91
Παράρτημα II Οδηγίες για τη συμπλήρωση δήλωσης γέννησης	92
Παράρτημα III Ερωτηματολόγιο καταγραφής περιγεννητικής φροντίδας	94

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 2. 1 Πληθυσμιακές μελέτες αναφοράς βάρους γέννησης κατά ηλικία κύησης	26
Πίνακας 5. 1 Εξαιρέσεις νεογνών κατά εβδομάδα κύησης λόγω αδύνατου βάρους γέννησης για την ηλικία κύησης	46
Πίνακας 5. 2 Αριθμός ζώντων νεογνών μονήρων κυήσεων της μελέτης κατ' έτος και φύλο	47
Πίνακας 5. 3 Άρρενα νεογνά κατά εβδομάδα κύησης και έτος	48
Πίνακας 5. 4 Θήλεα νεογνά κατά εβδομάδα κύησης και έτος	49
Πίνακας 5. 5 Άρρενα νεογνά – Ταξινόμηση κατά κατηγορία βάρους γέννησης και έτος .	50
Πίνακας 5. 6 Θήλεα νεογνά – Ταξινόμηση κατά κατηγορία βάρους γέννησης και έτος....	51
Πίνακας 5. 7 Άρρενα νεογνά – Ταξινόμηση κατά κατηγορία προωρότητας και έτος	54
Πίνακας 5. 8 Θήλεα νεογνά - Ταξινόμηση κατά κατηγορία προωρότητας και έτος	54
Πίνακας 5. 9 Άρρενα νεογνά – Αριθμός και ποσοστό SGA και LGA κατ' έτος σύμφωνα με τις νέες καμπύλες	55
Πίνακας 5. 10 Θήλεα νεογνά – Αριθμός και ποσοστό SGA και LGA κατ' έτος σύμφωνα με τις νέες καμπύλες	56
Πίνακας 5. 11 Άρρενα νεογνά – Εκατοστιαίες θέσεις βάρους γέννησης κατά εβδομάδα κύησης για τα έτη 2011-2017.....	57
Πίνακας 5. 12 Θήλεα νεογνά – Εκατοστιαίες θέσεις βάρους γέννησης κατά εβδομάδα κύησης για τα έτη 2011-2017.....	58

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ

Γράφημα 4. 1 Πιθανές κατανομές βάρους γέννησης αρρένων νεογνών κατά ηλικία κύησης	42
Γράφημα 4. 2 Πιθανές κατανομές βάρους γέννησης θηλέων νεογνών κατά ηλικία κύησης	43
Γράφημα 5. 1 Συνολικός αριθμός γεννήσεων ζώντων κατ' έτος.....	45
Γράφημα 5. 2 Αναλογία φύλου νεογνών της μελέτης για τα έτη 2011-2017	47
Γράφημα 5. 3 Διαχρονική εξέλιξη ποσοστών ELBW, VLBW, LBW νεογνών 2011-2017, Άρρενα και Θήλεα	52
Γράφημα 5. 4 Διαχρονική εξέλιξη ποσοστών βάρους $\geq 4000\text{gr}$ και $\geq 4500\text{gr}$ νεογνών 2011- 2017, Άρρενα και Θήλεα	53
Γράφημα 5. 5 Διαχρονική εξέλιξη ποσοστών κατά κατηγορία προωρότητας 2011-2017, Άρρενα και Θήλεα	55
Γράφημα 5. 6 Διαχρονική εξέλιξη ποσοστών SGA, LGA νεογνών 2011-2017, Άρρενα και Θήλεα	56
Γράφημα 5. 7 Εκατοστιαίες θέσεις βάρους γέννησης κατά ηλικία κύησης- Άρρενα νεογνά	59
Γράφημα 5. 8 Εκατοστιαίες θέσεις βάρους γέννησης κατά ηλικία κύησης- Θήλεα νεογνά	60
Γράφημα 5. 9 Άρρενα νεογνά – Εκατοστιαίες Θέσεις βάρους γέννησης κατά ηλικία κύησης (Not corrected)	61
Γράφημα 5. 10 Θήλεα νεογνά – Εκατοστιαίες Θέσεις βάρους γέννησης κατά ηλικία κύησης (Not corrected)	62
Γράφημα 6. 1 Σύγκριση 10 ^{ης} Εκατοστιαίας Θέσης καμπυλών - Άρρενα και θήλεα.....	65
Γράφημα 6. 2 Σύγκριση 90 ^{ης} Εκατοστιαίας Θέσης καμπυλών - Άρρενα και Θήλεα.....	67

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 2. 1 Συσχέτιση νεογνικής θνησιμότητας με το βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης	19
--	----

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 2. 1 Κατηγορίες καμπυλών μέτρησης της εμβρυϊκής ανάπτυξης 17

Σχήμα 5. 1 Νεογνά που εξαιρέθηκαν από την μελέτη 46

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

E.Θ.	Εκατοστιαία θέση
ΕΛΣΤΑΤ	Ελληνική Στατιστική αρχή
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
T.E.P.	Τελευταία έμμηνος ρύση
AGA	Appropriate for Gestational Age Κανονικά για την ηλικία κύησης
BMI	Body Mass Index Δείκτης μάζας σώματος
ELBW	Extremely Low Birthweight Εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης
LBW	Low Birthweight Χαμηλό βάρος γέννησης
LGA	Large for Gestational Age Μεγάλα για την ηλικία κύησης
MLBW	Medium Low Birthweight Μέτρια Χαμηλό βάρος γέννησης
SGA	Small for Gestational Age Μικρά για την ηλικία κύησης
VLBW	Very Low Birthweight Πολύ χαμηλό βάρος γέννησης
WHO	World Health Organization Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η εκπόνηση της συγκεκριμένης επιδημιολογικής μελέτης ως διπλωματικής εργασίας, έγινε στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Διοίκησης Υπηρεσιών Υγείας της Σχολής Δημόσιας Υγείας του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής (τέως Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας).

Ο συνδυασμός των γνώσεων παιδιατρικής, επιδημιολογίας και ιατρικής στατιστικής από την ειδικότητα μου ως παιδίατρος, παράλληλα με τις γνώσεις που απέκτησα στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα, επέτρεψαν την ολοκλήρωση της με ανάλυση και σχολιασμό των δεδομένων και των αποτελεσμάτων τόσο από την καθαρά παιδιατρική οπτική όσο και από την οπτική της διοίκησης υπηρεσιών υγείας.

Την ιδέα του πρωτότυπου θέματος έδωσε ο επιβλέπων Καθηγητής Κος Νικόλαος Βλαχάδης τον οποίο επιπλέον ευχαριστώ θερμά για την καθοδήγηση και τις καίριες επισημάνσεις του κατά τη διάρκεια της συγγραφής.

Ευχαριστώ επίσης την επιβλέπουσα Καθηγήτρια Κα Ελένη Κορνάρου για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και τη συμπαράσταση που παρείχε όποτε τη χρειάστηκα.

Η μελέτη αυτή δεν θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί χωρίς τη συμμετοχή στη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων δύο ιδιαίτερα καταρτισμένων, πολύ νέων επιστημόνων: της Δόμνας Λαδοπούλου και του Κωνσταντίνου Πατέρα.

Δεν υπάρχουν αρκετά λόγια να ευχαριστήσω και τους δύο για τη σοβαρότητα και την επιστημονική επάρκεια με την οποία αντιμετώπισαν το θέμα αλλά και για την υπομονή που έδειξαν απέναντι μου, για τις συχνά μεταβαλλόμενες αναλύσεις που ζητούσα ανάλογα με την πρόοδο της μελέτης.

Τέλος χρωστώ ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου για τη συμπαράστασή της σε όλη τη διάρκεια φοίτησης στο μεταπτυχιακό και συγγραφής της διπλωματικής εργασίας. Χωρίς την αμέριστη στήριξή της η ολοκλήρωση και των δύο δεν θα ήταν δυνατή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το βάρος γέννησης και η διάρκεια κύησης αποτελούν ξεχωριστούς γνωστούς παράγοντες επίδρασης στην υγεία των παιδιών τόσο στην περιγεννητική περίοδο αλλά και μακροπρόθεσμα.

Ειδικότερα το μικρό αλλά και το μεγάλο βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης, έχουν συνδεθεί με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα στην περιγεννητική, νεογνική και μετανεογνική περίοδο, αλλά και με μεγαλύτερη συχνότητα προβλημάτων υγείας στην ενήλικη ζωή, ενδεικτικά: μεταβολική νόσο, παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, στεφανιαία νόσο, νευροαναπτυξιακή καθυστέρηση.

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν διεθνώς κοινά αποδεκτές καμπύλες ενδομήτριας ανάπτυξης των εμβρύων. Οι περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες έχουν δημιουργήσει καμπύλες αναφοράς για τον πληθυσμό τους βασιζόμενες σε δεδομένα του βάρους γέννησης κατά διάρκεια κύησης, χρησιμοποιώντας κατά κανόνα στοιχεία νεογνών από μεγάλο αριθμό γεννήσεων που συμβαίνουν στην επικράτειά τους. Από όσο είμαστε σε θέση να γνωρίζουμε, για την Ελλάδα δεν έχουν δημιουργηθεί έως σήμερα τέτοιες καμπύλες.

Τελευταία γίνεται μεγάλη συζήτηση στη βιβλιογραφία για το αν η παρακολούθηση της ανάπτυξης των εμβρύων πρέπει να γίνεται με βάση εθνικές καμπύλες αναφοράς ή με βάση πρότυπες καμπύλες, ανεξάρτητα από εθνικότητα, φυλή και χώρα καταγωγής, κατ' αναλογία των προτύπων καμπυλών αύξησης των παιδιών του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, οι οποίες υιοθετήθηκαν και από την Ελλάδα στην τελευταία έκδοση των βιβλιαρίων υγείας το 2017. Τα αποτελέσματα όμως των ερευνών είναι αντιφατικά ως προς τη δυνατότητα «παγκοσμιοποίησης» και διεθνούς υιοθέτησης των προτύπων καμπυλών.

Η παρούσα μελέτη έχει σκοπό τη δημιουργία για πρώτη φορά εθνικών καμπυλών αναφοράς βάρους γέννησης κατά εβδομάδα κύησης και φύλο των γεννηθέντων ζώντων νεογνών από μονήρεις κυήσεις στην Ελλάδα. Επιπλέον στόχος είναι η δημιουργία βάσης σύγκρισης των εθνικών πληθυσμιακών καμπυλών με άλλες εθνικές καμπύλες αναφοράς και διεθνείς πρότυπες καμπύλες εμβρυικής ανάπτυξης. Η χρησιμοποίηση πρόσφατων επίσημων στοιχείων από την ΕΛΣΤΑΤ για τη δημιουργία των καμπυλών, θα οδηγήσει στη δημιουργία σύγχρονων διαγραμμάτων και θα καταστήσει αξιόπιστη τη σύγκριση και την ενδεχόμενη μελλοντική πρόταση υιοθέτησης των πλέον κατάλληλων για τον Ελληνικό πληθυσμό. Η κατάλληλη επιλογή θα έχει σαν αποτέλεσμα την έγκαιρη ακριβή αναγνώριση των μικρού και μεγάλου βάρους γέννησης νεογνών ανάλογα με την ηλικία κύησης, με σκοπό την

κατάλληλη παρέμβαση για αποφυγή δυσμενούς βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης έκβασης, η οποία εξάλλου αποτελεί σημαντικό στόχο των πολιτικών Δημόσιας Υγείας.

Στο Κεφάλαιο 2 της Βιβλιογραφικής ανασκόπησης αναλύεται διεξοδικά η σημασία του βάρους γέννησης, γενικά αλλά και ειδικά κατά ηλικία κύησης. Περιγράφονται οι τρόποι παρακολούθησης της εμβρυϊκής ανάπτυξης, οι διαφορετικοί τύποι και μέθοδοι δημιουργίας καμπυλών βάρους γέννησης κατά ηλικία κύησης καθώς και τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα κάθε τύπου και μεθόδου. Σχολιάζεται η πρακτική και οι προβληματισμοί που εκφράζονται σε Πανευρωπαϊκό επίπεδο από τον επίσημο φορέα περιγεννητικής πληροφόρησης EURO-PERISTAT σχετικά με τις καμπύλες και τέλος αναλύονται οι επιπτώσεις της απόκλισης από το κατάλληλο βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης για τις πολιτικές Δημόσιας Υγείας.

Στο Κεφάλαιο 3 αναλύονται ο κύριος σκοπός και οι επιμέρους στόχοι της έρευνας.

Στο Κεφάλαιο 4 περιγράφεται με λεπτομέρειες η στατιστική μεθοδολογία ανάλυσης των δεδομένων της μελέτης.

Στο Κεφάλαιο 5 των αποτελεσμάτων παρουσιάζονται οι καμπύλες αναφοράς βάρους γέννησης κατά ηλικία κύησης και φύλο για τις γεννήσεις ζώντων νεογνών μονήρων κυήσεων στην Ελλάδα τα έτη 2011-2017. Παρουσιάζονται επίσης πίνακες και γραφήματα με επιδημιολογικά στοιχεία για τον πληθυσμό της μελέτης, κατά κατηγορία βάρους γέννησης, προωρότητας και βάρους γέννησης κατά ηλικία κύησης, σύμφωνα με τη διεθνή ταξινόμηση.

Στο Κεφάλαιο 6 της συζήτησης, τα αποτελέσματα σχολιάζονται με βάση τη βιβλιογραφία, αναφέρονται τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της μελέτης και της μεθοδολογίας με την οποία έγινε η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων, εντοπίζονται σημεία από τα οποία μπορεί η έρευνα να επεκταθεί περαιτέρω, διατυπώνονται προτάσεις για συνέχισή της για αξιοποίηση των αποτελεσμάτων στην Ελληνική πραγματικότητα.

Τέλος στο Κεφάλαιο 7 στα Συμπεράσματα, περιγράφεται συνοπτικά το αποτέλεσμα της ερευνητικής εργασίας και η χρήση που προτείνεται να γίνει από τους κατάλληλους φορείς, ώστε να επιτευχθεί το επιδιωκόμενο όφελος για τη Δημόσια Υγεία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

2.1 Ορισμοί

Ζων νεογνό:

Ως γέννηση ζωντανού τέκνου θεωρείται η πλήρης εξώθηση ή εξαγωγή από το σώμα της μητέρας του, του προϊόντος σύλληψης, άσχετα προς τη διάρκεια κύησης, το οποίο μετά τον πλήρη αποχωρισμό αναπνέει ή εμφανίζει άλλα σημεία ζωής, π.χ. παλμούς της καρδιάς, σφυγμούς του ομφάλιου λώρου, πλήρη και αβίαστη κίνηση των μυών, ανεξάρτητα από το αν αποκόπηκε ή όχι ο ομφάλιος λώρος ή αν απέμεινε ή όχι προσκολλημένος ο πλακούντας. Κάθε τέτοιο προϊόν γέννησης θεωρείται ότι γεννήθηκε ζων. (World Health Organization, 2015)

Στην Ελλάδα σύμφωνα με τα αναφερόμενα στον επίσημο ιστότοπο της Ελληνικής Στατιστικής Αρχής (ΕΛΣΤΑΤ) ισχύουν τα εξής για τη συμπλήρωση της δήλωσης γέννησης:

- Για κάθε γέννηση ζωντανού τέκνου, σύμφωνα με τον πιο πάνω ορισμό συντάσσεται δήλωση γέννησης.
- Δήλωση γέννησης συντάσσεται και όταν ακόμη το νεογνό γεννήθηκε νεκρό, ύστερα από κύηση 25 τουλάχιστον εβδομάδων (180 ημερών).

Για τα τέκνα που γεννήθηκαν ζωντανά, πέθαναν όμως σε σύντομο χρονικό διάστημα από τη γέννησή τους (ακόμη και μέσα σε πολύ λίγη ώρα), συντάσσεται δήλωση γέννησης¹ και Ιατρικό Πιστοποιητικό Θανάτου. (Statistics.gr, 2015).

Εμβρυϊκός θάνατος:

Εμβρυϊκός είναι ο θάνατος πριν από την πλήρη εξώθηση ή εξαγωγή του προϊόντος σύλληψης από τη μητέρα του, ανεξάρτητα από τη διάρκεια κύησης. Ο θάνατος υποδεικνύεται από το γεγονός ότι το έμβρυο δεν αναπνέει ή δεν δείχνει άλλα σημεία ζωής όπως καρδιακούς παλμούς, σφυγμούς του ομφάλιου λώρου ή σαφείς κινήσεις σκελετικών μυών (World Health Organization, 2015)

Η νομική υποχρέωση καταχώρησης των εμβρυϊκών θανάτων και των γεννήσεων ζώντων διαφέρουν από χώρα σε χώρα και ακόμη και μέσα στην ίδια χώρα. Εάν είναι δυνατόν, όλα τα έμβρυα και τα νεογνά που ζυγίζονται τουλάχιστον 500 gr στη γέννηση, ζώντα ή νεκρά, θα πρέπει να περιλαμβάνονται στις στατιστικές. (World Health Organization, 2015).

¹ Η δήλωση γέννησης και οι οδηγίες συμπλήρωσής της από την Ελληνική Στατιστική Υπηρεσία περιλαμβάνονται στα παραρτήματα Ι και ΙΙ αντίστοιχα.

Βάρος γέννησης:

Το βάρος του εμβρύου ή του νεογνού αμέσως μετά τη γέννηση. Για τις γεννήσεις ζώντων νεογνών θα πρέπει κατά προτίμηση να μετριέται εντός μίας ώρας από τον τοκετό, πριν συμβεί σημαντική μετά τη γέννηση απώλεια βάρους. Ενώ για λόγους στατιστικής ταξινόμησης τα βάρη γέννησης ταξινομούνται σε ομάδες ανά 500 gr, τα βάρη δεν θα πρέπει να καταγράφονται με τέτοια ομαδοποίηση. Το πραγματικό βάρος θα πρέπει να καταγράφεται με το βαθμό ακριβείας με τον οποίο μετριέται. (World Health Organization, 2015, σελ.101).

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization, 2015) τα νεογνά ταξινομούνται ανάλογα με το βάρος γέννησης σε νεογνά με:

- Χαμηλό βάρος γέννησης (LBW): <2.500 gr.
- Μέτρια χαμηλό βάρος γέννησης (MLBW) 1500-2499 gr
- Πολύ χαμηλό βάρος γέννησης (VLBW): <1500 gr
- Εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης (ELBW): <1000 gr

Οι παραπάνω ορισμοί δεν αλληλοαποκλείονται αλλά αλληλεπικαλύπτονται προς τα κάτω, δηλαδή ο όρος Χαμηλό βάρος γέννησης περιλαμβάνει το Πολύ Χαμηλό και το Εξαιρετικά Χαμηλό βάρος γέννησης, και ο όρος Πολύ Χαμηλό βάρος γέννησης περιλαμβάνει το Εξαιρετικά Χαμηλό βάρος γέννησης.

Μακροσωμικά ή Υψηλού βάρους γέννησης : Αν και δεν υπάρχει ομοφωνία για τον ορισμό, σύμφωνα με το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτικής και Γυναικολογίας θα πρέπει να θεωρούνται τα νεογνά με ΒΓ> 4500 gr ανεξάρτητα από διάρκεια κύησης, καθώς αυτά τα νεογνά έχουν αυξημένο κίνδυνο δυσμενών περιγεννητικών και μητρικών εκβάσεων. (Dennedy, M.C. & Dunne, F. 2013). Άλλοι ερευνητές έχουν χρησιμοποιήσει σαν όριο το βάρος γέννησης >4000 gr ή το βάρος γέννησης >90^η ΕΘ ή > 2SD από το μέσο όρο όπως υπολογίζεται από ειδικές για τον πληθυσμό καμπύλες αύξησης (Gardosi, 2004, Xu, et al, 2010).

Ηλικία κύησης:

Η διάρκεια της κύησης μετριέται από την πρώτη ημέρα της τελευταίας κανονικής εμμηνουόρσεως έως τον τοκετό. Εκφράζεται σε συμπληρωμένες ημέρες ή συμπληρωμένες εβδομάδες, π.χ γεγονότα που συμβαίνουν 280 έως 286 συμπληρωμένες ημέρες μετά την έναρξη της τελευταίας κανονικής εμμηνουόρσεως θεωρείται ότι έχουν συμβεί στις 40 εβδομάδες κύησης. (World Health Organization, 2015, σελ. 95)

Η ηλικία κύησης αποτελεί συχνά αίτιο σύγχυσης όταν ο υπολογισμός βασίζεται στην ημερομηνία της εμμήνου ρύσεως. Για λόγους υπολογισμού της ηλικίας κύησης από την πρώτη ημέρα της τελευταίας κανονικής εμμήνου ρύσεως έως την ημέρα του τοκετού, θα πρέπει να λαμβάνουμε υπόψη την πρώτη ημέρα σαν ημέρα μηδέν (0) και όχι σαν ημέρα ένα (1). Οι ημέρες 0-6 αντιστοιχούν στη «συμπληρωμένη εβδομάδα μηδέν», οι ημέρες 7-13 στην «συμπληρωμένη 1^η εβδομάδα » και η τεσσαρακοστή εβδομάδα κύησης αποτελεί την «39^η συμπληρωμένη εβδομάδα» κύησης. Όταν δεν είναι διαθέσιμη η ημερομηνία της τελευταίας κανονικής εμμήνου ρύσεως η ηλικία κύησης θα πρέπει να βασίζεται στη βέλτιστη κλινική εκτίμηση. Για αποφυγή παρερμηνειών, η ταξινόμηση της ηλικίας κύησης θα πρέπει να περιλαμβάνει τις εβδομάδες και τις ημέρες της κύησης. (World Health Organization, 2015, σελ.95)

Ο ακριβής υπολογισμός της ηλικίας κύησης στη γέννηση αποτελεί παγκόσμια πρόκληση, καθώς όλες οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται παρουσιάζουν μειονεκτήματα, ανακρίβειες ή/και προβλήματα κόστους (Reis et al., 2017, Reis et al., 2019).

Σε πληθυσμιακές μελέτες, για τον υπολογισμό της ηλικίας κύησης των ζώντων νεογνών στη γέννηση, έχουν κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί:

- Η ημερομηνία της πρώτης ημέρας της τελευταίας κανονικής εμμήνου ρύσεως (Wier, et al, 2007).
- Υπερηχογραφικές μετρήσεις που έχουν γίνει στο έμβρυο κατά τη διάρκεια της κύησης. (Wier,et al, 2007).
- Κλινικές ενδείξεις κατά τη γέννηση του νεογνού ((Wingate et al. 2007, Sunjoh, 2004)
- Συνδυασμός των ανωτέρω μεθόδων (Zhu et al., 2015)
- Σε πρόσφατη μελέτη έχει προταθεί η περαιτέρω διερεύνηση της σκοπιμότητας χρήσης μεθόδου που στηρίζεται στις φωτοβιολογικές ιδιότητες του νεογνικού δέρματος (με χρήση οπτοηλεκτρονικής συσκευής) σε συνδυασμό με κλινικές παραμέτρους (Reis et al., 2017, Reis et al., 2019)

Σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες του Αμερικανικού Κολλεγίου Μαιευτήρων Γυναικολόγων, για τον υπολογισμό της ηλικίας κύησης για λόγους έρευνας και παρακολούθησης, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η βέλτιστη μαιευτική εκτίμηση η οποία στηρίζεται στο συνδυασμό ημερομηνίας τελευταίας εμμήνου ρύσεως (T.E.P.) και υπερηχογραφικής εξέτασης με μέτρηση εμβρυϊκών βιολογικών παραμέτρων (Acog.org, 2017).

Τα γεννηθέντα ζώντα νεογνά ταξινομούνται ανάλογα με τη διάρκεια κύησης σε:

- Πρόωρα με ηλικία κύησης < 37 συμπληρωμένες εβδομάδες (<259 ημέρες). Τα πρόωρα νεογνά υποδιαιρούνται σε περαιτέρω κατηγορίες (World, 2018)
 - ο Μέτρια ή όψιμα πρόωρα (32-<37 εβδομάδες)
 - ο Πολύ πρόωρα (28-<32 εβδομάδες)
 - ο Εξαιρετικά πρόωρα (<28 εβδομάδες)
- Τελειόμηνα με ηλικία κύησης 37- <42 εβδομάδες (259-293 ημέρες)
- Παρατασιακά με ηλικία κύησης \geq 42 συμπληρωμένες εβδομάδες (\geq 294 ημέρες) (World Health Organization, 2015)

Περιγεννητική περίοδος:

Η περιγεννητική περίοδος αρχίζει στις 22 συμπληρωμένες εβδομάδες (154 ημέρες) κύησης (η χρονική στιγμή που το βάρος γέννησης είναι κανονικά 500 gr) και τελειώνει 7 συμπληρωμένες ημέρες μετά τη γέννηση. (World Health Organization, 2015).

Νεογνική περίοδος:

Η νεογνική περίοδος αρχίζει στη γέννηση και τελειώνει 28 συμπληρωμένες ημέρες μετά τη γέννηση. Νεογνικοί θάνατοι των γεννηθέντων ζώντων νεογνών κατά τις πρώτες 28 ημέρες ζωής υποδιαιρούνται σε πρώιμους, που συμβαίνουν τις πρώτες 7 ημέρες ζωής, και όψιμους που συμβαίνουν μετά την έβδομη έως πριν την 28^η συμπληρωμένη ημέρα ζωής (World Health Organization, 2015, σελ. 96).

Όριο βιωσιμότητας:

Η βιωσιμότητα των πρόωρων νεογνών βελτιώνεται διαρκώς τα τελευταία χρόνια. Η Αμερικανική Εταιρία Μαιευτικής και Γυναικολογίας ορίζει τις γεννήσεις μεταξύ 20 0/7 και 25 6/7 εβδομάδων, ως γεννήσεις στο όριο της βιωσιμότητας (Patel et al., 2017)

Για την Ελλάδα το όριο βιωσιμότητας άλλαξε το 2018 στις 22 εβδομάδες κύησης σύμφωνα με τα οριζόμενα από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και την Ευρωπαϊκή Επιτροπή, όπως αναφέρεται σε εγκύκλιο του Υπουργείου Υγείας, η οποία περιλαμβάνει και το νέο ερωτηματολόγιο καταγραφής περιγεννητικής φροντίδας² το οποίο συμπληρώνεται στα Νοσοκομεία, τα Μαιευτήρια, τις Κλινικές και τις Μονάδες Υγείας που γίνονται τοκετοί.

² Το ερωτηματολόγιο καταγραφής περιγεννητικής φροντίδας περιλαμβάνεται στο Παράρτημα III

2.2 Βάρος γέννησης

Το βάρος γέννησης αποτελεί σημαντικό δείκτη δημόσιας υγείας για την υγεία της μητέρας, τη θρέψη της, τις υπηρεσίες υγείας στην κύηση και τη φτώχεια. Το χαμηλό βάρος γέννησης έχει συνδεθεί με αυξημένη περιγεννητική, νεογνική και μετανεογνική θνησιμότητα (Wennerström et al, 2015), ενώ τόσο το χαμηλό όσο και το υψηλό βάρος γέννησης έχουν συνδεθεί με μεγαλύτερη συχνότητα προβλημάτων υγείας στην ενήλικη ζωή (Barker, 1990) όπως μεταβολική νόσο, παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Whincup et al., 2008, Jornayvaz et al., 2016), στεφανιαία νόσο (Barker et al., 2002), νευροαναπτυξιακή καθυστέρηση (Hollanders et al., 2019).

Το διαχωριστικό όριο των 2500 gr για τα χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά, έχει στηριχθεί σε επιδημιολογικές μελέτες στις οποίες φαίνεται ότι νεογνά με ΒΓ <2500 gr έχουν 20πλάσια πιθανότητα θανάτου σε σχέση με βαρύτερα νεογνά (Kramer, 1987).

Διεθνώς υπολογίζεται ότι 15-20% των γεννήσεων παγκοσμίως, περισσότερα από 20 εκατομμύρια νεογνά, γεννιούνται με χαμηλό βάρος γέννησης (LBW). Το συντριπτικό ποσοστό από αυτά (> 95%) σε χώρες χαμηλού ή μέσου εισοδήματος, ενώ υπάρχουν σημαντικές διαφορές στο ποσοστό γεννήσεων νεογνών με χαμηλό βάρος γέννησης κατά περιοχές στον πλανήτη. Στις αναπτυσσόμενες χώρες περίπου 16,5 % των νεογνών γεννιούνται με LBW ενώ στις ανεπτυγμένες, το ποσοστό αυτό είναι περίπου 7% (Birthweight, 2005).

Περίπου 27% των LBW νεογνών γεννιούνται στη Νότια-Κεντρική Ασία, 15% στην υποσαχάρια Αφρική, 10% στη Κεντρική και Νότια Αμερική, 14% στην Καραϊβική, 10% στην Ωκεανία (Birthweight, 2005). Τα ποσοστά αυτά είναι υψηλά παρά το γεγονός ότι τα δεδομένα είναι ενδεχομένως αναξιόπιστα καθώς πολλοί τοκετοί πραγματοποιούνται στο σπίτι και πιθανόν να υποεκτιμάται η πραγματική επίπτωση του χαμηλού βάρους γέννησης. Υπολογίζεται ότι στις λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες, περίπου 40% των νεογνών γεννιούνται στο σπίτι, χωρίς παρουσία ειδικευμένου προσωπικού και υπό αυτές τις συνθήκες σπάνια ζυγίζονται. Ακόμη και αν ζυγιστούν όμως, το βάρος μπορεί να μην μετρηθεί, καταγραφεί ή καταχωρηθεί με ακρίβεια και για το λόγο αυτό πρέπει να υπάρχει επιφυλακτικότητα σε συγκρίσεις δεδομένων μεταξύ χωρών, περιοχών και χρονικών περιόδων. Εξάλλου διεθνώς υπολογίζεται ότι μόλις το 60% των γεννήσεων καταχωρούνται επίσημα (UNICEF, 2005).

Στις χώρες του ΟΟΣΑ, σύμφωνα με στοιχεία του 2016 ή νεότερα, οι γεννήσεις νεογνών χαμηλού βάρους αποτελούσαν περίπου το 6,5% των γεννήσεων ζώντων και τα ποσοστά διέφεραν σημαντικά μεταξύ των χωρών. Ήταν χαμηλότερα στις Σκανδιναβικές και τις

χώρες της Βαλτικής (Κροατία, Δανία, Εσθονία, Φινλανδία, Ισλανδία, Λιθουανία, Νορβηγία, Σουηδία), όπου αποτελούσαν περίπου το 5% των γεννήσεων ζώντων, ενώ πολύ μεγαλύτερα ποσοστά καταγράφηκαν στην Ελλάδα και την Ιαπωνία όπου αποτελούσαν περίπου το 9,4% των γεννήσεων ζώντων.

(OECD Family Database <http://www.oecd.org/els/family/database.htm> OECD -Social Policy Division -Directorate of Employment, Labour and Social Affairs, n.d.). Στο Ηνωμένο Βασίλειο, το 2017 χαμηλού βάρους γέννησης ήταν το 6,9% του συνολικού αριθμού γεννήσεων, αριθμός που έχει παραμείνει σταθερός για αρκετά χρόνια. (Johnson, et al, 2016).

Το 2012 η Παγκόσμια Συνέλευση Υγείας, η οποία ορίζει τις πολιτικές του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, έθεσε στόχο τη μείωση κατά 30% του αριθμού των νεογνών με χαμηλό βάρος γέννησης έως το 2025, με ετήσια μείωση 3,9% κατ' έτος, και συνολική μείωση του απόλυτου αριθμού των νεογνών με χαμηλό βάρος γέννησης παγκόσμια από τα 20 στα 14 εκατομμύρια (Low Birth Weight Policy Brief, n.d.). Ο στόχος αυτός φαίνεται δύσκολο να επιτευχθεί με βάση το ρυθμό μείωσης που παρατηρήθηκε τα έτη 2012-2015 σύμφωνα με στοιχεία της UNICEF. Συγκεκριμένα, η μείωση του αριθμού των γεννήσεων LBW νεογνών από το 2000 έως το 2015 ήταν αργή καθώς από 22,9 εκατομμύρια νεογνά το 2000, το 2015 ο αριθμός ήταν 20,5 εκατομμύρια, με τα 3/4 των γεννήσεων χαμηλού βάρους νεογνών να συμβαίνουν σε τρεις περιοχές: Νότια Ασία (47% των LBW γεννήσεων διεθνώς), Ανατολική και Νότια Αφρική (13%) και Δυτική και Κεντρική Αφρική (12%). Στατιστικά σημαντική αύξηση αντίθετα, παρατηρήθηκε για το ίδιο χρονικό διάστημα στη Βόρεια Αμερική (από 315.684 σε 345.743 χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά), (UNICEF DATA, 2018).

Η προαναφερθείσα μείωση πάντως, εφόσον επιτευχθεί, αναμένεται να επιφέρει σημαντική εξοικονόμηση πόρων καθώς το χαμηλό βάρος γέννησης, με ή χωρίς προωρότητα, επιφέρει σημαντικό κόστος στα συστήματα υγείας και τα νοικοκυριά (Sicuri et al., 2011, Petrou, 2003).

Πολλοί παράγοντες που σχετίζονται με το έμβρυο, τη μητέρα και το περιβάλλον επηρεάζουν τη διάρκεια κύησης και την ανάπτυξη του εμβρύου, επιδρώντας στο βάρος γέννησης (Birthweight, 2005). Ενδεικτικά:

- Για την ίδια ηλικία κύησης, τα κορίτσια ζυγίζουν λιγότερο από τα αγόρια, τα πρωτότοκα λιγότερο από τα επόμενα και τα δίδυμα λιγότερο από τα μονήρη νεογνά.
- Το βάρος γέννησης σχετίζεται με το σωματότυπο της μητέρας κατά τη σύλληψη.
- Γυναίκες με χαμηλό ανάστημα, γυναίκες που ζουν σε μεγάλα υψόμετρα και νεαρές γυναίκες γεννούν μικρότερα νεογνά.

- Κατά τη διάρκεια της κύησης η διατροφή και ο τρόπος ζωής της μητέρας (αλκοόλ, καπνός κλπ), η έκθεση σε ασθένειες (ελονοσία, HIV και άλλες) και επιπλοκές όπως η υπέρταση, μπορεί να επιδράσουν τόσο στη διάρκεια κύησης όσο και στην ανάπτυξη του εμβρύου.
- Μητέρες που ζουν σε περιβάλλοντα στέρησης και χαμηλών κοινωνικοοικονομικών συνθηκών συχνά γεννούν νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης.

Το βάρος γέννησης ελέγχεται από δύο κύριες διαδικασίες: τη διάρκεια κύησης και το ρυθμό ενδομήτριας ανάπτυξης. Έτσι το χαμηλό βάρος γέννησης μπορεί να είναι αποτέλεσμα πρόωρου τοκετού (<37 εβδομάδες κύησης), ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης ή και των δύο (Kramer, 1987).

Στην ιστορική ανασκόπηση του Kramer το 1987 για τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η οποία περιλάμβανε μετα-ανάλυση και κριτική αξιολόγηση 895 δημοσιεύσεων στον ιατρικό τύπο κατά τα έτη 1970 έως 1984, αναγνωρίστηκαν 43 δυνητικοί προσδιοριστές χαμηλού βάρους γέννησης *«Παράγοντες με καλά τεκμηριωμένη άμεση αιτιολογική επίδραση στην ενδομήτρια ανάπτυξη περιλαμβάνουν το φύλο, τη φυλετική/εθνική καταγωγή, το ύψος της μητέρας, το βάρος της μητέρας πριν από την κύηση, το ύψος και βάρος του πατέρα, το βάρος γέννησης της μητέρας, τον τόκο, το ιστορικό προγενέστερων τοκετών νεογνών με χαμηλό βάρος γέννησης, την πρόσληψη βάρους και τη θερμιδική πρόσληψη κατά την κύηση, τη γενική νοσηρότητα και σποραδική νόσηση της μητέρας, την ελονοσία, το κάπνισμα τσιγάρων, την κατανάλωση αλκοόλ και τη μάσηση καπνού.». Στις αναπτυσσόμενες χώρες οι κύριοι προσδιοριστές της ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης είναι η μαύρη ή Ινδική φυλετική καταγωγή, η κακή διατροφή στην κύηση, το χαμηλό βάρος της μητέρας πριν την κύηση, το χαμηλό ανάστημα της μητέρας και η ελονοσία. Στις ανεπτυγμένες χώρες, ο μοναδικός σημαντικότερος παράγοντας είναι, μακράν, το κάπνισμα της μητέρας, ακολουθούμενος από την κακή διατροφή στην κύηση και το χαμηλό βάρος πριν την κύηση. Για τη διάρκεια κύησης, μόνο το βάρος πριν από την κύηση, το ιστορικό προγενέστερης αυτόματης αποβολής ή πρόωρου τοκετού, η ενδομήτρια έκθεση του εμβρύου σε διεθλοστιλβεστρόλη και το κάπνισμα αποτελούν αιτιολογικά τεκμηριωμένους παράγοντες επίδρασης και η πλειοψηφία των πρόωρων τοκετών σε αναπτυσσόμενες και ανεπτυγμένες χώρες παραμένει ανεξήγητη».* (Kramer, 1987, σελ. 663).

2.3 Βάρος γέννησης κατά ηλικία κύησης

Η ταξινόμηση των νεογνών με βάση μόνο το βάρος γέννησης, όπως αυτή του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας το 1950 (World Health Organization Technical Report Series No. 27 Expert Group On Prematurity Final Report, n.d.), αδυνατούσε να κάνει διάκριση ανάμεσα σε νεογνά τα οποία ήταν μικρά λόγω ανεπαρκούς χρόνου παραμονής στη μήτρα (πρόωρα), από τα νεογνά τα οποία ήταν μικρά λόγω ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης.

Έτσι γεννήθηκε η ανάγκη για ένα νέο και πλέον κατάλληλο τρόπο ταξινόμησης ο οποίος δεν θα στηριζόταν αποκλειστικά στην προωρότητα ή μη των νεογνών. Το 1967 δημοσιεύθηκε στο Journal of Pediatrics μία νέα πρόταση ταξινόμησης από τους Battaglia και Lubchenco η οποία κατηγοριοποιούσε τα νεογνά ως SGA (Μικρά για την ηλικία κύησης), AGA (Κανονικά για την ηλικία κύησης) και LGA (Μεγάλα για την ηλικία κύησης), σε συνδυασμό με τη διάρκεια κύησης: πρόωρα (<38 εβδομάδες), τελειόμηνα (38-42 εβδομάδες) και παρατασιακά (>42 εβδομάδες), δημιουργώντας με αυτόν τον τρόπο 9 διαφορετικές κατηγορίες κινδύνου (Battaglia and Lubchenco, 1967).

Η κατηγοριοποίηση αυτή δεν έγινε αποδεκτή από όλους τους ερευνητές, η ταξινόμηση όμως του εμβρυικού βάρους με βάση την ηλικία κύησης υιοθετήθηκε έκτοτε ως πρότυπο για την αξιολόγηση της ανάπτυξης του εμβρύου.

Τα νεογνά σήμερα ταξινομούνται σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ανάλογα με το βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης σε:

- Κανονικά για την ηλικία κύησης νεογνά (AGA): τα νεογνά με βάρος γέννησης μεταξύ 10^{th} και 90^{th} εκατοστιαίας θέσης (ΕΘ) για την ηλικία κύησης.
- Μικρά για την ηλικία κύησης (SGA): τα νεογνά το βάρος των οποίων είναι κάτω από τη 10^{th} ΕΘ για την ηλικία κύησης.
- Μεγάλα για την Ηλικία Κύησης νεογνά (LGA): τα νεογνά των οποίων το βάρος υπερβαίνει την 90^{th} ΕΘ για την ηλικία κύησης.

(WHO | Physical status: the use and interpretation of anthropometry, 2013, de Onis and Habicht, 1996)

Σύμφωνα με τους Zevre et al., 2016 «Ο όρος SGA περιγράφει νεογνά με μικρότερο από το αναμενόμενο βάρος, μήκος ή/ και περίμετρο κεφαλής για το φύλο και την ηλικία κύησης».

Ο όρος είναι διαφορετικός από την ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης, που αποδεικνύεται με δύο τουλάχιστον υπερηχογραφικές μετρήσεις, και από την προωρότητα που περιλαμβάνει νεογνά που γεννήθηκαν πριν από τις 37 εβδομάδες κύησης. Μερικά αλλά όχι όλα τα νεογνά

με ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης ή/και προωρότητα, μπορεί να γεννηθούν μικρά για την ηλικία κύησης» (Zeve et al., 2016, σελ. 358)

Ο ακριβής ορισμός όμως των SGA νεογνών παραμένει ασαφής καθώς έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα κριτήρια όπως η μικρότερη από τη 10^η, (ή 5^η, ή 3^η) εκατοστιαία θέση για το βάρος γέννησης, (ή μήκος, ή περίμετρο κεφαλής). Άλλος ορισμός χρησιμοποιεί τις <2 SD παραμέτρους (βάρος γέννησης ή/και μήκος) από το μέσο όρο (δηλαδή <3^η εκατοστιαία θέση). Ο τελευταίος ορισμός, συμφωνήθηκε το 2007 σε συνάντηση συναίνεσης (consensus meeting) επτά παιδιατρικών ενδοκρινολογικών εταιριών όπου συμμετείχαν επίσης μαιευτήρες, νεογνολόγοι, παιδίατροι και επιδημιολόγοι, αν και ο ορισμός αυτός χρησιμοποιείται τελικά πολύ πιο συχνά σε άρθρα που δημοσιεύονται σε ενδοκρινολογικά περιοδικά σε σχέση με αντίστοιχα νεογνολογίας και παιδιατρικής. (Clayton et al., 2007, Zeve et al., 2016).

Ο όρος SGA χρησιμοποιείται συχνά σαν μέτρο της ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης, παρότι κανονικά περιλαμβάνει τόσο νεογνά που είναι μικρά λόγω κατασκευής (constitutionally small), όσο και εκείνα που παρουσίασαν ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης λόγω μητρικών ή περιβαλλοντικών παραγόντων, λοιμώξεων, έκθεσης σε τοξικές ουσίες.

Το 2010 σε μελέτη που περιλάμβανε 138 χώρες χαμηλού και μέσου εισοδήματος με σκοπό την εκτίμηση της επίπτωσης τελειόμηνων και πρόωρων νεογνών μικρών για την ηλικία κύησης (χρησιμοποιήθηκε σαν όριο το βάρος γέννησης <10^η ΕΘ) και τη συσχέτιση με χαμηλό βάρος γέννησης (<2500gr), διαπιστώθηκαν τα εξής: 32,4 εκατομμύρια παιδιά (27% των γεννήσεων ζώντων νεογνών) γεννήθηκαν SGA από τα οποία τα 10,6 εκατομμύρια τελειόμηνα χαμηλού βάρους γέννησης. Τα τελειόμηνα SGA κυμαίνονταν από 5,3% στις γεννήσεις ζώντων στην Ανατολική Ασία έως 41,5% στη Νότια Ασία. Τα πρόωρα SGA κυμαίνονταν από 1,2 % στη Βόρεια Αφρική έως 3% στη Νοτιοανατολική Ασία. Από τα περίπου 18 εκατομμύρια χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά που γεννιούνται κάθε χρόνο στις χώρες αυτές, το 59% είναι τελειόμηνα SGA και τα 41% πρόωρα. Τα 2/3 των SGA νεογνών γεννήθηκαν στην Ασία (17,4 εκατομμύρια στη Νότια Ασία), με τα περισσότερα στην Ινδία, Πακιστάν, Νιγηρία και Μπαγκλαντές. Τα πρόωρα SGA ήταν συνολικά 2,8 εκατομμύρια στις 138 χώρες (Lee et al, 2013).

Η μείωση του επιπολασμού των SGA νεογνών στις χαμηλού και μέσου εισοδήματος χώρες από το 19,3% στο 10%, σύμφωνα με μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2017, θα μείωνε τον αριθμό των νεογνικών θανάτων κατά 9,2%. (Lee et al., 2017).

Το γεγονός της έλλειψης κοινού ορισμού για τα μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά, οδηγεί αναπόφευκτα και σε διαφορετικά συμπεράσματα όσον αφορά τις επιπτώσεις στην υγεία της γέννησης SGA νεογνών. Σε μελέτη παρακολούθησης 12.000 παιδιών από τη Φινλανδία μέχρι τα 14 έτη ανάλογα με την εκατοστιαία θέση βάρους γέννησης, η βρεφική θνησιμότητα ήταν υψηλότερη και η χαμηλή εκπαιδευτική επίδοση συχνότερη σε παιδιά με μη φυσιολογικό βάρος για την ηλικία κύησης (Rantakallio, 1985). Η μακροχρόνια επιβίωση (Wennerström, Simonsen et al, 2015), ο μακροπρόθεσμος κίνδυνος για καρδιαγγειακά νοσήματα σε μητέρες που γέννησαν SGA σε σχέση με AGA νεογνά (Ngo et al., 2015), η επίπτωση μεταβολικού συνδρόμου σε παχύσαρκα παιδιά 4-18 ετών (Reinehr, et al, 2009 Stroescu et al., 2014) διαφέρουν στα SGA και LGA νεογνά και μάλιστα ανάλογα με τον όριο που χρησιμοποιείται για τον ορισμό τους (Xu, et al, 2010, Zeve et al., 2016).

Τα μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά, πρόωρα ή τελειόμηνα, έχουν περιγεννητικά μεγαλύτερο κίνδυνο θνησιμότητας και νοσηρότητας (McIntire et al., 1999, Clausson, et al, 1999, Morken, et al, 2014) ενώ γενικά φαίνεται ότι όσο ελαττώνεται το βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης, οι περιγεννητικοί κίνδυνοι αυξάνονται εκθετικά (Wilcox and Skjaerven, 1992, Wilcox, 2001).

Καθεμία από τις κατηγορίες νεογνών με χαμηλό βάρος γέννησης (πρόωρα, τελειόμηνα με ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης και πρόωρα με ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης), μπορεί να υποδιαιρεθεί σε περαιτέρω υποκατηγορίες που συνδέονται με διαφορετικούς αιτιολογικούς παράγοντες, η κατανομή των οποίων ποικίλει ανάλογα με τον πληθυσμό (Ota et al, 2014). Η συνήθης κατάταξη των αιτιών που προκαλούν ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης περιλαμβάνει εμβρυϊκούς, πλακουντιακούς και μητρικούς παράγοντες. Με τη γέννηση SGA νεογνών έχουν συσχετιστεί η ηλικία της μητέρας (>35 ετών), η παχυσαρκία (BMI>35), η ατοκία, η χρόνια υπέρταση, η υπέρταση στην κύηση, η προεκλαμψία (Anderson et al., 2013), η πρόσληψη καφεΐνης (CARE Study Group, 2008), η κοινωνικοοικονομική κατάσταση συμπεριλαμβανομένου του επιπέδου εκπαίδευσης (Kramer et al., 2000, Raum et al., 2001), γενετικές και χρωμοσωμιακές ανωμαλίες, συγγενείς λοιμώξεις, τοξικές ουσίες, το χαμηλό ανάστημα της μητέρας (Thompson et al., 2001), το κάπνισμα (Thompson et al., 2001, McCowan et al., 2010, Anderson et al., 2013), το χαμηλό βάρος της μητέρας πριν από την κύηση (Thompson et al., 2001, Murakami et al., 2004), η χαμηλή πρόσληψη βάρους στην κύηση (Siega-Riz et al., 2009), καρδιαγγειακά νοσήματα (Barker et al., 2002).

Αλλά και από την αντίθετη πλευρά, η γέννηση μεγαλόσωμων νεογνών αποτελεί πρόκληση για τη σύγχρονη Μαιευτική, καθώς η εμβρυϊκή μακροσωμία (LGA νεογνά) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών για τη μητέρα και το νεογνό περιγεννητικά, και με κινδύνους για την υγεία μακροπρόθεσμα (Haram et al, 2002, Henriksen, 2008).

Επιπτώσεις από τη γέννηση LGA νεογνών αναφέρονται για τη μητέρα η αυξημένη συχνότητα τοκετού με καισαρική τομή, η δυστοκία ώμων και η αιμορραγία μετά τον τοκετό (Weissmann-Brenner et al, 2012). Για τα νεογνά, η υπογλυκαιμία στην περιγεννητική περίοδο (Groenendaal et al, 2006), η μεγαλύτερη σε διάρκεια νοσηλεία και μακροπρόθεσμα η παχυσαρκία, υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης τύπου II και πιθανόν αυξημένος κίνδυνος μεταβολικού συνδρόμου (Chiavaroli et al., 2016).

Ο αριθμός των LGA νεογνών φαίνεται ότι έχει αυξηθεί τις τελευταίες δεκαετίες χωρίς όμως να έχουν παράλληλα αυξηθεί οι δυσμενείς επιπτώσεις των LGA γεννήσεων (Chiavaroli et al., 2016b) ενώ και εδώ, όπως και στα SGA νεογνά, η επιλογή ορισμού για τα μεγάλα για την ηλικία κύησης νεογνά, παίζει ρόλο στα αναφερόμενα συνολικά αποτελέσματα των εκβάσεων (Pasupathy et al, 2012).

Με τη γέννηση LGA νεογνών έχει συσχετιστεί ο σακχαρώδης διαβήτης της μητέρας, η παχυσαρκία, η πολυτόκος μητέρα, η υπερβολική πρόσληψη βάρους στην κύηση και η παράταση της κύησης (Henriksen 2008, , Deierlein et al, 2011, Driul et al 2008, Nohr et al 2008).

Ο τοκετός νεογνών με το κατάλληλο βάρος για την ηλικία κύησης αποτελεί έναν από τους ιδανικούς στόχους της μαιευτικής φροντίδας, καθώς η μη ομαλή εμβρυϊκή ανάπτυξη προκαλεί προβλήματα δημόσιας υγείας βραχυπρόθεσμα αλλά και μακροπρόθεσμα.

Νεογνά με ακατάλληλο βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης, είναι πιθανότερο να αναπτύξουν επιπλοκές προ, κατά και μετά τον τοκετό, η αντιμετώπιση των οποίων αποτελεί πρόκληση για τη σύγχρονη μαιευτική ενώ επιπλέον παρουσιάζουν και μακροχρόνια αυξημένους κινδύνους για την υγεία.

Η εξέλιξη της περιγεννητικής φροντίδας οδηγεί σε συνεχή αύξηση του αριθμού των μικρών νεογνών που επιβιώνουν και χρειάζονται μακροχρόνια παρακολούθηση για ενδεχόμενα προβλήματα υγείας. Εξαιτίας αυτής, είναι αναγκαίο να προκύψει συναίνεση ειδικά στον ορισμό των SGA νεογνών για να μπορεί να καθοριστεί με ακρίβεια και ενιαίο τρόπο ο πληθυσμός που αφορά, ώστε τα αποτελέσματα και οι επιπτώσεις στην υγεία να μπορούν να αναλυθούν με ακρίβεια σε αναδρομικές και προδρομικές μελέτες. Το ίδιο ισχύει και για τον ορισμό των LGA νεογνών.

Για τους παραπάνω λόγους, και επιπλέον για την ανάπτυξη κοινών δράσεων πρόληψης των δυσμενών εκβάσεων από τα συστήματα υγείας παγκοσμίως, είναι επίσης επιθυμητή η διεθνής συναίνεση στη χρήση των πλέον κατάλληλων ανθρωπομετρικών καμπυλών για την ανίχνευση των νεογνών που βρίσκονται σε αυξημένο περιγεννητικό και μακροπρόθεσμο κίνδυνο λόγω απόκλισης από το κατάλληλο βάρος για την ηλικία κύησης.

2.4 Μέθοδοι μέτρησης της εμβρυϊκής ανάπτυξης

Με τον όρο σωματομετρική ανάπτυξη στην Παιδιατρική εννοούμε τη διαφορά μεγέθους ανάμεσα σε δύο χρονικές στιγμές. Όταν αναφερόμαστε στον όρο αύξηση του εμβρύου, κατ' αναλογία της αύξησης του παιδιού, εννοούμε ότι το έμβρυο (όπως και το παιδί) «μεγαλώνει», και οι παράμετροι ανάπτυξής του (ύψος, βάρος, περίμετρος κεφαλής και άλλες) παρουσιάζουν αλλαγή προς τα πάνω στο μέγεθος της τιμής τους με τη χρονική εξέλιξη της κύησης. Για να επιτευχθεί η μέτρηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης, θα πρέπει κάθε κύηση να παρακολουθείται υπερηχογραφικά ανά τακτά χρονικά διαστήματα, να καταγράφονται οι τιμές των παραμέτρων αύξησης και να συγκρίνονται με κατάλληλα πρότυπα για διαπίστωση τυχόν απόκλισης από τις αναμενόμενες για την ηλικία κύησης τιμές.

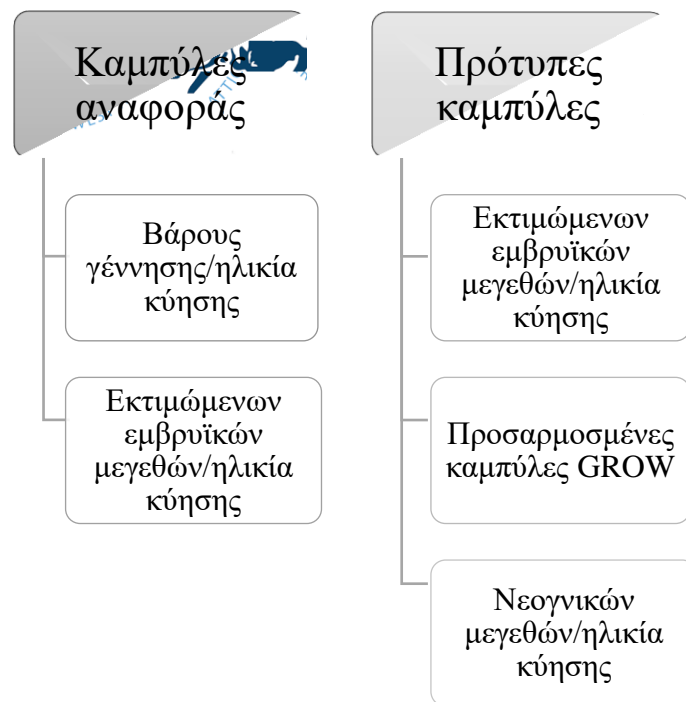
Η μέθοδος αυτή θα συνιστούσε την ιδανική εξατομικευμένη παρακολούθηση της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου, αν δεν υπήρχαν ορισμένα εγγενή προβλήματα στην εφαρμογή της: Η υπερηχογραφική «μέτρηση» παραμέτρων δεν αποτελεί πραγματική «μέτρηση» αλλά εκτίμηση μεγέθους, αφού η μετρούμενη παράμετρος δεν είναι άμεσα προσβάσιμη στο όργανο μέτρησης. Η ηλικία κύησης δεν μπορεί πάντα να υπολογιστεί με ακρίβεια και οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό της ενέχουν συχνά σφάλμα. Ο υπολογισμός με βάση την τελευταία έμμηνο ρύση (TEP) συχνά δεν είναι ακριβής είτε λόγω αβεβαιότητας για την ημερομηνία, είτε λόγω καθυστέρησης της ωορρηξίας. Οι έμμεσοι τρόποι υπολογισμού με υπερηχογραφικές μετρήσεις (αμφιβρεγματικής διαμέτρου, μήκους μηριαίου, κοιλιακής περιμέτρου) ή/και με κλινική εκτίμηση του νεογνού στη γέννηση, ενέχουν επίσης κίνδυνο σφάλματος (Lynch et al, 2007). Τέλος η ανάγκη ύπαρξης κατάλληλων προτύπων με τα οποία θα πρέπει να συγκριθούν οι μετρήσεις του υπό εξέταση εμβρύου για διαπίστωση απόκλισης από την αναμενόμενη για την ηλικία κύησης ανάπτυξη είναι, προς το παρόν τουλάχιστον, περίπλοκο ζήτημα, καθώς δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά διεθνώς κοινά αποδεκτά πρότυπα.

Η εμβρυϊκή ανάπτυξη σήμερα μετριέται με διάφορες μεθόδους, καθεμία από τις οποίες παρουσιάζει άλλοτε άλλες δυσκολίες και μειονεκτήματα εφαρμογής. Απεικονίζεται συνήθως σε καμπύλες βάρους (ή άλλων εμβρυϊκών μεγεθών) κατά ηλικία κύησης. Υπάρχουν δύο διαφορετικές κατηγορίες καμπυλών μέτρησης της εμβρυϊκής ανάπτυξης οι οποίες διαφέρουν ως προς τον τρόπο δημιουργίας τους: οι καμπύλες αναφοράς, και οι πρότυπες καμπύλες ανάπτυξης, όπως φαίνεται στο Σχήμα 2.1.

-Οι πρώτες προκύπτουν από συγχρονικές (cross sectional) συνήθως μελέτες και δείχνουν πώς έχουν αναπτυχθεί τα έμβρυα σε συγκεκριμένο χρόνο στο παρελθόν. Οι δεύτερες προκύπτουν από διαχρονικές, συνήθως προδρομικές μελέτες, επί επιλεγμένου υγιούς πληθυσμού και δείχνουν πώς θα έπρεπε να αναπτύσσονται τα έμβρυα όταν οι επισιτιστικοί, περιβαλλοντικοί και περιορισμοί από παράγοντες υγείας στην ανάπτυξη, είναι ελάχιστοι.

Στην πρώτη κατηγορία περιλαμβάνονται οι καμπύλες αναφοράς βάρους γέννησης κατά ηλικία κύησης (οι πρώτες που δημιουργήθηκαν ιστορικά) και οι καμπύλες αναφοράς εκτιμώμενου εμβρυϊκού βάρους (ή/και άλλων εμβρυϊκών μεγεθών) κατά ηλικία κύησης.

Σχήμα 2.1 Κατηγορίες καμπυλών μέτρησης της εμβρυϊκής ανάπτυξης



Στη δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνονται οι πρότυπες καμπύλες εμβρυϊκής ανάπτυξης εκτιμώμενων εμβρυϊκών μεγεθών κατά ηλικία κύησης (εθνικές και διεθνείς), οι προσαρμοσμένες πρότυπες καμπύλες βέλτιστου βάρους γέννησης κατά ηλικία κύησης,

(Customized Growth Related Optimal Weight) και οι πρότυπες εθνικές και διεθνείς καμπύλες νεογνικών μεγεθών κατά ηλικία κύησης.

Οι πληροφορίες που παρέχουν και η χρησιμοποίησή τους διαφέρουν ανάλογα με το είδος, όπως θα αναλυθεί διεξοδικά στην επόμενη ενότητα.

2.5 Καμπύλες αναφοράς

2.5.1 Καμπύλες αναφοράς βάρους γέννησης κατά ηλικία κύησης

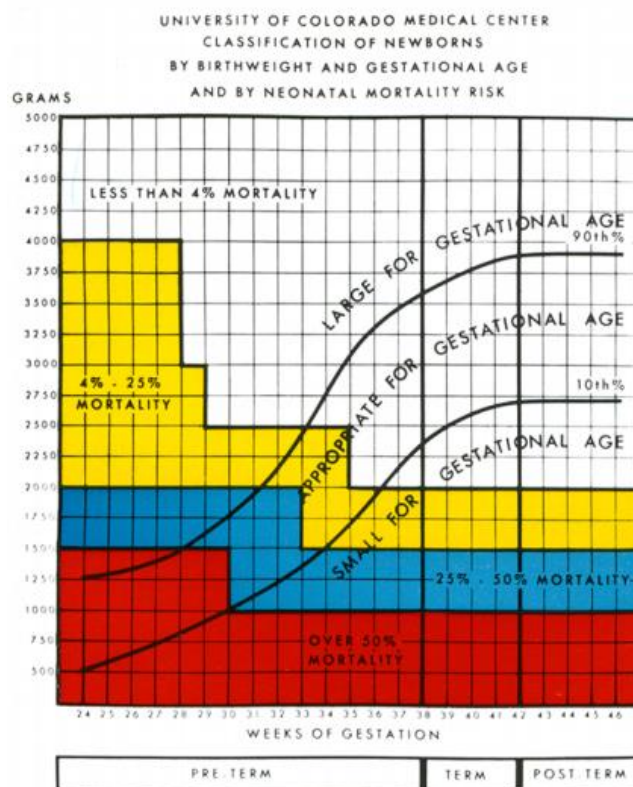
Οι καμπύλες αυτές ήταν οι πρώτες που δημιουργήθηκαν ιστορικά με σκοπό την αναγνώριση νεογνών υψηλού κινδύνου και την αντιμετώπιση των διαφορετικών προβλημάτων που παρουσιάζουν νεογνά ίδιου βάρους γέννησης αλλά διαφορετικής ηλικίας κύησης. Στην πρώτη δημιουργία τους, στηρίχτηκαν στην κατανομή βαρών των γεννηθέντων ζώντων νεογνών Καυκάσιας φυλής στο Colorado των ΗΠΑ κατά ηλικία κύησης, από την 24^η έως την 42^η εβδομάδα (Lubchenco et al., 1963).

Στις καμπύλες αναφοράς, τα βάρη γέννησης ζώντων νεογνών ανά εβδομάδα κύησης μετατρέπονται σε εκατοστημόρια, και τα νεογνά των οποίων το βάρος γέννησης βρίσκεται κάτω από ένα συγκεκριμένο στατιστικό όριο του μελετώμενου πληθυσμού (συνήθως <10^η εκατοστηαία θέση), χαρακτηρίζονται σαν μικρά για την ηλικία κύησης (SGA) και θεωρείται ότι βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας (Battaglia and Lubchenco, 1967, Behrman et al., 1982, Wilcox et al 1992).

Τα διαγράμματα αυτά αποτελούσαν σημαντική βελτίωση για την διατύπωση πρόγνωσης στην νεογνική περίοδο, σε σχέση με τη χρήση μόνο του βάρους γέννησης ως κριτηρίου (LBW, VLBW), καθώς διαφοροποιούσαν τα νεογνά που είχαν χαμηλό βάρος λόγω προωρότητας, από τα νεογνά που γεννιούνταν αργότερα αλλά ήταν ελαφρύτερα σε σχέση με τα συνομήλικά τους. (Hutcheon and Platt, 2008). Ακόμη όμως και οι Lubchenco et al το 1963 αναγνώρισαν ότι υπάρχει: *«εγγενής περιορισμός στην εκτίμηση της ενδομήτριας ανάπτυξης από το βάρος των νεογνών που έχουν γεννηθεί σε διάφορες ηλικίες κύησης. Το δείγμα ενέχει ένα απροσδιόριστο ποσοστό μεροληψίας (bias) καθώς ο πρόωρος τοκετός per se συνδέεται πιθανόν με μη φυσιολογικές καταστάσεις ποικίλης διάρκειας στη μητέρα ή το έμβρυο. Αφού το βάρος των εμβρύων που παραμένουν στη μήτρα δεν μπορεί να μετρηθεί, οι καμπύλες που παρουσιάζονται στην παρούσα μελέτη προτείνονται με αυτές τις επιφυλάξεις ως εκτιμήσεις της ενδομήτριας ανάπτυξης»* (Lubchenco et al., 1963, σελ.793).

Οι καμπύλες αυτές σε συνδυασμό με τον ορισμό των SGA νεογνών χρησιμοποιούνται περισσότερο από 50 χρόνια από τη δημοσίευσή τους, για την αναγνώριση νεογνών σε αυξημένο περιγεννητικό κίνδυνο λόγω ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης (Battaglia and Lubchenco, 1967). Στο κλασικό άρθρο τους με τίτλο «A practical classification of newborn infants by weight and gestational age» που δημοσιεύθηκε στο The Journal of Pediatrics τον Αύγουστο του 1967, οι Fred Battaglia και Lula Lubchenco από το Πανεπιστήμιο του Colorado, παρατήρησαν ότι νεογνά μικρά για την ηλικία κύησης (SGA) έχουν χαμηλότερη νεογνική θνησιμότητα σε σχέση με νεογνά ίδιου βάρους που γεννήθηκαν νωρίτερα στην κύηση, αλλά υψηλότερη θνησιμότητα από νεογνά ίδιας ηλικίας κύησης τα οποία έχουν κανονικό βάρος για την ηλικία κύησης (AGA). Εν τέλει αποδείχθηκε ότι τα μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά παρουσίαζαν μία σειρά από ιδιαίτερα κλινικά προβλήματα και υψηλότερη θνησιμότητα, σε σχέση με τα νεογνά που είχαν κανονική ανάπτυξη για την ηλικία κύησης. Συνδυάζοντας δεδομένα από το Colorado και το Erhardt, μία πόλη της Νότιας Καρολίνα, οι Battaglia και Lubchenco κατασκεύασαν έγχρωμα γραφήματα που συσχέτιζαν τον κίνδυνο νεογνικής θνησιμότητας με τους παράγοντες βάρος γέννησης και ηλικία κύησης ταυτόχρονα. (Εικόνα 2.1).

Εικόνα 2. 1 Συσχέτιση νεογνικής θνησιμότητας με το βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης



Πηγή: Battaglia et Lubchenco, 1967

Τα εργαστήρια Ross laboratories διένειμαν ευρέως τα διαγράμματα αυτά, τα οποία έγιναν πολύ γρήγορα γνωστά με το «τρυφερό» παρατσούκλι Lulagrams από το μικρό όνομα της Lubchenco, και μέσα σε λίγα χρόνια, σχεδόν κάθε μονάδα νεογνών στις ΗΠΑ τα χρησιμοποιούσε παράλληλα με την κλίμακα Apgar. Η «τοποθέτηση» κάθε νεογνού πάνω στο διάγραμμα με βάση το βάρος γέννησης και την ηλικία κύησης, αποτελούσε ένα γρήγορο και πολύ βολικό τρόπο ταξινόμησης του σαν πρόωρου, τελειόμηνου ή παρατασιακού, ταυτόχρονα με την ταξινόμηση σαν SGA, AGA ή LGA, ενώ ανάλογα με το χρώμα της κατηγορίας θνησιμότητας στην οποία αντιστοιχούσε, έδινε στο προσωπικό που ήταν παρόν στον τοκετό, τη δυνατότητα να αποφασίσει άμεσα για το επίπεδο φροντίδας που χρειαζόταν.

Η Lula Lubchenco Josephson (1915-2001) προηγήθηκε του Fred Battaglia στο Colorado. Γεννήθηκε στο Ρωσικό Τουρκεστάν (μέρος του σημερινού Τουρκμενιστάν), και η οικογένειά της μετοίκησε στη Νότια Καρολίνα όταν η ίδια ήταν παιδί. Έλαβε την πανεπιστημιακή της εκπαίδευση στο Colorado και ήταν η πρώτη διευθύντρια του κέντρου πρόωρων νεογνών στο Colorado General Hospital. Ήταν από τους πρώτους γιατρούς που υποπτεύθηκαν τη σχέση χορήγησης οξυγόνου με την αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας. Ενώ η Lula Lubchenco ήταν κυρίως κλινική γιατρός με ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην αξιολόγηση του κλινικού κινδύνου, ο Fred Battaglia (1932-σήμερα), Ιταλικής καταγωγής από την πλευρά του πατέρα του (Battaglia and Gartner, 2005), εφάρμοζε αναλυτικές μεθόδους έρευνας.

Όταν έφθασε στο Colorado ασχολείτο με νεογνά με ανεπαρκή ή υπερβολική ανάπτυξη από την άποψη της πλακουντιακής λειτουργίας/ εμβρυϊκής θρέψης και του κλινικού κινδύνου. Το άρθρο που δημοσίευσαν μαζί, οδήγησε στην αλλαγή του τρόπου διαλογής νεογνών που απαιτούσαν αυξημένη φροντίδα. Οδήγησε στη μελέτη ξεχωριστών παραγόντων κινδύνου για διαφορετικές από τις παραδοσιακά θεωρούμενες κατηγορίες νεογνών υψηλού κινδύνου, όπως τα τελειόμηννα μικρά για την ηλικία κύησης, τα μεγάλα πρόωρα για την ηλικία κύησης και τα παρατασιακά νεογνά. Επιπλέον έγινε αφορμή έναρξης συζήτησης για το ότι το *«μεγαλύτερο δεν είναι απαραίτητα και καλύτερο»* (Simmons and Laughon, 2017, σελ. 33).

Οι καμπύλες αναφοράς βάρους γέννησης κατά ηλικία κύησης δεν αποτελούν πραγματική μέθοδο μέτρησης της ανάπτυξης του εμβρύου, αφού τα βάρη γέννησης κατά ηλικία κύησης δεν αφορούν την αύξηση του εμβρύου στη διάρκεια του χρόνου. Οι καμπύλες κατασκευάζονται από τα βάρη γέννησης διαφορετικών εμβρύων που έχουν γεννηθεί σε διάφορες ηλικίες κύησης την ίδια χρονική στιγμή. Είναι δηλαδή καμπύλες που προκύπτουν

από περιγραφικές συγχρονικές μελέτες (cross sectional), και ενέχουν κίνδυνο σφάλματος ειδικά στις πρόωρες γεννήσεις, καθώς δεν λαμβάνουν υπόψη τα βάρη των εμβρύων που παραμένουν στη μήτρα έως το τέλος της κύησης. Επιπλέον μικρά αλλά υγιή νεογνά μπορεί να ταξινομηθούν εσφαλμένα ως υψηλού περιγεννητικού κινδύνου, αφού οι καμπύλες στηρίζονται στη συγχρονική και όχι στη διαχρονική καταγραφή του βάρους των νεογνών. (Hutcheon, 2009)

Στις πληθυσμιακές καμπύλες αναφοράς βάρους γέννησης κατά ηλικία κύησης, καταγράφεται το βάρος γέννησης όλων των ζώντων νεογνών του υπό εξέταση πληθυσμού κατά ηλικία κύησης, αν και σε μερικές εξαιρούνται νεογνά με μείζονες συγγενείς ανωμαλίες ή άλλα παθολογικά προβλήματα του νεογνού ή της μητέρας. Αποτελούν κατά κανόνα «εθνικές» καμπύλες αφού συνήθως αναφέρονται στον πληθυσμό νεογνών της χώρας ή περιοχής που αφορούν.

Η πρόδρομη μελέτη των (Lubchenco et al, 1963) για την εκτίμηση της ενδομήτριας ανάπτυξης με βάση το βάρος γέννησης κατά ηλικία κύησης ζώντων νεογνών από κύσεις 24-42 εβδομάδων άνοιξε το δρόμο για τη δημοσίευση καμπυλών αναφοράς εκατοστιαίων θέσεων βάρους γέννησης κατά ηλικία κύησης σε πολυάριθμες χώρες.

Η δημιουργία των καμπυλών αυτών είναι σχετικά απλή καθώς δεν απαιτεί διαχρονική παρακολούθηση, τα στοιχεία για τη δημιουργία τους είναι συνήθως εύκολα προσβάσιμα από τα αρχεία των επίσημων φορέων των χωρών που αφορούν, ο υπολογισμός της ηλικίας κύησης και η μέτρηση του βάρους γέννησης κατά κανόνα παρουσιάζουν ομοιογένεια ανάμεσα στις διάφορες χώρες.

Είναι σημαντικό όμως να τονιστεί ότι δεν αποτελούν καμπύλες πρότυπο για την παρακολούθηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης αλλά καμπύλες αναφοράς για τον πληθυσμό της χώρας (ή της περιοχής) που αφορούν, τη χρονική στιγμή που διενεργούνται.

Οι πληθυσμιακές καμπύλες αναφοράς βάρους γέννησης κατά ηλικία κύησης τείνουν να αντικατασταθούν, τουλάχιστον όσον αφορά την παρακολούθηση της ενδομήτριας ανάπτυξης, από εθνικές (ή διεθνείς) πρότυπες ή προσαρμοσμένες καμπύλες εμβρυϊκής ανάπτυξης χωρίς όμως και για τις τελευταίες να υπάρχει ομοφωνία όσον αφορά τη διεθνή γενίκευση της χρήσης τους. Σε μία μετα-ανάλυση 20 περιγραφικών μελετών οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι τόσο οι πληθυσμιακές όσο και οι προσαρμοσμένες καμπύλες βάρους γέννησης κατά ηλικία κύησης μπορούν να αναγνωρίσουν μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά σε κίνδυνο για δυσμενή έκβαση, αλλά δεν ήταν σε θέση να βγάλουν συμπέρασμα για την ανωτερότητα της μιας ή της άλλης μεθόδου. Έτσι πρότειναν τη διενέργεια περαιτέρω

κλινικών μελετών με σκοπό την απευθείας σύγκριση των δύο μεθόδων στη διαχείριση νεογνών μη φυσιολογικού μεγέθους για την ηλικία κύησης (Chiossi et al, 2017).

Η χρησιμότητά τους αφορά κυρίως στη διάκριση των υψηλού περιγεννητικού κινδύνου νεογνών του πληθυσμού στον οποίο αναφέρονται, αλλά και στην πρόγνωση ενδεχόμενων προβλημάτων μακροπρόθεσμα καθώς καμπύλες βάρους γέννησης κατά ηλικία κύησης έχουν χρησιμοποιηθεί για συσχέτιση με τη μετέπειτα ανάπτυξη νόσων (Goldacre et al 2018).

Παρουσιάζουν όμως και μειονεκτήματα (επιπλέον της μεροληψίας στις πρώιμες ηλικίες κύησης): α) Για τη δημιουργία τους απαιτείται μεγάλο δείγμα πληθυσμού ώστε ακόμη και σπάνια γεγονότα, όπως οι γεννήσεις εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης (ELBW) νεογνών, να αντιπροσωπεύονται επαρκώς. β) Η δημιουργία τους προϋποθέτει τη χρήση εγγράφων δήλωσης γέννησης τα οποία δεν είναι δυνατόν να ελεγχθούν ως προς την ακρίβεια των καταγεγραμμένων στοιχείων. γ) Τα ευρήματά τους επηρεάζονται από τον παράγοντα χρόνο και τις επικρατούσες κοινωνικοοικονομικές και πληθυσμιακές συνθήκες (Bonellie and Raab, 1997) όπως σε όλες τις συγχρονικές μελέτες (cross sectional), με αποτέλεσμα να χρειάζεται αναθεώρησή τους κατά χρονικά διαστήματα, αντίθετα από τις πρότυπες καμπύλες εμβρυϊκής ανάπτυξης.

Καμπύλες αναφοράς βάρους γέννησης κατά ηλικία κύησης, πληθυσμιακές και μη, έχουν δημοσιευθεί τόσο για μονήρεις κυήσεις (Alexander et al 1996, Kallen et al 1995, Kramer et al 2001, Talge et al 2014, Bonellie et al 2008, Pedreira et al 2011, Skjaerven et al 2000, Roberts et al 1999, Kemfang Ngowa et al 2014, Zhu et al 2015, Alshimmiri et al 2002, Visser et al 2009) όσο και για δίδυμες και πολλαπλές κυήσεις (Dai et al., 2017, 2016, Li et al 2015, Glinianaia et al 2000), αλλά και πρόσφατα για κυήσεις μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση (Dickey et al 2016, Li et al., 2014).

Έως σήμερα έχει δημοσιευθεί μεγάλος αριθμός καμπυλών για ανεπτυγμένες αλλά και αναπτυσσόμενες χώρες.

Στη μελέτη από τους Alexander et al, 1996, δημοσιεύθηκαν εθνικές καμπύλες εμβρυϊκής ανάπτυξης χωρίς διάκριση φύλου, για όλες τις μονήρεις γεννήσεις ζώντων νεογνών το έτος 1991, από μητέρες κατοίκους των ΗΠΑ ανεξαρτήτως εθνικότητας. Η εξαίρεση ικανού αριθμού περιπτώσεων με βάρος γέννησης μη συμβατό με την αναφερόμενη ηλικία κύησης, ο μη ευρέως διαδεδομένος για την εποχή υπερηχογραφικός έλεγχος προσδιορισμού της ηλικίας κύησης, η μη διάκριση κατά φύλο, εθνικότητα και τόκο, οδήγησαν τους συγγραφείς να τονίσουν ότι οι καμπύλες που δημιούργησαν παρουσιάζονται σαν εθνικές καμπύλες αναφοράς και όχι σαν πρότυπες καμπύλες εμβρυϊκής ανάπτυξης (Alexander et al, 1996).

Το 2014 οι Duryea et al δημοσίευσαν αναθεωρημένες καμπύλες για τον πληθυσμό των ΗΠΑ για μονήρεις γεννήσεις ζώντων νεογνών 24-42 εβδομάδων κύησης χρησιμοποιώντας δεδομένα γεννήσεων από τα έτη 1991-2011. Συμπεριέλαβαν νεογνά βάρους 500-6000gr χωρίς συγγενείς ανωμαλίες. Οι συγγραφείς σχολίασαν στη μελέτη τους τη δημογραφική αλλαγή των εγκύων στις ΗΠΑ σε σχέση με τη μελέτη του Alexander et al. Συγκεκριμένα παρατήρησαν αύξηση του ποσοστού γεννήσεων από γυναίκες Λατινοαμερικανικής καταγωγής, αύξηση της ηλικίας της μητέρας με την πάροδο των ετών, με λιγότερες κυήσεις σε εφηβική ηλικία και περισσότερες σε πιο προχωρημένη ηλικία, ενώ αναγνωρίστηκε και σε αυτή τη μελέτη το ενδεχόμενο σφάλμα υπολογισμού της ηλικίας κύησης. Στα αποτελέσματά τους διαπίστωσαν μικρότερο βάρος γέννησης το 2011 σε σχέση με το 1991 με το εύρος της διαφοράς μεγαλύτερο στις 32 εβδομάδες κύησης, Συγκεκριμένα η διαφορά ήταν 886 gr για τα LGA νεογνά, 378 gr για τα AGA και 122gr για τα SGA. Οι συγγραφείς απέδωσαν τη διαφορά στον τρόπο υπολογισμού της ηλικίας κύησης: όχι μόνο βάσει της τελευταίας εμμήνου ρύσεως όπως στη μελέτη του 1991, αλλά και με τη χρήση μαιευτικών κριτηρίων συμπεριλαμβανομένου του υπερηχογραφήματος. Θεώρησαν δηλαδή πιθανή την καταγραφή υψηλού βάρους γέννησης σε πρόωρα νεογνά στην αρχική μελέτη, τα οποία στην πραγματικότητα δεν ήταν πρόωρα, αλλά μεγαλύτερα με υποεκτιμώμενη ηλικία κύησης (Duryea et al., 2014). Όπως και οι Alexander et al, ανέφεραν ότι οι καμπύλες πρέπει να θεωρηθούν καμπύλες αναφοράς και όχι πρότυπες καθώς τα δεδομένα δεν προέρχονταν αποκλειστικά από υγιείς, χωρίς παράγοντες κινδύνου κυήσεις.

Άλλη μία μελέτη προερχόμενη από τις ΗΠΑ είναι αυτή των Talge et al., 2014, οι οποίοι δημιούργησαν καμπύλες κατά φύλο και ηλικία κύησης, ζώντων νεογνών μονήρων κυήσεων 22-44 εβδομάδων, κατά τα έτη 2009-2010. Οι συγγραφείς σε αυτή την περίπτωση χρησιμοποίησαν αλγόριθμους εξαίρεσης της «παράλογης» ηλικίας κύησης ή διόρθωσής της με χρήση μαιευτικής/ κλινικής εκτίμησης. Στα αποτελέσματα της μελέτης, σε σύγκριση με τις προηγούμενες εθνικές καμπύλες αναφοράς των ΗΠΑ, διαπιστώθηκε μεγαλύτερο ποσοστό νεογνών <10η ΕΘ και σημαντικά μικρότερο ποσοστό νεογνών >90η ΕΘ στις πρόωρες γεννήσεις, εύρημα που αποδόθηκε στη «διόρθωση» της ηλικίας κύησης. Στις παρατασιακές κυήσεις, διαπιστώθηκε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό <10η ΕΘ και παρόμοια ποσοστά >90η ΕΘ, ευρήματα που αποδόθηκαν στην προς τα κάτω διόρθωση της ηλικίας κύησης σε 46-98% των περιπτώσεων. Και σε αυτή τη μελέτη οι συγγραφείς αναγνώρισαν περιορισμούς μεταξύ των οποίων το σχετικά μικρό δείγμα στις ακραίες ηλικίες κύησης και πρότειναν τη χρήση τους ως καμπυλών αναφοράς και όχι ως προτύπων υπό τους δεδομένους περιορισμούς (Talge et al, 2014).

Το 2011, οι Pedreira et al., δημοσίευσαν για πρώτη φορά πληθυσμιακές καμπύλες βάρους γέννησης κατά ηλικία κύησης από 7.993.116 μονήρεις κύσεις ζώντων νεογνών κατά τα έτη 2003-2005 από όλες τις επαρχίες της Βραζιλίας. Δημιούργησαν εκατοστιαίες θέσεις κατά φύλο για ηλικίες κύησης 22-43 εβδομάδων. Εξαιρέθηκαν νεογνά με μείζονες συγγενείς ανωμαλίες και προερχόμενα από πολλαπλές κύσεις. Ο υπολογισμός της ηλικίας κύησης στηρίχτηκε στην τελευταία έμμηνο ρύση ή/και σε συνδυασμό με υπερηχογραφική/μαιοευτική μέθοδο. Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι ο πληθυσμός της Βραζιλίας είναι ένα κράμα εθνοκοιτών και ότι ο πληθυσμός της μελέτης αποτελεί «πορτρέτο» του βάρους γέννησης κατά ηλικία κύησης ενός μεικτού πληθυσμού, καθώς βασίζεται σε σχεδόν 8 εκατομμύρια παρατηρήσεις. Η σύγκριση στην οποία προχώρησαν για τη 10η, 50η και 90η ΕΘ με άλλες καμπύλες (Kramer et al. 2001, Alshimmiri et al 2004, Bonellie et al 2008, Alexander et al 1996) απέδωσε μεγαλύτερες ή μικρότερες εκατοστιαίες διαφορές των Βραζιλιάνικων καμπυλών σε σχέση με τις καμπύλες των ανωτέρω τεσσάρων μελετών. Ανέφεραν ως περιορισμούς το γεγονός ότι η μελέτη είναι συγχρονική (cross sectional), την «πρόκληση» ακριβούς μέτρησης της ηλικίας κύησης, τη μεροληψία λόγω των «χαμένων δεδομένων» βαρών νεογνών που παραμένουν στη μήτρα στις πρώιμες ηλικίες κύησης, περιορισμούς που ισχύουν εξάλλου για όλες τις πληθυσμιακές μελέτες αναφοράς. Λόγω του εξαιρετικά μεγάλου αριθμού περιπτώσεων της μελέτης, δεν παρατηρήθηκε κατά τους συγγραφείς το φαινόμενο παραμόρφωσης και ανάγκης ομαλοποίησης των καμπυλών στις μικρές ηλικίες κύησης (Pedreira et al., 2011).

Το 2004, δημοσιεύθηκε πληθυσμιακή μελέτη βάρους γέννησης κατά φύλο και ηλικία κύησης για όλο το νεογνικό πληθυσμό της Τοσκάνης στην Ιταλία. Περιλήφθηκαν 290.129 νεογνά που γεννήθηκαν από τον Ιούλιο 1991 έως τον Ιούνιο 2002 μετά από κύηση 24-43 εβδομάδων. Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν με τη στατιστική μέθοδο Tukey (Beyer, 1981), νεογνά με βάρος γέννησης μεγαλύτερο από 2 διατεταρτημοριακά διαστήματα >75η ή <25η ΕΘ για το φύλο και την ηλικία κύησης καθώς για αυτά θεωρήθηκε μη πιθανή η αναφερόμενη ηλικία κύησης. Δεν εξαιρέθηκαν νεογνά με συγγενείς ανωμαλίες, επιπλεγμένες ή πολλαπλές κύσεις. Οι συγγραφείς στα συμπεράσματά τους σχολίασαν το μεγάλο, ομοιογενή πληθυσμό που προερχόταν από μία καλά περιγεγραμμένη γεωγραφική περιοχή σε συγκεκριμένη 10ετή ιστορική περίοδο και ανέφεραν ότι με βάση το μέγεθος του πληθυσμού της μελέτης, οι εκατοστιαίες θέσεις που παρουσίασαν θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν σαν καμπύλες αναφοράς για τα νεογνά της Ιταλίας. (Festini et al 2004).

Νεότερη πληθυσμιακή μελέτη κατά φύλο και ηλικία κύησης δημοσιεύθηκε το 2018 για το νεογνικό πληθυσμό Αγγλίας και Ουαλίας, η οποία αφορούσε 1.284.112 γεννήσεις ζώντων νεογνών μονήρων κυήσεων 24-43 εβδομάδων στο χρονικό διάστημα 01/02/2013-31/12/2014. Οι συγγραφείς αναγνώρισαν τους κοινούς για πληθυσμιακές μελέτες περιορισμούς που έχουν ήδη αναφερθεί στις προαναφερόμενες μελέτες, σημείωσαν όμως ότι οι καμπύλες που δημιούργησαν *«παρέχουν ένα σύγχρονο, εθνικά αντιπροσωπευτικό εργαλείο για την αναγνώριση εμβρυϊκών και νεογνικών θανάτων που οφείλονται σε ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης και νεογνών με αυξημένο κίνδυνο περιγεννητικών επιπλοκών»*. Σημαντικό θεώρησαν επίσης το γεγονός ότι οι καμπύλες αναφοράς που δημιούργησαν θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν σε εθνικούς και διεθνείς ερευνητές για την προτυποποίηση των δεδομένων τους με ένα αντιπροσωπευτικό, σύγχρονο σύνολο (cohort) γεννήσεων από τη Μ. Βρετανία. (Norris et al, 2018).

Άλλες, πληθυσμιακές και μη, μελέτες αναφοράς βάρους γέννησης κατά ηλικία κύησης έχουν επίσης δημοσιευθεί για νεογνά της Καταλονίας στην Ισπανία (Ramos et al, 2009), Νορβηγία (Skjaerven et al, 2001), Καμερούν (Kemfang Ngowa et al, 2014), Καναδά (Kramer et al, 2001), Κουβέιτ (Alshimmiri et al, 2002), Κίνα (Dai et al., 2017), και άλλες χώρες ή/ και εθνικούς πληθυσμούς. Ο πίνακας 2.1 περιέχει συνοπτικά τα χαρακτηριστικά των κυριότερων μελετών.

Για την Ελλάδα δεν έχουν δημοσιευθεί έως σήμερα από όσο γνωρίζουμε πληθυσμιακές καμπύλες αναφοράς βάρους γέννησης κατά ηλικία κύησης.

Πίνακας 2. 1 Πληθυσμιακές μελέτες αναφοράς βάρους γέννησης κατά ηλικία κύησης

Χώρα/ Περιοχή	Συγγραφείς- Έτος δημοσίευσης	Πληθυσμός	Κατά φύλο	Πληθυσμιακή	Χρονολογία γεννήσεων	Εξαιρέση συγγενών ανομαλιών
ΗΠΑ	Alexander et al,1996	3.134.879	Όχι ¹	Ναι	1991	Όχι
ΗΠΑ	Duryea et al, 2014	3.252.011	Όχι	Ναι	2011	Ναι
ΗΠΑ	Talge et al., 2014	8.130.051	Ναι	Ναι	2009-2010	Όχι
Βραζιλία	Pedreira et al.,2011	7.993.166	Ναι	Ναι	2003-2005	Ναι
Τοσκάνη Ιταλία	Festini et al, 2004	290.129	Ναι	Ναι	1991-2002	Όχι
Αγγλία Ουαλία	Norris et al,2018	1.284.112	Ναι	Ναι	2013-2014	Όχι
Καταλονία Ισπανία	Ramos et al,2009	301.241	Ναι	Ναι	1997-2001	Όχι
Νορβηγία	Skjaerven et al,2001	>1.800.000	Όχι	Ναι	1987-1998	Όχι
Καμερούν	Kemfng Ngowa et al, 2014	12.837	Ναι	Όχι	2007-2011	Ναι
Καναδάς	Kramer et al, 2001	676.605	Ναι	Ναι ²	1994-1996	Όχι
Κίνα	Dai et al, 2017	54.786 ³	Ναι	Ναι	10/2006-09/2015	Ναι
Κουβέιτ	Alshimmiri et al, 2002	35.768	Ναι	Όχι	9/1998-12/2000	Ναι
ΗΠΑ	Dickey et al,2016	93.443 ⁴	Ναι	Ναι	2006-2010	Όχι
Αυστραλία	Li et al, 2014	69.315 ⁴	Ναι	Όχι	2002-2010	Δεν αναφέρει
Ολλανδία	Visser et al, 2009	176.000	Ναι	Ναι	2001	Όχι
Νορβηγία	Glinianaia et al, 2000	32.379 ⁵	Ναι	Ναι	1987-1995 1967-1995 ⁵	Δεν αναφέρει

¹Διάκριση κατά φύλο έγινε μόνο για τη 10^η ΕΘ

²Εξαιρέθηκε το Οντάριο λόγω προβλημάτων στην ποιότητα των δεδομένων

³Αφορά δίδυμα νεογνά

⁴Αφορά μονήρη νεογνά μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση

⁵Αφορά δίδυμα και τρίδυμα νεογνά. Το μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (1967-1995) χρησιμοποιήθηκε για κύσεις διδύμων <35 και >40 εβδομάδες. Οι καμπύλες για τα τρίδυμα στηρίχτηκαν σε 690 τρίδυμα νεογνά

2.5.2 Καμπύλες αναφοράς εκτιμώμενου εμβρυϊκού βάρους ή/και εκτιμώμενης εμβρυϊκής ανάπτυξης κατά ηλικία κύησης

Οι Salomon et al, 2007, χρησιμοποίησαν την αλγοριθμική μέθοδο Hadlock εκτίμησης του εμβρυϊκού βάρους (μέσω μέτρησης εμβρυϊκών μεγεθών κεφαλής, κοιλίας, μηριαίου) για τη δημιουργία καμπυλών αναφοράς από τις 20-36 εβδομάδες κύησης (Hadlock et al 1985). Τις συνέκριναν με τις καμπύλες πραγματικού βάρους γέννησης κατά ηλικία κύησης και συμπέραναν ότι πριν τις 37 εβδομάδες, οι τελευταίες αντανακλούν ένα σημαντικό ποσοστό εμβρύων με καθυστέρηση ανάπτυξης που γεννιούνται πρόωρα και ότι η σύγκριση του εκτιμώμενου εμβρυϊκού βάρους με τις καμπύλες βάρους γέννησης είναι παραπλανητική (Salomon et al 2007). Καθώς η καθυστέρηση ανάπτυξης υπεραντιπροσωπεύεται στους πρόωρους τοκετούς, συνέστησαν τη σύγκριση των πρόωρων εμβρύων με καμπύλες υπερηχογραφικά εκτιμώμενου και όχι πραγματικού βάρους γέννησης, για διαπίστωση παρέκκλισης από την αναμενόμενη για την ηλικία κύησης ανάπτυξη.

Καμπύλες αναφοράς εμβρυϊκής ανάπτυξης κατά ηλικία κύησης είναι και οι προερχόμενες από Έλληνες ερευνητές και αναφερόμενες ως «Εθνικές καμπύλες αναφοράς εμβρυϊκής ανάπτυξης μονήρων εμβρύων Ελληνικής καταγωγής» των Sotiriadis et al, 2016, οι οποίες αφορούν υπερηχογραφικές μετρήσεις βιομετρικών στοιχείων 1200 εμβρύων. Οι συγγραφείς συνέκριναν τις καμπύλες με τις αντίστοιχες της μελέτης INTERGROWTH 21, διαπίστωσαν στατιστικά σημαντικές διαφορές και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χρησιμοποίηση καμπυλών από άλλους πληθυσμούς, συμπεριλαμβανομένης της INTERGROWTH 21, μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένη ταξινόμηση της κατάστασης εμβρυϊκής ανάπτυξης. Οι ίδιοι συγγραφείς σε άλλη μελέτη τους διαπίστωσαν ότι τα πρόωρα νεογνά έχουν χαμηλότερη κατανομή βάρους γέννησης σε σύγκριση με την κατανομή του αναμενόμενου εκτιμώμενου εμβρυϊκού βάρους συνεχιζόμενων κυήσεων της ίδιας ηλικίας κύησης, εύρημα που ενισχύει την έννοια της «κρυφής» ενδομήτριας νοσηρότητας για ένα ποσοστό των νεογνών αυτών (Sotiriadis et al, 2018). Η 5^η εκατοστιαία θέση του βάρους γέννησης στις 27 εβδομάδες κύησης ήταν στη μελέτη τους κατά 30% χαμηλότερη από την 5^η εκατοστιαία θέση του εκτιμώμενου εμβρυϊκού βάρους για την ίδια ηλικία κύησης και κατά 27,5 % χαμηλότερη στις 34 εβδομάδες.

Τα ευρήματα των παραπάνω ερευνητών επιβεβαιώνουν την αρχική υπόθεση των Lubchenco et al για τη μεροληψία (bias) που μπορεί να προέλθει από τα παραμένοντα στη μήτρα πρόωρα έμβρυα στις καμπύλες αναφοράς βάρους γέννησης κατά ηλικία κύησης.

Για την αντιμετώπιση της μεροληψίας (bias) στις πρώιμες εβδομάδες κύησης, προτάθηκε τελευταία η δημιουργία καμπυλών αναφοράς εμβρυϊκής ανάπτυξης με συμπερίληψη των νεογνών που παραμένουν στη μήτρα σε κάθε ηλικία κύησης (Nicolaides et al., 2018). Οι Nicolaides et al στη μελέτη τους συμπεριέλαβαν δύο σειρές. Η μία αφορούσε 5.163 ζεύγη μετρήσεων εκτιμώμενου και πραγματικού βάρους γέννησης σε κύσεις 22-43 εβδομάδων και στις οποίες ο τοκετός συνέβαινε εντός 2 ημερών από την υπερηχογραφική μέτρηση. Η δεύτερη περιλάμβανε δείγμα 95.579 κύσεων στις οποίες πραγματοποιείτο υπερηχογραφική μέτρηση στις 20-24, 31-34 και 35-37 εβδομάδες κύησης αλλά για το σκοπό της μελέτης περιλήφθηκαν δεδομένα μόνο μίας από τις τρεις υπερηχογραφικές μετρήσεις ανά κύηση. Οι συγγραφείς, χρησιμοποίησαν μη επιλεγμένο πληθυσμό από δύο κέντρα στην ίδια χώρα (Μ. Βρετανία) και τα υπερηχογραφήματα πραγματοποιήθηκαν από υπερηχογραφιστές με μεγάλη εμπειρία. Από τη σύγκριση των αποτελεσμάτων τους με τις πρότυπες καμπύλες εμβρυϊκής ανάπτυξης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας και της INTERGROWTH 21, οι οποίες αναφέρονται στην επόμενη ενότητα, οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η χρήση ενός κοινού διεθνούς προτύπου για όλες τις χώρες δεν είναι κατάλληλο, καθώς κάτι τέτοιο θα *«υποεκτιμούσε την καθυστέρηση ανάπτυξης σε χώρες με φυσιολογικά μεγάλα νεογνά όπως η Νορβηγία και θα υπερεκτιμούσε την καθυστέρηση ανάπτυξης σε χώρες με φυσιολογικά μικρά νεογνά όπως η Ινδία»* (Nicolaides et al, 2018, σελ.7).

2.6 Πρότυπες καμπύλες

2.6.1 Πρότυπες καμπύλες εμβρυϊκής ανάπτυξης

Πρόσφατα έχουν δημοσιευθεί δύο διεθνείς πολυκεντρικές μελέτες με κατασκευή καμπυλών υπερηχογραφικά εκτιμώμενου εμβρυϊκού βάρους ή/και άλλων εμβρυϊκών παραμέτρων κατά ηλικία κύησης, με σκοπό τη χρήση τους ως πρότυπων καμπυλών ενδομήτριας ανάπτυξης. Η πρώτη προέρχεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και η δεύτερη αποτελεί τμήμα της μελέτης INTERGROWTH 21.

Το 2006 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας δημοσίευσε πρότυπες καμπύλες ανάπτυξης για παιδιά μικρότερα των 5 ετών με σκοπό να χρησιμοποιούνται σαν μοναδική πηγή αναφοράς για τη βέλτιστη φυσιολογική ανάπτυξη των παιδιών διεθνώς, ανεξάρτητα από εθνικότητα, φυλή και χώρα διαμονής. Η Πολυκεντρική Μελέτη Αναφοράς Ανάπτυξης (Multicentre Growth Reference Study) στηρίχτηκε σε δείγμα υγιών θηλαζόντων βρεφών και παιδιών από 6 χώρες (Βραζιλία, Γκάνα, Ινδία, Νορβηγία, Ομάν και Ηνωμένες Πολιτείες) τα οποία αναπτύσσονται σε περιβάλλον που δεν δημιουργεί εμπόδια στην ανάπτυξη τους. Οι

πρότυπες αυτές καμπύλες υιοθετήθηκαν από πολλές χώρες του κόσμου, και από την Ελλάδα στην τελευταία έκδοση των βιβλιαρίων υγείας το 2017. Με αφορμή αυτή τη μελέτη, και χρησιμοποιώντας σαν αφετηρία την ίδια λογική, ότι δηλαδή όπως στην παιδική, έτσι και στην εμβρυϊκή ανάπτυξη δεν θα υπάρχουν διαφορές ανάμεσα σε χώρες, έθνη ή φυλές με την προϋπόθεση ότι οι συνθήκες ανάπτυξης των εμβρύων είναι οι βέλτιστες δυνατές, διάφοροι ερευνητές αλλά και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, δημοσίευσαν πρότυπες καμπύλες εμβρυϊκής ανάπτυξης βασισμένες σε κήσεις από επιλεγμένους αντιπροσωπευτικούς πληθυσμούς. (Kiserud et al., 2017).

Στη διεθνή, προοπτική, περιγραφική, διαχρονική (longitudinal) μελέτη του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, τα δεδομένα προήλθαν από 1387 υγιείς γυναίκες με κήσεις χαμηλού κινδύνου και από περιβάλλοντα με διατροφική επάρκεια και έλλειψη κοινωνικοοικονομικών στερήσεων. Οι γυναίκες από 10 χώρες (Αργεντινή, Βραζιλία, Κογκό, Δανία, Αίγυπτο, Γαλλία, Γερμανία, Ινδία, Νορβηγία, και Ταϊλάνδη) παρακολούθησαν συνολικά με 7924 υπερηχογραφήματα. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι υπήρχαν σημαντικές διαφορές στην εμβρυϊκή ανάπτυξη και το βάρος γέννησης μεταξύ των χωρών, ακόμη και υπό ιδανικές συνθήκες κύησης. Διαπίστωσαν επιπλέον ότι σε μικρό βαθμό η εμβρυϊκή ανάπτυξη επηρεάζεται από το φύλο του εμβρύου και από την ηλικία, το ύψος, το βάρος και τον τόκο της μητέρας. Με βάση τα αποτελέσματα, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι *«η σημαντική διακύμανση που παρατηρείται στο βάρος γέννησης κατά ηλικία κύησης ακόμη και υπό ιδανικές συνθήκες, (και η οποία δεν εξηγείται από μητρικούς ή πληθυσμιακούς παράγοντες), πιθανόν υποδηλώνει ιδιαίτερα επιτυχημένη προσαρμογή από εξελικτική άποψη και ότι οι κυριότεροι παράγοντες της διαφοροποίησης της προγεννητικής ανθρώπινης εξέλιξης παραμένει να προσδιοριστούν»* (Kiserud et al., 2017, σελ. 3). Θεώρησαν από αυτή την άποψη σημαντικό να συστήσουν έλεγχο και παρακολούθηση στο κατά πόσον οι συγκεκριμένες καμπύλες εμβρυϊκής ανάπτυξης καλύπτουν τις τοπικές ανάγκες. Τόνισαν επιπλέον την ενδεχόμενη ανάγκη ελέγχου της εφαρμογής τους, σε σχέση με καμπύλες που αντανακλούν τη βέλτιστη ανάπτυξη σε τοπικό επίπεδο, ειδικά όταν αντιμετωπίζονται ζητήματα δημόσιας υγείας. Συγκεκριμένα ανέφεραν, ότι *«με δεδομένους τους διαφορετικούς πόρους, επίπεδο και ανάγκες υγείας παγκοσμίως, είναι ευθύνη των επαγγελματιών υγείας να προσαρμόσουν και να βελτιώσουν τη χρήση των εμβρυϊκών καμπυλών ανάπτυξης ώστε αυτές να υπηρετούν με τον καλύτερο τρόπο τον πληθυσμό που αφορούν»* (Kiserud et al., 2017, σελ.3, σελ.36).

Σκοπός της δεύτερης μελέτης, της διεθνούς, πολυκεντρικής, προοπτικής μελέτης INTERGROWTH-21 ήταν η δημιουργία διεθνών κανονιστικών προτύπων εμβρυϊκής ανάπτυξης (όπως αξιολογείται με υπερηχογραφικές μετρήσεις και μέτρηση του ύψους της μήτρας) και προτύπων ανάπτυξης των προώρων, νεογνών, και παιδιών στα 2 πρώτα χρόνια ζωής. Βασιζόμενοι στις συστάσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας οι ερευνητές δημιούργησαν «την πρώτη ολοκληρωμένη σειρά διεθνών προτύπων βέλτιστης εμβρυϊκής και νεογνικής ανάπτυξης τα οποία ταιριάζουν απολύτως με τα υπάρχοντα πρότυπα παιδικής ανάπτυξης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας» (Kiserud et al., 2017, σελ. 630). Τα πρότυπα εμβρυϊκής ανάπτυξης της μελέτης βασίζονταν στην παρακολούθηση >4500 κυήσεων, μέσα από ένα σύνολο >59.000 κυήσεων, από πληθυσμούς με χαμηλά επίπεδα δυσμενών περιγεννητικών εκβάσεων. Οι ερευνητές βρήκαν ότι οι διαστάσεις της εμβρυϊκής και νεογνικής σκελετικής ανάπτυξης είναι παρόμοιες σε ευρείες γεωγραφικές διαστάσεις όταν δεν υπάρχουν περιοριστικοί διατροφικοί, περιβαλλοντικοί και παράγοντες υγείας της μητέρας και ότι λιγότερο από 3,5% της συνολικής ποικιλότητας στη σκελετική ανάπτυξη οφειλόταν σε διαφορές ανάμεσα στους πληθυσμούς. Κατά τη γνώμη τους, η μελέτη επιβεβαιώνει «τη βασική βιολογική αρχή ότι η ποικιλότητα της ανθρώπινης ανάπτυξης εξαρτάται κυρίως από περιβαλλοντικούς, επισιτιστικούς και κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες». (Papageorghiou et al., 2018, σελ. 630, Kiserud et al., 2017)

Οι συγγραφείς με βάση τα αποτελέσματά τους, συμπέραναν ότι «δεν υπάρχει επιστημονικό έρεισμα για χρησιμοποίηση στην κλινική πρακτική τοπικών καμπυλών αναφοράς αντί για τη χρήση προτύπων και ότι η χρήση προσαρμοσμένων καμπυλών με βάση το χρώμα της μητέρας, την εθνικότητά της και το φύλο του εμβρύου (του οποίου ο προσδιορισμός μπορεί να μην είναι ακριβής προγεννητικά ή οι γονείς να μη θέλουν να το γνωρίζουν ή να είναι απαγορευμένος ο προγεννητικός προσδιορισμός, όπως συμβαίνει σε μερικές χώρες) είναι απαράδεκτη τον 21^ο αιώνα». Επιπλέον ανέφεραν ότι «η ταξινόμηση, με βάση τις τοπικές καμπύλες, των 23,3 εκατομμυρίων νεογνών που γεννιούνται σε χώρες χαμηλού και μέσου εισοδήματος σαν AGA (αντί για SGA), θα στερούσε από αυτά τα νεογνά το δικαίωμα σε καλύτερη φροντίδα υγείας, αφού τα περισσότερα είναι μικρά για την ηλικία κύησης με βάση τις πρότυπες καμπύλες, εξαιτίας καθυστέρησης της εμβρυϊκής ανάπτυξης που οφείλεται σε υποσιτισμό ή/και λοιμώδη νοσήματα». Με βάση αυτή την λογική, κατασκεύασαν μία ενιαία καμπύλη εμβρυϊκής ανάπτυξης η οποία κατά τη γνώμη τους είναι κατάλληλη για χρήση σε υγιείς κυήσεις παγκοσμίως. (Papageorghiou et al., 2018, σελ.638)

Στα βιομετρικά δεδομένα της μελέτης INTERGROWTH 21 βασίστηκε και η μελέτη των Stirnemann et al., 2017 που είχε σκοπό τη δημιουργία διεθνών προτύπων εκτιμώμενου εμβρυϊκού βάρους κατά ηλικία κύησης συμπληρωματικά των προτύπων εμβρυϊκής ανάπτυξης της INTERGROWTH 21. Σε αυτή τη μελέτη, τα δεδομένα προήλθαν από 2404 γεννήσεις ζώντων νεογνών χωρίς συγγενείς ανωμαλίες, που γεννήθηκαν μέσα σε 14 ημέρες από τη διενέργεια υπερηχογραφήματος, από γυναίκες αστικών περιοχών στις 11 χώρες της μελέτης (Βραζιλία, Κίνα, Αγγλία, Ινδία, Ιταλία, Κένυα, Ομάν, Πακιστάν, Νότια Αφρική, Ταϊλάνδη και ΗΠΑ), οι οποίες παρακολουθούντο υπερηχογραφικά ανά 5 εβδομάδες από την 9^η-14^η έως και την 40^η εβδομάδα κύησης. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι οι εκατοστιαίες θέσεις του εκτιμώμενου εμβρυϊκού βάρους αντιστοιχούν στις πρότυπες νεογνικές καμπύλες του τμήματος της INTERGROWTH-21, αλλά το εκτιμώμενο εμβρυϊκό βάρος < 37 εβδομάδες κύησης ήταν, όπως αναμενόταν, υψηλότερο από το βάρος των πρόωρων νεογνών μετά τη γέννηση, *«επιβεβαιώνοντας τη γνώση ότι η ενδομήτρια ανάπτυξη αποτελεί διαφορετική βιολογική διαδικασία από την μεταγεννητική ανάπτυξη του προώρου»* (Stirnemann et al., 2017, σελ.479).

Στην εθνική μελέτη του National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) σε πληθυσμό 12 πόλεων των ΗΠΑ, η οποία σχεδιάστηκε με σκοπό τη διερεύνηση της αναγκαιότητας κατασκευής προτύπων καμπυλών εμβρυϊκής ανάπτυξης κατά φυλή ή εθνικότητα, διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές φυλετικές/ εθνικές διαφορές στην εμβρυϊκή ανάπτυξη και δημοσιεύθηκαν πρότυπες εμβρυϊκές καμπύλες κατά φυλή/εθνικότητα για τέσσερις (κατά αυτοπροσδιορισμό) φυλετικές/ εθνικές ομάδες των ΗΠΑ (Λευκοί μη Ισπανόφωνοι, Μαύροι μη Ισπανόφωνοι, Ισπανόφωνοι και Ασιάτες) (Buck Louis et al., 2015).

Σκοπός όλων των μελετών κοορτής που αναφέρθηκαν παραπάνω ήταν η κατασκευή πρότυπων καμπυλών εμβρυϊκής ανάπτυξης με σκοπό να διαπιστώνεται εάν η ενδομήτρια ανάπτυξη του εμβρύου είναι επαρκής και του επιτρέπει να φτάσει το δυναμικό ανάπτυξής του για την αντίστοιχη ηλικία κύησης, ή όχι.

2.6.2 Προσαρμοσμένες πρότυπες καμπύλες βέλτιστου βάρους γέννησης κατά ηλικία κύησης (Growth Related Optimal Weight)

Η χρήση ενός ενιαίου διεθνούς προτύπου εμβρυϊκής ανάπτυξης και η άποψη ότι «one size fits all» έρχεται σε αντίθεση με τις *«ενδείξεις ύπαρξης σημαντικής φυσιολογικής διακύμανσης μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών και ατόμων»* (Gardosi et al., 2018, σελ. 609).

Ακόμη όμως και η χρήση ειδικών κατά χώρα καμπυλών θα αγνοούσε διαφορετικότητες που υπάρχουν σε ετερογενείς πληθυσμούς εντός της ίδιας χώρας. Έτσι κατά τον Gardosi θεωρείται λογικό να λαμβάνονται υπόψη χαρακτηριστικά της μητέρας όπως η εθνικότητα, το ύψος, το βάρος και ο τόκος (Gardosi et al., 1992). Μία τέτοια προσέγγιση προσαρμοσμένου (customized) προτύπου καμπυλών ανάπτυξης *«αντανακλά καλύτερα τα δυσμενή αποτελέσματα της κύησης και στα δύο άκρα του φάσματος εμβρυϊκού μεγέθους, αυξάνει την εμπιστοσύνη των κλινικών στην αξιολόγηση της ανάπτυξης και καθησυχάζει όταν το μη φυσιολογικό μέγεθος αποτελεί απλά φυσιολογική παραλλαγή»* (Gardosi et al 2018, σελ. 609).

Οι προσαρμοσμένες καμπύλες βέλτιστου βάρους γέννησης (customized Gestation Related Optimal Weight GROW) στηρίζονται στην «αρχή της βελτιστοποίησης» η οποία επιδιώκει να προσδιορίσει το δυναμικό αύξησης κάθε εμβρύου. Έτσι εφαρμόζονται τρεις βασικές αρχές για τη δημιουργία τους με σκοπό τη χρήση τους ως πρότυπων καμπυλών εμβρυϊκής ανάπτυξης,

- Χρησιμοποίηση φυσιολογικών μη επιπεπλεγμένων κύσεων, χωρίς παθολογικούς παράγοντες όπως το κάπνισμα ή ο διαβήτης
- Εξαίρεση των πρόωρων βαρών γέννησης καθώς θεωρούνται εξ ορισμού παθολογικά
- Ρύθμιση για τους κυριότερους φυσιολογικούς παράγοντες που επηρεάζουν το βάρος γέννησης όπως το ύψος και το βάρος της μητέρας, ο τόκος, η εθνικότητα και το φύλο του εμβρύου (Gardosi, 2014).

Στην περίπτωση αυτή έχουμε δηλαδή δημιουργία πρότυπων καμπυλών όχι βάσει «ιδανικών» χαμηλού κινδύνου ή επιλεγμένων κύσεων και εκτιμώμενης (βάσει υπερηχογραφικών μετρήσεων) εμβρυϊκής ανάπτυξης, αλλά δημιουργία πρότυπων καμπυλών βάσει «εξιδανικευμένων εξατομικευμένων κύσεων». Στην πράξη, το βέλτιστο βάρος γέννησης στις 40 εβδομάδες κύησης, προκύπτει από την εισαγωγή των ατομικών χαρακτηριστικών κάθε μητέρας σε ένα πρόγραμμα υπολογιστή (GROW; Gestation Network; Birmingham, UK, www.gestation.net). Το υπολογιζόμενο βέλτιστο βάρος στις 40 εβδομάδες κύησης συνδυάζεται με ένα συντελεστή αναλογίας που μετατρέπει την καμπύλη εκτιμώμενου εμβρυϊκού βάρους κατά ηλικία κύησης με τη μέθοδο Hadlock, σε καμπύλη εκατοστιαίου ποσοστού του τελειόμηνου βάρους κατά ηλικία κύησης (αποδίδοντας 100% ποσοστό στο τελειόμηνο βάρος κατά Hadlock). Η καμπύλη αυτή ονομάζεται από το δημιουργό της καμπύλη GROW (Gestation Related Optimal Growth curve). Με τον τρόπο αυτό, κατά Gardosi, προκύπτουν πρότυπες καμπύλες ανάπτυξης που στηρίζονται σε

εμβρυϊκό και όχι νεογνικό βάρος με αποτέλεσμα η επίπτωση SGA στα πρόωρα νεογνά να μην αποκρύπτεται, όπως στην περίπτωση χρήσης νεογνικών καμπυλών που περιλαμβάνουν και τα εξ ορισμού παθολογικά βάρη γέννησης των πρόωρων τοκετών. (Gardosi et al., 2018).

Το 2018 σχεδιάζόταν η κατασκευή προσαρμοσμένων προγεννητικών καμπυλών ανάπτυξης (GROW charts) για περισσότερες από 100 εθνικές/ κατά χώρα καταγωγής, κατηγορίες, η οποία, σύμφωνα με τους συγγραφείς, αναμένεται να παράσχει μία εξατομικευμένη αλλά διεθνώς εφαρμόσιμη εκδοχή προτύπου εμβρυϊκής ανάπτυξης (Gardosi et al., 2018).

Σε δημοσίευση των Zeitlin et al το 2017, οι συγγραφείς κατασκεύασαν προσαρμοσμένες ειδικές κατά χώρα καμπύλες για 11 Ευρωπαϊκές χώρες, χρησιμοποιώντας εθνικά δεδομένα βάρους γέννησης κατά φύλο, και προσαρμοσμένες κοινές Ευρωπαϊκές καμπύλες ενδομήτριας ανάπτυξης, σύμφωνα με την προσέγγιση του Gardosi. Η επίπτωση των πολύ πρόωρων (<32 εβδομάδες) μικρών για την ηλικία κύησης (SGA) νεογνών διέφερε σημαντικά ανάλογα με τις καμπύλες που χρησιμοποιούνται. Η επίπτωση ήταν 31,8% με τις προσαρμοσμένες κατά χώρα καμπύλες, σε σχέση με 34% με τις προσαρμοσμένες κοινές Ευρωπαϊκές. Οι προσαρμοσμένες Ευρωπαϊκές καμπύλες αναφοράς απέδωσαν 10% διαφορά στην επίπτωση των SGA ανάμεσα σε χώρες με χαμηλότερα βάρη γέννησης στα τελειόμηνα νεογνά (39,9%) - Πορτογαλία, Ιταλία, Γαλλία- σε σχέση με χώρες όπου τα τελειόμηνα νεογνά είχαν υψηλότερο βάρος γέννησης - Δανία, Ολλανδία, Σουηδία - (28,9% <0,001). Αυτό το φαινόμενο δεν παρατηρήθηκε όταν χρησιμοποιήθηκαν οι ειδικές (εθνικές) κατά χώρα καμπύλες, όπου τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 32,4% έναντι 33,9%. Συνολικά το 1/3 των πολύ πρόωρων νεογνών είχαν ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης σύμφωνα με τις ενδομήτριες καμπύλες. Οι κοινές προσαρμοσμένες Ευρωπαϊκές καμπύλες έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην επίπτωση των πολύ πρόωρων SGA νεογνών ανάμεσα σε χώρες με υψηλά και χαμηλά τελειόμηνα βάρη γέννησης (Zeitlin et al., 2017).

2.6.3 Διεθνείς πρότυπες καμπύλες νεογνικής ανάπτυξης

Κατ'αναλογία των προτύπων καμπυλών εμβρυϊκής ανάπτυξης, τμήμα της μελέτης INTERGROWTH 21 σχεδιάστηκε για τη δημιουργία προτύπων καμπυλών βάρους, μήκους και περιμέτρου κεφαλής κατά ηλικία κύησης, όλων των νεογνών που προέρχονταν από επιλεγμένες χαμηλού κινδύνου κύσεις για ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης. Συνολικά 20.486 γυναίκες (35% από τις συνολικά 59.137 της μελέτης INTERGROWTH 21) πληρούσαν τις προϋποθέσεις που τέθηκαν: Ηλικία 18-35 ετών, ανάστημα>153 εκατοστά, BMI>18,5 και <30, μη καπνίστριες, με απουσία ιστορικού γέννησης χαμηλού (<2.500gr) ή

υψηλού βάρους γέννησης (>4,500gr) νεογνού, λιγότερες από μία προηγηθείσες αποβολές, απουσία ιστορικού προηγηθέντων εμβρυϊκών ή νεογνικών θανάτων ή συγγενών ανωμαλιών, αξιόπιστη εκτίμηση της ηλικίας κύησης, και τοκετό νεογνού χωρίς συγγενείς ανωμαλίες.

Οι καμπύλες δημιουργήθηκαν κατά φύλο και ηλικία κύησης με σκοπό τη χρήση τους στην καθημερινή κλινική πράξη, σαν συμπλήρωμα των πρότυπων καμπυλών ανάπτυξης των παιδιών του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, και για να προσφέρουν τη δυνατότητα σύγκρισης μεταξύ πολυεθνικών πληθυσμών. Επειδή στηρίχτηκαν σε επιλεγμένο χαμηλού κινδύνου πληθυσμό, έχουν την έννοια προτύπων διαγραμμάτων σε αντίθεση με τις καμπύλες αναφοράς. Περιγράφουν δηλαδή τα βέλτιστα σωματομετρικά μεγέθη νεογνών χωρίς συγγενείς ανωμαλίες, κατά ηλικία κύησης. Τα δεδομένα είναι πολυεθνικά (προερχόμενα από τις 8 χώρες της μελέτης) και κατά φύλο. Οι μετρήσεις έγιναν με αυστηρό πρωτόκολλο σε όλες τις χώρες που συμμετείχαν και λόγω των αυστηρών κριτηρίων επιλογής τα πρότυπα μεγέθη περιγράφουν πώς θα έπρεπε να αναπτύσσονται τα έμβρυα διεθνώς όταν δεν υπάρχουν περιοριστικοί παράγοντες ανάπτυξης. Είναι οικουμενικά πρότυπα, μη εξαρτώμενα από το χρόνο και κατά τους ερευνητές μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση των νεογνικών σωματομετρικών μεγεθών ανεξάρτητα από εθνικότητα, εντοπιότητα, κοινωνικοοικονομικό επίπεδο και φροντίδα υγείας.

Αναφέρονται σε βάρη γέννησης >33 εβδομάδων κύησης επειδή, παρά το μεγάλο αριθμό κυήσεων της μελέτης, ο αριθμός των πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών θεωρήθηκε μικρός για ορισμό προτύπων για πολύ πρόωρα νεογνά. Μειονεκτήματα της μελέτης αποτελούν ο συγχρονικός χαρακτήρας της και ο ορισμός ορίου για τα μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά με βάση στατιστικά όρια και όχι με βάση την επηρεασμένη εμβρυϊκή ανάπτυξη. Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι είναι δύσκολη η σύγκριση των καμπυλών που δημιούργησαν με εθνικές καμπύλες αναφοράς, καθώς, εκτός του μεγάλου αριθμού τους, οι τελευταίες έχουν μεθοδολογικούς περιορισμούς λόγω προβλημάτων στην τυποποίηση του εξοπλισμού και των μεθόδων μέτρησης, την αναξιοπιστία υπολογισμού της ηλικίας κύησης, και τον μη επιλεγμένο πληθυσμό. Οι πρότυπες διεθνείς καμπύλες νεογνικών παραμέτρων, παράλληλα με τις πρότυπες καμπύλες εμβρυϊκής ανάπτυξης, έχουν σκοπό να παρέχουν πρότυπες διαστάσεις (βάρους, μήκους και περιμέτρου κεφαλής) κατά ηλικία κύησης στη γέννηση. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν πριν γίνει εφικτή, λόγω ηλικίας, η χρήση των πρότυπων παιδικών καμπυλών του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (οι οποίες αναφέρονται μόνο σε τελειόμηνα νεογνά). Επιπλέον παρέχουν ένα διεθνές πρότυπο για ακριβή εκτίμηση

της επίπτωσης SGA νεογνών σε παγκόσμιο επίπεδο. Με αυτή τη στρατηγική, της εν συνεχεία χρήσης των προτύπων νεογνικών καμπυλών κατά ηλικία κύησης της INTERGROWTH 21 και των προτύπων καμπυλών ανάπτυξης των παιδιών του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, δίνεται η δυνατότητα «να παρακολουθούνται διεθνώς, σε ατομικό και πληθυσμιακό επίπεδο η ανάπτυξη και το μέγεθος εμβρύων και νεογνών, με χρήση των ίδιων εργαλείων για τις πρώτες 1000 ημέρες ζωής». Αυτό γίνεται περισσότερο φανερό από τη συγκρισιμότητα μεταξύ των πληθυσμών της INTERGROWTH 21 και του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας λόγω κριτηρίων επιλογής, μεθόδων και εξοπλισμού για τις μετρήσεις και αναλύσεις (Villar et al., 2014, σελ. 867).

2.7 Τι γίνεται σε Ευρωπαϊκό επίπεδο;

Σε Ευρωπαϊκό επίπεδο, το δίκτυο EURO-PERISTAT, με αντιπροσώπευση από 31 χώρες της Ευρώπης, μεταξύ των οποίων και η Ελλάδα, έχει σκοπό την εγκαθίδρυση υψηλής ποιότητας, καινοτόμο, διεθνώς αναγνωρισμένο, βιώσιμο σύστημα περιγεννητικής πληροφόρησης. Στόχος του δικτύου είναι η τακτική παραγωγή και ανάλυση δεδομένων σχετικών με την υγεία και τη φροντίδα υγείας εγκύων και νεογνών, για χρήση από τους λαμβάνοντες αποφάσεις σε εθνικό και διεθνές επίπεδο,. Δημοσιεύει στον ιστότοπό του επιστημονικές μελέτες σχετικές με το αντικείμενο των εργασιών του. (Lk and Ad, 2018).

Σε συνάντηση του δικτύου που έλαβε χώρα το 2016 στο Παρίσι, παρουσίαση με τίτλο «Euro-Peristat study on intrauterine growth references» (Zeitlin, 2016) είχε ως αντικείμενο τον προβληματισμό για το ποιο είδος καμπύλης θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης στις Ευρωπαϊκές χώρες. Το μοντέλο Gardosi των προσαρμοσμένων καμπυλών κατά χώρα (χρησιμοποιώντας ως τελειόμηνο βάρος στο μοντέλο Gardosi το μέσο τελειόμηνο βάρος γέννησης -στις 40 εβδομάδες- κατά φύλο και κατά χώρα) ή μία κοινή Ευρωπαϊκή καμπύλη αναφοράς για όλες τις χώρες (χρησιμοποιώντας ως τελειόμηνο βάρος στις 40 εβδομάδες στο μοντέλο Gardosi τις διάμεσες τιμές 3597 gr για τα αγόρια και τα 3444 gr για τα κορίτσια όπως έχει προκύψει από μελέτη της EURO-PERISTAT). Τα πρόδρομα αποτελέσματα της μελέτης με δεδομένα 12 χωρών/περιοχών (Αυστρία, Βέλγιο, Καταλονία, Κύπρος, Εσθονία, Φινλανδία, Γαλλία, Λιθουανία, Μάλτα, Νορβηγία, Πορτογαλία, Ελβετία), έδειξαν ότι η χρήση κοινών Ευρωπαϊκών καμπυλών δίνει πολύ διαφορετικά ποσοστά SGA νεογνών (χρησιμοποιήθηκε η 10^η εκατοστιαία θέση στον ορισμό), από χώρα σε χώρα, τα οποία σχετίζονται με το τελειόμηνο βάρος γέννησης κατά χώρα όπως αναφέρθηκε και πριν. Οι διαφορές στα

ποσοστά εξαφανίζονται όταν χρησιμοποιούνται ειδικές κατά χώρα καμπύλες. Η χρήση των πρότυπων καμπυλών της INTERGROWTH, με τις οποίες έγινε σύγκριση, έδειξε πολύ χαμηλά ποσοστά SGA νεογνών σε όλες τις χώρες. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η εύρεση διαφορετικών ποσοστών μικρών για την ηλικία κύησης νεογνών ανάλογα με τα διαγράμματα που χρησιμοποιούνται, έχει συνέπειες για την έρευνα και τη χρήση πόρων ενώ η αναγνώριση νεογνών σε αυξημένο κίνδυνο είναι παρόμοια και για τα δύο είδη καμπυλών. Σχεδιάζεται συνέχιση της έρευνας με:

- Μελέτη της θνησιμότητας στην 3η και 10^η ΕΘ (που προκύπτουν και με τους δύο τύπους καμπυλών),
- Μελέτη των εμβρυϊκών, νεογνικών και περιγεννητικών θανάτων
- Διερεύνηση της εκατοστιαίας θέσης στην οποία η θνησιμότητα είναι χαμηλότερη: κατά ηλικία κύησης, καμπύλη αναφοράς, αποτέλεσμα (εμβρυϊκός έναντι νεογνικού θανάτου)
- Προσθήκη και άλλων χωρών (Zeitlin, 2016).

2.8 Επιπτώσεις της απόκλισης από το κατάλληλο βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης για τις πολιτικές Δημόσιας Υγείας

Η γέννηση νεογνών με αποκλίνον βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης τόσο προς τα πάνω όσο και προς τα κάτω, έχει συνδεθεί με σημαντικές επιπτώσεις στα συστήματα υγείας λόγω των δυσμενών εκβάσεων περιγεννητικά ή/και μακροπρόθεσμα.

Η πρόοδος στην παρεχόμενη μαιευτική και περιγεννητική φροντίδα οδηγούν στη συνεχή αύξηση των ποσοστών πρόωρων γεννήσεων, τη μείωση της θνησιμότητας των πρόωρων νεογνών, την ελάττωση του ορίου βιωσιμότητας και την επιβίωση νεογνών με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης, πρόωρων ή/ και SGA.

Η θνησιμότητα όμως των εξαιρετικά πρόωρων νεογνών 22-25 εβδομάδων κύησης είναι >50% ενώ και η νοσηρότητα των νεογνών που επιβιώνουν έχει αυξηθεί, ειδικά σε νεογνά με ηλικία κύησης <25 εβδομάδες. Η πιθανότητα να επιβιώσουν χωρίς ή με ελάχιστα κατάλοιπα είναι 6-20% για κύηση <25 εβδομάδων και <5% για κύηση 22-23 εβδομάδων. Μακροπρόθεσμα, τα εξαιρετικά πρόωρα νεογνά παρουσιάζουν δυσμενείς εκβάσεις όπως εγκεφαλική παράλυση (9-18%), τυφλότητα (0,7-9%), κώφωση (2-4%), νοητική υστέρηση (5-36%). Επιπλέον τα μισά σχεδόν από τα εξαιρετικά πρόωρα νεογνά ηλικίας κύησης 22-23 εβδομάδων που επιβιώνουν, παρουσιάζουν νευροαναπτυξιακή καθυστέρηση σε βραχυπρόθεσμο ή μακροπρόθεσμο follow up (Jarjour, 2015).

Σε μελέτη για τις μακροπρόθεσμες ιατρικές και κοινωνικές συνέπειες της προωρότητας που περιελάμβανε 903.402 ζώντα νεογνά χωρίς συγγενείς ανωμαλίες που γεννήθηκαν μεταξύ 1967 και 1983 στη Νορβηγία παρακολουθήθηκαν έως το 2003, οι συγγραφείς συμπέραναν ότι ο κίνδυνος να έχει το άτομο ειδικές ανάγκες στην ενηλικίωση αυξάνεται όσο μικραίνει η ηλικία κύησης στη γέννηση. Η πιθανότητα να πάσχει από εγκεφαλική παράλυση ήταν 0,1% στα γεννηθέντα τελειόμηνα σε σχέση με 9,1% στα πρόωρα 23-27 εβδομάδων κύησης (σχετικός κίνδυνος 78,9). Η πιθανότητα νοητικής υστέρησης ήταν 0,4% σε σχέση με 4,4%, (σχετικός κίνδυνος 10,3) και η πιθανότητα να λαμβάνει σύνταξη αναπηρίας ήταν 1,7% σε σχέση με 10,6% αντίστοιχα (σχετικός κίνδυνος 7,5). Ανάμεσα στα άτομα που δεν είχαν αναπηρία, η ηλικία κύησης στη γέννηση σχετιζόταν με το μορφωτικό επίπεδο, το εισόδημα, τη δημιουργία οικογένειας αλλά όχι με τα επίπεδα ανεργίας ή με εγκληματική συμπεριφορά (Moster, Lie and Markestad, 2008).

Σε μετα-ανάλυση σχετικά με τον κίνδυνο θνησιμότητας πρόωρων και μικρών για την ηλικία κύησης νεογνών διαπιστώθηκαν τα εξής: Ο σχετικός κίνδυνος στα πρόωρα νεογνά ήταν 6,82 (95% CI 3,56-13,07) για τη νεογνική θνησιμότητα και 2,5 για τη μετανεογνική (1·48–4·22). Ο σχετικός κίνδυνος στα SGA νεογνά ήταν 1,83 (95% CI 1,34-2,50) για τη νεογνική θνησιμότητα και 1,90 (1·32–2·73) για τη μετανεογνική. Ο σχετικός κίνδυνος νεογνικής θνησιμότητας για νεογνά που ήταν ταυτόχρονα πρόωρα και μικρά για την ηλικία κύησης ήταν υψηλότερος σε σχέση με τα νεογνά που ανήκαν σε μία μόνο από τις δύο κατηγορίες (95% CI 15·42; 9·11–26·12). Η μελέτη αφορούσε δημοσιευθείσες μελέτες από το 1982 έως το 2010 με ομαδοποιημένα στοιχεία από συνολικά 2.015.019 γεννήσεις ζώντων νεογνών από χώρες χαμηλού και μέσου εισοδήματος με καταγεγραμμένα στοιχεία βάρους γέννησης, ηλικίας κύησης και δημογραφικά στοιχεία κίνησης πληθυσμού για τις πρώτες 28 ημέρες ζωής, στην Ασία, Αφρική και Λατινική Αμερική (Katz et al., 2013).

Σε άλλη μετα-ανάλυση 57 μελετών των Gu et al., που περιελάμβανε συνολικά 12.137 άτομα ηλικίας ≥ 4 ετών και συσχέτιζε το δείκτη νοημοσύνης (IQ) ατόμων με χαμηλό βάρος γέννησης (<2500 gr) με το IQ ατόμων βάρους γέννησης >2500 gr, διαπιστώθηκε ότι τα άτομα με χαμηλό βάρος γέννησης είχαν χαμηλότερο IQ σε σχέση με τα άτομα κανονικού βάρους γέννησης και η διαφορά ήταν περίπου 10-11 μονάδες, σταθερή από την παιδική ηλικία έως την ενηλικίωση (4-26 ετών). Διαπιστώθηκε επίσης αρνητική συσχέτιση του χαμηλού βάρους γέννησης με το IQ, δηλαδή όσο χαμηλότερο ήταν το βάρος γέννησης τόσο χαμηλότερος ήταν ο δείκτης νοημοσύνης. Η διαφορά στο IQ ήταν 14 μονάδες για τα ELBW (<1000 gr), 10 για τα VLBW (1000-1499 gr) και 7 για τα MLBW (1500-2499 gr) άτομα.

Το μέσο IQ ήταν αντίστοιχα 91, 94, 99 σε σχέση με 104 για τα κανονικού βάρους γέννησης άτομα. Σε δύο από τις μελέτες αυτές, στις οποίες ελέγχθηκε επιπλέον η επίδραση των κοινωνικών προσδιοριστών της υγείας στη διαφορά του IQ, η επίδρασή τους μπορούσε να εξηγήσει μόνο το 13% της διαφοράς ανάμεσα στα χαμηλού και κανονικού βάρους γέννησης άτομα (Gu et al., 2017)

Σε ανασκόπηση δημοσιευμένων μελετών σε σχέση με τα οικονομικά αποτελέσματα πρόωρου τοκετού και χαμηλού βάρους γέννησης (Petrou, 2003) για την οικογένεια και τα συστήματα υγείας, αναλύεται διεξοδικά από το συγγραφέα η δυσκολία οικονομικής αποτίμησης των αποτελεσμάτων αυτών. Το κόστος κατά το συγγραφέα, θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει όχι μόνο το άμεσο κόστος της αρχικής νοσηλείας των νεογνών, αλλά και σημαντικά κόστη για τις υπηρεσίες υγείας μετά την έξοδο από τη Μονάδα Νεογνών. Επίσης θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει και το οικονομικό κόστος για τους γονείς και την οικογένεια, την ενδεχόμενη απώλεια εισοδήματος από το χρόνο που απαιτείται για τη φροντίδα των νεογνών, τη μεταφορά από και προς δομές υγείας ή ειδικής φροντίδας, την ενδεχόμενη κάλυψη ειδικών εκπαιδευτικών αναγκών ή αναγκών ιδρυματικής φροντίδας και τις τυχόν επανεισαγωγές σε νοσοκομεία σε μακροπρόθεσμο ορίζοντα. Ο συγγραφέας καταλήγει αναφέροντας ότι το οικονομικό κόστος του πρόωρου τοκετού και του χαμηλού βάρους γέννησης μπορεί να παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για λήψη αποφάσεων από τους υπεύθυνους για τη λήψη αποφάσεων, αλλά η γνώση μόνο των δεδομένων κόστους δεν αρκεί για την πλέον αποτελεσματική κατανομή των σπάνιων πόρων που αφορούν την περιγεννητική φροντίδα (Petrou, 2003).

Στην ενημερωμένη έκθεση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (THE GLOBAL BURDEN OF DISEASE, 2004) για το φορτίο νόσου, συνολικά 1,2 εκατομμύρια θάνατοι (το 2% του συνολικού αριθμού θανάτων) αποδίδονται στην προωρότητα και το χαμηλό βάρος γέννησης, αποτελώντας τη 10^η αιτία θανάτου παγκόσμια και τη 10^η αιτία θανάτου στις χαμηλού εισοδήματος χώρες. Το 11% των θανάτων παιδιών < 5 ετών και το 31% των νεογνικών θανάτων οφείλονται σε προωρότητα και χαμηλό βάρος γέννησης σύμφωνα με την ίδια έκθεση. Οι δύο αυτοί παράγοντες αποτελούν το 2,9% των συνολικών DALYs παγκοσμίως (7^η θέση στη σειρά κατάταξης των αιτιών φορτίου νόσου το 2004) και το 3,9% για τις χαμηλού εισοδήματος χώρες, (συνολικά 44,3 και 32,1 εκατομμύρια DALYs αντίστοιχα) στις οποίες η κατανομή διαφέρει ανάλογα με την περιοχή (υψηλότερη για Νοτιοανατολική Ασία και Αφρική).

Σε μελέτη σύγκρισης του κόστους από την κύηση έως το πρώτο έτος ζωής των SGA (< 10^η ΕΘ σύμφωνα με τις Γαλλικές καμπύλες ενδομήτριας ανάπτυξης) σε σχέση με των AGA νεογνών (θεωρήθηκαν τα νεογνά μεταξύ 25^{ης}-75^{ης} ΕΘ) στη Γαλλία, διαπιστώθηκε ότι το κόστος για κάθε SGA νεογνό ήταν 2.783 ευρώ υψηλότερο από το κόστος για κάθε AGA νεογνό. Τα δεδομένα της συγκεκριμένης συγχρονικής μελέτης προέρχονταν από τα εθνικά δεδομένα εξιτηρίων των Γαλλικών δημοσίων και ιδιωτικών νοσοκομείων. Συμπεριλήφθηκαν όλες οι συνολικά 777,720 γεννήσεις του έτους 2011, από τις οποίες 84,688 ήταν γεννήσεις SGA (10.9%) και 395,760 γεννήσεις AGA (50.8%). Τα δεδομένα κόστους υπολογίστηκαν από την οπτική των νοσοκομείων για τις μητέρες και τα νεογνά, με βάση τα DRG's και τη Γαλλική εθνική μελέτη κόστους. Το συνολικό κόστος για μητέρες και μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά στη Γαλλία, υπολογίστηκε στο 23% του συνολικού κόστους για τοκετούς. Το υψηλό κόστος αποδόθηκε από τους συγγραφείς στο υψηλότερο ποσοστό επιπλοκών και στις συχνότερες εισαγωγές με μεγαλύτερης διάρκειας παραμονή σε νοσοκομεία. Το συμπέρασμα της έρευνας ήταν ότι η ταξινόμηση στην κατηγορία SGA αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα δημιουργίας νοσοκομειακού κόστους για το πρώτο έτος ζωής, για μητέρες και νεογνά. (Marzouk et al., 2017)

Η μεγιστοποίηση του οφέλους υγείας που αποτελεί στόχο των συστημάτων υγείας παγκοσμίως, με παράλληλη βελτιστοποίηση κατανομής των σπάνιων πόρων, προϋποθέτει τη χρήση εργαλείων οικονομικής ανάλυσης, λαμβάνοντας όμως ταυτόχρονα υπόψη τις επικρατούσες σε κάθε κοινωνία ηθικές αρχές σχετικά με τη ζωή, το θάνατο και την αναπηρία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΣΚΟΠΟΙ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ

Η παρούσα μελέτη έχει σκοπό τη δημιουργία καμπυλών αναφοράς βάρους γέννησης κατά εβδομάδα κύησης και φύλο, των γεννηθέντων ζώντων νεογνών από μονήρεις κυήσεις στην Ελλάδα.

Οι εθνικές καμπύλες που θα προκύψουν θα αποτελέσουν σημαντικό εργαλείο για την ταξινόμηση των μικρών και μεγάλων για την ηλικία κύησης νεογνών με βάση δεδομένα του τοπικού πληθυσμού και θα δώσουν τη δυνατότητα συσχέτισης με δείκτες νοσηρότητας, θνησιμότητας και πρόγνωσης νεογνών με αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου.

Η χρησιμοποίηση πρόσφατων επίσημων στοιχείων από την ΕΛΣΤΑΤ ενός εξαιρετικά μεγάλου δείγματος περισσότερων των 600.000 νεογνών, θα οδηγήσει στη δημιουργία σύγχρονων αντιπροσωπευτικών καμπυλών για τα νεογνά στη χώρα μας και θα καταστήσει αξιόπιστη τη σύγκριση με άλλες εθνικές και διεθνείς καμπύλες αναφοράς και πρότυπες καμπύλες εμβρυικής ανάπτυξης.

Η ακριβής αναγνώριση των μικρού και μεγάλου βάρους νεογνών για την ηλικία κύησης είναι αναγκαία για λόγους έγκαιρης παρέμβασης με σκοπό την αποφυγή δυσμενούς βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης έκβασης, η οποία εξάλλου αποτελεί σημαντικό στόχο των πολιτικών Δημόσιας Υγείας.

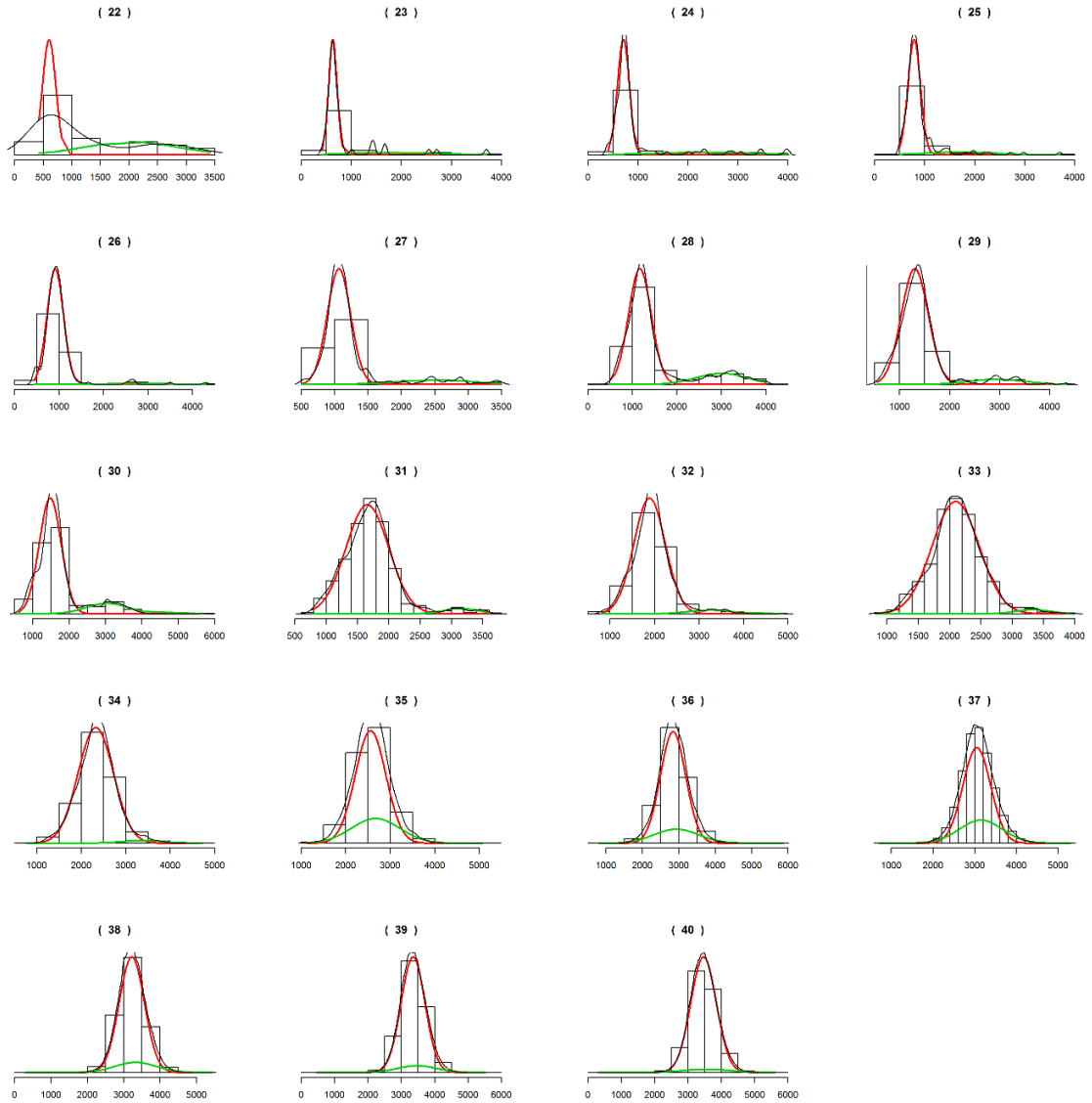
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Ελήφθησαν από την Ελληνική Στατιστική υπηρεσία δεδομένα βάρους γέννησης κατά ηλικία κύησης και φύλο, ζώντων νεογνών μονήρων κύησηων για κάθε έτος από το 2011 έως το 2017. Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν νεογνά για τα οποία δεν υπήρχε καταγραφή φύλου, βάρους γέννησης ή/ και ηλικίας κύησης, νεογνά με ηλικία κύησης < 22 εβδομάδων και νεογνά για τα οποία θεωρήθηκε αδύνατο το βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης. Για την εξαίρεση της τελευταίας ομάδας εφαρμόστηκαν δύο μέθοδοι.

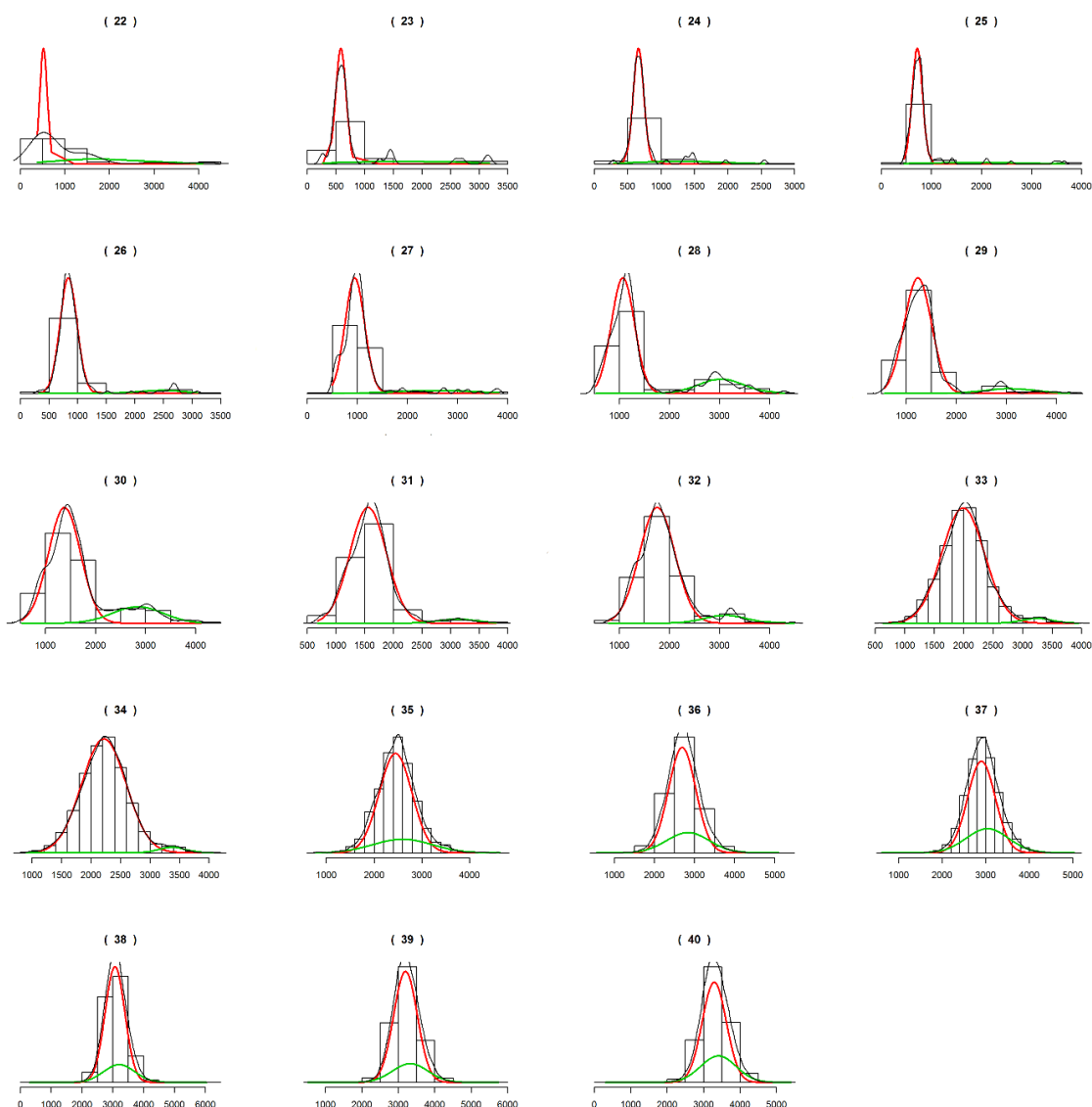
Στις πρώιμες ηλικίες κύησης εφαρμόστηκε μίξη από δύο κανονικές κατανομές στα βάρη γέννησης των νεογνών. Αυτός ο συνδυασμός εφαρμόστηκε σε όλες τις κατανομές βάρους για κάθε ηλικία κύησης όπου το σχήμα των δεδομένων υπονοούσε ότι δημιουργήθηκαν από δύο πιθανές αλληλεπικαλυπτόμενες κανονικές κατανομές. Συγκεκριμένα, για τα νεογνά μεταξύ της 22ης και της 33ης εβδομάδας, εφαρμόσαμε μίξη δύο κανονικών κατανομών μέσω της μεθόδου μέγιστης πιθανοφάνειας με τη χρήση ενός αλγόριθμου μηχανικής μάθησης (Expectation-Maximization Algorithm) (Kramer et al., 2001, Tentoni et al., 2004, Platt et al., 2001). Εκτιμήθηκαν επίσης η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση κάθε κατανομής βάρους. Σε κάθε ηλικία κύησης υποθέσαμε δύο κανονικές κατανομές με διαφορετική μέση τιμή και τυπική απόκλιση. Τα βάρη γέννησης των νεογνών για κάθε ηλικία κύησης και φύλο διαμερίστηκαν σε δύο κατανομές με βάση τις αντίστοιχες εκ των υστέρων πιθανότητες. Στη συνέχεια, κατηγοριοποιήθηκαν οι παρατηρήσεις στην αντίστοιχη κατανομή βάρους από την οποία εκτιμήθηκε ότι προήλθαν, με βάση την εκ των υστέρων πιθανότητα. Οι δύο πιθανές κατανομές φαίνονται στα γραφήματα 4.1 και 4.2 με κόκκινο και πράσινο χρώμα.

Αν και μια τέτοια μέθοδος θα μπορούσε εύκολα να εφαρμοστεί όταν πρόκειται για σαφή συστηματικά σφάλματα που βασίζονται στην υποεκτίμηση της ηλικίας κύησης, δεν μπορεί να εφαρμοστεί όταν αυτή η διάκριση δεν είναι ιδιαίτερα σαφής, όπως για παράδειγμα στις μεγαλύτερες ηλικίες κύησης (πχ 34-40 βδομάδες κύησης). Παρόλα αυτά, ακόμα και σε μεγαλύτερες ηλικίες κύησης, υπάρχουν νεογνά με αδύνατο βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης (outliers/impossible combinations). Τα βάρη γέννησης των νεογνών μεταξύ της 34ης και 40ης+ εβδομάδας κύησης στη μελέτη, προσέγγιζαν μια κανονική κατανομή. Ως εκ τούτου, αδύνατο βάρος γέννησης (outlier/ impossible combination) για την ηλικία κύησης ορίστηκε ως μεγαλύτερο από 5 τυπικές αποκλίσεις (SD) από το διάμεσο βάρος γέννησης για την αντίστοιχη ηλικία κύησης και φύλο (Norris et al., 2017).

Γράφημα 4.1 Πιθανές κατανομές βάρους γέννησης αρρένων νεογνών κατά ηλικία κύησης



Γράφημα 4. 2 Πιθανές κατανομές βάρους γέννησης θηλέων νεογνών κατά ηλικία κύησης



Μετά την εξαίρεση των ακραίων τιμών (δηλαδή, αδύνατο βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης) υπολογίστηκαν ακριβή εκατοστημόρια των βαρών γέννησης για κάθε ηλικία κύησης και φύλο. Περιγραφική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε για να εξεταστούν οι κατανομές βάρους γέννησης και τα επιπρόσθετα χαρακτηριστικά των νεογνών. Κάθε εβδομάδα κύησης κατά φύλο περιέχει κατ' ελάχιστον 20 καταγραφές νεογνών μετά την αφαίρεση των ακραίων τιμών.

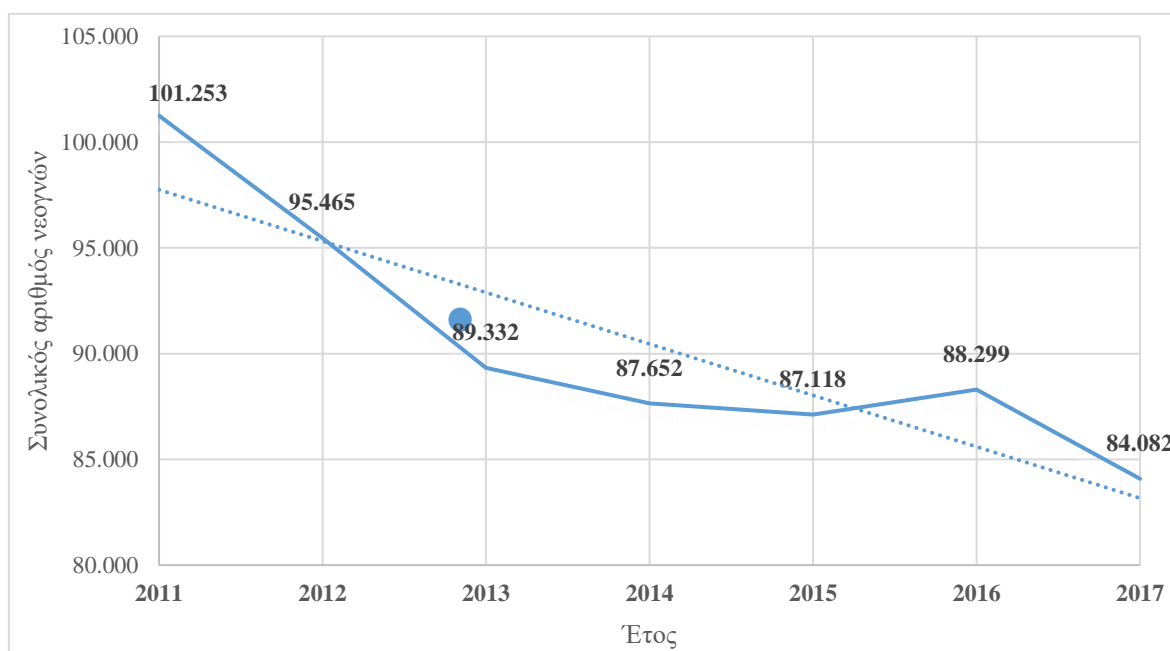
Η μέθοδος LMS εφαρμόστηκε μέσω του πακέτου GAMLSS και υποθέτοντας ότι το βάρος γέννησης ακολουθεί μια Box-Cox και Green κατανομή, όπως συνιστάται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO Multicentre Growth Reference Study Group, Geneva, 2006) για να εκτιμηθούν οι εκατοστιαίες θέσεις βάρους γέννησης. Η μέθοδος LMS μέσω

του πακέτου GAMLSS εφαρμόστηκε στην R Έκδοση 3.5.3 (R Core Team, 2019). Η προσέγγιση LMS μετασχηματίζει την ασυμμετρία της κάθε κατανομής ώστε να προσεγγίσει μια κανονική κατανομή. Για να γίνει αυτό, η συνάρτηση LMS ορίζει τον βέλτιστο αριθμό των βαθμών ελευθερίας, εκτιμάει τις παραμέτρους L, M, S, την ισχύ Box-Cox, τη διάμεσο και τον συντελεστή μεταβλητότητας αντίστοιχα και καθορίζει τον βέλτιστο αριθμό των βαθμών ελευθερίας. Η συνάρτηση εξομαλυμένων λωρίδων (penalized splines) χρησιμοποιήθηκε στις ηλικίες κύησης με λογαριθμικό μετασχηματισμό. Οι λωρίδες εξομάλυνσης χρησιμοποιούν μια εκτίμηση μέγιστης πιθανοφάνειας με σκοπό να επιλεγθούν εμπειρικές συναρτήσεις κατανομών που συγκροτούν το καλύτερο μοντέλο. Τέλος, οι εξομαλυμένες τιμές με βάση τα L, M και S χρησιμοποιήθηκαν για να μετασχηματίσουν την παρατηρούμενη κατανομή του βάρους γέννησης σε μια κανονική κατανομή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

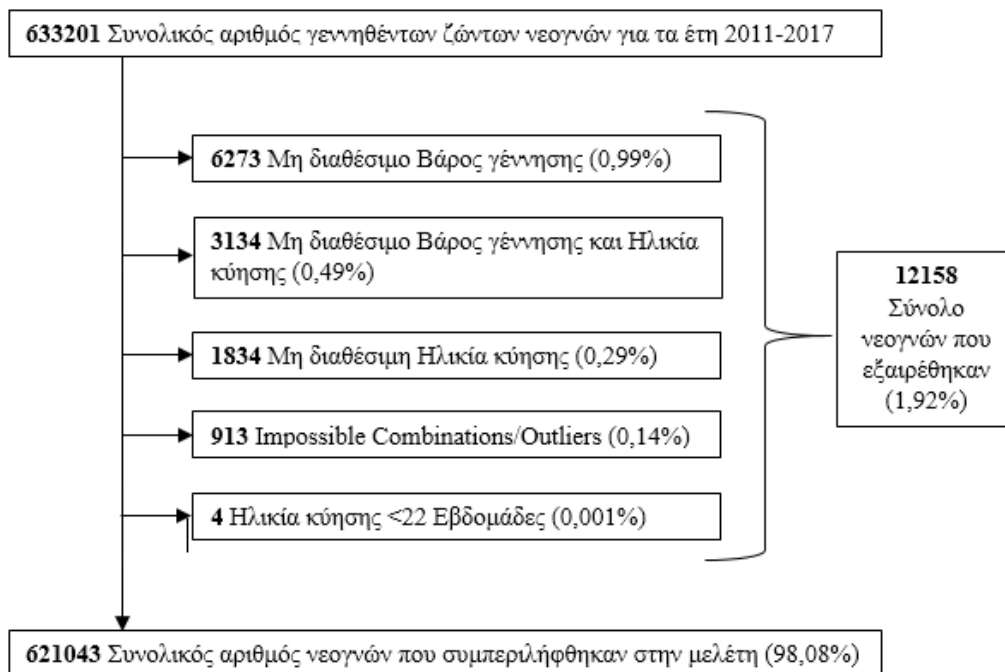
Τα δεδομένα από την Ελληνική Στατιστική υπηρεσία περιείχαν στοιχεία για το βάρος γέννησης κατά ηλικία κύησης και φύλο, ζώντων νεογνών μονήρων κυήσεων 20 έως 40+ εβδομάδων κύησης, για κάθε έτος από το 2011 έως και το 2017. Το αρχείο περιείχε συνολικά 633.201 γεννήσεις ζώντων νεογνών από τα οποία 326367 άρρενα και 306834 θήλεα, αναλογία 1,06:1. Στο γράφημα 5.1 απεικονίζονται οι συνολικές γεννήσεις ζώντων νεογνών κατ' έτος. Η διακεκομμένη γραμμή δείχνει τη γραμμική τάση η οποία φαίνεται ότι συνεχίζει να είναι πτωτική, όπως έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία και από άλλους ερευνητές για τις γεννήσεις στην Ελλάδα μετά το 2008 (Vrachnis et al., 2014).

Γράφημα 5. 1 Συνολικός αριθμός γεννήσεων ζώντων κατ' έτος



Για τις ανάγκες της μελέτης, από το συνολικό αριθμό των 633.201 νεογνών εξαιρέθηκαν 6.273 (0,99%) νεογνά με μη διαθέσιμο βάρος γέννησης, 3.134 (0,49%) με μη διαθέσιμη εβδομάδα κύησης και βάρος γέννησης, 1.834 (0,29%) με μη διαθέσιμη εβδομάδα κύησης, 913 (0,14%) νεογνά με αδύνατο βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης και 4 νεογνά με ηλικία κύησης <22 εβδομάδων. Δεν υπήρχε νεογνό με μη διαθέσιμο φύλο. Συνολικά εξαιρέθηκαν 12.158 νεογνά, ποσοστό 1,92%. Οι εξαιρέσεις παρουσιάζονται αναλυτικά στο σχήμα 5.2.

Σχήμα 5. 1 Νεογνά που εξαιρέθηκαν από την μελέτη



Όσον αφορά τις εξαιρέσεις λόγω αδύνατου βάρους γέννησης για την ηλικία κύησης (impossible combinations/outliers), στον πίνακα 5.1 φαίνονται ο αριθμός (N) και το ποσοστό (%) των νεογνών που εξαιρέθηκαν από τη μελέτη κατά εβδομάδα κύησης, μετά τη στατιστική επεξεργασία του δείγματος.

Πίνακας 5. 1 Εξαιρέσεις νεογνών κατά εβδομάδα κύησης λόγω αδύνατου βάρους γέννησης για την ηλικία κύησης

Outliers/Impossible Combinations					
Εβδομάδα κύησης	N	%	Εβδομάδα κύησης	N	%
22	24	36,92	32	104	5,23
23	19	19,19	33	78	2,77
24	25	14,29	34	2	0,04
25	26	10,28	35	3	0,03
26	18	5,14	36	8	0,03
27	44	9,82	37	11	0,02
28	126	18,31	38	63	0,03
29	50	7,90	39	51	0,03
30	171	15,49	40	50	0,04
31	40	3,58	Σύνολο	913	0,15

N= Αριθμός νεογνών

Τελικά περιλήφθηκαν στη μελέτη 621.043 νεογνά (98,08% του συνολικού αριθμού) από τα οποία 320.397 (51,59%) άρρενα και 300.646 (48,41%) θήλεα. Ο πίνακας 5.2 απεικονίζει

τον αριθμό ζώντων νεογνών μονήρων κυήσεων που περιλήφθηκαν στη μελέτη κατ' έτος και φύλο.

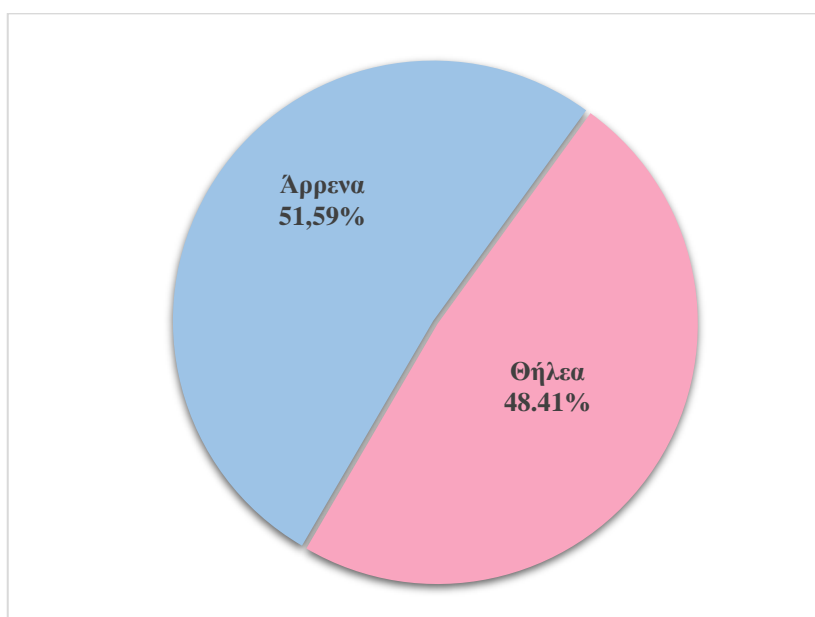
Πίνακας 5. 2 Αριθμός ζώντων νεογνών μονήρων κυήσεων της μελέτης κατ' έτος και φύλο

Αριθμός γεννήσεων ζώντων κατ' έτος και φύλο			
Έτος	Άρρενα	Θήλεα	Σύνολο
	N	N	N
2011	52159	48938	101097
2012	49112	46210	95322
2013	43360	40613	83973
2014	43008	40457	83465
2015	44284	41667	85951
2016	45476	42621	88097
2017	42998	40140	83138
2011-2017	320397 (51,59%)	300646 (48,41%)	621043 (100%)

N= Αριθμός νεογνών

Στο γράφημα 5.2 φαίνεται η αναλογία φύλου των νεογνών της μελέτης: Άρρενα/ Θήλεα 1,06:1, αναλογία που συμφωνεί με τα δεδομένα του πληθυσμού πριν την εφαρμογή των εξαιρέσεων.

Γράφημα 5. 2 Αναλογία φύλου νεογνών της μελέτης για τα έτη 2011-2017



Στον πίνακα 5.3 απεικονίζεται ο αριθμός των αρρένων νεογνών της μελέτης κατά εβδομάδα κύησης και έτος. Στη σκιασμένη στήλη φαίνεται ο συνολικός αριθμός και σε παρένθεση το ποσοστό των αρρένων νεογνών κατά εβδομάδα κύησης για το σύνολο των ετών της μελέτης. Τις ίδιες πληροφορίες περιέχει ο πίνακας 5.4 για τα θήλεα νεογνά. Όπως προκύπτει από τα στοιχεία των πινάκων, το 91,61% των αρρένων και το 92,16% των θηλέων ζώντων νεογνών της μελέτης, προέρχονται από τελειόμηνες (≥ 37 εβδομάδων) κύσεις.

Πίνακας 5. 3 Άρρενα νεογνά κατά εβδομάδα κύησης κατ' έτος

Άρρενα νεογνά κατά εβδομάδα κύησης κατ' έτος								
Εβδομάδα κύησης	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2011-2017 [N (%)]
22	2	3	2	6	4	4	0	21 (0,01)
23	6	8	5	7	8	3	4	41 (0,01)
24	9	11	13	12	10	16	13	84 (0,03)
25	17	14	17	19	23	24	12	126 (0,04)
26	29	28	20	23	30	31	29	190 (0,06)
27	29	27	30	37	35	33	27	218 (0,07)
28	45	58	38	38	40	56	38	313 (0,10)
29	58	48	38	47	39	48	44	322 (0,10)
30	82	97	60	73	55	72	73	512 (0,16)
31	83	85	69	83	70	77	88	555 (0,17)
32	166	147	157	134	147	140	138	1029 (0,32)
33	223	208	185	210	204	216	231	1477 (0,46)
34	375	436	380	401	412	411	391	2806 (0,88)
35	746	706	712	744	746	796	717	5167 (1,61)
36	2293	2091	1902	1900	1801	2090	1948	14025 (4,38)
37	5971	5630	5127	5153	5587	5782	5229	38479 (12,01)
38	16934	16634	14522	13773	14412	14790	13637	104702 (32,68)
39	11840	11404	10317	11089	11365	11472	11203	78690 (24,56)
40+	13251	11477	9766	9259	9296	9415	9176	71640 (22,36)
Σύνολο	52159	49112	43360	43008	44284	45476	42998	320397 (100)

N=Αριθμός νεογνών

Πίνακας 5. 4 Θήλεα νεογνά κατά εβδομάδα κύησης κατ' έτος

Θήλεα νεογνά κατά εβδομάδα κύησης κατ' έτος								
Εβδομάδα κύησης	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2011-2017 [N (%)]
22	3	3	0	3	2	5	4	20 (0,01)
23	8	2	2	8	9	6	4	39 (0,01)
24	11	8	9	12	12	9	5	66 (0,02)
25	8	16	13	18	20	15	11	101 (0,03)
26	19	21	22	18	17	21	24	142 (0,05)
27	25	26	29	31	25	26	24	186 (0,06)
28	39	44	28	30	36	33	39	249 (0,08)
29	34	39	34	37	53	37	27	261 (0,09)
30	71	60	55	69	61	51	54	421 (0,14)
31	74	81	60	83	71	72	81	522 (0,17)
32	159	129	101	120	129	108	108	854 (0,28)
33	156	191	172	177	188	207	169	1260 (0,42)
34	336	365	311	375	352	383	339	2461 (0,82)
35	673	663	601	643	637	723	640	4580 (1,52)
36	2248	1788	1697	1640	1630	1752	1668	12423 (4,13)
37	5294	5223	4693	4728	4838	5243	4764	34783 (11,57)
38	15827	15588	13626	12896	13576	13677	12465	97655 (32,48)
39	11365	11078	9775	10519	10725	11144	10728	75334 (25,06)
40+	12588	10885	9385	9050	9286	9109	8986	69289 (23,05)
Σύνολο	48938	46210	40613	40457	41667	42621	40140	300646 (100)

N= Αριθμός νεογνών

Στους πίνακες 5.5 και 5.6 αντίστοιχα, καταγράφονται οι αριθμοί και τα ποσοστά των αρρένων και θηλέων νεογνών της μελέτης, με βάση τη διεθνή ταξινόμηση χαμηλού ή υψηλού βάρους γέννησης. Ειδικά για το υψηλό βάρος γέννησης καταγράφονται δύο κατηγορίες. Τα νεογνά με ΒΓ>4000 gr και αυτά με ΒΓ >4500 gr καθώς, όπως έχει ήδη

αναφερθεί, δεν υπάρχει ομοφωνία για τον ορισμό των υψηλού βάρους γέννησης/ μακροσωμικών νεογνών.

Στο σύνολο των ετών της μελέτης, τα εξαιρετικά χαμηλού (ELBW) και πολύ χαμηλού (VLBW) βάρους γέννησης νεογνά, αποτελούν πολύ μικρό ποσοστό που δεν υπερβαίνει το 0,20% και 0,23% και 0,63% και 0,65% για άρρενα και θήλεα αντίστοιχα και δεν παρουσιάζει σημαντική διακύμανση χρονικά στα έτη που μελετήθηκαν. Στη συνολική κατηγορία χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών (<2.500 gr), τα θήλεα υπερτερούν σημαντικά των αρρένων με ποσοστό 7,30% έναντι 5,36%. Διαχρονικά και για τα δύο φύλα η τάση φαίνεται να είναι ελαφρά πτωτική. Αντίθετα στις κατηγορίες >4000 gr και > 4500 gr, τα άρρενα είναι σχεδόν διπλάσια σε αριθμό για την πρώτη κατηγορία (4,59% έναντι 2,08%) και τριπλάσια (0,36% έναντι 0,12%) για τη δεύτερη κατηγορία. Συνολικά τα >4000 gr βάρους γέννησης νεογνά της μελέτης, αποτελούν σχεδόν το 5% των αρρένων και μόνο το 2,2% των θηλέων. Η τάση για αυτή την κατηγορία είναι ελαφρά ανοδική διαχρονικά, περισσότερο για τα άρρενα νεογνά.

Πίνακας 5. 5 Άρρενα νεογνά – Ταξινόμηση κατά κατηγορία βάρους γέννησης κατ' έτος

Άρρενα νεογνά – Ταξινόμηση κατά βάρος γέννησης κατ' έτος								
Έτος	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2011-2017
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
ELBW (<1000gr)	111 (0,21)	95 (0,19)	77 (0,18)	85 (0,20)	92 (0,21)	113 (0,25)	70 (0,16)	643 (0,20)
VLBW (<1500gr)	331 (0,63)	309 (0,63)	235 (0,54)	295 (0,69)	271 (0,61)	325 (0,71)	250 (0,58)	2016 (0,63)
LBW (<2500gr)	2970 (5,69)	2691 (5,48)	2163 (4,99)	2302 (5,35)	2232 (5,04)	2492 (5,48)	2328 (5,41)	17178 (5,36)
Βάρος (>=4000gr)	2272 (4,36)	2078 (4,23)	1960 (4,52)	2072 (4,82)	2123 (4,79)	2117 (4,66)	2081 (4,84)	14703 (4,59)
Βάρος (>=4500gr)	182 (0,35)	160 (0,33)	148 (0,34)	154 (0,36)	162 (0,37)	169 (0,37)	163 (0,38)	1138 (0,36)

N=Αριθμός νεογνών

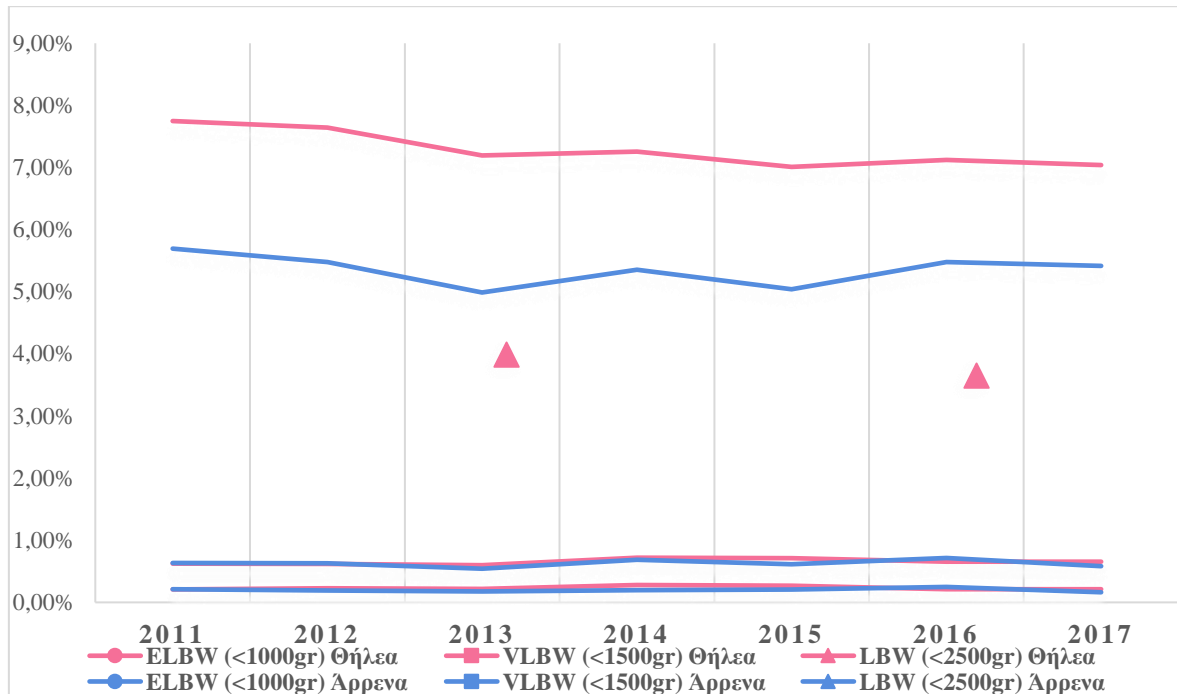
Πίνακας 5. 6 Θήλεα νεογνά – Ταξινόμηση κατά κατηγορία βάρους γέννησης κατ' έτος

Θήλεα νεογνά – Ταξινόμηση κατά βάρους γέννησης κατ' έτος								
Έτος	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2011-2017
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
ELBW (<1000gr)	102 (0,21)	105 (0,23)	89 (0,22)	113 (0,28)	112 (0,27)	91 (0,21)	84 (0,21)	696 (0,23)
VLBW (<1500gr)	305 (0,62)	286 (0,62)	243 (0,6)	291 (0,72)	297 (0,71)	278 (0,65)	263 (0,66)	1963 (0,65)
LBW (<2500gr)	3792 (7,75)	3531 (7,64)	2921 (7,19)	2935 (7,25)	2921 (7,01)	3036 (7,12)	2825 (7,04)	21961 (7,30)
Βάρος (>=4000gr)	966 (1,97)	920 (1,99)	838 (2,06)	861 (2,13)	882 (2,12)	929 (2,18)	857 (2,14)	6253 (2,08)
Βάρος (>=4500gr)	52 (0,11)	61 (0,13)	42 (0,10)	50 (0,12)	48 (0,12)	58 (0,14)	49 (0,12)	360 (0,12)

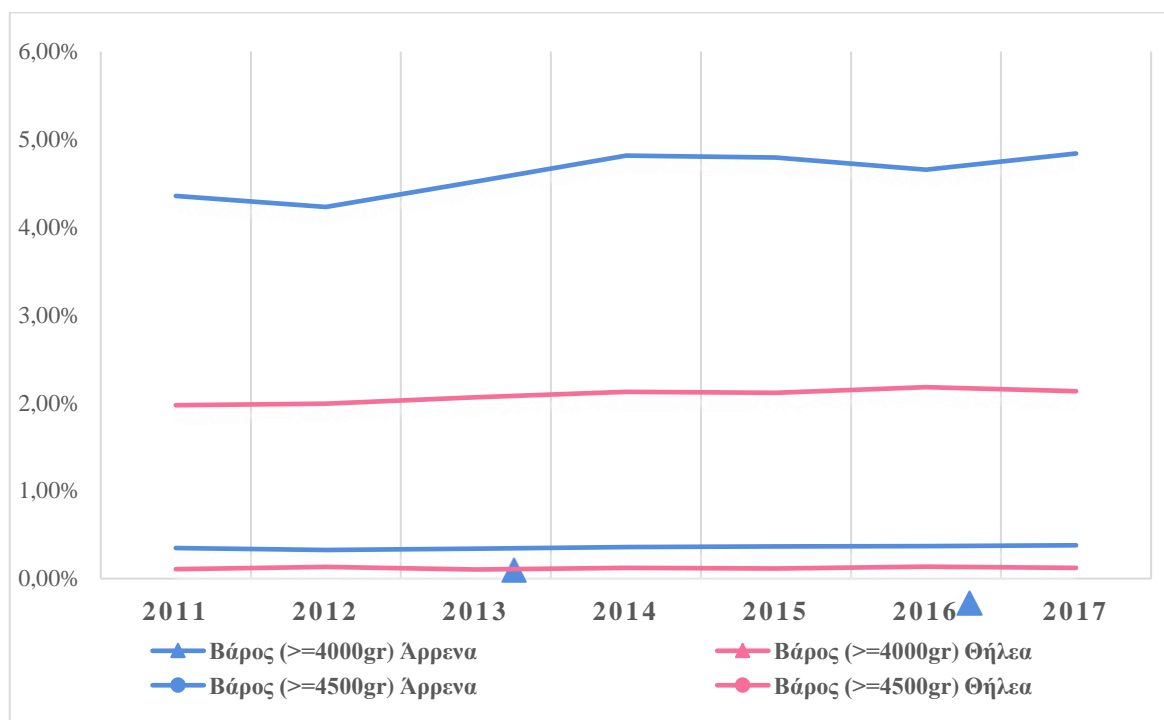
N= Αριθμός νεογνών

Η διαχρονική εξέλιξη των ποσοστών γεννήσεων νεογνών με χαμηλό και υψηλό βάρος γέννησης κατά κατηγορία, φύλο και έτος, για τα έτη που μελετήθηκαν, φαίνεται στα γραφήματα 5.3 και 5.4.

Γράφημα 5.3 Διαχρονική εξέλιξη ποσοστών ELBW, VLBW, LBW νεογνών 2011-2017, Άρρενα και Θήλεα



Γράφημα 5. 4 Διαχρονική εξέλιξη ποσοστών βάρους $\geq 4000\text{gr}$ και $\geq 4500\text{gr}$ νεογνών 2011-2017, Άρρενα και Θήλεα



Στους πίνακες 5.7 και 5.8 αντίστοιχα, καταγράφονται οι αριθμοί και τα ποσοστά κατ' έτος των αρρένων και θηλέων νεογνών της μελέτης, με βάση τη διεθνή ταξινόμηση προωρότητας.

Από τα στοιχεία του συνόλου των ετών της μελέτης, προκύπτει ότι η συχνότητα γεννήσεων εξαιρετικά πρόωρων (<28 εβδομάδων) και πολύ πρόωρων (28-<32 εβδομάδων) νεογνών δεν διαφέρει σημαντικά ανάμεσα στα φύλα (0,21% έναντι 0,18% και 0,53% έναντι 0,48% για άρρενα και θήλεα αντίστοιχα) και δεν παρουσιάζει σημαντική διακύμανση χρονικά.

Στην όψιμη (32-<37 εβδομάδες) και συνολική προωρότητα (<37 εβδομάδες) παρατηρείται μικρή υπεροχή των αρρένων έναντι των θηλέων νεογνών (7,65% έναντι 7,18% και 8,39% έναντι 7,89%), και ελαφρά αυξητική τάση διαχρονικά κυρίως για τα άρρενα νεογνά.

Η διαχρονική εξέλιξη των ποσοστών γεννήσεων νεογνών κατά κατηγορία προωρότητας, φύλο και έτος, για τα έτη της μελέτης, φαίνεται στο γράφημα 5.5.

Πίνακας 5. 7 Άρρενα νεογνά – Ταξινόμηση κατά κατηγορία προωρότητας κατ' έτος

Άρρενα νεογνά – Ταξινόμηση κατά προωρότητα κατ' έτος								
Έτος	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2011-2017
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Εξαιρετικά Πρόωρα (<28 Εβδομάδων)	92 (0,18)	91 (0,19)	87 (0,20)	104 (0,24)	110 (0,25)	111 (0,24)	85 (0,20)	680 (0,21)
Πολύ πρόωρα (28-<32 Εβδομάδων)	268 (0,51)	288 (0,59)	205 (0,47)	241 (0,56)	204 (0,46)	253 (0,56)	243 (0,57)	1702 (0,53)
Όψιμα Πρόωρα (32-<37 Εβδομάδων)	3803 (7,29)	3588 (7,31)	3336 (7,69)	3389 (7,88)	3310 (7,47)	3653 (8,03)	3425 (7,97)	24504 (7,65)
Σύνολο Πρόωρων (<37 Εβδομάδων)	4163 (7,98)	3967 (8,08)	3628 (8,37)	3734 (8,68)	3624 (8,18)	4017 (8,83)	3753 (8,73)	26886 (8,39)

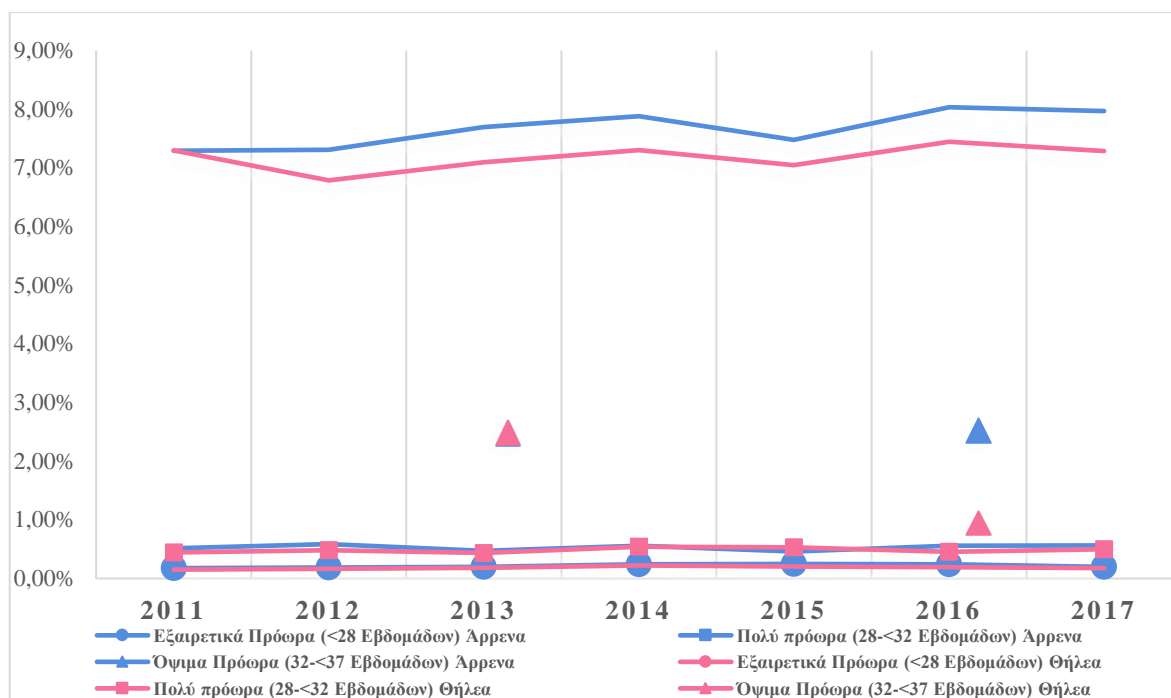
N=Αριθμός νεογνών

Πίνακας 5. 8 Θήλεα νεογνά - Ταξινόμηση κατά κατηγορία προωρότητας κατ' έτος

Θήλεα νεογνά - Ταξινόμηση κατά προωρότητα κατ' έτος								
Έτος	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2011-2017
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Εξαιρετικά Πρόωρα (<28 Εβδομάδων)	74 (0,15)	76 (0,16)	75 (0,18)	90 (0,22)	85 (0,20)	82 (0,19)	72 (0,18)	554 (0,18)
Πολύ πρόωρα (28-<32 Εβδομάδων)	218 (0,45)	224 (0,48)	177 (0,44)	219 (0,54)	221 (0,53)	193 (0,45)	201 (0,50)	1453 (0,48)
Όψιμα Πρόωρα (32-<37 Εβδομάδων)	3572 (7,30)	3136 (6,79)	2882 (7,10)	2955 (7,30)	2936 (7,05)	3173 (7,44)	2924 (7,28)	21578 (7,18)
Σύνολο Πρόωρων (<37 Εβδομάδων)	3864 (7,90)	3436 (7,44)	3134 (7,72)	3264 (8,07)	3242 (7,78)	3448 (8,09)	3197 (7,96)	23585 (7,84)

N= Αριθμός νεογνών

Γράφημα 5. 5 Διαχρονική εξέλιξη ποσοστών κατά κατηγορία προωρότητας 2011-2017, Άρρενα και Θήλεα



Στους πίνακες 5.9. και 5.10 απεικονίζονται ο απόλυτος αριθμός και τα ποσοστά μικρών (SGA) και μεγάλων (LGA) για την ηλικία κύησης αρρένων και θηλέων νεογνών της μελέτης αντίστοιχα, για κάθε έτος, με βάση τις καμπύλες που δημιουργήθηκαν και τον ορισμό των SGA ως <10^η ΕΘ και των LGA ως >90^η ΕΘ για την ηλικία κύησης. Τα ποσοστά και των δύο κατηγοριών νεογνών είναι λίγο κάτω από 10% και για τις δύο κατηγορίες και φύλα κατ' έτος και συνολικά.

Η διαχρονική εξέλιξη των ποσοστών SGA και LGA νεογνών κατά φύλο και έτος για τα έτη της μελέτης, φαίνεται στο γράφημα 5.6

Πίνακας 5. 9 Άρρενα νεογνά – Αριθμός και ποσοστό SGA και LGA κατ' έτος σύμφωνα με τις νέες καμπύλες

Άρρενα νεογνά -Ταξινόμηση κατά SGA και LGA κατ' έτος								
Έτος	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2011-2017
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
SGA (<10^η Ε.Θ.)	5094 (9,77)	4800 (9,77)	4218 (9,73)	4177 (9,71)	4281 (9,67)	4398 (9,67)	4222 (9,82)	31190 (9,73)
LGA (>90^η Ε.Θ.)	5147 (9,87)	4773 (9,72)	4281 (9,87)	4235 (9,85)	4331 (9,78)	4438 (9,76)	4276 (9,94)	31481 (9,83)

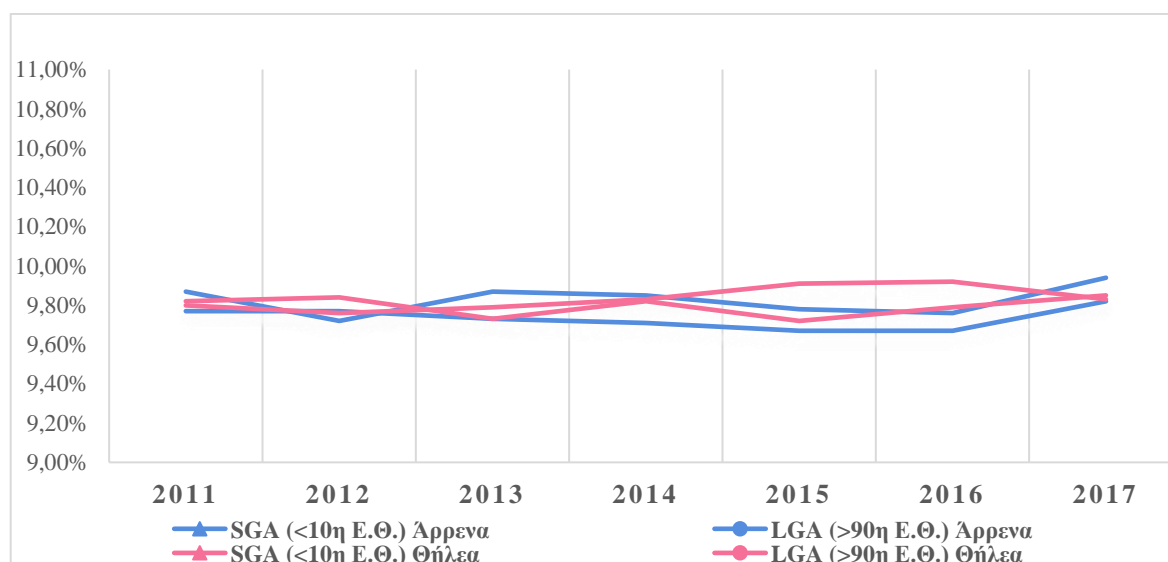
N= Αριθμός νεογνών, Ε.Θ.= Εκατοστιαία θέση

Πίνακας 5. 10 Θήλεα νεογνά – Αριθμός και ποσοστό SGA και LGA κατ' έτος σύμφωνα με τις νέες καμπύλες

Θήλεα νεογνά -Ταξινόμηση κατά SGA και LGA κατ' έτος								
Έτος	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2011-2017
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
SGA (<10η Ε.Θ.)	4797 (9,80)	4508 (9,76)	3974 (9,79)	3975 (9,83)	4128 (9,91)	4229 (9,92)	3945 (9,83)	29556 (9,83)
LGA (>90η Ε.Θ.)	4806 (9,82)	4547 (9,84)	3951 (9,73)	3972 (9,82)	4052 (9,72)	4172 (9,79)	3955 (9,85)	29455 (9,80)

N= Αριθμός νεογμών, Ε.Θ.= Εκατοστιαία θέση

Γράφημα 5. 6 Διαχρονική εξέλιξη ποσοστών SGA, LGA νεογμών 2011-2017, Άρρενα και Θήλεα



Στους πίνακες 5.11 και 5.12 φαίνονται για άρρενα και θήλεα αντίστοιχα, το μέσο βάρος, η τυπική απόκλιση και οι τιμές εκατοστιαίων θέσεων βάρους γέννησης κατά εβδομάδα κύησης για το σύνολο των ετών της μελέτης (2011-2017).

Οι τιμές βάρους γέννησης της 10ης και 90ης ΕΘ κατά εβδομάδα κύησης φαίνονται στις σκιασμένες στήλες των πινάκων.

Πίνακας 5. 11 Άρρενα νεογνά – Εκατοστιαίες θέσεις βάρους γέννησης κατά εβδομάδα κύησης 2011-2017

Άρρενα νεογνά – Εκατοστιαίες θέσεις βάρους για τα έτη 2011-2017												
Εβδομά- -δα κύησης	N	Μέσο βάρος (mean)	Τυπική απόκλι- -ση(sd)	3η	5η	10η	25η	50η	75η	90η	95η	97η
22	21	607	119	401	427	463	517	573	631	692	735	767
23	41	633	86	443	471	511	573	637	703	768	813	846
24	84	708	118	487	520	566	638	713	789	862	912	946
25	126	796	131	537	576	631	717	807	897	982	1038	1076
26	190	916	186	592	639	707	812	921	1029	1130	1194	1238
27	218	1.069	179	649	707	790	918	1050	1178	1296	1370	1420
28	313	1.170	256	707	776	876	1028	1184	1335	1471	1555	1610
29	322	1.304	267	778	859	974	1150	1330	1502	1655	1748	1809
30	512	1.485	303	877	967	1097	1295	1498	1690	1860	1962	2029
31	555	1.660	344	1011	1108	1249	1466	1688	1900	2087	2199	2272
32	1029	1.889	355	1179	1281	1429	1658	1895	2122	2324	2446	2527
33	1477	2.094	372	1369	1473	1625	1862	2110	2350	2568	2701	2789
34	2806	2.354	430	1580	1686	1841	2083	2338	2590	2824	2972	3071
35	5167	2.589	408	1824	1931	2088	2331	2588	2847	3095	3257	3369
36	14025	2.856	409	2099	2205	2357	2595	2849	3107	3360	3527	3645
37	38479	3.077	393	2353	2451	2596	2824	3070	3322	3568	3731	3844
38	104702	3.237	384	2536	2629	2768	2988	3229	3476	3716	3873	3982
39	78690	3.365	384	2665	2757	2894	3114	3356	3605	3845	4001	4108
40+	71640	3.473	404	2737	2834	2978	3210	3465	3726	3978	4141	4253

N= Αριθμός νεογνών

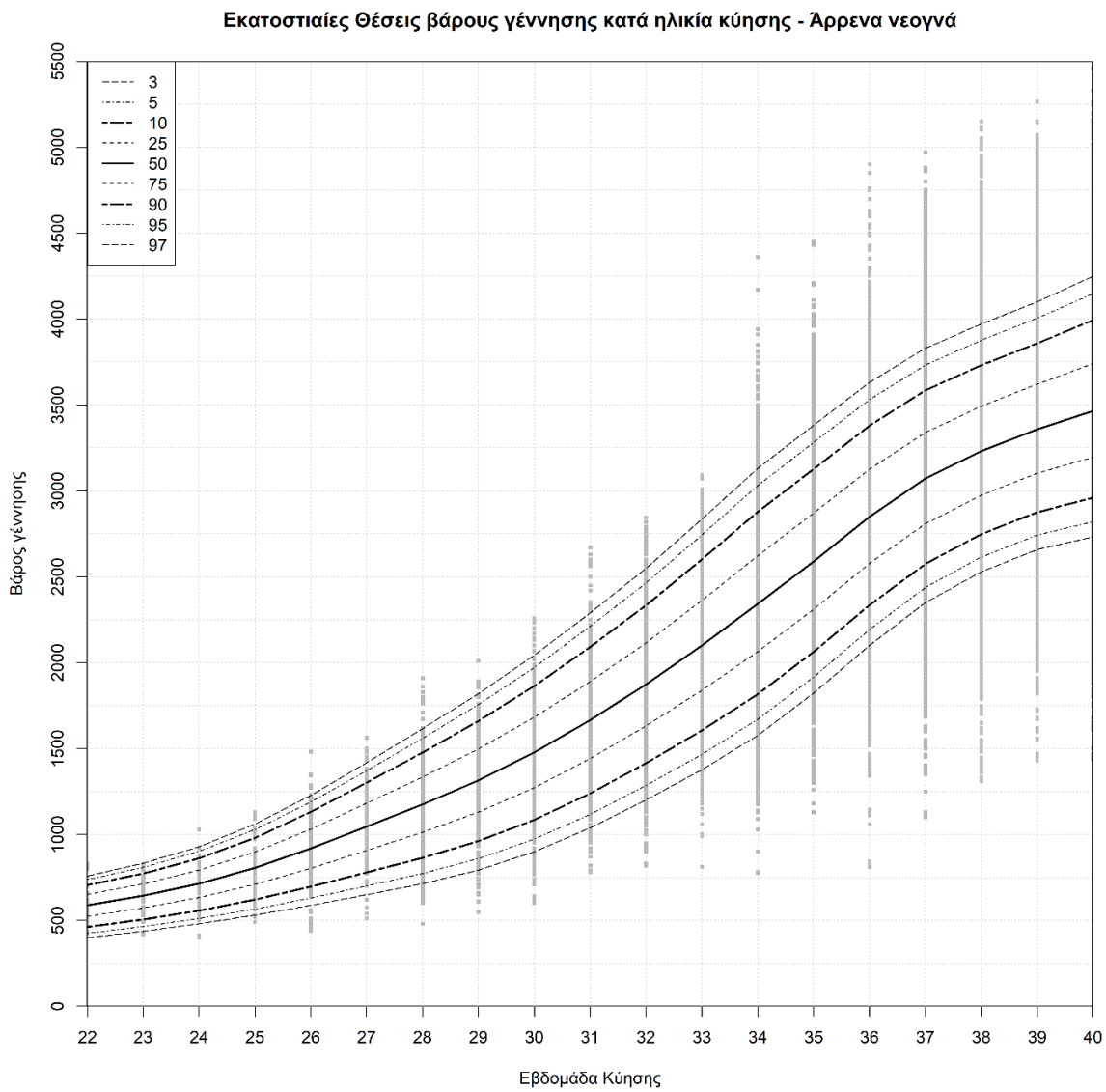
Πίνακας 5. 12 Θήλεα νεογνά – Εκατοστιαίες θέσεις βάρους γέννησης κατά εβδομάδα κύησης 2011-2017

Θήλεα νεογνά – Εκατοστιαίες θέσεις βάρους για τα έτη 2011-2017												
Εβδομά- -δα κύησης	N	Μέσο βάρους (mean)	Τυπική απόκλι- -ση(sd)	3η	5η	10η	25η	50η	75η	90η	95η	97η
22	20	523	89	383	403	431	475	523	571	617	646	667
23	39	589	88	430	451	482	532	585	638	688	720	741
24	66	664	84	478	502	537	594	655	716	772	808	831
25	101	718	103	521	550	594	663	738	812	880	921	949
26	142	841	152	558	596	652	742	838	933	1019	1071	1105
27	186	949	197	592	642	715	832	956	1078	1187	1253	1296
28	249	1.074	233	635	697	789	935	1090	1241	1376	1457	1510
29	261	1.235	275	700	773	881	1055	1240	1419	1579	1674	1736
30	421	1.388	322	799	880	1001	1195	1403	1604	1783	1889	1958
31	522	1.565	321	938	1024	1152	1359	1579	1795	1986	2100	2175
32	854	1.759	352	1110	1199	1332	1546	1776	2001	2203	2324	2403
33	1260	1.990	362	1308	1399	1536	1756	1992	2226	2438	2567	2653
34	2461	2.252	422	1507	1604	1749	1978	2224	2470	2701	2846	2945
35	4580	2.478	415	1721	1826	1978	2217	2471	2731	2983	3150	3266
36	12423	2.728	397	2000	2098	2242	2471	2718	2974	3225	3391	3508
37	34783	2.941	378	2254	2345	2480	2695	2930	3174	3413	3571	3682
38	97655	3.097	367	2433	2520	2650	2859	3087	3324	3557	3709	3816
39	75334	3.223	366	2560	2646	2775	2983	3213	3451	3683	3833	3938
40+	69289	3.327	385	2630	2721	2856	3076	3317	3567	3809	3967	4076

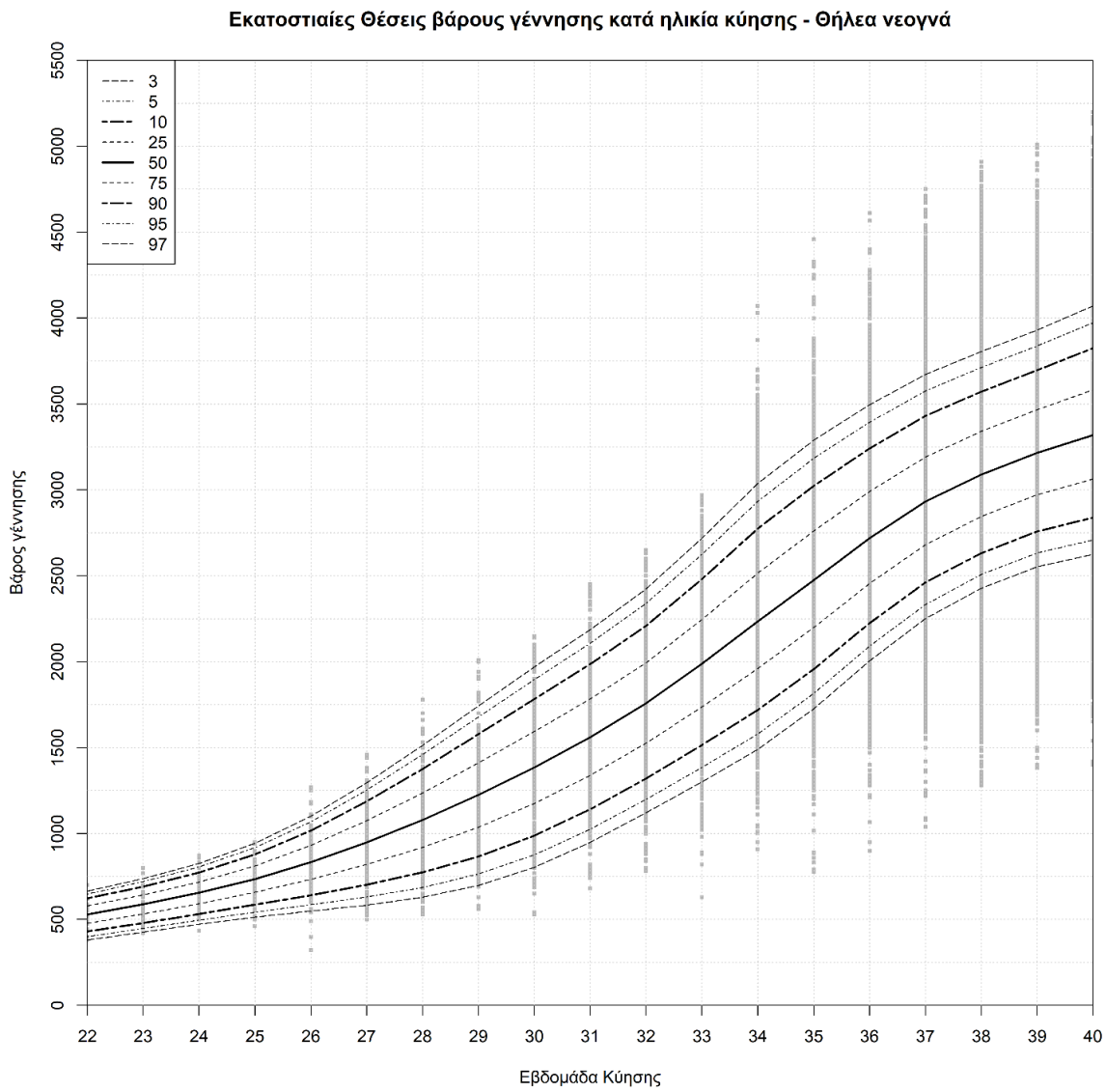
N= Αριθμός νεογμών

Στα γραφήματα 5.7 και 5.8 απεικονίζονται οι καμπύλες βάρους γέννησης κατά ηλικία κύησης των αρρένων και θηλέων νεογνών της μελέτης.

Γράφημα 5.7 Εκατοστιαίες θέσεις βάρους γέννησης κατά ηλικία κύησης- Άρρενα νεογνά

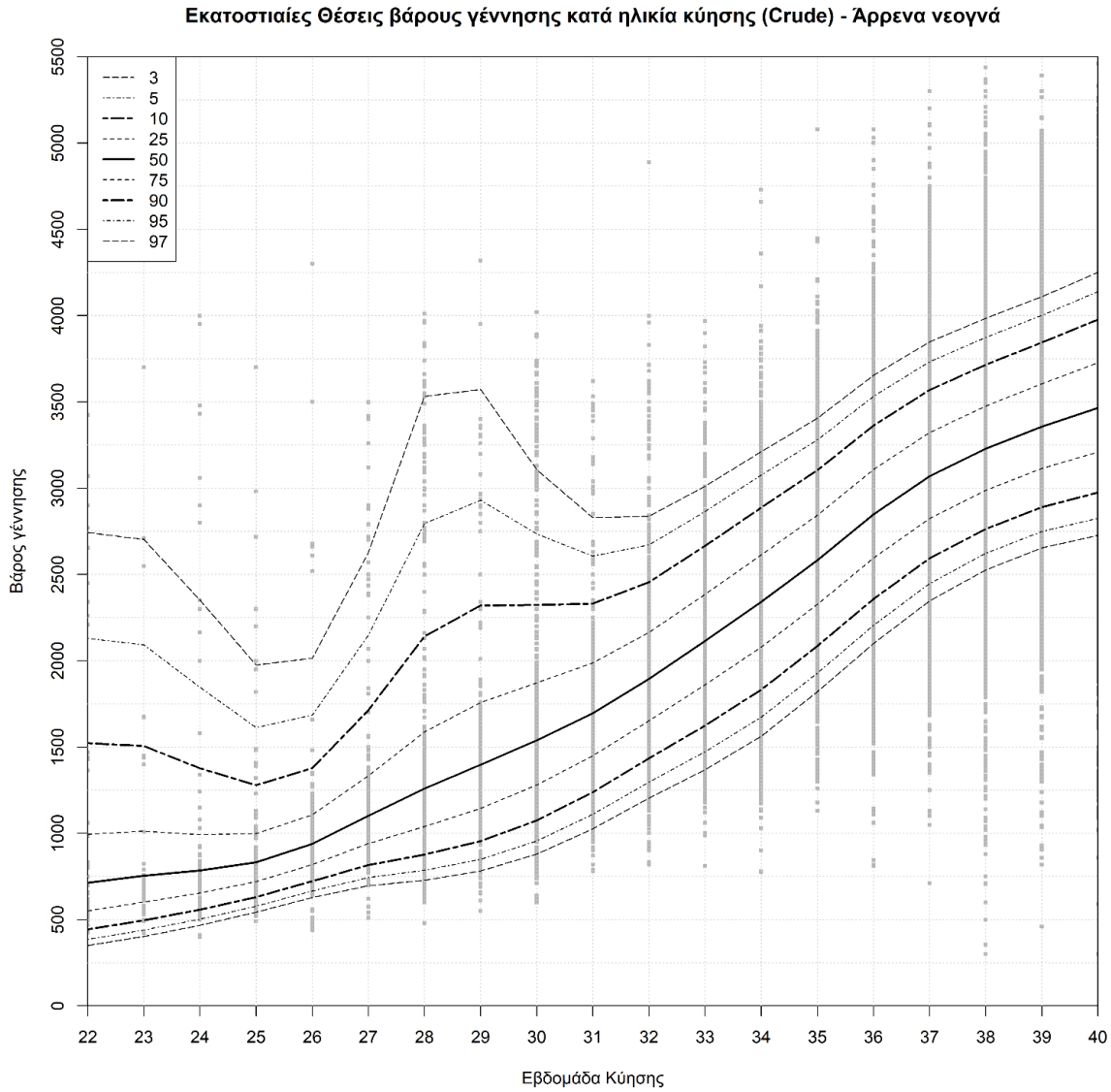


Γράφημα 5. 8 Εκατοστιαίες θέσεις βάρους γέννησης κατά ηλικία κύησης- Θήλεα νεογνά

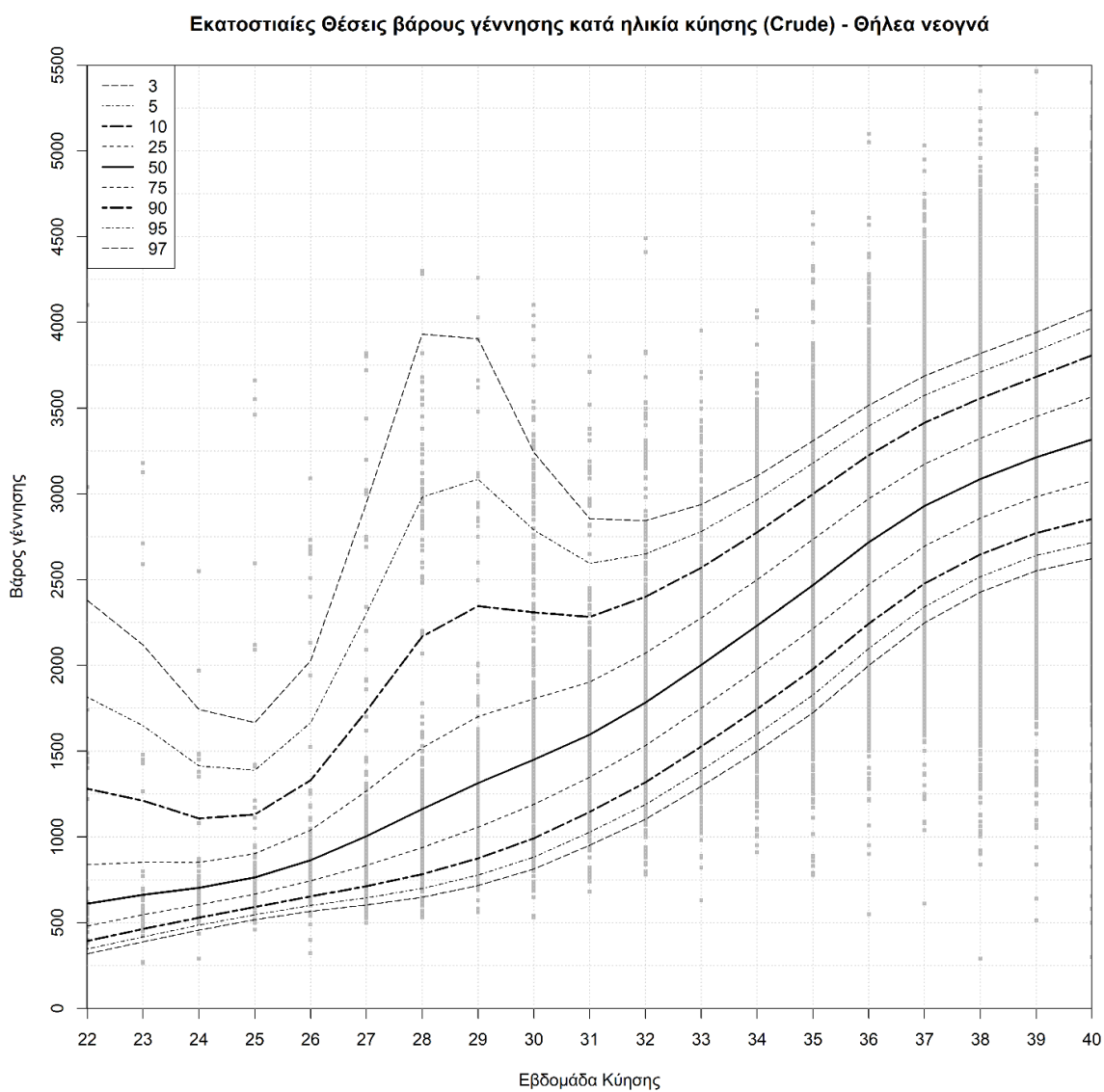


Στα γραφήματα 5.9 και 5.10 απεικονίζονται αντίστοιχα οι καμπύλες αρρένων και θηλέων πριν τη διόρθωση των ακραίων τιμών (crude καμπύλες).

Γράφημα 5.9 Άρρενα νεογνά – Εκατοστιαίες Θέσεις βάρους γέννησης κατά ηλικία κύησης (Not corrected)



Γράφημα 5. 10 Θήλεα νεογνά – Εκατοστιαίες Θέσεις βάρους γέννησης κατά ηλικία κύησης (Not corrected)



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη παρουσιάζει πληθυσμιακές καμπύλες αναφοράς βάρους γέννησης κατά ηλικία κύησης και φύλο όλων των ζώντων νεογνών μονήρων κυήσεων 22 έως 40+ εβδομάδων, των γεννήσεων που έλαβαν χώρα στην Ελλάδα τα έτη 2011 έως 2017.

Η μελέτη παρουσιάζει επιπλέον επιδημιολογικά στοιχεία για τον αριθμό των συνολικών γεννήσεων και τη σύσταση των επιμέρους πληθυσμών: προώρων κατά κατηγορία προωρότητας, βάρους γέννησης κατά κατηγορία διεθνούς ταξινόμησης (LBW, VLBW, ELBW, μακροσωμικά) και SGA, LGA νεογνών με βάση τις καμπύλες που δημιουργήθηκαν, κατά φύλο, κατ'έτος και συνολικά για τα έτη που μελετήθηκαν. Τα περιγραφικά αυτά στοιχεία προσφέρουν σημαντική γνώση των επίκαιρων επιδημιολογικών τάσεων στη χώρα μας αφού συμπεριλαμβάνουν το 98,08% του πληθυσμού γεννηθέντων ζώντων νεογνών από μονήρεις κυήσεις τα πολύ πρόσφατα έτη 2011-2017.

Η σύγκριση σε κάθε ηλικία κύησης, του βάρους γέννησης ενός νεογνού σε σχέση με τα βάρη γέννησης νεογνών αντίστοιχης ηλικίας κύησης του γενικού μη επιλεγμένου πληθυσμού από τον οποίο προέρχεται, δίνει σημαντικές πληροφορίες στον κλινικό γιατρό. Επιτρέπει ευχερέστερη διάκριση εκείνων τα οποία βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν προβλήματα στην περιγεννητική περίοδο και μακροπρόθεσμα, ειδικά για τα νεογνά που βρίσκονται στις ακραίες θέσεις βάρους ή ηλικίας κύησης. Οι πληροφορίες που παρέχουν επίκαιροι πίνακες και διαγράμματα βαρών γέννησης κατά ηλικία κύησης για συγκεκριμένο πληθυσμό είναι επιπλέον πολύτιμες και σε επίπεδο Δημόσιας Υγείας. Ειδικά η ταξινόμηση των μικρών και μεγάλων για την ηλικία κύησης νεογνών με βάση τις τιμές 10^{ns} και 90^{ns} ΕΘ βάρους γέννησης κατά εβδομάδα κύησης που δημιουργήθηκαν από τα σύγχρονα πληθυσμιακά δεδομένα των γεννήσεων εντός της Ελληνικής επικράτειας, προσφέρει σε επίπεδο δημόσιας υγείας δύο σημαντικές δυνατότητες: α) τη δυνατότητα συσχέτισης με παράγοντες που δρουν ανασταλτικά ή ενισχυτικά στην ανάπτυξη των εμβρύων σε πληθυσμιακό επίπεδο και β) τη δυνατότητα ακριβέστερης πρόγνωσης βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων επιπλοκών για τον τοπικό πληθυσμό, παρέχοντας έτσι στους σχεδιαστές πολιτικών υγείας την κατάλληλη γνώση για πλέον αποτελεσματική κατανομή των πόρων που κατευθύνονται στην περιγεννητική φροντίδα.

Δυσμενείς επιπτώσεις περιγεννητικά αλλά και μεταγενέστερα διαπιστώνονται, ειδικά την περίοδο της οικονομικής κρίσης, σε πρόσφατες μελέτες στον Ελληνικό πληθυσμό. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε αύξηση της ηλικίας πρώτης τεκνοποίησης για τις μητέρες, αύξηση των ποσοστών χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών, προωρότητας και τοκετού με καισαρική τομή (Sdona et al 2017). Σε άλλη μελέτη παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση του βάρους γέννησης και της διάρκειας κύησης με το προγεννητικό οικονομικό κλίμα και διαπιστώθηκε ότι η ενδομήτρια έκθεση στην οικονομική κρίση σχετίζεται με

απώλεια βάρους γέννησης κυρίως σε παιδιά χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου (Kygiouroulos, Nikoloski and Mossialos, 2019).

Ανεξάρτητα από την οικονομική κρίση, σε μελέτη από Έλληνες ερευνητές, διαπιστώθηκαν νευροαναπτυξιακά προβλήματα σε πρόωρα νεογνά που σχετίζονται με περιβαλλοντικούς, βιολογικούς και ιατρικούς παράγοντες που συνδέονται με την προωρότητα (Velikos et al., 2015). Σε άλλη μελέτη διαπιστώθηκε ότι ακόμη και AGA νεογνά τα οποία παρουσιάζουν πτώση του εκτιμώμενου εμβρυϊκού βάρους ≥ 50 εκατοστημορίων μεταξύ 2ου και 3ου τριμήνου, έχουν κατά 1,8 φορές αυξημένο κίνδυνο εισαγωγής σε Μονάδα εντατικής νοσηλείας νεογνών και κατά 3,8 φορές περιγεννητικού θανάτου και προτείνεται να παρακολουθούνται σαν τυπικές περιπτώσεις ενδομήτριας καθυστέρησης της αύξησης (Chatzakis et al., 2019).

Από τα παραπάνω αλλά και από όσα αναφέρθηκαν στο κεφάλαιο της βιβλιογραφικής ανασκόπησης σχετικά με τις συνέπειες απόκλισης του βάρους γέννησης από το κατάλληλο για την ηλικία κύησης, γίνεται φανερή η ανάγκη επιλογής των πλέον κατάλληλων για τον Ελληνικό πληθυσμό καμπυλών ώστε να γίνεται αξιόπιστα η ταξινόμηση των νεογνών και η διάκριση εκείνων που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο περιγεννητικών και μακροπρόθεσμων επιπλοκών.

Σύμφωνα με μελέτη της EURO-PERISTAT, ο αριθμός των μικρών για την ηλικία κύησης (SGA) νεογνών, ειδικά στα πολύ πρόωρα νεογνά, εξαρτάται από τις καμπύλες που χρησιμοποιούνται και η ακριβής ταξινόμησή τους είναι πολύ σημαντική για την αντιμετώπιση των νεογνικών και την πρόληψη απότερων επιπλοκών (Zeitlin et al., 2017). Στις καμπύλες της παρούσας μελέτης, το ποσοστό των SGA νεογνών είναι λίγο κάτω από 10%, και συμφωνεί με το ποσοστό που αναφέρει η EURO-PERISTAT για σχεδόν όλες τις Ευρωπαϊκές χώρες όταν χρησιμοποιούνται ειδικές κατά χώρα καμπύλες. Δυστυχώς για τη χώρα μας δεν υπήρχαν στοιχεία στη μελέτη της EURO-PERISTAT (Zeitlin, 2016).

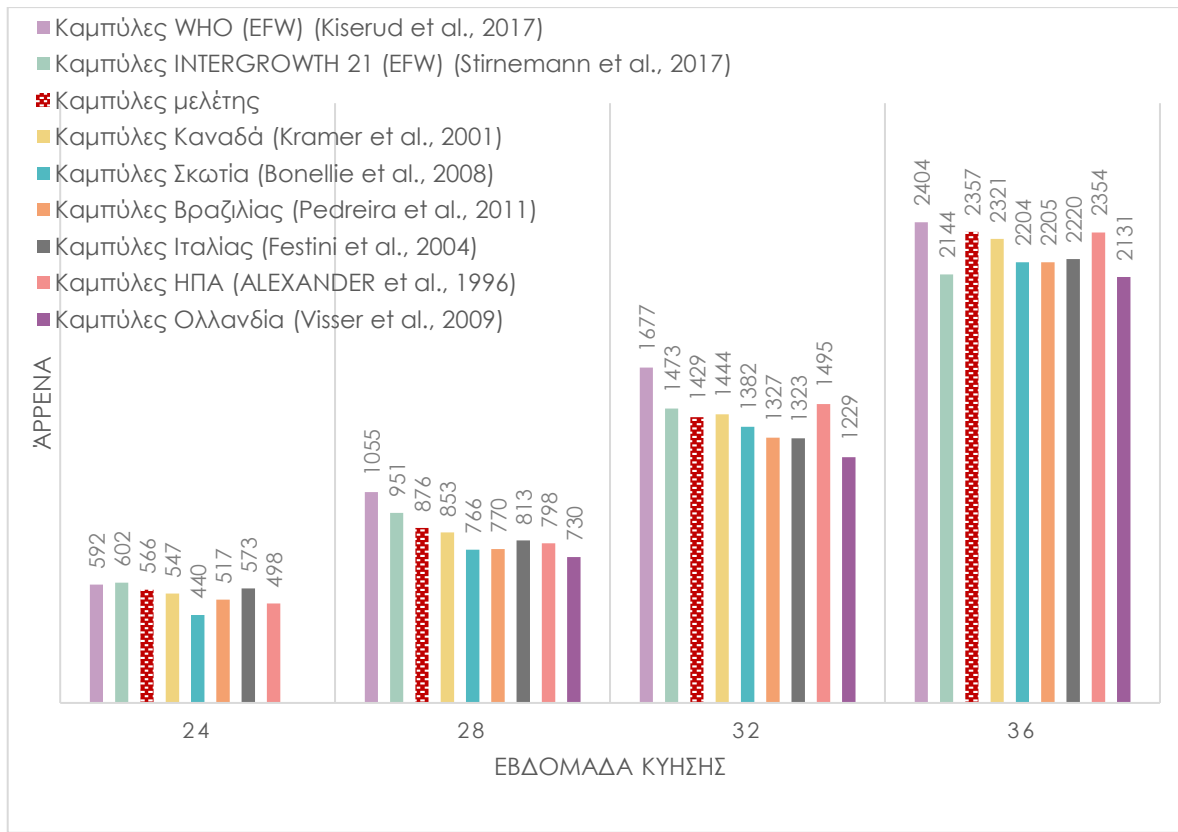
Στους πίνακες 6.1 και 6.2 που ακολουθούν, παρουσιάζονται συγκριτικά η 10^η και 90^η ΕΘ βάρους γέννησης κατά φύλο για τις εβδομάδες κύησης 24, 28, 32 και 36 της παρούσας μελέτης, των προτύπων καμπυλών του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (πρότυπες καμπύλες εκτιμώμενου εμβρυϊκού βάρους κατά φύλο), της INTERGROWTH 21 (πρότυπες καμπύλες εκτιμώμενου εμβρυϊκού βάρους μη ειδικές κατά φύλο), των νεογνικών καμπυλών αναφοράς INTERGROWTH 21 (έχει δεδομένα 33-42 εβδομάδων κύησης και άρα στον πίνακα αναφέρονται οι τιμές μόνο της 36^{ης} εβδομάδας) και πληθυσμιακών καμπυλών αναφοράς από τον Καναδά, τη Σκωτία, την Ολλανδία, τη Βραζιλία, την Ιταλία και τις ΗΠΑ. Δεν συμπεριλήφθηκαν στη σύγκριση οι τιμές βάρους γέννησης της 40^{ης} εβδομάδας κύησης καθώς στα δεδομένα της ΕΛΣΤΑΤ στα νεογνά με ηλικία κύησης 40 εβδομάδων αθροίζονται και εκείνα με ηλικία κύησης 41, 42 και περισσότερων εβδομάδων και η σύγκριση με τις άλλες μελέτες που παρουσιάζουν ξεχωριστά δεδομένα για αυτές τις εβδομάδες κύησης δεν θα ήταν ορθή. Στα

γραφήματα 6.1, 6.2 παρουσιάζονται τα στοιχεία των παραπάνω πινάκων (πλην της νεογνικής μελέτης INTERGROWTH 21) συγκριτικά μεταξύ των μελετών.

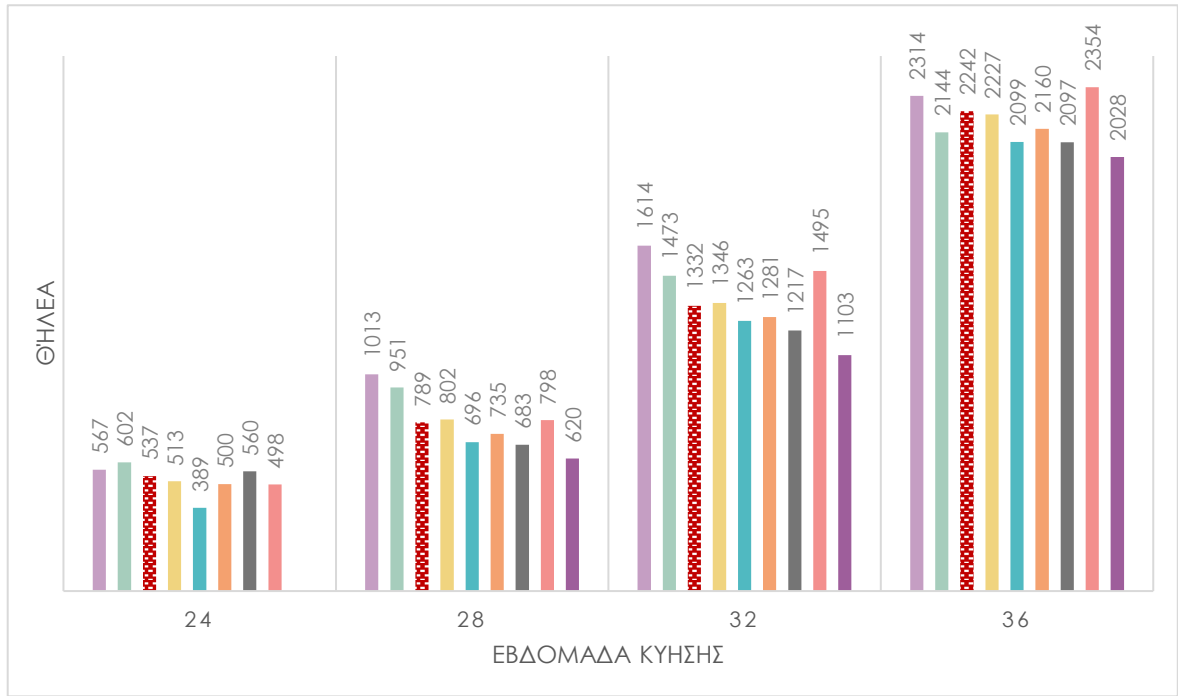
Πίνακας 6. 1 Σύγκριση 10^{ης} Ε.Θ. καμπυλών με δημοσιευμένες πρότυπες και πληθυσμιακές καμπύλες αναφοράς

Σύγκριση 10 ^{ης} Εκατοστιαίας θέσης								
Εβδομάδες κύησης	24		28		32		36	
	Άρρενα	Θήλεα	Άρρενα	Θήλεα	Άρρενα	Θήλεα	Άρρενα	Θήλεα
Καμπύλες μελέτης	566	537	876	789	1429	1332	2357	2242
Καμπύλες WHO (Kiserud et al., 2017)	592	567	1055	1013	1677	1614	2404	2314
Καμπύλες INTERGROWTH 21 (EFW) (Stirnermann et al., 2017)	602	602	951	951	1473	1473	2144	2144
Καμπύλες INTERGROWTH 21 (Newborn cross sectional study)(Villar et al., 2014)	-	-	-	-	-	-	2180	2140
Καμπύλες Καναδά (Kramer et al., 2001)	547	513	853	802	1444	1346	2321	2227
Καμπύλες Σκωτία (Bonellie et al., 2008)	440	389	766	696	1382	1263	2204	2099
Καμπύλες Ολλανδία (Visser et al., 2009)	-	-	730	620	1229	1103	2131	2028
Καμπύλες Βραζιλίας (Pedreira et al., 2011)	517	500	770	735	1327	1281	2205	2160
Καμπύλες Ιταλίας (Festini et al., 2004)	573	560	813	683	1323	1217	2220	2097
Καμπύλες ΗΠΑ (ALEXANDER et al., 1996)	498	498	798	798	1495	1495	2354	2354

Γράφημα 6. 1 Σύγκριση 10^{ης} Εκατοστιαίας Θέσης καμπυλών - Άρρενα και θήλεα



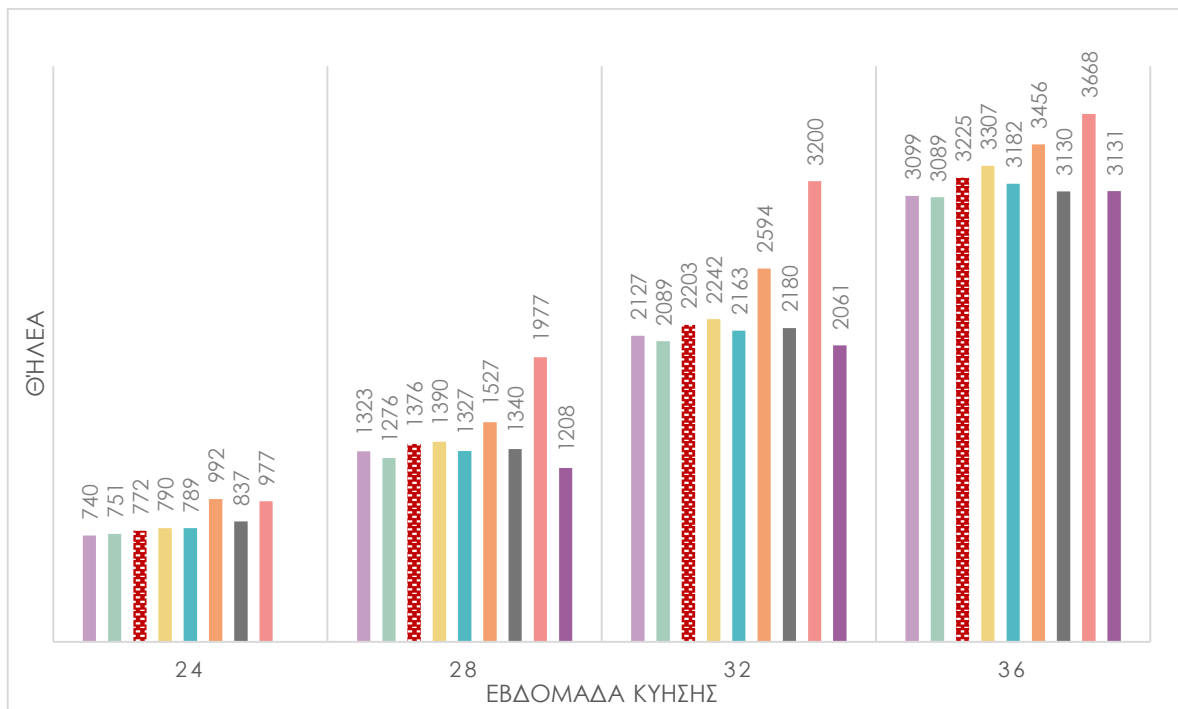
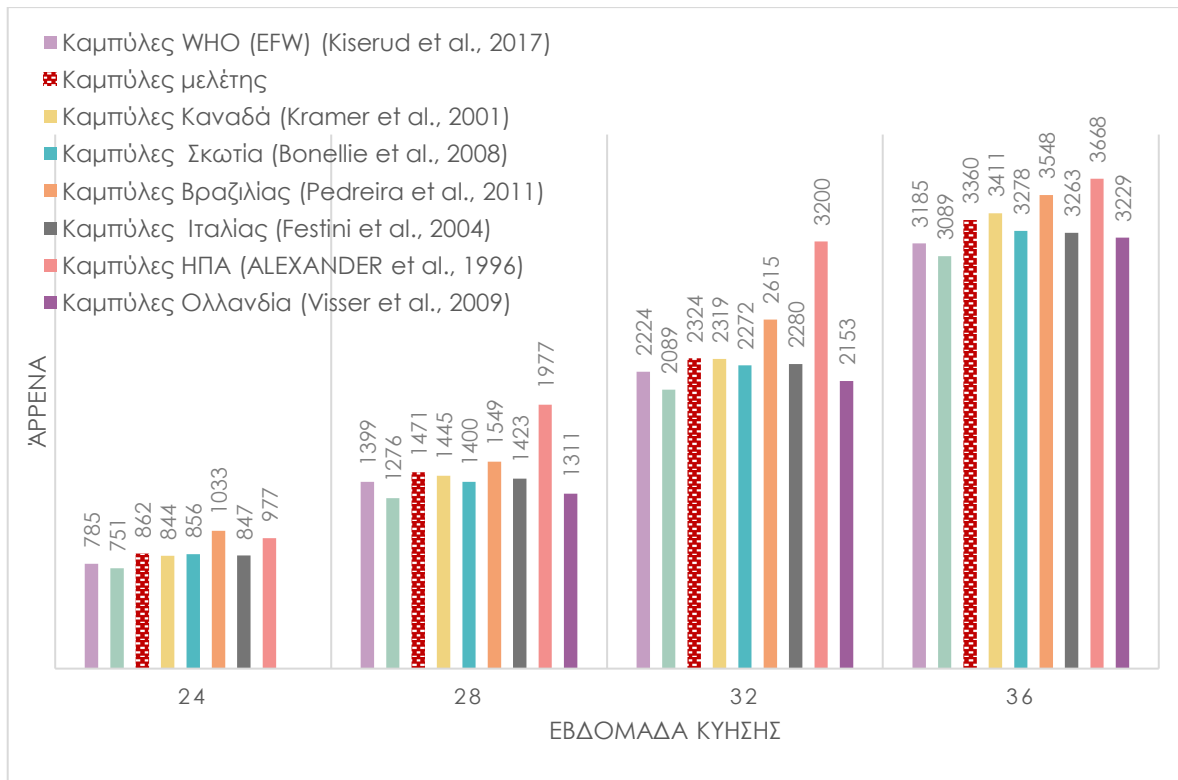
Πίνακας 6. 2 Σύγκριση 10^{ης} Ε.Θ. καμπυλών μελέτης με δημοσιευμένες πρότυπες και πληθυσμιακές καμπύλες αναφοράς



Σύγκριση 90^{ης} Εκατοστιαίας θέσης

Εβδομάδες κύησης	24		28		32		36	
	Άρρενα	Θήλεα	Άρρενα	Θήλεα	Άρρενα	Θήλεα	Άρρενα	Θήλεα
Καμπύλες μελέτης	862	772	1471	1376	2324	2203	3360	3225
Καμπύλες WHO (Kiserud et al., 2017)	785	740	1399	1323	2224	2127	3185	3099
Καμπύλες INTERGROWTH 21 (EFW) (Stirneemann et al., 2017)	751	751	1276	1276	2089	2089	3089	3089
Καμπύλες INTERGROWTH 21 (Newborn cross sectional study)(Villar et al., 2014)	-	-	-	-	-	-	3250	3120
Καμπύλες Καναδά (Kramer et al., 2001)	844	790	1445	1390	2319	2242	3411	3307
Καμπύλες Σκωτία (Bonellie et al., 2008)	856	789	1400	1327	2272	2163	3278	3182
Καμπύλες Ολλανδία (Visser et al., 2009)	-	-	1311	1208	2153	2061	3229	3131
Καμπύλες Βραζιλίας (Pedreira et al., 2011)	1033	992	1549	1527	2615	2594	3548	3456
Καμπύλες Ιταλίας (Festini et al., 2004)	847	837	1423	1340	2280	2180	3263	3130
Καμπύλες ΗΠΑ (ALEXANDER et al., 1996)	977	977	1977	1977	3200	3200	3668	3668

Γράφημα 6. 2 Σύγκριση 90^{ης} Εκατοστιαίας Θέσης καμπυλών - Άρρενα και Θήλεα



Τα βάρη γέννησης και των δύο φύλων στη 10^η ΕΘ, είναι μικρότερα στις καμπύλες της παρούσας μελέτης την 24^η, 28^η και 32^η εβδομάδα, σε σχέση με τις καμπύλες εκτιμώμενου εμβρυϊκού βάρους (EFW) του WHO και της INTERGROWTH 21, εύρημα αναμενόμενο, αφού οι τελευταίες αποτελούν πρότυπες καμπύλες που προέρχονται από υγιείς επιλεγμένες κτήσεις, έχουν γενικά δημιουργηθεί με τους ειδικούς τρόπους επιλογής πληθυσμού που αναφέρθηκαν στην εισαγωγή, δεν συμπεριλαμβάνουν νεογνά με συγγενείς ανωμαλίες ενώ επιπλέον συμπεριλαμβάνουν τα νεογνά που παραμένουν στη μήτρα τις πρώιμες εβδομάδες κύησης. Η χρήση των συγκεκριμένων πρότυπων καμπυλών και στην Ελλάδα θα ταξινομούσε μεγαλύτερο αριθμό νεογνών σαν SGA και LGA την 24^η, 28^η και 32^η εβδομάδα κύησης, ενώ για την 36^η εβδομάδα αυτό θα ίσχυε μόνο για τις καμπύλες WHO. Στην 90^η ΕΘ συμβαίνει το αντίστροφο, τα βάρη γέννησης των νεογνών και των δύο φύλων της μελέτης, είναι υψηλότερα από τα αντίστοιχα εκτιμώμενα εμβρυϊκά βάρη της WHO και της INTERGROWTH 21 σε όλες τις ελεγχόμενες εβδομάδες κύησης, με αποτέλεσμα μικρότερος αριθμός νεογνών να ταξινομείται σαν LGA με την παρούσα μελέτη σε σχέση με τις δύο πρότυπες καμπύλες.

Τα τελευταία χρόνια οι πρότυπες καμπύλες ανάπτυξης τείνουν να υποκαταστήσουν τις καμπύλες αναφοράς όσον αφορά την παρακολούθηση της ενδομήτριας ανάπτυξης καθώς, σε εξατομικευμένο επίπεδο, η ανάπτυξη του εμβρύου συστήνεται να συγκρίνεται με την ανάπτυξη αντίστοιχου εμβρύου που μεγαλώνει σε ιδανικές συνθήκες ενδομήτριου περιβάλλοντος, αν και γενικά δεν υπάρχει ομοφωνία στο θέμα. Πολλοί ερευνητές εκφράζουν επιφυλάξεις για την υιοθέτηση προτύπων καμπυλών έναντι των καμπυλών αναφοράς, ενώ και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συστήνει να μη γίνεται άκριτη υιοθέτηση των δικών του προτύπων καμπυλών εμβρυϊκής ανάπτυξης αλλά μετά από μελέτη των δεδομένων και συνθηκών σε τοπικό επίπεδο, να προκρίνεται η χρήση εκείνων των καμπυλών που θεωρούνται πλέον κατάλληλες για τον τοπικό πληθυσμό, ειδικά όταν αντιμετωπίζονται ζητήματα δημόσιας υγείας (Kiserud et al., 2018).

Σε σύγκριση με τις πληθυσμιακές καμπύλες αναφοράς των υπόλοιπων μελετών, οι τιμές βάρους γέννησης της μελέτης τόσο στη 10^η όσο και στην 90^η Ε.Θ. φαίνεται να πλησιάζουν περισσότερο σε αυτές της Καναδικής στις ελεγχόμενες ηλικίες κύησης και στα δύο φύλα. Η Καναδική μελέτη περιλάμβανε επίσης όλο τον πληθυσμό της χώρας (πλην της επαρχίας του Οντάριο για λόγους διαπιστωμένων προβλημάτων ποιότητας δεδομένων) νεογνών μονήρων κυήσεων μεταξύ 1991 και 1994, χωρίς διάκριση εθνικότητας, 22-43 εβδομάδων ενώ και σε αυτή αναφερόταν η ευρεία χρήση υπερηχογραφήματος νωρίς στην κύηση. Η στατιστική μέθοδος εξαίρεσης των αδύνατων βαρών στις πρώιμες ηλικίες κύησης που χρησιμοποιήθηκε, προσέγγιζε αυτή της παρούσας μελέτης.

Η μελέτη από τη Σκωτία παρουσιάζει μικρότερες τιμές από την παρούσα και στις δύο εκατοστιαίες θέσεις σε άρρενα και θήλεα σε όλες τις ηλικίες κύησης. Η μελέτη αυτή περιλάμβανε 100.133 νεογνά

μονήρων κυήσεων 24-43 εβδομάδων, χωρίς συγγενείς ανωμαλίες τα έτη 1998-2003 και για την εξαίρεση των αδύνατων βαρών χρησιμοποιήθηκε η στατιστική μέθοδος του Tukey (διατεταρτημοριακού εύρους) με την οποία εξαιρέθηκε το 0,4% των νεογνών.

Στη μελέτη από τη Βραζιλία το βάρος γέννησης στη 10^η ΕΘ είναι χαμηλότερο στις ελεγχόμενες ηλικίες κύησης και στα δύο φύλα και αντίστοιχα υψηλότερο στην 90^η ΕΘ. Η μελέτη αυτή περιλάμβανε στοιχεία σχεδόν 8 εκατομμυρίων νεογνών μονήρων κυήσεων χωρίς συγγενείς ανωμαλίες τα έτη 2003-2005. Οι συγγραφείς σχολιάζουν το εξαιρετικά μεγάλο δείγμα και την πολυεθνική σύσταση του πληθυσμού της Βραζιλίας ενώ από τη σύγκριση των ευρημάτων τους με αυτά άλλων μελετών αναφέρουν ότι πιθανόν υπάρχουν ενδείξεις χαμηλότερων ποσοστών επιβίωσης στις μικρές ηλικίες κύησης.

Η Ιταλική μελέτη έχει επίσης μικρότερες τιμές, όπως και η Σκωτσέζικη, από την παρούσα, στις ελεγχόμενες ηλικίες κύησης και στα δύο φύλα. Περιλαμβάνει πληθυσμό 290.129 νεογνών μονήρων και πολλαπλών κυήσεων από την Τοσκάνη, 24-43 εβδομάδων, τα έτη 1991-2002 και δεν έχει εξαιρέσει συγγενείς ανωμαλίες. Χρησιμοποιήθηκε και εδώ η μέθοδος Tukey για την εξαίρεση των ακραίων τιμών. Στη μελέτη αυτή το ποσοστό των LBW ήταν 5,38%, των ELBW 0,15%, των πρόωρων <37 εβδομάδων 5,53%. και των μακροσωμικών >4000 γραμμαρίων 6,46%.

Η μελέτη του Alexander από τις ΗΠΑ (Alexander et al, 1996) η οποία παρουσιάζει υψηλότερες τιμές βάρους γέννησης σε όλες τις ηλικίες κύησης και στα δύο φύλα από όλες τις μελέτες που περιλαμβάνονται στο συγκριτικό πίνακα, έχει ήδη σχολιαστεί στη βιβλιογραφική ανασκόπηση. Η ερμηνεία των διαφορών μπορεί να αποδοθεί στους ίδιους παράγοντες που αναφέρονται στο κεφάλαιο της βιβλιογραφικής ανασκόπησης για τη μη δυνατότητα πρότασης χρησιμοποίησής της ως πρότυπης καμπύλης και κυρίως στην πιθανή καταγραφή υψηλού βάρους γέννησης σε πρόωρα νεογνά τα οποία στην πραγματικότητα δεν ήταν πρόωρα, αλλά μεγαλύτερα με υποεκτιμώμενη ηλικία κύησης (Duryea et al., 2014).

Τέλος και η Ολλανδική μελέτη με 176.000 νεογνά μονήρων κυήσεων 25-43 εβδομάδων του έτους 2001 στην οποία επίσης δεν εξαιρέθηκαν νεογνά με συγγενείς ανωμαλίες, έχει χαμηλότερες τιμές βάρους στη 10^η και 90^η ΕΘ στις ελεγχόμενες ηλικίες κύησης και στα δύο φύλα από την παρούσα μελέτη.

Η επιλογή των μελετών για τη σύγκριση των τιμών 10^{ης} και 90^{ης} ΕΘ έγινε με κύριο κριτήριο την αναγραφή των τιμών βάρους γέννησης κατά εβδομάδα κύησης στο δημοσιευμένο κείμενο της μελέτης, τη χρονολογικά πιο πρόσφατη δημοσίευση, με εξαίρεση τη μελέτη από τους Alexander et al, η οποία περιλήφθηκε ως αρχικό πρότυπο κατασκευής σε πληθυσμιακό επίπεδο, και την συμπερίληψη αρκετών μελετών από Ευρωπαϊκές χώρες. Παρότι όμως οι δημοσιεύσεις είναι σχετικά πρόσφατες, οι τιμές των πληθυσμιακών δεδομένων των μελετών με τις οποίες έγινε σύγκριση, προέρχονται από δεδομένα πληθυσμών τουλάχιστον 15 έτη προγενέστερα από αυτά της παρούσας μελέτης.

Η επίδραση του παράγοντα χρόνος και των κοινωνικοοικονομικών συνθηκών που επικρατούν κατά τη συλλογή των στοιχείων, αποτελούν γνωστό μειονέκτημα όλων των καμπυλών αναφοράς που προκύπτουν από συγχρονικές μελέτες και παίζουν ρόλο στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων και των διαφορών μεταξύ τους.

Οι διαφορές που παρατηρούνται μεταξύ των μελετών μπορούν να αποδοθούν σε διαφορές μεταξύ των μελετώμενων πληθυσμών (η εθνικότητα, το βάρος και το ύψος της μητέρας και ο τόκος επηρεάζουν την εμβρυϊκή ανάπτυξη Gardosi et al., 1992, Poon et al., 2012), περιβαλλοντικούς και κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες αλλά και σε παράγοντες που έχουν σχέση με το σχεδιασμό της μελέτης και τη μέθοδο στατιστικής ανάλυσης των δεδομένων, όπως για παράδειγμα η μη διάκριση σε μονήρη ή πολύδυμη κύηση, η εξαίρεση ή όχι συγγενών ανωμαλιών, η διαφορά χρονικής περιόδου συλλογής των στοιχείων, ο τρόπος εξαίρεσης των ακραίων τιμών και άλλοι.

Η ακριβής κατά εβδομάδα κύησης σύγκριση μεταξύ διαφόρων καμπυλών, εθνικών και διεθνών, προτύπων και μη, ξεφεύγει από το σκοπό της παρούσας ανάλυσης. Οι τιμές βάρους γέννησης που παρατέθηκαν ενδεικτικά για τη 10^η και 90^η ΕΘ ορισμένων εβδομάδων κύησης στους πίνακες και τα γραφήματα και τα σύντομα σχόλια που ακολούθησαν, αναδεικνύουν τις διαφορές μεταξύ των μελετών και πληθυσμών και μπορούν να αποτελέσουν κίνητρο περαιτέρω έρευνας για τα πιθανά αίτια και επιπτώσεις των διαφορών τους κυρίως στην ταξινόμηση και πρόγνωση των αυξημένου κινδύνου νεογνών κατά χώρα και παγκόσμια.

Οι καμπύλες που προέκυψαν από την παρούσα μελέτη, θεωρούμε ότι είναι αντιπροσωπευτικές για τα βάρη γέννησης κατά ηλικία κύησης των νεογνών μονήρων κυήσεων στη χώρα μας, καθώς είναι πληθυσμιακές, ειδικές κατά φύλο, ακριβείς και σύγχρονες αφού στηρίζονται σε επίσημα δεδομένα της Ελληνικής Στατιστικής υπηρεσίας άνω των 600.000 γεννήσεων των τελευταίων ετών. Μπορούν να αξιοποιηθούν για την ταξινόμηση των νεογνών αυξημένου κινδύνου με βάση τα δεδομένα του τοπικού πληθυσμού και να αποτελέσουν σημαντικό εργαλείο για τους κλινικούς γιατρούς στις μονάδες νεογνών, αλλά και για το σχεδιασμό πολιτικών δημόσιας υγείας μείωσης των περιγεννητικών και απότερων επιπλοκών.

Πλεονέκτημα των καμπυλών αποτελεί το γεγονός ότι ο υπολογισμός της ηλικίας κύησης τα τελευταία χρόνια στην Ελλάδα δεν στηρίζεται μόνο σε υπολογισμό με βάση την τελευταία έμμηνο ρύση αλλά και στο ευρέως από τις πρώτες εβδομάδες χρησιμοποιούμενο υπερηχογράφημα στη μεγάλη πλειοψηφία των κυήσεων, με αποτέλεσμα στην πλειονότητα των περιπτώσεων να είναι ακριβής ο υπολογισμός της ηλικίας κύησης. Δεν μπορεί να παραβλεφθεί όμως το γεγονός ότι σε κυήσεις στις οποίες δεν έχει γίνει χρήση, ενδέχεται να μην έχει γίνει ακριβής υπολογισμός της ηλικίας κύησης. Στις περιπτώσεις (0,14%) αδύνατου βάρους γέννησης για την ηλικία κύησης (outliers/impossible combinations), έχει γίνει στατιστική επεξεργασία και εξαίρεση των αδύνατων συνδυασμών (ακραίων τιμών).

Τα δεδομένα της Ελληνικής Στατιστικής υπηρεσίας προέρχονται από τις δηλώσεις γεννήσεων που κατατίθενται στα κατά τόπους ληξιαρχεία, το περιεχόμενο των οποίων δεν μπορεί να ελεγχθεί για την πληρότητα του, με αποτέλεσμα να μην υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για το βάρος γέννησης, την ηλικία κύησης ή και των δύο, σε ποσοστό 1,8% των γεννήσεων της μελέτης. Περιορισμό της μελέτης αποτελεί και το γεγονός ότι οι γεννήσεις στο αρχείο της ΕΛΣΤΑΤ καταχωρούνται κατά εβδομάδα κύησης από την 20^η έως και την 40^η εβδομάδα, οι κύσεις όμως >40 εβδομάδων αθροίζονται όλες στην 40^η και έτσι δεν υπάρχουν ξεχωριστά στοιχεία βάρους γέννησης για ηλικίες κύησης 41, 42 ή περισσότερων εβδομάδων. Για αυτό το λόγο στη δημιουργία των καμπυλών χρησιμοποιήθηκε η κατηγορία 40+ ως τελική κατηγορία της ηλικίας κύησης η οποία περιλαμβάνει όλα τα νεογνά με διάρκεια κύησης ≥ 40 εβδομάδων. Ευτυχώς η συσσωμάτωση αυτή δεν επηρέασε την κατανομή της 40^η+ ηλικίας κύησης όπως φαίνεται στα γραφήματα 4.1 και 4.2.

Για την εξαίρεση των αδύνατων συνδυασμών, εφαρμόστηκε ένας αλγόριθμος μηχανικής μάθησης (Expectation-Maximization Algorithm) υποθέτοντας ένα όριο και μία μείξη κανονικών κατανομών. Περισσότερο εξελιγμένες μέθοδοι, όπως το Bayesian mixture μοντέλο που προτάθηκε από τους Zhang et al., αρχικά αναγνωρίζει τον αριθμό κανονικών κατανομών που απαιτούνται για περιγραφή κάθε ηλικίας κύησης και μετά χρησιμοποιεί μια μείξη κανονικών κατανομών (Zhang et al., 2012). Ο αριθμός των κατανομών μπορεί να είναι μεγαλύτερος από δύο, ιδίως στις μικρές ηλικίες κύησης όπου συμβαίνουν εσφαλμένες κατανομές από πολλαπλές μεταγενέστερες ηλικίες κύησης. Δεν αναμένονται μεγάλες αποκλίσεις μεταξύ των παραπάνω μεθόδων. Η χρήση mixture μοντέλων χρησιμοποιείται γενικά για αναγνώριση ακραίων τιμών (Platt et al., 2001).

Δεν χρησιμοποιήθηκαν μέθοδοι προσαρμοσμένες για άλλες κοορτές, όπως ο πίνακας βαρών του Alexander et al. και γνώμες ειδικών, καθώς μπορεί να είναι ιδιαίτερα υποκειμενικές. Τέλος, η εφαρμογή των 5 τυπικών αποκλίσεων ή της μεθόδου διατεταρτημοριακού εύρους Tukey (Beyer, 1981) για αναγνώριση των ακραίων τιμών ήταν δύσκολο να εφαρμοστούν σε όλες τις ηλικίες κύησης, λόγω του μεγάλου αριθμού εσφαλμένης ταξινόμησης νεογνών μεταξύ 22ης και 34^{ης} εβδομάδας κύησης.

Το σημαντικότερο μειονέκτημα όμως όλων των καμπυλών αναφοράς, συμπεριλαμβανομένων αυτών της παρούσας μελέτης, οφείλεται στο ότι η δημιουργία τους στηρίζεται σε συγχρονικά (cross sectional) δεδομένα και όχι στη διαχρονική (longitudinal) παρακολούθηση της ανάπτυξης των εμβρύων.

Σε επίπεδο περαιτέρω έρευνας, πλην της αναλυτικής σύγκρισης με άλλες καμπύλες, ιδιαίτερο ενδιαφέρον θα είχε η σύνδεση των τιμών <10^η και >90^η ΕΘ των καμπυλών της μελέτης με τα δεδομένα περιγεννητικής και νεογνικής θνησιμότητας και νοσηρότητας κατά ηλικία κύησης στη χώρα μας. Η συσχέτιση με βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα δυσμενείς εκβάσεις των νεογνών αυξημένου κινδύνου και τα οικονομικά αποτελέσματά τους μπορεί να οδηγήσει στο σχεδιασμό κατάλληλων πολιτικών δημόσιας υγείας και αποδοτικότερη χρήση των σπάνιων πόρων. Η παρούσα μελέτη μπορεί

επίσης να συμπεριληφθεί σε μετα-αναλύσεις μετά από συστηματική ανασκόπηση, ενώ στο άμεσο μέλλον η συλλογή δεδομένων του 2018 και 2019 μπορούν να χρησιμοποιηθούν για επικύρωση των καμπυλών. Τα δεδομένα της μελέτης μπορούν να χρησιμοποιηθούν από το δίκτυο EURO-PERISTAT για σύγκριση με δεδομένα άλλων Ευρωπαϊκών χωρών. Μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για τη δημιουργία προσαρμοσμένων καμπυλών Gardosi για τον πληθυσμό της χώρας μας. Μελλοντικά, η συλλογή των επιπλέον δεδομένων τα οποία περιλαμβάνονται στο νέο ερωτηματολόγιο καταγραφής περιγεννητικής φροντίδας του Υπουργείου Υγείας, το οποίο χρησιμοποιείται για τους τοκετούς μετά τις 29/10/2018, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για συσχέτιση του βάρους γέννησης κατά ηλικία κύησης με πληθυσμιακούς, δημογραφικούς και άλλους παράγοντες.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το αποκλίνον βάρος γέννησης προς τα άνω και προς τα κάτω, θεωρείται ένας από τους σημαντικότερους επιδημιολογικούς παράγοντες κινδύνου τόσο στην περιγεννητική περίοδο όσο και αργότερα, επιφέροντας επιβάρυνση στην οικογένεια αλλά και στο σύστημα υγείας.

Η παρούσα ανάλυση παρέχει σύγχρονους και ακριβείς πίνακες και καμπύλες αναφοράς εκατοστιαίων θέσεων βάρους γέννησης κατά ηλικία κύησης και φύλο, βασιζόμενη σε επίσημα δεδομένα της Ελληνικής Στατιστικής Αρχής περισσότερων των 600.000 ζώντων νεογνών μονήρων κήσεων που γεννήθηκαν τα έτη 2011-2017.

Οι αντιπροσωπευτικοί πίνακες και καμπύλες αναφοράς που για πρώτη φορά δημιουργήθηκαν για τον Ελληνικό πληθυσμό, μπορούν να αποτελέσουν σημαντικό εργαλείο για τους κλινικούς νεογνολόγους και παιδιάτρους, για τους ερευνητές που ασχολούνται με τη Δημόσια Υγεία και για τους σχεδιαστές πολιτικών υγείας στη χώρα μας.

Η χρήση των εθνικών διαγραμμάτων μπορεί να αποδειχθεί πολύτιμο βοήθημα για την ορθή ταξινόμηση των νεογνών υψηλού κινδύνου για δυσμενείς εκβάσεις στον τοπικό πληθυσμό. Η έγκαιρη ταυτοποίησή τους μπορεί να οδηγήσει σε πρώιμη παρέμβαση με αποτέλεσμα τη μείωση των περιγεννητικών και αψώτερων επιπλοκών με σημαντικό όφελος για τα ίδια, την οικογένεια και το σύστημα υγείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Acog.org. (2017). *Methods for Estimating the Due Date - ACOG*. [online] Available at: <https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/Methods-for-Estimating-the-Due-Date>.

Alexander, G., Himes, J., Kaufman, R., Mor, J. and Kogan, M. (1996). A united states national reference for fetal growth. *Obstetrics & Gynecology*, 87(2), pp.163–168.

Alshimmiri, M.M., Al-Saleh, E.A., Alsaeid, K., Hammoud, M.S. and Al-Harmi, J.A. (2004). Birthweight percentiles by gestational age in Kuwait. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 269(2), pp.111–116.

Anderson, N.H., Sadler, L.C., Stewart, A.W., Fyfe, E.M. and McCowan, L.M.E. (2013). Independent risk factors for infants who are small for gestational age by customised birthweight centiles in a multi-ethnic New Zealand population. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*, [online] 53(2), pp.136–42. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23130970> [Accessed 7 Aug. 2019].

Barker, D., Eriksson, J., Forsén, T. and Osmond, C. (2002). Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *International Journal of Epidemiology*, 31(6), pp.1235–1239.

Barker, D.J. (1990). The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ*, 301(6761), pp.1111–1111.

Battaglia, F. and Gartner, L. (2005). *ORAL HISTORY PROJECT*. [online] Available at: <https://www.aap.org/en-us/Documents/Battaglia.pdf> [Accessed 4 Aug. 2019].

Battaglia, F.C. and Lubchenco, L.O. (1967). A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *The Journal of Pediatrics*, 71(2), pp.159–163.

Behrman, R.E., Koops, B.L., Morgan, L.J. and Battaglia, F.C. (1982). Neonatal mortality risk in relation to birth weight and gestational age: Update. *The Journal of Pediatrics*, 101(6), pp.969–977.

Beyer, H. (1981). Tukey, John W.: *Exploratory Data Analysis*. Addison-Wesley Publishing Company Reading, Mass. — Menlo Park, Cal., London, Amsterdam, Don Mills, Ontario, Sydney 1977, XVI, 688 S. *Biometrical Journal*, [online] 23(4), pp.413–414. Available at: <https://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bimj.4710230408> [Accessed 8 Dec. 2019].

Birthweight, L. (2005). *Country, regional and global estimates*. [online] Available at: https://www.unicef.org/publications/files/low_birthweight_from_EY.pdf [Accessed 26 Jul. 2019].

Blencowe, H., Krusevec, J., de Onis, M., Black, R.E., An, X., Stevens, G.A., Borghi, E., Hayashi, C.,

- Estevez, D., Cegolon, L., Shiekh, S., Ponce Hardy, V., Lawn, J.E. and Cousens, S. (2019). National, regional, and worldwide estimates of low birthweight in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. *The Lancet Global Health*, 7(7), pp.e849–e860.
- Bonellie, S., Chalmers, J., Gray, R., Greer, I., Jarvis, S. and Williams, C. (2008). Centile charts for birthweight for gestational age for Scottish singleton births. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 8(1).
- Bonellie, S.R. and Raab, G.M. (1997). Why are babies getting heavier? Comparison of Scottish births from 1980 to 1992. *BMJ*, 315(7117), pp.1205–1205.
- Buck Louis, G.M., Grewal, J., Albert, P.S., Sciscione, A., Wing, D.A., Grobman, W.A., Newman, R.B., Wapner, R., D’Alton, M.E., Skupski, D., Nageotte, M.P., Ranzini, A.C., Owen, J., Chien, E.K., Craigo, S., Hediger, M.L., Kim, S., Zhang, C. and Grantz, K.L. (2015). Racial/ethnic standards for fetal growth: the NICHD Fetal Growth Studies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 213(4), pp.449.e1-449.e41.
- CARE Study Group (2008). Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of fetal growth restriction: a large prospective observational study. *BMJ*, 337(nov03 2), pp.a2332–a2332.
- Chatzakis, C., Papaioannou, G.-K., Eleftheriades, M., Makrydimas, G., Dinas, K. and Sotiriadis, A. (2019). Perinatal outcome of appropriate-weight fetuses with decelerating growth. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, pp.1–8.
- Chiavaroli, V., Castorani, V., Guidone, P., Derraik, J.G.B., Liberati, M., Chiarelli, F. and Mohn, A. (2016a). Incidence of infants born small- and large-for-gestational-age in an Italian cohort over a 20-year period and associated risk factors. *Italian Journal of Pediatrics*, 42(1).
- Chiavaroli, V., Derraik, J.G.B., Hofman, P.L. and Cutfield, W.S. (2016b). Born Large for Gestational Age: Bigger Is Not Always Better. *The Journal of Pediatrics*, 170, pp.307–311.
- Chiossi, G., Pedroza, C., Costantine, M.M., Truong, V.T.T., Gargano, G. and Saade, G.R. (2017). Customized Vs population-based growth charts to identify neonates at risk of adverse outcome: systematic review and Bayesian meta-analysis of observational studies. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 50(2), pp.156–166.
- Clausson, B., Cnattingius, S. and Axelsson, O. (1999). Outcomes of Post-term Births. *Obstetrics & Gynecology*, 94(5, Part 1), pp.758–762.
- Clayton, P.E., Cianfarani, S., Czernichow, P., Johannsson, G., Rapaport, R. and Rogol, A. (2007). Management of the Child Born Small for Gestational Age through to Adulthood: a Consensus Statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society.

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 92(3), pp.804–810.

Crowley, T. (2014). *The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus*. [online] Available at: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_31.pdf [Accessed 8 Aug. 2019].

Dai, L., Deng, C., Li, Y., Yi, L., Li, X., Mu, Y., Li, Q., Yao, Q. and Wang, Y. (2017). Population-based birth weight reference percentiles for Chinese twins. *Annals of Medicine*, 49(6), pp.470–478.

Dennedy, M.C. & Dunne, F. 2013, "Macrosomia: defining the problem worldwide", *The Lancet*, vol. 381, no. 9865, pp. 435.

de Onis, M. and Habicht, J.P. (1996). Anthropometric Reference Data for International use: Recommendations from a World Health Organization Expert Committee. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 64(4), pp.650–658.

Dickey, R.P., Xiong, X., Pridjian, G. and Klempel, M.C. (2016). Singleton Birthweight by Gestational Age following In Vitro Fertilization in the United States. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 214(1), pp.101.e1-101.e13.

Driul, L., Cacciaguerra, G., Citossi, A., Martina, M.D., Peressini, L. and Marchesoni, D. (2007). Prepregnancy body mass index and adverse pregnancy outcomes. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 278(1), pp.23–26.

Duryea, E.L., Hawkins, J.S., McIntire, D.D., Casey, B.M. and Leveno, K.J. (2014). A Revised Birth Weight Reference for the United States. *Obstetrics & Gynecology*, 124(1), pp.16–22.

Ego, A., Subtil, D., Grange, G., Thiebaugeorges, O., Senat, M.-V., Vayssiere, C. and Zeitlin, J. (2006). Customized versus population-based birth weight standards for identifying growth restricted infants: A French multicenter study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 194(4), pp.1042–1049.

Fenton, T.R. and Kim, J.H. (2013). A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics*, 13(1).

Festini, F., Procopio, E., Taccetti, G., Repetto, T., Cioni, M., Campana, S., Mergni, G., Mascherini, M., Marianelli, L. and de Martino, M. (2004). Birth weight for gestational age centiles for Italian neonates. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 15(6), pp.411–417.

Gardosi, J. (2014). Customized Charts and Their Role in Identifying Pregnancies at Risk Because of Fetal Growth Restriction. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 36(5), pp.408–415.

Gardosi, J., Chang, A., Kalyan, B., Sahota, D. and Symonds, E.M. (1992). Customised antenatal growth

charts. *The Lancet*, [online] 339(8788), pp.283–287. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PII0140-6736\(92\)91342-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PII0140-6736(92)91342-6/fulltext) [Accessed 2 Aug. 2019].

Gardosi, J., Francis, A., Turner, S. and Williams, M. (2018). Customized growth charts: rationale, validation and clinical benefits. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, [online] 218(2), pp.S609–S618. Available at: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(17\)32486-9/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(17)32486-9/fulltext) [Accessed 5 Aug. 2019].

Gestation.net. (2019). *Gestation Network*. [online] Available at: <https://www.gestation.net/cc/about.htm> [Accessed 9 Aug. 2019].

Glinianaia, S.V., Skjaerven, R. and Magnus, P. (2000). Birthweight percentiles by gestational age in multiple births. A population-based study of Norwegian twins and triplets. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 79(6), pp.450–458.

Global Nutrition Targets 2025: Low birth weight policy brief. (2018). *World Health Organization*. [online] Available at: https://www.who.int/nutrition/publications/globaltargets2025_policybrief_lbwt/en/.

Goldacre, R.R. (2017). Associations between birthweight, gestational age at birth and subsequent type 1 diabetes in children under 12: a retrospective cohort study in England, 1998–2012. *Diabetologia*, 61(3), pp.616–625.

Groenendaal, F., Elferink-Stinkens, P. and Registry, T.N.P. (2006). Hypoglycaemia and seizures in large-for-gestational-age (LGA) full-term neonates. *Acta Paediatrica*, 95(7), pp.874–876.

Gu, H., Wang, L., Liu, L., Luo, X., Wang, J., Hou, F., Nkomola, P.D., Li, J., Liu, G., Meng, H., Zhang, J. and Song, R. (2017). A gradient relationship between low birth weight and IQ: A meta-analysis. *Scientific Reports*, [online] 7(1). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5740123/> [Accessed 29 Jul. 2019].

Hadlock, F.P., Harrist, R.B., Sharman, R.S., Deter, R.L. and Park, S.K. (1985). Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements—A prospective study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 151(3), pp.333–337.

Haram, K., Pirhonen, J. and Bergsjö, P. (2002). Suspected big baby: a difficult clinical problem in obstetrics. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 81(3), pp.185–194.

Henriksen, T. (2008). The macrosomic fetus: a challenge in current obstetrics. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 87(2), pp.134–145.

- Hollanders, J.J., Schaëfer, N., van der Pal, S.M., Oosterlaan, J., Rotteveel, J. and Finken, M.J.J. (2019). Long-Term Neurodevelopmental and Functional Outcomes of Infants Born Very Preterm and/or with a Very Low Birth Weight. *Neonatology*, 115(4), pp.310–319.
- Hutcheon, J.A. and Platt, R.W. (2008). The Missing Data Problem in Birth Weight Percentiles and Thresholds for “Small-for-Gestational-Age.” *American Journal of Epidemiology*, 167(7), pp.786–792.
- Hutcheon, J., Zhang, X., Cnattingius, S., Kramer, M. and Platt, R. (2008). Customised birthweight percentiles: does adjusting for maternal characteristics matter? *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 115(11), pp.1397–1404.
- Jarjour, I.T. (2015). Neurodevelopmental outcome after extreme prematurity: a review of the literature. *Pediatric neurology*, [online] 52(2), pp.143–52. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25497122> [Accessed 29 Jul. 2019].
- Johnson, C.D., Jones, S. and Paranjothy, S. (2016). Reducing low birth weight: prioritizing action to address modifiable risk factors. *Journal of Public Health*, 39(1), pp.122–131.
- Jornayvaz, F.R., Vollenweider, P., Bochud, M., Mooser, V., Waeber, G. and Marques-Vidal, P. (2016). Low birth weight leads to obesity, diabetes and increased leptin levels in adults: the CoLaus study. *Cardiovascular Diabetology*, [online] 15(1). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4855501/> [Accessed 31 Jul. 2019].
- Joseph, K.S., Kramer, M.S., Allen, A.C., Mery, L.S., Platt, R.W. and Wu Wen, S. (2001). Implausible Birth Weight for Gestational Age. *American Journal of Epidemiology*, 153(2), pp.110–113.
- Katz, J., Lee, A.C., Kozuki, N., Lawn, J.E., Cousens, S., Blencowe, H., Ezzati, M., Bhutta, Z.A., Marchant, T., Willey, B.A., Adair, L., Barros, F., Baqui, A.H., Christian, P., Fawzi, W., Gonzalez, R., Humphrey, J., Huybregts, L., Kolsteren, P., Mongkolchat, A., Mullany, L.C., Ndyomugenyi, R., Nien, J.K., Osrin, D., Roberfroid, D., Sania, A., Schmiegelow, C., Silveira, M.F., Tielsch, J., Vaidya, A., Velaphi, S.C., Victora, C.G., Watson-Jones, D. and Black, R.E. (2013). Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis. *The Lancet*, [online] 382(9890), pp.417–425. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3796350/>.
- Kemfong Ngowa, J.D., Domkam, I., Ngassam, A., Nguéfac-Tsague, G., Dobgima Pishoh, W., Noa, C. and Kasia, J.M. (2014). References of Birth Weights for Gestational Age and Sex from a Large Cohort of Singleton Births in Cameroon. *Obstetrics and Gynecology International*, 2014(361451), pp.1–8.
- Kiserud, T., Benachi, A., Hecher, K., Perez, R.G., Carvalho, J., Piaggio, G. and Platt, L.D. (2018). The

World Health Organization fetal growth charts: concept, findings, interpretation, and application. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 218(2), pp.S619–S629.

Kiserud, T., Piaggio, G., Carroli, G., Widmer, M., Carvalho, J., Neerup Jensen, L., Giordano, D., Cecatti, J.G., Abdel Aleem, H., Talegawkar, S.A., Benachi, A., Diemert, A., Tshefu Kitoto, A., Thinkhamrop, J., Lumbiganon, P., Tabor, A., Kriplani, A., Gonzalez Perez, R., Hecher, K., Hanson, M.A., Gülmezoglu, A.M. and Platt, L.D. (2017). The World Health Organization Fetal Growth Charts: A Multinational Longitudinal Study of Ultrasound Biometric Measurements and Estimated Fetal Weight. *PLOS Medicine*, 14(1), p.e1002220.

Källén, B. (1995). A birth weight for gestational age standard based on data in the Swedish Medical Birth Registry, 1985–1989. *European Journal of Epidemiology*, 11(5), pp.601–606.

Korzeniewski, S.J., Allred, E.N., Joseph, R.M., Heeren, T., Kuban, K.C.K., O’Shea, T.M. and Leviton, A. (2017). Neurodevelopment at Age 10 Years of Children Born <28 Weeks With Fetal Growth Restriction. *Pediatrics*, 140(5), p.e20170697.

Koyanagi, A., Zhang, J., Dagvadorj, A., Hirayama, F., Shibuya, K., Souza, J.P. and Gülmezoglu, A.M. (2014). Macrosomia in 23 Developing Countries. *Obstetric Anesthesia Digest*, 34(2), p.89.

Kramer, M.S. (1987). Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization*, [online] 65(5), pp.663–737. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2491072/?page=1>.

Kramer, M.S., Platt, R.W., Wen, S.W., Joseph, K.S., Allen, A., Abrahamowicz, M., Blondel, B. and Breart, G. (2001). A New and Improved Population-Based Canadian Reference for Birth Weight for Gestational Age. *PEDIATRICS*, [online] 108(2), pp.e35–e35. Available at: <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/108/2/e35.full.pdf>.

Kramer, M.S., Seguin, L., Lydon, J. and Goulet, L. (2000). Socio-economic disparities in pregnancy outcome: why do the poor fare so poorly? *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 14(3), pp.194–210.

Kyriopoulos, I., Nikoloski, Z. and Mossialos, E. (2019). Does economic recession impact newborn health? Evidence from Greece. *Social Science & Medicine*, 237, p.112451.

Lee, A.C., Katz, J., Blencowe, H., Cousens, S., Kozuki, N., Vogel, J.P., Adair, L., Baqui, A.H., Bhutta, Z.A., Caulfield, L.E., Christian, P., Clarke, S.E., Ezzati, M., Fawzi, W., Gonzalez, R., Huybregts, L., Kariuki, S., Kolsteren, P., Lusingu, J., Marchant, T., Merialdi, M., Mongkolchat, A., Mullany, L.C., Ndirangu, J., Newell, M.-L., Nien, J.K., Osrin, D., Roberfroid, D., Rosen, H.E., Sania, A., Silveira, M.F., Tielsch, J., Vaidya, A., Willey, B.A., Lawn, J.E. and Black, R.E. (2013). National and regional

estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010. *The Lancet Global Health*, 1(1), pp.e26–e36.

Lee, A.C., Kozuki, N., Cousens, S., Stevens, G.A., Blencowe, H., Silveira, M.F., Sania, A., Rosen, H.E., Schmiegelow, C., Adair, L.S., Baqui, A.H., Barros, F.C., Bhutta, Z.A., Caulfield, L.E., Christian, P., Clarke, S.E., Fawzi, W., Gonzalez, R., Humphrey, J., Huybregts, L., Kariuki, S., Kolsteren, P., Lusingu, J., Manandhar, D., Mongkolchatani, A., Mullany, L.C., Ndyomugenyi, R., Nien, J.K., Roberfroid, D., Saville, N., Terlouw, D.J., Tielsch, J.M., Victora, C.G., Velaphi, S.C., Watson-Jones, D., Willey, B.A., Ezzati, M., Lawn, J.E., Black, R.E. and Katz, J. (2017). Estimates of burden and consequences of infants born small for gestational age in low and middle income countries with INTERGROWTH-21st standard: analysis of CHERG datasets. *BMJ*, 358, p.j3677.

Li, Z., Umstad, M.P., Hilder, L., Xu, F. and Sullivan, E.A. (2015). Australian national birthweight percentiles by sex and gestational age for twins, 2001–2010. *BMC Pediatrics*, 15(1).

Li, Z., Wang, Y.A., Ledger, W. and Sullivan, E.A. (2014). Birthweight percentiles by gestational age for births following assisted reproductive technology in Australia and New Zealand, 2002–2010. *Human Reproduction*, 29(8), pp.1787–1800.

Lk, H.-M. and Ad, D. (2018). *List of Euro-Peristat publications, including original research by the Euro-Peristat network and other researchers, editorials and commentaries*. [online] Available at: https://www.europersistat.com/images/Euro-Peristat-publications_22NOV2018.pdf.

Lubchenco, L.O., Hansman, C., Dressler, M. and Boyd, E. (1963). Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics*, [online] 32, pp.793–800. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14075621> [Accessed 26 Jul. 2019].

Lynch, C.D. and Zhang, J. (2007). The research implications of the selection of a gestational age estimation method. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 21(s2), pp.86–96.

Marzouk, A., Filipovic-Pierucci, A., Baud, O., Tsatsaris, V., Ego, A., Charles, M.-A., Goffinet, F., Evain-Brion, D. and Durand-Zaleski, I. (2017). Prenatal and post-natal cost of small for gestational age infants: a national study. *BMC Health Services Research*, [online] 17(1). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5359886/> [Accessed 5 Aug. 2019].

McCowan, L.M., Dekker, G.A., Chan, E., Stewart, A., Chappell, L.C., Hunter, M., Moss-Morris, R. and North, R.A. (2010). Spontaneous Preterm Birth and Small for Gestational Age Infants in Women Who Stop Smoking Early in Pregnancy: Prospective Cohort Study. *Obstetric Anesthesia Digest*, 30(2), pp.91–92.

- McIntire, D.D., Bloom, S.L., Casey, B.M. and Leveno, K.J. (1999). Birth Weight in Relation to Morbidity and Mortality among Newborn Infants. *New England Journal of Medicine*, 340(16), pp.1234–1238.
- Morken, N.-H., Klungsøyr, K. and Skjaerven, R. (2014). Perinatal mortality by gestational week and size at birth in singleton pregnancies at and beyond term: a nationwide population-based cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 14(1).
- Moster, D., Lie, R.T. and Markestad, T. (2008). Long-term medical and social consequences of preterm birth. *The New England journal of medicine*, [online] 359(3), pp.262–73. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635431> [Accessed 29 Jul. 2019].
- Murakami, M., Ohmichi, M., Takahashi, T., Shibata, A., Fukao, A., Morisaki, N. and Kurachi, H. (2004). Prepregnancy body mass index as an important predictor of perinatal outcomes in Japanese. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 271(4), pp.311–315.
- Newborns with low birth weight (%). (n.d.). [online] Available at: <https://www.who.int/whosis/whostat2006NewbornsLowBirthWeight.pdf>.
- Ngo, A.D., Roberts, C.L., Chen, J.S. and Figtree, G. (2015). Delivery of a Small-For-Gestational-Age Infant and Risk of Maternal Cardiovascular Disease – A Population-Based Record Linkage Study. *Heart, Lung and Circulation*, 24(7), pp.696–704.
- Nicolaides, K.H., Wright, D., Syngelaki, A., Wright, A. and Akolekar, R. (2018). Fetal Medicine Foundation fetal and neonatal population weight charts. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 52(1), pp.44–51.
- Norris, T., Seaton, S.E., Manktelow, B.N., Baker, P.N., Kurinczuk, J.J., Field, D., Draper, E.S. and Smith, L.K. (2017). Updated birth weight centiles for England and Wales. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 103(6), pp.F577–F582.
- OECD Family Database <http://www.oecd.org/els/family/database.htm> OECD -Social Policy Division - Directorate of Employment, Labour and Social Affairs. (n.d.). [online] Available at: https://www.oecd.org/els/family/CO_1_3_Low_birth_weight.pdf [Accessed 28 Jul. 2019].
- Ota, E., Ganchimeg, T., Morisaki, N., Vogel, J.P., Pileggi, C., Ortiz-Panozo, E., Souza, J.P. and Mori, R. (2014). Risk Factors and Adverse Perinatal Outcomes among Term and Preterm Infants Born Small-for-Gestational-Age: Secondary Analyses of the WHO Multi-Country Survey on Maternal and Newborn Health. *PLoS ONE*, 9(8), p.e105155.
- Papageorgiou, A.T., Kennedy, S.H., Salomon, L.J., Altman, D.G., Ohuma, E.O., Stones, W., Gravett,

M.G., Barros, F.C., Victora, C., Purwar, M., Jaffer, Y., Noble, J.A., Bertino, E., Pang, R., Cheikh Ismail, L., Lambert, A., Bhutta, Z.A. and Villar, J. (2018). The INTERGROWTH-21 st fetal growth standards: toward the global integration of pregnancy and pediatric care. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, [online] 218(2), pp.S630–S640. Available at: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(18\)30012-7/pdf](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(18)30012-7/pdf).

Pasupathy, D., McCowan, L.M.E., Poston, L., Kenny, L.C., Dekker, G.A., North, R.A. and SCOPE consortium (2012). Perinatal outcomes in large infants using customised birthweight centiles and conventional measures of high birthweight. *Paediatric and perinatal epidemiology*, [online] 26(6), pp.543–52. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23061690> [Accessed 7 Aug. 2019].

Patel, R.M., Rysavy, M.A., Bell, E.F. and Tyson, J.E. (2017). Survival of Infants Born at Perivable Gestational Ages. *Clinics in Perinatology*, 44(2), pp.287–303.

Pedreira, C.E., Pinto, F.A., Pereira, S.P. and Costa, E.S. (2011). Birth weight patterns by gestational age in Brazil. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 83(2), pp.619–625.

Petrou, S. (2003). Economic consequences of preterm birth and low birthweight. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 110, pp.17–23.

Petrou, S. (2005). The economic consequences of preterm birth during the first 10 years of life. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, [online] 112, pp.10–15. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-0528.2005.00577.x/full> [Accessed 2 Aug. 2019].

Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. (1995). *World Health Organization technical report series*, [online] 854, pp.1–452. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8594834> [Accessed 8 Aug. 2019].

Platt, R.W., Abrahamowicz, M., Kramer, M.S., Joseph, K.S., Mery, L., Blondel, B., Bréart, G. and Wen, S.W. (2001). Detecting and eliminating erroneous gestational ages: a normal mixture model. *Statistics in Medicine*, 20(23), pp.3491–3503.

Poon, L.C.Y., Volpe, N., Muto, B., Syngelaki, A. and Nicolaides, K.H. (2012). Birthweight with Gestation and Maternal Characteristics in Live Births and Stillbirths. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 32(3), pp.156–165.

pubmeddev (2015). *Chinese neonatal birth weight curve for different gestational age - PubMed - NCBI*. [online] Nih.gov. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chinese+neonatal+birth+weight+curve+for+different+gestational+age> [Accessed 28 Jul. 2019].

- Ramos, F., Pérez, G., Jané, M. and Prats, R. (2009a). Construction of the birth weight by gestational age population reference curves of Catalonia (Spain): Methods and development. *Gaceta Sanitaria*, 23(1), pp.76–81.
- Ramos, F., Pérez, G., Jané, M. and Prats, R. (2009b). Construction of the birth weight by gestational age population reference curves of Catalonia (Spain): Methods and development. *Gaceta Sanitaria*, 23(1), pp.76–81.
- Raum, E., Arabin, B., Schlaud, M., Walter, U. and Schwartz, F.W. (2001). The impact of maternal education on intrauterine growth: a comparison of former West and East Germany. *International Journal of Epidemiology*, 30(1), pp.81–87.
- R Core Team (2019). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. [online] Available at: <https://www.R-project.org/>.
- Reinehr, T., Kleber, M. and Toschke, A.M. (2009). Small for gestational age status is associated with metabolic syndrome in overweight children. *European Journal of Endocrinology*, 160(4), pp.579–584.
- Reis, Z.S.N., Guimarães, R.N., Rego, M.A.S., Maia de Castro Romanelli, R., Gaspar, J. de S., Vitral, G.L.N., dos Reis, M.A.A., Colósimo, E.A., Neves, G.S., Vale, M.S., Nader, P. de J.H., de Moura, M.D.R. and de Aguiar, R.A.P.L. (2019). Prematurity detection evaluating interaction between the skin of the newborn and light: protocol for the preemie-test multicentre clinical trial in Brazilian hospitals to validate a new medical device. *BMJ Open*, [online] 9(3), p.e027442. Available at: <https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/9/3/e027442.full.pdf> [Accessed 29 Jul. 2019].
- Reis, Z.S.N., Vitral, G.L.N., de Souza, I.M.F., Rego, M.A.S. and Guimaraes, R.N. (2017). Newborn skin reflection: Proof of concept for a new approach for predicting gestational age at birth. A cross-sectional study. *PLOS ONE*, 12(9), p.e0184734.
- Roberts, C.L. and Lancaster, P.A. (1999). Australian national birthweight percentiles by gestational age. *Medical Journal of Australia*, 170(3), pp.114–118.
- Salomon, L.J., Bernard, J.P. and Ville, Y. (2007). Estimation of fetal weight: reference range at 20–36 weeks' gestation and comparison with actual birth-weight reference range. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 29(5), pp.550–555.
- Sdona, E., Papamichail, D., Ragkou, E., Briana, D.D., Malamitsi-Puchner, A. and Panagiotopoulos, T. (2017). Greek economic crisis and impaired perinatal parameters: experience from a public maternity hospital. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 31(18), pp.2371–2375.
- Sicuri, E., Bardají, A., Sigauque, B., Maixenchs, M., Nhalungo, D., Macete, E., Alonso,

P.L. and Menéndez, C. (2011). Costs Associated with Low Birth Weight in a Rural Area of Southern Mozambique. *PLoS ONE*, [online] 6(12), p.e28744. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3236214/> [Accessed 26 Jul. 2019].

Siega-Riz, A.M., Viswanathan, M., Moos, M.-K., Deierlein, A., Mumford, S., Knaack, J., Thieda, P., Lux, L.J. and Lohr, K.N. (2009). A systematic review of outcomes of maternal weight gain according to the Institute of Medicine recommendations: birthweight, fetal growth, and postpartum weight retention. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 201(4), pp.339.e1-339.e14.

Simmons, M.A. and Laughon, M.M. (2017). 50 Years Ago in The Journal of Pediatrics. *The Journal of Pediatrics*, [online] 187, p.33. Available at: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(17\)30294-9/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(17)30294-9/fulltext).

Skjaerven, R., Gjessing, H.K. and Bakketeig, L.S. (2000). Birthweight by gestational age in Norway. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 79(6), pp.440–449.

Sotiriadis, A., Eleftheriades, M., Chatzinikolaou, F., Hassiakos, D., Chrousos, G.P. and Pervanidou, P. (2016). National curves of foetal growth in singleton foetuses of Greek origin. *European journal of clinical investigation*, [online] 46(5), pp.425–33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26915530> [Accessed 7 Aug. 2019].

Sotiriadis, A., Eleftheriades, M., Papadopoulos, V., Sarafidis, K., Pervanidou, P. and Assimakopoulos, E. (2017). Divergence of estimated fetal weight and birth weight in singleton fetuses. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 31(6), pp.761–769.

Statistics.gr. (2015). *Στατιστικές - ELSTAT*. [online] Available at: <http://www.statistics.gr/el/statistics/-/publication/SPO03/> [Accessed 6 Aug. 2019].

Stirnemann, J., Villar, J., Salomon, L.J., Ohuma, E., Ruyan, P., Altman, D.G., Nosten, F., Craik, R., Munim, S., Cheikh Ismail, L., Barros, F.C., Lambert, A., Norris, S., Carvalho, M., Jaffer, Y.A., Noble, J.A., Bertino, E., Gravett, M.G., Purwar, M., Victora, C.G., Uauy, R., Bhutta, Z., Kennedy, S. and Papageorghiou, A.T. (2017). International estimated fetal weight standards of the INTERGROWTH-21stProject. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 49(4), pp.478–486.

Stroescu, R., Micle, I., Bizerea, T., Puiu, M., Mărginean, O. and Doroș, G. (2014). Metabolic monitoring of obese children born small for gestational age. *Obesity Research & Clinical Practice*, 8(6), pp.e592–e598.

Sunjoh, F. (2004). Assessment of Gestational Age in the Cameroonian Newborn Infant: A Comparison of Four Scoring Methods. *Journal of Tropical Pediatrics*, 50(5), pp.285–291.

- Talge, N.M., Mudd, L.M., Sikorskii, A. and Basso, O. (2014). United States Birth Weight Reference Corrected For Implausible Gestational Age Estimates. *PEDIATRICS*, 133(5), pp.844–853.
- Tentoni, S., Astolfi, P., Pasquale, A. and Zonta, L.A. (2004). Birthweight by gestational age in preterm babies according to a Gaussian mixture model. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 111(1), pp.31–37.
- Terán, J.M., Varea, C., Bernis, C., Bogin, B. and González-González, A. (2017). New birthweight charts according to parity and type of delivery for the Spanish population. *Gaceta Sanitaria*, 31(2), pp.116–122.
- The Global Burden Of Disease. (2004). [online] Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43942/9789241563710_eng.pdf [Accessed 7 Aug. 2019].
- Thompson, J., Clark, P., Robinson, E., Becroft, D., Pattison, N., Glavish, N., Pryor, J., Rees, K. and Mitchell, E. (2001). Risk factors for small-for-gestational-age babies: The Auckland Birthweight Collaborative Study. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 37(4), pp.369–375.
- UNICEF. (2005). *Low Birthweight: Country, Regional and Global Estimates*. [online] Available at: https://www.unicef.org/publications/index_24840.html.
- Unicef Data. (2018). *Low birthweight - Unicef Data*. [online] Available at: <https://data.unicef.org/topic/nutrition/low-birthweight/> [Accessed 31 Jul. 2019].
- Velikos, K., Soubasi, V., Michalettou, I., Sarafidis, K., Nakas, C., Papadopoulou, V., Zafeiriou, D. and Drossou, V. (2015). Bayley-III scales at 12 months of corrected age in preterm infants: Patterns of developmental performance and correlations to environmental and biological influences. *Research in Developmental Disabilities*, 45–46, pp.110–119.
- Villar, J., Ismail, L.C., Victora, C.G., Ohuma, E.O., Bertino, E., Altman, D.G., Lambert, A., Papageorghiou, A.T., Carvalho, M., Jaffer, Y.A., Gravett, M.G., Purwar, M., Frederick, I.O., Noble, A.J., Pang, R., Barros, F.C., Chumlea, C., Bhutta, Z.A. and Kennedy, S.H. (2014). International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *The Lancet*, [online] 384(9946), pp.857–868. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(14\)60932-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)60932-6/fulltext) [Accessed 6 Aug. 2019].
- Visser, G.H.A., Eilers, P.H.C., Elferink-Stinkens, P.M., Merkus, H.M.W.M. and Wit, J.M. (2009). New Dutch reference curves for birthweight by gestational age. *Early Human Development*, 85(12), pp.737–

Vrachnis, N., Vlachadis, N., Iliodromiti, Z., Vlachadi, M. and Creatsas, G. (2014). Greece's birth rates and the economic crisis. *The Lancet*, 383(9918), pp.692–693.

Weissmann-Brenner, A., Simchen, M.J., Zilberberg, E., Kalter, A., Weisz, B., Achiron, R. And Dulitzky, M. (2012). Maternal and neonatal outcomes of large for gestational age pregnancies. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 91(7), pp.844–849.

Wennerström, E.C.M., Simonsen, J. and Melbye, M. (2015). Long-Term Survival of Individuals Born Small and Large for Gestational Age. *PLOS ONE*, 10(9), p.e0138594.

Whincup, P.H., Kaye, S.J., Owen, C.G., Huxley, R., Cook, D.G., Anazawa, S., Barrett-Connor, E., Bhargava, S.K., Birgisdottir, B.E., Carlsson, S., de Rooij, S.R., Dyck, R.F., Eriksson, J.G., Falkner, B., Fall, C., Forsén, T., Grill, V., Gudnason, V., Hulman, S., Hyppönen, E., Jeffreys, M., Lawlor, D.A., Leon, D.A., Minami, J., Mishra, G., Osmond, C., Power, C., Rich-Edwards, J.W., Roseboom, T.J., Sachdev, H.S., Syddall, H., Thorsdottir, I., Vanhala, M., Wadsworth, M. and Yarbrough, D.E. (2008). Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA*, [online] 300(24), pp.2886–97. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19109117> [Accessed 28 Jul. 2019].

WHO | Metrics: Disability-Adjusted Life Year (DALY). (2014). *Who.int*. [online] Available at: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/.

WHO Multicentre Growth Reference Study Group, Geneva (2006). *WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development*. Geneva: World Health Organization.

WHO | Physical status: the use and interpretation of anthropometry. (2013). *Who.int*. [online] Available at: https://www.who.int/childgrowth/publications/physical_status/en/.

Wier, M.L., Pearl, M. and Kharrazi, M. (2007). Gestational age estimation on United States livebirth certificates: a historical overview. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 21(s2), pp.4–12.

Wilcox, A.J. (2001). On the importance—and the unimportance—of birthweight. *International Journal of Epidemiology*, 30(6), pp.1233–1241.

Wilcox, A.J. and Skjaerven, R. (1992). Birth weight and perinatal mortality: the effect of gestational age. *American Journal of Public Health*, 82(3), pp.378–382.

Wingate, M.S., Alexander, G.R., Buekens, P. and Vahratian, A. (2007). Comparison of Gestational Age Classifications: Date of Last Menstrual Period vs. Clinical Estimate. *Annals of Epidemiology*, 17(6), pp.425–430.

World (2018). *Preterm birth*. [online] Who.int. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.

World Health Organization (2015). ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision. *Who.int*. [online] Available at: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/42980> [Accessed 31 Jul. 2019].

World Health Organization. Expert Group on Prematurity and World Health Organization (2015). Expert Group on Prematurity: final report [on a meeting held in] Geneva, 17-21 April 1950. *Who.int*. [online] Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/38549> [Accessed 9 Aug. 2019].

Xu, H., Simonet, F. and Luo, Z.-C. (2010). Optimal birth weight percentile cut-offs in defining small- or large-for-gestational-age. *Acta Paediatrica*, 99(4), pp.550–555.

Zeitlin, J. (2016). *Euro-Peristat study on intrauterine growth references*. [online] Available at: https://www.europeristat.com/images/Paris_2016_meeting/Analyses/SGA_Euro-Peristat.pdf.

Zeitlin, J., Bonamy, A.-K.E., Piedvache, A., Cuttini, M., Barros, H., Van Reempts, P., Mazela, J., Jarreau, P.-H., Gortner, L., Draper, E.S. and Maier, R.F. (2017). Variation in term birthweight across European countries affects the prevalence of small for gestational age among very preterm infants. *Acta Paediatrica*, [online] 106(9), pp.1447–1455. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apa.13899> [Accessed 5 Aug. 2019].

Zeve, D., Regelman, M.O., Holzman, I.R. and Rapaport, R. (2016). Small at Birth, but How Small? The Definition of SGA Revisited. *Hormone Research in Paediatrics*, 86(5), pp.357–360.

Zhang, G., Schenker, N., Parker, J.D. and Liao, D. (2012). Identifying implausible gestational ages in preterm babies with Bayesian mixture models. *Statistics in Medicine*, 32(12), pp.2097–2113.

Zhu, L., Zhang, R., Zhang, S., Shi, W., Yan, W., Wang, X., Lyu, Q., Liu, L., Zhou, Q., Qiu, Q., Li, X., He, H., Wang, J., Li, R., Lu, J., Yin, Z., Su, P., Lin, X., Guo, F., Zhang, H., Li, S., Xin, H., Han, Y., Wang, H., Chen, D., Li, Z., Wang, H., Qiu, Y., Liu, H., Yang, J., Yang, X., Li, M., Li, W., Han, S., Cao, B., Yi, B., Zhang, Y., Chen, C. and Chinese Neonatal Network (2015). Chinese neonatal birth weight curve for different gestational age. *Zhonghua er ke za zhi = Chinese journal of pediatrics*, [online] 53(2), pp.97–103. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25876683> [Accessed 26 Jul. 2019].

ABSTRACT

Introduction: Deviation from the appropriate birthweight for gestational age has long been correlated with increased mortality and morbidity in the perinatal period and with increased incidence of health problems in adult life. Monitoring of fetal growth is based on diagrams broadly known as weight for gestational age centile charts. There are many different types of charts, however there is no consensus about the type that should be used internationally. Most countries have developed birthweight for gestational age reference charts based on cross sectional studies using records of their population data. To the best of our knowledge, this is the first time that birthweight for gestational age reference charts are created for the Greek neonates.

Objectives: The development of population based, sex specific, birthweight for gestational age reference centile charts for singletons in Greece and the discussion about the consequences of deviation from the appropriate birthweight for gestational age in terms of Public Health.

Methods: Data of birthweight for gestational age and sex on all singleton live births in Greece between 2011 and 2017 were collected from ELSTAT, the Hellenic Statistical Authority. The 3rd, 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, 95th, 97th centiles of birthweight for every gestational week from 22nd to 40th+ were estimated using the LMS method via the GAMLSS package in R and reference charts were created.

Results: The sex specific reference charts provide important information on the distribution of birthweight for gestational age in Greece and underpins the importance of the correct classification of neonates for the implementation of Public Health Policy measures aimed at the decrease of perinatal and long term adverse sequelae.

Conclusion: The present study provides sex specific contemporary and accurate reference centile charts of birthweight for gestational age in Greece based on a very large sample of over 600.000 neonates. It also highlights the importance of birthweight as a factor of major epidemiological importance for Public Health.

Key words: Birthweight, gestational age, centiles - percentiles, consequences - sequelae, reference curves.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

Παράρτημα Ι Δήλωση γέννησης

ΜΑΙΕΥΤΗΡΙΟ ή ΚΛΙΝΙΚΗ.....
 Ταχ. Δ/ση:

.....20.....
 Αριθ. Δηξ. Πράξ. ΓεννήσεωςΤόμος..... Έτος 20...

Η γέννηση δηλώνεται στο Ληξιαρχείο εντός (10) ημερών από τον τοκετό
 (Άρθρο 20, παρ. 1 Ν. 344/1976)

Προς το Ληξιαρχείο.....

ΔΗΛΩΣΗ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ
 (Σύμφωνα με το άρθρο 23 του Ν.344/1976)

	Στοιχεία του πατέρα του τέκνου	Στοιχεία της μητέρας του τέκνου
1. Επώνυμο		
2. Όνομα		
3. Πατρώνυμο		
4. Μητρώνυμο		
5. Οικογενειακό επώνυμο μητέρας (το γένος)		
6. Θρήσκευμα/Δόγμα		
7. Ιθαγένεια		
8. Επάγγελμα (είδος εργασίας)		
9. ΑΦΜ		
10. ΑΜΚΑ		
11. Ασφαλιστικοί Φορείς		
12. Μόνιμη κατοικία: οδός , αριθμ. και Τ.Κ. Νομός Δήμος Δημοτική Ενότητα Δημοτική / Τοπική Κοινότητα Χώρα Εξωτερικού Πόλη Εξωτερικού		
13. Δημότης: Δήμος/ Δημοτική Ενότητα (*) Νομός Αριθμός Δημοτολογίου		
14. Χρονολογία γέννησης των γονέων	Ημέρα Μήνας Έτος.....	Ημέρα Μήνας Έτος ...
15. Στοιχεία γέννησης της μητέρας Νομός Δήμος Δημοτική Ενότητα Δημοτική / Τοπική Κοινότητα Οικισμός Χώρα /Πόλη Εξωτερικού		
16. Γραμματικές Γνώσεις των γονέων		

17. Επί νόμιμου τοκετού: Χρονολογία τέλεσης γάμου: Ημέρα του μήνα Μήνας Έτος

18. Είδος τοκετού: Απλός τοκετός Πολλαπλός τοκετός: Δίδυμο Τριδύμο Άλλο Σειρά γέννησης

19. Τρόπος Τοκετού: Φυσιολογικός Καισαρική

20. Παραστάθηκε και προσέφερε υπηρεσίες κατά τη γέννηση: Γιατρός Μαία Νοσοκόμος Άλλο Πρόσωπο

21. Μαζί με το δηλωμένο τώρα τοκετό, πόσα στο σύνολο τέκνα γέννησε η ίδια η μητέρα:.....

Από αυτά: Πόσα είναι τώρα ζωντανά; Πόσα γεννήθηκαν ζωντανά και έχουν πεθάνει; Πόσα γεννήθηκαν νεκρά;

Παράρτημα II Οδηγίες για τη συμπλήρωση δήλωσης γέννησης

ΠΡΟΣΟΧΗ: Ο Ληξιαρχος, σε κάθε περίπτωση δήλωσης γεννήσεως θα ζητεί το απόκομμα της βεβαίωσης που υπάρχει μέσα στο <<Βιβλιάριο Υγείας του Παιδιού>>. Τη βεβαίωση αυτή θα την επισυνάπτει στην παρούσα <<Δήλωση Γεννήσεως>> και αν είναι συμπληρωμένη, θα φροντίσει να την ακυρώσει αμέσως. Αυτό γίνεται για να αποφευχθεί ενδεχόμενη διπλή δήλωση και, κατά συνέπεια, διπλή καταγραφή της γέννησης.

ΓΕΝΙΚΑ

Α. Ως γέννηση ζωντανού τέκνου θεωρείται η πλήρης έξοδος, από το σώμα της μητέρας, του προϊόντος συλλήψεως, άσχετα προς τη διάρκεια κύησης, το οποίο μετά τον πλήρη αποχωρισμό αναπνέει ή εμφανίζει άλλα σημεία ζωής, π.χ. παλμούς της καρδιάς, σπασμούς του ομφάλιου λώρου, πλήρη και αβίαστη κίνηση των μυών, ανεξάρτητα από το αν αποκόπηκε ή όχι ο ομφάλιος λώρος ή αν απέμεινε ή όχι προσκολλημένος ο πλακούντας.

Δ. Δήλωση γεννήσεως συντάσσεται και όταν ακόμη το νεογνό γεννήθηκε νεκρό, ύστερα από κύηση 25 τουλάχιστον εβδομάδων (180 ημερών).

Ε. Για τα τέκνα που γεννήθηκαν ζωντανά, πέθαναν όμως σε σύντομο χρονικό διάστημα από τη γέννησή τους (ακόμη και μέσα σε πολύ λίγη ώρα), συντάσσεται δήλωση γεννήσεως και Ιατρικό Πιστοποιητικό Θανάτου.

ΣΤ. Οι απαντήσεις στα ερωτήματα 1-6, 7 και 13-15 προκύπτουν από το δελτίο της αστυνομικής ταυτότητας. Στα ερωτήματα 6,8 και 12-29α, εφαρμόζονται οι εξής κανόνες:

Ερώτημα 6. Για τους χριστιανούς, γράφετε το δόγμα: ορθόδοξος ή καθολικός κλπ.

Ερώτημα 7. Γράφετε το όνομα της χώρας, της οποίας έχει την ιθαγένεια.

Ερώτημα 8. Το επάγγελμα (δηλ. το είδος απασχόλησης και ατομικής εργασίας) πρέπει να δηλώνεται με ακρίβεια και λεπτομέρεια. Θα γράφεται δηλ. με σαφήνεια: αμπελουργός, λαχανοκηπουρός, βοσκός αγελάδων, ζυμωτής αρτοποιείου, έμπορος ανδρικών υφασμάτων κλπ. Δε θα γράφονται ποτέ με ασάφεια τα επαγγέλματα, όπως: έμπορος, επιχειρηματίας, εργάτης, υπάλληλος κλπ. Για τους ηλικιωμένους που δεν ασκούν επάγγελμα, σημειώνεται το πρώην επάγγελμά τους, π.χ. πρώην ράπτης, πρώην μπακάλης, κλπ. Για πρόσωπα τα οποία δεν είχαν ούτε έχουν τώρα επάγγελμα γράφεται: <<άνευ επαγγέλματος>>.

Ερώτημα 9. Συμπληρώνετε τον Αριθμό Φορολογικού Μητρώου. **Ερώτημα 10.**

Συμπληρώνετε το Αριθμό Μητρώου Κοινωνικής Ασφάλισης.

Ερώτημα 11. Συμπληρώνετε τον ή τους Ασφαλιστικούς Φορείς.

Ερώτημα 12. Ως τόπος μόνιμης κατοικίας θεωρείται ο τόπος της συνηθισμένης διαμονής. Δηλώνεται εδώ ο Δήμος ή η Δημοτική Ενότητα, το Δημοτικό / Τοπικό Διαμέρισμα και ο Νομός. Αν η μόνιμη κατοικία είναι στο εξωτερικό, γράφεται η πόλη και η χώρα του εξωτερικού.

Ερώτημα 13. Δημότες Δήμου ή Δημοτικής Ενότητας θεωρούνται τα άτομα τα οποία κατά το νόμο είναι γραμμένα στα Δημοτολόγια κάθε Δήμου ή Δημοτικής Ενότητας της χώρας. Το στοιχείο αυτό προκύπτει από την αστυνομική ταυτότητα.

Ερώτημα 14. Έχει ιδιαίτερη σημασία να δηλωθεί με ακρίβεια η χρονολογία γεννήσεως, δηλ. όχι μόνο το έτος, αλλά και ο μήνας και η ημέρα (π.χ. 18 Ιουνίου 1982). Μόνο αν είναι αδύνατη η δήλωση της χρονολογίας με ακρίβεια, επιτρέπεται, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, να δηλωθεί αντί αυτής η ακριβής ηλικία σε έτη συμπληρωμένα. Η χρονολογία γεννήσεως λαμβάνεται από την αστυνομική ταυτότητα.

Ερώτημα 15. Δηλώνεται εδώ ο Δήμος ή η Δημοτική Ενότητα, το Δημοτικό / Τοπικό Διαμέρισμα και ο Νομός όπου έχει γεννηθεί η μητέρα. Αν η γέννηση έχει πραγματοποιηθεί στο εξωτερικό, γράφεται η πόλη και η χώρα του εξωτερικού.

Ερώτημα 16. Γράφεται αν είναι αγράμματος, αν γνωρίζει γραφή και ανάγνωση, αν τελείωσε το τριτάξιο γυμνάσιο, αν τελείωσε το λύκειο ή αν είναι απόφοιτος Ανώτατης Σχολής.

Ερώτημα 17. Γράφεται με ακρίβεια η χρονολογία π.χ. 8 Μαρτίου 1982.

Ερώτημα 18. Είδος τοκετού: Όταν γεννηθεί ένα τέκνο, ο τοκετός είναι απλός και σημειώνεται με ένα σταυρό (+) στο αντίστοιχο τετραγωνίδιο. Ο τοκετός είναι πολλαπλός, όταν γεννηθούν δίδυμα, τρίδυμα κλπ. και σημειώνεται, επίσης με ένα σταυρό (+) στο αντίστοιχο τετραγωνίδιο. Στην περίπτωση τοκετού διδύμων, τριδύμων κλπ. συντάσσονται χωριστές δηλώσεις γεννήσεως για κάθε παιδί, γράφοντας για το πρώτο παιδί που γεννήθηκε Α΄ δίδυμο, για το δεύτερο παιδί που γεννήθηκε Β΄ δίδυμο κ.ο.κ., συμπληρώνοντας και το φύλο του κάθε παιδιού στο ερώτημα 26. Μόνο σε πολλαπλό τοκετό γράφεται και η σειρά γέννησης π.χ. 2.

Ερώτημα 19. Τοποθετείται ένας σταυρός (+) στο αντίστοιχο τετραγωνίδιο.

Ερώτημα 20. Τοποθετείται ένας σταυρός (+) στο αντίστοιχο τετραγωνίδιο.

Ερώτημα 21. Στο συνολικό αριθμό των παιδιών που γεννήθηκαν, περιλαμβάνονται, όλα τα γεννηθέντα ζωντανά ή νεκρά, σε όλη τη διάρκεια της ζωής της μητέρας.

Ερώτημα 22. Η γέννηση καταχωρείται στο Ληξιαρχείο του τόπου, όπου έλαβε αυτή χώρα, και δηλώνονται τα ονόματα του Δήμου ή της Δημοτικής Ενότητας, του Δημοτικού ή Τοπικού Διαμερίσματος και του Νομού. Πρέπει να σημειωθεί ότι ο τόπος αυτός ενδέχεται να είναι διαφορετικός από τον τόπο της μόνιμης κατοικίας της μητέρας (βλ. ερώτημα 12)

Ερώτημα 23. Σημειώνεται με ένα σταυρό (+) το αντίστοιχο τετραγωνίδιο. Ιδρύματα ομαδικής συνοίκησης είναι: ξενοδοχεία, άσυλα κλπ.

Ερώτημα 24. Να γραφούν τα ακριβή στοιχεία π.χ. 5 Μαΐου 1982.

Ερώτημα 25. Σημειώνεται με ένα σταυρό (+) το οικείο τετραγωνίδιο.

Ερώτημα 26. Σημειώνεται με ένα σταυρό (+) το οικείο τετραγωνίδιο.

Ερώτημα 27. Γράφεται με ακρίβεια η διάρκεια κυήσεως.

Ερώτημα 28. Γράφεται με ακρίβεια το βάρος του τέκνου, που γεννήθηκε ζωντανό ή νεκρό, σε χιλιόγραμμα.

Ερώτημα 29. Σημειώνεται με ένα σταυρό (+) το οικείο τετραγωνίδιο, οπότε, αν πρόκειται για παιδί που γεννήθηκε νεκρό, συμπληρώνεται και το επόμενο ερώτημα 29α.

Ερώτημα 29α. Να γραφεί, όσο το δυνατόν πληρέστερα και σαφέστερα, η αιτία από την οποία το νεογνό γεννήθηκε νεκρό. Στις περιπτώσεις ασφυξίας, υποξίας ή ανοξίας, να γράφεται αν πρόκειται για δυστοκία κατά τον τοκετό (δυστοκία με ανώμαλη συσταλτικότητα της μήτρας, με ασφυξία, ανοξία ή υποξία κλπ.)

Ερώτημα 30. Δηλώνεται ο Νομός όπου θα εγγραφεί το νεογνό.

Ερώτημα 31. Δηλώνεται ο Δήμος όπου θα εγγραφεί το νεογνό.

Ερώτημα 32. Συμπληρώνεται ο προτεινόμενος ασφαλιστικός φορέας (εφόσον υφίσταται).

Ερώτημα 33. Συμπληρώνεται σε περίπτωση που οι γονείς δεν επιθυμούν απόδοση ΑΜΚΑ.

Τέλος, να διευκρινίζεται αν η οποιαδήποτε νοσηρή κατάσταση αναφέρεται στο έμβρυο ή τη μητέρα, π.χ. σακχαρώδης διαβήτης της μητέρας ή του εμβρύου, γρίπη της μητέρας ή του νεογνού κλπ.

Παράρτημα III Ερωτηματολόγιο καταγραφής περιγεννητικής φροντίδας

ΑΔΑ: 6Ξ89465ΦΥΟ-ΔΑΡ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ ΓΕΝΙΚΗ
Δ/ΝΣΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ & ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ Δ/ΝΣΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΜΗ ΜΕΤΑΔΟΤΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ.

<https://yperdiavgeia.gr/pdfjs/web/viewer.html?file=/decisions/downloadPdf/30356800>

Ερωτηματολόγιο Καταγραφής Περιγεννητικής Φροντίδας

Νοσοκομείο/Κλινική

.....

Υπεύθυνος συλλογής στοιχείων

.....

Τηλ. Επικοινωνίας FAX: AIL:

Περίοδος: Μήνας: Έτος:

1. Αριθμός τοκετών:

Μονήρεις κησείς:

Πολύδυμες κησείς: Σύνολο Δίδυμες: Τρίδυμες: Τετράδυμες:

2. Αριθμός τοκετών ανά ηλικία μητέρας (Ζώντα + Θνησιγενή)

α. Συνολικά

< 20	<input type="text"/>	20 – 24	<input type="text"/>	25 – 29	<input type="text"/>		
30 – 34	<input type="text"/>	35- 39	<input type="text"/>	40- 44	<input type="text"/>	≥45	<input type="text"/>

3. Αριθμός γεννηθέντων ζώντων και θνησιγενών ανά ηλικία μητέρας

α. Ζώντα

< 20	<input type="text"/>	20 – 24	<input type="text"/>	25 – 29	<input type="text"/>		
30 – 34	<input type="text"/>	35- 39	<input type="text"/>	40- 44	<input type="text"/>	≥45	<input type="text"/>

β. Θνησιγενή

< 20	<input type="text"/>	20 – 24	<input type="text"/>	25 – 29	<input type="text"/>		
30 – 34	<input type="text"/>	35- 39	<input type="text"/>	40- 44	<input type="text"/>	≥45	<input type="text"/>

4. Αριθμός τοκετών αναλόγως του τόκου (Ζώντα + Θνησιγενή)

Πρωτοτόκος Δευτεροτόκος Τριτοτόκος 4+

5. Αριθμός τοκετών βάση της ηλικίας κύησης (Ζώντα + Θνησιγενή)

α. Μονήρεις

22- 23 ⁺⁶	<input type="text"/>	24- 25 ⁺⁶	<input type="text"/>	26- 27 ⁺⁶	<input type="text"/>	28-31 ⁺⁶	<input type="text"/>	32-33 ⁺⁶	<input type="text"/>
34- 36 ⁺⁶	<input type="text"/>	37- 38 ⁺⁶	<input type="text"/>	39- 40 ⁺⁶	<input type="text"/>	41- 41 ⁺⁶	<input type="text"/>	≥ 42	<input type="text"/>

β. Δίδυμες

22- 23⁺⁶ 24- 25⁺⁶ 26- 27⁺⁶ 28-31⁺⁶ 32-33⁺⁶
34- 36⁺⁶ 37- 38⁺⁶ 39- 40⁺⁶ 41- 41⁺⁶ ≥ 42

γ. ≥ Τρίδυμων

22- 23⁺⁶ 24- 25⁺⁶ 26- 27⁺⁶ 28-31⁺⁶ 32-33⁺⁶
34- 36⁺⁶ 37- 38⁺⁶ 39- 40⁺⁶ 41- 41⁺⁶ ≥ 42

6. Αριθμός τοκετών ανάλογα με το εκπαιδευτικό επίπεδο της επιτόκου

Πρωτοβάθμιο Δευτεροβάθμιο Τριτοβάθμιο

7. Αριθμός τοκετών ανάλογα με τη χρήση καπνού από την επιτόκου

ΝΑΙ πριν την κύηση ΝΑΙ κατά την κύηση ΟΧΙ

8. Αριθμός τοκετών ανάλογα με την υπηκοότητα της επιτόκου

Ελλάδα

Άλλη χώρα

9. Αριθμός γυναικών αναλόγως του BMI κατά την έναρξη της κύησης

< 18,5 18,5– 24,9 25 – 29,9 30 – 39,9 > 40

10. Αριθμός τοκετών ανάλογα με το είδος του

Κολπικός Τοκετός (Συνολικός αριθμός)

Επεμβατικός κολπικός τοκετός (Σικουουλκία – Εμβρυουλκία)

Καισαρική τομή _____ Προηγηθείσα ΚΤ

Μετά από έναρξη τοκετού

Προ της έναρξης τοκετού

11. Αριθμός γυναικών που τους έγινε περινεοτομία

12. Αριθμός τοκετών μετά από υποβοηθούμενη αναπαραγωγή (Ζώντα + Θνησιγενή)

13. Θάνατος της μητέρας από επιπλοκές της κύησης και του τοκετού (Συμπεριλαμβάνονται κι αυτοί που διακομίστηκαν εκτός της μαιευτικής μονάδας, όπως άλλες κλινικές ΜΕΘ ή νοσοκομεία) –Μπορεί να υπάρχουν περισσότερες από μία απαντήσεις

Αριθμός

- Αιτία θανάτου:
- Εξωμήτριος
 - Υπέρταση
 - Αιμορραγία
 - Χorioαμνίτιδα
 - Θρομβοεμβολικό επεισόδιο
 - Εμβολή αμνιακού υγρού
 - Επιπλοκή Αναισθησίας
 - Άλλες άμεσες αιτίες
 - Άλλες έμμεσες αιτίες
 - Αδιευκρίνιστο

14. Κυήσεις υψηλού κινδύνου

- Υπέρταση προ της κύησης
- Προεκλαμψία
- Σακχ. Διαβήτης
- Κύησης
- Προϋπάρχων
- Αιμορραγία
- Κατά την κύηση
- Κατά – μετά τοκετό

15. Αριθμός θνησιγενών ανάλογα με την ηλικία κύησης

22- 23⁺⁶ 24- 25⁺⁶ 26- 27⁺⁶ 28-31⁺⁶ 32-33⁺⁶
34- 36⁺⁶ 37- 38⁺⁶ 39- 40⁺⁶ 41- 41⁺⁶ ≥ 42

16. Αριθμός θνησιγενών ανάλογα με το βάρος γέννησης

<500 501-750 751- 1000 1001- 1500
1501- 2000 2001- 2500 >2501

17. Apgar Score στα 5' λεπτά

< 4 4 – 6 7 - 10

18. Θάνατοι λόγω συγγενών ανωμαλιών (Συμπεριλαμβάνονται οι διακοπές κύησης μεγαλύτερης των 22 εβδομάδων, λόγω ανωμαλιών)

- Ενδομήτριοι θάνατοι
 Νεογνικοί θάνατοι

19. Αριθμός νεογνών αναλόγως του βάρους γέννησης

	Μονήρεις	Πολύδυμες (Δίδυμες)	
		I Δίδυμο	II Δίδυμο
< 500			
500-999			
1000 – 1499			
1500 – 1999			
2000 – 2499			
2500 – 2999			
3000 – 3499			
3500 – 3999			
≥ 4000			

20. Αριθμός νεογνών ανάλογα του βάρους γέννησης και της ηλικίας κύησης

- α. Κανονικά για την ηλικία κύησης (AGA)
- β. Μικρά για την ηλικία κύησης (SGA)
- γ. Μεγάλα για την ηλικία κύησης (LGA)

21. Αριθμός νεογνών που διακομίσθηκαν σε

- α. Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (επίπεδο III)
- β. Μονάδα Διάμεσης Νοσηλείας Νεογνών (επίπεδο II)

22. Νεογνικοί – βρεφικοί θάνατοι πριν την έξοδο από το Νοσοκομείο

α. 0-6 συμπληρωμένες ημέρες

β. 7- 27 συμπληρωμένες ημέρες

γ. 28 ημέρες – έξοδος από το νοσοκομείο

23. Θάνατοι νεογνών (0-27 συμπληρωμένες ημέρες) αναλόγως του βάρους γέννησης

	Μονήρεις	Πολύδυμες (Δίδυμες)	
		I Δίδυμο	II Δίδυμο
< 500			
500-999			
1000 – 1499			
1500 – 1999			
2000 – 2499			
2500 – 2999			
3000 – 3499			
3500 – 3999			
≥ 4000			

24. Θάνατοι νεογνών (0-27 συμπληρωμένες ημέρες) αναλόγως της ηλικίας κύησης

α. Μονήρεις

22- 23⁺⁶ 24- 25⁺⁶ 26- 27⁺⁶ 28-31⁺⁶ 32-33⁺⁶

34- 36⁺⁶ 37- 38⁺⁶ 39- 40⁺⁶ 41- 41⁺⁶ ≥ 42

β. Δίδυμες

22- 23⁺⁶ 24- 25⁺⁶ 26- 27⁺⁶ 28-31⁺⁶ 32-33⁺⁶

34- 36⁺⁶ 37- 38⁺⁶ 39- 40⁺⁶ 41- 41⁺⁶ ≥ 42

γ. > Τρίδυμων

22- 23⁺⁶ 24- 25⁺⁶ 26- 27⁺⁶ 28-31⁺⁶ 32-33⁺⁶

34- 36⁺⁶ 37- 38⁺⁶ 39- 40⁺⁶ 41- 41⁺⁶ ≥ 42