

**ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ**

**Αυχενική διαφάνεια πάνω από την 95^η εκατοστιαία θέση
και περιγεννητικό αποτέλεσμα σε βάθος πενταετίας -
Αναδρομική μελέτη**



Ονόματα φοιτητών:

Πετσάβα Αγγελική
Πιτσιδιανάκη Ελένη
Σφακιανάκη Ευαγγελία

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια:

Πατελάρου Αθηνά

ΗΡΑΚΛΕΙΟ - ΜΑΙΟΣ 2020

© Η παρούσα πτυχιακή εργασία εγκρίθηκε από το Τμήμα Νοσηλευτικής του Ελληνικού Μεσογειακού Πανεπιστημίου στις 11/10/19 με αριθμό Πρωτοκόλλου 969 και αποτελεί πνευματική ιδιοκτησία του Τμήματος Νοσηλευτικής του Ελληνικού Μεσογειακού Πανεπιστημίου και των συγγραφέων (Ν. 2121/1993).

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Χωρίς την παρουσία και την υποστήριξη κάποιων ανθρώπων δε θα ήταν δυνατή η υλοποίηση της παρούσας ερευνητικής πτυχιακής εργασίας. Πρώτα από όλους, θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε την επιβλέπουσα καθηγήτριά μας Δρ. Πατελάρου Αθηνά, Επίκουρη Καθηγήτρια του Τμήματος Νοσηλευτικής του Ελληνικού Μεσογειακού πανεπιστημίου Κρήτης, για την επιστημονική, πνευματική και ηθική υποστήριξη που μας παρείχε καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της πτυχιακής εργασίας. Οι συμβουλές της υπήρξαν πολύτιμες για την βέλτιστη δομή και το περιεχόμενο της πτυχιακής εργασίας. Επιπλέον, ιδιαίτερες ευχαριστίες θα θέλαμε να αποδώσουμε στον Δρ. Ματαλλιωτάκη Ιωάννη, Καθηγητή Πανεπιστημίου Κρήτης και Διευθυντή της Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Βενιζελείου Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης, καθώς επίσης και στον Δρ. Ματαλλιωτάκη Μιχαήλ, Ειδικευμένο Μαιευτήρα Χειρουργό - Γυναικολόγο, για τη σύλληψη της ιδέας και την αμέριστη υποστήριξη και καθοδήγηση σε κάθε στάδιο της εργασίας μας. Επιπροσθέτως, ευχαριστούμε θερμά τον Δρ. Νικολετάκη Γεώργιο Μαιευτήρα Χειρουργό-Γυναικολόγο, για την άψογη συνεργασία και βοήθεια ως προς την επιστημονική υποστήριξη και την παροχή πολύτιμου λογισμικού και βάσης δεδομένων. Σε μια πράξη αναγνώρισης της συνεισφοράς του στην περάτωση της πτυχιακής εργασίας, εκφράζουμε την ευγνωμοσύνη μας στον Δρ. Αλεγκάκη Αθανάσιο, Φυσικό, PH.D. Σχολής Επιστημών Υγείας για την συνεργασία, την προσφορά επιστημονικών γνώσεων και την υποστήριξη που μας παρείχε.

Ως πράξη ευγνωμοσύνης, θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τους γονείς μας για την οικονομική και την ηθική στήριξη που μας παρείχαν, ενώ ως πράξη φιλίας, θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε όλους τους κοντινούς μας ανθρώπους και φίλους για τις πολύτιμες συμβουλές και την υποστήριξη τους όλο αυτό το διάστημα.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	3
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	6
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	6
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ.....	7
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	8
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	9
ABSTRACT.....	11
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	12
1. ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ.....	12
1.1 ΤΟ DNA.....	12
1.2 ΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ.....	13
1.3 ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ.....	14
1.4 ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ.....	15
1.4.1 ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΕΣ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ.....	15
1.4.2 ΔΟΜΙΚΕΣ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ.....	16
1.5 ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΑΥΤΟΣΩΜΙΚΩΝ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΩΝ.....	18
1.5.1 ΤΡΙΣΩΜΙΑ 21 (ΣΥΝΔΡΟΜΟ DOWN).....	19
1.6 ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΦΥΛΕΤΙΚΩΝ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΩΝ.....	21
1.6.1 Υ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ.....	21
1.6.2 Χ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ.....	21
1.6.3 ΚΛΙΝΕΦΕΛΤΕΡ SYNDROME.....	21
1.6.4 ΣΥΝΔΡΟΜΟ TURNER (45,X).....	22
2. ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ – ΜΕΘΟΔΟΙ.....	24
2.1 ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	27
2.1.1 ΑΜΝΙΟΠΑΡΑΚΕΝΤΗΣΗ.....	27
2.1.2 ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑ ΧΟΡΙΑΚΩΝ ΛΑΧΝΩΝ (CVS).....	29
2.2 ΜΗ ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	30
2.3 ΠΡΟΦΙΛ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ.....	36
2.4 ΠΑΡΟΧΟΙ ΚΑΙ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ.....	37
2.5 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΗ.....	37
3. ΥΠΕΡΗΧΟΣ ΚΑΙ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ.....	39

4. ΚΥΗΣΕΙΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	43
4.1 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	43
4.2 ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ	44
5. ΗΛΙΚΙΑ ΚΥΗΣΗΣ ΚΑΙ ΚΑΜΠΥΛΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ	45
5.1 ΗΛΙΚΙΑ ΚΥΗΣΗΣ.....	45
5.2 ΚΑΜΠΥΛΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ.....	45
6. ΑΥΧΕΝΙΚΗ ΔΙΑΦΑΝΕΙΑ.....	47
6.1 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΥΞΗΜΕΝΗΣ ΑΥΧΕΝΙΚΗΣ ΔΙΑΦΑΝΕΙΑΣ	51
6.2 ΜΕΤΡΗΣΗ ΑΥΧΕΝΙΚΗΣ ΔΙΑΦΑΝΕΙΑΣ	52
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	55
7. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	55
7.1 ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ	55
7.2 ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	55
7.2.1 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	56
7.2.2 ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΒΙΟΗΘΙΚΗΣ ΚΑΙ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ.....	56
8. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	57
9. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	57
10. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	69
11. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	73
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	76
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ. ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ	81

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. Η διπλή έλικα DNA (Αλεπόρου - Μαρίνου και συν., 2012).....	13
Εικόνα 2. Η μορφή ενός γονιδίου (Αλεπόρου - Μαρίνου και συν., 2012).....	13
Εικόνα 3. Η δομή ενός χρωμοσώματος (Αλεπόρου - Μαρίνου και συν., 2012).....	14
Εικόνα 4. Καρυότυπος ατόμου με σύνδρομο Down (Αλεπόρου - Μαρίνου και συν., 2012).....	15
Εικόνα 5. Καρυότυπος ατόμου με σύνδρομο Turner (Αλεπόρου - Μαρίνου και συν., 2012).....	16
Εικόνα 6. Είδη δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών (Αλεπόρου - Μαρίνου και συν., 2012).....	17
Εικόνα 7. Κλινικά χαρακτηριστικά Συνδρόμου Down (Smith, 2008).....	20
Εικόνα 8. Αμνιοπαρακέντηση (Moore et al., 1998).....	27
Εικόνα 9. Δειγματοληψία χοριακών λαχνών. Παρουσιάζονται δύο προσεγγίσεις: Διακολπικά (με τη χρήση ενός εύκαμπτου καθετήρα) και διακοιλιακά (με τη χρήση βελόνας).....	29
Εικόνα 10. Αυξημένη αυχενική διαφάνεια (Αποστολίδης, 2018).....	51
Εικόνα 11. Φυσιολογική αυχενική διαφάνεια (Αποστολίδης, 2018).....	51

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Κλινικά Χαρακτηριστικά των Συνδρόμων των Αυτοσωμικών Χρωμοσωμάτων.....	18
Πίνακας 2. Συχνότητα του Συνδρόμου Down σε ζώντα νεογνά και έμβρυα σε σχέση με την ηλικία της μητέρας.....	24
Πίνακας 3. Παρεμβατικές και μη παρεμβατικές μέθοδοι προγεννητικής διάγνωσης.....	26
Πίνακας 4. Ανωμαλίες που σχετίζονται με αυξημένη αυχενική διαφάνεια.....	48
Πίνακας 5. Παράγοντες που δεν επηρεάζουν τη μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας.....	54
Πίνακας 6. Δημογραφικά χαρακτηριστικά συμμετεχουσών εγκύων.....	58
Πίνακας 7. Διαφοροποίηση κινδύνου στην διακοπή της κύησης.....	65
Πίνακας 8α. Σχέση εκτιμώμενου κινδύνου αυχενικής διαφάνειας και προωρότητας.....	65
Πίνακας 8β. Σχέση εκτιμώμενου κινδύνου αυχενικής διαφάνειας και προεκλαμψίας.....	66
Πίνακας 8γ. Σχέση εκτιμώμενου κινδύνου αυχενικής διαφάνειας και διαβήτη κύησης.....	66
Πίνακας 9α. Σχέση εκτιμώμενου κινδύνου αυχενικής διαφάνειας και καρδιολογικών προβλημάτων υγείας παιδιών.....	67
Πίνακας 9β. Σχέση εκτιμώμενου κινδύνου αυχενικής διαφάνειας και συνολικών προβλημάτων υγείας παιδιών.....	67
Πίνακας 10. Μελέτες που καταγράφουν την ύπαρξη μείζονων καρδιακών ανωμαλιών σε χρωμοσωμικά φυσιολογικά έμβρυα με Α.Δ. μεγαλύτερη από την 95η εκ. θέση.....	72

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

Διάγραμμα 1. Κατανομή αριθμού κυήσεων (1α) και αριθμού τέκνων (1β) των ερωτώμενων εγκύων	59
Διάγραμμα 2. Αποτελέσματα κυήσεων (ολοκληρωμένες και μη).....	60
Διάγραμμα 3. Φυσιολογικός τοκετός ή καισαρική τομή.....	61
Διάγραμμα 4. Προβλήματα κύησης των εγκύων γυναικών.....	61
Διάγραμμα 5. Διάγραμμα διασποράς εκτιμώμενου κινδύνου με βάση την αυχενική διαφάνεια (λογαριθμική κλίμακα).....	62
Διάγραμμα 6. Κυκλικό διάγραμμα εκτιμώμενου κινδύνου με βάση την αυχενική διαφάνεια.....	63
Διάγραμμα 7. Διάγραμμα διασποράς μεταξύ εκτιμώμενου κινδύνου αυχενικής διαφάνειας (λογαριθμική κλίμακα) και ηλικίας εγκύων.....	64
Διάγραμμα 8. Θηκόγραμμα (Box and Whisker plot) του εκτιμώμενου κινδύνου από αυχενική διαφάνεια και των προβλημάτων υγείας των παιδιών.....	67
Διάγραμμα 9. Θηκόγραμμα (Box and Whisker plot) του εκτιμώμενου κινδύνου από αυχενική διαφάνεια και των καρδιολογικών προβλημάτων υγείας των παιδιών.....	68
Διάγραμμα 10. Συσχέτιση αποτελέσματος παρακέντησης με τις μη ολοκληρωμένες κυήσεις.....	69

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Amniotic Fluid Alpha Fetoprotein	AFAFP
α- Φετοπρωτεΐνη / α- εμβρυϊκή πρωτεΐνη	AFP
Κεφαλουραίο μήκος	CRL
Βιοψία Χορειακών Λαχνών / Τροφοβλάστη	CVS
Δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ	DNA
Genetic developmental disorder	EEC
Σύνδρομο εμβρυϊκής ακινησίας	FADS
Αχονδροπλασία Γαγγλιοσίδωση	GMI
Ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη	hCG
International Business Machines	IBM
Ενδομήτρια Υπολειπόμενη ανάπτυξη εμβρύου	IUGR
Maternal Serum Alpha-Fetoprotein / α- εμβρυϊκή πρωτεΐνη στον ορό της μητέρας	MSAFP
Neural Tube Defects	NTD
Pregnancy associated plasma protein A	PAAP-A
Σύστημα ομάδας αίματος (ρέζους)	Rh
Statistical Package for the Social Sciences	SPSS
Αυχενική Διαφάνεια	A.Δ.
Ορμόνη β-χοριακής γοναδοτροπίνης	β-hCG
Μέση τιμή	M.O.
Τυπική απόκλιση	T.A.
Nuchal Translucency	N.T.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η προγεννητική φροντίδα τα τελευταία χρόνια διαδραματίζει ένα πολύ σημαντικό κομμάτι της επιστημονικής κοινότητας, με την υπερηχογραφία να έχει πλέον πολλές εφαρμογές στη μαιευτική γενετική, μέσα στις οποίες συμπεριλαμβάνεται και ο έλεγχος για εμβρυϊκές ανωμαλίες. Μέσω ενός υπερήχου που διενεργείται κατά την 10^η με 14^η εβδομάδα κύησης, μετρείται το πάχος της περιοχής μεταξύ του δέρματος του εμβρύου και των μαλακών ιστών στην αυχενική μοίρα της σπονδυλικής του στήλης. Το υπερηχογραφικό αυτό εύρημα ονομάζεται Αυχενική Διαφάνεια και πολλές μελέτες έχουν συσχετίσει τις αυξημένες τιμές της με την εμφάνιση ανευπλοειδίας, καρδιολογικών προβλημάτων και άλλων γενετικών συνδρόμων στο νεογνό.

ΣΚΟΠΟΣ: Στην παρούσα ερευνητική μελέτη διερευνάται η πιθανή συσχέτιση του πάχους της αυχενικής διαφάνειας με την ενδομήτρια ανάπτυξη του εμβρύου και κατά πόσο τα περιστατικά με αυξημένη αυχενική διαφάνεια περιπλέκονται με γεννητικά σύνδρομα και καταλήγουν σε τερματισμό της κύησης.

ΥΛΙΚΟ- ΜΕΘΟΔΟΣ: Πρόκειται για αναδρομική μελέτη που βασίστηκε στη χρήση του ηλεκτρονικού και έντυπου αρχείου της Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Βενιζελείου Νοσοκομείου Ηρακλείου βάσει εντύπου συλλογής δεδομένων. Η συλλογή του δείγματος έγινε τον Δεκέμβριο του 2019 και το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν όλες οι έγκυες που παρακολουθούνταν για το χρονικό διάστημα 05/03/2014 - 28/03/2019. Τα δεδομένα που ήταν απαραίτητα για την έρευνα αποτυπώθηκαν σε ειδικό ερωτηματολόγιο. Χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα SPSS 24.0 για την στατιστική επεξεργασία των δεδομένων, ενώ το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε $\leq 0,05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από το συνολικό δείγμα μελετήθηκαν 106 γυναίκες, περιπτώσεις στις οποίες κατεγράφη πάχος αυχενικής διαφάνειας ίσο ή πάνω από την 95^η εκατοστιαία θέση. Οι περισσότερες έγκυες ($n=45,3\%$) ήταν < 30 ετών, το 16% ($n=$) των κύσεων κατέληξαν σε τερματισμό, ενώ το 11% ($n=$) των νεογνών εμφάνισαν πρόβλημα υγείας. Το 19,8% ($n=$) του δείγματος είχε κίνδυνο $<1:100$ να γεννήσει παιδί με χρωμοσωμική ανωμαλία. Επίσης, αποδείχτηκε ότι η αύξηση της ηλικίας της μητέρας αυξάνει τον κίνδυνο για την εμφάνιση παθολογίας στα κυοφορούντα παιδιά. Από τις κύσεις που εμφάνιζαν αυξημένο κίνδυνο γέννηση νεογνού με παθολογικά ευρήματα, το 36,4% προχώρησε σε τερματισμό κύησης και το 5% ($n=$) των κύσεων που ολοκληρώθηκαν οδήγησαν σε γέννηση νεογνού με καρδιολογικό πρόβλημα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η μέτρηση της Αυχενικής Διαφάνειας αποτελεί σαφέστατα ένα από τα ελάχιστα εργαλεία του πρώτου τριμήνου που παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για το έμβρυο. Πλέον, στην κλινική πρακτική η αυξημένη αυχενική διαφάνεια αποτελεί δείκτη που παραπέμπει την μητέρα να αποφασίσει από νωρίς για τη διαχείριση της εγκυμοσύνης τους σε περιπτώσεις σοβαρών εμβρυϊκών ανωμαλιών και να ελέγξει την καρδιακή λειτουργία του εμβρύου, καθώς πολλές μελέτες συσχετίζουν τον δείκτη αυτόν και με καρδιολογικά προβλήματα. Τέλος, τα δεδομένα στην παρούσα μελέτη επιβεβαιώνουν ότι όσο αυξάνεται η ηλικία της μητέρας, αυξάνεται και ο κίνδυνος εμφάνισης προβλημάτων υγείας στο νεογνό.

Λέξεις κλειδιά: Αυχενική διαφάνεια, προγεννητική διάγνωση, σύνδρομο Down, υπέρηχος, χρωμοσωμικές ανωμαλίες

ABSTRACT

Introduction: There is evidence associating the increased nuchal translucency (NT) thickness with the appearance of a form of aneuploidy, heart problems and other genetic syndromes in the newborn.

Aim: The present study investigates the possible association of Nuchal Translucency (NT) with intrauterine fetal development and whether incidence of increased Nuchal Translucency is complicated by genetic syndromes resulting in termination of pregnancy.

Material – Method: The present study was based on retrospective design using the electronic and printed files of the Maternity and Gynecological Clinic of a General Hospital in Greece. The study sample was collected during December of 2019 and consisted of the pregnant women who were under follow up for the period 05/03/2014 - 28/03/2019. The statistical analysis was conducted using SPSS 24.0 and Microsoft Excel, while the significance level was determined $\leq 0,05$.

Results: The sample includes 106 women whose NT thickness is equal to or exceeds the 95th percentage point. The majority of the participants (45.3%) was under 30 years old, 16% of pregnancies ended, while 11% of the newborns experienced a health problem. The 19.8% of the sample had a risk $<1:100$ of giving birth to a child with chromosomal abnormality. It was also proved that the older the age of the mother, the biggest the potential of having a health problem in the fetus. Of the pregnancies that had an increased risk of giving birth to a pathological child, 36.4% proceeded to termination of pregnancy and 5% gave birth to a child with a heart problem. A large percentage of the sample had an increased risk of neonatal with chromosomal abnormality. Finally, the results of the present study support that mother's age is associated with the risk of newborn health problems.

Conclusion: NT is one of the most important tools of the first trimester providing important information about the fetal health and development. This strongly highlights the right of women to decide early on how to manage their pregnancy in case of severe fetal abnormalities. Currently, in clinical practice, an increased nuchal translucency refers the mother to check the cardiac function of her fetus, as many studies correlate this ultrasound finding with fetal heart problems.

Key words: Chromosomal abnormalities, Down syndrome, Nuchal Translucency (NT), prenatal diagnosis, ultrasound

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

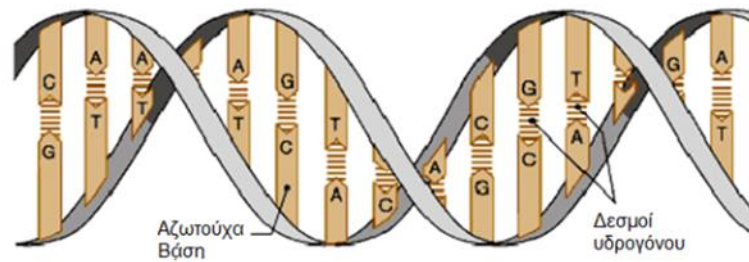
1.1 ΤΟ DNA

Όλα τα χαρακτηριστικά ενός οργανισμού καθορίζονται από ένα νουκλεϊκό οξύ, το δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ (DNA), το οποίο περιέχει τις γενετικές πληροφορίες που καθορίζουν τη βιολογική ανάπτυξη όλων των κυτταρικών μορφών ζωής και των περισσότερων ιών (Αλαχιώτης, 2005). Η δομή του DNA στο χώρο αναφέρεται στο μοντέλο της διπλής έλικας DNA, σύμφωνα με το οποίο το μόριο του DNA αποτελείται από δύο πολυνουκλεοτιδικές αλυσίδες που σχηματίζουν στον χώρο μια δεξιόστροφη διπλή έλικα. Στο εξωτερικό του μορίου βρίσκεται ένας σταθερός υδρόφιλος σκελετός, που αποτελείται από επαναλαμβανόμενα μόρια φωσφορικής ομάδας - δεοξυριβόζης ενωμένων με φωσφοδιεστερικό δεσμό. Αντίθετα στο εσωτερικό του σκελετού βρίσκονται οι υδρόφοβες αζωτούχες βάσεις.

Με βάση τον κανόνα της συμπληρωματικότητας, οι αζωτούχες βάσεις της μιας αλυσίδας συνδέονται με δεσμούς υδρογόνου με τις αζωτούχες βάσεις της απέναντι αλυσίδας. Σαν συμπέρασμα διαπιστώνεται ότι η αλληλουχία της μιας καθορίζει την αλληλουχία της άλλης. Η συμπληρωματικότητα έχει τεράστια σημασία για τον αυτοδιπλασιασμό του DNA, μια ιδιότητα που το καθιστά το καταλληλότερο μόριο για τη διατήρηση και μεταβίβαση της γενετικής πληροφορίας. Η δευτεροταγής δομή του μορίου σταθεροποιείται χάρη στους δεσμούς υδρογόνου που αναπτύσσονται μεταξύ των βάσεων. Με σκοπό να αναπτυχθούν οι δεσμοί υδρογόνου μεταξύ των αζωτούχων βάσεων των αλυσίδων, οι δύο αλυσίδες είναι αντιπαράλληλες (Αλεπόρου-Μαρίνου et al., 2012).

Το γενετικό υλικό όλων των κυττάρων και των περισσότερων ιών είναι το DNA. Οι λειτουργίες του γενετικού υλικού είναι:

1. Η αποθήκευση της γενετικής πληροφορίας
2. Η διατήρηση και η μεταβίβαση της γενετικής πληροφορίας από κύτταρο σε κύτταρο και από οργανισμό σε οργανισμό, που επιτυγχάνονται με τον αυτοδιπλασιασμό του DNA.
3. Η έκφραση των γενετικών πληροφοριών, που εξασφαλίζεται με τον έλεγχο της σύνθεσης των πρωτεϊνών (Αλεπόρου-Μαρίνου και συν., 2012).



Εικόνα 1. Η διπλή έλικα DNA (Αλεπόρου - Μαρίνου και συν., 2012)

1.2 ΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ

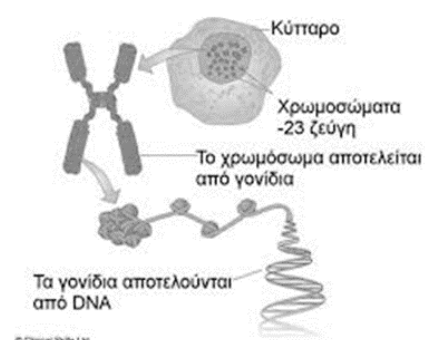
Γονίδιο ονομάζεται ένα τμήμα του DNA. Τα γονίδια δρουν ως δέσμη πληροφοριών που ελέγχουν και ρυθμίζουν την ανάπτυξη ενός ατόμου και τον τρόπο λειτουργίας του σώματός του. Η βιολογική πληροφορία αφορά την παραγωγή ενός βιομορίου με δομικό ή λειτουργικό ρόλο στο κύτταρο ή στον οργανισμό. Είναι υπεύθυνα για τα περισσότερα από τα χαρακτηριστικά, όπως το χρώμα των ματιών, την ομάδα αίματος και το ύψος (Αλεπόρου -Μαρίνου και συν., 2012). Για τον λόγο αυτό οι περισσότεροι άνθρωποι έχουν παρόμοια χαρακτηριστικά με τους γονείς τους. Τα γονίδια βρίσκονται πάνω σε δομές με τη μορφή νήματος που ονομάζονται χρωμοσώματα (εικόνα 3).



Εικόνα 2. Η μορφή ενός γονιδίου (Αλεπόρου - Μαρίνου και συν., 2012)

Το γενετικό υλικό ενός κυττάρου είναι το σύνολο των πληροφοριών στο DNA ενός οργανισμού και αποτελεί το γονιδίωμα του. Σε ένα απλοειδές κύτταρο, το ανθρώπινο γονιδίωμα, που ονομάζεται γαμέτης, αποτελείται από περίπου 3×10^9 ζεύγη βάσεων DNA, τα οποία είναι οργανωμένα σε 23 χρωμοσώματα. Ιδιαίτερο χαρακτηριστικό κάθε είδους αποτελεί ο αριθμός και η μορφολογία των χρωμοσωμάτων. Στον άνθρωπο τα φυσιολογικά αρσενικά και θηλυκά άτομα έχουν στον πυρήνα των σωματικών τους κυττάρων 23 ζεύγη χρωμοσωμάτων. Το ένα χρωμόσωμα κάθε ζεύγους είναι πατρικής και το άλλο μητρικής προέλευσης και ελέγχουν τις ίδιες ιδιότητες. Αυτοσωμικά χρωμοσώματα ονομάζονται τα 22 από τα 23 ζεύγη που είναι μορφολογικά ίδια και στα αρσενικά και στα θηλυκά άτομα. Στα θηλυκά

άτομα, το 23^ο ζεύγος αποτελείται από δύο X χρωμοσώματα, ενώ στα αρσενικά από ένα X και ένα Y χρωμόσωμα. Σημαντικό να σημειωθεί ότι το Y χρωμόσωμα είναι μικρότερο σε μέγεθος από το X χρωμόσωμα. Τα προαναφερθέντα χρωμοσώματα



Εικόνα 3. Η δομή ενός χρωμοσώματος (Αλεπόρου - Μαρίνου και συν., 2012)

ονομάζονται φυλετικά και σε πολλούς οργανισμούς, ανάμεσά τους και ο άνθρωπος, καθορίζουν το φύλο. Στον άνθρωπο η παρουσία του Y χρωμοσώματος καθορίζει το αρσενικό άτομο, ενώ η απουσία του το θηλυκό άτομο. Οπότε προκύπτει ότι, ένα φυσιολογικό αρσενικό άτομο έχει 44 αυτοσωμικά χρωμοσώματα και ένα ζεύγος XY, ενώ ένα φυσιολογικό θηλυκό 44 αυτοσωμικά και ένα ζεύγος XX (Αλεπόρου-Μαρίνου και συν., 2012).

Η περίπτωση απουσίας ή εμφάνισης ενός πρόσθετου χρωμοσώματος στο ίδιο ζευγάρι χρωμοσωμάτων του εμβρύου λέγεται ανευπλοειδία και δηλώνει χρωμοσωμική ανωμαλία.

1.3 ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ

Οι αλλαγές που μπορεί να υποστεί το γενετικό υλικό με ποικίλους τρόπους στην αλληλουχία του DNA, ονομάζεται μετάλλαξη και έτσι δημιουργείται συνήθως αλλά όχι πάντα, ένας διαφορετικός φαινότυπος. Η πρωτεΐνη που είναι το προϊόν του γονιδίου επηρεάζεται άμεσα από οποιαδήποτε αλλαγή συμβαίνει στο γενετικό υλικό.

Σύμφωνα με τους γενετιστές οι μεταλλάξεις κατατάσσονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: τις γονιδιακές και τις χρωμοσωμικές. Γονιδιακές μεταλλάξεις ονομάζονται οι μεταλλάξεις εκείνες που συμβαίνουν σε μεμονωμένα γονίδια και έχουν ως αποτέλεσμα αλλαγή (αντικατάσταση, προσθήκη ή έλλειψη) ενός αλληλόμορφου σε άλλο. Χρωμοσωμική ανωμαλία ονομάζεται η μετάλλαξη κατά την οποία γίνονται αλλαγές σε ένα μεγαλύτερο τμήμα του χρωμοσώματος.

Οι μεταλλάξεις παίζουν καθοριστικό ρόλο στη δημιουργία γενετικής ποικιλότητας στον πληθυσμό και είναι υπεύθυνες για πολλές κληρονομικές ασθένειες, αλλά και πολλών περιπτώσεων καρκίνου.

Οι μεταλλάξεις μπορούν να δημιουργηθούν είτε φυσικά (αυτόματα), είτε τεχνητά. Οι φυσικές μεταλλάξεις είναι δυνατό να εμφανιστούν ξαφνικά μέσα στον πληθυσμό και η αιτία προέλευσής τους είναι τα λάθη που γίνονται κατά την αντιγραφή του DNA ή κατά τον διαχωρισμό των χρωμοσωμάτων. Από την άλλη, η κύρια αιτία δημιουργίας των τεχνητών μεταλλάξεων είναι μεταλλαξογόνοι παράγοντες, δηλαδή παράγοντες του περιβάλλοντος. Κάποια παραδείγματα θα μπορούσαν να αποτελέσουν οι διάφορες χημικές ουσίες καθώς και τύποι ακτινοβολιών, όπως η χ και η γ - ακτινοβολία, όπως επίσης και η κοσμική και υπεριώδης ακτινοβολία (Αλεπόρου – Μαρίνου και συν., 2012).

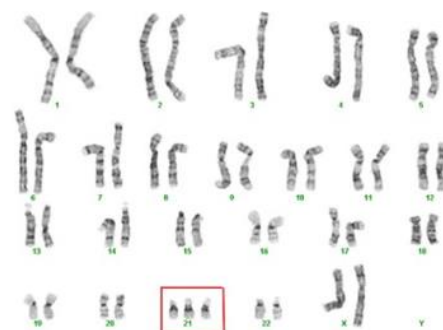
1.4 ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ

Με την ανάπτυξη ειδικών τεχνικών που δίνουν τη δυνατότητα της παρατήρησης και της λεπτομερούς μελέτης των χρωμοσωμάτων, επιτεύχθηκε η ανάλυση των χρωμοσωμικών ανωμαλιών

Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, τις αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες και τις δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Οι αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες, αναφέρονται σε αλλαγές στον αριθμό των χρωμοσωμάτων, ενώ οι δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες κάνουν λόγο για αλλαγές στη δομή τους. Εξαιτίας των αλλαγών αυτών, συνήθως το αντίκτυπο είναι η τροποποίηση του φαινοτύπου του ατόμου.

1.4.1 ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΕΣ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

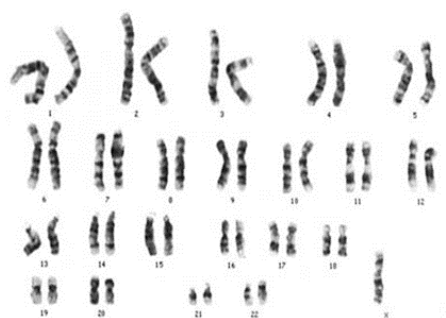
Η περίσσεια ή έλλειψη μικρού αριθμού χρωμοσωμάτων σε ένα άτομο, υποδηλώνει ανευπλοειδία και ως απόρροια τα άτομα αυτά ονομάζονται ανευπλοειδή. Οι αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι υπεύθυνες για το 50% των αυτόματων αποβολών και έχουν άμεση σχέση με την εκδήλωση γενετικών συνδρόμων στον άνθρωπο, όπως για παράδειγμα η τρισωμία 21, γνωστή και ως σύνδρομο Down. Οι



Εικόνα 4. Καρυότυπος ατόμου με σύνδρομο Down (Αλεπόρου - Μαρίνου και συν., 2012)

ανωμαλίες που έχουν σχέση με τον αριθμό των χρωμοσωμάτων, ταξινομούνται σε δύο κυρίως κατηγορίες, τις ευπλοειδίες και τις ανευπλοειδίες (Lander et al., 2001, Munne et al., 2002).

Ανευπλοειδίες μπορούν να συμβούν τόσο στα αυτοσωμικά όσο και στα φυλετικά χρωμοσώματα (XX) και (XY). Οι συνηθέστερες περιπτώσεις αυτοσωμικών ανωμαλιών που συναντώνται στον άνθρωπο είναι η τρισωμία 21 (σύνδρομο Down), η τρισωμία 13 (σύνδρομο Patau) και η τρισωμία 18 (σύνδρομο Edwards), ενώ τα πιο χαρακτηριστικά σύνδρομα φυλετικών ανωμαλιών είναι το σύνδρομο Turner (45,X), το σύνδρομο Klinefelter (47,XXY), το σύνδρομο των τριών X (47, XXX) και η τρισωμία 47, (47, XYY) (Lander et al., 2001).



Εικόνα 5. Καρυότυπος ατόμου με σύνδρομο Turner (Αλεπόρου - Μαρίνου και συν., 2012)

1.4.2 ΔΟΜΙΚΕΣ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

Οι αλλαγές στη δομή ενός ή περισσότερων χρωμοσωμάτων, ονομάζονται δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Σε ένα χρωμόσωμα μπορεί να παρατηρηθούν αλλαγές σε μερικά γονίδια ή ένα μεγάλο τμήμα του χρωμοσώματος. Η δημιουργία δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών είναι αποτέλεσμα διάφορων μηχανισμών κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου. Για παράδειγμα, η θραύση τμήματος από ένα ή περισσότερα χρωμοσώματα και, στη συνέχεια, η λανθασμένη επανένωσή του μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα έλλειψη, μετατόπιση ή κάποια άλλη αναδιάταξη των γονιδίων στο χρωμόσωμα. Οι δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι αποτέλεσμα της δράσης μεταλλαξογόνων παραγόντων όπως οι ακτινοβολίες και οι διάφορες χημικές ουσίες.

Οι δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες έχουν ως αποτέλεσμα την αλλαγή στην ποσότητα ή στη διάταξη της γενετικής πληροφορίας στα χρωμοσώματα. Ανάλογα με τον τύπο της αλλαγής διακρίνονται διάφορα είδη δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών.

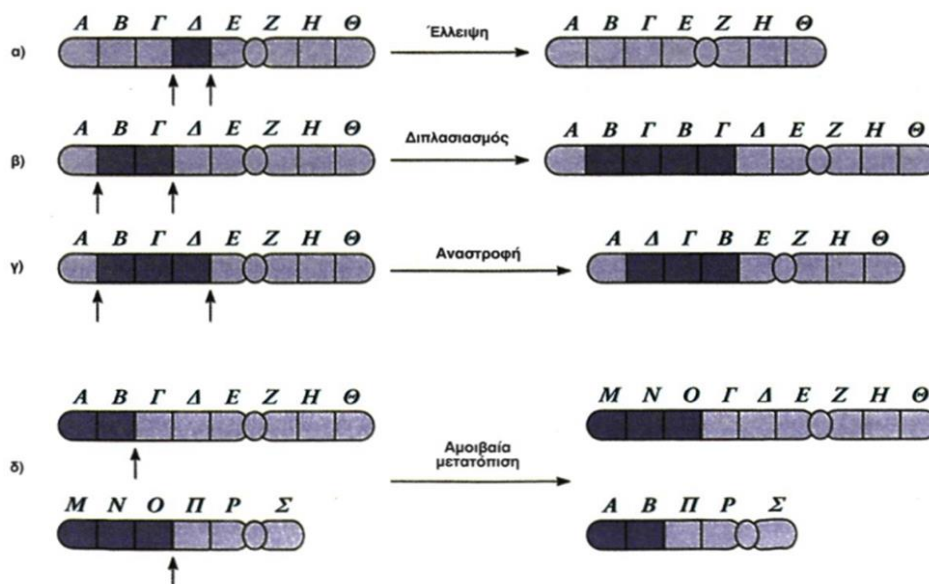
Έλλειψη: Η έλλειψη είναι η απώλεια γενετικού υλικού. Το σύνδρομο φωνή της γάτας (cri-du-chat) οφείλεται στην έλλειψη ενός τμήματος από το χρωμόσωμα 5. Το σύνδρομο ονομάζεται έτσι, γιατί το κλάμα των νεογέννητων που πάσχουν μοιάζει

με το κλάμα της γάτας (cri-du-chat). Τα άτομα που πάσχουν από το συγκεκριμένο σύνδρομο εμφανίζουν διανοητική καθυστέρηση.

Διπλασιασμός: Ο διπλασιασμός είναι η επανάληψη ενός χρωμοσωμικού τμήματος στο χρωμόσωμα.

Αναστροφή: Η αναστροφή δημιουργείται από θραύσεις σε δύο διαφορετικά σημεία ενός χρωμοσώματος και επανένωση του τμήματος ύστερα από αναστροφή. Η αναστροφή έχει ως συνέπεια την αλλαγή της διάταξης των γονιδίων στο χρωμόσωμα.

Μετατόπιση: Η μετατόπιση είναι αποτέλεσμα θραύσης ενός τμήματος του χρωμοσώματος και στη συνέχεια ένωσής του σε ένα άλλο μη ομόλογο χρωμόσωμα. Στις αμοιβαίες μετατοπίσεις έχουμε «ανταλλαγή» χρωμοσωμικών τμημάτων ανάμεσα σε μη ομόλογα χρωμοσώματα. Στις αμοιβαίες μετατοπίσεις δε χάνεται γενετικό υλικό και τα άτομα που τις φέρουν εμφανίζουν συνήθως φυσιολογικό φαινότυπο. Ταυτόχρονα όμως εμφανίζουν κίνδυνο απόκτησης απογόνων με χρωμοσωμικές ανωμαλίες, επειδή κατά το ζευγάρωμα των χρωμοσωμάτων στη μειωτική διαίρεση προκύπτουν και μη-φυσιολογικοί γαμέτες. Για τη διαπίστωση των δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών είναι απαραίτητη η χρώση των χρωμοσωμάτων με τεχνικές που δημιουργούν ζώνες στο χρωμόσωμα, όπως ζώνες Giemsa (Lander et al., 2001).



Εικόνα 6. Είδη δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών (Αλεπόρου - Μαρίνου και συν., 2012)

1.5 ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΑΥΤΟΣΩΜΙΚΩΝ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΩΝ

Τα κλινικά σύνδρομα που προκαλούν διαταραχές των αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων μπορεί να δημιουργούνται από ανωμαλίες του αριθμού ή της δομής τους (Rubin, 2010).

Πίνακας 1. Κλινικά Χαρακτηριστικά των Συνδρόμων των Αυτοσωμικών Χρωμοσωμάτων (Rubin, 2010)

Κλινικά Χαρακτηριστικά των Συνδρόμων των Αυτοσωμικών Χρωμοσωμάτων*	
Σύνδρομο	Χαρακτηριστικά
Σύνδρομο Τρισωμίας	
Χρωμόσωμα 21 (σύνδρομο Down 47,XX ή XY, + 21:1/800)	Επίκανθος, κηλίδες στην ίριδα, επίπεδη ρινική καμάρα, συγγενής καρδιοπάθεια, πιθηκοειδής παλαμιαία πτυχή, Νόσος Hirschsprung, αυξημένος κίνδυνος για λευχαιμία
Χρωμόσωμα 18 (47,XX ή XY, + 18:1/8000)	Επικράτηση στις γυναίκες, μικρογναθία, συγγενής καρδιοπάθεια, πεταλοειδής νεφρός, παραμόρφωση δακτύλων
Χρωμόσωμα 13 (47,XX ή XY, + 13:1/20000)	Παραμονή εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης, μικροεγκεφαλία, συγγενής καρδιοπάθεια, πολυκυστικός νεφρός, πολυδακτυλία, πιθηκοειδής παλαμιαία πτυχή
Σύνδρομα Ελλειμμάτων	
5p- σύνδρομο (Cri-du-chat 46, XX ή XY, 5p-c)	Κλάμα σαν γάτα, χαμηλό βάρος γέννησης, μικροεγκεφαλία, επίκανθος, συγγενής καρδιακή νόσος, κοντά χέρια και πόδια, πιθηκοειδής πτυχή
11p- σύνδρομο (46, XX ή XY, 11p-)	Ανιριδία, όγκος Wilms, γοναδοβλάστωμα, ασαφή αρσενικά γεννητικά όργανα
13q- σύνδρομο (46, XX ή XY, 13q-)	Χαμηλό βάρος γέννησης, μικροκεφαλία, ρετινοβλάστωμα, συγγενής καρδιοπάθεια
* Όλα αυτά τα σύνδρομα συνδέονται με πνευματική υστέρηση.	

1.5.1 ΤΡΙΣΩΜΙΑ 21 (ΣΥΝΔΡΟΜΟ DOWN)

Η τρισωμία 21 (σύνδρομο Down) προκαλείται συνήθως από ατελή διαχωρισμό και χαρακτηρίζεται από ένα σύνολο διακριτών μορφολογικών ανωμαλιών και διανοητική υστέρηση. Η τρισωμία 21 είναι η πιο συχνή αιτία πνευματικής υστέρησης.

Η επίπτωση της τρισωμίας 21 συνδέεται αρκετά με την αυξημένη ηλικία της εγκύου. Για το λόγο αυτό οι πιο μεγάλες σε ηλικία μητέρες έχουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο γέννησης παιδιού με το σύνδρομο Down. Έως τα μέσα της τρίτης δεκαετίας, οι γυναίκες έχουν ένα σταθερό κίνδυνο γέννησης παιδιού με τρισωμία 21 που ανέρχεται περίπου σε 1 ανά 1000 παιδιά που γεννιούνται. Ο κίνδυνος μετά αυξάνει σημαντικά και φτάνει σε 1 προς 30 στην ηλικία των 45 ετών (Rubin, 2010).

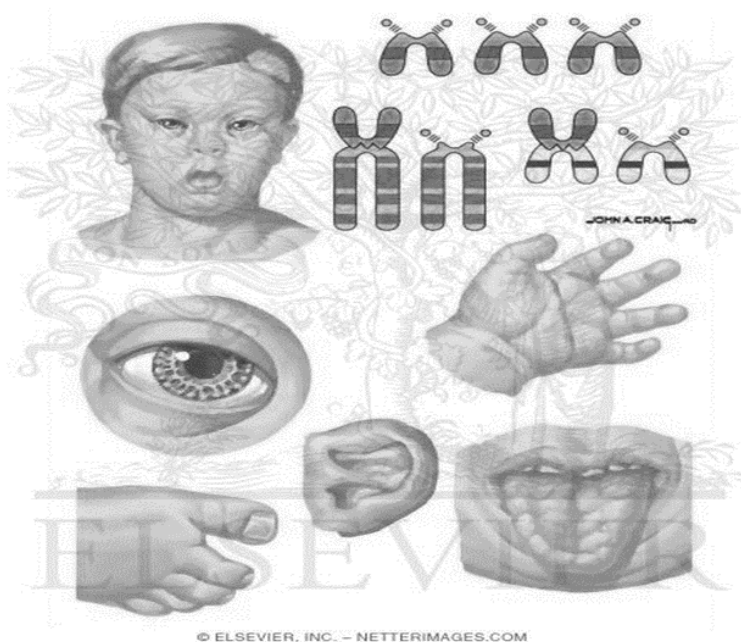
Τα παιδιά με τρισωμία 21 εμφανίζουν πολλαπλές συγγενείς ανωμαλίες. Όσον αφορά το πνευματικό τους επίπεδο τα παιδιά με σύνδρομο Down υποφέρουν από σοβαρή πνευματική υστέρηση με μη αναστρέψιμη και προοδευτική πτώση του IQ όσο περνούν τα χρόνια. Ξεκινώντας με μέσο όρο IQ τα 70 πριν την ηλικία του ενός έτους, η ευφυΐα μειώνεται κατά τη διάρκεια της πρώτης δεκαετίας της ζωής τους σε IQ γύρω στα 30. Χαρακτηριστικά, το πρόσωπο και το ινίο τείνουν να επιπεδωθούν, η μύτη εμφανίζει χαμηλή κλίση, η απόσταση μεταξύ των κόρων των οφθαλμών είναι μειωμένη και οι βλεφαρικές σχισμές είναι λοξές. Ο επίκανθος στα μάτια θυμίζει μια ανατολίτικη εμφάνιση και είναι το χαρακτηριστικό στο οποίο αναφέρονταν ο παλαιός όρος μογγολισμός. Η ίριδα εμφανίζει στίγματα, γνωστά ως κηλίδες Brushfield. Τα αυτιά είναι μεγάλα και δύσμορφα και η γλώσσα εξέχει, με εστιακή απώλεια της κεντρικής πτυχής από το ανοιχτό στόμα (Rubin, 2010).

Το ένα τρίτο των παιδιών που γεννιούνται με σύνδρομο Down εμφανίζει συγγενή καρδιακή νόσο. Οι ανωμαλίες μπορεί να είναι της μορφής της κολποκοιλιακής επικοινωνίας των ελλειμμάτων των κοιλιακών και κολπικών διαφραγμάτων, της τετραλογίας Fallot και του ανοιχτού αρτηριακού πόρου. Τα παιδιά αυτά έχουν συνήθως χαμηλό ύψος λόγω των βραχύτερων από το φυσιολογικό, οστών των πλευρών, της πυέλου και των άκρων. Τα χέρια είναι κοντά και πλατιά και εμφανίζουν την πιθηκοειδή γραμμή (μία μόνη πλάγια πτυχή εγκάρσια της παλάμης). Στο γαστρεντερικό σύστημα, η στένωση του δωδεκαδακτύλου ή η ατρησία του πρωκτού και η νόσος Hirschsprung (μεγάκολο) αφορούν το 2- 3% των παιδιών με σύνδρομο Down. Σχετικά με το

ανοσολογικό σύστημα, τα πάσχοντα παιδιά είναι συνήθως ευαίσθητα σε αναπνευστικές και άλλες λοιμώξεις.

Σε αυτές τις περιπτώσεις συναντώνται συχνά και διάφορες αιματολογικές διαταραχές. Ο κίνδυνος για λευχαιμία στα παιδιά με σύνδρομο Down που είναι μικρότερα από 15 ετών, είναι περίπου δεκαπέντε φορές μεγαλύτερος από τον φυσιολογικό. Στα παιδιά ηλικίας κάτω των τριών ετών, προέχει η οξεία μη λεμφογενής λευχαιμία. Μετά από αυτή την ηλικία, όταν τα περισσότερα είδη λευχαιμίας παρατηρούνται στο σύνδρομο Down, συχνότερη είναι η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία.

Επιπλέον εμφανίζονται και κάποιες νευρολογικού τύπου διαταραχές. Μια από τις πιο σοβαρές νευρολογικές διαταραχές του συνδρόμου Down, είναι η νόσος Alzheimer. Οι χαρακτηριστικές μορφολογικές βλάβες της νόσου Alzheimer, παρουσιάζονται σε όλους τους ασθενείς με σύνδρομο Down και αναγνωρίζονται από την ηλικία των 35 ετών (Rubin, 2010).



Εικόνα 7. Κλινικά χαρακτηριστικά Συνδρόμου Down (Smith, 2008)

1.6 ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΦΥΛΕΤΙΚΩΝ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΩΝ

1.6.1 Y ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ

Στο παρελθόν, υπήρχε η γνώμη πως το φύλο του ανθρώπου καθορίζονταν από τον αριθμό των x χρωμοσωμάτων. Αργότερα βέβαια, με ανακαλύψεις που καθορίζουν πως ο φαινότυπος του XXY (σύνδρομο Klinefelter) είναι άνδρας και ο φαινότυπος του XO (σύνδρομο Turner) είναι γυναίκα, φανερώθηκε ο ρόλος του Y χρωμοσώματος που ορίζει τον ανδρικό φαινότυπο. Το γονίδιο που προσδιορίζει τους όρχεις εντοπίζεται κοντά στο τέλος του μικρού σκέλους του Y χρωμοσώματος. Θεωρείται, ότι αποκρυπτογραφεί μία «πρωτεΐνη ενεργοποιητή» της μεταγραφής που δρα στα αυτοσωμικά γονίδια των οποίων η έκφραση ελέγχει τον αντρικό φαινότυπο (Rubin, 2010).

1.6.2 X ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ

Αν και οι άντρες φέρουν ένα μόνο X χρωμόσωμα, τόσο οι γυναίκες όσο και οι άνδρες παράγουν τα ίδια ποσά προϊόντων των γονιδίων που αποκρυπτογραφούνται από το X χρωμόσωμα. Αυτό φαίνεται αντιφατικό, ερμηνεύτηκε βέβαια από το αποτέλεσμα του Lyon, το οποίο βασίζεται στις εξής αρχές:

1. Το ένα X χρωμόσωμα υπάρχει ανενεργό κατά την εμβρυογένεση. Το ανενεργό αυτό X χρωμόσωμα, είναι αναγνωρίσιμο στον πυρήνα κατά τη μεσόφαση ως μια συσώρευση ετεροχρωματικής χρωματίνης που προστίθεται στην εσωτερική πυρηνική μεμβράνη και λέγεται σωματίο Barr.
2. Το πατρικό ή το μητρικό X χρωμόσωμα, απενεργοποιείται τυχαία (Rubin, 2010).

1.6.3 KLINEFELTER SYNDROME

Το σύνδρομο Klinefelter ή όπως ονομάζεται αλλιώς η ορχική δυσγενεσία, είναι ο φαινότυπος του γονότυπου 47,XXY και χαρακτηρίζεται από ανδρικό υπογοναδισμό και στειρότητα. Είναι η πιο σημαντική κλινική κατάσταση που συνδέεται με τρισωμία των φυλετικών χρωμοσωμάτων.

Σε ό,τι αφορά τα παθολογικά πλαίσια, μετά την ήβη, οι ουσιαστικώς ανώμαλοι όρχεις δεν ανταποκρίνονται στα ερεθίσματα των γοναδοτροπινών και φανερώνουν εκφυλιστικές αλλοιώσεις. Τα σπερματικά σωληνάρια παρουσιάζουν ατροφία, υαλίνωση και περισωληναριακή ίνωση. Τα σπερματογόνα κύτταρα και τα κύτταρα Sertoli δεν παρουσιάζονται και τα σωληνάρια αντικαθίστανται από πυκνές δέσμες κολλαγόνου. Αν και τα κύτταρα Leydig συνήθως φαίνεται να είναι αυξημένα σε αριθμό, η λειτουργία τους είναι επηρεασμένη, ως απόδειξη των χαμηλών επιπέδων τεστοστερόνης και των αυξημένων επιπέδων της ωχρινοτρόπου ορμόνης και της ωοθηλακιοτρόπου ορμόνης (Rubin, 2010).

Όσον αφορά την κλινική τους εικόνα, τα παιδιά που έχουν γεννηθεί με σύνδρομο Klinefelter, συνήθως είναι ψηλά και αδύνατα με χαρακτηριστικά μακριά κάτω άκρα (ευνουχοειδής τύπος σώματος). Απουσιάζει η φυσιολογική ανάπτυξη στους όρχεις και η αρρενοποίηση κατά την ήβη καθώς τα γεννητικά όργανα εμφανίζουν ατροφία. Τα γυναικεία χαρακτηριστικά καθορίζονται με λέπτυνση της φωνής, γυναικομαστία και γυναικείου τύπου τριχοφυΐα στο εφήβαιο (female escutcheon). Επιπλέον παρατηρείται στειρότητα που οφείλεται στην αζωοσπερμία. Ο υπογοναδισμός και η έλλειψη ανδρογόνων προκαλούνται από τις αλλοιώσεις αυτές (Rubin, 2010).

1.6.4 ΣΥΝΔΡΟΜΟ TURNER (45,X)

Το σύνδρομο Turner αναφέρεται σε ένα φάσμα ανωμαλιών που προκαλούνται από πλήρη ή μερική μονοσωμία του X χρωμοσώματος σε γυναικείο φαινότυπο. Το μισό περίπου των γυναικών με σύνδρομο Turner έχει έλλειψη ολόκληρου του X χρωμοσώματος (μονοσωμία X). Οι υπόλοιπες εμφανίζουν διάφορες δομικές παρεκκλίσεις του X χρωμοσώματος όπως ισοχρωμόσωμα του μακρού σκέλους, μεταθέσεις και ελλείψεις.

Το κλινικό χαρακτηριστικό του συνδρόμου Turner είναι ο παιδισμός του φύλου με πρωτοπαθή αμηνόρροια και στειρότητα. Στις περισσότερες περιπτώσεις η διαταραχή δεν ανακαλύπτεται μέχρι που η απουσία εμμηναρχής οδηγεί σε ιατρική αναζήτηση. Χαρακτηριστικό είναι πως όλες αυτές οι γυναίκες έχουν ύψος λιγότερο από 150 εκατοστά. Άλλα κλινικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν το κοντό λαιμό και

την πτερυγοειδή διαμόρφωση του τραχήλου, τη χαμηλή οπίσθια γραμμή τριχοφυΐας, την ευρεία απόκλιση των αγκώνων από τους βραχίονες (βλαιοσό αντιβράχιο) τον επίπεδο θώρακα με μεγάλη απόσταση των θηλών του μαστού και την υπερκυρτότητα των νυχιών των δακτύλων. Τα μισά από αυτά τα άτομα παρουσιάζουν μη φυσιολογικές πυελογραφίες και η πιο συχνή ανωμαλία είναι ο πεταλοειδής νεφρός. Επιπλέον, πολλά από τα άτομα αυτά εμφανίζουν ανωμαλίες στο πρόσωπο όπως μικρή κάτω γνάθο, αυτιά που προεξέχουν και επίκανθο. Αρκετά συχνό φαινόμενο είναι η διαταραχή της τριχοφυΐας του σώματος όπως επίσης και η πνευματική υστέρηση η οποία παρατηρείται στο ένα πέμπτο των περιπτώσεων (Rubin, 2010).

Στο σύνδρομο Turner οι καρδιαγγειακές διαταραχές είναι συχνές και αφορούν τουλάχιστον τον μισό αριθμό των πασχόντων. Η στένωση της αορτής εμφανίζεται στο 15% και η διγλώχινα αορτική βαλβίδα γίνεται εμφανής με υπερηχοκαρδιογράφημα στο ένα τρίτο των περιπτώσεων. Αν και οι ωοθήκες, των εμβρύων με σύνδρομο Turner περιέχουν ωοκύτταρα, αυτά μειώνονται ταχύτατα και δεν παραμένει κανένα έως την ηλικία των 2 ετών. Οι ωοθήκες, μετατρέπονται σε ινώδεις ταινίες, ενώ η μήτρα, οι σάλπιγγες και ο κόλπος συνεχίζουν να αναπτύσσονται φυσιολογικά. Τα παιδιά με σύνδρομο Turner θεραπεύονται με αυξητική ορμόνη και οιστρογόνα έχοντας έτσι πολύ καλή πρόγνωση (Rubin, 2010).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ – ΜΕΘΟΔΟΙ

Ως έναρξη της προγεννητικής περιόδου θεωρείται η χρονιά 1966, όπου οι Steele και Berg τεκμηρίωσαν πως μπορεί να προσδιοριστεί η χρωμοσωματική σύσταση ενός εμβρύου με την ανάλυση καλλιεργημένων κυττάρων του αμνιακού υγρού. Ήταν ήδη γνωστός ο συσχετισμός της προχωρημένης ηλικίας της μητέρας και του κινδύνου απόκτησης παιδιού με σύνδρομο Down. Για το λόγο αυτό, η μελέτη τους οδήγησε στην άμεση υιοθέτηση της προγεννητικής διάγνωσης ως ιατρική υπηρεσία (Nussbaum et al., 2011).

Πίνακας 2. Συχνότητα του Συνδρόμου Down σε ζώντα νεογνά και έμβρυα σε σχέση με την ηλικία της μητέρας (Nussbaum et al., 2011)

ΗΛΙΚΙΑ ΤΗΣ ΜΗΤΕΡΑΣ (ΕΤΗ)	ΚΑΤΑ ΤΗ ΓΕΝΝΗΣΗ	ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΜΝΙΟΠΑΡΑΚΕΝΤΗΣΗ (16 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ)	ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑ ΧΟΡΙΑΚΩΝ ΛΑΧΝΩΝ (9-11 ΕΒΔΟΜ.)
15 – 19	1/1250	-	-
20 – 24	1/1400	-	-
25 – 29	1/1100	-	-
30 – 31	1/900	-	-
32	1/750	-	-
33	1/625	1/420	1/370
34	1/500	1/333	1/250
35	1/385	1/250	1/250
36	1/300	1/200	1/175
37	1/225	1/150	1/175
38	1/175	1/115	1/115
39	1/140	1/90	1/90
40	1/100	1/70	1/80
41	1/80	1/50	1/50
42	1/65	1/40	1/30
43	1/50	1/30	1/25
44	1/40	1/25	1/25
45 και άνω	1/25	1/20	1/15

Μερικά ζευγάρια γονέων αναζητούν προγεννητικό έλεγχο διότι έχουν λάβει γνώση, από το ιστορικό της οικογενείας τους ή από γενετική ανάλυση που έκαναν για να διαπιστωθεί εάν είναι φορείς, πως διαθέτουν μεγαλύτερο κίνδυνο να γεννηθεί το παιδί τους με κάποια συγκεκριμένη γενετική διαταραχή. Η προγεννητική διάγνωση, σε

άλλες περιπτώσεις, γίνεται εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου που βασίζεται στην προχωρημένη ηλικία της μητέρας ή ως μέρος του προγεννητικού ελέγχου ρουτίνας, όπως εκείνου που εφαρμόζεται για να διαπιστωθεί μια αυτοσωμική τρισωμία, όπως για παράδειγμα η τρισωμία 21 ή κάποια ανωμαλία του νευρικού σωλήνα. Σκοπός της προγεννητικής διάγνωσης, σε κάθε περίπτωση, είναι οι γονείς να ενημερώνονται για τον κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών ή κάποιων γενετικών διαταραχών και τις επιλογές που έχουν όσον αφορά στη διαχείριση του κινδύνου αυτού. Ορισμένα ζευγάρια τα οποία γνωρίζουν πως υπάρχει κίνδυνος να προκύψει κάποια συγκεκριμένη συγγενής ανωμαλία στο έμβryo και υπό άλλες συνθήκες θα δίσταζαν να τεκνοποιήσουν, επιλέγουν πλέον να προχωρήσουν στην απόκτηση απογόνων ξέροντας ότι μπορούν, μέσω του προγεννητικού ελέγχου, να διαπιστώσουν την ύπαρξη ή μη της συγκεκριμένης διαταραχής στο έμβryo. Με τον τρόπο αυτό, αρκετά ζευγάρια με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εμβryών με σοβαρή γενετική διαταραχή, κατάφεραν να γεννήσουν υγιή παιδιά, χάρη στη δυνατότητα προγεννητικής διάγνωσης και την επιλογή να διακόψουν την εγκυμοσύνη, εάν υπάρχει ανάγκη. Η προγεννητική διάγνωση, σε άλλες περιπτώσεις, μπορεί να καθυστερήσει τα ζευγάρια και να μειώσει το άγχος, κυρίως ανάμεσα στα άτομα που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου. Τέλος, για κάποιους άλλους γονείς η προγεννητική διάγνωση δίνει στους γιατρούς την ευκαιρία για σχεδιασμό μίας πιο κατάλληλης προγεννητικής αντιμετώπισης ενός εμβryού το οποίο πάσχει από μία γενετική διαταραχή ή από μία συγγενή ανωμαλία. Από την άλλη πλευρά, σε περίπτωση που αυτό δεν είναι εφικτό, επιτρέπει την κατάλληλη διαχείριση της επικείμενης γέννησης του προσβεβλημένου παιδιού, στο πλαίσιο της ψυχολογικής προετοιμασίας της οικογένειας, της εγκυμοσύνης, της γέννας και της μεταγεννητικής περίθαλψης (Nussbaum et al., 2011).

Συνήθεις ενδείξεις προγεννητικής εξέτασης είναι:

- 1) Ηλικία της μητέρας (άνω των 35 ετών).
- 2) Αποτελέσματα βιοχημικού ελέγχου απ' όπου εκτιμάται εάν υπάρχει στατιστικά αυξημένος κίνδυνος για χρωμοσωμικές ανωμαλίες του εμβryού.
- 3) Υπερηχογραφικά ευρήματα (π.χ. αυξημένη αυχενική διαφάνεια, καρδιακές ανωμαλίες, ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβryού (IUGR), λαγώχειλο, λυκόστομα, κ.α.).
- 4) Οικογενειακό ιστορικό με χρωμοσωμική ανωμαλία.
- 5) Προηγούμενη κύηση με παθολογικά ευρήματα στον καρυότυπο του εμβryού.
- 6) Τρεις ή παραπάνω αυτόματες αποβολές (Lowdermilk et al., 2010).

ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ

Ο καρυότυπος είναι εδώ και αρκετά χρόνια μια εξέταση ρουτίνας στην προγεννητική διάγνωση και πλέον έχουν αναπτυχθεί παρεμβατικές και μη παρεμβατικές μέθοδοι προγεννητικής διάγνωσης. Η αμνιοπαρακέντηση και η δειγματοληψία χοριακών λαχνών (CVS) είναι παρεμβατικές μέθοδοι που έχουν μικρό κίνδυνο αποβολής του εμβρύου και ενδείκνυνται σε ένα μικρό μόνο ποσοστό εγκύων, που πληρούν τα κριτήρια για προγεννητική διάγνωση. Αντιθέτως, ο έλεγχος διαλογής του ορού της μητέρας σε συνδυασμό με τον υπερηχογραφικό έλεγχο μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση του εμβρύου σε όλες τις κτήσεις χαμηλού κινδύνου (όπως και σε κάποιες υψηλού κινδύνου), καθώς είναι μη παρεμβατικές και δεν υπάρχει κίνδυνος για το έμβρυο. Τα έμβρυα με ανώμαλο καρυότυπο έχουν συνήθως πολλαπλές ανωμαλίες που μπορούν να ανιχνευτούν υπερηχογραφικά (Hill, 2001).

Ο έλεγχος διαλογής του ορού της μητέρας είναι ικανός να βοηθήσει στην ταυτοποίηση εμβρύων που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης ανωμαλιών σύγκλισης του νευρικού σωλήνα, ορισμένων χρωμοσωματικών ανωμαλιών συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Down και άλλων διαταραχών. (Nussbaum et al., 2011).

Πίνακας 3. Παρεμβατικές και μη παρεμβατικές μέθοδοι προγεννητικής διάγνωσης (Nussbaum et al., 2011)

ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ	ΜΗ ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ
Αμνιοπαρακέντηση	Υπερηχογραφική απεικόνιση εμβρύου, πλακούντα
Λήψη χοριακών λαχνών	Ορολογικοί δείκτες (AFP, hCG, PAAP-A)
Ομφαλιδοκέντηση	Ανίχνευση εμβρυικών κυττάρων στη μητρική κυκλοφορία
Εμβρυοσκόπηση	Doppler (ροή μητριάιας αρτηρίας)
Λήψη εμβρυικού αίματος από καρδιά ή ενδοηπατικά αγγεία	Μαγνητική τομογραφία (σιαμαία δίδυμα, ανωμαλίες εγκεφάλου)
Προεμφυτευτική γενετική διάγνωση	

2.1 ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1.1 ΑΜΝΙΟΠΑΡΑΚΕΝΤΗΣΗ

Η αμνιοπαρακέντηση είναι μια επεμβατική διαγνωστική μέθοδος με την οποία ελέγχουμε τον καρύοτυπο ενός εμβρύου με την εισαγωγή μιας λεπτής βελόνας στον αμνιακό σάκο και τη δειγματοληψία αμνιακού υγρού διακοιλιακά χρησιμοποιώντας μια σύριγγα. Κύτταρα εμβρυϊκής προέλευσης εμπεριέχονται στο αμνιακό υγρό τα οποία είναι δυνατό να επεξεργαστούν σε ειδικό κυτταρογεννητικό εργαστήριο για περαιτέρω διαγνωστικό έλεγχο. Για την ακρίβεια, προτού διεξαχθεί η εξέταση συνίσταται



Εικόνα 8. Αμνιοπαρακέντηση (Moore et al., 1998)

υπερηχογραφικός έλεγχος με σκοπό να επιβεβαιωθεί η βιωσιμότητα του εμβρύου, να προσδιοριστεί η ηλικία του, καθώς μετριέται η αμφιβρεγματική διάμετρος και το μήκος του μηριαίου οστού του εμβρύου και επιπλέον να ελεγχθεί η φυσιολογική ανάπτυξη των ανατομικών δομών του, ο αριθμός των εμβryών, ο όγκος του αμνιακού υγρού αλλά και η θέση του εμβryού και του πλακούντα ώστε να επιλεγεί το κατάλληλο σημείο για την εισαγωγή της βελόνας. Η εξέταση της αμνιοπαρακέντησης συνήθως πραγματοποιείται μεταξύ 15ης και 16ης εβδομάδας, υπολογίζοντας από την τελευταία έμμηνο ρύση της μητέρας, χωρίς την απαίτηση νοσηλείας, καθώς είναι μια γρήγορη μέθοδος με μικρή διάρκεια μόλις μερικών λεπτών και δεν απαιτείται τοπική αναισθησία. Στο παρελθόν, σε κάποια διαγνωστικά κέντρα, η αμνιοπαρακέντηση πραγματοποιούνταν σε πιο πρώιμο στάδιο της κύησης, δηλαδή μεταξύ 10ης και 14ης εβδομάδας, αλλά αυτό είχε σαν αποτέλεσμα την αύξηση της συχνότητας διάφορων επιπλοκών. Τα πρώτα αποτελέσματα της διαδικασίας αυτής αποκλείουν αρχικά τις πιο συχνές χρωμοσωμικές ανωμαλίες (σύνδρομο Down, Edwards, Patau και Turner) και αναγνωρίζεται το φύλο του εμβryού. Εκτός της χρωμοσωματικής ανάλυσης του εμβryού, μπορεί να προσδιοριστεί στο αμνιακό υγρό και η ποσότητα της α -εμβρυϊκής πρωτεΐνης (AFP) που μας δίνει σημαντικές πληροφορίες για τυχόν ανοιχτές βλάβες στην σπονδυλική στήλη του εμβryού. Η AFP αποτελεί μια εμβρυϊκή γλυκοπρωτεΐνη η σύνθεση της οποίας συμβαίνει κυρίως στο ήπαρ. Εκκρίνεται στην κυκλοφορία του εμβryού και απεκκρίνεται στο αμνιακό υγρό μέσω των νεφρών με τα ούρα του εμβryού. Στη συνέχεια, η AFP εισέρχεται στην κυκλοφορία της μητέρας διαμέσου του πλακούντα, των αμνιακών μεμβρανών και της κυκλοφορίας μεταξύ μητέρας και εμβryού. Με τον τρόπο αυτό, είναι δυνατό να μετρηθεί είτε στο αμνιακό υγρό (AFAFP), είτε στον ορό της μητέρας (MSAFP). Και οι δύο μέθοδοι είναι πολύ χρήσιμες στην προγεννητική διάγνωση, ιδίως για τον προσδιορισμό του κινδύνου

εμφάνισης ανωμαλιών σύγκλισης του νευρικού σωλήνα, αλλά και για άλλους λόγους (Nussbaum et al., 2011).

Η μέτρηση της ποσότητας της AFP εφαρμόζεται με ανοσολογική μέθοδο, η οποία είναι σχετικά απλή, οικονομική και μπορεί να πραγματοποιηθεί σε όλα τα δείγματα αμνιακού υγρού, ανεξάρτητα από το λόγο για τον οποίο έγινε η αμνιοπαρακέντηση. Για να αξιολογηθούν τα επίπεδα της AFP, γίνεται σύγκριση με το φυσιολογικό εύρος της ποσότητάς της κατά την αντίστοιχη ηλικία κύησης. Σε περίπτωση που η συγκέντρωση αυτή είναι αυξημένη, θα πρέπει να αναζητηθεί κάποια άλλη αιτία εκτός των ανωμαλιών σύγκλισης του νευρικού σωλήνα. Όταν ο προσδιορισμός της AFP συνδυάζεται με υπερηχογραφικό έλεγχο κατά την 18η και 19η εβδομάδα της εγκυμοσύνης, είναι δυνατό να ταυτοποιηθούν σχεδόν όλα τα έμβρυα με ανεγκεφαλία καθώς και το 99% των εμβρύων με ανοικτή δισχιδή ράχη.

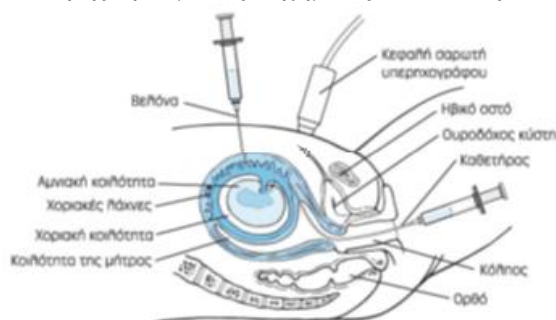
Κατά τη 15^η με 16^η εβδομάδα της κύησης, στο δεύτερο δηλαδή τρίμηνο, η κυριότερη επιπλοκή αυτής της εξέτασης είναι 1 πιθανότητα στις 1.600 για πρόκληση αποβολής επιπλέον του βασικού κινδύνου, που είναι περίπου 1% έως 2% για οποιαδήποτε άλλη κύηση αυτού του σταδίου. Πιο σπάνιες είναι άλλες επιπλοκές συμπεριλαμβάνοντας τη μόλυνση της μητέρας, τον τραυματισμό του εμβρύου από τη βελόνα και τη διαρροή του αμνιακού υγρού. Η εξέταση της αμνιοπαρακέντησης, όπως προαναφέρθηκε, μπορεί να συμβεί και νωρίτερα, μεταξύ της 10^{ης} και 14^{ης} εβδομάδας της εγκυμοσύνης. Από μια συγκριτική μελέτη τυχαίου δείγματος σχετικά με την ασφάλεια του εμβρύου και την εξέλιξη της εγκυμοσύνης, μεταξύ πρώιμης αμνιοπαρακέντησης και αυτής κατά το δεύτερο τρίμηνο, προέκυψε ότι ο κίνδυνος αποβολής του εμβρύου είναι τριπλάσιος στην ομάδα των εγκύων που υπόκεινται σε πρώιμη αμνιοπαρακέντηση σε σχέση με την ομάδα των εγκύων που υπόκεινται στη διαδικασία αυτή κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης. Ακόμα, στην περίπτωση της πρώιμης αμνιοπαρακέντησης παρατηρήθηκε πιο συχνά και διαρροή αμνιακού υγρού. Η μόνη συγγενής ανωμαλία που βρέθηκε αυξημένη κατά την πρώιμη αμνιοπαρακέντηση ήταν η ραιβοϊπποποδία με συχνότητα 1,3%, σε σχέση με τον κίνδυνο 0,1% έως 0,3% στο γενικό πληθυσμό (ο κίνδυνος δεν αυξάνεται στην περίπτωση που η αμνιοπαρακέντηση διεξαχθεί κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης). Πάντως, οι περισσότερες επιπλοκές παρατηρήθηκαν σε αμνιοπαρακεντήσεις πριν από τη 13^η εβδομάδα της εγκυμοσύνης, που ίσως να οφείλονται στην λιγιστή συγκέντρωση του αμνιακού υγρού σε αυτό το πρώιμο στάδιο της κύησης.

Όποιος και αν είναι ο λόγος για τον οποίο διεξάγεται η αμνιοπαρακέντηση, πρέπει να μετρηθεί η συγκέντρωση της AFP στο αμνιακό υγρό και να προσδιοριστεί ο καρυότυπος των κυττάρων του αμνιακού υγρού, ώστε να πραγματοποιηθεί έλεγχος για ανωμαλίες σύγκλισης του νευρικού σωλήνα (NTD) και χρωμοσωματικές ανωμαλίες, αντίστοιχα. Περαιτέρω έλεγχοι γίνονται μόνο σε περίπτωση που υπάρχουν συγκεκριμένες ενδείξεις (Nussbaum et al., 2011).

2.1.2 ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑ ΧΟΡΙΑΚΩΝ ΛΑΧΝΩΝ (CVS)

Κατά τη λήψη δείγματος χοριακών λαχνών (λήψη τροφοβλάστης) λαμβάνεται δείγμα ιστού από την περιοχή των λαχνών του χορίου, διατραχηλικά ή διακοιλιακά, μεταξύ της 10ης και της 12ης εβδομάδας της κύησης.

Οι χοριακές λάχνες προέρχονται από την τροφοβλάστη, το εξωεμβρυϊκό τμήμα της βλαστοκύστης. Κατά την εμφύτευση, η τροφοβλάστη χωρίζεται σε κυτταροτροφοβλάστη και συγκυτιοτροφοβλάστη. Η συγκυτιοτροφοβλάστη διεισδύει στο τοίχωμα της μήτρας και τελικά σχηματίζει κοιλότητες στις οποίες συγκεντρώνεται μητρικό αίμα. Προς την έκβαση της δεύτερης εβδομάδας, σχηματίζονται οι πρωτογενείς χοριακές λάχνες, ως εκβλαστήσεις της



Εικόνα 9. Δειγματοληψία χοριακών λαχνών. Παρουσιάζονται δύο προσεγγίσεις: Διακολπικά (με τη χρήση ενός εύκαμπτου καθετήρα) και διακοιλιακά (με τη χρήση βελόνας) (Moore et al., 1998)

κυτταροτροφοβλάστης που προεκβάλλουν στη συγκυτιοτροφοβλάστη. Οι λάχνες αυτές, σύντομα ξεκινούν να διακλαδίζονται και το μεσέγγυμα αρχίζει να αυξάνεται στο εσωτερικό τους, σχηματίζοντας έναν πυρήνα. Ο σχηματισμός του πυρήνα χαρακτηρίζει τις δευτερογενείς λάχνες. Στο επόμενο στάδιο, αναπτύσσονται στο μεσεγγυματικό πυρήνα δίκτυα τριχοειδών αγγείων και εγκαθιδρύεται η κυκλοφορία, οπότε και οι λάχνες καλούνται τριτογενείς.

Οι τριτογενείς λάχνες διακλαδίζονται έντονα και έως το τέλος της όγδοης εβδομάδας καλύπτουν ολόκληρη την επιφάνεια του χοριονικού σάκου ως λαχνωτό χόριο. Στη συνέχεια, τμήμα του χορίου μετατρέπεται στο λείο χόριο με εκφύλιση των λαχνών σε αυτήν την περιοχή. Οι λάχνες από τις οποίες λαμβάνεται το δείγμα είναι οι τριτογενείς λάχνες του λαχνωτού χορίου, που αποτελούνται από τον μεσεγγυματικό πυρήνα, την κυτταροτροφοβλάστη και ένα εξωτερικό στρώμα συγκυτιοτροφοβλάστης (Nussbaum et al., 2011).

Το μεγαλύτερο πλεονέκτημα της CVS σε σχέση με την αμνιοπαρακέντηση στο δεύτερο τρίμηνο, είναι ότι τα αποτελέσματα της CVS είναι διαθέσιμα σε ένα πρώιμο στάδιο της κύησης, ελαττώνοντας έτσι την περίοδο της αβεβαιότητας και επιτρέποντας τον τερματισμό της κύησης κατά το πρώτο τρίμηνο, εάν αυτό είναι επιθυμητό, διαδικασία που μπορεί να διεξαχθεί χωρίς νοσηλεία. Ωστόσο, σε αυτό το στάδιο δεν είναι δυνατός ο προσδιορισμός της συγκέντρωσης της AFP (όπως συμβαίνει κατά την αμνιοπαρακέντηση τη 15η με 16η εβδομάδα της κύησης) και ο έλεγχος για ανωμαλίες σύγκλισης του νευρικού σωλήνα, ο οποίος θα πρέπει να διεξάγεται με ανάλυση του μητρικού ορού περίπου κατά τη 16η εβδομάδα της κύησης (Nussbaum et al., 2011).

Πριν από την CVS, όπως και στην περίπτωση της αμνιοπαρακέντησης, προηγείται υπερηχογρα-φικός έλεγχος ώστε να προσδιορισθεί η καταλληλότερη θέση για τη δειγματοληψία. Η αύξηση του ρυθμού αποβολής του εμβρύου λόγω της CVS είναι 1% επιπλέον του βασικού κινδύνου 2% - 7% που διατρέχει οποιαδήποτε έγκυος γυναίκα κατά την 7η έως τη 12η εβδομάδα κύησης. Αν και αρχικά είχε αναφερθεί αύξηση της συχνότητας διάφορων συγγενών ανωμαλιών, ιδιαίτερα βράχυνση των άκρων του εμβρύου, μετά τη CVS, αυτή η αύξηση δεν έχει επιβεβαιωθεί σε στατιστικά σημαντικό αριθμό διαδικασιών CVS που έγιναν από έμπειρους γιατρούς μετά τη 10η εβδομάδα της κύησης.

Η επιτυχία της χρωμοσωματικής ανάλυσης είναι ίδια με αυτή της αμνιοπαρακέντησης (>99%). Εντούτοις, σε ποσοστό περίπου 2% των δειγμάτων χοριακών λαχνών δεν λαμβάνονται σαφή αποτελέσματα, λόγω του χρωμοσωματικού μωσαϊκισμού (συμπεριλαμβανομένου του αληθούς μωσαϊκισμού και του ψευδομωσαϊκισμού). Στις περιπτώσεις αυτές συνίσταται συμπληρωματικά η διεξαγωγή αμνιοπαρακέντησης, ώστε να προσδιοριστεί με βεβαιότητα εάν το έμβryo έχει κάποια χρωμοσωματική ανωμαλία.

Για να προληφθεί η ανοσοποίηση Rh της μητέρας, σε όλες τις Rh- αρνητικές μητέρες χορηγούνται ανοσοσφαιρίνες Rh μετά από κάθε παρεμβατική διαγνωστική διαδικασία (συμπεριλαμβανομένης και της αμνιοπαρακέντησης και της CVS) (Nussbaum et al., 2011).

2.2 ΜΗ ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η υπερηχογραφία έχει πολλές εφαρμογές στη μαιευτική γενετική, στις οποίες συμπεριλαμβάνεται ο προσδιορισμός της ηλικίας της κύησης και της ανάπτυξης του εμβρύου, ο έλεγχος για συγκεκριμένες εμβρυϊκές ανωμαλίες που σχετίζονται με αυτοσωματικές τρισωμίες και η λήψη εικόνων υψηλής ευκρίνειας που χρησιμεύουν για τη διάγνωση διαφόρων μορφολογικών διαταραχών κατά την πρώιμη εμβρυϊκή ηλικία, πολλές από τις οποίες έχουν γενετική βάση.

Η υπερηχογραφική σάρωση υψηλής ευκρίνειας και σε πραγματικό χρόνο καθίσταται ολοένα και πιο σημαντική για τον προσδιορισμό της ηλικίας και της βιωσιμότητας του εμβρύου, τον προσδιορισμό των πολλαπλών κυήσεων και την ανίχνευση συγκεκριμένων μορφολογικών ανωμαλιών. Επίσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης για μεγάλη ακρίβεια. Σήμερα, το διακοιλιακό υπερηχογράφημα, που αποτελεί την κλασική μέθοδο, συμπληρώνεται όλο και πιο συχνά με διακολπικό υπερηχογράφημα ώστε να εκτιμηθεί η ηλικία και η βιωσιμότητα του εμβρύου και να ανιχνευθούν κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης διάφοροι κύριοι τύποι ανωμαλιών, όπως η ανεγκεφαλία, η μυνιγγομυελοκλήλη και το

κυστικό ύγρωμα. Επομένως, με το υπερηχογράφημα μπορούν άμεσα να ανιχνευθούν πολλές ανωμαλίες, ακόμα και όταν δεν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό που να υποδηλώνει αυξημένο κίνδυνο. Σύμφωνα με τον Nussbaum, μακροχρόνιες μελέτες έχουν δείξει ότι το υπερηχογράφημα είναι πλήρως ασφαλές για το έμβρυο και τη μητέρα. Ένας αριθμός εμβρυϊκών ανωμαλιών ανιχνεύσιμων με υπερηχογράφημα σχετίζονται με χρωμοσωματικές ανευπλοειδίες. Ορισμένα συνήθη υπερηχογραφικά ευρήματα σχετίζονται κατά κανόνα με την τρισωμία 21, την τρισωμία 18, την τρισωμία 13, τον καρυότυπο 45,X και με πολλούς άλλους ανώμαλους καρυότυπους. Οι ανωμαλίες αυτές είναι δυνατόν να ανιχνευτούν και ως μεμονωμένα ευρήματα σε ένα χρωμοσωματικά φυσιολογικό έμβρυο. (Nussbaum et al., 2011).

Από την υπερηχογραφική απεικόνιση του προσώπου του εμβρύου πλέον υπάρχει η δυνατότητα να προκύψουν πολλά συμπεράσματα, καθώς σημαντικός δείκτης για την πιθανότητα ανάπτυξης συνδρόμου Down έχει αποδειχθεί η υπερηχογραφική εκτίμηση του ρινικού οστού. Συγκεκριμένα, σε έρευνα των Flood και Malone διαπιστώθηκε απουσία του ρινικού οστού σε πολύ μεγαλύτερη αναλογία των εμβρύων με Τρισωμία 21, συγκριτικά με τα έμβρυα με φυσιολογικό καρυότυπο (Flood et al., 2008).

Στόχος των επιστημόνων τις τελευταίες δεκαετίες αποτελεί η δημιουργία μιας μη επεμβατικής μεθόδου προγεννητικής διάγνωσης μέσω της μελέτης των εμβρυϊκών κυττάρων που βρίσκονται στην κυκλοφορία της μητέρας. Σύμφωνα με τους ερευνητές, περίπου το 1 από τα 1000 - 10.000.000 κύτταρα της μητρικής κυκλοφορίας είναι εμβρυϊκής καταγωγής, αναλογία που μπορεί να μεγαλώσει στο εργαστήριο με διάφορες μεθόδους. Το κομμάτι όμως αυτό απαιτεί εργατικό δυναμικό και συνεχείς βελτίωση των τεχνικών αυτών (Νικολαΐδης, 2004).

Ο μη παρεμβατικός προγεννητικός έλεγχος διενεργείται συμπληρωματικά με τις υπάρχουσες εξετάσεις προγεννητικού ελέγχου. Δεν αποτελεί διαγνωστικό εργαλείο καθώς βασίζεται στην ανίχνευση εμβρυϊκού γενετικού υλικού στο αίμα της μητέρας, αλλά ταυτόχρονα αποτελεί την υψηλότερης ευαισθησίας, έως τώρα, δοκιμασία ανίχνευσης κατατάσσοντας τις κήσεις σε υψηλού ή χαμηλού κινδύνου για το κάθε σύνδρομο. Τα αποτελέσματά του δεν αποτελούν διάγνωση, ενώ σε περίπτωση θετικού για χρωμοσωμική ανωμαλία αποτελέσματος (πχ. Σύνδρομο Down), θα πρέπει να συνδυαστεί με κάποια άλλη παρεμβατική μέθοδο για να επιβεβαιωθεί το θετικό αποτέλεσμα. Επιπλέον, αποτελώντας μια εντελώς ακίνδυνη μέθοδο, μειώνει τον

αριθμό των κήσεων που εκτίθενται σε κίνδυνο επιπλοκών μέσω των επεμβατικών μεθόδων διάγνωσης (Nussbaum et al., 2011).

Συνδυασμοί μη παρεμβατικών μεθόδων:

1. Συνδυασμός βιοχημικών δεικτών με υπερηχογράφημα για ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα

Ένας σχετικά απλός έλεγχος διαλογής, όπως ο μη παρεμβατικός προσδιορισμός της α - εμβρυϊκής πρωτεΐνης (AFP) στον ορό της μητέρας (MSAFP) αποτελεί σημαντικό εργαλείο για τον προγεννητικό έλεγχο, την πρόληψη παθολογικών ευρημάτων αλλά και για τη παρακολούθηση της εγκυμοσύνης. Είναι πολύ πιθανό η συγκέντρωση της AFP να είναι υψηλότερη από τη φυσιολογική σε ένα έμβρυο που έχει ανωμαλίες στη σύγκλιση του νευρικού σωλήνα, τόσο στον ορό της μητέρας όσο και στο αμνιακό υγρό. Έτσι λοιπόν οι μαιευτήρες πλέον προβαίνουν σε προσδιορισμό της MSAFP κατά τη 16^η εβδομάδα κύησης. Όμως κάποιες φορές το φυσιολογικό εύρος των τιμών της MSAFP και εκείνων που παρατηρούνται όταν το έμβρυο παρουσιάζει ανωμαλίες στη σύγκλιση του νευρικού σωλήνα τυχάνει να καλύπτεται. Έτσι, όταν οι τιμές της MSAFP είναι αυξημένες, δεν σημαίνει ότι σίγουρα υπάρχει έμβρυο με ανωμαλία στη σύγκλιση του νευρικού σωλήνα. Γι' αυτό η τιμή της MSAFP θα πρέπει να εκτιμάται μαζί με το αποτέλεσμα της υπερηχογραφικής εξέτασης η οποία μπορεί να αποκλείσει και άλλες διαφορετικές ανωμαλίες.

Η συνδυασμένη χρήση του προσδιορισμού της AFP στον ορό της εγκύου και της λεπτομερούς διαγνωστικής υπερηχογραφικής εξέτασης, για την ανίχνευση των ανωμαλιών σύγκλισης του νευρικού σωλήνα στους συγγενείς πρώτου ή δεύτερου βαθμού αλλά και σε πιο απομακρυσμένους συγγενείς ασθενών με ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα, είναι ουσιαστικά τόσο ακριβής όσο ο προσδιορισμός της AFP στο αμνιακό υγρό και η υπερηχογραφική εξέταση. Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο σε πολλά διαγνωστικά κέντρα, για την εύρεση των ανωμαλιών σύγκλισης του νευρικού σωλήνα, χρησιμοποιούνται δύο μη παρεμβατικές μέθοδοι, η μέτρηση της AFP στον ορό της εγκύου μαζί με την υπερηχογραφική εξέταση, αντί για την αμνιοπαρακέντηση (Nussbaum et al., 2011).

Έχει διαπιστωθεί ότι η συμπλήρωση της διατροφής με φυλλικό οξύ την περίοδο πριν και μετά τη σύλληψη (δηλαδή τουλάχιστον ένα μήνα πριν τη σύλληψη έως και το τέλος του πρώτου τριμήνου της κύησης) μειώνει κατά 75% τη συχνότητα εμφάνισης

των ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα και κατά 40% την συχνότητα εμφάνισης χειλοεσχιστίας και υπερωϊοσχιστίας. Η συνιστώμενη δόση φυλλικού οξέος αυξάνεται ανάλογα με τον εκτιμώμενο κίνδυνο εμφάνισης ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα. Δηλαδή σε γυναίκες με περισσότερες πιθανότητες εμφάνισης κινδύνου, λόγω θετικού οικογενειακού ιστορικού, χορηγούνται μεγαλύτερες δόσεις (Nussbaum et al., 2011).

2. Συνδυασμός της AFP στον ορό της μητέρας (MSAFP) με υπερηχογραφική Εξέταση για Σύνδρομο Down και άλλες ανευπλοειδίες

Για να εφαρμοστεί παρεμβατικός έλεγχος του εμβρύου με αμνιοπαρακέντηση ή CVS, κύρια ένδειξη αποτελεί ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης χρωμοσωματικών ανωμαλιών λόγω της προχωρημένης ηλικίας της μητέρας. Δυστυχώς, σε ποσοστό μεγαλύτερο από 70%, τα παιδιά με αυτοσωματικές τρισωμίες, όπως η τρισωμία 21 (σύνδρομο Down), προέρχονται από μητέρες των 35 ετών και κάτω, στις οποίες συνήθως δεν συνιστάται ή δεν παρέχεται παρεμβατικός έλεγχος. Ως λύση στο πρόβλημα προτάθηκε ο προσδιορισμός της MSAFP κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, η οποία, στα πλαίσια ελέγχου διερεύνησης για ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα, βρίσκεται μειωμένη σε πολλές κήσεις εμβρύων με αυτοσωματικές τρισωμίες, κυρίως τρισωμία 21. Όμως, επειδή το εύρος των τιμών της συγκέντρωσης της MSAFP εμφανίζει μεγάλη επικάλυψη μεταξύ των φυσιολογικών κήσεων και των κήσεων εμβρύων με σύνδρομο Down, δεν αποτελεί από μόνο του χρήσιμο εργαλείο ελέγχου. Ωστόσο, έχουν βρεθεί πλέον αρκετοί πρωτεϊνικοί δείκτες του ορού της εγκύου οι οποίοι, σε συνδυασμό με συγκεκριμένες υπερηχογραφικές μετρήσεις, παρέχουν την αναγκαία ευαισθησία και ειδικότητα ώστε να χρησιμοποιηθούν σε αυτούς τους ελέγχους. Έτσι, σήμερα, οι εξετάσεις αυτές, παρόλο που δεν είναι απόλυτα διαγνωστικές προτιμώνται για την μη παρεμβατική διάγνωση κατά τη διάρκεια του πρώτου και του δεύτερου τριμήνου της κύησης όλων των εγκύων, ανεξαρτήτως ηλικίας (Nussbaum et al., 2011).

Ο έλεγχος διαλογής στο πρώτο τρίμηνο πρέπει να εφαρμόζεται μεταξύ της 11ης και 13ης εβδομάδας της κύησης και βασίζεται:

- i. στον προσδιορισμό των επιπέδων συγκεκριμένων δεικτών στον ορό της μητέρας
- ii. στον προσδιορισμό του υποδόριου οιδήματος στον αυχένα του εμβρύου, με μία πολύ στοχευμένη υπερηχογραφική εξέταση (Nussbaum et al., 2011)

Οι δείκτες που προσδιορίζονται στον ορό της γυναίκας είναι η σχετιζόμενη με την εγκυμοσύνη πρωτεΐνη Α του πλάσματος (PAPP- A) και η ορμόνη χοριοϊκή γοναδοτροπίνη (hCG) είτε ως ολική hCG, είτε ως ελεύθερη β - υπομονάδα (β-hCG). Η PAPP- A εμφανίζεται μειωμένη σε όλες τις τρισωμίες, ενώ η hCG (ή η ελεύθερη β-hCG) είναι αυξημένη στην τρισωμία 21 αλλά ελαττωμένη στις άλλες τρισωμίες. Στο σύνδρομο Down υπάρχει μείωση της PAPP- A ενώ όταν οι χαμηλές τιμές της PAPP- A συνδυάζονται με υψηλές τιμές (ελεύθερης) β-hCG, αυξάνεται η πιθανότητα ανίχνευσης του συνδρόμου (Rode et al., 2003).

Η πρωταρχική υπερηχογραφική εξέταση που χρησιμοποιείται για τη διερεύνηση των τρισωμιών κατά το πρώτο τρίμηνο, βασίζεται στην ανίχνευση αυξημένης, μη φυσιολογικής συγκέντρωσης υγρών στους μαλακούς ιστούς του αυχένα. Το πάχος της περιοχής μεταξύ του δέρματος και των μαλακών ιστών στην αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης, ονομάζεται Αυχενική Διαφάνεια (Α.Δ.) και συχνά αυξάνεται λόγω οιδήματος κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης (10η έως 14η εβδομάδα) σε έμβρυα με τρισωμίες 21, 13 και 18 και σε έμβρυα 45,X. Η αυχενική διαφάνεια θα πρέπει να προσδιορίζεται σε σχέση με τον χρόνο της κύησης, δεδομένου ότι ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία του εμβρύου. Η μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας απαιτεί καλά εκπαιδευμένους χειριστές με εξειδίκευση στην υπερηχογραφία. Η απόκλιση αυτών των τριών παραμέτρων (αυχενική διαφάνεια, PAPP- A και ελεύθερη β-hCG) από ένα όριο που έχει επιλεγεί ώστε να περιορίσει τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα στο 5%, συνεπάγεται ευαισθησία περίπου 84% στον έλεγχο διαλογής του πρώτου τριμήνου.

Σύμφωνα με τον Nussbaum ο έλεγχος διαλογής στο δεύτερο τρίμηνο πραγματοποιείται συνήθως με τον προσδιορισμό των επιπέδων τριών ουσιών στον ορό της μητέρας : της MSAFP, της ελεύθερης β-hCG και της μη συζευγμένης οιστριόλης, που συνολικά αποτελούν τον τριπλό έλεγχο διαλογής. Σε ορισμένα εργαστήρια παρέχεται ο τετραπλός έλεγχος διαλογής, που περιλαμβάνει επιπλέον και τον προσδιορισμό μιας τέταρτης ουσίας, της ινχιμπίνης Α. Όλες οι παραπάνω ουσίες εμφανίζονται μειωμένες σε σχέση με τα φυσιολογικά επίπεδα σε όλες τις τρισωμίες, με εξαίρεση την ελεύθερη β-hCG, που είναι αυξημένη στην τρισωμία 21 αλλά μειωμένη στις άλλες τρισωμίες, και την ινχιμπίνη Α που είναι αυξημένη στην τρισωμία 21 αλλά δεν επηρεάζεται σημαντικά στις άλλες τρισωμίες (Nussbaum et al., 2011).

Με τον τριπλό και τον τετραπλό έλεγχο διαλογής στο δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης επιτυγχάνεται η εύρεση των αυτοσωμικών τρισωμιών σε ποσοστό 72%

και 81% αντίστοιχα. Επιπλέον, η συγκέντρωση της μη συζευγμένης οιστριόλης εμφανίζεται μειωμένη σε γυναίκες που καπνίζουν και γενικά σε περιπτώσεις ανωριμότητας του εμβρύου, ενώ ιδιαίτερα χαμηλά επίπεδα μπορεί να υποδηλώνουν την ύπαρξη ανεπάρκειας της σουλφατάσης των στεροειδών ή του συνδρόμου Smith-Lemli-Opitz.

Πλέον οι μαιευτήρες, δεδομένης της ευαισθησίας και της ειδικότητας των ελέγχων διαλογής στο πρώτο και δεύτερο τρίμηνο της κύησης, έχουν αναπτύξει στρατηγικές συνδυασμού των αποτελεσμάτων των ελέγχων σε αυτήν την περίοδο της εγκυμοσύνης, ώστε να αυξήσουν την ικανότητα ανίχνευσης των κυήσεων με αυτοσωματικές τρισωμίες, ιδιαίτερα αυτών με τρισωμία 21. Οι στρατηγικές αυτές έχουν το πλεονέκτημα ότι παρέχουν σε ζευγάρια, για τα οποία προκύπτει αυξημένος κίνδυνος από τον έλεγχο του πρώτου τριμήνου και μόνο, την δυνατότητα για έγκαιρο παρεμβατικό έλεγχο. Η πιο συνηθισμένη στρατηγική είναι να συνδυαστεί ο κίνδυνος, όπως αυτός καθορίζεται από τον έλεγχο διαλογής στο πρώτο και δεύτερο τρίμηνο, με διαδοχικό τρόπο. Έτσι, με αυτήν τη διαδοχική στρατηγική, τα ζευγάρια θεωρούνται ως "θετικά βάσει ελέγχου" για σύνδρομο Down, όταν μετά την επιβεβαίωση της ηλικίας του εμβρύου με υπερηχογράφημα, ο κίνδυνος εμφάνισης του συνδρόμου είναι παρόμοιος ή μεγαλύτερος από τον κίνδυνο που διατρέχει μια γυναίκα ηλικίας 35 ετών. Σε αυτή τη περίπτωση, μπορεί να προσφερθεί παρεμβατικός προγεννητικός έλεγχος, καθώς ο κίνδυνος που διατρέχουν αγγίζει τα επίπεδα αυτού μιας γυναίκας προχωρημένης ηλικίας, στην οποία κατά κανόνα παρέχεται παρεμβατικός έλεγχος (Nussbaum et al., 2011).

Στα υπόλοιπα ζευγάρια με μειωμένο κίνδυνο, συνιστάται έλεγχος κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης ώστε από τα αποτελέσματα των δύο ελέγχων να καθοριστεί η αναγκαιότητα του παρεμβατικού ελέγχου. Με την στρατηγική αυτή είναι δυνατόν να ανιχνευτεί έως το 95% των περιπτώσεων συνδρόμου Down, με ποσοστό ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων περίπου 5%. Στις μέρες μας, αναπτύσσονται εναλλακτικές στρατηγικές για τη βελτίωση της διαδοχικής προσέγγισης, με σκοπό την ελάττωση του αριθμού και του κόστους των ελέγχων διαλογής με παράλληλη όμως διατήρηση ή ακόμα και βελτίωση της ευαισθησίας 95% και του ποσοστού 5% των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων. Για παράδειγμα, ως εργαλείο ελέγχου για την τρισωμία 21, μελετάται η χρησιμοποίηση μιας επιπρόσθετης υπερηχογραφικής εξέτασης που ελέγχει την απουσία του ρινικού οστού. Η εξέταση αυτή βασίζεται στο γεγονός ότι στα $\frac{3}{4}$ των εμβρύων με σύνδρομο Down, ηλικίας 11 έως 14 εβδομάδων,

δεν μπορεί να ανιχνευθεί με υπερηχογράφημα το ρινικό οστό, σε αντίθεση με τα φυσιολογικά έμβρυα στα οποία το αντίστοιχο ποσοστό είναι μικρότερο από 1%. Έτσι, για το σύνδρομο Down, η ταυτόχρονη ανίχνευση απουσίας ρινικού οστού και αυξημένης αυχενικής διαφάνειας, μπορεί να αποτελέσει έναν προγεννητικό έλεγχο διαλογής για το σύνδρομο Down με παρόμοια ευαισθησία και ειδικότητα με αυτόν που παρέχει η εξέταση της αυχενικής διαφάνειας και ο προσδιορισμός των βιοχημικών δεικτών κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου (Nussbaum et al., 2011).

Όπως ισχύει σε όλες τις περιπτώσεις ελέγχων διαλογής στην ιατρική, είναι σημαντικό να αποσαφηνιστεί στα ζευγάρια, ότι ο έλεγχος για τις τρισωμίες βάσει των δεικτών στον ορό της μητέρας και της υπερηχογραφικής απεικόνισης, δεν αποτελεί ένα απόλυτα καθοριστικό διαγνωστικό εργαλείο. Το ίδιο σημαντική είναι και η συμβουλευτική των γυναικών που θεωρούνται "αρνητικές" βάσει του ελέγχου διαλογής, όσον αφορά στον κίνδυνο απόκτησης ενός παιδιού με σύνδρομο Down ή άλλη αυτοσωμική τρισωμία ή διάφορες ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα. Ο κίνδυνος αυτός, αν και σημαντικά μειωμένος, δεν είναι μηδενικός (Nussbaum et al., 2011).

2.3 ΠΡΟΦΙΛ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ

Είναι αποδεδειγμένο ότι η χρήση των διαγνωστικών μεθόδων είναι διαφορετικές μεταξύ των φυλετικών και εθνικών ομάδων. Οι καυκάσιες γυναίκες είναι πιο πιθανό να χρησιμοποιήσουν τον προγεννητικό έλεγχο από τις αφροαμερικάνες ή άλλες φυλές και επίσης είναι πιο συνειδητοποιημένες όσον αφορά την πρόληψη των χρωμοσωμικών ανωμαλιών.

Καθοριστικό ρόλο στην απόφαση διενέργειας προγεννητικού ελέγχου παίζει τόσο το οικονομικό κομμάτι όσο και οι διαφορετικές απόψεις σε θέματα αναπαραγωγής και ανατροφής του παιδιού με χρωμοσωμική ανωμαλία, ατόμων διαφορετικής καταγωγής. Είναι σημαντικό να αναφερθεί, ότι η επαγγελματική κατάρτιση της γυναίκας, ανεξαρτήτως εθνικότητας, σε τομείς όπως η υγεία ή η παιδεία, παίζει πρωτεύον ρόλο στην γνώση και την διενέργεια του προγεννητικού ελέγχου (Τόλα, 2013).

2.4 ΠΑΡΟΧΟΙ ΚΑΙ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ

Οι επαγγελματίες υγείας που αναλαμβάνουν την φροντίδα των εγκύων διαφέρει από χώρα σε χώρα. Για παράδειγμα, στην Αγγλία, στη Γαλλία, στην Ολλανδία και στη Δανία, η παρακολούθηση και ο τοκετός αφήνεται στις μαιές, ενώ οι μαιευτήρες εμπλέκονται μόνο σε κήσεις και τοκετούς υψηλού κινδύνου. Αντίθετα, σε άλλες χώρες, όπως η Γερμανία και το Βέλγιο, το βάρος της φροντίδας το αναλαμβάνουν οι μαιευτήρες. Στην Αμερική και τον Καναδά, το μεγαλύτερο μέρος της προγεννητικής φροντίδας παρέχεται από οικογενειακούς γιατρούς και τους μαιευτήρες, αν και κάποιο τμήμα της παρακολούθησης γίνεται από νοσηλεύτριες. Στην Ελλάδα, η προγεννητική φροντίδα και ο τοκετός ανήκει σχεδόν σε αποκλειστικό βαθμό στους μαιευτήρες, με την βοήθεια των μαιών (Corpens et al., 1999).

Σε γενικές γραμμές, η συχνότητα των επισκέψεων πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με την περίπτωση της κάθε εγκυμοσύνης. Βέβαια, στην καθημερινή πρακτική έχουν καθιερωθεί κάποια «πρότυπα» των μεσοδιαστημάτων των επισκέψεων της εγκύου, δεν υπάρχει όμως ομοφωνία για τον ιδανικό αριθμό τους που να αποδεικνύεται από σχετικές έρευνες. Πολύ παλιά, η γυναίκα υπό την υποψία της εγκυμοσύνης επισκεπτόταν ένα γιατρό για την επιβεβαίωση της και στη συνέχεια δεν έκανε άλλη επίσκεψη παρά μόνο την στιγμή του τοκετού. Σήμερα υπάρχει μία «τυποποιημένη» πρακτική των επισκέψεων μια φορά το μήνα μέχρι τις 28 εβδομάδες, των επισκέψεων κάθε 2 εβδομάδες από τις 28 έως τις 34 εβδομάδες και μετά μία φορά την εβδομάδα μέχρι τον τοκετό (Symonds et al., 2004).

2.5 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΗ

Στην περίπτωση ανεύρεσης κάποιας μη ιάσιμης με τα σημερινά δεδομένα νόσου, ο ρόλος του νοσηλευτή είναι ο ίδιος ο σκοπός του προγεννητικού ελέγχου, δηλαδή να εξασφαλίσει όσο το δυνατόν περισσότερες πληροφορίες στους γονείς με σκοπό να αποφασίσουν για τη συνέχιση ή μη της κύησης. Σε περίπτωση εντοπισμού ιάσιμων παθήσεων του εμβρύου, ο νοσηλευτής καλείται να χορηγήσει διάφορες φαρμακευτικές ουσίες είτε άμεσα στο έμβρυο είτε έμμεσα στη μητέρα, κατόπιν ιατρικής οδηγίας, ώστε να γίνει προσπάθεια υποβοήθησης ή ακόμα και θεραπείας του εμβρύου. Υπάρχουν περιπτώσεις όπου γίνονται και διορθωτικές ενδομήτριες χειρουργικές επεμβάσεις, στις

οποίες συμμετέχει ενεργά και ο νοσηλευτής. Ειδικά, αν κανένα από όσα αναφέρθηκαν δεν είναι ενδεδειγμένο ή κατορθωτό, ο νοσηλευτής γίνεται καθοδηγητής. Είναι υπεύθυνος για την προετοιμασία και τη λήψη προληπτικών μέτρων, με σκοπό ο τοκετός να γίνει λιγότερο τραυματικός για τη μητέρα και το νεογέννητο. Επίσης, είναι απαραίτητη και η προετοιμασία της κατάλληλης παιδιατρικής υποδοχής και φροντίδας του νεογνού από τον νοσηλευτή, ώστε να του χορηγηθούν όλα τα μέσα επιβίωσης χωρίς επιπλοκές (Shaw et al., 2013).

Σε γενικές γραμμές, η ανακοίνωση δυσάρεστων αποτελεσμάτων αναφορικά με το έμβρυο, αποτελεί ένα γεγονός στο οποίο η θεραπευτική ομάδα θα πρέπει να είναι κατάλληλα εκπαιδευμένη με σκοπό να την κάνει όσο τον δυνατόν λιγότερο επώδυνη για την οικογένεια. Η οικογένεια χρειάζεται σωστές, σαφείς και κατανοητές πληροφορίες σχετικά με την νόσο του παιδιού της, έτσι ώστε να μπορέσει να αποφασίσει καθαρά για την έκβαση της κύησης. Ο νοσηλευτής θα πρέπει να είναι σε θέση να απαντήσει στις ερωτήσεις που μπορεί να έχει η οικογένεια και τελικά να διασφαλίσει ότι οι γονείς έχουν καταλάβει επιτυχώς το πρόβλημα χωρίς παρερμηνείες.

Όσες γυναίκες αποφασίσουν να συνεχίσουν την κύηση ενός εμβρύου που πάσχει από κάποιο σύνδρομο, είναι κατανοητό ότι θα είναι ψυχολογικά φορτισμένες σε όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ο νοσηλευτής που θα έρχεται σε επαφή με την συγκεκριμένη γυναίκα, θα πρέπει να είναι ικανός να αξιολογήσει το μέγεθος του στρες που διακατέχει την ασθενή και να ενημερώσει τον επιβλέποντα ιατρό, έτσι ώστε να προληφθούν επιπρόσθετες βλάβες είτε στο έμβρυο είτε στην ίδια την μητέρα. Παράλληλα, θα πρέπει να γνωρίζει μεθόδους που θα ανακουφίσουν τη μητέρα και το οικογενειακό της περιβάλλον. Σε αυτή την περίπτωση, η παραπομπή σε κάποιον ειδικό για ψυχολογική υποστήριξη ή η εκπαίδευση της μητέρας σε περίπτωση πρόωρου τοκετού, αποτελούν καταστάσεις που έχουν μείζονα σημασία (Lalor, 2007).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΥΠΕΡΗΧΟΣ ΚΑΙ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ

Η τεχνολογική επανάσταση των τελευταίων 60 χρόνων, έδωσε την δυνατότητα στην ιατρική επιστήμη να εφαρμόσει ευρέως σύγχρονα συστήματα παραγωγής υπερήχων. Με τον όρο υπέρηχοι (ultrasounds) ορίζονται οι ήχοι πέρα της ακουστικής ζώνης, δηλαδή πέραν των 20,000 Hertz. Ο υπέρηχος αποτελεί μια ανώδυνη, αναίμακτη και ασφαλή μέθοδο, η οποία επιτρέπει την εκτίμηση των απεικονιζόμενων ιστών για τον έλεγχο φυσιολογικών ή μη ευρημάτων.

Η χρήση των υπερήχων στην ιατρική ξεκίνησε το 1938 με κυρίως θεραπευτικές εφαρμογές, παρά διαγνωστικές. Ο πρώτος ιατρός που εισήγαγε τους υπερήχους στη διαγνωστική ιατρική ήταν ο νευρολόγος - ψυχίατρος Karl Theodore Dussik που εργαζόταν στο Πανεπιστήμιο της Βιέννης. Το 1942, μαζί με την βοήθεια του αδερφού του και ιατρού Friederich, κατόρθωσαν να εντοπίσουν όγκους στον εγκέφαλο μετρώντας τη μετάδοση των υπερήχων στην κρανιακή κοιλότητα και είναι αυτοί που εισήγαγαν πρώτοι τον όρο «υπερηχογράφημα». Μέχρι το 1957, οι αδερφοί Dussik κατάφεραν να δημιουργήσουν όλον τον εξοπλισμό που χρειαζόταν για να παραχθούν οι εικόνες του εγκεφάλου στις οποίες υπήρχαν όγκοι (Shampo et al., 1995).

Οι υπέρηχοι χρησιμοποιούνται σχεδόν σε όλες τις ιατρικές ειδικότητες, με μεγαλύτερη επιτυχία στην γυναικολογία και την καρδιολογία. Συγκεκριμένα, στον κλάδο της Μαιευτικής ξεκίνησε να εφαρμόζεται το 1958 από τον Ian Donald και τους συνεργάτες του, γεγονός το οποίο αποτέλεσε την σημαντικότερη εξέλιξη σε αυτό τον κλάδο τα τελευταία 40 - 50 χρόνια. Μέσω της χρήσης των υπερήχων άλλαξε σε μεγάλο βαθμό ο τρόπος παρακολούθησης των κύσεων καθώς επίσης δόθηκε η δυνατότητα εφαρμογής των ιατρικών γνώσεων πλέον και κατά τη διάρκεια της προγεννητικής περιόδου. Η αλλαγή αυτή είχε ως αποτέλεσμα την έγκαιρη διάγνωση παθολογικών ευρημάτων, συγγενών ανωμαλιών και άλλων διαταραχών, με επακόλουθο τη μείωση της περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας (Li et al., 1988). Επίσης, στις αρχές του 1970, ο Tom Brown στη Γλασκώβη ήταν από τους πρώτους ερευνητές που είχε ως στόχο την χρήση ενός τρισδιάστατου μοντέλου υπερήχων στην μαιευτική και γυναικολογία με αποτέλεσμα το 1973 να δημιουργήσει τον πρώτο πολυεπιπεδιακό υπερηχογραφικό σαρωτή. Από τότε, έγινε εφικτή η μεγέθυνση των εικόνων η οποία επέτρεπε ακριβείς μετρήσεις σε νεαρά έμβρυα.

Με την εξέλιξη της πληροφορικής, ανάλογα εξελίσσονταν και τα συστήματα υπερήχων. Ο αναλογικός σαρωτής γίνεται τελικά ψηφιακός το 1976, ενώ δέκα χρόνια

μετά, Ιάπωνες ερευνητές καταφέρνουν την πρώτη τρισδιάστατη απεικόνιση εμβρύου. Σήμερα, με την ασθενή να λαμβάνει διάφορες θέσεις κατά την εξέταση, η υπερηχογραφία θεωρείται η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος της ιατρικής απεικόνισης καθώς μπορούμε να λάβουμε εικόνες σε πραγματικό χρόνο με μεγάλη ακρίβεια αλλά ακόμα και να ακούσουμε τον χτύπο της καρδιάς του εμβρύου (Woo, 1998).

Ο υπέρηχος διενεργείται κυρίως για την εξακρίβωση της εβδομάδας κύησης και τον εντοπισμό πιθανής πολλαπλής κύησης (Molander et al., 2010) και αρχίζουν περίπου στην έκτη εβδομάδα της κύησης. Η εμβρυϊκή περίοδος του πρώτου τριμήνου είναι πολύ σημαντική, αφού τότε ξεκινούν να σχηματίζονται τα συστήματα του εμβρύου και έτσι είναι δυνατό να διακριθούν οι περισσότερες συγγενείς ανωμαλίες, ακόμα και από ένα τόσο πρώιμο στάδιο.

Για τη διαδικασία της υπερηχογραφίας, η γυναίκα πρέπει να έχει πλήρη ουροδόχο κύστη για καλύτερη απεικόνιση του εμβρύου. Εφαρμόζεται αγωγή γέλης ή αλοιφή στην κοιλιακή χώρα πριν από την μετακίνηση του μετατροπέα υπερήχων στο δέρμα των κοιλιακών τοιχωμάτων για καλύτερη μετάδοση και λήψη των ηχητικών κυμάτων. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας τοποθετούνται μικρά μαξιλάκια κάτω από το κεφάλι και τα γόνατα της γυναίκας. Η οθόνη προβολής τοποθετείται σε σημείο όπου η γυναίκα ή ο σύντροφός της να μπορούν να παρακολουθούν, εφόσον επιθυμούν, τις υπερηχογραφικές εικόνες (Lowdermilk et al., 2010).

Υπερηχογραφικές μελέτες με διακολπικό υπερηχογράφημα στις 4 – 12 εβδομάδες περιγράφουν το κύημα ως εξής:

Από τις 4 εβδομάδες και 3 ημέρες είναι ορατός ο σάκος της κύησης.

Στις 5 εβδομάδες εμφανίζεται ο λεκιθικός ασκός και από τις 5 εβδομάδες και 4 ημέρες είναι πάντα ορατός. Δίπλα στο λεκιθικό ασκό εμφανίζεται ο εμβρυϊκός πόλος και σε αυτή την ηλικία κύησης μπορεί να είναι ορατή η καρδιακή λειτουργία, με το πέρας της εβδομάδας να έχει συχνότητα περίπου 100 παλμούς/min.

Την 6η εβδομάδα, το κεφαλουραίο μήκος του εμβρύου είναι 4-8 mm. Είναι πάντα εμφανής ο εμβρυϊκός πόλος, ο λεκιθικός ασκός αλλά και η καρδιακή λειτουργία και η αμνιακή κοιλότητα μπορεί να εμφανίζεται σαν μια λεπτή μεμβράνη γύρω από το έμβρυο. Στο τέλος της εβδομάδας αυτής, η κοιλότητα του ρομβεγκεφάλου εμφανίζεται ως μια μικρή υποηχογενής περιοχή στο κεφαλικό άκρο του εμβρύου.

Την 7η εβδομάδα, το κεφαλουραίο μήκος είναι 9-14 mm και η καρδιακή συχνότητα αυξάνεται από 130-160 παλμούς/min. Στο κεφαλικό άκρο του εμβρύου

εμφανίζονται υποηχογενείς περιοχές στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο. Είναι οι κοιλότητες του ρομβεγκεφάλου (μελλοντικά η γέφυρα και η παρεγκεφαλίδα), του μεσεγκεφάλου (μελλοντικά η περιοχή των εγκεφαλικών πυρήνων), του διεγκεφάλου (μελλοντικά η 3η κοιλία, ο θάλαμος και ο υποθάλαμος) και των πλαγίων κοιλιών. Ο ομφάλιος λώρος είναι βραχύς και στην είσοδό του στην κοιλία φαίνεται διευρυμένος και υπερηχογενής. Αυτό είναι το πρώτο σημείο εγχολεασμού του εντέρου στον ομφάλιο λώρο. Τα άκρα αρχίζουν να εμφανίζονται ως βραχείες προεξοχές.

Την 8η εβδομάδα, το κεφαλουραίο μήκος είναι 15-22 mm, μεγαλώνουν οι εγκεφαλικές κοιλότητες, τα ημισφαίρια διευρύνονται και τα χοριοειδή πλέγματα γίνονται ορατά ως μικρές υπερηχογενείς περιοχές. Η καρδιακή συχνότητα είναι περίπου 160 παλμοί/ min και η καρδιά καταλαμβάνει περισσότερο από το 50% της θωρακικής κοιλότητας. Ενίοτε, είναι ορατή η διαίρεση σε κόλπους και κοιλίες (Blaas et al., 1994).

Την 9η εβδομάδα, το κεφαλουραίο μήκος είναι 23-31 mm, το σώμα λαμβάνει ελλειψοειδές σχήμα, το κεφάλι είναι άνισα μεγάλο σε σχέση με το σώμα και τα πέλματα εφάπτονται στη μέση γραμμή. Τα χοριοειδή πλέγματα είναι εμφανή και καταλαμβάνουν το μεγαλύτερο μέρος των πλαγίων κοιλιών. Ο εγκεφαλικός φλοιός είναι λεπτός και υποηχογενής. Τα παρεγκεφαλιδικά ημισφαίρια αρχίζουν να διακρίνονται αυτή την εβδομάδα. Από το τέλος της 8ης εβδομάδας το έντερο εγχολεάζεται στην ομφαλίδα και φαίνεται υπερηχογραφικά ως μια μεγάλη υπερηχογενής μάζα. Το στομάχι απεικονίζεται πριν τη 10η εβδομάδα στο 75% των περιπτώσεων (Blaas et al., 1995, Van et al., 1997).

Την 10η και 11η εβδομάδα το κεφαλουραίο μήκος είναι 32 - 54 mm. Το έμβρυο παίρνει ανθρώπινο σχήμα και το σώμα μεγαλώνει σε μήκος, παρόλο που το κεφάλι είναι ακόμη άνισα μεγάλο. Επίσης, αρχίζουν να σχηματίζονται τα οστά του κρανίου. Η οστεοποίηση αρχίζει από το ινιακό οστό στις 11 εβδομάδες περίπου. Στο τέλος του πρώτου τριμήνου ο εγκεφαλικός φλοιός έχει πάχος περί το 1 mm. Η καρδιακή συχνότητα αρχίζει να μειώνεται περίπου στους 165 παλμούς/min. Την 10η εβδομάδα διακρίνεται η κίνηση των κολποκοιλιακών βαλβίδων και το κολποκοιλιακό διάφραγμα και στο τέλος της 11ης εβδομάδας διακρίνονται όλοι οι καρδιακοί σχηματισμοί. Ο μέγιστος εγχολεασμός του εντέρου απεικονίζεται στην αρχή της 10ης εβδομάδας και η επιστροφή του εντέρου στην κοιλιακή κοιλότητα αρχίζει στις 10 εβδομάδες και 4 ημέρες και ολοκληρώνεται στις 11 εβδομάδες και 5 ημέρες. Το στομάχι φαίνεται σε

όλα τα έμβρυα πριν από το τέλος της 11ης εβδομάδας. Η έναρξη της οστεοποίησης της σπονδυλικής στήλης γίνεται στο τέλος του πρώτου τριμήνου.

Στις 11 - 14 εβδομάδες, μελέτες σε έγκυες έδειξαν ότι το υπερηχογράφημα προσφέρει τη δυνατότητα πρόωμης διάγνωσης για ποικιλία συγγενών ανωμαλιών. Σε μία έρευνα, οι Economides και Braithwaite εξέτασαν 1.632 έμβρυα στις 12-13 εβδομάδες κύησης και βρήκαν ότι η ευαισθησία του υπερηχογραφήματος πρώτου τριμήνου για διάγνωση συγγενών ανωμαλιών είναι 50%, ενώ σε συνδυασμό με υπερηχογράφημα στις 20 εβδομάδες διέγνωσαν συνολικά 82% των ανωμαλιών σε αυτόν τον πληθυσμό χαμηλού κινδύνου (Cullen et al., 1990, Economides et al., 1998).

Την 11η -14η εβδομάδα της κύησης μετριέται και η αυχενική διαφάνεια, ένας ακόμα υπερηχογραφικός δείκτης.

Συνοψίζοντας, οι κύριοι λόγοι για τους οποίους χρησιμοποιούνται οι υπέρηχοι στη Μαιευτική είναι οι εξής:

α) Ο καθορισμός της ηλικίας κύησης, σε περιπτώσεις όπου είναι άγνωστη η τελευταία έμμηνο ρύση της γυναίκας και η επιβεβαίωση της ηλικίας της εγκυμοσύνης, σύμφωνα με την τελευταία αυτή έμμηνο ρύση.

β) Ο έλεγχος της ανατομίας του εμβρύου για τυχόν συγγενείς ανωμαλίες

γ) Η εκτίμηση της ενδομήτριας ανάπτυξης του και ο έλεγχος πιθανής ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης.

Παράλληλα με τα παραπάνω, υπολογίζεται ο αριθμός των εμβρύων σε περίπτωση πολύδυμης κύησης αλλά και τη θέση του πλακούντα σε σχέση με τα τοιχώματα της μήτρας και το μέγεθος της αυχενικής διαφάνειας καθώς απεικονίζονται τα πρώτα ανατομικά στοιχεία του εμβρύου (Cullen et al., 1990).

Ο συγκεκριμένος έλεγχος είναι πολύ σημαντικός για την έγκυο. Σύμφωνα με έρευνα της E. Molander και των συνεργατών της, ο υπέρηχος είναι ένα ευχάριστο γεγονός για το οποίο η μέλλουσα μητέρα ανυπομονεί να πραγματοποιηθεί, αντιλαμβάνοντάς τον ως ένα μέσω γνωριμίας και σύνδεσης με το παιδί τους. Έχοντας την ευκαιρία να παρακολουθεί και η ίδια από μία οθόνη, νιώθει ενεργή καθώς συμμετέχει στην εξέταση κάνοντας ερωτήσεις και συλλέγοντας τις πληροφορίες που χρειάζεται. Σε κάποιες γυναίκες της έρευνας δημιουργήθηκε η αμφιβολία για το εάν η εξέταση είναι προαιρετική ή όχι, όμως ακολουθούσαν την συμβουλή του μαιευτήρα τους και την έκαναν.

Όταν τα ευρήματα του υπέρηχου είναι φυσιολογικά, κυριαρχούν συναισθήματα χαράς και ανακούφισης. Ακόμα όμως και ένα ανεπιθύμητο αποτέλεσμα δίνει την

δυνατότητα στους γονείς να διαλέξουν πώς θα ενεργήσουν. Ο ένας δρόμος είναι αυτός της διακοπής της κύησης εάν το έμβρυο παρουσιάσει σημεία ασθένειας ή δυσπλασίας, δύσκολος βέβαια, αλλά παραμένει να είναι μία επιλογή. Πέραν της διακοπής της κύησης, οι γονείς μπορούν να διαλέξουν να αφήσουν την εγκυμοσύνη να εξελιχθεί ως έχει ή να προετοιμαστούν να φέρουν στον κόσμο ένα παιδί με ειδικές ανάγκες (Molander et al., 2010).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΚΥΗΣΕΙΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Κύηση υψηλού κινδύνου ονομάζεται εκείνη, κατά την οποία η μητέρα και το έμβρυο βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο σε σχέση με τις κυήσεις που έχουν φυσιολογική εξέλιξη, λόγω μιας τυχαίας ή μοναδικής για την κύηση διαταραχής (Lowdermilk et al., 2010).

4.1 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Οι κατηγορίες παραγόντων κινδύνου περιλαμβάνουν τους βιοφυσικούς, ψυχοκοινωνικούς, κοινωνικοδημογραφικούς και περιβαλλοντικούς κινδύνους.

Οι **βιοφυσικοί κίνδυνοι** περιλαμβάνουν παράγοντες όπως η κατάσταση θρέψης, οι γενετικοί παράγοντες, οι ιατρικές και μαιευτικές διαταραχές που προέρχονται από τη μητέρα και το έμβρυο και επηρεάζουν και τα δύο ή τον έναν από τους δύο.

Οι **ψυχοκοινωνικοί κίνδυνοι** αφορούν τη συμπεριφορά της μητέρας και πώς αυτή επιδρά αρνητικά στην δική της υγεία αλλά και του εμβρύου. Σε αυτούς μπορούν να περιληφθούν το κάπνισμα, η καφεΐνη, το αλκοόλ, τα διάφορα φάρμακα καθώς και η ψυχολογική κατάσταση της μητέρας.

Οι **κοινωνικοδημογραφικοί κίνδυνοι** είναι αποτέλεσμα της μητέρας και της οικογένειάς της. Ανάμεσά τους είναι το χαμηλό εισόδημα, η έλλειψη προγεννητικής φροντίδας, η ηλικία, ο αριθμός των τοκετών, η οικογενειακή κατάσταση, η κατοικία, καθώς και η εθνικότητα.

Οι **περιβαλλοντικοί παράγοντες** αφορούν κινδύνους του εργασιακού χώρου καθώς και του γενικού περιβάλλοντος που ζει η μητέρα. Επίσης σημαντικοί

παράγοντες είναι η ακτινοβολία και οι ατμοσφαιρικοί και μη ρύποι (Lowdermilk et al., 2010).

4.2 ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ

Ο προγεννητικός έλεγχος προσφέρει στις γυναίκες και την οικογένειά τους τη δυνατότητα να λαμβάνουν συνειδητές και με την καλύτερη δυνατή πληροφόρηση αποφάσεις. Οι γυναίκες καθ' όλη την διάρκεια του ελέγχου είναι πιθανό να νιώθουν αγωνία, διότι διατρέχουν κίνδυνο επιπλοκών, και πολλές φορές αναγκάζονται να κρατήσουν μια απόσταση από το έμβρυο έτσι ώστε να αντέξουν ένα πιθανό παθολογικό αποτέλεσμα.

Στις περισσότερες περιπτώσεις τα αποτελέσματα του προγεννητικού ελέγχου επιβεβαιώνουν τις γυναίκες για την φυσιολογική έκβαση της εγκυμοσύνης τους και την επιθυμητή υγεία του μωρού. Υπάρχουν όμως και περιπτώσεις όπου τα αποτελέσματα δεν είναι τα επιθυμητά για την οικογένεια. Όταν λοιπόν χαρακτηριστεί η κύηση υψηλού κινδύνου, η γυναίκα και το έμβρυο υποβάλλονται σε στενή παρακολούθηση για όλη την υπόλοιπη διάρκεια της κύησης. Ο χαρακτηρισμός αυτός πολλές φορές κάνει τις γυναίκες να αισθάνονται πιο ευάλωτες στις εξωτερικές επιδράσεις, καθώς το μόνο που τις ενδιαφέρει είναι η προστασία τόσο του εαυτού τους όσο και των εμβρύων τους. Το στρες είναι από τα συνηθισμένα αισθήματα των γυναικών και της οικογένειάς τους που οφείλεται στη διάγνωση και πολλές φορές συνδέεται με χαμηλή αυτοεκτίμηση, ενοχή, απογοήτευση και αδυναμία ανταπόκρισης από τη μεριά των γυναικών. Ο γονεϊκός συναισθηματικός δεσμός κινδυνεύει συνεχώς να επηρεαστεί και να καταστήσει δύσκολη την προσαρμογή της οικογένειας στην κύηση, με αποτέλεσμα η γυναίκα να φοβάται και να μην είναι ικανή να προετοιμαστεί για τον τοκετό καθώς και για τον ερχομό του παιδιού (Τόλα, 2013).

Πολύ σημαντικό ρόλο στην ψυχολογία των γυναικών αλλά και στις τελικές αποφάσεις που θα κριθούν να πάρουν παίζει η σωστή πληροφόρησή τους για τον προγεννητικό έλεγχο χρωμοσωμικών ανωμαλιών (Lowdermilk et al., 2010).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΗΛΙΚΙΑ ΚΥΗΣΗΣ ΚΑΙ ΚΑΜΠΥΛΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ

5.1 ΗΛΙΚΙΑ ΚΥΗΣΗΣ

Η ηλικία κύησης αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 1954 από τον Clifford. Η ηλικία της κύησης υπολογίζεται από τη στιγμή της γονιμοποίησης, μετρώντας το μήκος και τα εξωτερικά χαρακτηριστικά του εμβρύου. Πιο συγκεκριμένα, προσδιορίζεται από το εμμηνορρυσιακό ιστορικό, το ιστορικό αντισύλληψης, το αποτέλεσμα της δοκιμασίας κύησης και τα ακόλουθα ευρήματα που συλλέγονται κατά τη διάρκεια της κλινικής αξιολόγησης:

1. Πρώτη εκτίμηση του μεγέθους της μήτρας: ημερομηνία και μέγεθος
2. Πρώτη ακρόαση της καρδιάς του εμβρύου: ημερομηνία, μέγεθος
3. Ημερομηνία των πρώτων εμβρυικών κινήσεων
4. Ύψος του πυθμένα και εκτιμώμενο βάρος του εμβρύου
5. Τρέχουσα εβδομάδα κύησης βάσει του ιστορικού της τελευταίας έμμηνης ρύσης ή υπερηχογραφήματος ή και των δύο
6. Υπερηχογράφημα: ημερομηνία, εβδομάδα κύησης, αμφιβρεγματική διάμετρος
7. Εγκυρότητα ημερομηνιών (Lowdermilk et al., 2010)

Η χρήση υπερηχογραφικής εξέτασης συνιστάται από τα πρώτα στάδια της κύησης για την επιβεβαίωση της διάρκειας κύησης, σε περιπτώσεις που η γυναίκα δεν μπορεί να δώσει σαφή ημερομηνία της τελευταίας έμμηνης ρύσης ή ακόμη και όταν το μέγεθος της μήτρας δεν αντιστοιχεί στην πιθανή ημερομηνία τοκετού. Επίσης, υπέρηχος διενεργείται υποχρεωτικά εάν υπάρχει κάποιο αιμορραγικό επεισόδιο κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου ή εάν υπάρχουν άλλες καταστάσεις υψηλού κινδύνου.

Οι μέθοδοι εκτίμησης της ηλικίας κύησης περιλαμβάνουν τον προσδιορισμό των διαστάσεων του σάκου της κύησης, τη μέτρηση του κεφαλουραίου μήκους του εμβρύου, τη μέτρηση της αμφιβρεγματικής διαμέτρου και τη μέτρηση του μήκους του μηριαίου οστού (Lowdermilk et al., 2010).

5.2 ΚΑΜΠΥΛΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ

Η εμβρυική ανάπτυξη προσδιορίζεται τόσο από την ενδογενή δυνατότητα ανάπτυξης όσο και από περιβαλλοντικούς παράγοντες. Η ανεπαρκής αύξηση του σωματικού βάρους της μητέρας ή ο τρόπος αύξησής του, η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης σε προηγούμενη κύηση, οι χρόνιες λοιμώξεις, η λήψη ουσιών, ο

σακχαρώδης διαβήτης της μητέρας, η υπέρταση, η πολύδυμη κύηση και άλλες ιατρικές ή χειρουργικές επιπλοκές είναι καταστάσεις που απαιτούν υπερηχογραφική εκτίμηση της εμβρυικής ανάπτυξης (Lowdermilk et al., 2010).

Για την παρακολούθηση της ανάπτυξης του εμβρύου έχουν δημιουργηθεί διαγράμματα εκατοστιαίας θέσης. Οι διαφορές που υπάρχουν στις εκατοστιαίες θέσεις του βάρους του εμβρύου, επηρεάζονται από τις γενετικές καταβολές, τους κοινωνικοοικονομικούς όρους και πολλούς άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Γι' αυτό πρέπει να υπάρχουν τοπικές καμπύλες ενδομήτριας αύξησης, ώστε να είναι ακριβής ο χαρακτηρισμός. Στην Ελλάδα, παρότι έχουμε καμπύλες βασιζόμενες σε μελέτες του ελληνικού πληθυσμού, χρησιμοποιούνται ακόμα ευρήματα οι καμπύλες των Lubchenco και Battaglia οι οποίες είναι αποτέλεσμα στατιστικών μελετών σε μεικτό πληθυσμό, διαφόρων κοινωνικών επιπέδων των ΗΠΑ (Owen et al., 1996).

Φυσιολογικός ρυθμός ανάπτυξης εμβρύου ορίζεται ο ρυθμός ανάπτυξης που βρίσκεται μεταξύ της 10ης και 90ης εκατοστιαίας αναλογίας ανάπτυξης, σύμφωνα με το αποδεκτό νομόγραμμα ανάπτυξης για το συγκεκριμένο πληθυσμό και αντιστοιχεί στην ηλικία κύησης. Κάποια έμβρυα είναι φυσικό ότι θα εμφανίσουν αυξημένο βάρος, ενώ κάποια άλλα μειωμένο, πάντα όμως θα υπάρχει κάποιου βαθμού αντιστοιχία μεταξύ του βάρους του εμβρύου και ηλικίας της κύησης. Ένα μεγάλο ποσοστό προγεννητικής φροντίδας στοχεύει στην ανίχνευση μικρών εμβρύων, με την ελπίδα ότι η έγκαιρη διάγνωση, η κατάλληλη επιτήρηση και παρέμβαση θα βελτιώσουν τα περιγεννητικά και μακροπρόθεσμα αποτελέσματα.

Τα διαγράμματα ταχύτητας ανάπτυξης έχουν δημιουργηθεί για έναν αριθμό παραμέτρων υπερήχων, συμπεριλαμβανομένου του εκτιμώμενου σωματικού βάρους, εφαρμόζοντας κατάλληλες στατιστικές μεθόδους. Τα ποσοστά ανάπτυξης της αμφιβρεγματικής διαμέτρου, του μήκους του μηρού, της κοιλιακής περιοχής και του εκτιμώμενου βάρους, έχουν κάποια χαρακτηριστικά μοτίβα που καταδεικνύουν τους μέγιστους ρυθμούς ανάπτυξης σε διαφορετικές κυήσεις (Owen et al., 1996).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΑΥΧΕΝΙΚΗ ΔΙΑΦΑΝΕΙΑ

Ως Αυχενική Διαφάνεια ορίζεται το υπερηχογραφικό εύρημα μιας υποηχογενούς περιοχής στον υποδόριο ιστό στο ύψος του λαιμού του εμβρύου, μεταξύ του δέρματος και των μαλακών ιστών πάνω από τη σπονδυλική στήλη. Σχετίζεται με ανευπλοειδία του εμβρύου (Nussbaum et al., 2011).

Η μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας ξεκίνησε να πραγματοποιείται από τις αρχές της δεκαετίας του '90. Η ιδανική ηλικία κύησης για την μέτρησή της είναι μεταξύ 11 και 13 εβδομάδων και 6 ημερών καθώς τότε είναι εφικτή η εξέταση της πλειοψηφίας των ανατομικών στοιχείων του εμβρύου. Σε όλα τα έμβρυα μεταξύ 10 και 14 εβδομάδων υπάρχει ποσότητα υγρού σε εκείνο το σημείο. Το πάχος του δεν είναι σταθερό, αλλά αυξάνεται φυσιολογικά όσο προχωράει η ηλικία κύησης. Κατ' επέκταση, η 95η εκ. θέση αντιστοιχεί στα 2.1 mm για έμβρυο με μήκος 45mm, αλλά για μήκος εμβρύου 84 mm να φτάνει τα 2.7 mm. Αντίθετα, η 95η εκατοστηαία θέση βρίσκεται σχετικά σταθερά στα 3.5mm (Snidjers et al., 1998). Η μέση αυχενική διαφάνεια είναι 0,12 cm την 11η εβδομάδα της κύησης (95ο εκατοστημόριο: πάνω από 2 mm) και 0,15 cm τη 14η εβδομάδα (95ο εκατοστημόριο: πάνω από 2,6 mm) (Nussbaum et al., 2011). Πολύ συχνά, η αυξημένη αυχενική διαφάνεια μειώνεται μετά την 14η εβδομάδα, κάποιες φορές όμως μετατρέπεται σε αυχενικό οίδημα ή κυστικό ύγρωμα (Νικολαΐδης, 2004).

Πίνακας 4. Ανωμαλίες που σχετίζονται με αυξημένη αυχενική διαφάνεια (Nussbaum et al., 2011)

ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΑΥΧΕΝΙΚΗ ΔΙΑΦΑΝΕΙΑ	
Ανωμαλία πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος (body stalk anomaly)	Σύνδρομο EEC
Ατελής οστεογένεση τύπου II (osteogenesis imperfecta type II)	Σύνδρομο Fryn
Αχονδρογένεση τύπου II (Achondrogenesis type II)	Σύνδρομο Hydrocephalus
Αχονδροπλασία Γαγγλιοσίδωση τύπου GMI GMI – gaggliosidosis	Σύνδρομο Joubert
Διαφραγματοκλήλη	Σύνδρομο Meckel – Gruber
Εξόμφαλος	Σύνδρομο Nance – Sweeney
Θανατηφόρος δυσπλασία	Σύνδρομο Noonan
Θωρακική δυσπλασία ασφυκτικού τύπου (asphyxiating thoracic dysplasia)	Σύνδρομο Perlman
Καμπτομελική δυσπλασία (campromelic dysplasia)	Σύνδρομο Roberts
Καρδιακές ανωμαλίες	Σύνδρομο Smirth – Lemli – Opitz
Σειρηνομέλια	Σύνδρομο Vacterl
Σπονδυλική μυϊκή ατροφία τύπου I (spinal muscular atrophy type I)	Σύνδρομο Weaver
Σύνδρομο εμβρυϊκής ακινησίας (FADS)	Σύνδρομο Zellweger
Σύνδρομο υποπλαστικών πλευρών - πολυδακτυλίας (short – rib- polydactyly syndrome)	Τριγωνοκεφαλία C
Χονδροδυσπλασία (chondrodysplasia punctate)	Σύνδρομο Beckwith – Wiedemann
Σύνδρομο Blomstrand	

Όταν όμως η ποσότητα του υγρού είναι πάνω από τα φυσιολογικά όρια, μελέτες υποδεικνύουν ότι το έμβρυο παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσει διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπως είναι οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες, οι συγγενείς καρδιοπάθειες και τα γενετικά σύνδρομα (Snidjers et al., 1998). Από μελέτες, διαπιστώθηκε ότι η αυχενική διαφάνεια είναι αυξημένη σε ένα υψηλό ποσοστό χρωμοσωμικά ανώμαλων εμβρύων. Εξαιτίας των διαφορετικών ηλικιών των γυναικών

στους πληθυσμούς που εξετάστηκαν και του παθολογικού ορίου της αυχενικής διαφάνειας με εύρος από 2 mm έως 10 mm, υπήρξαν διαφορές μεταξύ των μελετών στη συχνότητα εμφάνισης χρωμοσωμικών ανωμαλιών με ποσοστά διαφορών από 11% έως 88%. Πλέον, η μέτρησή της αποτελεί κλασσική μέθοδο screening για χρωμοσωμικές ανωμαλίες, αλλά όχι μέθοδο για την διάγνωσή τους (Nussbaum et al., 2011).

Αξίζει να σημειωθεί ότι για τη μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας είναι αναγκαία η διαρκής εκπαίδευση των υπερηχογραφιστών και η πειθαρχία τους σε μια συγκεκριμένη τεχνική. Για να μετρηθεί αξιόπιστα το κεφαλουραίο μήκος και να ληφθεί η κατάλληλη οβελιαία τομή της εμβρυϊκής σπονδυλικής στήλης που χρειάζεται, οι υπερηχογραφιστές θα πρέπει να εξασκούνται συνεχώς και λαμβάνουν την κατάλληλη εκπαίδευση (Νικολαΐδης και συν., 2004).

Η έννοια της 95ης εκατοστιαίας θέσης και της «ευαισθησίας για 5% ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων», οι οποίες αναφέρονται πολύ συχνά στις αντίστοιχες δημοσιεύσεις, δημιουργήθηκαν σε λογιστική βάση, καθώς υπολογίστηκε ότι το βρετανικό σύστημα υγείας μπορούσε να παρέχει τη δυνατότητα επεμβατικής προγεννητικής διάγνωσης μόνο στο 5% των εγκύων, οπότε έπρεπε να επιλεγεί το 5% με το μεγαλύτερο κίνδυνο.

Τα έμβρυα με αυξημένη αυχενική διαφάνεια έχουν εκτός από την αυξημένη συχνότητα ανατομικών ανωμαλιών, γεννητικών συνδρόμων και συγγενών καρδιοπαθειών, και αυξημένη πιθανότητα αποβολής, καθώς και περιγεννητικής

θνησιμότητας. Η αυξημένη αυχενική διαφάνεια δεν είναι εμβρυϊκή ανωμαλία. Τα έμβρυα με αυχενική διαφάνεια μικρότερη από 4.5 mm, 4.5 – 6.4 mm και μεγαλύτερη, ίση με 6.5 mm θα είναι αντίστοιχα 90%, 80% και 45% υγιή νεογνά, εφόσον αποκλειστούν οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες.

Ο συνδυασμός της αυχενικής διαφάνειας με την ηλικία της μητέρας, την ελεύθερη β-hCG και την PAPP-A στον ορό της μητέρας έχει φτάσει σε ποσοστό ανίχνευσης περίπου 90% (για ένα ψευδώς θετικό ποσοστό 5%) της τρισωμίας 21, αν και αργότερα προστέθηκαν και νέοι υπερηχογραφικοί δείκτες (Borenstein et al., 2008). Λαμβάνοντας υπόψιν την αυχενική διαφάνεια μαζί με διάφορες άλλες παραμέτρους, όπως είναι η ηλικία της μητέρας, η ηλικία κύησης και άλλοι δείκτες που λαμβάνονται κατά την διάρκεια της κύησης, προκύπτει ένας ατομικός κίνδυνος για την εμφάνιση χρωμοσωμικής ανωμαλίας στο έμβρυο σε κάθε γυναίκα (Νικολαΐδης, 2004).

Η σχέση της αυξημένης ΑΔ και των καρδιακών ανωμαλιών είναι αρκετά σημαντική σε χρωμοσωμικά ανώμαλα και μη έμβρυα (Hyett et al., 1997, 1999). Σε μία ομάδα οκτώ μελετών παρατηρήθηκε πώς μπορεί να χρησιμοποιηθεί η Α.Δ. ως προγνωστικός παράγοντας συγγενών καρδιοπαθειών και διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιοπάθειας σε χρωμοσωμικά υγιή έμβρυα είναι εκθετικά ανάλογος με την αύξηση της Α.Δ. (Souka et al., 2004). Στην πραγματικότητα, είναι ένας σημαντικός υπαινιγμός για εμβρυικό υπερηχογράφημα καρδιάς. Στην παρούσα φάση, η 95η εκατοστιαία θέση δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως όριο για παραπομπή για εμβρυική υπερηχοκαρδιογραφία, διότι οι υπερηχογραφιστές με εξειδίκευση στο υπερηχογράφημα καρδιάς εμβρύου είναι λιγότεροι σε σχέση με τη ζήτηση. Εντούτοις, η 99η εκ. θέση είναι πιο ιδανική, καθώς ο αριθμός των ενδιαφερόμενων κυήσεων θα ήταν πιο μικρός και η εμφάνιση καρδιακών ανωμαλιών σε αυτές θα ήταν πολύ πιο αυξημένη.

Η λεπτομερής εξέταση της καρδιάς των εμβρύων με τη χρήση υπερηχογραφικών μηχανημάτων πλέον είναι εφικτή από το πρώτο κιάλας τρίμηνο της κύησης, κάτι που μπορεί να ανακουφίσει αρκετές οικογένειες για την μη ύπαρξη καρδιακών ανωμαλιών. Σε εναλλακτική περίπτωση όπου παρατηρείται κάποια ανωμαλία, η πρόωμη αυτή εξέταση της Α.Δ. μπορεί να καταλήξει σε διάγνωση ή να παραπέμψει την οικογένεια στη μετέπειτα σωστή παρακολούθηση της υγείας του εμβρύου. Ωστόσο, η αυξημένη αυχενική διαφάνεια δεν μπορεί να υποδείξει κάποιο συγκεκριμένο τύπο καρδιακής ανωμαλίας κάτι που επιφέρει δυσκολίες στη διάγνωση συγγενών καρδιοπαθειών. Ενώ είναι δύσκολο να διαγνωστούν με το υπερηχοκαρδιογράφημα καρδιακές ανωμαλίες όπως η τετραλογία του Fallot, η μετάθεση των μεγάλων αγγείων και η ισθμική στένωση της αορτής, είναι αξιοσημείωτο πως έμβρυα με τις συγκεκριμένες ανωμαλίες έχουν αυξημένη αυχενική διαφάνεια στο πρώτο τρίμηνο. Η αυξημένη Α.Δ. και η παθολογική εικόνα των τεσσάρων κοιλοτήτων αποτελούν σημαντική υπόδειξη για περαιτέρω έλεγχο της καρδιάς του εμβρύου με τη χρήση εξειδικευμένου υπερηχογραφήματος και κατά συνέπεια καθιστά τον προγεννητικό έλεγχο συγγενών καρδιοπαθειών πιο βελτιωμένο και έγκυρο (Νικολαΐδης και συν., 2004).



Εικόνα 10. Αυξημένη αυχενική διαφάνεια (Αποστολίδης, 2018)



Εικόνα 11. Φυσιολογική αυχενική διαφάνεια (Αποστολίδης, 2018)

6.1 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΥΞΗΜΕΝΗΣ ΑΥΧΕΝΙΚΗΣ ΔΙΑΦΑΝΕΙΑΣ

Υπάρχουν διάφοροι λόγοι για τους οποίους μπορεί η αυχενική διαφάνεια να είναι αυξημένη. Λόγω της ανομοιογένειας των νόσων στις οποίες υπάρχει αυξημένη αυχενική διαφάνεια, υπάρχει το ενδεχόμενο να παρουσιάζονται πολλαπλές αιτίες συλλογής υγρού στον αυχένα του εμβρύου. Μερικές από αυτές είναι η ανάπτυξη ενδομήτριας καρδιακής ανεπάρκειας, οι διάφορες ανωμαλίες στη σύσταση της εξωκυττάριας ουσίας, η αναιμία και η υπολευκωματιναιμία του εμβρύου (Nicolaidis et al., 2004). Επιπλέον, πιθανοί μηχανισμοί για την αύξηση της αυχενικής διαφάνειας αποτελεί και η συμφόρηση στο φλεβικό σύστημα του αυχένα του εμβρύου, μία ανώμαλη ή καθυστερημένη ανάπτυξη του λεμφικού συστήματος αλλά και η υποπρωτεϊναιμία (Borenstein et al., 2008).

Το κυστικό ύγρωμα και το αυχενικό οίδημα απαρτίζουν παθολογικές οντότητες του δεύτερου τριμήνου της κύησης. Στο πρώτο τρίμηνο χρησιμοποιείται μόνο ο όρος αυχενική διαφάνεια, ανεξαιρέτως του παθοφυσιολογικού μηχανισμού, της εμφάνισης και της έκτασης του οιδήματος.

Η αντίσταση ενός αγγείου μεταβάλλεται με επιταχυνόμενο ρυθμό σε συνάρτηση με τη διάμετρο του αγγείου. Έτσι, εάν αυξηθεί ελάχιστα η διάμετρος, τότε η αντίσταση θα παρουσιάσει μεγάλη πτώση, που κλινικά εμφανίζεται ως υποχώρηση του οιδήματος του αυχένα. Ενδεχομένως, η αυτόματη υποχώρηση της αυξημένης αυχενικής διαφάνειας καθώς αυξάνεται η ηλικία κύησης, μπορεί να εξηγηθεί με τον παραπάνω μηχανισμό (Nicolaidis et al., 2004).

6.2 ΜΕΤΡΗΣΗ ΑΥΧΕΝΙΚΗΣ ΔΙΑΦΑΝΕΙΑΣ

Καθοριστικό ρόλο στη διεκπεραίωση μιας αξιόπιστης μέτρησης της αυχενικής διαφάνειας με ομοιόμορφα αποτελέσματα μεταξύ διαφορετικών υπερηχογραφιστών, παίζει η κατάλληλη εκπαίδευση και πειθαρχία σε μια συγκεκριμένη τεχνική.

Για τη μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας, η ιδανική ηλικία κύησης είναι μεταξύ 11 εβδομάδων συν 1 ημέρα και 13 εβδομάδων συν 6 ημερών, ενώ το ελάχιστο και το μέγιστο κεφαλουραίο μήκος θα πρέπει να είναι 45 mm και 84 mm αντίστοιχα.

Οι λόγοι επιλογής των 11 εβδομάδων ως το κατώτερο όριο κύησης για την μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας είναι:

1. Να έχει προηγηθεί λήψη τροφοβλάστης πριν την 11^η εβδομάδα και στην οποία να εμφανίζονται εγκάρσια ελλείμματα άκρων
2. Η ύπαρξη εμβρυικών ανωμαλιών που μπορούν να διαγνωστούν στο υπερηχογράφημα της αυχενικής διαφάνειας μόνο έως τις 11 εβδομάδες κύησης. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η διάγνωση ή μη της ακρανίας και κατ' επέκταση της ανεγκεφαλίας.

3. Η δυνατότητα εξέτασης των κοιλοτήτων της καρδιάς, καθώς και των μεγάλων αγγείων, είναι εφικτή μόνο μετά τις 10 εβδομάδες.

4. Η εμβρυική ουροδόχος κύστη είναι σε μεγαλύτερο ποσοστό εμβρύων ορατή καθώς αυξάνεται η ηλικία κύησης.

Αντίστοιχα, οι λόγοι επιλογής των 13 εβδομάδων και 6 ημερών ως ανώτερο όριο είναι:

1. Η δυνατότητα διακοπής κύησης σε γυναίκες με ανώμαλα έμβρυα στο πρώτο τρίμηνο.

2. Η μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης παθολογικής συλλογής υγρού στον αυχένα σε χρωμοσωμικά ανώμαλα έμβρυα.

3. Η μεγαλύτερη πιθανότητα επιτυχούς μέτρησης στις 10-13 εβδομάδες, εξαιτίας της αλλαγής της θέσης του εμβρύου σε κάθετο, που καθιστά τη λήψη της εικόνας δυσκολότερη με το πέρασμα των 14 εβδομάδων (Νικολαΐδης και συν., 2004).

Το κατάλληλο μηχάνημα υπερήχων για τη μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας πρέπει να είναι υψηλής ευκρίνειας με λειτουργία video - loop και να έχει δείκτες με δυνατότητα δεκαδικών μετρήσεων (Αποστολίδης, 2018).

Το πρωτόκολλο μέτρησης της αυχενικής διαφάνειας περιλαμβάνει συνοπτικά για τη μέτρηση της τις ακόλουθες οδηγίες:

- ✓ Ηλικία κύησης: $11^{+1} - 13^{+6}$ εβδομάδες
- ✓ Κεφαλουραίο μήκος (CRL): 45 - 84 mm
- ✓ Επιμήκης τομή
- ✓ Ουδέτερη θέση του εμβρύου
- ✓ Μέγεθος εικόνας > 75%
- ✓ Μακριά από την αμνιακή μεμβράνη
- ✓ Μέγιστη διαφάνεια
- ✓ Δείκτες να εφάπτονται (Νικολαΐδης και συν., 2004)

Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, ποσοστού 95%, η μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας είναι δυνατή με διακοιλιακό υπερηχογράφημα, ενώ στο υπόλοιπο 5% χρήζει απαραίτητο το διακολπικό υπερηχογράφημα. Στην πραγματικότητα, τα αποτελέσματα της διακολπικής και διακοιλιακής εξέτασης είναι πανομοιότυπα. Για την διεκπεραίωση της μέτρησης της αυχενικής διαφάνειας είναι σημαντικό να φαίνεται στην εικόνα, μόνο η κεφαλή και το ανώτερο τμήμα του θώρακα του εμβρύου. Θα πρέπει να γίνεται όσο το δυνατόν μεγαλύτερη μεγέθυνση, πάντα τόση ώστε κάθε μικρή μετακίνηση των δεικτών να προκαλεί αλλαγή 0,1 mm στη μέτρηση, ενώ πριν ή μετά το πάγωμα χρήζει επιτακτικό να ελαττωθεί το gain. Με αυτόν τον τρόπο, καθίσταται εφικτή η δυνατότητα αποφυγής λάθους στην τοποθέτηση των δεικτών στη θολή άκρη της γραμμής, με αποτέλεσμα την υποεκτίμηση της αυχενικής διαφάνειας (Αποστολίδης, 2018).

Για τη σωστή μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας, το έμβρυο θα πρέπει να βρίσκεται σε ουδέτερη στάση, έτσι ώστε να ληφθεί μια καλή οβελιαία τομή του εμβρύου και να καταλαμβάνει τα 3/4 της εικόνας. Στις περιπτώσεις, όπου ο εμβρυϊκός αυχένιας είναι σε υπερέκταση, η μέτρηση μπορεί να αυξηθεί κατά 0,6mm, ενώ στην αντίθετη περίπτωση όπου ο αυχένιας είναι σε κάμψη, η μέτρηση μπορεί να ελαττωθεί κατά 0,4mm. Ο υπερηχογραφιστής πρέπει να μετράει το μέγιστο πάχος της διαφάνειας μεταξύ του δέρματος και του μαλακού ιστού που καλύπτει την αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Σημαντική επισήμανση είναι ο διαχωρισμός του εμβρυϊκού δέρματος με την αμνιακή μεμβράνη, καθώς και οι δύο δομές εμφανίζονται σε αυτή την ηλικία κύησης ως δύο λεπτές μεμβράνες. Αυτό γίνεται εφικτό μόνο όταν το έμβρυο απομακρυνθεί από την αμνιακή μεμβράνη. Σε διαφορετική περίπτωση, αυτό

επιτυγχάνεται με έναν ελαφρύ χτύπο στην κοιλιά της μητέρας ή με την παρότρυνση της να βήξει.

Οι δείκτες είναι επιτακτικό να τοποθετούνται πάνω στα όρια της αυχενικής διαφάνειας, με το κέντρο τους να διακρίνεται οριακά και να μην βρίσκονται μέσα στο αυχενικό υγρό. Για μία επιτυχημένη μέτρηση είναι απαραίτητο να καταγράφονται περισσότερες από μία λήψεις και να λαμβάνεται υπόψιν η μέγιστη.

Καθοριστικό ρόλο για μία ανεπιτυχή μέτρηση, δηλαδή μία ψευδώς αυξημένη αυχενική διαφάνεια, παίζει η θέση του ομφάλιου λώρου σε σχέση με τον εμβρυϊκό αυχένα, όπου στο 5 - 10% των περιπτώσεων περιβάλλει τον εμβρυϊκό αυχένα. Για την αποφυγή αυτής της κατάστασης, πρέπει να λαμβάνονται δύο διαφορετικές μετρήσεις, πάνω και κάτω από τον ομφάλιο λώρο και να υπολογίζεται ο μέσος όρος των μετρήσεων αυτών (Αποστολίδης, 2018).

Αξίζει να σημειωθεί ότι για τη μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας είναι αναγκαία η διαρκής εκπαίδευση των υπερηχογραφιστών και η πειθαρχία τους σε μια συγκεκριμένη τεχνική. Για να μετρηθεί αξιόπιστα το κεφαλουραίο μήκος και να ληφθεί η κατάλληλη οβελιαία τομή της εμβρυϊκής σπονδυλικής στήλης που χρειάζεται, οι υπερηχογραφιστές θα πρέπει να εξασκούνται συνεχώς και λαμβάνουν την κατάλληλη εκπαίδευση (Νικολαΐδης και συν., 2004).

Πίνακας 5. Παράγοντες που δεν επηρεάζουν τη μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας (Nussbaum et al., 2011)

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΔΕΝ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΑΥΧΕΝΙΚΗΣ ΔΙΑΦΑΝΕΙΑΣ
Εθνικότητα
Τόκος / Αριθμός Κύησης
Κάπνισμα
Σακχαρώδης Διαβήτης
Σύλληψη με Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή
Κολπική Αιμόρροια στην αρχή της εγκυμοσύνης
Φύλο Εμβρύου

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

7.1 ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η παρούσα μελέτη είχε ως σκοπό τη διερεύνηση της συχνότητας αυξημένης αυχενικής διαφάνειας (πάνω από την 95η εκ. θέση) σε μία μεγάλη βάση δεδομένων και τον έλεγχο της πιθανής συσχέτισης του πάχους της αυχενικής διαφάνειας με την ενδομήτρια ανάπτυξη του εμβρύου. Επιμέρους στόχος της μελέτης ήταν να καθοριστεί το κατά πόσο τα περιστατικά με αυξημένη αυχενική διαφάνεια ανταποκρίνονται σε φυσιολογικές ή παθολογικές κήσεις, οι οποίες περιπλέκονται με γεννητικά σύνδρομα.

Η μελέτη θα εστιάσει στα εξής ερευνητικά ερωτήματα:

1. Ποια είναι η συχνότητα αυξημένης αυχενικής διαφάνειας στον υπό μελέτη πληθυσμό;
2. Ποιο το περιγεννητικό αποτέλεσμα των κήσεων αυτών;
3. Πόσες από τις παθολογικές κήσεις διακόπηκαν;

7.2 ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Στα πλαίσια αυτής της πτυχιακής εργασίας διενεργήθηκε αναδρομική μελέτη με τη χρήση του ηλεκτρονικού αρχείου της Μαιευτικής Κλινικής του Βενιζελείου Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου για την χρονική περίοδο 2014-2019. Σε έντυπη μορφή αποτυπώθηκαν πληροφορίες σχετικά με τα προσωπικά στοιχεία της ασθενούς (ονοματεπώνυμο, τηλέφωνο επικοινωνίας, ηλικία ασθενούς, ημερομηνία πιθανού τοκετού) αλλά και οτιδήποτε σχετικό με την Α.Δ. (ημερομηνία μέτρησης, τιμή Α.Δ., κεφαλουραίο μήκος εμβρύου, ποσοστό κινδύνου εμφάνισης χρωμοσωμικής ανωμαλίας.) Επιπλέον, υπήρχε ηλεκτρονική πρόσβαση σε όλους τους υπερήχους στους οποίους είχε υποβληθεί η ασθενής, συμπεριλαμβανομένης της ημερομηνίας αυτών, αλλά και στις γνωματεύσεις των ιατρών σχετικά με τα αποτελέσματα της μέτρησης. Αναφορικά με την έκβαση της κύησης, χρησιμοποιήθηκε ειδικό ερωτηματολόγιο για την διατύπωση των αντίστοιχων δεδομένων (βλ. παράρτημα 1).

7.2.1 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στην κλινική από τις 05/03/14 έως και τις 28/03/2019 εξετάστηκαν 4981 γυναίκες, από τις οποίες οι 128 (2,57%) εμφάνισαν τιμή αυχενικής διαφάνειας πάνω από την 95η εκ. θέση, ενώ 23 (0,47%) είχαν τιμή ακριβώς πάνω στην 95η εκ. θέση.

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 151 γυναίκες ηλικιακού εύρους 18 - 44 ετών, στις οποίες παρατηρήθηκε αυχενική διαφάνεια από την 95η εκατοστιαία θέση και πάνω. Ωστόσο, το δείγμα που χρησιμοποιήθηκε εν τέλει ήταν 106 γυναίκες εξαιτίας διαφόρων προσωπικών και μη παραγόντων. Απορρίφθηκαν γυναίκες με τιμή αυχενικής διαφάνειας κάτω από την 95η εκατοστιαία θέση καθώς και περιπτώσεις για τις οποίες υπήρχε έλλειμμα καταγεγραμμένων στοιχείων. Το τελικό δείγμα της αναδρομικής μελέτης αποτέλεσαν 106 περιστατικά.

Το φύλλο καταγραφής δεδομένων χωρίστηκε σε γενικό και ειδικό μέρος. Στο γενικό μέρος καταγράφηκε από τους ερευνητές η ηλικία του εξεταζόμενου πληθυσμού όταν πραγματοποίησε την αυχενική διαφάνεια, ο αριθμός της κύησης, ο αριθμός των τέκνων του αλλά και το μορφωτικό του επίπεδο. Συνεχίζοντας στο ειδικό μέρος, σημειώθηκε εάν συνεχίστηκε η μελετώμενη κύηση. Σε περίπτωση που η κύηση συνεχίστηκε, καταγράφηκε εάν πραγματοποίησαν αμνιοπαρακέντηση στις επόμενες εβδομάδες και τα αποτελέσματα αυτής, το είδος του τοκετού στον οποίο υποβλήθηκαν (φυσιολογικός τοκετός ή καισαρική τομή) καθώς και η εμφάνιση πιθανών προβλημάτων υγείας κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, όπως είναι ο Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης και η Προεκλαμψία. Τέλος, καταγράφηκαν τα κλινικά στοιχεία του νεογνού με την παρουσία ή μη κάποιου αναπνευστικού ή καρδιολογικού προβλήματος ή γενετικού συνδρόμου.

7.2.2 ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΒΙΟΗΘΙΚΗΣ ΚΑΙ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ

Η παρούσα έρευνα υλοποιήθηκε σε πλήρη συμμόρφωση ως προς τον νέο νόμο General Data Protection Regulation (GDPR) [EU 2016/679] 25.5.2018 περί ευαίσθητων προσωπικών δεδομένων. Πριν την υλοποίηση της διασφαλίστηκαν οι σχετικές άδειες από τις αντίστοιχες υπηρεσίες. Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν είναι

ανώνυμα, η χρήση αυτών έγινε αποκλειστικά και μόνο για τους σκοπούς της έρευνας, ενώ πρόσβαση σε αυτά έχουν μόνο οι κύριοι ερευνητές.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Η στατιστική ανάλυση έγινε με το πρόγραμμα IBM SPSS Statistics 24.0, αλλά και σε αρκετές περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκε και το υπολογιστικό φύλο EXCEL 365 για Windows. Ο έλεγχος t ανεξαρτήτων δειγμάτων καθώς και ο αντίστοιχος μη παραμετρικός έλεγχος Mann-Whitney χρησιμοποιήθηκαν για να ελεγχθεί η διαφορά μεταξύ συνεχών μεταβλητών που είναι χωρισμένες σε 2 ομάδες. Η συσχέτιση μεταξύ δύο διακριτών μεταβλητών έγινε με τον έλεγχο χ^2 του Pearson's, ενώ οι συντελεστές Pearson's και Spearman's rho χρησιμοποιήθηκαν ώστε να ελεγχθούν οι συσχετίσεις δύο συνεχών μεταβλητών.

Οι μεταβλητές της έρευνας χωρίζονται στις εξής κατηγορίες: ποσοτικές συνεχείς, ποσοτικές διακριτές και ποιοτικές. Οι ποσοτικές συνεχείς εκφράστηκαν με τη μορφή μέσου όρου και τυπικής απόκλισης, ενώ η διάμεσος, η ελάχιστη και η μέγιστη τιμή έχουν χρησιμοποιηθεί σε αρκετές περιπτώσεις. Οι ποσοτικές διακριτές εκφράστηκαν με τη μορφή συχνότητας και % συχνότητας, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκε και ο μέσος όρος με την τυπική απόκλιση. Οι ποιοτικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως συχνότητας και % συχνότητα.

Για την γραφική αναπαράσταση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν ραβδογράμματα (barcharts), θηκογράμματα (Box and Whisker plots), διαγράμματα διασποράς (scatterplots) και κυκλικά διαγράμματα (piecharts).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

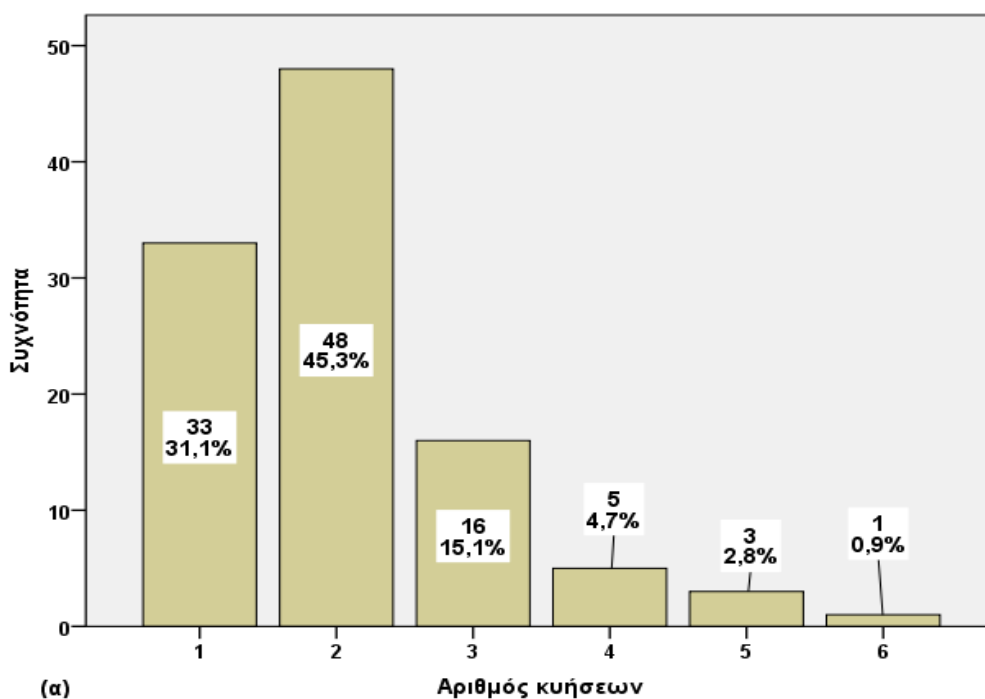
Η μελέτη αφορά τα αποτελέσματα αυχενικών διαφανειών που έγιναν σε έγκυες γυναίκες που επισκέφθηκαν την Μαιευτική Κλινική του Βενιζελείου Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου. Στο σύνολο μελέτης των 106 γυναικών περιλαμβάνονται όλες εκείνες οι έγκυες γυναίκες όπου το πλάτος της αυχενικής διαφάνειας είναι ίσο ή ξεπερνάει την 95^η ποσοστιαία θέση. Στον **Πίνακα 6** παρουσιάζονται δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχουσών εγκύων γυναικών. Οι περισσότερες γυναίκες (n=48, 45,3%) που έκαναν αυχενική διαφάνεια ήταν <30 ετών, ενώ οι λιγότερες γυναίκες ανήκαν στην ομάδα 36+ (36-44 έτη) (n=20, 18,9%). Η μέση ηλικία των

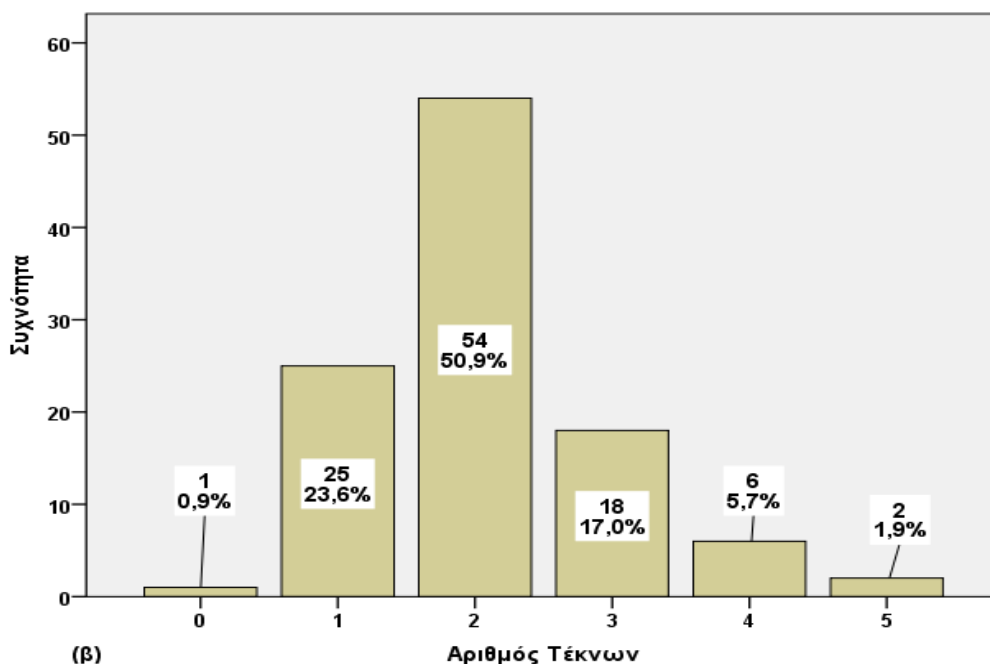
γυναικών ήταν $30,2 \pm 5,9$ έτη. Ως προς το μορφωτικό επίπεδο, οι περισσότερες έγκυες ήταν απόφοιτες Λυκείου ή ΙΕΚ ($n=58, 54,7\%$), ενώ απόφοιτες ΑΕΙ/ΤΕΙ ήταν 30 έγκυες ($28,3\%$).

Πίνακας 6. Δημογραφικά χαρακτηριστικά συμμετεχουσών εγκύων

		N	%
Ηλικιακή Ομάδα	<30	48	45,3
	30-35	38	35,8
	36+	20	18,9
Εκπαίδευση	Έως Γυμνάσιο	18	17,0
	Λύκειο-ΙΕΚ	58	54,7
	ΑΕΙ/ΤΕΙ	30	28,3

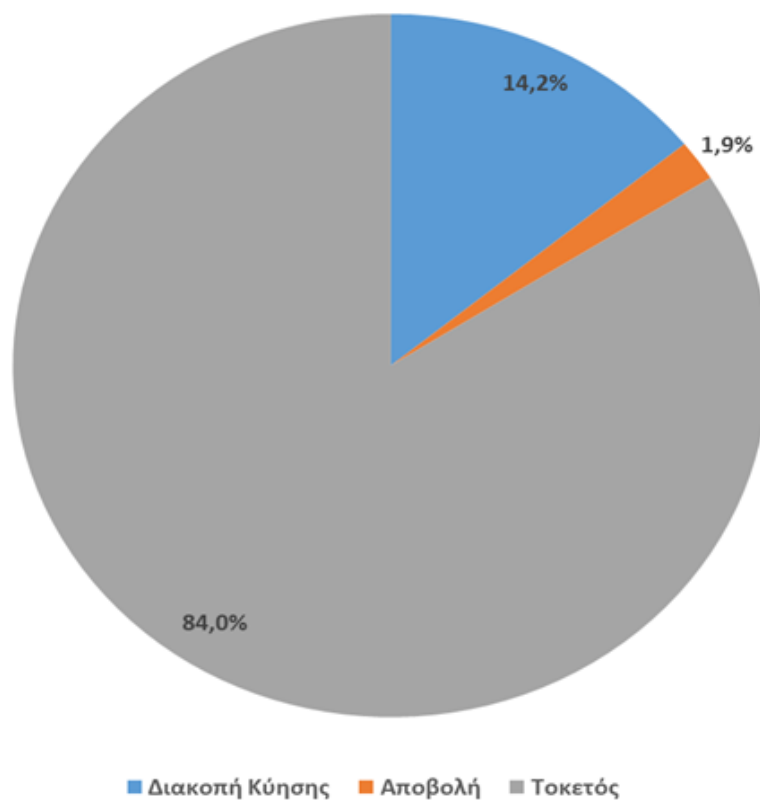
Σε ότι αφορά τις προηγούμενες εγκυμοσύνες, οι ερωτώμενες έγκυες, οι δηλώσεις των εγκυμοσυνών και των παιδιών παρουσιάζονται στο **Διάγραμμα (1α)** και **(1β)**. Ο αριθμός των κυήσεων κυμάνθηκε από 1 έως 6 με πιο συχνές κυήσεις τις 2 ($n=48, 45\%$) και υπολογιζόμενο μέσο όρο κυήσεων $2,1 \pm 1,0$ (εύρος 0-6) (**Διάγραμμα 1α**). Ο αριθμός των τέκνων κυμάνθηκε από 0-5 με μέσο όρο $2,1 \pm 0,9$, ενώ η μέγιστη συχνότητα παρουσιάστηκε στα 2 παιδιά ($n=54, 50,9\%$).





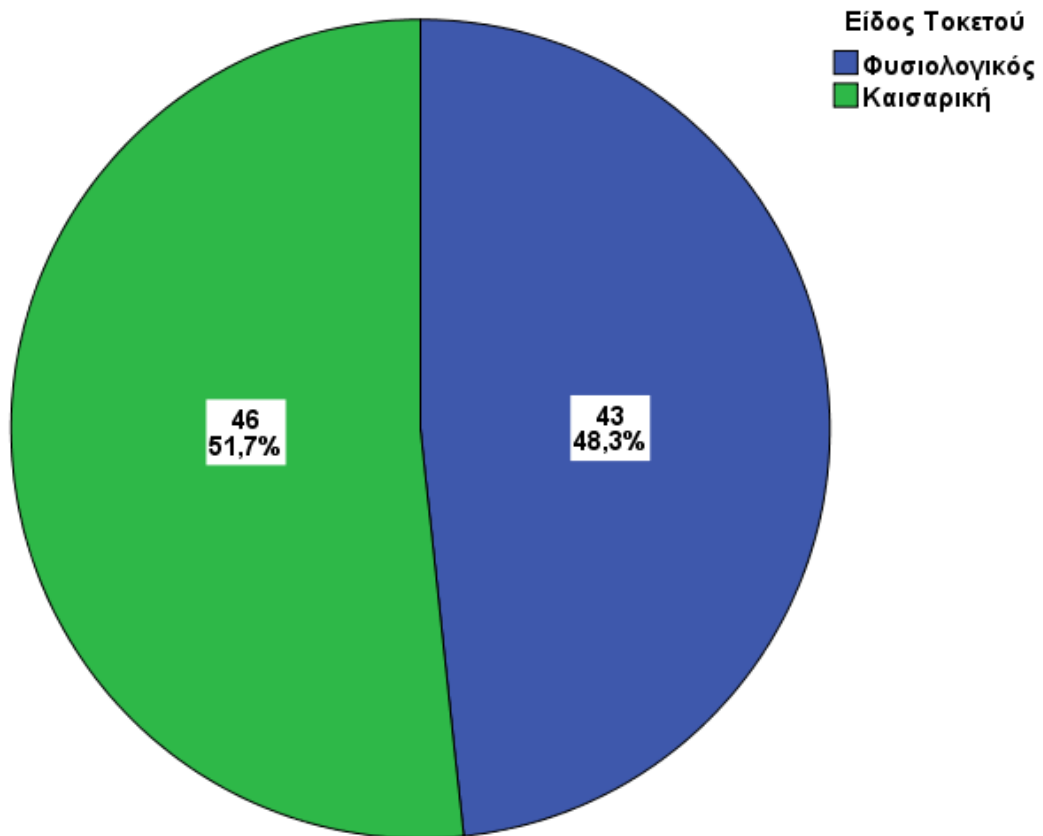
Διάγραμμα 1. Κατανομή αριθμού κήσεων (1α) και αριθμού τέκνων (1β) των ερωτώμενων εγκύων

Σε ότι αφορά την τρέχουσα κήση από το σύνολο των 106 κήσεων οι 17 (16,0%) δεν ολοκληρώθηκαν με τις 15 από τις 17 (88,2%) να τερματίζονται, ενώ 2 (11,8%) ήταν αποβολές. Αναλύοντας τα δεδομένα ως προς το σύνολο των 106 κήσεων, ολοκληρωμένη κήση υπήρξε στο 84,0%, διακοπή στο 14,2% και αποβολή στο 2,0%. Στο **Διάγραμμα 2** παρουσιάζονται τα ποσοστά των αποτελεσμάτων των κήσεων.



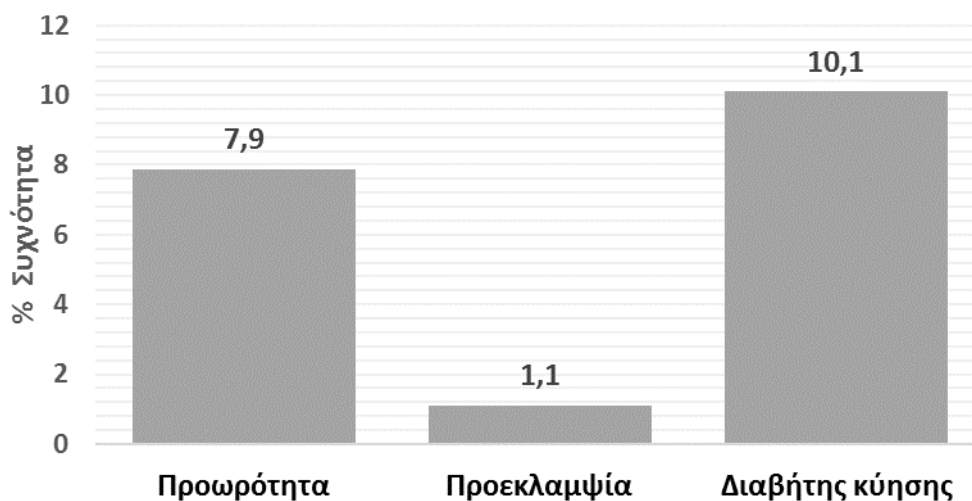
Διάγραμμα 2. Αποτελέσματα κυήσεων (ολοκληρωμένες και μη)

Από το σύνολο των ολοκληρωμένων κυήσεων υπήρξε αυξημένο ποσοστό 51,7% (n=46) καισαρικών τομών (**Διάγραμμα 3**). Επίσης 3 έγκυες γυναίκες (2,8%) έκαναν τροφοβλάστη και σε 38 περιπτώσεις 35,8% έγινε αμνιοπαρακέντηση.



Διάγραμμα 3. Φυσιολογικός τοκετός ή καισαρική τομή

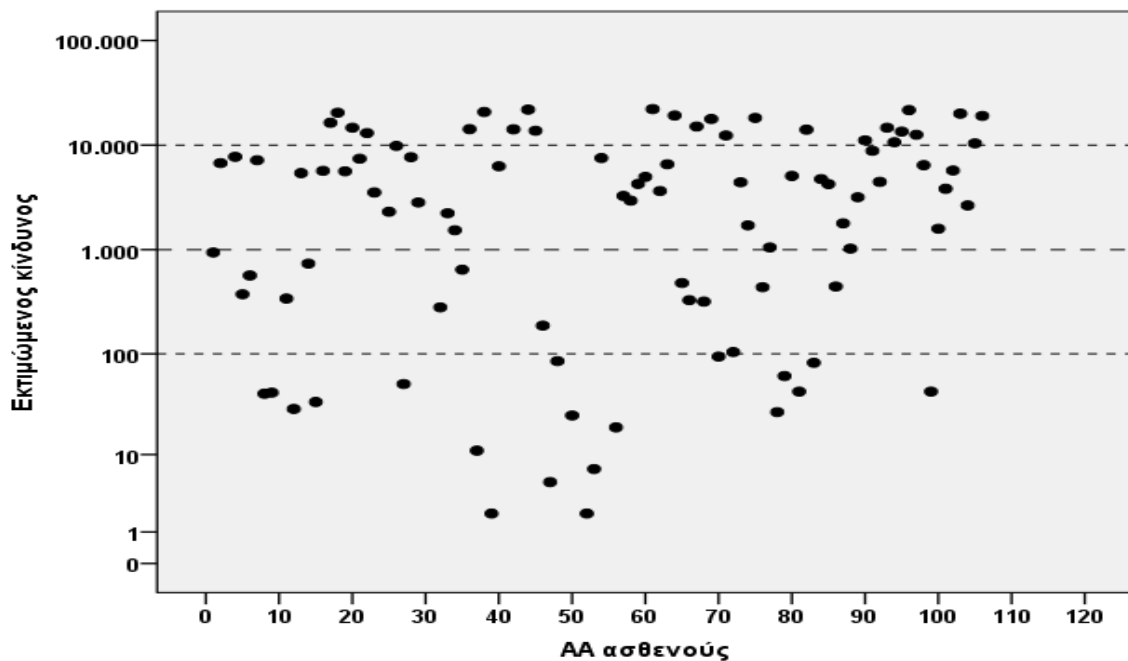
Οι γυναίκες που συμμετείχαν στην μελέτη δήλωσαν ότι παρουσίασαν κάποιου τύπου προβλήματος, που σχετίζεται στην εγκυμοσύνη όπως σακχαρώδης διαβήτης κύησης (9/89, 10,1%), προεκλαμψία (1/89, 1,1%), ενώ υπήρξε πρόωρη γέννηση σε 7/89 τοκετούς (7,9%) (**Διάγραμμα 4**).



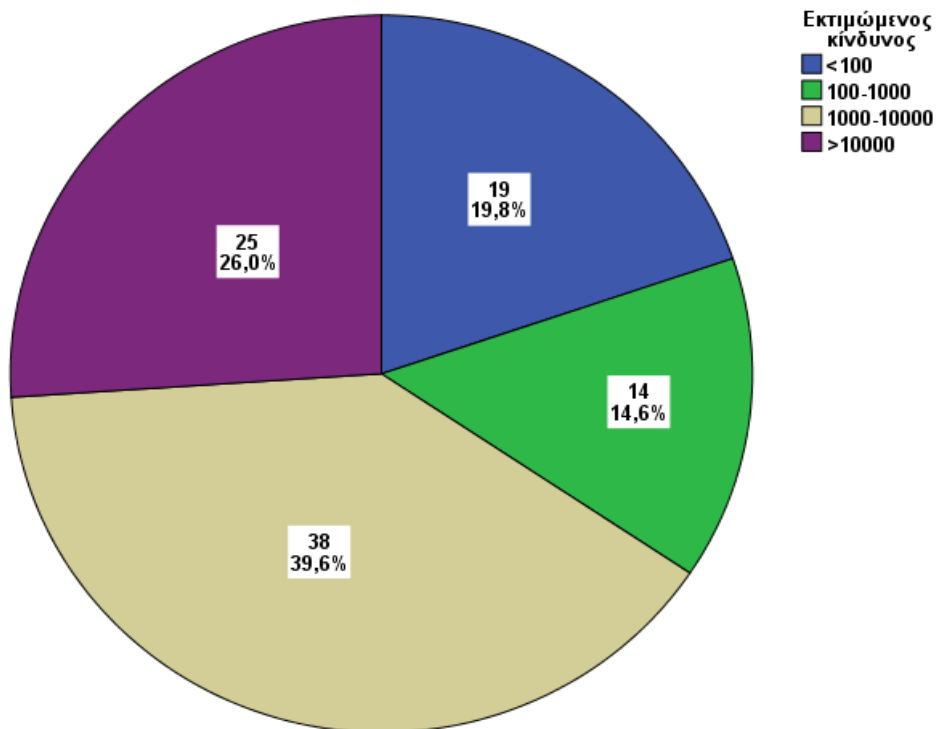
Διάγραμμα 4. Προβλήματα κύησης των εγκύων γυναικών

Στο **Διάγραμμα 5** παρουσιάζεται ο κίνδυνος όπως υπολογίζεται από τη μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας. Η κάθε τιμή του κινδύνου παρουσιάζεται με βάση τον αύξοντα αριθμό της ασθενούς και η τιμή κυμαίνεται από 2 - 22.079 με μέση τιμή $6079 \pm 6670,7$, ενώ η διάμεσος τιμή ήταν 3728,5.

Στο **Διάγραμμα 6** παρουσιάζεται η κατηγοριοποίηση του εκτιμώμενου κινδύνου ανά τάξη μεγέθους < 1:100, 1:100 - 1:1000, 1:1000 – 1: 10000 και > 1: 10000. Το 39,6% (n=38) των εγκύων παρουσίαζε τιμή εκτιμώμενου κινδύνου από 1: 1000 - 1: 10000, άνω των 1:10000 ήταν 25 έγκυες (26,0%), ενώ 19 έγκυες (19,8%) είχαν τιμή < 1:100.

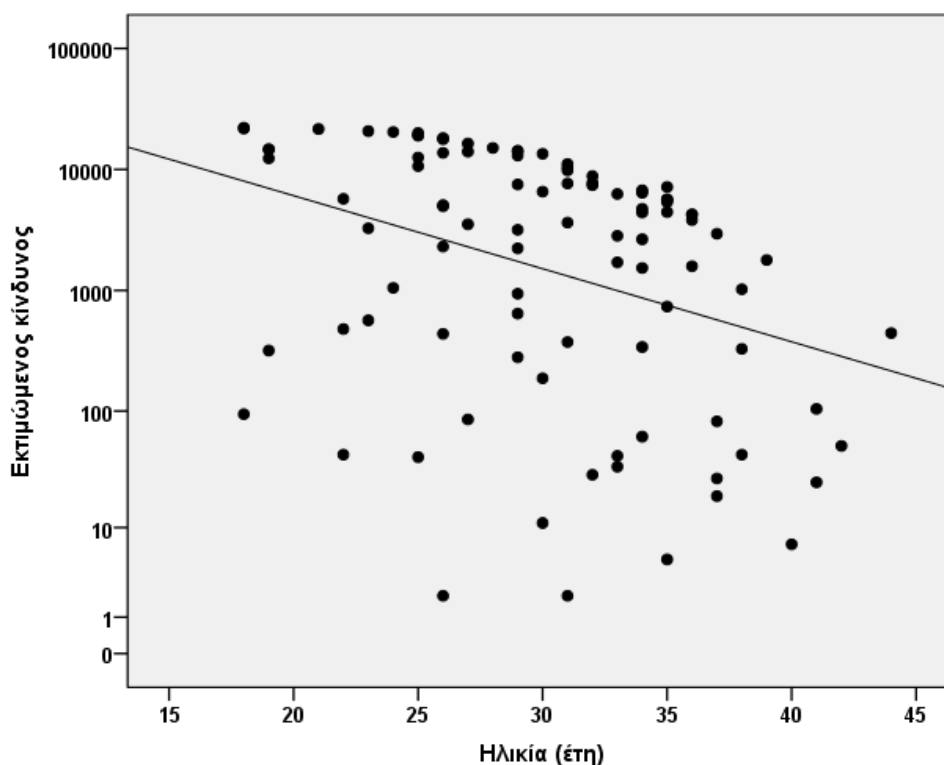


Διάγραμμα 5. Διάγραμμα διασποράς εκτιμώμενου κινδύνου με βάση την αυχενική διαφάνεια (λογαριθμική κλίμακα)



Διάγραμμα 6. Κυκλικό διάγραμμα εκτιμώμενου κινδύνου με βάση την αυχενική διαφάνεια

Στο **Διάγραμμα 7** παρουσιάζεται η σχέση μεταξύ της τιμής του εκτιμώμενου κινδύνου και της ηλικίας των εγκύων. Από το διάγραμμα προκύπτει ότι υπάρχει αρνητική σχέση μεταξύ εκτιμώμενου κινδύνου και ηλικίας σύμφωνα με το συντελεστή r του Pearson ($r=-0,506$, $p<0,001$) και τον συντελεστή r του Spearman ($r=-0,435$, $p<0,001$). Με άλλα λόγια η αύξηση της ηλικίας αυξάνει τον κίνδυνο της για ύπαρξη προβλήματος στα κυοφορούντα παιδιά.



Διάγραμμα 7. Διάγραμμα διασποράς μεταξύ εκτιμώμενου κινδύνου αυχενικής διαφάνειας (λογαριθμική κλίμακα) και ηλικίας εγκύων

Οι εκτιμώμενοι κίνδυνοι ελέγχθηκαν ως προς την διαφοροποίηση τους και ως απόλυτη τιμή αλλά και ως κατηγοριοποιημένη μεταβλητή. Η διαφοροποίηση ως προς το αποτέλεσμα της κύησης (διακοπή ή όχι) παρουσιάζεται στον **Πίνακα 7**. Από τις γυναίκες που είχαν τιμή εκτιμώμενου κινδύνου <1000 διακοπή κύησης έκαναν οι 12 (36,4%), ενώ μόνο 1 (1,6%) έκανες διακοπή κύησης με εκτιμώμενου κίνδυνο >1000. Η ίδια εικόνα παρατηρείται όταν συγκρίνεται η απόλυτη τιμή εκτιμώμενου κινδύνου. Οι γυναίκες που έκαναν τερματισμό κύησης είχαν μέση τιμή 458 ± 1550 και διάμεσο τιμή 25, ενώ αυτές που δεν έκαναν είχαν 6959 ± 6739 με διάμεσο τιμή 4731 (t-test $p=0,001$, Mann - Whitney $p<0,001$).

Πίνακας 7. Διαφοροποίηση κινδύνου στην διακοπή της κύησης

		Τερματισμός Κύησης				N	p
		Όχι		Ναι			
		N	%	n	%		
Εκτιμώμενος κίνδυνος	>1000	62	98,4%	1	1,6%	63	<0,001
	<1000	21	63,6%	12	36,4%	33	
Total		83	86,5%	13	13,5%	96	
Μέση Τιμή	Τυπ. Απόκλιση	6959	6739	458	1550	t-test	0,001
	Διάμεσος	4731		25		M-W	<0,001

Τα προβλήματα που αντιμετώπισαν οι γυναίκες όπως η προωρότητα, η προεκλαμψία και ο διαβήτης κύησης ελέγχθηκαν ως προς τη σχέση τους με τον εκτιμώμενο κίνδυνο. Από τα αποτελέσματα που προκύπτουν και παρουσιάζονται στον **Πίνακα 8α-8γ** δεν υπήρξε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την προωρότητα ($p=0,596$) την προεκλαμψία ($p=0,072$) και τον διαβήτη κύησης ($p=0,410$)

Πιο αναλυτικά, τα ποσοστά της προωρότητας ήταν 10,0% ($n=2$) και 6,5% ($n=4$) για τις ομάδες κινδύνου <1000 και >1000 αντίστοιχα, ενώ η αντίστοιχη τιμή για τον κίνδυνο ήταν 5076 ± 5609 με $p=0,433$ (**Πίνακας 8α**). Για την προεκλαμψία, η μοναδική γυναίκα που βρέθηκε να έχει ήταν στην ομάδα με εκτιμώμενο κίνδυνο >1000 ($p=0,072$), ενώ η μέση τιμή της ίδιας ομάδας ήταν 82, μη στατιστικά σημαντική με την 7126 ± 6735 που παρουσίασε η ομάδα κινδύνου >1000 (**Πίνακας 8β**). Ο διαβήτης κύησης εμφανίστηκε υψηλότερος στις έγκυες με εκτιμώμενο κίνδυνο >1000 ($n=7$, 11,3%), ενώ σε όσες ήταν <1000 το ποσοστό ήταν ($n=1$, 5,0%) ($p=0,410$). Σε όρους τιμών εκτιμώμενου κινδύνου η σύγκριση των διαμέσων τιμών δεν έδειξε διαφορά στις ομάδες >1000 (διάμεσος 4592) και <1000 (διάμεσος 6892) ($p=0,858$) (**Πίνακας 8γ**).

Πίνακας 8α. Σχέση εκτιμώμενου κινδύνου αυχενικής διαφάνειας και προωρότητας

		Προωρότητα				n	p
		Όχι		Ναι			
		N	%	n	%		
Εκτιμώμενος κίνδυνος	>1000	58	93,5%	4	6,5%	62	0,596
	<1000	18	90,0%	2	10,0%	20	
Σύνολο		76	92,7%	6	7,3%	82	
Μέση Τιμή	Τυπ. Απόκλιση	7196	6827	5076	5609	t-test	0,462
	Διάμεσος	5019		2910		MW	0,433

Πίνακας 8β. Σχέση εκτιμώμενου κινδύνου αυχενικής διαφάνειας και προεκλαμψίας

		Προεκλαμψία				n	p
		Όχι		Ναι			
		N	%	n	%		
Εκτιμώμενος κίνδυνος	>1000	62	100,0%	0	0,0%	62	0,072
	<1000	19	95,0%	1	5,0%	20	
Σύνολο		81	98,8%	1	1,2%	82	
Μέση Τιμή	Τυπ. Απόκλιση	7126	6735	82	-	t-test	0,302
	Διάμεσος	4968		82		MW	0,146

Πίνακας 8γ. Σχέση εκτιμώμενου κινδύνου αυχενικής διαφάνειας και διαβήτη κύησης

		Διαβήτης κύησης				n	p
		Όχι		Ναι			
		N	%	n	%		
Εκτιμώμενος κίνδυνος	>1000	55	88,7%	7	11,3%	62	0,410
	<1000	19	95,0%	1	5,0%	20	
Σύνολο		74	90,2%	8	9,8%	82	
Μέση Τιμή	Τυπ. Απόκλιση	6997	6897	7449	5404	t-test	0,858
	Διάμεσος	4592		6892		MW	0,512

Η ύπαρξη καρδιολογικού ή προβλήματος γενικά (καρδιολογικό, αναπνευστικό, άλλο) και η επίδραση τους στον εκτιμώμενο κίνδυνο αυχενικής διαφάνειας παρουσιάζεται στον **Πίνακα 9α** και **9β** και στα **Διαγράμματα 8** και **9**.

Από τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται δεν φάνηκε να υπάρχει κάποια συσχέτιση μεταξύ προβλημάτων υγείας και εκτιμώμενου κινδύνου αυχενικής διαφάνειας. Το ποσοστό των παιδιών που εμφάνισαν καρδιολογικό πρόβλημα μέχρι την ηλικία των 5 ετών ήταν 5,0% (n=1) και 6,5% (n=4) για τις ομάδες κινδύνου <1000 και >1000 αντίστοιχα (p=0,814) (**Πίνακας 9α**) Αντίστοιχα για το σύνολο των προβλημάτων υγείας των παιδιών δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά (p=0,872) με ποσοστά 10,0% για την ομάδα με κίνδυνο <1000 και 11,3 (n=7) για την ομάδα με κίνδυνο >1000 (**Πίνακας 9β**).

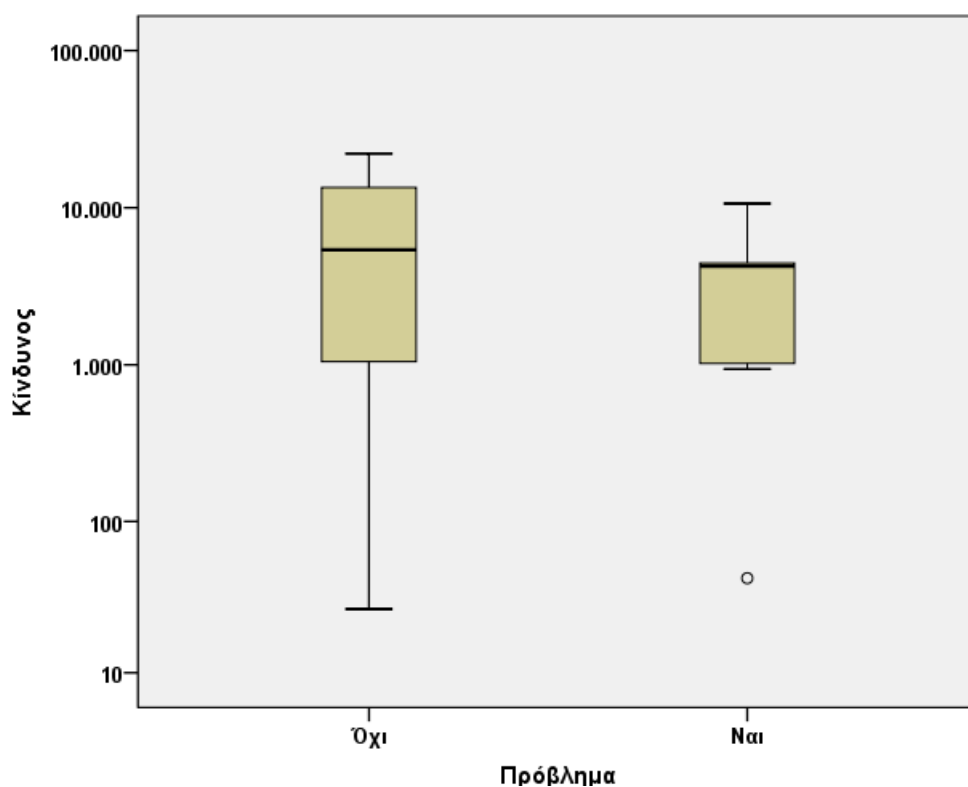
Οι διάμεσες τιμές των εκτιμώμενων κινδύνων όπως συγκρίθηκαν στα καρδιολογικά προβλήματα έδειξαν τιμές 4405 για την ύπαρξη προβλήματος και 5069 για τα υγιή παιδιά (MW p=0,287). Αντίστοιχη τιμή MW p=0,256 παρουσιάστηκε για τη συγκρινόμενες διάμεσες τιμές κινδύνου όπου τα παιδιά με πρόβλημα είχαν τιμή 4250, ενώ αυτά χωρίς είχαν τιμή 5398.

Πίνακας 9α. Σχέση εκτιμώμενου κινδύνου αυχενικής διαφάνειας και καρδιολογικών προβλημάτων υγείας παιδιών

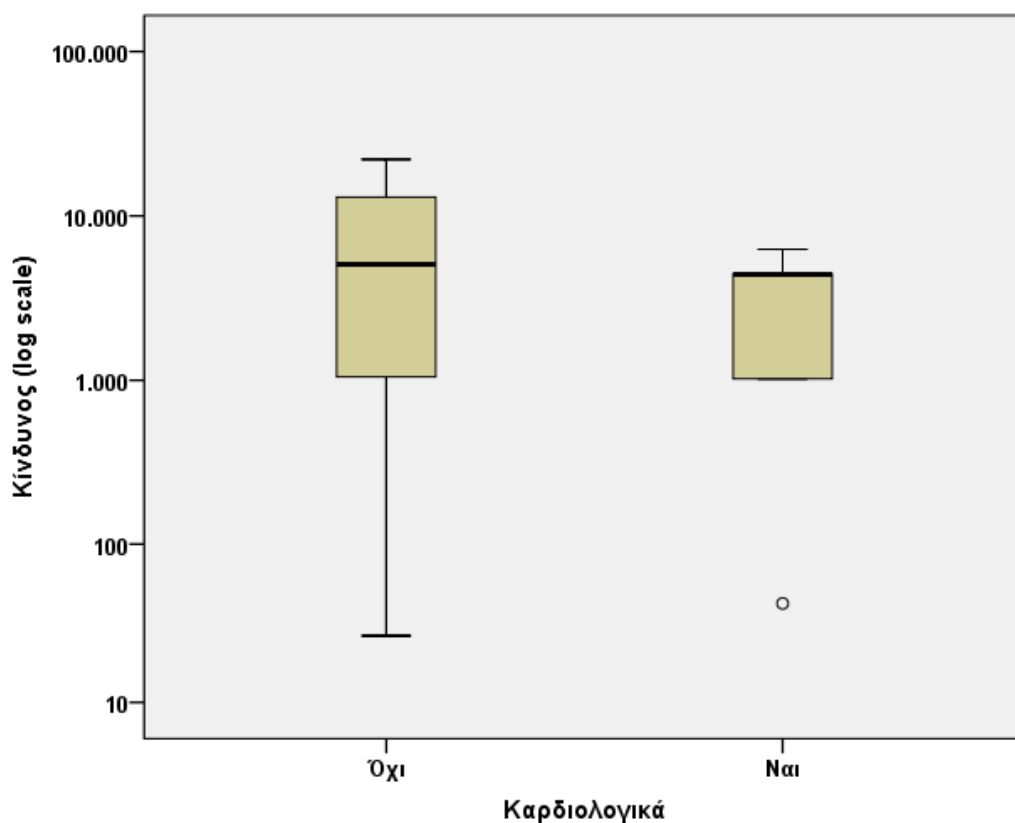
		Καρδιολογικά				n	P
		Όχι		Ναι			
		N	%	n	%		
Εκτιμώμενος κίνδυνος	>1000	58	93,5%	4	6,5%	62	0,814
	<1000	19	95,0%	1	5,0%	20	
Σύνολο		77	93,9%	5	6,1%	82	
Μέση Τιμή	Τυπ. Απόκλιση	7288	6858	3237	2603	t-test	0,195
	Διάμεσος	5069		4405		MW	0,287

Πίνακας 9β. Σχέση εκτιμώμενου κινδύνου αυχενικής διαφάνειας και συνολικών προβλημάτων υγείας παιδιών

		Σύνολο προβλημάτων				n	P
		Όχι		Ναι			
		N	%	n	%		
Εκτιμώμενος κίνδυνος	>1000	55	88,7%	7	11,3%	62	0,872
	<1000	18	90,0%	2	10,0%	20	
Σύνολο		73	89,0%	9	11,0%	82	
Μέση Τιμή	Τυπ. Απόκλιση	7434	6962	3853	3265	t-test	0,133
	Διάμεσος	5398		4250		MW	0,256

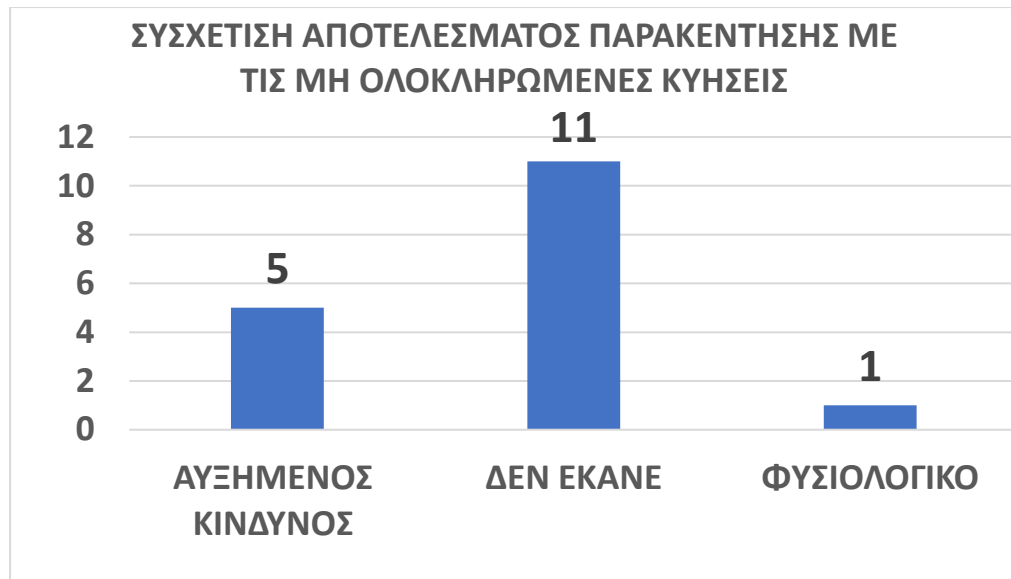


Διάγραμμα 8. Θηκόγραμμα (Box and Whisker plot) του εκτιμώμενου κινδύνου από αυχενική διαφάνεια και των προβλημάτων υγείας των παιδιών



Διάγραμμα 9. Θηκόγραμμα (Box and Whisker plot) του εκτιμώμενου κινδύνου από αυχενική διαφάνεια και των καρδιολογικών προβλημάτων υγείας των παιδιών

Στο **Διάγραμμα 10** αναφέρεται ότι από τις 17 κήσεις που δεν ολοκληρώθηκαν, οι 5 είχαν αυξημένο κίνδυνο στην αμνιοπαρακέντηση που πραγματοποίησαν μετά την αυχενική διαφάνεια. Οι περισσότερες περιπτώσεις τερματισμού κήσης, συνολικά 11 κήσεις, δεν είχαν υποβληθεί σε παρακέντηση, ενώ μία περίπτωση με φυσιολογικό αποτέλεσμα κατέληξε σε αυτόματη αποβολή.



Διάγραμμα 10. Συσχέτιση αποτελέσματος παρακέντησης με τις μη ολοκληρωμένες κυήσεις

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα ερευνητική εργασία μελέτησε την συσχέτιση της αυξημένης αυχενικής διαφάνειας με την εμφάνιση χρωμοσωμικών ανωμαλιών, καρδιολογικών προβλημάτων και άλλων παθολογικών ευρημάτων στο νεογνό. Στο σύνολο της μελέτης περιλαμβάνονται 106 γυναίκες όπου το πλάτος της αυχενικής διαφάνειας είναι ίσο ή ξεπερνάει τη 95η εκατοστιαία θέση. Οι περισσότερες γυναίκες (45,3%) ήταν < 30 ετών, η μέση ηλικία τους ήταν $30,2 \pm 5,9$ έτη. Σχετικά με το μορφωτικό τους επίπεδο, οι περισσότερες ήταν απόφοιτοι Λυκείου ή ΙΕΚ (54,7%). Η αυξημένη αυχενική διαφάνεια συσχετίστηκε με την εμφάνιση προωρότητας. Στην παρούσα μελέτη, το 7,9% του δείγματος κατέληξε σε πρόωρο τοκετό, ενώ περιοριζόμενοι στις κυήσεις με πολύ αυξημένο κίνδυνο, το ποσοστό ανέρχεται στο 10%.

Ένα πολύ σημαντικό εύρημα είναι ότι σε ένα αρκετά μεγάλο ποσοστό (16,0%) οι κυήσεις δεν ολοκληρώθηκαν, με το 14,2% αυτών να αποτελούν ιατρικό τερματισμό μετά από επιλογή της οικογένειας και μόνο το 2,0% αποτελεί αυτόματη αποβολή. Μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Ισραήλ από τον Goldstein I. και τους συνεργάτες του (2014), το 1/3 των κυήσεων που διαγνώστηκαν με κάποια γενετική ανωμαλία, διακόπηκε. Παράλληλα, σύμφωνα με μελέτη που πραγματοποίησε η Σούκα και συν. (1998), από τις 4116 κυήσεις υπήρξαν 38 θάνατοι νεογνών, 74 αποβολές ή ενδομήτριοι θάνατοι και 77 ιατρικοί τερματισμοί ύστερα από την απόφαση της οικογένειας λόγω των εμβρυϊκών ανωμαλιών που ανιχνεύτηκαν στο υπερηχογράφημα

στις 10 – 14 εβδομάδες ή μετά από εξετάσεις που ακολούθησαν. Σε ακόμη 42 περιπτώσεις κυήσεων ακολούθησε τερματισμός αυτών, εξαιτίας της αβέβαιης πρόγνωσης, αφού 2 εβδομάδες μετά στον επαναληπτικό υπέρηχο, είτε υπήρχε σταθερή κλινική εικόνα, είτε η αυχενική διαφάνεια συνέχιζε να αυξάνεται. Κατά τη διάρκεια μια μελέτης στην Σαρδινία, οι ειδικοί παρακολούθησαν 12.499 εγκύους στο κέντρο τους όταν εκείνες βρίσκονταν στις 10-14 εβδομάδες κύησης. Η μέση ηλικία των εγκύων ήταν τα 33 έτη. Εκεί υπήρξαν 202 περιπτώσεις αποβολών ή τερματισμού των κυήσεων εξαιτίας διαφόρων ψυχοκοινωνικών λόγων.

Συνολικά στην μελέτη αυτή, το 11% των παιδιών που γεννήθηκαν εμφάνισαν πρόβλημα υγείας, είτε καρδιολογικό, είτε αναπνευστικό, είτε ψυχοκινητικό. Το 19,8% του δείγματος είχε κίνδυνο <1:100 να γεννήσει παιδί με χρωμοσωμική ανωμαλία, όμως στην παρούσα μελέτη δεν εντοπίστηκε κανένα παιδί με ανωμαλία. Αυτό πιθανόν να οφείλεται στο γεγονός ότι από τις κυήσεις που εμφάνιζαν μεγάλο κίνδυνο, πιθανότητα <1:1000, το 36,4% προχώρησε σε τερματισμό κύησης. Ειδικότερα, σε πιθανότητα <1:100, το 60% διέκοψε την κύηση. Σε μεγάλη έρευνα που έλαβε χώρα στην Γερμανία, στην Ελβετία και στην Αυστρία (2001), ο εκτιμώμενος κίνδυνος για τρισωμία 21 βασισμένος στην ηλικία κύησης και την εμβρυική Α.Δ. ήταν 1:300 ή μεγαλύτερος σε ποσοστό 13,0% για φυσιολογικές εγκυμοσύνες, 87,6% για έμβρυα με τρισωμία 21 και 87,2% για έμβρυα με άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες (Gasiorek-Wiens et al., 2001).

Αρκετές μελέτες τη δεκαετία του 1990 έδειξαν ότι παρόλο που το ποσοστό των περιπτώσεων ήταν μικρό, υπάρχει μια δυνατή συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης αυχενικής διαφάνειας και των χρωμοσωμικών ανωμαλιών. Μία μελέτη του Νικολαΐδη (1992) στην οποία μετρήθηκε η αυχενική διαφάνεια πριν από λήψη τροφοβλάστης (CVS) για εμβρυϊκό καρυότυπο, έδειξε ότι υπήρχε αύξηση της σε ένα υψηλό ποσοστό χρωμοσωμικά ανώμαλων εμβρύων. Αναλυτικότερα, από τα έμβρυα με αυχενική διαφάνεια 3 – 8 mm, το 35% έπασχε από κάποιο είδος χρωμοσωμικής ανωμαλίας. Αντίθετα, από τα έμβρυα με Α.Δ. μικρότερη από 2mm, μόνο στο 1% ανιχνεύτηκε παθολογικός καρυότυπος. Επομένως, ο κίνδυνος εμφάνισης χρωμοσωμικής ανωμαλίας είναι ανάλογος με την αύξηση της αυχενικής διαφάνειας. Τα επόμενα χρόνια (1998), η μελέτη της Snijders R.J. και συν. αποδεικνύει όσα διαπίστωσαν και οι προηγούμενοι για τη συσχέτιση της αυξημένης Α.Δ. με τις χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Από τις μετρήσεις της Α.Δ. που ήταν πάνω από την 95η εκ. θέση, το 71,8% εμφάνισε σύνδρομο Down και το 4,9% κάποια άλλη χρωμοσωμική ανωμαλία. Από τις γυναίκες που εμφάνιζαν κίνδυνο μεγαλύτερο από 1:300, το 82,2% γέννησε παιδί με σύνδρομο Down.

Επίσης, από τις γυναίκες που ανήκαν σε αυτήν την κατηγορία, μόνο οι 18 ολοκλήρωσαν την κύηση μέχρι τέλους, ενώ οι περισσότερες προχώρησαν σε τερματισμό (93,2%) (Snijders et al., 1998). Σε αντίστοιχη έρευνα του ο Αποστολίδης Α. (2018) συμφώνησε με τους προαναφερθέντες στο ότι χρωμοσωμικά ανώμαλα έμβρυα είχαν και σημαντικά αυξημένη αυχενική διαφάνεια.

Μια μεγάλη έρευνα πραγματοποιήθηκε από το Fetal Medicine Foundation (1998) στην οποία εξετάστηκαν 100.311 μονήρεις κυήσεις από 306 υπερηχογραφοειστές σε 22 κέντρα του Ηνωμένου Βασιλείου όπου μετρήθηκε η αυχενική διαφάνεια και το κεφαλουραίο μήκος του εμβρύου. Στην συνέχεια, υπολογίστηκε ο εξατομικευμένος κίνδυνος της κάθε περίπτωσης βασισμένος στη μητρική ηλικία, την ηλικία κύησης και την αυχενική διαφάνεια. Από τις 96.127 περιπτώσεις που παρακολούθηθηκαν, οι 326 είχαν τρισωμία 21 και οι 325 εμφάνισαν άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Η μέση ηλικία κύησης ήταν οι 12 εβδομάδες και η μέση μητρική ηλικία ήταν τα 31 έτη. Από την μελέτη αυτή προκύπτει ότι όσο αυξάνεται η αυχενική διαφάνεια, τόσο αυξάνεται ο λόγος πιθανότητας και επομένως τόσο αυξημένος γίνεται και ο κίνδυνος εμφάνισης χρωμοσωμικών ανωμαλιών. Αντιθέτως, όσο μειωμένη είναι η μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας, τόσο μειώνεται ο λόγος πιθανότητας και επομένως, τόσο μειωμένος καταλήγει ο νέος κίνδυνος.

Στην παρούσα μελέτη, από τις κυήσεις που εμφάνιζαν αυξημένο κίνδυνο να γεννήσουν παθολογικό παιδί, ένα 5% γεννήθηκε με καρδιολογικό πρόβλημα. Μία τέτοια σημαντική συσχέτιση που έχει αρχίσει να διαπιστώνεται τα τελευταία χρόνια, είναι αυτή της Α.Δ. με συγγενείς καρδιοπάθειες, αναπνευστικά προβλήματα ή ακόμη διάφορα αδιάγνωστα σύνδρομα, ακόμα και σε έμβρυα με φυσιολογικό καρυότυπο. Παρόμοια αποτελέσματα με την παρούσα έρευνα είχαν ο Hyett και συν. το 1999 σε μία αναδρομική μελέτη όπου κατέγραψαν ότι σε φυσιολογικά έμβρυα, η συχνότητα εμφάνισης συγγενών καρδιοπαθειών είναι εκθετικά ανάλογη της αυχενικής διαφάνειας. Την ίδια θέση έρχεται να υποστηρίξει η μελέτη των Zosmer και συν. (1999). Δύο σημαντικές παρατηρήσεις που έγιναν σε εκείνη τη μελέτη ήταν ότι σε φυσιολογικά έμβρυα βρέθηκε ποσοστό καρδιοπαθειών 7,6%, ενώ παρουσιάστηκε αύξηση από 3% σε 15% στο ποσοστό συχνότητας καρδιακών ανωμαλιών για αυχενική διαφάνεια 3,5 - 5,4 mm και 5,5 mm αντίστοιχα.

Από την άλλη πλευρά, ο Μαυρίδης Ε. και οι συνεργάτες του σε τριετή έρευνα που πραγματοποίησαν συνιστούν την αποφυγή της μέτρησης της αυχενικής διαφάνειας ως δείκτη για την διάγνωση καρδιολογικών προβλημάτων. Μέσα σε 7339 περιπτώσεις

γυναικών που υποβλήθηκαν σε μέτρηση της Α.Δ. κατά την 10η με 14η εβδομάδα κύησης, η αυξημένη αυχενική διαφάνεια κατάφερε να εντοπίσει μόνο το 15% των εμβρύων που έπασχαν από στεφανιαία νόσο, τονίζοντας την χαμηλή ευαισθησία της εξέτασης.

Η Σούκα και συν. (2004), διαπίστωσαν σε ένα σύνολο 28 μελετών, ότι μόλις το 7,3% από 6.153 χρωμοσωμικά υγιή έμβρυα που είχαν αυξημένη ΑΔ ανέπτυξαν συγγενείς ανωμαλίες. Ταυτόχρονα, όσες μελέτες αναφέρονταν σε υγιή έμβρυα χωρίς κάποια ψυχοκινητική ανάπτυξη της ανατομίας και των χρωμοσωμάτων τους, με αυξημένη ωστόσο ΑΔ, κατέγραψαν μια συχνότητα 2-4% ψυχοκινητικής υστέρησης. Στην πραγματικότητα, αυτά τα αποτελέσματα έρχονται να επιβεβαιώσουν το γεγονός ότι η αυξημένη αυχενική διαφάνεια αποτελεί ένδειξη για υπερηχογράφημα καρδιάς του εμβρύου.

Στο σύνολο 6 μελετών που έχουν διενεργηθεί σε βάθος χρόνων, παρατηρείται συνολικά ένα μικρότερο ποσοστό εμβρύων με καρδιολογικό πρόβλημα, σε σχέση με την παρούσα μελέτη (βλ. Πίνακα 10).

Πίνακας 10. Μελέτες που καταγράφουν την ύπαρξη μείζονων καρδιακών ανωμαλιών σε χρωμοσωμικά φυσιολογικά έμβρυα με Α.Δ. μεγαλύτερη από την 95η εκ. θέση (Ritu et al., 2012)

Ερευνητές (έτος)	n εμβρύων με Α.Δ. >95 ^η εκ. θέση	Έμβρυα με Μείζονες Καρδιακές Ανωμαλίες
Hyett et al. (1997)	1389	15/1389
Lopes et al. (2003)	275	13/275
Galindo et al. (2003)	353	32/353
McAuliffe et al. (2004)	263	13/263
Atzei et al. (2005)	3442	107/3442
Clur et al. (2008)	693	34/693
Σύνολο	6415	214/6415 (3,34%)

Μελέτη του 2001 δεν διαφωνεί με τα ευρήματα αυτής της μελέτης, καθώς το 4,5% των εμβρύων που είχαν Α.Δ. πάνω από την 95η εκ. θέση εμφάνισε καρδιακή ανωμαλία. Ταυτόχρονα, τα έμβρυα με καρδιολογικό πρόβλημα είχαν αρκετά μεγαλύτερη αυχενική διαφάνεια σε σχέση με τα μη παθολογικά έμβρυα (Ghi et al., 2001).

Όπως φάνηκε στην παρούσα έρευνα, εξίσου σημαντικό είναι το γεγονός ότι η αύξηση της ηλικίας της μητέρας αυξάνει και τον κίνδυνο για την εμφάνιση παθολογίας

στα κυοφορούντα παιδιά. Δεν είναι λίγες οι μελέτες που διενεργήθηκαν σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου και έδειξαν ότι, λαμβάνοντας ως κύρια ένδειξη την ηλικία της μητέρας, η συσχέτιση του συνδρόμου Down και της αυχενικής διαφάνειας πάνω από την 95η εκατοστιαία θέση αγγίζει το ποσοστό του 80%, ενώ συμπεραίναν σημαντική εξάρτηση της Α.Δ με την ηλικία της μητέρας (Nicolaides et al., 1994, Brambati et al., 1994, Pandya et al., 1995).

Για την περάτωση αυτής της έρευνας έπρεπε να αντιμετωπιστούν διάφορα κωλύματα που προκύπταν. Αρχικά, η βάση δεδομένων δεν ήταν πάντα πλήρης, έλειπαν δηλαδή κάποιες φορές στοιχεία όπως το ποσοστό του κινδύνου, με αποτέλεσμα να μην μπορούν να συμπεριληφθούν στην στατιστική επεξεργασία. Ένα πολύ βασικό μειονέκτημα είναι ότι όλες οι μετρήσεις έγιναν από τον ίδιο μαιευτήρα και έτσι δεν υπάρχει μεταβλητότητα σε αυτές. Τέλος, τα δεδομένα προέρχονται μόνο από ένα νοσοκομείο και έτσι δεν μπορούσε να γίνει συσχέτιση είτε με άλλα νοσοκομεία ή ιδιωτικά ιατρεία της πόλης, είτε με άλλες πληθυσμιακές ομάδες.

Αδιαμφισβήτητα, η πλήρης κατανόηση του μηχανισμού που προκαλεί την αύξηση της αυχενικής διαφάνειας, θα αποβεί πάρα πολύ χρήσιμη και αποτελεσματική στον εντοπισμό των εμβρύων που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο. Φυσικά, κρίνεται αναγκαίο οι υπερηχογραφιστές να ακολουθούν τις εξελίξεις στην αναβάθμιση των μηχανημάτων υπερήχου και να εκπαιδεύονται συνεχώς στις νέες τεχνικές, έτσι ώστε η αυχενική διαφάνεια να μετράται όσο το δυνατόν πιο αξιόπιστα. Προτείνεται επίσης η παροχή πληροφοριών στους γονείς να είναι όσο πιο λεπτομερής, ακριβής και αντικειμενική γίνεται από τους επαγγελματίες υγείας, αλλά και οι ίδιοι οι επαγγελματίες υγείας να ενημερώνονται συνεχώς και να βρίσκονται σε επαγρύπνηση για τα νέα δεδομένα που προκύπτουν. Μια επεμβατική μέθοδος προγεννητικού ελέγχου πρέπει να συνιστάται μόνο στις κυήσεις με κίνδυνο μεγαλύτερο από 1:300. Τέλος, είναι επιτακτική ανάγκη να διερευνηθεί περαιτέρω η ευαισθησία της Α.Δ. ως δείκτης ανίχνευσης χρωμοσωμικών ανωμαλιών στο γενικό πληθυσμό και να αναπτύσσονται συνεχώς νέες τεχνικές που θα αυξάνουν την αποτελεσματικότητά της.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Γίνεται κατανοητό ότι η μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας αποτελεί ένα πολύ σημαντικό εύρημα της προγεννητικής διεργασίας και συγκαταλέγεται ως ένα από τα λίγα εργαλεία που παρέχουν πληροφορίες για το έμβρυο από το πρώτο τρίμηνο της

κύησης. Ουσιαστικά από τις πρώτες κιόλας εβδομάδες κύησης, παρέχεται μία εικόνα σχετικά με το πως θα εξελιχθεί η κύηση. Η ανίχνευση των κυήσεων που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για την ανάπτυξη επιπλοκών ήδη από αυτή τη φάση της εγκυμοσύνης, αποτελεί ένα ιδιαίτερο πλεονέκτημα για τον κλάδο της Μαιευτικής, καθώς όχι μόνο θα είναι εφικτές οι θεραπευτικές παρεμβάσεις στο έμβρυο, αλλά θα γίνεται και πιο λεπτομερής και προσαρμοσμένη η παρακολούθηση των κυήσεων αυτών από τον μαιευτήρα. Επιπλέον, συνδυάζοντας την Α.Δ. με τις υπόλοιπες μη παρεμβατικές μεθόδους της προγεννητικής διάγνωσης, κυρίως με τις τιμές της β – HCG και της PAPP – A, αλλά και με την ηλικία της μητέρας, δημιουργείται μια πολύ αποτελεσματική μέθοδος screening πληθυσμού, αποφεύγοντας έτσι την πραγματοποίηση παρεμβατικών μεθόδων ελέγχου και όλων των μειονεκτημάτων που περικλείουν.

Η παρούσα μελέτη κατέδειξε ότι οι μητέρες εμπιστεύονται την μέθοδο αυτή και ένα αρκετά μεγάλο ποσοστό αποφάσισε να μην συνεχίσει μία κύηση υψηλού κινδύνου εμφάνισης χρωμοσωμικής ανωμαλίας, αναδεικνύοντας το δικαίωμα που έχουν οι οικογένειες να επιλέξουν αν θα τερματίσουν την κύηση ενός παθολογικού εμβρύου από τις πρώτες κιόλας εβδομάδες. Ταυτόχρονα, μέσα από τον υπέρηχο της Α.Δ. ο μαιευτήρας λαμβάνει πληροφορίες και για την καρδιακή λειτουργία του εμβρύου. Συνήθως στην κλινική πρακτική μία αυξημένη αυχενική διαφάνεια παραπέμπει σε έλεγχο της εμβρυϊκής καρδιακής λειτουργίας. Πολλές μητέρες εντόπισαν έγκαιρα κάποιο πρόβλημα στην καρδιακή λειτουργία του εμβρύου τους και έχοντας τις κατάλληλες ενδείξεις, προχώρησαν σε περαιτέρω έλεγχο της καρδιακής λειτουργίας, με αρκετές κυήσεις να αποδειχτούν τελικά έμβρυα με καρδιολογικό πρόβλημα.

Λαμβάνοντας υπόψη τα στατιστικά δεδομένα της παρούσας έρευνας, αξίζει να σημειωθεί πως ένα αρκετά μεγάλο ποσοστό του δείγματος εμφάνιζε υψηλό κίνδυνο ως προς την μελλοντική γέννηση παιδιού με χρωμοσωμική ανωμαλία. Παρόλα αυτά, στην προκειμένη περίπτωση παρατηρήθηκε ότι δεν γεννήθηκε κάποιο παιδί με τρισωμία 21 (σύνδρομο Down), τρισωμία 13 (σύνδρομο Patau) ή τρισωμία 18 (σύνδρομο Edwards). Έχοντας λοιπόν εξετάσει τα στατιστικά δεδομένα από τις συγκεκριμένες εγκυμοσύνες, αξιοσημείωτο φαίνεται να είναι το μεγάλο ποσοστό τερματισμού κυήσεων και αποβολών σε αυτές τις κυήσεις υψηλού κινδύνου. Ενδεχομένως, είναι πιθανό αυτό να αποτελεί αίτιο της μη εμφάνισης νεογνών με τρισωμία 21, 13 ή 18. Η σχέση της αυχενικής διαφάνειας ως προγνωστικού παράγοντα της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου στην παρούσα έρευνα δεν φαίνεται να έχει κάποια στατιστική σημασία.

Εντούτοις, το συγκεκριμένο δείγμα δεν μπορεί να υποστηρίξει πλήρως αυτό το συμπέρασμα.

Ύστερα από λεπτομερή συσχέτιση και σε συνδυασμό με αρκετές περαιτέρω επιστημονικές έρευνες, αποδεικνύεται ότι η ηλικία της μητέρας αποτελεί καθοριστικό παράγοντα κινδύνου στα κυοφορούντα έμβρυα. Όσο δηλαδή αυξάνεται η ηλικία της μητέρας, αναλογικά αυξάνεται και ο κίνδυνος εμφάνισης προβλημάτων υγείας στο νεογνό. Παραδόξως, διάφορα προβλήματα υγείας των εγκύων, όπως ο διαβήτης κύησης και η προεκλαμψία, δεν φάνηκε να επηρεάζουν στατιστικά σημαντικά την υγεία των εμβρύων και τη μετέπειτα υγεία των παιδιών.

Όσον αφορά τα υπόλοιπα προβλήματα υγείας των παιδιών, δηλαδή τα καρδιολογικά και τα αναπνευστικά, υπήρξε από τη μία πλευρά ένα αξιοσημείωτο ποσοστό σε ένα μικρό δείγμα κυήσεων. Ωστόσο το ποσοστό αυτό δεν μπορεί από μόνο του να θεωρηθεί σημαντικό εύρημα ως προς την συσχέτιση των συγκεκριμένων προβλημάτων με την αυχενική διαφάνεια.

Η συγκεκριμένη μελέτη ενδεχομένως να διχάσει τις απόψεις περί εγκυρότητας και αναγκαιότητας της αυχενικής διαφάνειας, ωστόσο τα στατιστικά ποσοστά της έρευνας σε ένα σχετικά μικρό δείγμα κυήσεων είναι το αντίθετο από αποθαρρυντικά. Αξίζει μόνο να αναλογιστεί κανείς το ποσοστό ιατρικών τερματισμών κυήσεων σε σχέση με την αυξημένη αυχενική διαφάνεια.

Συμπερασματικά, η αυχενική διαφάνεια συνιστά έναν σημαντικό, μη παρεμβατικό προγνωστικό παράγοντα, ο οποίος, έχει αποδεδειγμένα συμβάλλει στη μείωση εμφάνισης χρωμοσωμικά ανώμαλων νεογνών, σύμφωνα με μια πληθώρα επιστημονικών ερευνών. Θεωρείται από τις πιο πρώιμες, έγκυρες και ανώδυνες εξετάσεις. Μάλιστα, μπορεί σε σημαντικό βαθμό να προειδοποιήσει τους γονείς για τυχόν προβλήματα που ίσως εμφανίσει το έμβρυο σε επόμενο χρονικό διάστημα, ώστε εάν χρειαστεί, να προχωρήσουν σε κάποια περαιτέρω εξέταση, σε μετέπειτα στάδιο της εγκυμοσύνης. Η μαιευτική ιατρική κοινότητα οφείλει να προάγει την εξέλιξη και την συνεχή βελτίωση των τεχνικών μέτρησης της Αυχενικής Διαφάνειας, έτσι ώστε συνδυάζοντας την με άλλες μεθόδους προγεννητικής διάγνωσης να διαμορφωθεί ένα εντελώς αξιόπιστο εργαλείο διαλογής πληθυσμού.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ελληνική

- Jeremy M. Berg, John L. Tymoczko, Lubert Stryer, *Βιοχημεία, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης*, 2014, τόμοι I, II.
- Rubin Emanuel, *Βασική Παθολογική Ανατομική*, Εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα, 2010.
- Αλαχιώτης Σταμάτης Ν., *Εισαγωγή στη Γενετική*, Ελληνικά Γράμματα, Αθήνα, 2005.
- Αλεπόρου - Μαρίνου Β., Αργυροκαστρίτης Α., Κομητοπούλου Α., Πιαλόγλου Π., Σγουρίτσα Β., 2012, *Βιολογία Γ' Λυκείου Θετικής Κατεύθυνσης*, Ινστιτούτο Τεχνολογίας Υπολογιστών και Εκδόσεων «ΔΙΟΦΑΝΤΟΣ», 15 - 20.
- Αποστολίδης Γ.Α., Διδακτορική Διατριβή: «Ο Ρόλος της αυχενικής διαφάνειας ως προγνωστικού παράγοντα της ενδομήτριας βραδύτητας ανάπτυξης του εμβρύου και της ύπαρξης γενετικών συνδρομών», 2018, Θεσσαλονίκη.
- Νικολαΐδης Η. Κύπρος, Σούκα Π. Αθηνά, Σκέντου Χαρά, *Το Υπερηχογράφημα 11 – 13⁺⁶ εβδομάδων*, Fetal Medicine Foundation, 2004, Λονδίνο.
- Τόλα Σ.Δ., Διδακτορική Διατριβή: *Ψυχολογική στάση της οικογένειας σχετικά με τον προγεννητικό έλεγχο: Διαφορές σε σχέση με την εθνολογική προέλευση και το κοινωνικό, οικονομικό και μορφωτικό επίπεδο*, 2013.

Ξενόγλωσση

- Blaas HG, Eik-Nes SH, Kiserud T, Hellevik LR., «Early development of the forebrain and midbrain: a longitudinal ultrasound study from 7 to 12 weeks of gestation», *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1994, 4:183 – 192.
- Blaas HG, Eik-Nes SH, Kiserud T, Hellevik LR, «Early development of the hindbrain: a longitudinal ultrasound study from 7 to 12 weeks of gestation», *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1995, 5: 151 – 160.
- Borenstein M., Persico N., Kagan KO., Gazzoni A., Nicolaidis KH., «Frontomaxillary facial angle in screening for trisomy 21 at 11 + 0 to 13 + 6 weeks», *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008, 32: 5 – 11.
- Brambati B, Tului L, Bonacchi I, Shrimanker K, Suzuki Y, Grudzinskas JG. «Serum PAPP-A and free beta hCG are first-trimester screening markers for Down syndrome», *Prenat Diagn*, 1994, 14:1043-1047.

- Coppens M., Sames D., James DK., Steer PJ., Weiner CP., Gonik B., *Organization of prenatal care*. In: *'High risk pregnancy. Management options*, WB Saunders, London, 1999.
- Cullen MT., Gabrielli S., Green JJ., Rizzo N., Mahoney MJ., Salafia C., Bovicelli L., Hobbins JC., «Diagnosis and significance of cystic hygroma in the first trimester», *Prenat Diagn*, 1990, 10: 643-51.
- Dr. Joseph Woo, «A short History of the development of 3-D Ultrasound in Obstetrics and Gynecology».
- Economides DL., Whitlow BJ., Kadir R., Lazanakis M., Verdin SM., «First trimester sonographic detection of chromosomal abnormalities in an unselected population», *Br. J. Obstet. Gynaecol*, 1998, 105: 5862.
- Eva Molander, Siw Alehagen, Carina M. Bertero, «Routine ultrasound examination during pregnancy: a world of possibilities», *Midwifery*, 2010
- Flood K., Malone FD., «Screening for fetal abnormalities with ultrasound», *Obstet Gynecol*, 2008, 20: 139 – 45.
- Gasiorek-Wiens A., Tercanli S., Kozlowski P., Kossakiewicz A., Minderer S., Meyberg H., Kamin G., Germer U., Bielicki M., Hackelöer B. J., Sarlay D., Kuhn P., Klapp J., Bahlmann F., Pruggmayer M., Schneider K. T. M., Seefried W., Fritzer E. And Von Kaisenberg C. S. on behalf of the German Speaking Down Syndrome Screening Group, «Blackwell Science Ltd Screening for trisomy 21 by fetal nuchal translucency and maternal age: a multicenter project in Germany, Austria and Switzerland», *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2001, 18: 645–648.
- Ghi T., Huggon I. C., Zosmer N., Nicolaidis K. H., «Incidence of major structural cardiac defects associated with increased nuchal translucency but normal karyotype», *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2001, 18: 610–614.
- Hill LM., «The genetic sonogram in 2001», *Postgrad Obstet Gynecol*, 2001,21(18): 1-6
- Hyett JA., Perdu M., Sharland GK., Snidjers R.J.M., Nicolaidis KH., «Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population-based cohort study», *Br Med J*, 1999, 318:81-85.

- Jackson Marc, Rose Nancy C, «Diagnosis and Management of Fetal Nuchal Translucency», *Seminars in Roentgenology*, 1998, W.B. Saunders Company, Vol XXXIII: 333-338.
- Joan Lalor, «Unexpected Diagnosis of Fetal Abnormality: Women's Encounters with Caregivers», *BIRTH*, 2007, 34:1.
- Lander ES., Linton LM., Birren B., Nusbaum C., Zody MC., Baldwin J., Devon K., Dewar K., Doyle M. et al, «Initial sequencing and analysis of the human genome», *Nature*, 2001, 409: 860 - 921.
- Leland Hartwell, Leroy Hood, Michael Goldberg, Ann E. Reynolds, Lee M Silver, «Anatomy and Function of a Gene: Dissection Through Mutation, Genetics from Genes to Genomes», *McGraw - Hill Higher Education*, 4th ed., New York, 2010, 257-269.
- Li Theodore C., Greenes Robert, Weisberg Monica, Millan Doris, Flatley Margaret, Goldman Lee, «Data Assessing the Usefulness of screening Obstetrical Ultrasonography for Detecting Fetal and Placental Abnormalities in Uncomplicated Pregnancy: Effects of Screening a Low-risk Population», *Med Decis Making*, 1988, 8:48–54.
- Lowdermilk D.L., Perry S.E., Cashion K., *Maternity Nursing*, 2010, 8th ed., 7:234, 19:629
- Marc A. Shampo, Robert A. Kyle, «Karl Theodore Dussik - Pioneer in Ultrasound», *Mayo Clin Proc*, 1995, Volume 70, Issue 12.
- Mavrides E., Cobian - Sanchez F., Tekay A., Moscoso G., Campbell S., Thilaganathan B., Carvalho J. S., «Limitations of using first-trimester nuchal translucency measurement in routine screening for major congenital heart defects», *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2001, 17: 106 – 110.
- Moore KL., Persaud TVN., «The Developing Human: Clinically Oriented embryology», *WB Saunders*, 6th ed., 1998, Philadelphia.
- Munne S., «Preimplantation genetic diagnosis of numerical and structural chromosome abnormalities», *Reproductive BioMedicine Onlice*, 2002, 4: 183-196.
- Nicolaidis KH, Brizot ML, Snijders RJM. «Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy», *BJOG*, 1994, 101: 782-6.

- Nicolaides K.H, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K, «Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy», *BMJ*, 1992.
- Nicolaides K.H., «Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities», *Am J Obstet Gynecol*, 2004, 191: 45-67.
- Nussbaum R.L., McInnes R.R., Willard H.F, *Ιατρική Γενετική*, Broken Hill, 2011, Κύπρος.
- Pandya P.P., Goldberg H., Walton B., Riddle A., Shelley S., Snidjers R.J.M. et al., «The implementation of first-trimester scanning at 10-13 weeks' gestation and the measurement of fetal nuchal translucency thickness in two maternity units», *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1995, 5:20-25.
- Philip Owen M., Louise Donnet Simon A., Ogston Alexander D., Christie Peter W., Howie Naren B., Patel, «Standards for ultrasound fetal growth velocity», *Obstetric gynecology*, 1996, Volume 103, Issue 1.
- Ritu Mogra, Nasser Alabbad, Jon Hyett, «Increased nuchal translucency and congenital heart disease», *Early Human Development*, 2012, 261–267.
- Rode L., Wojdemann K.R., Shalmi A.C., Larsen S.O., Sundberg K., Norgaard - Pedersen B., Christiansen M., Tabor A., «Combined - first and second - trimester screening for Down syndrome: an evaluation of proMBP as a marker», *Prenat Diagn*, 2003, 23: 593 - 8.
- Shaw S.W., Chen C.P., Cheng P.J., «From Down syndrome screening to non-invasive prenatal testing», *J Obstet Gynecol*, 2013, 52 (4), 470-4.
- Snidjers R. J .M., Noble P., Sebire N., Souka A., Nicolaides K. H., «UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 - 14 weeks of gestation», *The Lancet*, 1998, 351: 343 – 6.
- Souka P., Snijders R. J. M., Novakov A., Soares W., Nicolaides K. H., «Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation», *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1998;11:391–400
- Symonds E.M., Symonds I.M., «Physiological changes in pregnancy'. In: *Essential Obstetrics & Gynecology*», *Churchill Livingstone*, Edinburgh, 2004.
- Timor-Tritsch I.E., Peisner D.B., Raju S., «Sonoembryology: an organoriented approach using a high-frequency vaginal probe», *J Clin Ultrasound*, 1990, 18: 286-298.

Van Zalen - Sprock RM., Brons JTJ., Vugt JMG., Harten HJ, Gijn HP.,
«Ultrasonographic and radiologic visualization of the developing embryonic
skeleton», *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1997, 9: 392-397.

Zosmer N., Souter VL., Chan CSY., Huggon IC., Nicolaides KH., «Early diagnosis of
major cardiac defects in chromosomally normal fetuses with increased nuchal
translucency», *Br J Obstet Gynaecol*, 1999, 106:829-833.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ. ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

- ❖ Αριθμός Μητρώου:
- ❖ Ημερομηνία Εξέτασης:
- ❖ Ηλικία:
- ❖ Τηλέφωνο:..... Κιν. Τηλέφωνο.....
- ❖ Αριθμός Τέκνων:
- ❖ Αριθμός Κύησης:
- ❖ Μόρφωση: ΚΑΜΙΑ ΔΗΜΟΤΙΚΟ ΓΥΜΝΑΣΙΟ ΛΥΚΕΙΟ ΙΕΚ Γ' ΒΑΘΜΙΑ

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Η Α.Δ. ήταν: χιλιοστά ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΟΡΙΑΚΗ

2. Έγινε αμνιοπαρακέντηση; ΝΑΙ ΟΧΙ

3. Έκβαση κύησης: ΤΕΡΜΑΤΙΣΜΟΣ ΚΥΗΣΗΣ ΑΠΟΒΟΛΗ ΣΥΝΕΧΕΙΑ ΚΥΗΣΗΣ

4. Εβδομάδα τοκετού:

28η 29η 30η 31η 32η 33η 34η 35η 36η 37η 38η 39η 40η 41η

5. Είδος τοκετού: ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΚΑΙΣΑΡΙΚΗ

6. Υγεία μητέρας: ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ ΣΑΚΧ. ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ ΆΛΛΟ

7. Έκβαση του νεογνού/ων: ΥΓΙΕΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ

8. Τι προβλήματα παρουσίασαν;

ΣΥΝΔΡΟΜΟ DOWN ΣΥΝΔΡΟΜΟ TURNER ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΑ

ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΑ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΆΛΛΑ