

Περιγεννητική - Νεογνική Θνησιμότητα στη ΒΔ Ελλάδα (1996-2004)

Κ. Πάντου¹, Σ. Δαγκλή¹, Α. Δρούγια¹, Ν. Κράλλης¹, Ε. Χοτούρα¹, Μ. Παπασάββα¹, Γ. Μακρουδήμας², Θ. Στέφος², Δ. Στεφάνου³, Σ. Ανδρονίκου¹

¹Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών,

²Τμήμα Εμβρυομητρικής Ιατρικής,

³Εργαστήριο Παθολογοανατομικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων.

Αλληλογραφία: Σ. Ανδρονίκου

Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιατρική Σχολή, Τομέας Υγείας του Παιδιού, Νεογνολογική Κλινική

Ταχ. Θυρίδα 1186, 451 10 Ιωάννινα

Τηλ.: 26510 99322, 99328, 97544, Fax: 26510 97038, 97102

E-mail: sandroni@cc.uoi.gr

Περίληψη

Σκοπός: Βελτίωση της περιγεννητικής θνησιμότητας έχει αναφερθεί σε διάφορες χώρες. Αυτή είναι μια αναδρομική ανάλυση της περιγεννητικής - νεογνικής θνησιμότητας στη ΒΔ Ελλάδα και διαχρονική σύγκριση με προηγούμενη από την ίδια περιοχή (1988-1995).

Ασθενείς και Μέθοδοι: Ανάλυση έγινε από τα στοιχεία του ληξιαρχείου (γεννήσεις και θάνατοι) και της Μονάδας Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN) που είναι τριτοβάθμιο κέντρο (Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, ΠΓΝΙ) τη χρονική περίοδο 1996-2004. Η περιγεννητική και η νεογνική θνησιμότητα αναλύθηκε ανά ηλικία κύησης (ΗΚ) και βάρος στη γέννηση (ΒΓ), για δύο διαφορετικές χρονικές περιόδους: 1996-1999 (I) και 2000-2004 (II), δεδομένου ότι η μέση χορήγηση προγεννητικά στεροειδών αυξήθηκε από 20% σε 63% αντίστοιχα.

Αποτελέσματα: Η νεογνική θνησιμότητα μειώθηκε σημαντικά ($p < 0.05$) για τα νεογνά με βάρος γέννησης < 1000 g και για πολύ πρόωρα με ΗΚ < 28 εβδ. ($p < 0.05$) μεταξύ περιόδων I και II. Σοβαρό (III-IV βαθμού) σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ) μειώθηκε ($p < 0.001$) σε βρέφη με ΗΚ < 34 εβδ, και εκείνα με ΒΓ 750-1500 g ($p < 0.02$) ενώ η περιγεννητική ασφυξία δεν αποτελεί πλέον το κύριο αίτιο θανάτου (οι θάνατοι μειώθηκαν από 76 σε 11). Η ενδομήτρια μεταφορά αυξήθηκε ($p < 0.001$) για βρέφη με ΒΓ < 1500 g και ΗΚ > 31 εβδ. Το κύριο αίτιο θανάτου από τα αρχεία ληξιαρχείου και MENN βρέθηκε η προωρότητα και οι επιπλοκές της. Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση ($p < 0.0001$) της θνησιμότητας πολύ χαμηλού βάρους νεογνών (< 1500 g) από 56.8% (58/102) σε 15% (46/305) σε σύγκριση με προηγούμενη ανάλυση (1988-1995). Η νεογνική θνησιμότητα παραμένει υψηλή στα μεταφερόμενα νεογνά (33%).

Συμπέρασμα: Η αύξηση της προγεννητικής χορήγησης στεροειδών και η εφαρμογή της ενδομήτριας μεταφοράς οδήγησε στη βελτίωση της επιβίωσης των πολύ χαμηλού βάρους νεογνών. Η βελτίωση της

περιγεννητικής φροντίδας μείωσε τη θνητότητα από την περιγεννητική ασφυξία.

Λέξεις κλειδιά: περιγεννητική - νεογνική θνησιμότητα

Εισαγωγή

Οι προσπάθειες για τη βελτίωση της περιγεννητικής - νεογνικής φροντίδας είναι συνεχείς παγκοσμίως. Παράγοντες που έχουν συμβάλει στη βελτίωση ειδικά για πολύ χαμηλού βάρους νεογνά (ΠΧΒΝ)¹⁻³ είναι η ανάπτυξη των κέντρων τριτοβάθμιας φροντίδας, η ενδομήτρια μεταφορά και η προγεννητική χρήση στεροειδών για πρόωρους τοκετούς καθώς και η χορήγηση του επιφανειοδραστικού παράγοντα για την πρόληψη και θεραπεία του ΣΑΔ.⁴⁻⁶

Ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι η εκτίμηση των αλλαγών που συνέβησαν τα τελευταία 9 χρόνια (1996-2004) στην περιοχή της ΒΔ Ελλάδας. Στην περιοχή της ΒΔ Ελλάδας η περιγεννητική και νεογνική φροντίδα παραμένουν οργανωμένες σε τριτοβάθμιο επίπεδο. Η ανάλυση της θνησιμότητας έγινε ανάλογα με το βάρος στη γέννηση (ΒΓ) και την ηλικία κύησης (ΗΚ), ώστε να καταστεί δυνατή η σύγκριση με διεθνείς μελέτες και με προηγούμενη μελέτη από την ίδια περιοχή.⁷

Υλικό και Ασθενείς

Οι τοκετοί στη Βορειοδυτική Ελλάδα γίνονται σε 3 περιοχές: Ιωάννινα (περιοχή Α), όπου το τριτοβάθμιο κέντρο για υψηλού κινδύνου κύησης (Τμήμα Εμβρυομητρικής Ιατρικής) και η ΜΕΝΝ συνυπάρχουν στο ΠΓΝΙ και στις περιοχές Β και Γ.

Καταγράφηκαν όλοι οι ενδομήτριοι θάνατοι με ΗΚ >22 εβδομάδες ή ΒΓ ≥500g και οι πρώιμοι (0-7 ημέρες) και όψιμοι (8-28 ημέρες) νεογνικοί και οι μετανεογνικοί θάνατοι (28-365 ημέρες), με το αίτιο θανάτου. Η ποιότητα των στοιχείων έχει βελτιωθεί σε σύγκριση με την προηγούμενη καταγραφή του 1989-1995, καθώς στις περιοχές Α και Β υπήρχε ΒΓ ή ΗΚ και ώρα θανάτου. Στην περιοχή Γ τα στοιχεία ΗΚ ή ΒΓ ήταν ελλιπή για 11 από τους 14 θανάτους. Όλα τα βρέφη με ΒΓ >500 g ή ΗΚ >22 εβδομάδες περιλήφθηκαν στην μελέτη. Η ανάλυση της νεογνικής θνησιμότητας (0-28 ημέρες) υπολογίστηκε με την ΗΚ και το ΒΓ. Τα αρχεία της ΜΕΝΝ και τα αρχεία του ληξιαρχείου διασταυρώθηκαν για την ίδια χρονική περίοδο (1996-2004), εφόσον έχει βρεθεί να αυξάνει την αξιοπιστία των περιγεννητικών νεο-

ογνικών θανάτων.⁸ Η ανάλυση της περιγεννητικής θνησιμότητας (όψιμοι εμβρυϊκοί θάνατοι ≥ 22 εβδ. ΗΚ ή ≥ 500 g ΒΓ συν πρώιμοι νεογνικοί θάνατοι (0-7 ημέρες), νεογνική θνησιμότητα (0-28 ημέρες) και μετανεογνική θνησιμότητα (29-365 ημέρες) έγινε σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Παιδιατρικής Ακαδημίας και το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων.⁹ Ο ορισμός που υιοθετήθηκε ως «γέννηση» είναι ο προτεινόμενος από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας.¹⁰ Τα γεννηθέντα νεκρά και οι πρώιμοι νεογνικοί θάνατοι αναφέρονται ξεχωριστά χρησιμοποιώντας την ΗΚ και το ΒΓ ώστε να υπάρχει καλύτερη κατανόηση και πιθανόν βελτίωση στην προγεννητική φροντίδα και φροντίδα στον τοκετό.¹¹

Αποτελέσματα

Περιοχή της ΒΔυτικής Ελλάδας (αρχεία ληξιαρχείου)

Ο συνολικός αριθμός γεννήσεων της περιοχής για τη χρονική περίοδο 1996-2004 ήταν 25.960 και ο αριθμός των περιγεννητικών θανάτων στο ληξιαρχείο (αρχείο γεννήσεων και θανάτων) ήταν 116 εκ των οποίων οι 75 ήταν ενδομήτριοι. Η μέση περιγεννητική θνησιμότητα για τη ΒΔ Ελλάδα ήταν 4.4‰ (116/25.960), με πρώιμη νεογνική θνησιμότητα 1.5‰ (41/25.960) και όψιμη 0.7‰ (17/25.960) (Πίνακας 1). Ο αριθμός των μετανεογνικών θανάτων ήταν 4. Σύμφωνα με τα αρχεία του ληξιαρχείου και του Νοσοκομείου το ποσοστό των νεογνών με ΗΚ <37 εβδομάδες ήταν 5.7%, με ΒΓ <1500g 1.2% και <1000 g 0.2%.

Η αναλογία αγόρια: κορίτσια για ενδομήτριους θανάτους ήταν 1.5 (45:30), για πρώιμους νεογνικούς θανάτους 1.92 (27:14) και για όψιμους 0.88 (8:9). Ο Πίνακας 1 δείχνει τους περιγεννητικούς νεογνικούς θανάτους σύμφωνα με την ΗΚ και ΒΓ όπως καταγράφηκαν από τα αρχεία του ληξιαρχείου.

Οι τοκετοί που έλαβαν χώρα στα Νοσοκομεία της ΒΔ Ελλάδας ήταν για την περιοχή Α στο ΠΓΝΙ (Τριτοβάθμιο κέντρο) και το Γενικό Κρατικό Νοσοκομείο «Γ.Ν Χατζηκώστα» 84.2% (17.290/20.387), για την περιοχή Β 61.2% (2.189/3.576) και για την περιοχή Γ 75% (1.501/1.997). Η καισαρική τομή ποικίλει μεταξύ 16% και 27.7%, με υψηλότερο ποσοστό στην περιοχή Α.

Δεν υπήρχε αίτιο θανάτου στο 54.6% (41/76) των όψιμων εμβρυϊκών θανάτων. Από τα αναφερόμενα αίτια σε 13 θανάτους αίτιο ήταν η προωρότητα, 9 είχαν περίσφιξη του ομφάλιου λώρου, 4 περιγεννητική ασφυξία, 3 αποκόλληση του πλακούντα, 2 συγγενείς ανωμαλίες (1 ανεγκεφαλία, 1 γαστροσχισση)

1 πλακουντιακή ανεπάρκεια, 1 πρόπτωση οφθαλμού λώρου, 1 νεογνό διαβητικής μητέρας.

Για τους πρώιμους νεογνικούς θανάτους αναφερόμενα αίτια ήταν σε 24 νεογνά προωρότητα, είτε μόνη είτε με επιπλοκές [6 αναπνευστική ανεπάρκεια, 3 ενδοκοιλιακή αιμορραγία 4ου βαθμού, 3 λοίμωξη, 1 νεκρωτική εντεροκολίτιδα], 1 αχονδροπλασία, 1 με συγγενή καρδιοπάθεια, 3 με πνευμονία, 1 με πολλαπλές συγγενείς ανωμαλίες, 3 περιγεννητική ασφυξία και 1 χωρίς αίτιο. Τα αίτια όψιμων νεογνικών θανάτων (8-28 ημέρες) σε 13 ήταν προωρότητα με λοίμωξη, 2 σύμπλοκη καρδιοπάθεια (το ένα με σήψη), 1 με ενδοκοιλιακή αιμορραγία 4ου βαθμού, και 1 με εμβρυϊκό ύδρωπα.

Τριτοβάθμιο περιγεννητικό κέντρο Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων (ΠΓΝΙ)

Ο αριθμός των τοκετών στο ΠΓΝΙ ήταν 13.161 για τη χρονική περίοδο 1996-2004 και ο αριθμός των εισαγωγών στη ΜΕΝΝ ήταν 3.500, από τα οποία τα 916 (23.9%) ήταν μεταφερόμενα νεογνά. Ο Πίνακας 2 συγκρίνει την περιγεννητική θνησιμότητα σε αρχεία ληξιαρχείου και τριτοβάθμιου κέντρου (ΠΓΝΙ) και ο Πίνακας 3 δείχνει την περιγεννητική θνησιμότητα σύμφωνα με την ΗΚ στο ΠΓΝΙ (περιοχή Α). Από τους 154 θανάτους με ΗΚ >22 εβδ., νεκροτομή έγινε σε 139, στα οποία βρέθηκε παθολογία του πλακούντα στο 34,2% (n=48), 5 είχαν ΣΑΔ, 3 πνευμονική αιμορραγία, 4 ατελεκτασία, 4 συγγενείς ανωμαλίες και στα υπόλοιπα δεν βρέθηκε ειδική αιτία πλην της προωρότητας. Το ποσοστό των ΠΧΒΝ από στοιχεία ληξιαρχείου και ΠΓΝΙ πλησιάζει το ποσοστό που αναφέρεται στις ΗΠΑ.¹²

Ο αριθμός των νεογνικών θανάτων στη ΜΕΝΝ (0-28 ημέρες) ήταν 82 (38 πέθαναν τις πρώτες 48 ώρες, 20 μεταξύ 3ης και 7ης ημέρας και 28 σε χρονολογική ηλικία 8-28 ημερών). Η αναλογία αγόρια:κορίτσια ήταν 1.73. Έντεκα νεογνά πέθαναν λόγω συγγενών ανωμαλιών ή συγγενών λοιμώξεων. Η νεογνική θνησιμότητα ήταν 7.06‰ για βρέφη με και 6.2‰ για βρέφη χωρίς συγγενείς ανωμαλίες. Θεωρήσαμε κατάλληλη την ανάλυση της θνησιμότητας σε 2 περιόδους: 1996-1999 (περίοδος Ι) και 2000-2004 (περίοδος ΙΙ), εφόσον η προγεννητική χορήγηση στεροειδών αυξήθηκε από 20% σε 63% τη δεύτερη περίοδο (ΙΙ).

Οι Πίνακες 4 και 5 δείχνουν θνησιμότητα σύμφωνα με την ΗΚ και ΒΓ για βρέφη που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΝΝ την περίοδο της μελέτης. Υπήρξε σημαντική μείωση στο σοβαρό ΣΑΔ (ΙΙΙ - ΙV) για όλα τα νεογνά με ΒΓ (750-1500 g) (Πίνακας 4) και σε πρόωρα με ΗΚ <34 εβδ. (Πίνακας 5). Η μείωση

Πίνακας 1. Ο αριθμός των όψιμων εμβρυϊκών θανάτων (≥ 22 εβδ), πρώιμων νεογνικών (0-7 ημέρες) και όψιμων νεογνικών (8-28 ημέρες) θανάτων στο ληξιαρχείο σύμφωνα με την ΗΚ και το ΒΓ (1996-2004). Οι γεννήσεις από τα αρχεία του ληξιαρχείου ήταν 25.960.

ΗΚ (εβδ)	Όψιμοι εμβρυϊκοί θάνατοι			Πρώιμοι νεογνικοί θάνατοι			Όψιμοι νεογνικοί θάνατοι				
	A (n=55)	B (n=14)	Γ (n=16)	A (n=33)	B (n=2)	Γ (n=6)	A (n=17)	B (n=0)	Γ (n=0)		
	%ο										
≤ 28	11	3	1	0,5	23	--	1	0,9	4	--	0,15
>28 - 31	10	2	--	0,9	2	1	--	0,1	6	--	0,2
>31 - 34	14	3	--	0,6	1	--	--	0,03	--	--	--
>34 - 37	14	3	--	0,6	2	--	--	0,07	5	--	0,2
>37	6	3	1	0,3	5	1	1	0,2	2	--	0,07
Μη αναφερόμενοι	--	--	4	--	--	--	4	--	--	--	--
ΒΓ (g)											
≤ 1000	14	3	1	0,6	17	--	2	0,7	6	--	0,2
>1000 - 1500	12	3	--	0,5	6	1	--	0,2	3	--	0,1
>1500 - 2500	19	3	2	0,9	3	--	1	0,15	4	--	0,15
> 2500	--	--	1	0,03	2	--	2	0,15	1	--	0,03
Μη αναφερόμενοι	--	--	1	--	2	--	2	0,07	1	--	0,03

Πίνακας 2: Περιγεννητική θνησιμότητα από τα αρχεία του ληξιαρχείου και τα αρχεία του τριτοβάθμιου κέντρου τη χρονική περίοδο 1996-2004.

	Ληξιαρχείο	Τριτοβάθμιο Κέντρο
Σύνολο τοκετών (ν)	25.960	13.161
Ώψιμοι εμβρυϊκοί θάνατοι (ν)	75	154
Πρώιμοι νεογνικοί θάνατοι (ν)	41	34
Περιγεννητική θνησιμότητα ανά 1.000 γεννήσεις	4.4	14.2
Πρώιμη νεογνική θνησιμότητα ανά 1.000 γεννήσεις	1.6	2.6

του ΣΑΔ (III-IV) ήταν σημαντική σε μικρά πρόωρα βρέφη με ΗΚ <28 εβδ. μεταξύ περιόδων I και II. Η επιβίωση για βρέφη με ΗΚ <26 εβδ. (μέση ΗΚ ± SD, 25.2±0.7) και 26-28 (μέση ± SD, 27.3±0.6) εβδ. δεν διέφερε σημαντικά (50% και 55.5%, αντίστοιχα).

Ένα στα δύο νεογνά με ΗΚ <28 εβδ. εμφάνισαν βρογχοπνευμονική δυσπλασία (44%) σε σύγκριση με 27.4% για την ομάδα ΗΚ 28-31 εβδ. Από τα νεογνά με σοβαρό ΣΑΔ, στο 65.5% δεν χορηγήθηκαν προγεννητικά στεροειδή, και το 48.3% γεννήθηκαν από δίδυμη κύηση. Μεταγεννητικά στεροειδή (δεξαμεθαζόνη) χορηγήθηκαν σε 7 νεογνά (4 με ΗΚ <28 εβδ. και 3 με ΗΚ 28-31 εβδ.) τη δεύτερη περίοδο (2000-2004). Τα βρέφη με ΒΓ <1000g είχαν σημαντικά ($p < 0.0001$ χειρότερη επιβίωση (40.6%) σε σύγκριση με αυτά με ΒΓ 1000-1500 g (92.8%). Υπήρξε σημαντική μείωση ($p < 0.01$) των μεταφορών μεταξύ περιόδου I και II για τα νεογνά με ΒΓ <1500 g (Πίνακας 4) και σημαντική μείωση στα νεογνά με ΗΚ >31 εβδ (Πίνακας 5). Η μείωση δεν ήταν σημαντική για τα πρόωρα <31 εβδ. πιθανόν λόγω μικρού αριθμού νεογνών.

Η θνησιμότητα για τα μεταφερόμενα βρέφη ήταν 33% (30/916). Η θνησιμότητα για τις ομάδες με ΒΓ 1500-2000 g ήταν 0.02% για την ομάδα 2001-2500 g 0.5% και για εκείνα με ΒΓ >2500 g 0.4%. Η θνησιμότητα για τα νεογνά με ΗΚ >31 εβδ. ήταν παρόμοια μεταξύ περιόδων I και II (Πίνακας 5). Ο Πίνακας 6 δείχνει τα αίτια θανάτου στη MENN σύμφωνα με την ταξινόμηση του Chan και συν.¹³ Μετανεογνικοί θάνατοι ήταν 17 (όψιμες λοιμώξεις 7, NEK 4, περιγεννητική ασφυξία 2, μεταβολική νόσος 1, καρδιομυοπάθεια 1, πομφολυγώδης επιδερμολύση 1, και 1 αδιάγνωστο).

Συζήτηση

Ο αριθμός των ενδομήτριων θανάτων (ληξιαρχείο) ήταν 75, παρόμοιοι με την προηγούμενη αναφορά από την ίδια περιοχή, παρόμοιας περίπου χρονικής

διάρκειας (ν=73, 1988-1995). Τα πιο συχνά αναφερόμενα αίτια ήταν προωρότητα (ν=21) και ενδομήτρια ασφυξία (ν=18). Οι συγγενείς ανωμαλίες φαίνεται να έχουν μειωθεί, ενδεχόμενα γιατί, λόγω βελτίωσης της τεχνολογίας, γίνεται διάγνωση νωρίς στην κύηση και θεραπευτική διακοπή της κύησης.

Η αναφορά ΒΓ ή ΗΚ στους περιγεννητικούς θανάτους έχει βελτιωθεί από την προηγούμενη αναφορά.⁷ Η διασταύρωση των στοιχείων τριτοβάθμιου κέντρου και ληξιαρχείου βελτίωσαν τα στοιχεία μελέτης όπως έχει αναφερθεί από άλλους.⁸ Από το ληξιαρχείο, η προωρότητα (47/25.960, 1.8%) και η ασφυξία ή παράγοντες που προδιαθέτουν σε αυτή (18/25.960, 0.8%), μειώθηκαν σε σύγκριση με την προηγούμενη μελέτη που ανέφερε 2.34% και 1.43% αντίστοιχα.⁷

Τα ποσοστά των τελειομήνων βρεφών ήταν το 15.7% του συνόλου των περιγεννητικών θανάτων σε σύγκριση με το 70% την περίοδο 1988-1995 και το 23% είχαν ΒΓ >2500 g. Οι θάνατοι στα τελειομήνα νεογνά μεταξύ της παρούσης και της προηγούμενης μελέτης μειώθηκαν κατά 2/3 (από 94 σε 28).⁷

Για νεογνά που πέθαναν στη MENN το κύριο αίτιο θανάτου ήταν ΣΑΔ και οι επιπλοκές, και λοίμωξη (Πίνακας 6). Οι θάνατοι από περιγεννητική ασφυξία μειώθηκαν από 36 σε 5 (86%) και συγγενείς ανωμαλίες από 76 σε 11 (Πίνακας 6) μεταξύ των δύο μελετών (1988-1996 και 1996-2004) (7). Οι θάνατοι από περι-ενδοκοιλιακή αιμορραγία (III-IV) μαζί με προωρότητα, μειώθηκαν κατά 93% (από 60 σε 4). Η μείωση των θανάτων από ΣΑΔ ήταν μικρότερη (από 37 σε 32). Ένα νεογνό κατέληξε από νεκρωτική εντεροκολίτιδα (NEK) σε σύγκριση με τα 14 την προηγούμενη χρονική περίοδο (1988-1995) και οι θάνατοι από λοίμωξη υποδιπλασιάστηκαν.

Κανένα νεογνό που δεν συμπλήρωσε στην 24η εβδομάδα κύησης στην παρούσα μελέτη δεν επιβίωσε. Παρόμοια στοιχεία αναφέρθηκαν και από τη Δανία¹⁴, παρά τη βελτίωση στην περιγεννητική φροντίδα. Οι περισσότεροι θάνατοι (70.7%) συνέ-

Πίνακας 3: Περιγεννητικοί θάνατοι σύμφωνα με την ΗΚ στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων (περιοχή Α) τη χρονική περίοδο 1996-2004. Το ποσοστό επί τοις % αναφέρεται στις γεννήσεις του ΠΓΝΙ (n=13.161) για την ίδια χρονική περίοδο.

ΗΚ (εβδ)	22-24	24-26	26-28	28-31	31-34	34-37	>37
Όψιμοι εμβρυϊκοί θάνατοι	65	15	6	16	14	20	18
Πρώιμοι νεογνικοί θάνατοι	0	8	14	7	2	0	3
Ποσοστό %	4,9	1,7	1,5	1,7	1,2	1,5	1,6

βησαν την 1η εβδομάδα ζωής, όπως αναφέρεται και στη βιβλιογραφία.¹⁵

Η παρατηρηθείσα βελτίωση στην περιγεννητική νεογνική θνησιμότητα οφείλεται πιθανόν σε αλλαγές στην περιγεννητική νεογνική φροντίδα, και ειδικά στην προγεννητική αύξηση στεροειδών στον επικείμενο πρόωρο τοκετό, και την ενδομήτρια μεταφορά για νεογνά με ΗΚ >31 εβδ. Παρατηρήθηκε αύξηση των ενδονοσοκομειακών τοκετών σε σύγκριση με τη χρονική περίοδο 1988-1995 (84.2% σε σύγκριση με το 70.6% στην περιοχή Α, 61.2% σε σύγκριση με 41.3% στην περιοχή Β και 75% προς 3% για την περιοχή Γ). Στην περιοχή Γ δεν υπήρχε Μαιευτική κλινική στο Νοσοκομείο στην προηγούμενη μελέτη.⁷ Παρόμοια μελέτη για μεταβολές στους νοσοκομειακούς τοκετούς έχουν αναφερθεί και σε άλλες χώρες.³ Προωρότητα και μεταφορά συνδέεται με θάνατο στις ΜΕΝΝ.¹⁵ Βελτίωση της επιβίωσης για ΠΧΒΝ (<1500 g) αναφέρθηκε για τη Νέα Ζηλανδία, που ανέφεραν επιβίωση 90.3% το 1988-1999 σε σύγκριση με το 81.2% το 1986³, ενώ άλλες μελέτες αναφέρουν υψηλότερη θνησιμότητα (20.3%).¹⁶ Στην παρούσα μελέτη η βελτίωση της επιβίωσης από 63% σε 83.5% δεν ήταν στατιστικά σημαντική για ΠΧΒΝ (<1500 g). Εκτίμηση της εντατικής νοσηλείας για τα <1000 g νεογνά πρέπει να είναι διαρκής ώστε να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα, η επάρκεια και η διαθεσιμότητα γι' αυτούς που το χρειάζονται.¹⁷ Η μελέτη του Doyle αναφέρει αύξηση της επιβίωσης από 25% αρχές του 1980 στο 73% το 1997, χωρίς εγκεφαλική παράλυση (ΕΠ). Βελτίωση της επιβίωσης των ΠΧΒΝ χωρίς ΕΠ έχουν αναφέρει πρόσφατα αρκετές μελέτες.¹⁸⁻²⁰

Υπήρξε σημαντική βελτίωση (p<0.05) στην επιβίωση νεογνών με ΒΓ <1000 g, μεταξύ των περιόδων Ι (1996-1999) και ΙΙ (2000-2004), από 29.2% σε 53.3%. Ακόμη μεγαλύτερη είναι η επιβίωση στα νεογνά με ΒΓ <1000g από την προηγούμενη μελέτη: 3/32 το 1988-1995 και 39/68 το 1996-2004

(p<0.0001) και για την ομάδα με ΒΓ 1000-1500 g:41/70 το 1988-1995 και 220/237 το 1996-2004 (p<0.0001). Υπήρξε διπλασιασμός των νεογνών με ΒΓ <1000 g και 3.5 φορές αύξηση για τα νεογνά με ΒΓ 1000-1500 g που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΝΝ.⁷ Βελτίωση της επιβίωσης έχει αναφερθεί και σε άλλες μελέτες.¹⁻³

Προγεννητικά χορηγούμενα στεροειδή έχουν βρεθεί ότι μειώνουν τη νεογνική θνησιμότητα, το ΣΑΔ και την ενδοκοιλιακή αιμορραγία.^{21,22} Η προγεννητική χορήγηση στεροειδών ποικίλλει μεταξύ διαφόρων κέντρων.^{23,24} Μετά το 2000, η προγεννητική χορήγηση στεροειδών πλησιάζει τα υψηλότερα αναφερόμενα ποσοστά στη βιβλιογραφία.²³ Βρογχοπνευμονική δυσπλασία οριζόμενη σαν ανάγκη χορήγησης οξυγόνου σε διορθωμένη ηλικία 36 εβδ., είναι παρόμοια (44% και 27.4%) για ΗΚ <28 εβδ. και 28-31 εβδ. με τα αναφερόμενα στη βιβλιογραφία για τις ίδιες ομάδες νεογνών.²³

Η νεογνική θνησιμότητα στα μεταφερόμενα νεογνά υποδιπλασιάστηκε από την προηγούμενη μελέτη (1988-1996)⁷ αλλά παραμένει υψηλή. Βελτίωση της επιβίωσης για πρόωρα και ΠΧΒΝ που γεννήθηκαν σε τριτοβάθμιο κέντρο αναφέρεται από αρκετούς συγγραφείς.^{4,5,25}

Τα νεογνά με ΒΓ <1000 g αν και είναι σχετικά λίγα, συμβάλλουν σημαντικά στην περιγεννητική θνησιμότητα.²⁶ Τα γεννηθέντα νεογνά ήταν στην πλειονότητα 86/154 (55.6%) < 28 εβδ. και το 75.5% (68/86) (Πίνακας 3) είχαν ΗΚ 22-24 εβδ. Αυτή η θνησιμότητα είναι ψηλότερη από την αναφερόμενη στη βιβλιογραφία.²⁶⁻²⁹ Η έλλειψη προσδιορισμού αιτίας θανάτου στα ανώριμα νεογνά αναφέρεται και από τους Tominska και συν.²⁶ Το άρρεν φύλο στην παρούσα μελέτη εμφανίζει αυξημένο κίνδυνο για περιγεννητικό θάνατο, εντούτοις οι αναφορές στη βιβλιογραφία είναι αντιφατικές.^{27,30} Ανασκόπηση των περιγεννητικών θανάτων ίσως οδηγήσει στην κατανόηση των αιτιών και τις δυνατότητες για πρόληψη.³¹

Πίνακας 4: Σύγκριση της νεογνικής θνησιμότητας και συγκρότησης συνδρόμων αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ) (0-28 ημέρες) σύμφωνα με το ΒΓ μεταξύ των δύο περιόδων της μελέτης: 1996-1999 (περίοδος I) και 2000-2004 (περίοδος II).

	Βάρος γέννησης (g)									
	500 - 750		751 - 1000		1001-1250		1251 - 1500			
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
Περίοδος μελέτης										
n	10	14	18	26	32	46	69	90		
HK (μέση ± SD) (εβδ)	24.8±1.9	26.4±2.1	27.0±3.4	27.0±1.6	28.8±1.9	28.6±1.2	31.2±2.3	32.0±1.3		
BΓ (μέσο ± SD) (g)	606±59	624.5±92.8	874±88	884.3±72.1	1119±195	1136.2±65.8	1407±82	1387±85		
Θάνατοι (n)	9	10	11	9	6	7	1	3		
Επιβίωση ¹ (%)	10	28.5	38.9	65.3	81.2	84.7	98.5	96.6		
ΣΑΔ III-IV	9	8	16	11*	29	7**	42	10**		
Μεταφερόμενα νεογνά ² (n) (%)	0	1 (7.1)	5 (27.7)	7 (26.9)	12 (37.5)	10 (21.7)	19 (27.5)	6 (6.6)		

*p<0.02, ** p<0.0001

¹Επιβίωση: 40.6% σε νεογνά με ΒΓ <1000 g σε σύγκριση με 92.8% στην ομάδα νεογμών με ΒΓ 1000-1500 g (p<0.0001). Σημαντικά μεγαλύτερη επιβίωση (p<0.05) παρατηρήθηκε την περίοδο II στα νεογνά <1000 g.²Μεταφερόμενα νεογνά στην ομάδα με ΒΓ <1500 g: 27.9% τη χρονική περίοδο I σε σύγκριση με 13.7% τη χρονική περίοδο II (p<0.01).**Πίνακας 5:** Σύγκριση της νεογνικής θνησιμότητας και βαρύτητας του ΣΑΔ (0-28 ημέρες) σύμφωνα με την HK μεταξύ των δύο περιόδων της μελέτης 1996-1999 (περίοδος I) και 2000-2004 (περίοδος II).

	Ηλικία κύησης (εβδομάδες)											
	<28		28 - 31		31 - 34		34 - 37		> 37			
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
Περίοδος μελέτης												
n	41	45	85	74	157	257	292	540	1,242	1,182		
HK (μέση ± SD) (εβδ)	25.5±1.1	26.5±1.2	29.4±0.7	28.3±0.9	32.4±0.7	32.7±0.7	35.2±0.8	35.3±0.8				
BΓ (μέσο ± SD) (g)	855±244	895±219	1265±254	1123±319	1734±304	1739±336	2416±518	2425±473	3059±431	3211±478		
Θάνατοι (n)	29	21	6	7	3	4	3	4	18	10		
Επιβίωση* (%)	29.2	53.3*	92.9	90.0	98.0	98.4	98.9	99.3	98.5	99.1		
ΣΑΔ III-IV	41	32**	73	35***	28	23**	5	6	--	--		
Μεταφερόμενα νεογνά* (n) (%)	10 (24.3)	10 (22.2)	28 (32.9)	15 (20.2)	39 (24.8)	43* (16.7)	123 (42.1)	88*** (16.2)	314 (25.2)	258* (21.8)		

*p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.0001. Οι συγκρίσεις έγιναν μεταξύ περιόδων I και II.

Πίνακας 6. Αίτια νεογνικών θανάτων (0-28 ημέρες) στο τριτοβάθμιο κέντρο κατά τη διάρκεια της μελέτης (1996-2004).

Αίτιο θανάτου	ν	
ΣΑΔ	32	
Λοίμωξη	30	(17 σήψη, 11 λοίμωξη, 2 συγγενείς λοιμώξεις)
Συγγενείς ανωμαλίες	11	
Νευρολογικά αίτια	9	(4 ΥΙΕ, 5 ΕΑ)
Ανωριμότητα	6	
Άλλα	5	(1 υπερχαλιαιμία, 1 πυρηνικός ίκτερος*, 1 εμβρυϊκός ύδρωπας, 1 πνευμονία από εισρόφηση*)
NEK	1	

* Αυτά τα νεογνά είχαν μεταφερθεί

ΥΙΕ = Υποξική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια

ΕΑ = Ενδοκοιλιακή αιμορραγία

NEK = Νεκρωτική εντεροκολίτιδα

Perinatal - Neonatal Mortality in NW Greece (1996-2004)

K. Pantou¹, S. Dagli¹, E. Drougia¹, N. Krallis¹,
E. Hotoura¹, M. Papasavva¹, G. Makridimas²,
Th. Stefos², D. Stefanou³, S. Andronikou¹

¹Neonatal Intensive Care Unit,

²Fetomaternal Unit,

³Pathology Department, University Hospital of Ioannina

Correspondence: S. Andronikou

University of Ioannina

Medical School, Child Health Dept

PO Box 1186, Ioannina 451 10

Tel :26510 99322-99326, Fax: 26510 97038-97 102

E-mail :sandroni@cc.uoi.gr

Summary

Objective: An improvement in perinatal mortality is reported in various countries. This is a retrospective analysis of perinatal and neonatal mortality in Northwest (NW) Greece, and was compared with a previous report from the same area (1988-1995).

Design and Patients: Analysis was made from the "births and deaths" register in NW Greece and records of the regional referral tertiary (University Hospital of Ioannina) care center for the period 1996-2004. Perinatal mortality was analyzed by birth weight (BW) and gestational age (GA) for two separate periods, 1996-1999 (I) and 2000-2004 (II), during which an increase in antenatal steroid use has been observed from 20% to 63%.

Results: Neonatal mortality improved between the two periods in infants with BW <1000 g ($p<0.05$) and very short gestational age (<28 weeks GA; $p<0.05$) between the periods I and II. Severe respiratory distress syndrome (RDS) decreased ($p<0.001$) for infants with GA <34 weeks and those with BW 750-1500 g ($p<0.02$), and perinatal asphyxia is no longer a leading cause of death (deaths decreased from 76 to 11). Intrauterine transfer increased ($p<0.001$) for infants with BW <1500 g and GA >31 weeks. The main cause of death as derived from register records and NICU records is prematurity, alone or with complications. There was a significant decrease ($p<0.0001$) in mortality of very low birth weight (VLBW) infants from 56.8% (58/102) to 15% (46/305) compared to the previous analysis. Neonatal mortality remains high (33%) in transported infants.

Conclusions: The introduction of antenatal steroids and the increase in intrauterine transfer led to an increase in the survival of VLBW infants. Improvement in perinatal care decreased the perinatal asphyxia as a leading cause of death.

Key words: perinatal - neonatal mortality

Βιβλιογραφία

- 1.Kusuda S, Fujimura M, Sakuna I, et al. Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan: center variation. *Pediatrics* 2006; 118: 1130-8.
- 2.Stoelhorst GM SJ, Rijken M, Martens SE, et al. Changes

- in neonatology: Comparison of two cohorts of very preterm infants (gestational age <32 weeks): The project of preterm and small for gestational age infants 1983 and the Leiden follow-up project on prematurity 1996-1997. *Pediatrics* 2005; 115: 396-405.
3. Darlow BA, Cust AE, Donoghue DA. Improved outcomes for very low birthweight infants: evidence from New Zealand national population based data. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: F23-8.
 4. Warner B, Musial J, Chemier T, Donovan E. The effect of birth hospital type on the outcome of very low birth weight infants. *Pediatrics* 2004; 113: 35-41.
 5. Vohr BR, Wright LL, Dusick NM, et al. Center differences and outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2004; 113: 781-9.
 6. Gaillard EA, Cooke RWI, Shaw NJ. Improved survival and neurodevelopmental outcome after prolonged ventilation in preterm neonates who have received antenatal steroids and surfactant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84: 194-6.
 7. Andronikou S, Lolis D, Petsoukis C, Krallis N, Stefos T, Lapatsanis PD. Perinatal mortality in an agricultural population in Northwest Greece. *Prenat Neonat Med* 1997; 2: 181-5.
 8. Anthony S, Van der Pal - de Bruin KM, Graafmans WC, et al. The reliability of neonatal mortality rates: differential under-reporting in linked professional registers vs Dutch civil registers. *Ped Perinat Epidemiol* 2001; 15: 1306-14.
 9. Standard Terminology for reporting of Reproductive Health Statistics in the United States. American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists. In Gilstrap LC, Ok W, eds. *Guidelines for Perinatal Care*, 5th ed, Elk Grove, Village 2002.
 10. World Health Organization, International Statistical classification of diseases and related health problems. 10th Revision. Vol 2, Geneva, Switzerland, 1993: 199.
 11. Kramer MS, Liu S, Luo Z, Yuan H, Platt RW, Joseph KS. Analysis of perinatal mortality and its components: Time for a change? *Am J Epidemiol* 2002; 156: 493-197.
 12. Guyer B, Mc Dorman MF, Martin JA, Peters KD, Strobino DM. Annual Summary of vital Statistics-1997. *Pediatr* 1998;102:1333-49
 13. Chan A, King JF, Flenady V, Haslam RH, Tudehope DI. Classification of perinatal deaths: development of the Australian and New Zealand classifications. *J Pediatr Child Health* 2004; 40: 340-7.
 14. Greisen G. Managing births at the limit of viability: the Danish experience. *Semin Fetal Neonat Med* 2004; 9: 453-7.
 15. Sankaran K, Chien LY, Walker R, Seshia M, Ohlsson A, Lee KS and the Canadian Neonatal Network. Variations in mortality rates among Canadian Neonatal Intensive Care Units. *CMAJ* 2002; 166: 173-8.
 16. International Neonatal Network, Scottish Neonatal Consultants and Nurses Collaborative Study Group. Risk adjusted and population based studies of the outcome for high risk infants in Scotland and Australia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82: 118-23.
 17. Doyle L. Evaluation of neonatal intensive care for extremely-low-birth-weight infants. *Semin Fetal Neonat Med* 2006; 11: 139-45.
 18. Drougia A, Giapros V, Krallis N, et al. Incidence and risk factors for cerebral palsy in infants with perinatal problems. A 15 year review. *Early Hum Develop* 2006; in press.
 19. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, et al. Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000-2002. *Pediatrics* 2007; 119: 37-45.
 20. Platt MJ, Cans C, Johnson A, et al. Trends in cerebral palsy among infants of very low birth weight (<1500 g) or born prematurely (<32 weeks) in 16 European centers: a database study. *Lancet* 2007; 369: 43-50.
 21. Visser GHA, Anceschi MM. Guidelines on antepartum steroids. *Prenat Neonat Med* 2001; 6: 368-70.
 22. Linder N, Haski O, Levit O, et al. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics* 2003; 111: 590-5.
 23. Van Marter LJ, Allred EN, Lenton A, et al. Antenatal glucocorticoid treatment does not reduce chronic lung disease among surviving preterm infants. *J Ped* 2001; 138: 198-204.
 24. Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A, et al. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU Network: 1996-1997. *Pediatrics* 2000; 106: 1070-9.
 25. Chien LY, Whyte R, Aziz K, Thiessen P, Mathew D, Lee SK and the Canadian Neonatal Network. Improved outcome of preterm infants when delivered in Tertiary Care Centers. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 247-52.
 26. Tomniska V, Heinonen K, Ikonen S, et al. A national short-term follow-up study of extremely low birth weight infants born in Finland 1996-1999. *Pediatrics* 2001; 107: 1-9.
 27. Finnstöm O, Olausson PO, Sedin G, et al. The Swedish national prospective study on extremely low birthweight (ELBW) infants: incidence, mortality, morbidity and survival in relation to level of care. *Acta Pediatr* 1977; 86: 503-11.
 28. Emsley HC, Wardle SP, Sims DG, Chismick ML, O'Souza W. Increased survival and deteriorating developmental outcome in 23-25 week old gestation infants, 1990-1994 compared with 1984-1989. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998; 787: F99-F104.

29. Battin M, Ling EW, Whitfield MF, MacKinnon M, Effer SB. Has the outcome for extremely low gestational age (ELGA) infants improved following recent advances in neonatal intensive care? *Am J Perinatol* 1998; 19: 469-77.
30. Copper RL, Goldenberg RL, Greasy R, et al. A multicenter study of preterm birth weight and gestational age-specific neonatal mortality. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 78-84.
31. King JF, Warren RA. The role of reviews of perinatal deaths. *Semin Fetal & Neonat Med* 2006; 11: 79-87.