



Ε Μ Γ Ε

Ελληνική Μαιευτική και
Γυναικολογική Εταιρεία

Κατευθυντήρια Οδηγία
No 65

Ιανουάριος 2024

Σε αντικατάσταση της Οδηγίας No 21/2014

ΘΝΗΣΙΓΕΝΕΣ ΕΜΒΡΥΟ

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΠΟΥ ΑΠΑΝΤΩΝΤΑΙ

- Ποιος είναι ο ορισμός του θνησιγενούς εμβρύου στην Ελλάδα;
- Ποιοι είναι οι παράγοντες κινδύνου;
- Πώς διαγιγνώσκεται το θνησιγενές έμβρυο;
- Σε τι ποσοστό μπορεί να βρεθεί η πιθανή αιτία;
- Τι περιλαμβάνει το ιστορικό;
- Τι περιλαμβάνει η κλινική εξέταση της μητέρας;
- Ποιες είναι οι ενδεδειγμένες εργαστηριακές εξετάσεις;
- Ποιες εξετάσεις θρομβοφιλίας είναι απαραίτητες;
- Ποιων ουσιών η χρήση σχετίζεται με θνησιγενή έμβρυα;
- Τι περιλαμβάνει η κυτταρογενετική ανάλυση του εμβρύου και του πλακούντα;
- Ποια είναι η ιδανική εξέταση για λήψη δειγμάτων για κυτταρογενετική εξέταση;
- Έχει σημασία η τυχόν ανεύρεση περιτύλιξης της ομφαλίδας;
- Ποια η σημασία της αυτοψίας;
- Ποιος πρέπει να την εκτελεί;
- Τι μπορεί να γίνει σε περίπτωση μη συναίνεσης των γονέων;
- Πότε χρειάζεται επείγουσα αντιμετώπιση;
- Πότε μπορεί να επιλεχθεί αναμονή;
- Ποιες εξετάσεις πρέπει να γίνουν σε περίπτωση αναμονής;
- Ποιος είναι ο ενδεδειγμένος τρόπος τοκετού σε γυναίκα χωρίς προηγηθείσα τομή;
- Ποιος είναι ο ενδεδειγμένος τρόπος τοκετού σε γυναίκα με προηγηθείσα τομή;
- Χρειάζεται προφύλαξη με αντιβιοτικά;
- Ποια είναι η ενδεδειγμένη αναλγησία;
- Χρειάζεται θρομβοπροφύλαξη;
- Ποια είναι η ενδεδειγμένη μέθοδος αναστολής γαλουχίας;
- Πώς πρέπει να γίνεται η συμβουλευτική προς τους γονείς;
- Τι πρέπει να γίνεται σε μελλοντικές κυήσεις;



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I. Εισαγωγή	2
II. Ορισμός	2
III. Παράγοντες κινδύνου.....	2
IV. Διάγνωση	2
V. Διερεύνηση.....	3
VI. Αντιμετώπιση.....	6
VII. Παράρτημα.....	8
IX. Σύνοψη	9
X. Τι αλλάζει από την προηγούμενη κατευθυντήρια οδηγία της ΕΜΓΕ (2014)	9
XI. Βιβλιογραφία.....	10

I. Εισαγωγή

Το θνησιγενές έμβρυο είναι μια συχνή και καταστροφική επιπλοκή της κύησης με ευρύτερες ψυχολογικές και κοινωνικές επιπτώσεις. Η παρούσα κατευθυντήρια οδηγία έχει ως σκοπό να περιγράψει τη διερεύνηση και τη διαχείριση των περιστατικών αυτών που αυτονόητα οφείλουν να διεξάγονται με σεβασμό στις επιθυμίες και τη δύσκολη ψυχολογική κατάσταση των γονέων.

II. Ορισμός

➤ Ποιος είναι ο ορισμός του θνησιγενούς εμβρύου στην Ελλάδα;

Ο ορισμός του θνησιγενούς εμβρύου διαφέρει σημαντικά στις διάφορες χώρες [1]. Ο όρος θνησιγενές έμβρυο τείνει να αντικαταστήσει διεθνώς τους όρους εμβρυϊκός θάνατος ή ενδομήτριος θάνατος ως πλέον προτιμητέος από τους γονείς [2]. Στην Ελλάδα ως θνησιγενές έμβρυο ορίζεται η γέννηση ενός νεογνού το οποίο δεν παρουσιάζει κανένα σημείο ζωής (απουσία αναπνοής, καρδιακών παλμών, σφύξεων στην ομφαλίδα ή σαφών εκούσιων μυϊκών κινήσεων) μετά την 22η εβδομάδα κύησης [2,3]. Η συχνότητα θνησιγενούς εμβρύου έχει παραμείνει σταθερή διεθνώς τα τελευταία χρόνια, μεταξύ 1/160 και 1/200 κύησεις [4,5] και έχει σημαντικό αντίκτυπο στην ψυχική και σωματική υγεία των γονέων, καθώς και δυσμενείς οικονομικές επιπτώσεις στα συστήματα υγείας και την κοινωνία [6].

III. Παράγοντες κινδύνου

➤ Ποιοι είναι οι παράγοντες κινδύνου;

Οι παράγοντες κινδύνου για θνησιγενές έμβρυο περιλαμβάνουν την πρωτοτοκία, την ηλικία της μητέρας (τόσο τη νεαρή όσο και την προχωρημένη), τη μαύρη φυλή, την παχυσαρκία, τον σακχαρώδη διαβήτη, προϋπάρχοντα ή κύησης), τις υπερτασικές διαταραχές της κύησης, τις (μη ρυθμισμένες) παθήσεις θυρεοειδούς, το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, το κάπνισμα, τη χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών και αλκοόλ, την υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, την πολύδυμη κύηση, τον περιορισμό της εμβρυϊκής αύξησης, τα προδρομικά αγγεία, το άρρεν φύλο του εμβρύου, διατροφικούς παράγοντες, την άγαμη μητέρα, το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, τη χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση και το προηγούμενο ιστορικό εμβρυϊκού θανάτου και πτωχού περιγεννητικού αποτελέσματος [1].

IV. Διάγνωση

➤ Πώς διαγιγνώσκεται το θνησιγενές έμβρυο;

Η ακρόαση είτε με το στηθοσκόπιο, με το εμβρυϊκό monitor Doppler ή με καρδιοτοκογραφία δεν επαρκεί για να τεθεί η διάγνωση και για το λόγο αυτό δεν συστήνεται ως μέθοδος για τη διερεύνηση του ενδομήτριου θανάτου [7]. επίσης, μπορεί να οδηγήσει σε ψευδή αποτελέσματα, καθώς μπορεί να γίνεται ακρόαση των αγγείων της πύελου της μητέρας.

Αντιθέτως, το υπερηχογράφημα παρέχει τη δυνατότητα να διαπιστωθεί άμεσα, οπτικά η καρδιακή λειτουργία του εμβρύου και επομένως αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τη διάγνωση του εμβρυϊκού θανάτου. Παράγοντες που μπορεί να καταστήσουν δυσχερή την απεικόνιση είναι η παχυσαρκία της μητέρας, το ολιγάμνιο και η παρουσία ουλών στο κοιλιακό τοίχωμα. Εκτός από την απουσία καρδιακής λειτουργίας, υπάρχουν και δευτερεύοντα χαρακτηριστικά που εμφανίζονται σε περιπτώσεις εμβρυϊκού θανάτου όπως η κατάρρευση του εμβρυϊκού κρανίου με εφίπνευση των οστών [8], ύδρωπας και διαβροχή, με αποτέλεσμα να αναγνωρίζεται μια ακαθόριστη εμβρυϊκή μάζα [9,10]. Σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να συνυπάρχει αποκόλληση του πλακούντα. -

V. Διερεύνηση

➤ *Σε τι ποσοστό μπορεί να βρεθεί η πιθανή αιτία;*

Οι γονείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μετά ενδελεχή έλεγχο, η αιτία θανάτου δύναται να αναγνωριστεί περίπου σε 61% των περιπτώσεων ενώ μια πιθανή αιτία σε 76% των περιπτώσεων περίπου [11]. Συχνότερα αίτια αποτελούν η πλακουντιακή ανεπάρκεια, γενετικές και συγγενείς ανωμαλίες, λοιμώξεις, ανωμαλίες ομφαλίου λώρου (εξαιρούμενης της περιτύλιξης), υπερτασική νόσος και προϋπάρχων διαβήτη [11]. Σε περίπτωση που δεν διεξαχθεί ενδελεχής έλεγχος (π.χ. σε μη συναίνεση για αυτοψία) η πιθανότητα ανεύρεσης της αιτίας είναι σημαντικά μικρότερη.

Ιστορικό

➤ *Τι περιλαμβάνει το ιστορικό;*

Η λήψη λεπτομερούς ιστορικού της μητέρας έχει κεφαλαιώδη σημασία στη διερεύνηση της αιτίας σε περίπτωση θνησιγενούς εμβρύου. Το ιστορικό θα πρέπει να περιλαμβάνει τυχόν επεισόδια θρομβοεμβολικής νόσου, σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση, αυτοάνοσα νοσήματα, θυρεοειδοπάθειες και την κυανωτική καρδιακή νόσο. Ειδικότερα, οι γυναίκες με προϋπάρχοντα διαβήτη ή διαβήτη κύησης έχουν αυξημένη πιθανότητα θνησιγενούς εμβρύου κατά 4,2 και 2,5 φορές αντίστοιχα [12], εκείνες με ιστορικό υπερτασικής νόσου κατά 1,4 φορές [13], όσες πάσχουν από ενδοηπατική χολόσταση της κύησης κατά 30,5 φορές [14], οι γυναίκες με ιστορικό θνησιγενούς εμβρύου στην

πρώτη κύηση κατά 4,8 φορές [15]. Επίσης, μελέτες έχουν δείξει και αυξημένη πιθανότητα θνησιγενούς εμβρύου σε γυναίκες με επιπλοκές (προεκλαμψία, περιορισμό της ανάπτυξης, πρόωρο τοκετό) σε προηγούμενες κύσεις [16], με ιστορικό θρομβοεμβολικής νόσου [17], αιμορραγίας ή λοίμωξης στην κύηση, οικογενών/ κληρονομικών παθήσεων και συγγένειας εξ αίματος.

Κλινική εξέταση

➤ *Τι περιλαμβάνει η κλινική εξέταση της μητέρας;*

Η κλινική εξέταση της μητέρας αποτελεί αναπόσπαστο τμήμα της διερεύνησης του σε περίπτωση θνησιγενούς εμβρύου. Αξιολογείται το βάρος και η αρτηριακή πίεση και ελέγχονται σημεία προεκλαμψίας, χοριοαμνιονίτιδας, αποκόλλησης πλακούντα, κοιλιακού τραύματος, θυρεοειδοπάθειας και χρήσης ουσιών [1].

Εργαστηριακές εξετάσεις

➤ *Ποιές είναι οι ενδεδειγμένες εργαστηριακές εξετάσεις;*

Βασικές εξετάσεις αποτελούν η γενική αίματος σε συνδυασμό με τον έλεγχο πήκτικότητας για την ανίχνευση διάχυτης ενδαγγειακής πήξης (ΔΕΠ). Η ΔΕΠ είναι πιο πιθανή σε συνδυασμό με μαζική αποκόλληση πλακούντα, μητρική σήψη, προεκλαμψία και συντηρητική αντιμετώπιση (αναμονή) του θνησιγενούς εμβρύου για περισσότερο από 4 εβδομάδες [18]. Σε περίπτωση αναμονής, προτείνεται έλεγχος για ΔΕΠ δις εβδομαδιαίως εάν αποφασιστεί αναμονή για περισσότερο από 48 ώρες [7].

Ο έλεγχος της ομάδας αίματος και Rhesus μπορούν να βοηθήσουν στον αποκλεισμό της αιμολυτικής νόσου του εμβρύου. Σε περίπτωση εμβρυϊκής αναιμίας, ύδρωπα και ίκτερου συνιστάται επιπροσθέτως και έλεγχος αντισωμάτων κατά των ερυθρών αιμοσφαιρίων [19].

Μεγάλη πολυκεντρική προοπτική μελέτη έδειξε ότι δεν υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ υποκλινικής θυρεοειδικής νόσου και θνησιγενούς εμβρύου και επομένως δεν υπάρχει όφελος από τη θεραπεία της δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς σε αυτές τις περιπτώσεις [20]. Ο έλεγχος του θυρεοειδούς (FT3, FT4 και TSH) κρίνεται απαραίτητος σε περιπτώσεις θυρεοειδοπάθειας με κλινική συμπτωματολογία.

Ομοίως, ο έλεγχος της γλυκόζης αίματος δεν συνιστάται από όλες τις διεθνείς επιστημονικές εταιρείες. Προοπτική μελέτη κοόρτης έδειξε ότι ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί αιτία θνησιγενούς εμβρύου σε λιγότερο από 0,5% των περιπτώσεων [21]. Επομένως, ενώ κάποιες επιστημονικές εταιρείες συνιστούν έλεγχο της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) σε όλες τις περιπτώσεις [7,22], κάποιες άλλες συνιστούν έλεγχο για σακχαρώδη διαβήτη μόνο σε περιπτώσεις περιορισμού της εμβρυϊκής ανάπτυξης και μικρού ή μεγάλου για την ηλικία κύησης εμβρύου [2,23]. Σε περιπτώσεις όπου υπάρχει υποψία χολόστασης της κύησης (π.χ. όταν αναφέρεται κνησμός) θα πρέπει να γίνεται έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας και των χολικών οξέων [24].

Μελέτες έχουν δείξει ότι η εμβρυομητρική αιμορραγία είναι υπεύθυνη για το 4,1% των περιπτώσεων θνησιγενών εμβρύων και ότι στο 11,9% των περιπτώσεων θνησιγένειας ανευρίσκεται παθολογικό test Kleihauer-Betke [21,25]. Επομένως, συνιστάται test Kleihauer-Betke σε όλες τις γυναίκες ανεξαρτήτως του Rhesus τους. Η εξέταση αυτή καλό είναι να γίνεται προγεννητικά γιατί τα εμβρυϊκά ερυθρά αιμοσφαίρια εκκαθαρίζονται από τη μητρική κυκλοφορία αμέσως μετά τον τοκετό.

Τέλος, σε περίπτωση εμβρυϊκού ύδρωπα, μητρικής αναιμίας ή πιθανής α-θαλασσαιμίας συνιστάται επιπροσθέτως ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης [22].

Προοπτική μελέτη έχει δείξει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ ιογενών συγγενών λοιμώξεων και θνησιγενών εμβρύων, ιδιαίτερα σε προχωρημένη ηλικία κύησης [26]. Επιπλέον, άλλη μελέτη έδειξε ότι η πρόσθεση της εξέτασης PCR για Παρβοϊό B19 αυξάνει σημαντικά την ευαισθησία ανίχνευσης της αιτίας του θνησιγενούς εμβρύου γιατί η παρουσία του ιού σε αυτά τα περιστατικά είναι σχετικά συχνή [27]. Αντίθετα, άλλες μελέτες δείχνουν ότι δεν υπάρχει όφελος από τον έλεγχο για συγγενείς λοιμώξεις [28]. Ειδικότερα, η λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV), παρότι σχετίζεται σημαντικά με περιπτώσεις θνησιγενών εμβρύων, είναι συχνά τυχαίο εύρημα, η τοξοπλάσμωση δεν είναι συχνό αίτιο θνησιγένειας, ο παρβοϊός B19, εάν υπάρχει, προκαλεί ευρήματα (εμβρυϊκή αναιμία, ύδρωπα) ενώ η ερυθρά και η σύφιλη, αν δεν έχουν εξεταστεί στην αρχή της κύησης, είναι σπάνιες λοιμώξεις στις αναπτυγμένες χώρες [21,29–31].

Με βάση τα παραπάνω και το γεγονός ότι στη χώρα μας ο έλεγχος για συγγενείς λοιμώξεις (TORCH) πραγματοποιείται στις περισσότερες γυναίκες στην αρχή της κύησης, θεωρείται λογική προσέγγιση να γίνεται έλεγχος TORCH σε περίπτωση θνησιγενούς εμβρύου κατά περίπτωση και ιδιαίτερα όταν υπάρχει κλινική υποψία λοίμωξης.

Σε περίπτωση που υπάρχει υποψία βακτηριακής λοίμωξης π.χ. πυρετός, γριππώδης συνδρομή, παθολογικά κολπικά υγρά ή παρατεταμένη ρήξη εμβρυϊκών υμένων, συνιστώνται καλλιέργειες αίματος, ούρων και κολπικού υγρού. Αντίθετα επί απουσίας σημείων λοίμωξης, τυχόν παθολογικά ευρήματα από τις καλλιέργειες έχουν αμφίβολη σημασία [32].

Έλεγχος θρομβοφιλίας

➤ Ποιες εξετάσεις θρομβοφιλίας είναι απαραίτητες;

Η κληρονομούμενη θρομβοφιλία δε σχετίζεται με τη θνησιγένεια και ως εκ τούτου δε συνιστάται έλεγχός της [33]. Αντίθετα, η επίκτητη και ειδικότερα το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα θνησιγενούς εμβρύου και επομένως θα πρέπει να ελέγχεται (lupus anticoagulant, anticardiolipin και anti-β2-glycoprotein antibodies) [34–36].

Αυτοάνοσα νοσήματα

Ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος (ΣΕΛ) και η ύπαξη μητρικών αντισωμάτων anti-Ro και anti-La σχετίζονται με τα θνησιγενή έμβρυα. Επομένως, σε περίπτωση που υπάρχουν σημεία εμβρυϊκού ύδρωπα, ενδομυοκαρδιακής ινοελάστωσης ή αποτιτανώσεων στον κολποκοιλιακό κόμβο στην αυτοψία, συνιστάται έλεγχός τους [7,21,37].

Έλεγχος για αλλοάνοση θρομβοκυτταροπενία

Σε περιπτώσεις εμβρυϊκής ενδοκρανιακής αιμορραγίας κατά την αυτοψία, συνιστάται μέτρηση επιπέδων αντισωμάτων κατά των αιμοπεταλίων [38].

Έλεγχος για χρήση ουσιών

➤ Ποιων ουσιών η χρήση σχετίζεται με θνησιγενή έμβρυα;

Το κάπνισμα (ενεργητικό και παθητικό) και η χρήση ουσιών (π.χ. κάνναβη, κοκαΐνη) αυξάνουν σημαντικά την πιθανότητα αποκόλλησης πλακούντα και θνησιγενούς εμβρύου [39–41].

Επομένως, όταν υπάρχουν ενδείξεις από το ιστορικό ή την κλινική εικόνα, συνιστάται έλεγχος για χρήση ουσιών (αίματος, ούρων).

Μικροβιολογικές εξετάσεις εμβρύου και πλακούντα

Μελέτες δείχνουν ότι έως 24% των θνησιγενών εμβρύων σχετίζονται με λοιμώξεις του εμβρύου [42]. Επιπρόσθετα χοριοαμνιονίτιδα συνυπάρχει 2,6 φορές πιο συχνά σε θνησιγενή έμβρυα σε σχέση με ζώντα νεογνά [43]. Επομένως, εμβρυϊκά και πλακουντιακά δείγματα πρέπει να ελέγχονται για πιθανές λοιμώξεις. Τα δείγματα αυτά είναι πιο αξιόπιστα σε σχέση με μητρικά δείγματα για ανίχνευση ιογενών λοιμώξεων [7]. Συνιστάται έλεγχος για group B Streptococcus (GBS), Listeria, Escherichia Coli και σύφιλη σε όλες τις περιπτώσεις, ενώ για τα λοιπά παθογόνα μόνο επί ενδείξεων [2,21].

Καρύοτυπος γονέων

Σε περιπτώσεις επαναλαμβανόμενων αποβολών, θνησιγενών εμβρύων με συγγενείς ανωμαλίες ή δυσμορφικά ευρήματα, εμβρύων με μη ισοζυγισμένη μετάθεση ή άλλη ανευπλοειδία, προηγούμενου εμβρύου ή νεογνού με συγγενή ανωμαλία, συνιστάται καρύοτυπος αίματος γονέων [7,21,44,45].

Κυτταρογενετική ανάλυση εμβρύου και πλακούντα

- Τι περιλαμβάνει η κυτταρογενετική ανάλυση του εμβρύου και του πλακούντα;
- Ποια είναι η ιδανική εξέταση για λήψη δειγμάτων για κυτταρογενετική εξέταση;

Ένα σημαντικό ποσοστό μέχρι και 13% των θνησιγενών εμβρύων σχετίζεται με χρωμοσωμική ή υπομικροσκοπική ανωμαλία του DNA [21,46]. Επομένως, η κυτταρογενετική ανάλυση του εμβρύου και του πλακούντα συνιστάται σε όλες τις περιπτώσεις θνησιγενών εμβρύων. Οι ιστοί προς μελέτη είναι το εμβρυϊκό δέρμα ή ο χόνδρος και η εμβρυϊκή επιφάνεια του πλακούντα. Η αμνιοπαρακέντηση και ο έλεγχος του αμνιακού υγρού προ του τοκετού έχει υψηλότερη διαγνωστική αξία σε σχέση με δείγματα μετά τον τοκετό [47]. Συνιστώμενη εξέταση είναι η ανάλυση με μικροσυστοιχίες (μοριακός καρύοτυπος), η οποία υπερέχει του απλού καρύοτυπου [48].

Καθορισμός φύλου

Η επισκοπική εξέταση του φύλου του εμβρύου κατά τη μεταθανάτια αυτοψία είναι συχνά δύσκολη λόγω των μεταθανάτιων αλλαγών (ύδρωπας, διαβροχή) ή της προωρότητας. Σε περιπτώσεις αμφιβολίας συνιστάται έλεγχος του φύλου καρυοτυπικά (QF-PCR, FISH) [49].

Επισκόπηση και ιστολογική εξέταση πλακούντα, εμβρυϊκών μεμβρανών και ομφαλίδας

- Έχει σημασία η τυχόν ανεύρεση περιτύλιξης της ομφαλίδας;

Η εξέταση του πλακούντα είναι παθολογική στην πλειοψηφία των θνησιγενών εμβρύων [21]. Συνιστάται η επισκόπηση και ιστολογική εξέταση του πλακούντα, των εμβρυϊκών υμένων και του ομφαλίου λώρου για αιματώματα, σημεία λοίμωξης, θρομβώσεις ομφαλίδας, αληθείς κόμβους, συγγενείς ανωμαλίες, υμενώδη έκφυση ομφαλίδας, αγγειακές δυσπλασίες καθώς και τη χοριονικότητα σε πολύδυμες κήσεις. Είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε περιπτώσεις προεκλαμψίας, περιορισμού της εμβρυϊκής αύξησης, συστηματικών παθήσεων της μητέρας, χοριοαμνιονίτιδας, πολύδυμων κήσεων, πρόωρου τοκετού καθώς και εμβρυϊκού ύδρωπα και αναιμίας [2,22,50].

Σημειώνεται ότι τυχόν ανεύρεση περιτύλιξης της ομφαλίδας είναι ανεπαρκής για να εξηγήσει τη θνησιγένεια του εμβρύου. Μάλιστα, η μονή περιτύλιξη παρατηρείται στο 23,6% των τοκετών ενώ η πολλαπλή στο 3,7% αυτών χωρίς να υπάρχει συσχέτιση με αυξημένη πιθανότητα θνησιγενούς εμβρύου [51].

Μεταθανάτια εξέταση (αυτοψία)

- Ποια είναι η σημασία της αυτοψίας;
- Ποιος πρέπει να την εκτελεί;
- Τι μπορεί να γίνει σε περίπτωση μη συναίνεσης των γονέων;

Η αυτοψία αποτελεί θεμελιώδη εξέταση στην προσπάθεια καθορισμού της αιτίας του θνησιγενούς εμβρύου [4,23,52–54]. Επομένως, έπειτα από λεπτομερή ενημέρωση, οι γονείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται να δώσουν τη γραπτή συναίνεσή τους για την εξέταση αυτή. Ιδανικά, θα πρέπει να εκτελείται από ιατρό ειδικευμένο στην περιγεννητική παθολογοανατομία ώστε να συλλεγονται

τα μέγιστα δυνατά στοιχεία και να εξάγονται συμπεράσματα σχετικά με τα αίτια του θνησιγενούς εμβρύου αλλά και τυχόν συνέπειες για ενδεχόμενες επόμενες κυήσεις.

Η εξέταση θα πρέπει να περιλαμβάνει επισκόπηση για δυσμορφικά ευρήματα ή συγγενείς ανωμαλίες, μέτρηση μήκους, βάρους και περιμέτρου κεφαλής, ακτινογραφίες ολόκληρου του σώματος, φωτογραφίες, ιστολογική εξέταση εσωτερικών οργάνων και μικροβιολογική ανάλυση δειγμάτων [55].

Σε περιπτώσεις όπου οι γονείς δεν συναινούν σε πλήρη μεταθανάτια αυτοψία, μπορούν να προσφερθούν εναλλακτικά λιγότερο επεμβατικές εξετάσεις (π.χ. εκλεκτικές βιοψίες ιστών με λεπτή βελόνη, αδρή επισκόπηση, ακτινογραφίες ολόκληρου του σώματος, φωτογραφίες, MRI/CT εμβρύου) με αρκετά καλά αποτελέσματα [56,57]. Σημειώνεται βέβαια ότι η εναλλακτική αυτή προσέγγιση δεν δύναται να υποκαταστήσει την πλήρη αυτοψία όσον αφορά την ακρίβεια για τον καθορισμό της αιτίας της θνησιγένειας [58].

VI. Αντιμετώπιση

Επείγουσα αντιμετώπιση έναντι αναμονής

- Πότε χρειάζεται επείγουσα αντιμετώπιση;
- Πότε μπορεί να επιλεχθεί αναμονή;
- Ποιες εξετάσεις πρέπει να γίνουν σε περίπτωση αναμονής;

Σε περίπτωση που υπάρχουν σημεία προεκλαμψίας, σήψης, αποκόλλησης πλακούντα, ρήξης υμένων και εργαστηριακές εξετάσεις ενδεικτικές ΔΕΠ, συνιστάται επείγουσα αντιμετώπιση με επίρρωση του τοκετού. Σε απουσία των παραπάνω σημείων και ευρημάτων μπορεί να γίνει αντιμετώπιση με αναμονή. Ο κίνδυνος διαταραχών πηκτικότητας και λοιμώξεων είναι μικρός μέχρι περίπου 48 ώρες από τη διάγνωση [2,7,59]. Αν για κάποιο λόγο αποφασισθεί αναμονή πέραν των 48 ωρών, συνιστάται έλεγχος για ΔΕΠ δις εβδομαδιαίως [7]. Σύμφωνα με μελέτες, η φυσική πορεία των γεγονότων δείχνει ότι στην πλειοψηφία των περιπτώσεων επέρχεται αυτόματος τοκετός εντός τριών εβδομάδων από τη διάγνωση [60].

Γυναίκες χωρίς προηγηθείσα τομή στη μήτρα

- Ποιος είναι ο ενδεδειγμένος τρόπος τοκετού σε γυναίκα χωρίς προηγηθείσα τομή;

Η πρόκληση αποτελεί την προτεινόμενη μέθοδο τοκετού στην πλειοψηφία των περιπτώσεων [2,7,61]. Εναλλακτικά, στο 2^ο τρίμηνο κύησης μπορεί να εφαρμοσθεί διαστολή και εκκένωση της μήτρας [2]. Ο κοιλικός τοκετός προσφέρει μικρότερη περίοδο ανάρρωσης σε σχέση με την καισαρική τομή, ενώ σε σχέση με τη διαστολή και εκκένωση της μήτρας προσφέρει τη διατήρηση άθικτου εμβρύου ώστε να μπορεί να γίνει επισκόπηση δυσμορφικών ευρημάτων, συγγενών ανωμαλιών και αυτοψία. Η πρόκληση τοκετού είναι επιτυχής στο 87,5% των περιπτώσεων εντός 24 ωρών [62]. Σχετίζεται όμως με αυξημένη πιθανότητα κατακράτησης πλακούντα και ανάγκης απόξεσης ειδικά στο πρώιμο 2^ο τρίμηνο καθώς και αυξημένη μητρική νοσηρότητα κυρίως λόγω πιθανότητας λοίμωξης [2,63]. Η προτεινόμενη μέθοδος πρόκλησης τοκετού είναι η κοιλική χορήγηση μισοπροστόλης ενώ και άλλες οδοί χορήγησης (από το στόμα, υπογλώσσια) ή συνδυασμοί τους με την κοιλική χορήγηση μπορούν να χρησιμοποιηθούν με επιτυχία [64]. Η μισοπροστόλη υπερέχει της προσταγλανδίνης E2 γιατί κοστίζει λιγότερο, είναι ευκολότερη στη φύλαξη και έχει λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες [65]. Η δόση της μισοπροστόλης και η συχνότητα χορήγησής της διαφέρουν στις κατευθυντήριες οδηγίες διαφόρων επιστημονικών εταιρειών. Κάποιες προτείνουν ότι πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με την ηλικία κύησης (από 25-100 μg κάθε 4-6 ώρες), ενώ άλλες προτείνουν δόση 400-600 μg κάθε 3-6 ώρες [2,7]. Η μιφεπριστόνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με τη μισοπροστόλη σε μία δόση 200 mg 24-48 ώρες πριν από την πρόκληση γιατί μειώνει το χρονικό διάστημα πρόκλησης τοκετού κατά 7 ώρες περίπου σε σύγκριση με άλλες μεθόδους [62]. Η ενδοφλέβια έγχυση ωκυτοκίνης μπορεί να είναι ασφαλής εναλλακτική σε σχέση με το πρωτόκολλο μιφεπριστόνης-μισοπροστόλης [2].

Γυναίκες με προηγηθείσα καισαρική τομή στο κατώτερο τμήμα της μήτρας

- Ποιος είναι ο ενδεδειγμένος τρόπος τοκετού σε γυναίκα με προηγηθείσα τομή;

Σε γυναίκες με μια προηγηθείσα καισαρική τομή, η πρόκληση τοκετού αποτελεί ασφαλή επιλογή σε περίπτωση θνησιγενούς εμβρύου [66]. Η πρόκληση τοκετού σε θνησιγενές έμβρυο στις γυναίκες με μία προηγηθείσα καισαρική τομή έχει ως αποτέλεσμα κοιλικό τοκετό στο 91% των περιπτώσεων,

με πιθανότητα ρήξης της μήτρας στο 0,7% των περιπτώσεων [67]. Σε γυναίκες με ιστορικό δύο καισαρικών τομών συστήνεται επίσης να συμβουλευθούν να επιχειρήσουν πρόκληση τοκετού αντί καισαρικής τομής καθώς η πιθανότητα ρήξης μήτρας υπολογίζεται στο 0,9% [7,68]. Τέλος, σε γυναίκες με ιστορικό τριών ή περισσότερων καισαρικών καθώς και σε αυτές με μη τυπικές ουλές στη μήτρα (π.χ. μετά από ινομυωματεκτομή), δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τον ασφαλέστερο τρόπο τοκετού [7].

Αντιβιοτική προφύλαξη και αναλγησία

- Χρειάζεται προφύλαξη με αντιβιοτικά;
- Ποια είναι η ενδεδειγμένη αναλγησία;

Η τακτική χορήγηση αντιβιοτικών ως προφύλαξη δεν συνιστάται ακόμη και σε περιπτώσεις γυναικών θετικών σε group B Streptococcus, καθώς η χορήγησή τους σε αυτές τις περιπτώσεις έχει ως σκοπό κυρίως την προστασία του νεογνού από λοίμωξη [7]. Εξαιρέση αποτελούν περιστατικά με σημεία μητρικής σήψης όπου συνιστάται ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος (συμπεριλαμβανομένης αντιγλαμυδιακής αγωγής) λόγω της αυξημένης πιθανότητας ΔΕΠ [7].

Σε όλες οι γυναίκες με θνησιγενές έμβρυο πρέπει να προσφέρεται αναλγησία κατά τον τοκετό. Υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι σε αυτές τις γυναίκες, ο τοκετός είναι πιο επίπονος και λιγότερο καλά ανεκτός σε σχέση με γυναίκες σε τοκετό με ζων έμβρυο [69]. Η διαμορφίνη φαίνεται να υπερέχει σε σχέση με την πεθιδίνη γιατί προσφέρει αναλγησία καλύτερης ποιότητας και μεγαλύτερης διάρκειας [7]. Σε κάθε περίπτωση, πριν από τη χορήγηση περιοχικής αναισθησίας, θα πρέπει να αποκλειστεί η μητρική σήψη και η ΔΕΠ.

Θρομβοπροφύλαξη και αναστολή γαλουχίας στη λοχεία

- Χρειάζεται θρομβοπροφύλαξη;
- Ποια είναι η ενδεδειγμένη μέθοδος αναστολής της γαλουχίας;

Το θνησιγενές έμβρυο δεν αποτελεί από μόνο του παράγοντα κινδύνου για θρομβώσεις και επομένως δεν αποτελεί ένδειξη για χορήγηση θρομβοπροφύλαξης [7]. Βεβαίως, πρέπει να συνεκτιμώνται ως συνήθως άλλοι παράγοντες που μπορεί να συνυπάρχουν. Σε περίπτωση ύπαρξης ΔΕΠ συνιστάται συμβουλευτική από αιματολόγο.

Για την αναστολή της γαλουχίας στη λοχεία συνιστάται η χορήγηση αγωνιστών ντοπαμίνης, οι οποίοι υπερτερούν σε σχέση με μη φαρμακολογικά (μηχανικά) μέτρα και με τα οιστρογόνα [7]. Η καβεργολίνη υπερέχει της βρωμοκρυπτίνης και των μηχανικών μέσων [70–72]. Σημειώνεται ότι η υπέρταση αποτελεί αντένδειξη για τη χορήγηση αγωνιστών ντοπαμίνης.

Συμβουλευτική γονέων και διαχείριση πένθους

- Πώς πρέπει να γίνεται η συμβουλευτική προς τους γονείς;

Το stress και το πένθος επηρεάζουν την κρίση και τη διαδικασία κατανόησης και αντιμετώπισης των γεγονότων από τους γονείς. Επομένως, η κατάλληλη συμβουλευτική, επικοινωνία και συναισθηματική υποστήριξη προς τους γονείς είναι κεφαλαιώδους σημασίας. Η διαχείριση του πένθους επηρεάζεται από προσωπικούς, κοινωνικούς και θρησκευτικούς παράγοντες [73]. Με βάση τα παραπάνω, η διαδικασία ενημέρωσης και συναίνεσης των γονέων πρέπει να είναι εξατομικευμένη. Οι γονείς πρέπει να έχουν το χρόνο να θρηνησουν και να αποδεχτούν την απώλειά τους.

Αντιμετώπιση μελλοντικών κήσεων

- Τί πρέπει να γίνεται σε μελλοντικές κήσεις;

Η πιθανότητα θνησιγενούς εμβρύου σε μελλοντική κύηση είναι πέντε φορές μεγαλύτερη σε γυναίκες με ιστορικού θνησιγενούς εμβρύου στην πρώτη κύηση σε σχέση με γυναίκες που είχαν ζων νεογνό [15,74]. Επίσης, είναι αυξημένη η πιθανότητα ισχαιμικής πλακουντιακής νόσου, χοριοαμνιονίτιδας, πρόωρου τοκετού και νεογνικής νοσηρότητας [75–78].

Επομένως, σε μελλοντικές κήσεις, συνιστάται εντατική παρακολούθηση και εξέλιψη τυχόν τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου (π.χ. κάπνισμα, απώλεια βάρους, έλεγχος σακχάρου, έλεγχος επίκτητων θρομβοφιλιών) [2]. Για παράδειγμα διαδοχικά υπερηχογραφήματα ξεκινώντας 1-2 εβδομάδες πριν από την ηλικία κύησης του συμβάματος, ιδιαίτερα αν ο ενδομήτριος θάνατος συνέβη μετά τις 32 εβδομάδες της κύησης [2,7]. Σε κάθε περίπτωση, απαιτείται εξατομικευμένη διαχείριση. Ο θεράπων ιατρός πρέπει να λαμβάνει υπόψιν και την επιθυμία της μητέρας για προγραμματισμένο τοκετό [2,7].

VII. Παράρτημα

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Έλεγχος ιστορικού σε περιπτώσεις θνησιγενούς εμβρύου [22]

1. ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ	3. ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣ ΚΥΗΣΗΣ
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Καθ' ἑξίν αποβολές ▪ Φλεβοθρόμβωση ή πνευμονική εμβολή ▪ Συγγενής ανωμαλία ή παθολογικός καρυότυπος ▪ Κληρονομική πάθηση ή σύνδρομο ▪ Παιδί με δυσμορφικά στοιχεία ▪ Εξ αίματος συγγένεια 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Προχωρημένη ηλικία μητέρας ▪ Ηλικία κύησης θνησιγενούς εμβρύου ▪ Υπέρταση ▪ Σακχαρώδης διαβήτης (προϋπάρχων ή κύησης) ▪ Κάπνισμα, αλκοόλ, χρήση ουσιών ▪ Σωματικό βάρος πριν από την κύηση ▪ Κοιλιακό τραύμα ▪ Χολόσταση κύησης ▪ Αποκόλληση πλακούντα ▪ Εμβρυομητρική αιμορραγία ▪ Αλλοανοσοποίηση ▪ Μη άνοσος ύδρωπας ▪ Περιορισμός αύξησης εμβρύου ▪ Εμβρυϊκή λοίμωξη ▪ Συγγενείς ανωμαλίες εμβρύου ▪ Χρωμοσωμικές ανωμαλίες εμβρύου ▪ Επιπλοκές πολύδυμων κυήσεων ▪ Μεγάλος ή μικρός πλακούντας ▪ Αιμάτωμα πλακούντα ▪ Οίδημα πλακούντα ▪ Μεγάλα έμφρακτα πλακούντα ▪ Ανωμαλίες δομής ή έκφυσης ομφαλίδος ▪ Πρόπτωση ομφαλίδος ▪ Κόμβοι ομφαλίδος ▪ Όγκοι πλακούντα
2. ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΜΗΤΕΡΑΣ	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Φλεβοθρόμβωση ή πνευμονική εμβολή ▪ Σακχαρώδης διαβήτης ▪ Χρόνια υπέρταση ▪ Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο ▪ Συστημικός ερυθριματώδης λύκος ▪ Αυτοάνοση πάθηση ▪ Βαριά αναιμία ▪ Εξ αίματος συγγένεια ▪ Καρδιοπάθεια ▪ Άλλες παθήσεις, όπως χρόνια νεφρική νόσος ▪ Καθ' ἑξίν αποβολές ▪ Νεογνό με συγγενή ανωμαλία ή κληρονομική πάθηση ▪ Νεογνό με περιορισμό αύξησης ▪ Προεκλαμψία με πτωχό περιγεννητικό αποτέλεσμα ▪ Μαζική αποκόλληση πλακούντα ▪ Ιστορικό θνησιγενούς εμβρύου σε προηγούμενη κύηση 	

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Εξετάσεις μητέρας και εμβρύου σε περιπτώσεις θνησιγενούς εμβρύου [22].

ΕΞΕΤΑΣΗ	ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ
Γενική αίματος, βιοχημικός έλεγχος, CRP	σε όλες τις γυναίκες
Χρόνοι πήξης, ινωδογόνο	σε όλες τις γυναίκες
Ομάδα αίματος, Rhesus (και αντισώματα κατά ερυθρών κατά περίπτωση)	αν δεν έχει γίνει στην αρχόμενη κύηση
FT3, FT4, TSH	Σε περίπτωση συμπτωματικής θυρεοειδοπάθειας
Γλυκόζη αίματος και HBA1c	σε όλες τις γυναίκες ή μόνο σε SGA/FGR
Έλεγχος χολικών οξέων	σε υποψία χολόστασης
Kleihauer-Betke test	σε όλες τις γυναίκες όταν προσφέρεται από το μικροβιολογικό εργαστήριο
Ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης	αν δεν έχει γίνει στην αρχόμενη κύηση
TORCH, παρβοϊός B19 και σύφιλη	αν δεν έχει γίνει στην αρχόμενη κύηση
Καλλιέργεια αίματος, ούρων και κοιλιακού υγρού/τραχηλικού επιχρίσματος	σε υποψία λοίμωξης
Έλεγχος επίκτητης θρομβοφιλίας (lupus anticoagulant, anticardiolipin και anti-β2-glycoprotein antibodies)	σε όλες τις γυναίκες
Αντισώματα για ΣΕΛ, anti-Ro/anti-La, αντισώματα κατά αιμοπεταλίων	επί ενδείξεων
Τοξικολογική αίματος/ούρων για ουσίες (κάνναβη, κοκαΐνη)	επί ενδείξεων
Μικροβιολογική εξέταση εμβρύου και πλακούντα (GBS, Listeria, σύφιλη και στα λοιπά παθογόνα επί ενδείξεων)	σε όλες τις γυναίκες
Καρυότυπος γονέων	επί ενδείξεων
Κυτταρογενετική ανάλυση εμβρύου/πλακούντα (microarray)	σε όλες τις γυναίκες
Ιστολογική εξέταση του πλακούντα, των εμβρυϊκών υμένων και του ομφαλίου λώρου	σε όλες τις γυναίκες
Μεταθανάτια αυτοψία	σε όλες τις γυναίκες μετά από συγκατάθεση

ΙΧ. Σύνοψη

Το θνησιγενές έμβρυο είναι μια σοβαρή επιπλοκή της κύησης με ευρύτερες ψυχολογικές και κοινωνικές επιπτώσεις, ενώ μπορεί να έχει και συνέπειες στις μελλοντικές κυήσεις. Επομένως, η κατάλληλη συμβουλευτική, επικοινωνία και συναισθηματική υποστήριξη προς τους γονείς είναι κεφαλαιώδους σημασίας. Ο ενδεδειγμένος έλεγχος και η συστηματική αντιμετώπιση αυτών των περιστατικών αυξάνουν την πιθανότητα ανεύρεσης της πιθανής αιτίας και μειώνουν τη μητρική νοσηρότητα.

Χ. Τι αλλάζει από την προηγούμενη κατευθυντήρια οδηγία της ΕΜΓΕ (2014)

- Ο ορισμός του θνησιγενούς εμβρύου περιλαμβάνει τα έμβρυα χωρίς σημεία ζωής μετά την 22^η εβδομάδα κύησης αντί της 24^{ης}.
- Καθορίζεται με σαφήνεια ποιες εξετάσεις συστήνονται σε όλες τις περιπτώσεις και ποιες επί ενδείξεων.
- Τονίζεται ο ρόλος της συμβουλευτικής των γονέων και της έγγραφης συγκατάθεσής τους για τις εξετάσεις.

- Επισημαίνεται ο κομβικός ρόλος της αυτοψίας που ιδανικά πρέπει να διενεργείται από ιατρό ειδικευμένο στην περιγεννητική παθολογοανατομία.
- Δίδεται ιδιαίτερη σημασία στην υποστήριξη των γονέων στη διαδικασία πένθους.

Ομάδα σύνταξης παρούσας οδηγίας

Παναγιώτης Μπεναρδής

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Αθήνα

Ιωάννης Τσακιρίδης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Θεμιστοκλής Δαγκλής

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Βαρβαρήγου Αναστασία

Νεογνολόγος, Πάτρα

Κωνσταντινίδου Αναστασία

Παθολογοανατόμος, Αθήνα

Σαραφίδης Κοσμάς

Νεογνολόγος, Θεσσαλονίκη

Ομάδα συντονισμού οδηγιών

Απόστολος Αθανασιάδης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Θεμιστοκλής Δαγκλής

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Παναγιώτης Μπεναρδής

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Αθήνα

Βασίλειος Περγαλιώτης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Αθήνα

XI. Βιβλιογραφία

1. Tsakiridis I, Giouleka S, Mamopoulos A, Athanasiadis A, Dagklis T. Investigation and management of stillbirth: a descriptive review of major guidelines. *J Perinat Med* [Internet]. 2022 Feb 21 [cited 2022 Mar 21];0(0). Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpm-2021-0403/html>
2. Metz TD, Berry RS, Fretts RC, Reddy UM, Turrentine MA. ACOG/SMFM-Obstetric care consensus No10: management of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Mar;222(3):B2–20.
3. Υπουργείο Υγείας. Ερωτηματολόγιο περιγεννητικών στοιχείων- Όριο βιωσιμότητας του νεογνού στις 22 εβδομάδες κύησης [Internet]. 2018. Available from: <https://pis.gr/102587/ερωτηματολόγιο-περιγεννητικών-στοιχ/>
4. CEMACH. Perinatal mortality 2007. London: CEMACH; 2009.
5. MacDorman MF, Gregory EC. Fetal and perinatal mortality: United States, 2013. 2015;
6. Heazell AEP, Siassakos D, Blencowe H, Burden C, Bhutta ZA, Cacciatore J, et al. Stillbirths: economic and psychosocial consequences. *The Lancet*. 2016 Feb;387(10018):604–16.
7. Siassakos D, Fox R, Draycott T, Winter C. RCOG Green-top guideline No 55- Late intrauterine fetal death and stillbirth [Internet]. RCOG. 2010 [cited 2022 Apr 4]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/late-intrauterine-fetal-death-and-stillbirth-green-top-guideline-no-55/>
8. Zeit RM. Sonographic demonstration of fetal death in the absence of radiographic abnormality. *Obstet Gynecol*. 1976 Jul;48(1 Suppl):49S-52S.
9. Weinstein BJ, Platt LD. The ultrasonic appearance of intravascular gas in fetal death. *J Ultrasound Med*. 1983 Oct;2(10):451–4.
10. Salvador R, Muxí M, Ballesteros L. Intrafetal gas as a pathognomonic sign of intrauterine fetal death. *Acta Obstet Ginecol Hisp Lusit*. 1968 Dec;16(6):415–28.
11. Silver RM. Causes of death among stillbirths. *JAMA*. 2011 Dec 14;306(22):2459.
12. Günter H, Scharf A, Hertel H, Hillemanns P, Wenzlaff P, Maul H. Perinatal morbidity in pregnancies of women with preconceptual and gestational diabetes mellitus in comparison with pregnancies of non-diabetic women. Results of the perinatal registry of Lower Saxony, Germany. *Z Für Geburtshilfe Neonatol*. 2006 Dec;210(6):200–7.
13. Allen VM, Joseph K, Murphy KE, Magee LA, Ohlsson A. The effect of hypertensive disorders in pregnancy on small for gestational age and stillbirth: a population based study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2004 Dec;4(1):17.
14. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio C, Chambers J, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *The Lancet*. 2019 Mar;393(10174):899–909.
15. Lamont K, Scott NW, Jones GT, Bhattacharya S. Risk of recurrent stillbirth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015 Jun 24;350(jun23 3):h3080–h3080.
16. Smith GCS, Shah I, White IR, Pell JP, Dobbie R. Previous preeclampsia, preterm delivery, and delivery of a small for gestational age infant and the risk of unexplained stillbirth in the second pregnancy: a retrospective cohort study, Scotland, 1992-2001. *Am J Epidemiol*. 2006 Sep 27;165(2):194–202.

17. Hansen AT, Schmidt M, Horváth-Puhó E, Pedersen L, Rothman KJ, Hvas AM, et al. Preconception venous thromboembolism and placenta-mediated pregnancy complications. *J Thromb Haemost*. 2015 Sep;13(9):1635–41.
18. Parasnis H, Raje B, Hinduja IN. Relevance of plasma fibrinogen estimation in obstetric complications. *J Postgrad Med*. 1992 Dec;38(4):183–5.
19. Resnik R, Creasy RK, Iams JD, Lockwood CJ, Moore T, Greene MF. *Creasy and Resnik's maternal-Fetal medicine: Principles and practice E-book*. Elsevier Health Sciences; 2008.
20. Nijkamp JW, Korteweg FJ, Groen H, Timmer A, Van Den Berg G, Bossuyt PM, et al. Thyroid function testing in women who had a stillbirth. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Aug;85(2):291–8.
21. Korteweg FJ, Erwich JJHM, Timmer A, van der Meer J, Ravisé JM, Veeger NJGM, et al. Evaluation of 1025 fetal deaths: proposed diagnostic workup. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Jan;206(1):53.e1-53.e12.
22. Leduc L. SOGC Guideline no. 394-stillbirth investigation. *J Obstet Gynaecol Can*. 2020 Jan;42(1):92–9.
23. Flenady V, Oats J, Gardener G, Masson V, MacCowan L, Kent A, et al. PSANZ clinical practice guideline for care around stillbirth and neonatal death [Internet]. 2020 [cited 2022 Apr 4]. Available from: <https://sanda.psanz.com.au/clinical-practice/clinical-guidelines/>
24. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: A prospective population-based case-control study. *Hepatology*. 2014 Apr;59(4):1482–91.
25. O'Leary BD, Walsh CA, Fitzgerald JM, Downey P, McAuliffe FM. The contribution of massive fetomaternal hemorrhage to antepartum stillbirth: a 25-year cross-sectional study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015 Dec;94(12):1354–8.
26. Syridou G, Spanakis N, Konstantinidou A, Piperaki ET, Kafetzis D, Patsouris E, et al. Detection of cytomegalovirus, parvovirus B19 and herpes simplex viruses in cases of intrauterine fetal death: Association with pathological findings. *J Med Virol*. 2008 Oct;80(10):1776–82.
27. Tolfvenstam T, Papadogiannakis N, Norbeck O, Petersson K, Broliden K. Frequency of human parvovirus B19 infection in intrauterine fetal death. *The Lancet*. 2001 May;357(9267):1494–7.
28. Incerpi MH, Miller DA, Samadi R, Settlege RH, Goodwin TM. Stillbirth evaluation: What tests are needed? *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Jun;178(6):1121–5.
29. Iwasenko JM, Howard J, Arbuckle S, Graf N, Hall B, Craig ME, et al. Human cytomegalovirus infection is detected frequently in stillbirths and is associated with fetal thrombotic vasculopathy. *J Infect Dis*. 2011 Jun 1;203(11):1526–33.
30. Goldenberg RL, Thompson C. The infectious origins of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Sep;189(3):861–73.
31. Silver RM, Heuser CC. Stillbirth workup and delivery management. *Clin Obstet Gynecol*. 2010 Sep;53(3):681–90.
32. Benedetto C, Tibaldi C, Marozio L, Marini S, Masuelli G, Pelissetto S, et al. Cervicovaginal infections during pregnancy: epidemiological and microbiological aspects. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004 Aug 1;16(2):9–12.
33. Gonen R, Lavi N, Attias D, Schliamser L, Borochowitz Z, Toubi E, et al. Absence of association of inherited thrombophilia with unexplained third-trimester intrauterine fetal death. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Mar;192(3):742–6.
34. Herrera CA, Heuser CC, Branch DW. Stillbirth: the impact of antiphospholipid syndrome? *Lupus*. 2017 Mar;26(3):237–9.
35. Xu J, Chen D, Duan X, Li L, Tang Y, Peng B. The association between antiphospholipid antibodies and late fetal loss: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019 Dec;98(12):1523–33.
36. Silver RM, Parker CB, Reddy UM, Goldenberg R, Coustan D, Dudley DJ, et al. Antiphospholipid antibodies in stillbirth: *Obstet Gynecol*. 2013 Sep;122(3):641–57.
37. Smyth A, Oliveira GHM, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Nov;5(11):2060–8.
38. Kjeldsen-Kragh J, Killie MK, Tomter G, Golebiowska E, Randen I, Hauge R, et al. A screening and intervention program aimed to reduce mortality and serious morbidity associated with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blood*. 2007 Aug 1;110(3):833–9.
39. Varner MW, Silver RM, Rowland Hogue CJ, Willinger M, Parker CB, Thorsten VR, et al. Association between stillbirth and illicit drug use and smoking during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2014 Jan;123(1):113–25.
40. Hoskins IA, Friedman DM, Frieden FJ, Ordorica SA, Young BK. Relationship between antepartum cocaine abuse, abnormal umbilical artery Doppler velocimetry, and placental abruption. *Obstet Gynecol*. 1991 Aug;78(2):279–82.
41. Kramer M, Usher R, Pollack R, Boyd M, Usher S. Etiologic determinants of abruptio placentae. *Obstet Gynecol*. 1997 Feb;89(2):221–6.

42. Petersson K, Bremme K, Bottinga R, Hofsjö A, Hulthén-Varli I, Marius K, et al. Diagnostic evaluation of intrauterine fetal deaths in Stockholm 1998-99: Test protocol in fetal death. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002 Apr;81(4):284-92.
43. Moyo SR, Hägerstrand I, Nyström L, Tswana SA, Blomberg J, Bergström S, et al. Stillbirths and intrauterine infection, histologic chorioamnionitis and microbiological findings. *Int J Gynecol Obstet*. 1996 Aug;54(2):115-23.
44. Tsenghi C, Metaxotou-Stavridaki C, Strataki-Benetou M, Kalpini-Mavrou A, Matsaniotis N. Chromosome studies in couples with repeated spontaneous abortions. *Obstet Gynecol*. 1976 Apr;47(4):463-8.
45. Pauli RM, Reiser CA. Wisconsin Stillbirth Service Program: II. Analysis of diagnoses and diagnostic categories in the first 1,000 referrals. *Am J Med Genet*. 1994 Apr 1;50(2):135-53.
46. Korteweg FJ, Bouman K, Erwich JJHM, Timmer A, Veeger NJGM, Ravisé JM, et al. Cytogenetic analysis after evaluation of 750 fetal deaths: proposal for diagnostic workup. *Obstet Gynecol*. 2008 Apr;111(4):865-74.
47. Khare M, Howarth E, Sadler J, Healey K, Konje JC. A comparison of prenatal versus postnatal karyotyping for the investigation of intrauterine fetal death after the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn*. 2005 Dec 30;25(13):1192-5.
48. Martinez-Portilla RJ, Pauta M, Hawkins-Villarreal A, Rial-Crestelo M, Paz y Miño F, Madrigal I, et al. Added value of chromosomal microarray analysis over conventional karyotyping in stillbirth work-up: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019 May;53(5):590-7.
49. Cirigliano V, Voglino G, Cañadas MP, Marongiu A, Ejarque M, Ordoñez E, et al. Rapid prenatal diagnosis of common chromosome aneuploidies by QF-PCR. Assessment on 18 000 consecutive clinical samples. *MHR Basic Sci Reprod Med*. 2004 Nov 1;10(11):839-46.
50. Ptacek I, Sebire NJ, Man JA, Brownbill P, Heazell AEP. Systematic review of placental pathology reported in association with stillbirth. *Placenta*. 2014 Aug;35(8):552-62.
51. Carey JC, Rayburn WF. Nuchal cord encirclements and risk of stillbirth. *Int J Gynecol Obstet*. 2000 May;69(2):173-4.
52. Gordijn SJ, Erwich JJHM, Khong TY. Value of the perinatal autopsy: critique. *Pediatr Dev Pathol*. 2002 Sep;5(5):480-8.
53. Page JM, Christiansen-Lindquist L, Thorsten V, Parker CB, Reddy UM, Dudley DJ, et al. Diagnostic tests for evaluation of stillbirth: results from the stillbirth collaborative research network. *Obstet Gynecol*. 2017 Apr;129(4):699-706.
54. Michalski ST, Porter J, Pauli RM. Costs and consequences of comprehensive stillbirth assessment. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 May;186(5):1027-34.
55. Fisk N, Berry J, Jeffrey I, Macintosh M, Walkinshaw S. RCOG/RCP-Fetal and perinatal pathology: report of a joint working party. London: RCOG Press; 2001.
56. Thayyil S, Sebire NJ, Chitty LS, Wade A, Chong W, Olsen O, et al. Post-mortem MRI versus conventional autopsy in fetuses and children: a prospective validation study. *The Lancet*. 2013 Jul;382(9888):223-33.
57. Swenson E, Schema L, McPherson E. Radiographic evaluation of stillbirth: What does it contribute? *Am J Med Genet A*. 2014 Sep;164(9):2270-5.
58. Cohen MC, Paley MN, Griffiths PD, Whitby EH. Less invasive autopsy: benefits and limitations of the use of magnetic resonance imaging in the perinatal post-mortem. *Pediatr Dev Pathol*. 2008 Jan;11(1):1-9.
59. Silver RM. Fetal death. *Obstet Gynecol*. 2007 Jan;109(1):153-67.
60. Goldstein D, Reid D. Circulating fibrinolytic activity- a precursor of hypofibrinogenemia following fetal death in utero. *Obstet Gynecol*. 1963 Aug;22(2):174-80.
61. Tsakiridis I, Mamopoulos A, Athanasiadis A, Dagklis T. Induction of labor: an overview of guidelines. *Obstet Gynecol Surv*. 2020 Jan;75(1):61-72.
62. Wagaarachchi PT, Ashok PW, Narvekar NN, Smith NC, Templeton A. Medical management of late intrauterine death using a combination of mifepristone and misoprostol. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2002 Apr;109(4):443-7.
63. Edlow AG, Hou MY, Maurer R, Benson C, Delli-Bovi L, Goldberg AB. Uterine evacuation for second-trimester fetal death and maternal morbidity. *Obstet Gynecol*. 2011 Feb;117(2):307-16.
64. Kalogiannidis I, Tsakiridis I, Dagklis T, Kapetanios G, Mamopoulos A, Athanasiadis A. Comparison of the efficacy and safety of two combined misoprostol regimens for second trimester medical abortion. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2021 Jan 2;26(1):42-7.
65. Calder A, Loughney A, Weir C, Barber J. Induction of labour in nulliparous and multiparous women: a UK, multicentre, open-label study of intravaginal misoprostol in comparison with dinoprostone. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2008 Sep;115(10):1279-88.
66. Tsakiridis I, Mamopoulos A, Athanasiadis A, Dagklis T. Vaginal birth after previous cesarean birth: a comparison of 3 national guidelines. *Obstet Gynecol Surv*. 2018 Sep;73(9):537-43.

67. Boyle A, Preslar JP, Hogue CJR, Silver RM, Reddy UM, Goldenberg RL, et al. Route of delivery in women with stillbirth: results from the stillbirth collaborative research network. *Obstet Gynecol.* 2017 Apr;129(4):693–8.
68. Landon MB, Spong CY, Thom E, Hauth JC, Bloom SL, Varner MW, et al. Risk of uterine rupture with a trial of labor in women with multiple and single prior cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 2006 Jul;108(1):12–20.
69. Rådestad I, Nordin C, Steineck G, Sjögren B. A comparison of women's memories of care during pregnancy, labour and delivery after stillbirth or live birth. *Midwifery.* 1998 Jun;14(2):111–7.
70. Bhardwaj N. Inhibition of puerperal lactation evaluation of bromocriptine and placebo. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1979 Aug;19(3):154–7.
71. Shapiro AG, Thomas L. Efficacy of bromocriptine versus breast binders as inhibitors of postpartum lactation: *South Med J.* 1984 Jun;77(6):719–21.
72. European Multicentre Study Group for Cabergoline in Lactation Inhibition. Single dose cabergoline versus bromocriptine in inhibition of puerperal lactation: randomised, double blind, multicentre study. *BMJ.* 1991 Jun 8;302(6789):1367–71.
73. Allahdadian M, Irajpour A. The role of religious beliefs in pregnancy loss. *J Educ Health Promot.* 2015 Dec 30;4:99.
74. Ladhani NNN, Fockler ME, Stephens L, Barrett JFR, Heazell AEP. SOGC guideline no. 369-management of pregnancy subsequent to stillbirth. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018 Dec;40(12):1669–83.
75. Black M, Shetty A, Bhattacharya S. Obstetric outcomes subsequent to intrauterine death in the first pregnancy. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2007 Dec 7;115(2):269–74.
76. Pekkola M, Tikkanen M, Gissler M, Paavonen J, Stefanovic V. Stillbirth and subsequent pregnancy outcome – a cohort from a large tertiary referral hospital. *J Perinat Med.* 2020 Oct 25;48(8):765–70.
77. Graham N, Stephens L, Johnstone ED, Heazell AEP. Can information regarding the index stillbirth determine risk of adverse outcome in a subsequent pregnancy? Findings from a single-center cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021 Jul;100(7):1326–35.
78. Monari F, Pedrielli G, Vergani P, Pozzi E, Mecacci F, Serena C, et al. Adverse perinatal outcome in subsequent pregnancy after stillbirth by placental vascular disorders. Cruz-Martinez R, editor. *PLOS ONE.* 2016 May 26;11(5):e0155761.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες που αναρτώνται στην επίσημη ιστοσελίδα της Ελληνικής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρείας, βασίζονται σε αντίστοιχες οδηγίες/κείμενα Μαιευτικών και Γυναικολογικών Εταιρειών του εξωτερικού προσαρμοσμένες στην Ελληνική πραγματικότητα και για τη σύνταξή τους χρησιμοποιούνται έγκυρες βιβλιογραφικές αναφορές.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν μπορούν να εφαρμοστούν σε όλες ανεξαιρέτως τις περιπτώσεις και δεν έχουν σκοπό να υποκαταστήσουν την κλινική κρίση του θεράποντος γιατρού. Η περίπτωση κάθε ασθενούς είναι ξεχωριστή και ο γιατρός οφείλει να προσαρμόσει την επιστημονική γνώση στις ιδιαιτερότητες του συγκεκριμένου περιστατικού.