ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

HELLENIC REPUBLIC
UNIVERSITY OF CRETE
SCHOOL OF MEDICINE

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΚΑΙ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΑΙΔΩΝ ΕΦΗΒΩΝ ΚΑΙ ΝΕΩΝ

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

# «Θρεπτική υποστήριξη προώρων που νοσηλεύονται σε Πανεπιστημιακή Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών: επιπτώσεις του ισοζυγίου ενεργειακής – πρωτεϊνικής πρόσληψης σε δείκτες ανάπτυξης και έκβασης»

**Ιωάννα Λυγερού**

Ειδικευόμενη Παιδιατρικής, ΠαΓΝΗ

ΑΜ: 1130081

Ηράκλειο, Φεβρουάριος 2022

UNIVERSITY OF CRETE - SCHOOL OF MEDICINE

POSTGRADUATE STUDY PROGRAMME – Master of Science

Emergencies and Intensive Care in Children Adolescents

and Young Adults

**DIPLOMA THESIS**

# "Nutritional support for premature infants hospitalized in an Academic Neonatal Intensive Care Unit: effects of energy-protein balance on growth indices and outcome"

**Ioanna Lygerou**

Pediatric Resident

ID number: 1130081

Heraklion, February 2022

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Μπριασούλης Γεώργιος, Ομότιμος Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας Παίδων, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

**Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

Μπριασούλης Γεώργιος, Ομότιμος Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας Παίδων, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Ηλία Σταυρούλα, Επίκουρη Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας Παίδων, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Χατζηδάκη Ελευθερία, Επίκουρη Καθηγήτρια Νεογνολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

**Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

Μπριασούλης Γεώργιος, Ομότιμος Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας Παίδων, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Ηλία Σταυρούλα, Επίκουρη Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας Παίδων, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Χατζηδάκη Ελευθερία, Επίκουρη Καθηγήτρια Νεογνολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

# Πρόλογος – Ευχαριστίες

Η θρεπτική υποστήριξη του πρόωρου νεογνού αποτελεί καθημερινή πρόκληση στις Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών. Τα πρόωρα νεογνά εκτίθενται από τη στιγμή της γέννησης σε κίνδυνο υποθρεψίας και αρνητικού ενεργειακού ισοζυγίου, το οποίο έχει άμεσες αλλά και μακροπρόθεσμες συνέπειες στην αύξηση και την νευροαναπτυξιακή τους εξέλιξη.

Η παρούσα διπλωματική είναι αναδρομική μελέτη καταγραφής στοιχείων θρεπτικής υποστήριξης των νεογνών που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΝΝ ΠαΓΝΗ την περίοδο Δεκεμβρίου 2020 – Μαΐ 2021, με σκοπό να αναδειχθούν τα τρέχοντα πρωτόκολλα, η συμφωνία τους με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες καθώς και η σχέση της θρεπτικής υποστήριξης με την έκβαση και την αύξηση των πρόωρων νεογνών.

Για την πραγματοποίηση και την ολοκλήρωση αυτής της διπλωματικής εργασίας, υποστηρίχθηκα σημαντικά και θα ήθελα να ευχαριστήσω:

Τον κύριο Μπριασούλη Γεώργιο, ομότιμο καθηγητή Εντατικής Θεραπείας Παίδων και επιβλέποντα αυτής της εργασίας, για την ουσιαστική του βοήθεια, την επιστημονική καθοδήγηση και έμπνευση που παρείχε καθόλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος.

Την κυρία Ηλία Σταυρούλα, Επίκουρη καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας Παίδων, για την πολύτιμη βοήθεια και συμβουλευτική και

Την κυρία Χατζηδάκη Ελευθερία, Επίκουρη Καθηγήτρια Νεογνολογίας, για την συμπαράστασή της και την εμπιστοσύνη της κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της εργασίας αυτής.

# Πίνακας Περιεχομένων


Πρόλογος – Ευχαριστίες 7

Πίνακας Περιεχομένων 9

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ 11

ΠΕΡΙΛΗΨΗ 13

ABSTRACT 15

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ 19

1.1 ΟΡΙΣΜΟΙ – ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΕΙΣ 19

1.1.1 Ηλικίες κατά την περιγεννητική περίοδο 19

1.1.2 Ταξινόμηση των νεογνών βάσει ηλικίας κύησης 20

1.1.3 Ταξινόμηση νεογνών βάσει βάρους γέννησης 20

1.1.4 Ταξινόμηση νεογνών βάσει ηλικίας κύησης και βάρους γέννησης συνδυαστικά 20

1.2 Αξιολόγηση της αύξησης των νεογνών ..... 21

1.2.1 Ανθρωπομετρία 21

1.2.2 Καμπύλες ανάπτυξης και z-scores 22

1.2.3 Καμπύλες αναφοράς (reference curves) και πρότυπες καμπύλες (standard curves) 22

1.2.4 Αλλαγή νοοτροπίας (paradigm shift) στην αξιολόγηση της αύξησης των προώρων 23

1.2.5 Οι καμπύλες INTERGROWTH-21st 23

1.3 Μέθοδοι Εντερικής Σίτισης ..... 24

1.3.1 Μητρικό Γάλα 24

1.3.2 Γάλα από δότρια μητέρα 26

1.3.3 Φόρμουλα 27

1.4 Αρχές Παρεντερικής Σίτισης ..... 27

1.4.1 Ενδείξεις παρεντερικής σίτισης 28

1.4.2 Τρόποι χορήγησης Παρεντερικής Σίτισης 28

1.4.3 Σύσταση και παρεχόμενη ενέργεια των χορηγούμενων διαλυμάτων Παρεντερικής Σίτισης 29

1.4.4 Επιπλοκές της Παρεντερικής σίτισης 32

1.5 Μετάβαση στην Εντερική Σίτιση ..... 33

1.6 Κριτήρια Εξόδου από την Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας ..... 34

2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ 37

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ 39

Υλικό ..... 39
Στοιχεία της μελέτης ..... 39
Στατιστική Ανάλυση ..... 41
Δεοντολογία ..... 42
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ 43
Κύηση ..... 43
Νεογνά ..... 43
Ηλικίες κύησης ..... 45
ΕΘ, Εκατοστιαίες θέσεις ..... 47
Κλινικά χαρακτηριστικά ..... 47
Σίτιση προώρων νεογνών ..... 51
Θρεπτική υποστήριξη ..... 54
Ενεργειακή και πρωτεϊνική κάλυψη ..... 56
Δείκτες ανάπτυξης ..... 61
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ 63
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ ..... 66
ΜΕΛΛΟΝ, ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ..... 66
6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ 69
7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 71
8. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 77
Score βαρύτητας CRIB και MSNS ..... 77
Ηλεκτρονική πλατφόρμα INTERGROWTH 21$^{ST}$ ..... 78
Φόρμα Καταγραφής Δεδομένων ..... 79

# ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

| ΕΛΛΗΝΙΚΕΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ | |
|---|---|
| ΜΕΝΝ | Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών |
| ΠαΓΝΗ | Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου |
| ΠΟΥ | Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας |
| ΒΣ | Βάρος Σώματος |
| ΜΣ | Μήκος Σώματος |
| ΠΚ | Περίμετρος Κεφαλής |
| ΕΘ | Εκατοστιαία Θέση |
| ΧΒΓ | Χαμηλό Βάρος Γέννησης |
| ΒΠΔ | Βρογχοπνευμονική Δυσπλασία |
| ΝΕΚ | Νεκρωτική Εντεροκολίτιδα |
| ΠΡΕΥ | Πρόωρη ρήξη εμβρυϊκών υμένων |
| ΡΓΚ | Ρινογαστρικός καθετήρας |

| ENGLISH ABBREVIATIONS | |
|---|---|
| IUGR | Intrauterine Growth Restriction |
| EUGR | Extrauterine Growth Restriction |
| SGA, AGA, LGA | Small, Appropriate, Large for Gestational Age |
| LBW, VLBW, ELBW | Low, Very Low, Extremely Low Birth Weight |
| PROM | Premature rupture of membranes |
| BPD | Bronchopulmonary Dysplasia |
| IVH | Intraventricular Hemorrhage |
| PDA | Patent Ductus Arteriosus |
| NCPAP | Nasal Continuous Positive Airway Pressure |
| MSNS | Modified Sick Neonatal Score |
| CRIB | Clinical Risk Index for Babies |
| HMO | Human Milk Oligosaccharides |

| | |
|---|---|
| PICC | Peripherally Inserted Central Catheter |
| PN, EN | Parenteral, Enteral Nutrition |
| GIR | Glucose Infusion Rate |
| LCPUFAs | Long chain polyunsaturated fatty acids |
| DHA | Docosahexaenoic acid |
| IFALD | Intestinal failure associated Liver disease |
| EFAD | Essential Fatty Acid deficiency |
| PNALD | Parenteral Nutrition associated Liver disease |
| CLABSI | Central line associated bloodstream infection |
| ESPGHAN | European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition |

# ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή** Η πρόωρη γέννηση αποτελεί ένα διατροφικό «επείγον» και η θρεπτική υποστήριξη των προώρων αποτελεί σημαντική πρόκληση στις ΜΕΝΝ και πεδίο εκτενούς συζήτησης στη βιβλιογραφία. Τα πρόωρα νεογνά χρειάζονται την απαραίτητη ενέργεια για τη θερμορύθμιση, την αύξηση αλλά και την αντιμετώπιση της οξείας νόσου. Ταυτόχρονα, η ανωριμότητα των οργανικών συστημάτων και τα περιορισμένα αποθέματα θρεπτικών ουσιών τα εκθέτουν σε άμεσο κίνδυνο δυσθρεψίας ήδη από τη γέννηση. Η θρεπτική υποστήριξη πρέπει να στοχεύει στην επίτευξη ικανοποιητικού ρυθμού αύξησης, συγκρίσιμου με την ενδομήτρια αύξηση. Η πτωχή μεταγεννητική αύξηση έχει αρνητική επίδραση στην νευροαναπτυξιακή εξέλιξη των προώρων, γεγονός που τα καθιστά ευάλωτα ακόμα και σε σύντομες περιόδους υποθρεψίας.

**Σκοπός** της μελέτης είναι να καταγραφεί η θρεπτική υποστήριξη των πρόωρων νεογνών που νοσηλεύονται στη ΜΕΝΝ και να υπολογιστεί το ενεργειακό και πρωτεϊνικό ισοζύγιο, ώστε να συσχετιστούν με την αύξηση και έκβαση των νεογνών. Επιπλέον, η μελέτη αποσκοπεί να εξετάσει παραμέτρους σύμπτωσης ή απόκλισης των τρεχόντων πρωτοκόλλων θρέψης με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες.

**Μεθοδολογία** Η μελέτη διεξήχθη στη ΜΕΝΝ του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου. Τα στοιχεία συλλέχθηκαν αναδρομικά, από ιατρικούς φακέλους ασθενών που νοσηλεύτηκαν το διάστημα Δεκεμβρίου 2020 – Μαΐου 2021. Χρησιμοποιήθηκε φόρμα καταγραφής δεδομένων, η οποία περιλάμβανε δημογραφικά στοιχεία, κλινικές πληροφορίες και δεδομένα θρεπτικής υποστήριξης. Τα νεογνά ταξινομήθηκαν με βάση την ηλικία κύησης και το βάρος γέννησης. Οι εκατοστιαίες θέσεις και τα z-scores των σωματομετρικών μετρήσεων βασίστηκαν σε πρότυπες καμπύλες ανάπτυξης. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν η ύπαρξη συνδρόμων ή συγγενών παθήσεων που αποκλείουν την εντερική σίτιση και η βαριά περιγεννητική ασφυξία.

**Αποτελέσματα** Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 90 νεογνά εκ των οποίων τα 53 (58,9%) ήταν αγόρια. Τα όψιμα πρόωρα 34-36$^{+6}$ εβδομάδων κύησης αποτελούσαν την πλειοψηφία των νεογνών της μελέτης (49, 54,4%). Τα περισσότερα νεογνά ανήκαν στην ομάδα βάρους γέννησης 1500-2500γρ (58,9%). Μικρά για την ηλικία κύησης(SGA) ήταν το 16,7% των νεογνών και αυτά αφορούσαν κυρίως νεογνά <32 εβδομάδων. Το MSNS score κλινικής βαρύτητας νεογνών ήταν χαμηλότερο όσο μικρότερη ήταν η ηλικία κύησης (p=0,001). Η πιο συχνή αιτία εισαγωγής, επιπλέον της προωρότητας, ήταν η αναπνευστική δυσχέρεια.

Επεμβατικό μηχανικό αερισμό χρειάστηκαν 6 νεογνά, πιο συχνά στις ηλικίες <32 εβδομάδων, ενώ τα υπόλοιπα νεογνά που χρειάστηκαν αναπνευστική υποστήριξη (40/46) αντιμετωπίστηκαν με ρινικό CPAP. Η πιο συχνά καταγεγραμμένη επιπλοκή ήταν η ενδοκοιλιακή αιμορραγία (IVH), σε 9 νεογνά (10%). Η διάρκεια νοσηλείας διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων και σχετίσθηκε ανεξάρτητα με την ηλικία κύησης (Beta -0.89, p=0.047).

Οι χρόνοι έναρξης της εντερικής σίτισης και η διάρκεια της παρεντερικής σίτισης ήταν σημαντικά αυξημένοι όσο μικρότερη ήταν η ηλικία κύησης (p=0,001). Επιπλέον, η πλήρης εντερική σίτιση επιτεύχθηκε αργότερα στα πολύ πρόωρα (7,4 ημέρες) και εξαιρετικά πρόωρα (13 ημέρες) νεογνά (p=0,001). Ο τύπος της εντερικής σίτισης δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων και αντιπροσωπευόταν από μικτή εντερική διατροφή (formula και μητρικό γάλα). Δεν καταγράφηκε κανένα περιστατικό NEK. Βιοχημικές διαταραχές από την παρεντερική σίτιση εμφανίστηκαν κυρίως στα νεογνά μικρότερων ηλικιών κύησης. Η αθροιστική ημερήσια εντερική και παρεντερική χορήγηση ενέργειας αυξήθηκε σημαντικά από 87 Kcal/kg/d την 3$^{η}$ ημέρα σε 121 Kcal/kg/d τις ημέρες 7 και 14 και εξασφάλιζε θετικό ενεργειακό ισοζύγιο στα νεογνά >28 εβδομάδων. Η αθροιστική ημερήσια πρόσληψη πρωτεΐνης αυξήθηκε σημαντικά από 2,3 g/kg/d την 3$^{η}$ ημέρα σε 2,8g/kg/d τις ημέρες 7 και 14 (p<0,001). Το πρωτεϊνικό ισοζύγιο παρέμενε αρνητικό την 7$^{η}$ ημέρα για όλες τις ομάδες προώρων >28 εβδομάδων, ενώ την 14$^{η}$ ημέρα ήταν αρνητικό μόνο για τα όψιμα πρόωρα.

Οι ημέρες μέγιστης απώλειας βάρους και ανάκτησης βάρους γέννησης δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ομάδων. Κατά την έξοδο από την MENN, τα πρόωρα 28-34 εβδομάδων είχαν καταγράψει θετικές διαφορές z-scores βάρους, μήκους και περιμέτρου. Τα όψιμα πρόωρα παρουσίασαν αρνητική διαφορά z-scores βάρους και περιμέτρου κεφαλής.

**Συμπεράσματα** Η έναρξη και η ταχεία προώθηση της εντερικής σίτισης σε πρόωρα νεογνά είναι όχι μόνο εφικτή αλλά και ασφαλής. Τα όψιμα πρόωρα, αν και αποτελούν το μεγαλύτερο υποπληθυσμό προώρων, εμφανίζουν ιδιαιτερότητες και στη μελέτη μας ήταν η μόνη ομάδα προώρων που διατηρούσε αρνητικό πρωτεϊνικό ισοζύγιο την 14$^{η}$ ημέρα ζωής και είχε αρνητική διαφορά z-scores βάρους στην έξοδο. Η επίτευξη θετικού ενεργειακού ισοζυγίου είναι εφικτή, καθώς και η ταχεία ανάκτηση του βάρους γέννησης, ένα ορόσημο που περιγράφεται στην βιβλιογραφία να συμβάλλει σημαντικά στη βελτιστοποίηση της θρέψης και της αύξησης.

# ABSTRACT

**Introduction:** Preterm birth is a nutritional emergency, and the nutritional support of preterm infants constitutes a major challenge in the Neonatal Intensive Care Units and a broad field of discussion in the literature. Preterm neonates need adequate energy for thermoregulation, growth, and dealing with acute illness. Simultaneously, physiological immaturity and limited nutrient storage expose preterm neonates to the risk of malnutrition soon after birth. Nutritional support should aim towards a satisfactory growth rate, comparable to intrauterine growth. Poor postnatal growth negatively affects the neurodevelopmental outcome of preterms, making them susceptible to short periods of undernourishment.

**Aim:** In this study, we have aimed to document the nutritional support of preterm neonates admitted to the NICU and to calculate the energy and protein balance, to explore their impact on growth and outcome. Furthermore, our study intends to examine the adherence of the currently used protocols with the most recently published guidelines.

**Material and Methods** The study was conducted in the University Hospital of Heraklion NICU. Data were collected retrospectively from medical records of patients admitted between December 2020 – May 2021. A data collection form was used containing demographic and clinical information as well as details about nutritional care. Neonates were classified based on gestational age and birth weight. Percentiles and z-scores were assigned using standard curves. Exclusion criteria from the study were the presence of syndromes or congenital defects that rule out enteral nutrition and severe perinatal asphyxia.

**Results:** We included 90 neonates in the study, 53 (58.9%) of whom were boys. Late preterms 34-36$^{+6}$ GA comprised the majority of our population (49, 54.4%). Most neonates belonged to the birthweight group 1500-2500gr (58.9%). 16.7% of neonates were classified as SGA most of them being <32 weeks GA. Lower clinical severity MSNS scores were found with declining gestational age (p=0.001). Respiratory distress was the most common cause of admission apart from prematurity. Six neonates required invasive mechanical ventilation, with higher frequency being in the <32 weeks GA group. The rest of the neonates requiring respiratory support (40/46), were treated with nasal CPAP. The most commonly encountered complication was intraventricular hemorrhage (n=9, 10%). Length of stay differed significantly between GA groups and was independently associated with the age of birth (Beta -0.89, p=0.047).

Time to initiate enteral feeding and duration of parenteral feeding were significantly increased with lower GA (p=0.001). Furthermore, full enteral feeding was achieved later in the very preterm (7.4 days) and extremely preterm (13 days) groups (p=0.001). The type of enteral nutrition did not differ between groups and was mostly comprised of mixed enteral feeds (formula and breast milk). No cases of NEC were recorded. Biochemical complications of parenteral nutrition were recorded mainly in preterms of smaller GA. The daily cumulative enteral and parenteral caloric intake increased significantly from 87 Kcal/kg/d on the 3$^{rd}$ day to 121 Kcal/kg/d on days 7 and 14, providing a positive energy balance in all neonates >28 weeks GA. The daily cumulative protein intake increased significantly from 2.3 g/kg/d on the 3$^{rd}$ day to 2.8 g/kg/d on days 7 and 14 (p<0.001). The protein balance remained negative on day 7 for all preterm groups >28 weeks GA, while on day 14 it remained negative only in the late preterm subgroup.

The day of maximum weight loss and days to regain birth weight were not significantly different between age groups. Upon NICU discharge, preterms born at 28-34 GA had accomplished positive z-score change for weight, length, and head circumference. Late preterms demonstrated negative z-score changes for weight and HC.

**Conclusions**: Initiation and rapid advancement of enteral feeds in preterm neonates is feasible and safe. Late preterms, even though they constitute the largest preterm subgroup, face special challenges. In our study, late preterms were the only group that maintained a negative protein balance on day 14 and had lower weight z-scores on discharge. Achieving a positive energy balance is feasible, as is the rapid regain of birthweight. The latter is described in the literature to be a benchmark for the optimization of nutrition and growth.

# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

# 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

## 1.1 ΟΡΙΣΜΟΙ – ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΕΙΣ

### 1.1.1 Ηλικίες κατά την περιγεννητική περίοδο

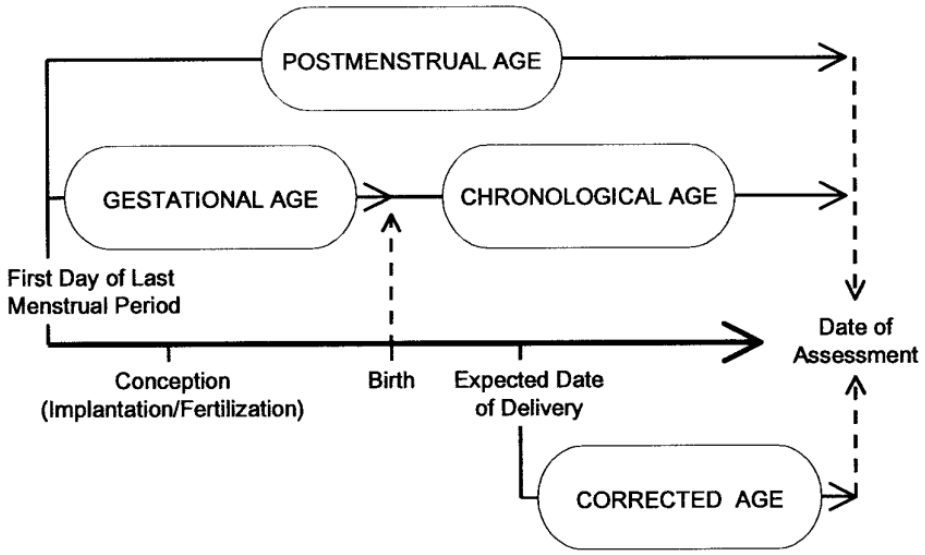
**Ηλικία κύησης** ονομάζεται η χρονική περίοδος μεταξύ της 1ης μέρας της τελευταίας εμμήνου ρύσεως και της ημέρας του τοκετού. Αυτός ο τρόπος καθορισμού της ηλικίας κύησης συνεχίζει να χρησιμοποιείται ευρέως παρότι υπάρχει ο κίνδυνος της ανακριβούς μέτρησης (ασταθής έμμηνος ρύση, αδυναμία προσδιορισμού της αρχής του τελευταίου κύκλου). Άλλη μέθοδος προσδιορισμού της ηλικίας κύησης του εμβρύου είναι το υπερηχογράφημα 1ου τριμήνου, ενώ μετά τη γέννηση η ηλικία κύησης ενός νεογνού μπορεί να υπολογιστεί προσεγγιστικά από την φυσιολογική και νευρολογική ωριμότητα του στην αντικειμενική εξέταση. Η ηλικία κύησης παραδοσιακά εκφράζεται σε συμπληρωμένες εβδομάδες.

**Χρονολογική ηλικία** είναι η χρονική περίοδος από την ημέρα της γέννησης και εφεξής.

**Διορθωμένη ηλικία** είναι η προτιμώμενη μέθοδος για την έκφραση της ηλικίας νεογνών που γεννήθηκαν πρόωρα και είναι < 3 ετών. Για τον υπολογισμό της αφαιρείται από την χρονολογική ηλικία, η διαφορά της ηλικίας κύησης από τις 40 εβδομάδες. Δηλαδή:

ΔΗ = ΧΗ – (40 – ΗΚ)

**Μετεμμηνοροϊκή ηλικία (PMA, Postmenstrual age)** είναι η ηλικία κύησης συν την χρονολογική ηλικία.




*Εικόνα 1 Ηλικίες κατά την περιγεννητική περίοδο. Από (1)*

### 1.1.2 Ταξινόμηση των νεογνών βάσει ηλικίας κύησης

Τελειόμηνα ονομάζονται τα νεογνά που γεννήθηκαν στις 37 – $41^{+6}$ εβδομάδες κύησης

Πρόωρα ονομάζονται τα νεογνά που γεννήθηκαν νωρίτερα από τις 37 εβδομάδες κύησης. Τα πρόωρα νεογνά κατηγοριοποιούνται περαιτέρω σε: (2)

- Εξαιρετικά πρόωρα: <28 εβδομάδες κύησης
- Πολύ πρόωρα: 28 – $31^{+6}$ εβδομάδες κύησης
- Μέτρια πρόωρα: 32 – $33^{+6}$ εβδομάδες κύησης
- Όψιμα πρόωρα: 34 – $36^{+6}$ εβδομάδες κύησης

Παρατασιακά ονομάζονται τα νεογνά που γεννήθηκαν από τις 42 εβδομάδες κύησης και μετά.

### 1.1.3 Ταξινόμηση νεογνών βάσει βάρους γέννησης

Τα νεογνά μπορούν να κατηγοριοποιηθούν βάσει του βάρους γέννησης ως εξής

- Εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης, ELBW <1000 gr
- Πολύ χαμηλού βάρους γέννησης, VLBW <1500 gr
- Χαμηλού βάρους γέννησης, LBW <2500 gr
- Φυσιολογικού βάρους γέννησης, NBW 2500 – 3999 gr
- Υψηλού βάρους γέννησης, HBW 4000 – 4500 gr
- Πολύ υψηλού βάρους γέννησης, VHBW >4500 gr

### 1.1.4 Ταξινόμηση νεογνών βάσει ηλικίας κύησης και βάρους γέννησης συνδυαστικά

Λαμβάνοντας υπόψη τόσο την ηλικία κύησης κατά τη γέννηση και το βάρος γέννησης, μπορούμε να κατηγοριοποιήσουμε τα νεογνά με τη βοήθεια των καμπυλών ενδομήτριας αύξησης (όπως οι ευρέως χρησιμοποιούμενες καμπύλες Fenton) (3). Έτσι διαχωρίζουμε τα νεογνά:

- **Φυσιολογικά για την ηλικία κύησης** (AGA, Appropriate for Gestational age): Το βάρος τους βρίσκεται μεταξύ $10^{ης}$ και $90^{ης}$ ΕΘ
- **Μικρά για την ηλικία κύησης** (SGA, Small for Gestational Age): Το βάρος τους βρίσκεται κάτω από την $3^{η}$ ΕΘ για την ηλικία κύησης. Τα αίτια γέννησης ενός SGA νεογνού μπορεί να οφείλονται στη μητέρα (υπέρταση, κάπνισμα, χρόνια νόσος,

πολύδυμη κύηση κ.ά.), στον πλακούντα (έμφρακτο, ανατομικές παραλλαγές, αποκόλληση) ή και στο έμβρυο (συγγενείς ανωμαλίες, χρωμοσωμικές ανωμαλίες, συγγενείς λοιμώξεις).

- **Μεγάλα για την ηλικία κύησης** (LGA, Large for Gestational Age): Το βάρος τους βρίσκεται πάνω από την 90η ΕΘ για την ηλικία κύησης. Το συχνότερο αίτιο είναι ο ΣΔ κύησης της μητέρας. Άλλα αίτια είναι σύνδρομα που χαρακτηρίζονται από μακροσωμία (πχ Beckwith Wiedemann), παρατασιακά νεογνά, η μεγάλη αύξηση του βάρους της μητέρας κατά την κύηση και ο εμβρυϊκός ύδρωπας.

## 1.2 Αξιολόγηση της αύξησης των νεογνών

Η διαχρονική παρακολούθηση της αύξησης των πρόωρων νεογνών κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους σε Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της παρεχόμενης φροντίδας. Τα ανθρωπομετρικά δεδομένα που πρέπει να καταγράφονται σε εβδομαδιαία βάση είναι το βάρος, το μήκος και η περίμετρος κεφαλής. Δίνεται έτσι η δυνατότητα να παρακολουθείται η αύξηση και να εντοπίζονται αποκλίσεις από τα επιθυμητά πρότυπα αύξησης στις οποίες μπορούμε να παρέμβουμε κατάλληλα. (4) Το ιδανικό πρότυπο αύξησης και ανάπτυξης για τα πρόωρα νεογνά δεν έχει ακόμη προσδιοριστεί, ο στόχος όμως είναι να αποφεύγεται τόσο η φτωχή όσο και η υπέρμετρη αύξηση, καθώς και τα δύο έχουν σχετιστεί με μακροπρόθεσμες επιπλοκές. (5)

### 1.2.1 Ανθρωπομετρία

- **Βάρος** : Το βάρος γέννησης αντικατοπτρίζει μητρικούς, πλακουντιακούς και εμβρυϊκούς καθοριστικούς παράγοντες που έχουν συμβάλει στην ενδομήτρια αύξηση του εμβρύου. Φυσιολογικά όλα τα νεογνά, πρόωρα και τελειόμηνα, χάνουν βάρος τις πρώτες μέρες μετά τη γέννηση, γεγονός που αντικατοπτρίζει την απώλεια εξωκυττάριου όγκου. Η ανάκτηση του βάρους γέννησης στα τελειόμηνα νεογνά συμβαίνει συνήθως μεταξύ 7ης -10ης μέρας ζωής, ενώ τα πρόωρα χρειάζονται περισσότερες ημέρες.
- **Μήκος** : Το μήκος είναι πιο αξιόπιστος δείκτης της άλιπης μάζας σώματος. Συνιστάται εβδομαδιαία μέτρηση σε νεογνικό αναστημόμετρο. Η μέση εβδομαδιαία αύξηση του μήκους είναι 1,4 cm για τα πρόωρα και 0,7 cm για τα τελειόμηνα νεογνά. Η αύξηση του μήκους μπορεί να αποτελεί έναν εν δυνάμει βιοδείκτη της νευροανάπτυξης (6).
- **Περίμετρος κεφαλής** : Η περίμετρος κεφαλής αντικατοπτρίζει την ανάπτυξη του εγκεφάλου. Μετράται με την μετωποϊνιακή διάμετρο εβδομαδιαία με αναμενόμενη

μέση αύξηση 1 cm/εβδομάδα στα πρόωρα για την μίμηση της ενδομήτριας αύξησης της ΠΚ κατά το 3$^{ο}$ τρίμηνο. Η υπολειπόμενη αύξηση της ΠΚ κατά την νεογνική περίοδο έχει συσχετιστεί με πτωχότερη νευροαναπτυξιακή έκβαση (7).

### 1.2.2 Καμπύλες ανάπτυξης και z-scores

Οι καμπύλες ανάπτυξης αποτελούν πολύτιμα κλινικά εργαλεία που επιτρέπουν την αξιολόγηση της αύξησης των νεογνών σε σχέση με έναν πληθυσμό αναφοράς τόσο κατά τη γέννηση όσο και κατά τη διάρκεια της μεταγεννητικής αύξησης. Οι εκατοστιαίες θέσεις και τα z-scores είναι το μέτρο σύγκρισης με το κατά περίπτωση χρησιμοποιούμενο σετ καμπυλών.

### 1.2.3 Καμπύλες αναφοράς (reference curves) και πρότυπες καμπύλες (standard curves)

Υπάρχουν δύο είδη καμπυλών που χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική πράξη, οι καμπύλες αναφοράς και οι πρότυπες καμπύλες. Για την καλύτερη αξιοποίηση των εργαλείων αυτών είναι σημαντικό να έχουμε κατανοήσει τόσο τη μέθοδο, όσο και τον πληθυσμό που χρησιμοποιήθηκε για την κατασκευή τους.

Οι καμπύλες αναφοράς είναι περιγραφικά (descriptive) εργαλεία και έχουν σχεδιαστεί με δεδομένα που αφορούν την ανάπτυξη ενός δεδομένου πληθυσμού σε δεδομένο χρόνο και τόπο στο παρελθόν. Βασίζονται σε πληροφορίες που συλλέχθηκαν από ιατρικούς φακέλους, με περιορισμένο standardization τόσο στις σωματομετρικές μετρήσεις όσο και στον πληθυσμό που ελέγχθηκε.

Οι πρότυπες καμπύλες είναι εργαλεία που κατασκευάστηκαν προοπτικά με καλά σχεδιασμένες και ποιοτικά ελεγμένες ανθρωπομετρικές μετρήσεις. Το δείγμα του πληθυσμού από το οποίο συλλέχθηκαν τα δεδομένα είναι νεογνά που γεννήθηκαν από χαμηλού κινδύνου κυήσεις και έλαβαν βέλτιστη περιγεννητική φροντίδα. Οι πρότυπες καμπύλες είναι prescriptive tools και έχουν στόχο να προβλέπουν πώς ένας πληθυσμός πρέπει να μεγαλώνει όταν εφαρμόζονται οι καλύτερες δυνατές συνθήκες. (5)

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχει υιοθετήσει και προτείνει την στρατηγική των πρότυπων καμπυλών ήδη από το 1994. (8)

### 1.2.4 Αλλαγή νοοτροπίας (paradigm shift) στην αξιολόγηση της αύξησης των προώρων

Η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής το 1977 υποστήριξε ότι η αύξηση των πρόωρων νεογνών πρέπει να ακολουθεί εκείνη των υγιών εμβρύων. (9) Η σύσταση αυτή ακολουθείται εδώ και πολλές δεκαετίες με τη χρήση των καμπυλών ενδομήτριας αύξησης όπως οι καμπύλες αναφοράς Fenton και Olsen. Η πρακτική αυτή αναθεωρείται τα τελευταία χρόνια καθώς φαίνεται ότι η σύγκριση της ανάπτυξης των πρόωρων νεογνών, ενός πληθυσμού με πολλές ιδιαιτερότητες, με εκείνη των υγιών εμβρύων που συνεχίζουν να αναπτύσσονται στο ενδομήτριο περιβάλλον οδηγεί στην υπερδιάγνωση της εξωμήτριας καθυστέρησης της αύξησης (EUGR) για πολλά πρόωρα νεογνά. Έχει προκύψει έτσι η ανάγκη να κατασκευαστούν πρότυπες καμπύλες για την παρακολούθηση της αύξησης των πρόωρων νεογνών. Οι καμπύλες αυτές δεν βασίζονται στα αντίστοιχης ηλικίας έμβρυα, αλλά σε έναν υποπληθυσμό «υγιών» προώρων, δηλαδή νεογνών που γεννήθηκαν πρόωρα από ανεπίπλεκτες κυήσεις, χωρίς άλλες ενδείξεις εμβρυϊκής καθυστέρησης της αύξησης ή συγγενείς ανωμαλίες. (8)

### 1.2.5 Οι καμπύλες INTERGROWTH-21st

Όπως αναφέρθηκε, το 1994 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συνέστησε τη χρήση διεθνών standards για την αξιολόγηση των ανθρωπομετρικών μετρήσεων (10). Η σύσταση αυτή πραγματοποιήθηκε με την δημοσίευση των καμπυλών ανάπτυξης κατά WHO για ηλικίες <5 ετών το 2006, εργαλεία τα οποία χρησιμοποιούνται πλέον παγκοσμίως. Το 2008, η Διεθνής Κοινοπραξία για την Εμβρυική και Νεογνική Αύξηση τον 21ο αιώνα (INTERGROWTH-21st), ξεκίνησε ένα πολυκεντρικό project με στόχο την συμπλήρωση των καμπυλών του ΠΟΥ με πρότυπες καμπύλες που θα αφορούσαν την εμβρυική και νεογνική αύξηση. Τα αποτελέσματα και οι καμπύλες βάρους, μήκους και περιμέτρου κεφαλής δημοσιεύτηκαν το 2014 και γεφυρώνουν το κενό μεταξύ των πρότυπων διαγραμμάτων αύξησης κατά ΠΟΥ και των μέχρι σήμερα ευρέως χρησιμοποιούμενων καμπυλών που βασίζονται στην ενδομήτρια ανάπτυξη (πχ Fenton, Olsen) (11).

Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκαν οι καμπύλες INTERGROWTH-21st για τα δεδομένα ανθρωπομετρικών μετρήσεων στη γέννηση για κάθε ηλικία κύησης (Newborn Size at birth charts, διαθέσιμα εδώ: http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk ) και για την μεταγεννητική αύξηση των προώρων νεογνών (Postnatal growth of preterm Infants charts, διαθέσιμα εδώ: http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/preterm/ ). Αναφορικά με την μεταγεννητική αύξηση

των νεογνών που γεννήθηκαν >37 εβδομάδων χρησιμοποιήθηκαν οι καμπύλες WHO (https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards ).

## 1.3 Μέθοδοι Εντερικής Σίτισης

### 1.3.1 Μητρικό Γάλα

Το μητρικό γάλα αποτελεί την πλέον ενδεδειγμένη τροφή για τα νεογνά, τελειόμηνα και πρόωρα, τόσο από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας όσο και από την Αμερικανική Εταιρεία Παιδιατρικής. Συστήνεται αποκλειστική διατροφή του νεογνού και του βρέφους με μητρικό γάλα έως την ηλικία των 4-6 μηνών και ακολούθως έως την ηλικία των 2 ετών ή περαιτέρω εάν αυτό είναι αμοιβαία επιθυμητό από την μητέρα και το βρέφος. Τα πρόωρα νεογνά που σιτίζονται με μητρικό γάλα έχουν μειωμένα ποσοστά εμφάνισης ΝΕΚ και σήψης, αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας αλλά και επανεισαγωγών μετά την έξοδο από την ΜΕΝΝ. Επιπλέον, η σίτιση με μητρικό γάλα, ακόμα και αν δεν είναι αποκλειστική, σχετίζεται με καλύτερη νευροαναπτυξιακή έκβαση και ευνοϊκότερο μεταβολικό προφίλ σε σχέση με τα νεογνά που δεν σιτίστηκαν καθόλου με μητρικό γάλα. Για όλους αυτούς τους λόγους, η ΑΑΠ συστήνει την σίτιση όλων των πρόωρων νεογνών με μητρικό γάλα. Για νεογνά <1500γρ, το μητρικό γάλα πρέπει να ενισχύεται με πρωτεΐνη, ιχνοστοιχεία και βιταμίνες ώστε να καλυφθούν οι ιδιαίτερες διατροφικές ανάγκες αυτού του πληθυσμού. Σε περίπτωση όπου δεν είναι διαθέσιμο το μητρικό γάλα, συστήνεται η χορήγηση παστεριωμένου και κατάλληλα ενισχυμένου μητρικού γάλακτος από δότρια μητέρα (12).

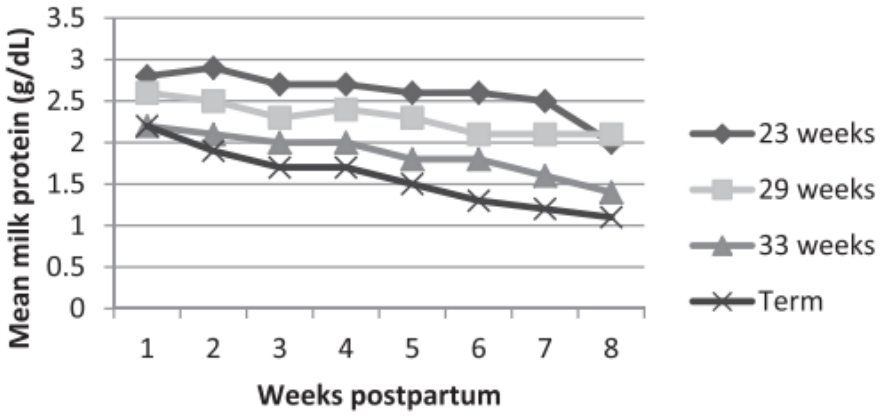
#### Θρεπτική αξία του μητρικού γάλακτος

Οι θρεπτικές ιδιότητες του μητρικού γάλακτος παρουσιάζουν αξιοσημείωτη διακύμανση, η οποία επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες όπως η ηλικία κύησης, η ώρα της ημέρας όπου λαμβάνει χώρα ο θηλασμός ή η άντληση, χαρακτηριστικά της μητέρας αλλά και η μέθοδος παστερίωσης που χρησιμοποιείται.

Ο βασικός υδατάνθρακας του μητρικού γάλακτος είναι η λακτόζη, και αποτελεί το συστατικό που εμφανίζει τη μικρότερη διακύμανση συγκέντρωσης στις διάφορες ηλικίες κύησης. Η μέση συγκέντρωση της λακτόζης στο μητρικό γάλα είναι 6,7-7,8 g/dL, όπως προκύπτει από μελέτες ανάλυσης της σύστασης του μητρικού γάλακτος. Εκτός από τη λακτόζη, το μητρικό

γάλα περιέχει και ολιγοσακχαρίτες γάλακτος (HMO: Human Milk Oligosaccharides), οι οποίοι παρέχουν επιπλέον βιοδραστικές ιδιότητες στο γάλα και θα αναφερθούν παρακάτω.

Η πρωτεΐνη του μητρικού γάλακτος αποτελείται από τις πρωτεΐνες ορού και την κασείνη. Η μέση περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη του τελειόμηνου μητρικού γάλακτος είναι 0.9 to 1.2 g/dL ενώ το μητρικό γάλα από μητέρες που γέννησαν πρόωρα έχει αυξημένη συγκέντρωση πρωτεΐνης. Σε κάθε περίπτωση, στις πρώτες 4-8 εβδομάδες μετά τη γέννηση, η περιεκτικότητα του μητρικού γάλακτος σε πρωτεΐνη εμφανίζει σταδιακή πτώση, όπως φαίνεται στο παρακάτω διάγραμμα (13).




***Εικόνα 2*** *Συγκεντρώση πρωτεΐνης μητρικού γάλακτος μεταξύ μητέρων που γέννησαν στις 23, 29 και 33 εβδομάδες σε σχέση με τις τελειόμηνες κυήσεις, και διακύμανση αυτής κατά τις εβδομάδες μετά τον τοκετό. Πηγή: Ballard and Marlow, 2013*

Το λίπος είναι το μακροθρεπτικό συστατικό που παρουσιάζει τη μεγαλύτερη διακύμανση συγκέντρωσης στον μητρικό γάλα. Η συγκέντρωση του εξαρτάται τόσο από τη διάρκεια κύησης (μεγαλύτερη συγκέντρωση σε γάλα μητέρων που γέννησαν πρόωρα) όσο και κατά τη διάρκεια της ημέρας. Το 85% των λιπιδίων του μητρικού γάλακτος είναι κορεσμένα και μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, με το παλμιτικό και το ολεϊκό οξύ να αποτελούν τους δύο κύριους εκπροσώπους αντίστοιχα. Στο ώριμο μητρικό γάλα η συγκέντρωση του λίπους κυμαίνεται μεταξύ 3,2-3,6 g/dl και παρέχει το μεγαλύτερο ποσοστό των θερμίδων (14).

Εκτός από τα μακροθρεπτικά συστατικά (υδατάνθρακες, λίπος και πρωτεΐνη) το μητρικό γάλα παρέχει μια ποικιλία άλλων παραγόντων οι οποίοι συμβάλλουν στην αύξηση και ανάπτυξη του νεογνού. Αυτά είναι μικροθρεπτικά συστατικά όπως ιχνοστοιχεία και μέταλλα, ολιγοσακχαρίτες μητρικού γάλακτος (HMO: Human Milk Oligosaccharides), μικροοργανισμοί, ορμόνες και άλλοι βιοδραστικοί παράγοντες όπως αντισώματα και κυτταροκίνες.

### Άλλες βιολογικές ιδιότητες του μητρικού γάλακτος

Το μητρικό γάλα περιέχει πλειάδα βιολογικά ενεργών μορίων στα οποία περιλαμβάνονται ορμόνες, ανοσοσφαιρίνες, ένζυμα και αυξητικούς παράγοντες και συμβάλλει ουσιαστικά στην ρύθμιση του ανοσολογικού και μεταβολικού συστήματος του νεογνού με δοσοεξαρτώμενο τρόπο (15). Τα ανοσολογικώς δρώντα συστατικά του μητρικού γάλακτος περιλαμβάνουν ανοσοσφαιρίνες, κυτταροκίνες, λευκοκύτταρα, HMOs κ.ά., και συμβάλλουν στην επίτευξη ισορροπίας μεταξύ της ανοσοανοχής και της φλεγμονώδους απάντησης στα νεογνά. Επιπλέον, η σίτιση με μητρικό γάλα προάγει την ανάπτυξη ενός υγιούς εντερικού μικροβιώματος. Νεογνά που έλαβαν μητρικό γάλα αποικίζονται κυρίως από στελέχη bifidobacteria και lactobacilli, σε αντίθεση με νεογνά που σιτίστηκαν με φόρμουλα που αποικίζονται από εντερόκοκκους και bacteroides (16).

### Ενίσχυση του μητρικού γάλακτος σε ειδικούς πληθυσμούς

Τα πρόωρα νεογνάαποτελούν ένα πληθυσμό με ιδιαίτερα αυξημένες διατροφικές ανάγκες για την κάλυψη τόσο των μεταβολικών τους αναγκών αλλά και για την υποστήριξη της ταχείας αύξησης και ανάπτυξης. Παρότι έχει τεκμηριωθεί ότι το μητρικό γάλα αποτελεί την πρώτη επιλογή για τη σίτιση όλων των νεογνών, η περιεκτικότητα του σε ενέργεια και πρωτεΐνη δεν επαρκεί για την κάλυψη των αναγκών αυτών. Η προσθήκη ενισχυτικών στο μητρικό γάλα συνίσταται σε νεογνά < 33 εβδομάδων ή/και βάρους γέννησης <1500γρ (16). Τα ενισχυτικά μητρικού γάλακτος υπάρχουν σε υγρή μορφή και σε μορφή σκόνης, και προέρχονται είτε από ανθρώπινο είτε από βόειο γάλα. Η προσθήκη ενισχυτικών αυξάνει την περιεκτικότητα σε θρεπτικά συστατικά κατά 10-20% και περιορίζει την εμφάνιση EUGR, μεταβολικής νόσου των οστών και έλλειψης βιταμινών (17). Η ακριβέστερη μέθοδος ενίσχυσης βασίζεται στην ύπαρξη ειδικών αναλυτών σύστασης του μητρικού γάλακτος ώστε να βελτιώνεται κατά περίπτωση η σύσταση με την προσθήκη κατάλληλων ενισχυτικών, το οποίο όμως δεν είναι ευρέως διαθέσιμο. Μία πρόσφατη μελέτη ανέδειξε ότι η ενίσχυση του γάλακτος με σκόνη φόρμουλας ειδικής για πρόωρα δεν είναι λιγότερο αποτελεσματική από τα ενισχυτικά, γεγονός που μπορεί να μειώσει το κόστος και τη δυσανεξία στη σίτιση (18).

## 1.3.2 Γάλα από δότρια μητέρα

Όταν δεν είναι διαθέσιμο το μητρικό γάλα, συστήνεται η χορήγηση παστεριωμένου μητρικού γάλακτος από δότρια μητέρα (12) ειδικά στα VLBW νεογνά για μείωση του κινδύνου

νεκρωτικής εντεροκολίτιδας (19). Οι δυνητικοί περιορισμοί αυτής της πρακτικής είναι η μεγάλη απόκλιση της σύστασης του γάλακτος δότριας από τις υψηλές διατροφικές απαιτήσεις των προώρων καθώς πρόκειται για ώριμο μητρικό γάλα και η αδρανοποίηση πολλών ωφέλιμων συστατικών με τη διαδικασία της παστερίωσης (προβιοτικά, ανοσοσφαιρίνες). Για την βελτίωση της διατροφικής σύστασης μπορεί να γίνει προσθήκη ενισχυτικών στο γάλα δότριας.

### 1.3.3 Φόρμουλα

Η σίτιση με φόρμουλα είναι η μόνη επιλογή όταν δεν είναι διαθέσιμο το μητρικό γάλα ή γάλα δότριας μητέρας. Υπάρχουν πολλοί τύποι βρεφικής φόρμουλας. Η συνήθης φόρμουλα α' βρεφικής ηλικίας βασίζεται σε αγελαδινό γάλα. Σε νεογνά με ανεπάρκεια λακτάσης ή γαλακτοζαιμία χρησιμοποιούνται προϊόντα με βάση τη σόγια, ενώ υπάρχουν και εκτενώς υδρολυμένες και στοιχειακές φόρμουλες που χορηγούνται σε συγκεκριμένες περιπτώσεις σοβαρής αλλεργίας στο γάλα αγελάδος. Για την κάλυψη των ιδιαίτερων διατροφικών αναγκών των προώρων, υπάρχουν ειδικά σχεδιασμένες φόρμουλες, οι οποίες περιέχουν μεγαλύτερες ποσότητες πρωτεΐνης (50% υψηλότερη περιεκτικότητα), ασβεστίου, ψευδαργύρου και φωσφόρου, καθώς επίσης και προσαρμοσμένη ποσότητα και ποιότητα λιπαρών οξέων. Αποτελούνται κυρίως από πρωτεΐνη ορού γάλακτος και λιγότερο από καζεΐνη, μειώνοντας τη συχνότητα της μεταβολικής οξέωσης και είναι ισο-οσμωτικές ή ελαφρώς υπερ-οσμωτικές για την μείωση της ΝΕΚ (16). Γενικότερα, η σίτιση των νεογνών με φόρμουλα σχετίζεται με ταχύτερη αύξηση του βάρους του μήκους και της περιμέτρου κεφαλής αλλά με σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο ΝΕΚ (20).

## 1.4 Αρχές Παρεντερικής Σίτισης

Η παρεντερική σίτιση αφορά τη χορήγηση θρεπτικών συστατικών μέσω της ενδοφλέβιας οδού, παρακάμπτοντας το γαστρεντερικό σωλήνα. Ως ολική παρεντερική διατροφή ορίζεται η ενδοφλέβια χορήγηση όλων των απαραίτητων θρεπτικών συστατικών για τις μεταβολικές ανάγκες και την αύξηση των νεογνών. (17)

### 1.4.1 Ενδείξεις παρεντερικής σίτισης

Τα πρόωρα νεογνά αμέσως μετά τη γέννηση βρίσκονται σε μία επείγουσα διατροφική συνθήκη. Η απότομη διακοπή της ενδομήτριας παροχής μακρο- και μικροθρεπτικών συστατικών, σε συνδυασμό με τις αυξημένες ανάγκες τους για μεταβολική ομοιόσταση αμέσως μετά τη γέννηση, τα καθιστά ευάλωτα σε ανεπαρκή κάλυψη των ενεργειακών τους αναγκών. Πολλαπλοί ιατρικοί λόγοι καθιστούν δύσκολη την άμεση έναρξη της εντερικής σίτισης στα πολύ πρόωρα νεογνά: αναπνευστική δυσχέρεια, ασταθής θερμορύθμιση, ανώριμος καταποτικός μηχανισμός και εντερική απορρόφηση. Η έγκαιρη έναρξη της παρεντερικής σίτισης επικουρεί στην πρόληψη του υπερκαταβολισμού, την ελαχιστοποίηση της μεταγεννητικής απώλειας βάρους αλλά και στην ταχύτερη ανάκτηση του βάρους γέννησης (21). Οι λόγοι για τους οποίους εφαρμόζεται η παρεντερική σίτιση μπορούν να ταξινομηθούν στις παρακάτω κατηγορίες:

- Αμέσως μετά την γέννηση, για την κάλυψη των μεταβολικών αναγκών και ως «γέφυρα» μέχρι να ξεκινήσει και να επιτευχθεί η πλήρης εντερική σίτιση
- Κατά τη διάρκεια περιόδων οξείας δυσλειτουργίας του γαστρεντερικού σωλήνα ( πχ λόγω νεκρωτικής εντεροκολίτιδας ή ειλεού)
- Στην περίπτωση νεογνών που για ιατρικούς λόγους θεωρούνται μη ικανά να σιτιστούν εντερικά (πχ σήψη, αναπνευστική δυσχέρεια)
- Νεογνά με συγγενείς ή επίκτητες γαστρεντερικές διαμαρτίες (πχ σύνδρομο βραχέος εντέρου)

Στα πολύ χαμηλού βάρους νεογνά η έγκαιρη έναρξη παρεντερικής σίτισης σχετίζεται με καλύτερη πρόσληψη βάρους και νευρογνωσιακή έκβαση.

### 1.4.2 Τρόποι χορήγησης Παρεντερικής Σίτισης

Η χορήγηση των διαλυμάτων παρεντερικής διατροφής μπορεί να γίνει μέσω:

- Κεντρικού φλεβικού καθετήρα ή PICC (peripherally inserted central catheter). Πρόκειται για καθετήρες που εκβάλλουν εντός ή πλησίον του ΔΕ κόλπου. Εισάγονται χειρουργικά, οι μεν κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες (τύπου Hickmann ή Broviac) στην έσω σφαγίτιδα, υποκλείδια ή μηριαία φλέβα ενώ οι περιφερικές κεντρικές γραμμές (PICC line) σε φλέβα του αγκωνιαίου βόθρου, στην έξω σφαγίτιδα, κροταφική ή

σαφηνή φλέβα. Το πλεονέκτημα της χρήσης κεντρικών φλεβικών καθετήρων είναι η δυνατότητα χορήγησης υπέρτονων διαλυμάτων (dextrose 12.5-25%, αμινοξέα 5-6%).

- Περιφερικός φλεβικός καθετήρας: Η παρεντερική σίτιση μπορεί να χορηγηθεί και μέσω περιφερικής φλέβας. Μειονέκτημα αποτελεί το ότι η μέγιστη επιτρεπτή ωσμωτικότητα του χορηγούμενου διαλύματος δεν πρέπει να ξεπερνάει τα 900 mOsm/Lt, το οποίο περιορίζει την συγκέντρωση των διαλυμάτων γλυκόζης στο 12,5% και αμινοξέων στο 3%. Επιπλέον, οι περιφερικοί καθετήρες ενέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ατυχηματικής αφαίρεσης και φλεβίτιδας.
- Ομφαλικός καθετήρας: Είναι εφικτή η χορήγηση παρεντερικής σίτισης μέσω ομφαλικής φλέβας. Η γραμμή αυτή θεωρείται περιφερική με όλους τους προανεφερθέντες περιορισμούς. Δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μακρά χρονικά διαστήματα.

### 1.4.3 Σύσταση και παρεχόμενη ενέργεια των χορηγούμενων διαλυμάτων Παρεντερικής Σίτισης

Οι ενεργειακές ανάγκες καθορίζονται από 4 παράγοντες: βασικός μεταβολικός ρυθμός (BMR), θερμογένεση (DIT: Diet induced thermogenesis), φυσική δραστηριότητα και αύξηση. Σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως τα εξαιρετικά πρόωρα νεογνά ή νεογνά με υποκείμενη παθολογία, ο ενεργειακός στόχος μπορεί να τίθεται υψηλότερα. Γενικά, η απαραίτητη ενέργεια για τα νεογνά που σιτίζονται αποκλειστικά παρεντερικά είναι περίπου 10-20% χαμηλότερη από νεογνά που σιτίζονται εντερικά, λόγω του ενεργειακού κόστους που προσθέτει η διαδικασία της πέψης.

Σύμφωνα με τις τρέχουσες συστάσεις, τα πρόωρα νεογνά από την 1$^{η}$ ημέρα ζωής πρέπει να λαμβάνουν τουλάχιστον 45-55 kcal/kg/ημέρα για να καλυφθούν οι ενεργειακές τους ανάγκες. Μετά το ναδίρ της μεταγεννητικής πτώσης του βάρους, στόχος είναι η αύξηση του βάρους κατά 17-20 g/kg ημερησίως για τα πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά, που αντιστοιχεί σε 90-120 kcal/kg ημερησίως. Σημειώνεται ότι τα τελευταία χρόνια, παρά την ολοένα και μεγαλύτερη κατανόηση των αναγκών σε πρωτεΐνη και άλλα μακροθρεπτικά συστατικά, το βέλτιστο επίπεδο των ενεργειακών αναγκών των προώρων δεν έχει τεκμηριωθεί. (22)

Η παρεχόμενη ενέργεια από την παρεντερική διατροφή προέρχεται από υδατάνθρακες, πρωτεΐνη (συνήθως σε μορφή διαλυμάτων αμινοξέων) και λίπους.

## Υδατάνθρακες

Οι υδατάνθρακες αποτελούν τη βασική πηγή ενέργειας στην διατροφή των νεογνών. Η γλυκόζη αποτελεί πηγή ενέργειας για όλα τα κύτταρα και είναι ο βασικός υδατάνθρακας που χρησιμοποιείται στην εμβρυϊκή ζωή. Το τελευταίο τρίμηνο της κύησης περί τα 7g/kg γλυκόζης ημερησίως περνούν στο έμβρυο μέσω του πλακούντα.

Η δεξτρόζη είναι ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος υδατάνθρακας στην παρεντερική σίτιση και χορηγείται σε συγκεντρώσεις από 5% έως 25% αναλόγως του αγγείου από το οποίο χορηγείται. Ένα γραμμάριο δεξτρόζης παρέχει 4 kcal ενέργειας ενώ συνολικά το 30-35% του συνόλου των ημερήσιων ενεργειακών αναγκών πρέπει να χορηγείται υπό τη μορφή υδατανθράκων. Ο ρυθμός χορήγησης γλυκόζης (GIR: Glucose Infusion Rate) πρέπει να προσομοιάζει στην ενδογενή παραγωγή γλυκόζης ώστε να επιτρέπει την πρόσφορη έκκριση της ενδογενούς ινσουλίνης. Στόχος είναι να διατηρείται η ευγλυκαιμία.

Η συνιστώμενη παρεντερική χορήγηση γλυκόζης σε mg/kg/min (g/kg/d) είναι:

| | **Ημέρα 1** | **Από ημέρα 2** |
|---|---|---|
| | Έναρξη με | Σταδιακή αύξηση (σε 2-3 ημέρες) |
| **Πρόωρο νεογνό** | 4-8 (5,8 – 11,5) | Στόχος 8 – 10 (11,5 – 14,4) |
| **Τελειόμηνο νεογνό** | 2,5-5 (3,6 – 7,2) | Στόχος 5 – 10 (7,2 – 14,4) |

Προσαρμογή από D. Messoten et al 2018 **(23)**

Ο μεταβολισμός της γλυκόζης επηρεάζεται από την ηλικία, την οξεία νόσο, το διατροφικό status και την ταυτόχρονη παροχή και των άλλων μακροθρεπτικών συστατικών. Σε φάσεις οξείας νόσου, όπως σε φάση σήψης, συστήνεται να μειώνεται η παροχή γλυκόζης στα επίπεδα της 1$^{ης}$ ημέρας.

Τα πολύ χαμηλού (VLBW) και εξαιρετικά χαμηλού (ELBW) βάρους γέννησης νεογνά έχουν μεγαλύτερη ενδογενή παραγωγή γλυκόζης, υψηλότερα επίπεδα κατεχολαμινών και μειωμένη παραγωγή ινσουλίνης, τα οποία καθιστούν την υπεργλυκαιμία συχνή σε αυτόν τον πληθυσμό νεογνών. Η υπεργλυκαιμία οδηγεί σε αύξηση της ωσμωτικότητας του πλάσματος, ωσμωτική διούρηση, λιπογένεση και αύξηση της κατανάλωσης οξυγόνου. Σε περίπτωση υπεργλυκαιμίας πρέπει να μειώνεται η GIR (όχι < 4 mg/kg/min) και να χορηγείται ινσουλίνη

αν επιμένουν τα επίπεδα γλυκόζης >180 mg/dl . Παράλληλα με την χορήγηση γλυκόζης είναι σημαντικό να χορηγούνται και αμινοξέα, καθώς αυτό αυξάνει την ενδογενή παραγωγή ινσουλίνης, προωθεί την ευγλυκαιμία και προλαμβάνει το αρνητικό ισοζύγιο αζώτου.

### Πρωτεΐνη

Οι πρωτεΐνες αποτελούν βασικά δομικά και λειτουργικά συστατικά όλων των κυττάρων του οργανισμού. Τα πρόωρα νεογνά, λόγω των ελλιπών αποθηκών ενέργειας που διαθέτουν στη γέννηση, αρχίζουν σύντομα να καταβολίζουν πρωτεΐνη για να ικανοποιήσουν τις ενεργειακές τους απαιτήσεις και μέχρι να σιτιστούν επαρκώς εντερικά ή παρεντερικά. Η έναρξη χορήγησης πρωτεΐνης πρέπει να γίνεται ήδη από την 1η ημέρα ζωής, καθώς η έγκαιρη έναρξη σχετίζεται με καλύτερη έκβαση όσον αφορά στην βραχυπρόθεσμη αύξηση αλλά και στην πρόληψη της εξωμήτριας καθυστέρησης της αύξησης (EUGR) (24). Τα πρόωρα νεογνά χάνουν το 1-2% των αποθεμάτων πρωτεΐνης τους καθημερινά εάν αυτή δεν υποκαθίσταται έγκαιρα και επαρκώς. Η πρωτεΐνη πρέπει να αποτελεί το 10-15% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης. Χορηγείται υπό τη μορφή διαλυμάτων αμινοξέων σε διάφορες συγκεντρώσεις, τα οποία περιέχουν τα απαραίτητα, ημιαπαραίτητα και απαραίτητα αμινοξέα. Οι επιμέρους συγκεντρώσεις των αμινοξέων στα διαλύματα που κυκλοφορούν έχουν σχεδιαστεί ώστε να μιμούνται εκείνες του μητρικού γάλακτος ή του ομφάλιου αίματος (25).

Συστήνεται η αρχική δοσολογία των αμινοξέων την 1η ημέρα ζωής στα πρόωρα νεογνά να είναι 1,5 g/kg/d για την επίτευξη της αναβολικής κατάσταση και την αποφυγή αρνητικού ισοζυγίου αζώτου. Από τη 2η ημέρα ζωής συστήνεται να αυξάνονται τα αμινοξέα σε 2,5-3,5 g/kg/d ενώ παράλληλα εξασφαλίζεται η παροχή >65 kcal/kg ημερησίως από μη πρωτεϊνικές πηγές ενέργειας. Η χορήγηση αμινοξέων σε τελειόμηνα νεογνά που σιτίζονται παρεντερικά δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 3 g/kg/d.

Σημειώνεται ότι η αξιοποίηση των παρεχόμενων αμινοξέων εξαρτάται από την επαρκή παροχή ενέργειας από μη πρωτεϊνικές πηγές (30-40 kcals ανά 1 g αμινοξέων) (26).

### Λίπος

Το λίπος αποτελεί βασικό συστατικό της διατροφής των νεογνών και λόγω της θερμιδικής του πυκνότητας (1 γραμμάριο λίπους παρέχει 9 kcal) συμβάλλει σε σημαντικό ποσοστό στην κάλυψη των καθημερινών ενεργειακών αναγκών τους, της τάξης του 25 – 40%. Τα λιπαρά οξέα εξυπηρετούν πολλαπλές διεργασίες: κυτταρική δομή, ενδοκυττάρια σηματοδότηση, ωρίμανση νευρικού συστήματος και αμφιβληστροειδούς (LC-PUFAs, ιδιαίτερα το δοκοσαεξανοϊκό οξύ DHA), καθώς επίσης αποτελούν πρόδρομες μορφές απαραίτητων ουσιών για την φλεγμονή και την ανοσιακή απάντηση. Τα γαλακτώματα λίπους προέρχονται

αμιγώς ή σε συνδυασμούς από έλαια σόγιας, ιχθυέλαια, ελαιόλαδο και έλαιο καρύδας. Τα διαλύματα λίπους με προέλευση αποκλειστικά από σογιέλαιο έχουν ενοχοποιηθεί ότι συμβάλλουν στην χολόσταση και στην ηπατική νόσο σχετιζόμενη με εντερική ανεπάρκεια (Intestinal failure associated Liver disease, IFALD) λόγω της περιεκτικότητας τους σε φυτοστερόλες (27). Τα νεότερα διαλύματα βασίζονται σε συνδυασμό πηγών λιπαρών οξέων με αποτέλεσμα την βελτίωση των βιολογικών τους ιδιοτήτων. Τα διαλύματα λίπους εξυπηρετούν επιπλέον τη χορήγηση των λιποδιαλυτών βιταμινών (A,D,E,K). Η έναρξη παρεντερικής χορήγησης λίπους πρέπει να γίνεται έγκαιρα ώστε να αποφευχθεί η έλλειψη των απαραίτητων λιπαρών οξέων λινολεϊκού και α-λινολενικού οξέος (Essential Fatty Acid Deficiency, EFAD) που οδηγεί σε οξειδωτικό στρες. Τα γαλακτώματα λίπους συνήθως έχουν περιεκτικότητα 20% και είναι ισότονα με το πλάσμα (270-300 mOsm/L). Η χορήγηση λίπους μπορεί να ξεκινήσει ήδη από την 1$^{η}$ ημέρα ζωής στα πρόωρα νεογνά και όχι αργότερα από τη 2$^{η}$. Η έναρξη της χορήγησης λίπους πρέπει να γίνεται σε δοσολογία 1-2 g/kg/d και να αυξάνεται σταδιακά, έως το μέγιστο των 4 g/kg/ημέρα. Η ανοχή στα χορηγούμενα διαλύματα εξετάζεται εμμέσως με βάση την συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων πλάσματος τα οποία πρέπει να είναι <265 mg/dl (28).

### 1.4.4 Επιπλοκές της Παρεντερικής σίτισης

Οι επιπλοκές της παρεντερικής σίτισης μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε μηχανικές και μη μηχανικές, όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα:

| Μηχανικές | Μη μηχανικές |
|---|---|
| Εξαγγείωση **,** ιστική νέκρωση | Μεταβολικές:<br>- Υπό-/ υπέρ-γλυκαιμία<br>- μεταβολική οξέωση<br>- υπερλιπιδαιμία<br>- υποφωσφαταιμία |
| Θρόμβωση | Ηπατική νόσος, χολόσταση (**PNALD**) |
| Αρρυθμιογένεση (λάθος θέση ΚΦΚ) | Μεταβολική νόσος των οστών, οστεοπενία |
| | **CLABSI**: Λοίμωξη αιματικής ροής σχετιζόμενη με κεντρική γραμμή |

**Χολόσταση και Ηπατική νόσος σχετιζόμενη με την Παρεντερική διατροφή (PNALD):** Η παρατεταμένη χορήγηση παρεντερικής διατροφής σχετίζεται με χολόσταση η οποία γίνεται εμφανής μέσω της άμεσης υπερχολερυθριναιμίας. Ιστολογικά ευρήματα με χολοστατική νόσο μπορούν να ανευρεθούν ήδη από τη 2η εβδομάδα ολικής παρεντερικής διατροφής. Τα VLBW και IUGR νεογνά, καθώς και εκείνα με συγγενή νόσο του γαστρεντερικού βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο. Είναι επιβεβλημένη η τακτική παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας σε νεογνά που βρίσκονται σε παρατεταμένη περίοδο παρεντερικής σίτισης (29). Η παρεντερική χορήγηση λίπους είναι παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη PNALD, ιδιαίτερα όταν αυτό προέρχεται από έλαιο σόγιας λόγω της υψηλής του περιεκτικότητας σε ω-6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και φυτοστερόλες. Τα διαλύματα λίπους που περιέχουν είτε που βασίζονται αποκλειστικά σε ιχθυέλαια μπορούν να χρησιμοποιηθούν τόσο στην πρόληψη όσο και στη θεραπεία της PNALD. Ωστόσο, το πιο κρίσιμο μέτρο για την αντιμετώπισή της είναι η προώθηση της εντερικής σίτισης το συντομότερο εφικτό, καθώς μέσω της εντερικής σίτισης ενισχύεται η αποβολή της χολής και ενεργοποιείται η ορμονική λειτουργία του πεπτικού (21).

## 1.5 Μετάβαση στην Εντερική Σίτιση

Έχει γίνει σαφές ότι μετά τη γέννηση ενός πρόωρου νεογνού είναι μείζονος σημασίας η έγκαιρη έναρξη παρεντερικής σίτισης. Η εισαγωγή της εντερικής σίτισης ξεκινά το συντομότερο εφικτό με πολύ μικρές ποσότητες γάλακτος (“trophic feeds”, “minimal feeding”) με σκοπό τη διέγερση της ωρίμανσης του γαστρεντερικού σωλήνα. Η χορηγούμενη ποσότητα γάλακτος αυξάνεται σταδιακά εφόσον γίνει ανεκτή και το νεογνό είναι σταθερό, έως τη μετάβαση στην πλήρη εντερική σίτιση. Η κάλυψη των θρεπτικών αναγκών κατά την ενδιάμεση, «μεταβατική» φάση, αποτελεί πρόκληση. Τα νεογνά στη φάση αυτή είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο για ανεπαρκή κάλυψη των διατροφικών τους αναγκών και επακόλουθη ανεπάρκεια εξωμήτριας αύξησης (30). Η μείωση της παρεντερικής σίτισης πρέπει να γίνεται σε αναλογία, σε ελαφρώς μεγαλύτερο βαθμό, της αύξησης της εντερικής. Η χορήγηση μητρικού γάλακτος είναι η 1η επιλογή κατά την μετάβαση. Σε περίπτωση που δεν είναι διαθέσιμο, χορηγείται αρχικά στοιχειακή φόρμουλα (31).

## 1.6 Κριτήρια Εξόδου από την Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας

Η έξοδος ενός νεογνού από την ΜΕΝΝ είναι μια απόφαση που βασίζεται σε πολλούς παράγοντες, κλινικούς και μη. Τα νεογνά που γεννιούνται πρόωρα ή με χαμηλό βάρος γέννησης και νοσηλεύτηκαν σε ΜΕΝΝ έχουν υψηλότερα ποσοστά επανεισαγωγών το πρώτο έτος ζωής σε σχέση με τα τελειόμηνα νεογνά. Το γεγονός αυτό επιτάσσει την σωστή αξιολόγηση της ετοιμότητας ενός νεογνού και του περιβάλλοντός του για εξιτήριο, καθώς και την εφαρμογή ενός καλά σχεδιασμένου προγράμματος follow up των νεογνών υψηλού κινδύνου.

Η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής παρέχει κατευθυντήριες οδηγίες για την έξοδο των πρόωρων νεογνών. Η ετοιμότητα ενός νεογνού για εξιτήριο βασίζεται κυρίως στα παρακάτω:

- Ικανοποιητική σίτιση μέσω μητρικού θηλασμού ή biberon, και επαρκής θερμιδική κάλυψη για την αύξηση του νεογνού
- Επαρκής θερμορύθμιση εκτός θερμοκοιτίδας και διατήρηση φυσιολογικών ζωτικών σημείων
- Αναπνευστική ωριμότητα

Οι ικανότητες αυτές επιτυγχάνονται συνήθως μεταξύ 36-37 εβδομάδων μετεμμηνοροϊκής ηλικίας (ΡΜΑ), αλλά μπορεί να καθυστερήσουν στα πολύ πρόωρα νεογνά.

Τέλος, η έξοδος ενός πρόωρου νεογνού από τη ΜΕΝΝ απαιτεί και την απαραίτητη ετοιμότητα του οικογενειακού περιβάλλοντος που θα το υποδεχτεί. (32)

# ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

# 2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η καταγραφή της θρεπτικής υποστήριξης των πρόωρων νεογνών διαφορετικών ηλικιών κύησης και να υπολογιστεί το ενεργειακό και πρωτεϊνικό ισοζύγιο, ώστε να εκτιμηθεί η συσχέτισή τους με την αύξηση, την νοσηρότητα και την έκβαση των νεογνών που νοσηλεύονται σε ΜΕΝΝ.

Ειδικότερα, επιμέρους στόχοι είναι:

- Να καταγραφούν δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των πρόωρων νεογνών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ώστε να συγκριθούν με την υπάρχουσα βιβλιογραφία
- Να εξεταστούν οι παράμετροι σύμπτωσης ή απόκλισης του τρέχοντος πρωτοκόλλου θρεπτικής υποστήριξης συγκριτικά με τις συνιστώμενες για την ηλικία κύησης ενεργειακές ανάγκες, σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της ESPGHAN για τη διατροφική υποστήριξη των πρόωρων νεογνών
- Να υπολογιστεί το ενεργειακό και πρωτεϊνικό ισοζύγιο και να συσχετισθεί με δείκτες αύξησης των νεογνών κατά την έξοδό τους από την ΜΕΝΝ

Η συστηματοποιημένη καταγραφή των στοιχείων θρεπτικής υποστήριξης και η παρακολούθηση της επίπτωσής τους στην κλινική έκβαση των προώρων εξυπηρετεί στον απώτερο στόχο, ο οποίος είναι η στοιχειοθέτηση σύγχρονων πρωτοκόλλων θρέψης και η βελτιστοποίηση της αύξησης και ανάπτυξης αυτού του ιδιαίτερου πληθυσμού ασθενών.

# 3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

## Υλικό

Η παρούσα εργασία αποτελεί αναδρομική μελέτη ασθενών που νοσηλεύθηκαν στην Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών ΠαΓΝΗ κατά την περίοδο Δεκεμβρίου 2020- Μαΐου 2021. Τα δεδομένα έχουν συλλεχθεί και καταγραφεί μέσω ανασκόπησης ιατρικών φακέλων. Ο υπό μελέτη πληθυσμός αποτελείται από νεογνά όλων των ηλικιών κύησης τα οποία εισήχθησαν στην ΜΕΝΝ την ημέρα γέννησής τους και νοσηλεύτηκαν για >2 24ωρα. Τα τελειόμηνα νεογνά χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες (controls). Κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη θεωρήθηκαν η ύπαρξη συνδρόμων ή συγγενών παθήσεων που αποκλείουν την εντερική σίτιση και η βαριά περιγεννητική ασφυξία.

Ανάλογα με την ηλικία κύησης, οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε εξαιρετικά πρόωρα (<28 εβδομάδων), πολύ πρόωρα (28 – $31^{+6}$ εβδομάδων), μέτρια πρόωρα (32 – $33^{+6}$ εβδομάδων), όψιμα πρόωρα (34-$36^{+6}$ εβδομάδων) και τελειόμηνα νεογνά (>37 εβδομάδων).

Ανάλογα με το βάρος γέννησης οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης (ELBW < 1000γρ), πολύ χαμηλού βάρους γέννησης (VLBW <1500γρ), χαμηλού βάρους γέννησης (LBW <2500γρ), φυσιολογικού βάρους γέννησης (NBW 2500-3999γρ) και υψηλού βάρους γέννησης νεογνά (HBW 4000-4500γρ).

Σύμφωνα με την ηλικία κύησης συνδυαστικά με το βάρος γέννησης τα νεογνά ταξινομήθηκαν ως μικρά για την ηλικία κύησης (Small for Gestational Age, SGA), φυσιολογικά για την ηλικία κύησης (Appropriate for Gestational Age, AGA) και μεγάλα για την ηλικία κύησης (Large for Gestational Age, LGA).

## Στοιχεία της μελέτης

Για την υλοποίηση της μελέτης καταγράφηκαν:

- *Δημογραφικά στοιχεία*: φύλο, ηλικία κύησης, ημερομηνία γέννησης – εισαγωγής – εξόδου, διάρκεια νοσηλείας, ηλικία μητέρας, σειρά κύησης, είδος τοκετού, περιγεννητικό ιστορικό

- *Σωματομετρικά στοιχεία εισόδου και εξόδου*: βάρος σώματος, μήκος σώματος, περίμετρος κεφαλής, εκατοστιαίες θέσεις και z-scores αυτών, ημέρες μέγιστης απώλειας βάρους και ανάκτησης βάρους γέννησης

- *Κλινικά στοιχεία*: αιτία εισαγωγής, συννοσηρότητες, σκορ βαρύτητας CRIB II και MSNS, ανάγκη αναπνευστικής υποστήριξης, είδος και διάρκεια αυτής, εμφάνιση επιπλοκών (ΝΕΚ, ΒΠΔ, σήψη) ανάγκη χειρουργείου, έκβαση νοσηλείας

- Στοιχεία θρεπτικής υποστήριξης:

  - Είδος σίτισης (εντερική, παρεντερική ή μικτή) τις ημέρες 3, 7 και 14
  - Τύπος εντερικής σίτισης (μητρικό γάλα, formula)
  - Τρόπος χορήγησης της εντερικής σίτισης (ρινογαστρικός καθετήρας / biberon)
  - Ημέρα έναρξης εντερικής σίτισης και χρόνος μέχρι την πλήρη εντερική σίτιση
  - Σύσταση παρεντερικής σίτισης
  - Τρόπος χορήγησης παρεντερικής σίτισης (περιφερική φλέβα, κεντρική φλέβα ή ομφαλική φλέβα)
  - Ημέρα έναρξης παρεντερικής σίτισης και διάρκεια αυτής
  - Επιπλοκές από την εντερική ή/και την παρεντερική σίτιση

- Υπολογιζόμενες μετρήσεις ($3^η$ , $7^η$ και $14^η$ ημέρα)

  - Συνολική πρόσληψη υγρών
  - Ημερήσια πρόσληψη υδατανθράκων, πρωτεΐνης και λίπους
  - Συνολική προσλαμβανόμενη ενέργεια
  - Επιμέρους μετρήσεις για την εντερική και την παρεντερική σίτιση και συνολικοί υπολογισμοί
  - Ενεργειακό και πρωτεϊνικό ισοζύγιο

Η φόρμα καταγραφής των παραπάνω δεδομένων παρουσιάζεται στο Παράρτημα

Για τον υπολογισμό των εκατοστιαίων θέσεων και z -scores χρησιμοποιήθηκαν :

- Για το βάρος γέννησης, οι καμπύλες *INTERGROWTH-21$^{ST}$ Newborn size at birth*
- Για την μεταγεννητική αύξηση των προώρων οι καμπύλες *INTERGROWTH-21$^{ST}$ Postnatal Growth of Preterm Infants* (11) ενώ
- για τα τελειόμηνα οι καμπύλες *WHO Growth Standards*

Ο υπολογισμός της ημερήσιας πρόσληψης υδατανθράκων, πρωτεΐνης και λίπους της εντερικής σίτισης έγινε κατά περίπτωση, με βάση τη θεωρητική σύσταση του μητρικού γάλακτος (ώριμου και πρόωρου), την σύσταση της ειδικής φόρμουλας για πρόωρα και τη σύσταση φόρμουλας 1$^{ης}$ βρεφικής ηλικίας.

Οι συνιστώμενες ενεργειακές και πρωτεϊνικές ανάγκες βασίζονται στις κατευθυντήριες οδηγίες της ESPGHAN για την θρεπτική υποστήριξη των προώρων. (22,26,33)

## Στατιστική Ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS 26. Οι ποσοτικές μεταβλητές με κανονική κατανομή περιγράφονται με τη μέση τιμή και σταθερή απόκλιση (mean ± Standard Deviation) και οι μη κανονικής κατανομής με τη διάμεση τιμή και διατεταρτημοριακό εύρος (median, IQR 25-75%). Οι απόλυτες (n) και σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιούνται για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν δοκιμασίες t-test και ANOVA (παραμετρικές), Mann-Whitney και Kruskal-Wallis (μη παραμετρικές), ενώ για ποιοτικές μεταβλητές η δοκιμασία $\chi^2$ διορθωμένη κατά Fisher (Fisher exact test). Ο δείκτης συσχέτισης Pearson χρησιμοποιήθηκε να ερευνήσει το βαθμό επίδρασης αλλαγών μιας μεταβλητής σε μία άλλη. Μη παραμετρικός προσημικός βαθμολογικός έλεγχος Wilcoxon χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση επαναληπτικών μετρήσεων ασθενών (Wilcoxon signed-rank test). Ένα μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης (stepwise method) ανέλυσε παραμέτρους που σχετίζονται ανεξάρτητα με τη διάρκεια νοσηλείας των ασθενών. Αναλύσεις ROC χρησιμοποιήθηκαν για την ανάδειξη παραγόντων πρόβλεψης αρνητικού ενεργειακού ή πρωτεϊνικού ισοζυγίου. Το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας σε όλες τις περιπτώσεις ορίστηκε σε τιμή κριτηρίου p μικρότερη του 0.05.

## Δεοντολογία

Για την απόκτηση της έγκρισης της Επιτροπής Ηθικής και Δεοντολογίας του νοσοκομείου πραγματοποιήθηκαν τα κάτωθι:

- Κατάθεση αίτησης προς το Επιστημονικό Συμβούλιο του νοσοκομείου συνοδευόμενη από το πρωτόκολλο της μελέτης στην αρμόδια ( Αριθμός Πρωτοκόλλου 8199/17-5-2021).
- Κατάθεση αίτησης στη διευθύντρια της ΜΕΝΝ , κα Χατζηδάκη Ελευθερία, για την παραχώρηση άδειας πρόσβασης σε δεδομένα ασθενών της κλινικής. Η αίτηση εγκρίθηκε εγγράφως.

Κατά τη διάρκεια της μελέτης, δεν ελήφθη κανένα φυσικό ή ηλεκτρονικό έγγραφο αυτούσιο από τους φακέλους των ασθενών. Όλα τα δεδομένα καταγράφηκαν ανώνυμα χωρίς να περιέχουν ταυτοποιήσιμες πληροφορίες. Λόγω της αναδρομικής φύσης της μελέτης, δεν απαιτήθηκε η έγγραφη συναίνεση του ασθενή.

Η μελέτη έλαβε την έγκριση από το Επιστημονικό Συμβούλιο του νοσοκομείου με αριθμό πρωτοκόλλου 8199/07-07-2021.

# 4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

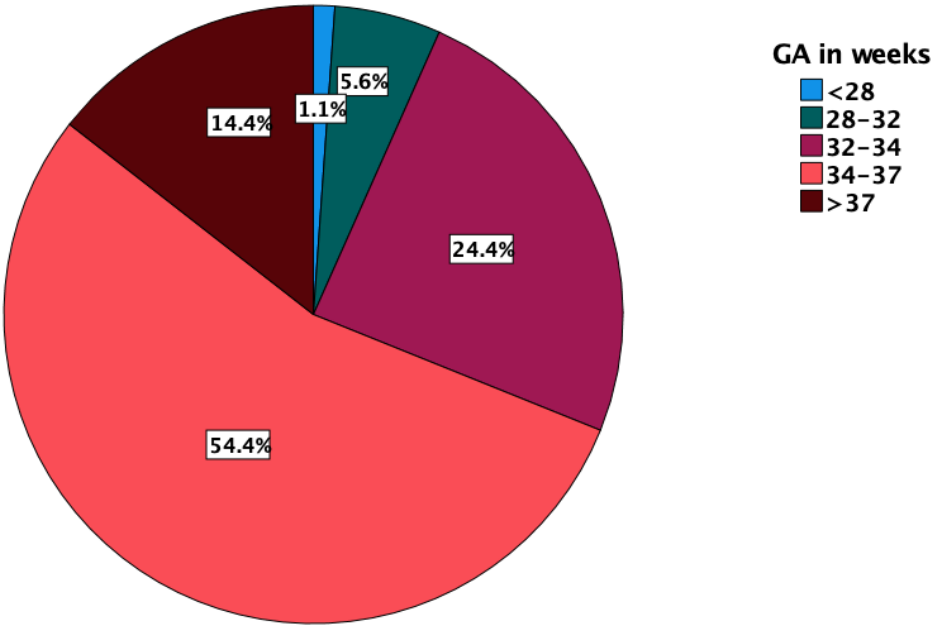
Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν συνολικά 90 νεογνά που νοσηλεύτηκαν στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών του ΠΑΓΝΗ από τον Δεκέμβριο του 2020 έως τον Μάιο του 2021.

## Κύηση

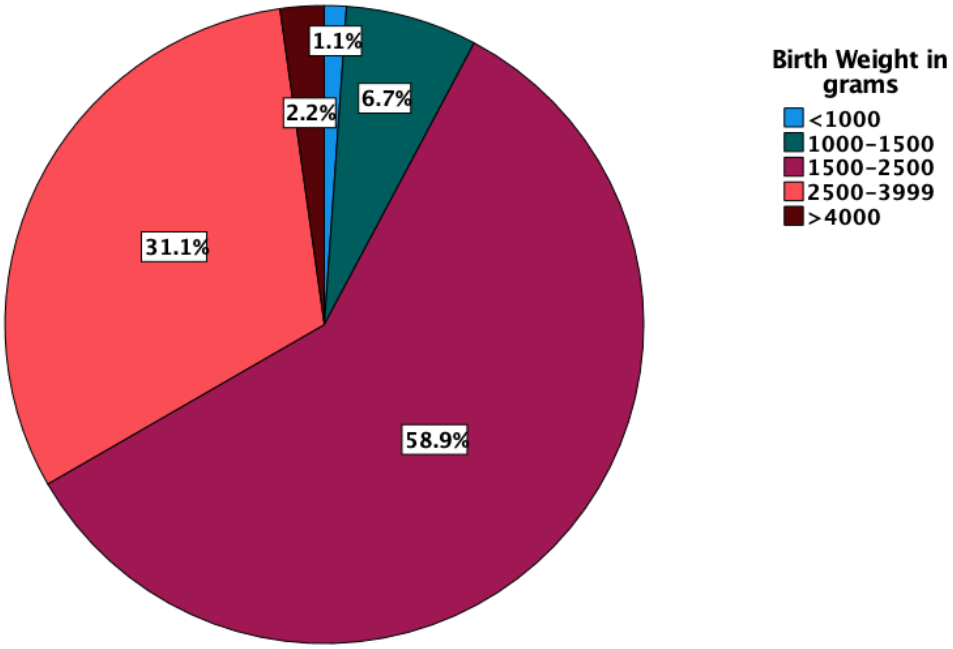
Από το σύνολο των κυήσεων των υπό μελέτη νεογνών, 51 (56,7%) αφορούσαν πρώτη κύηση, 28 (31,1%) δεύτερη, 6 (6,7%) τρίτη, ενώ οι υπόλοιπες αφορούσαν πολύτοκες με 4 ή 5 (2,2%) και 6 (1,1%) τοκετούς. Από τις κυήσεις, πολύδυμες ήταν 35 (38,9%) και υποβοηθούμενης αναπαραγωγής 32 (35,6%). Μόλις 9 (10,0%) νεογνά γεννήθηκαν φυσιολογικά ενώ 81 (90,0%) γεννήθηκαν με καισαρική τομή. Η μέση ηλικία των μητέρων ήταν 33±6,5 έτη.

## Νεογνά

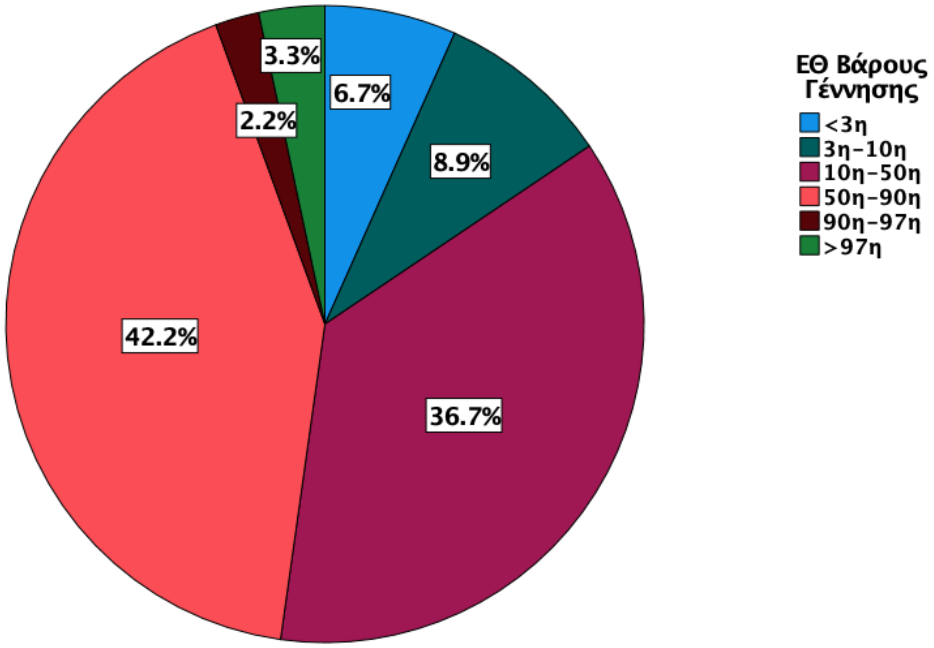
Από τα νεογνά που εισήχθησαν στη μελέτη, τα 53 (58,9%) ήταν αγόρια και 37 (41,1%) κορίτσια, με μέση ηλικία 34,8±2 εβδομάδων κύησης, μέσο βάρος σώματος 2305,3±626 γραμμάρια, μήκος 45,9±3,8 cm, περίμετρο κεφαλής 31,7±2,3 cm και διάμεση διάρκεια νοσηλείας 14 (9-20) ημέρες. Αναζωογόνηση χρειάσθηκαν 32 (35,6%) νεογνά. SGA ήταν 15 (16,7%) νεογνά και IUGR 14 (15.6%). Το μεγαλύτερο ποσοστό προώρων νεογνών (49, 54,4%) ανήκε στην ομάδα των όψιμων προώρων, δηλαδή στην ηλικιακή ομάδα 34-37 εβδομάδων κύησης. Η κατανομή των νεογνών όσον αφορά την ηλικία κύησης παρουσιάζεται στην Εικόνα 1. Ως προς το βάρος γέννησης, 53 νεογνά (58,9%) ανήκαν στην ομάδα των 1500-2500 gr με συχνότερη (n=38, 42,2%) την 50η-90η ΕΘ. Η διάκρισή τους ως προς το βάρος γέννησης και τις εκατοστιαίες για την ηλικία τους θέσεις παρουσιάζεται στις Εικόνες 2 και 3.




**Εικόνα 1.** Κατανομή των νεογνών ανά ομάδα ηλικίας κύησης.




**Εικόνα 2.** Κατανομή των νεογνών ανά ομάδα βάρους σώματος γέννησης.




**Εικόνα 3.** Κατανομή των νεογνών ανά εκατοστιαία θέση (ΕΘ) βάρους σώματος γέννησης.

## Ηλικίες κύησης

Μεγαλύτερες σε ηλικία μητέρες (36,4±7 ετών) ανήκαν στην ομάδα 28-32 εβδομάδων κύησης και επίσης (35,6±5 ετών) στην ομάδα 32-34 εβδομάδων κύησης (p=0,014). Οι περισσότερες πολύδυμες κυήσεις καταγράφηκαν στην ομάδα 32-34 εβδομάδων κύησης (15/22, 68,2%) με δεύτερη την ομάδα 28-32 εβδομάδων (2/5, 40%) (p=0,002). Η σειρά κύησης, τα ποσοστά υποβοηθούμενων κυήσεων και φυσιολογικών τοκετών δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων.

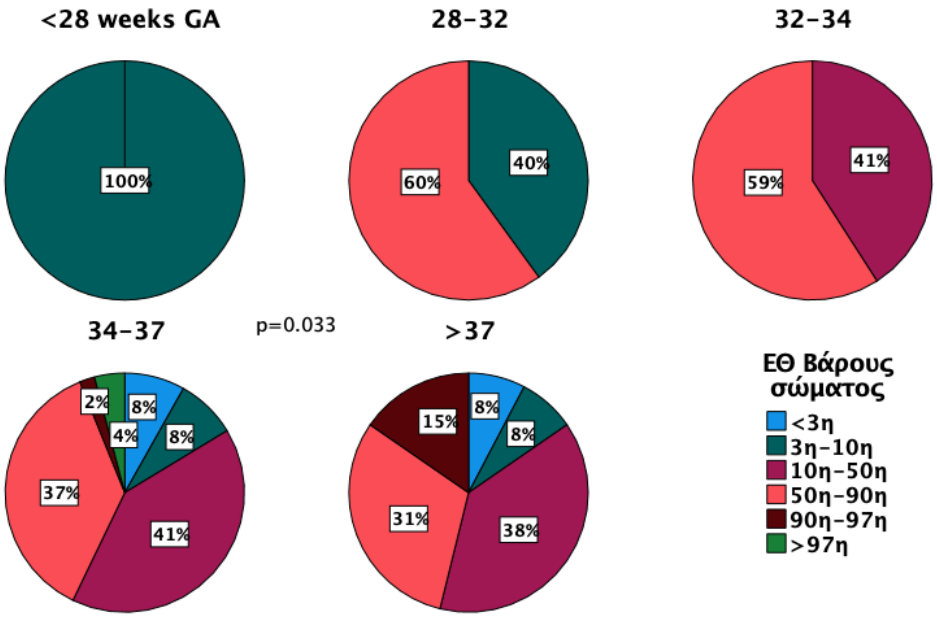
Το βάρος, μήκος και η περίμετρος κεφαλής διέφεραν σημαντικά (p<0,001) μεταξύ των ομάδων κύησης κατά την είσοδο των νεογνών στη ΜΕΝΝ. SGA ήταν κυρίως νεογνά <32 εβδομάδων κύησης τα οποία σε σημαντικό ποσοστό παρουσίαζαν IUGR (40-100%, p=0,045). Σημαντικά διέφεραν οι διαφορετικές ομάδες ηλικίας κύησης ως προς τις εκατοστιαίες θέσεις που κατελάμβαναν το βάρος (p=0,033) και μήκος γέννησης (p=0,008). Τα δημογραφικά και σωματομετρικά χαρακτηριστικά εισόδου ανά ηλικιακή ομάδα νεογνών παρουσιάζονται στον Πίνακα 1

**Πίνακας 1.** Δημογραφικά και σωματομετρικά χαρακτηριστικά εισόδου ανά ηλικιακή ομάδα νεογνών.

| Δημογραφικά - Σωματομετρικά | Ηλικία κύησης (εβδομάδες) n (%) | | | | | | p-value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | <28 | 28-32 | 32-34 | 34-37 | >37 | Σύνολο | |
| Ασθενείς, n (%) | 1 (1,1) | 5 (5,6) | 22 (24,4) | 49 (54,4) | 13 (14,4) | 90 (100,0) | |
| Άρρεν, n (%) | 0 (0) | 1 (20) | 13 (59,1) | 29 (59,21) | 10 (76,9) | 53 (58,9) | 0,178 |
| Θήλυ, n (%) | 1 (100) | 4 (80) | 9 (40,9) | 20 (40,8) | 3 (23,1) | 37 (41,1) | |
| SGA, n (%) | 1 (100) | 2 (40) | 1 (4,5) | 9 (18,4) | 2 (15,4) | 15 (16,7) | 0,052 |
| IUGR, n (%) | 1 (100) | 2 (40) | 1 (4,5) | 8 (16,3) | 2 (15,4) | 14 (15,6) | 0,045 |
| Βάρος σώματος (kg), mean±SD | 0,72±0,0 | 1,35±0,35 | 1,96±0,23 | 2,40±0,52 | 3,00±0,57 | 2,31±0,6 | 0,001 |
| Μήκος σώματος (cm), mean±SD | 31,5±0,0 | 38,9±2,2 | 44,1±1,6 | 46,8±2,9 | 49,7±2,7 | 45,9±3,8 | 0,001 |
| Περίμετρος κεφαλής (kg), mean±SD | 24,0±0,0 | 27,5±1,6 | 30,6±1,0 | 32,3±1,7 | 33,8±1,8 | 31,8±2,3 | 0,001 |
| z-score βάρους (kg), mean±SD | -1,67±0,0 | -0,26±1,2 | -0,04±0,6 | -0,33±1,1 | -0,05±1,1 | -0,23±1,0 | 0,459 |
| z-score μήκους (cm), mean±SD | -1,99±0,0 | -0,43±0,7 | 0,14±0,8 | 0,16±1,3 | 0,89±1,1 | 0,21±1,2 | 0,039 |
| z-score περιμέτρου κεφαλής (kg), mean±SD | -0,97±0,0 | -0,22±0,9 | -0,07±0,9 | 0,19±1,2 | 0,47±1,3 | 0,13±1,2 | 0,517 |
| Βάρος σώματος, n (%) | | | | | | | 0,033 |
| <3η ΕΘ | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 4 (8,2) | 1 (7,7) | 5 (5,6) | |
| 3η – 10η ΕΘ | 1 (100) | 2 (40) | 0 (0) | 4 (8,2) | 1 (7,7) | 8 (8,9) | |
| Μήκος σώματος, n (%) | | | | | | | 0,008 |
| <3η ΕΘ | 1 (100) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (6,1) | 0 (0) | 4 (4,4) | |
| 3η – 10η ΕΘ | 0 (0) | 1 (20) | 1 (4,5) | 4 (8,2) | 0(0) | 6 (6,7) | |
| Περίμετρος κεφαλής, n (%) | | | | | | | 0,712 |
| <3η ΕΘ | 0 (0) | 0 (0) | 1 (100) | 3 (6,1) | 1 (7,7) | 4 (4,4) | |
| 3η – 10η ΕΘ | 0 (0) | 1 (20) | 2 (9,1) | 3 (6,1) | 0 (0) | 6 (6,7) | |

## ΕΘ, Εκατοστιαίες θέσεις

Τα z-scores βάρους κατέγραψαν αρνητικές τιμές ενδεικτικές υποθρεψίας σε όλες τις ομάδες κύησης ενώ τα z-scores μήκους ήταν αρνητικά μόνο στην ομάδα 28-32 εβδομάδων συγκριτικά με τις άλλες ομάδες κύησης (p=0,039). Συνολικά 34 ασθενείς ήταν μεταξύ 10$^{ης}$-50$^{ης}$ ΕΘ (37,8%) ενώ μόλις 5 ασθενείς καταγράφηκαν με βάρος σώματος εισόδου <3$^{ης}$ ΕΘ. Η κατανομή των ΕΘ για το βάρος σώματος μεταξύ των ομάδων κύησης κατά την είσοδο των νεογνών στη ΜΕΝΝ απεικονίζεται στην Εικόνα 4.




**Εικόνα 4 :** Κατανομή των ΕΘ βάρους των νεογνών διαφορετικών ομάδων κύησης**.**

## Κλινικά χαρακτηριστικά

Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 2.

**Πίνακας 2.** Κλινικά χαρακτηριστικά ανά ηλικιακή ομάδα νεογνών

| Κλινικά Χαρακτηριστικά | Ηλικία κύησης (εβδομάδες) n (%) | | | | | | p-value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | <28 | 28-32 | 32-34 | 34-37 | >37 | Σύνολο | |
| Ασθενείς, n (%) | 1 (1,1) | 5 (5,6) | 22 (24,4) | 49 (54,4) | 13 (14,4) | 90 (100,0) | |
| MSNS score*, mean±SD | - | 9,4±1,3 | 11,1±1,5 | 12,3±1,5 | 13,7±1,4 | 12,0±1,8 | 0,001 |
| CRIB II score*, mean±SD | 11±11 | 4±2,7 | - | - | - | 5,7±3,7 | 0,080 |
| CRIB II predicted death (%) *, mean±SD | 17,9±12 | 1,6±1,7 | - | - | - | 4,4±6,8 | 0,001 |
| Προωρότητα και άλλη αιτία εισαγωγής | 1 (100) | 5 (100) | 18 (81,8) | 38 (77,6) | 0 (0) | 62 (68,9) | 0,001 |
| Άλλα Αιτία Εισαγωγής, n (%) | | | | | | | |
| Αναπνευστική δυσχέρεια | 1 (100) | 5 (100) | 16 (80) | 23 (47,9) | 9 (75) | 54 (62,8) | |
| PROM | 0 (0) | 0 (0) | 1 (5) | 5 (10,4) | 0 (0) | 6 (7) | |
| Συγγενής Καρδιοπάθεια | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (16,7) | 2 (2,3) | |
| IUGR | 0 (0) | 0 (0) | 1 (5) | 7 (14,6) | 1 (8,3) | 9 (10,5) | |
| Αναζωογόνηση, n (%) | 1 (100) | 5 (100) | 9 (40,9) | 14 (28,6) | 3 (23,1) | 32 (35,6) | 0,001 |
| Αναπνευστική υποστήριξη, n (%) | | | | | | | 0,001 |
| Αναπνευστήρας | 1 (100) | 2 (40) | 1 (4,5) | 2 (4,1) | 0 (0) | 6 (6,7) | |
| N-CPAP | 0 (0) | 3 (60) | 14 (63,6) | 17 (34,7) | 6 (46,2) | 40 (44,4) | |
| Καμία | 0 (0) | 0 (0) | 7 (31,8) | 30 (61,27) | 7 (53,8) | 44 (48,9) | |
| Επιπλοκές, n (%) | | | | | | | 0,026 |
| PDA | 0 (0) | 0 (0) | 1 (12,5) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (4) | |
| Σήψη | 0 (0) | 1 (20) | 2 (9,1) | 3 (6,1) | 0 (0) | 6 (6,7) | |
| Πνευμοθώρακας | 0 (0) | 0 (0) | 1 (12,5) | 2 (22,2) | 0 (0) | 3 (12) | |
| IVH | 0 (0) | 1 (25) | 3 (37,5) | 3 (33,3) | 2 (66,7) | 9 (36) | |

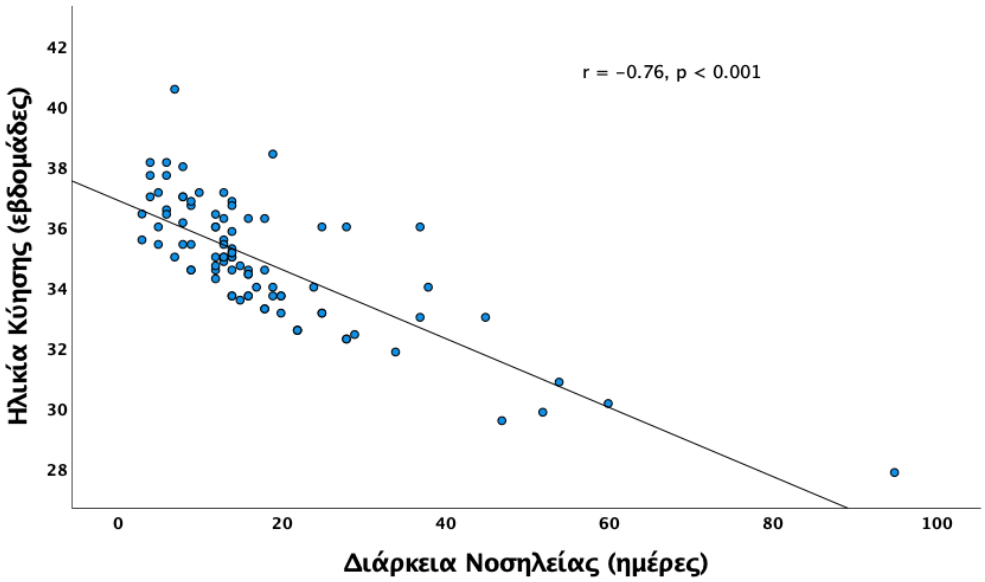
| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| BPD | 1 (100) | 1 (20) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (2,2) | |
| Άλλη | 0 (0) | 0 (0) | 2 (25) | 4 (44,4) | 1 (33,3) | 7 (28) | |
| Διάρκεια νοσηλείας (ημέρες), mean±SD | 95±0 | 49,4±9,8 | 22,3±7,6 | 13,6±,7 | 17,8±4,2 | 28,1±14 | 0,001 |
| Μηχανικός αερισμός (ημέρες), mean±SD | 13±0 | 1,5±0,7 | 3,0±0,8 | 6,5±0,7 | - | 5,3±4,4 | 0,015 |

PROM: Premature Rupture of Membranes (Πρόωρη ρήξη εμβυικών υμένων), IUGR: Intrauterine Growth Retardation (Υπολειπόμενη εμβρυϊκή αύξηση), NCPAP: Nasal Continuous Positive Airway Pressure (Ρινικό CPAP), PDA: Patent Ductus Arteriosus (Ανοικτός Βοτάλειος πόρος), IVH: Intraventricular Hemorrhage (Ενδοκοιλιακή αιμορραγία), BPD: Bronchopulmonary Dysplasia (Βρογχοπνευμονική δυσπλασία).

*Μόνο για <32 εβδομάδων κύησης

Όλα τα νεογνά της μελέτης επιβίωσαν. Νεογνά <28 εβδομάδων είχαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο ζωής όπως υπολογίζεται με το CRIB II score (17,9%) συγκριτικά με νεογνά 28-32 εβδομάδων κύησης (1,6%, p<0,001). Τα ποσοστά αναζωογόνησης ήταν σημαντικά υψηλότερα στις ηλικίες <32 εβδομάδων (p<0,001) ενώ η βαρύτητα της νόσου κατά MSNS ήταν αυξημένη μεταξύ των μεγαλύτερων ηλικιακών ομάδων (p<0,001). Οι ομάδες των μικρότερων προώρων νεογνών είχαν, εκτός της προωρότητας, συχνότερα πρόσθετες αιτίες εισαγωγής (p<0,001), ιδιαίτερα αναπνευστική δυσχέρεια η οποία χρειάσθηκε υποστήριξη με μηχανικό αερισμό ή N-CPAP (p<0,001). Νεογνά 34-37 εβδομάδων κατέγραψαν τα υψηλότερα ποσοστά PROM (10,4%) και IUGR (14,6%). Από τις επιπλοκές συχνότερα καταγράφηκαν η IVH και η σήψη με διαφορετική κατανομή μεταξύ των ομάδων (p<0,026). Μικροοργανισμοί οι οποίοι απομονώθηκαν σε καλλιέργειες αίματος ήταν *Klebsiella oxytoca* (n=1) και *Staphylococcus epidermidis* (n=1).

Η διάρκεια νοσηλείας των νεογνών διέφερε μεταξύ των ομάδων και παρουσίασε σημαντική αρνητική συσχέτιση (r= -0,76, p<0,001) με την ηλικία κύησης (Εικόνα 5). Σημαντική αρνητική συσχέτιση επίσης καταγράφηκε μεταξύ της διάρκειας νοσηλείας και της διάρκειας μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού (r= -0,78, p<0,001), βάρους σώματος (r= -0,71, p<0,001), και MSNS score (r= -0,54, p<0,001). Η διάρκεια μη επεμβατικού αερισμού, όχι όμως και μηχανικού αερισμού, σχετιζόταν αντίστροφα με τις εβδομάδες κύησης (r= -0,55, p<0,001) και βάρους γέννησης (r= -0,46, p<0,001).

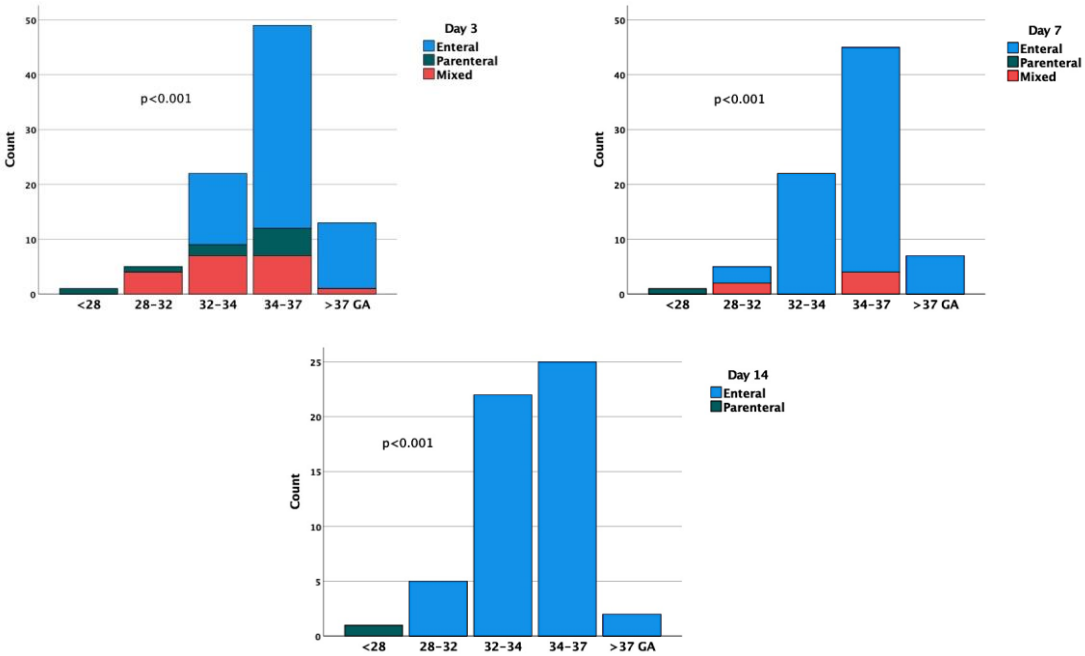



**Εικόνα 5.** Συσχέτιση διάρκειας νοσηλείας και ηλικίας κύησης

Σε ένα μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης (Linear regression, stepwise method) μεταξύ διαφόρων ανθρωπομετρικών και κλινικών παραμέτρων και διατροφικών δεικτών, μόνο η ηλικία κύησης σχετίστηκε ανεξάρτητα με τη διάρκεια νοσηλείας (Beta -0.89, p=0.047).

## Σίτιση προώρων νεογνών

Οι μέθοδοι σίτισης που εφαρμόσθηκαν ανά ηλικιακή ομάδα νεογνών παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Οι χρόνοι έναρξης της εντερικής σίτισης και η διάρκεια της παρεντερικής σίτισης ήταν σημαντικά μεγαλύτεροι στην ομάδα <28 εβδομάδων (p<0,001). Ο χρόνος για την επίτευξη πλήρους εντερικής σίτισης ήταν αντίστροφος με την ηλικία κύησης (p=0,001). Η ομάδα των νεογνών 28-32 εβδομάδων καλύφθηκε αρχικά με μικτή διατροφή (80%) για να φθάσει την 14η ημέρα σε ένα ποσοστό 100% σε εντερική διατροφή (p<0,001). Το 100% των νεογνών >28 εβδομάδων είχαν πετύχει πλήρη εντερική σίτιση την 14η ημέρα. (Εικόνα 6).

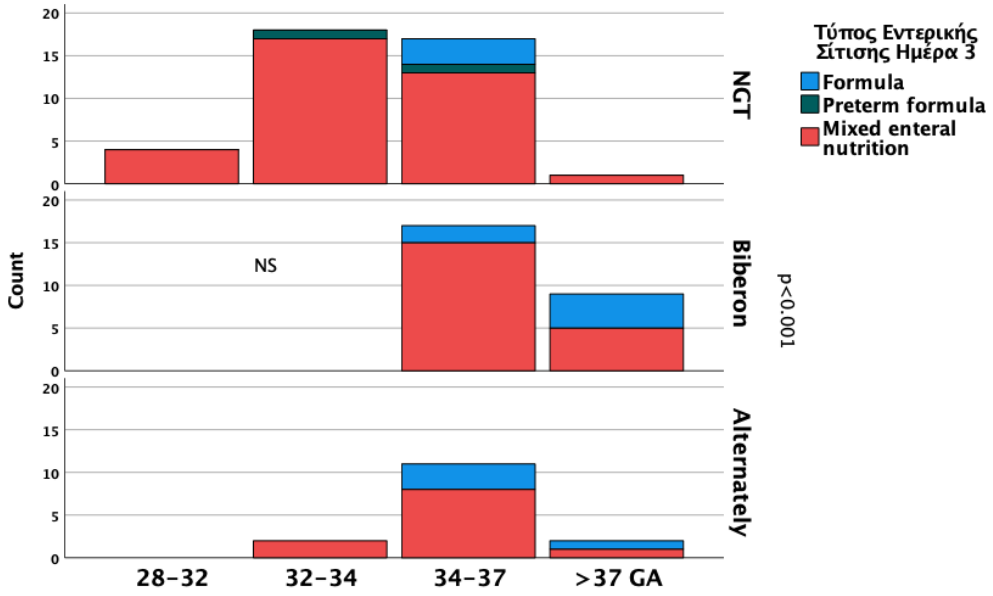



**Εικόνα 6.** Διαχρονική μεταβολή τρόπων θρεπτικής υποστήριξης ανά ηλικιακή ομάδα νεογνών.

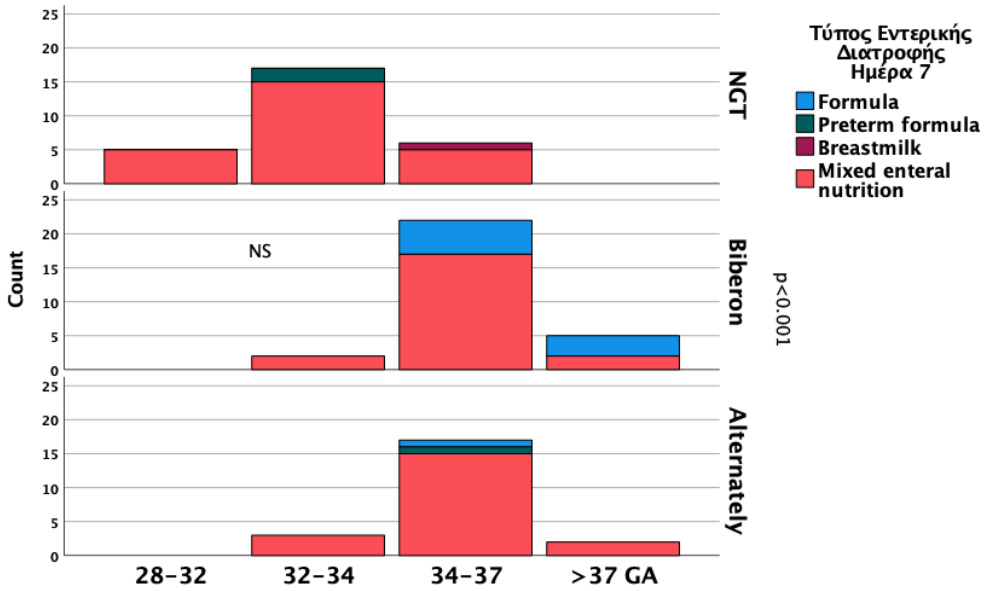
**Πίνακας 3:** Μέθοδοι σίτισης στις διαφορετικές ομάδες ηλικιών κύησης.

| Μέθοδοι Σίτισης | Ηλικία κύησης (εβδομάδες) n (%) | | | | | | p-value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | <28 | 28-32 | 32-34 | 34-37 | >37 | Σύνολο | |
| Ασθενείς, n (%) | 1 (1,1) | 5 (5,6) | 22 (24,4) | 49 (54,4) | 13 (14,4) | 90 (100,0) | |
| Τύπος σίτισης 3η ημέρα | | | | | | | <0,001 |
| Εντερική | 0 (0) | 0 (0) | 13 (59) | 37 (75,5) | 12 (92,3) | 62 (68,9) | |
| Παρεντερική | 1 (100) | 1 (20) | 2 (9,1) | 5 (10,2) | 0 (0) | 9 (10) | |
| Μικτή | 0 (0) | 4 (80) | 7 (31,8) | 7 (14,3) | 1 (7,7) | 19 (21,1) | |
| Τύπος σίτισης 7η ημέρα | | | | | | | <0,001 |
| Εντερική | 0 (0) | 3 (60) | 22 (100) | 41 (91,1) | 7 (100) | 73 (91,3) | |
| Παρεντερική | 1 (100) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1,3) | |
| Μικτή | 1 (100) | 2 (40) | 0 (0) | 4 (8,9) | 0 (0) | 6 (7,5) | |
| Τύπος σίτισης 14η ημέρα | | | | | | | <0,001 |
| Εντερική | 0 (0) | 5 (100) | 22 (100) | 25 (100) | 2 (100) | 54 (98,2) | |
| Παρεντερική | 1 (100) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1,8) | |
| Μικτή | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | |
| Έναρξη εντερικής σίτισης (ημέρα), mean±SD | 4,0±0 | 2,8±0,8 | 1,82±1,0 | 1,63±1,2 | 1,33±0,6 | 1,7±1,1 | 0,001 |
| Πλήρης εντερική σίτιση (ημέρα), mean±SD | 13±0 | 7,4±2,9 | 1,68±1,9 | 1,15±2 | 0,38±0,8 | 1,66±2,7 | 0,001 |
| Έναρξη παρεντερικής σίτισης (ημέρα), mean±SD | 1,0±0 | 1,0±0 | 2,7±1,0 | 1,63±1,2 | 1,33±0,6 | 1,7±1,1 | 0,777 |
| Διάρκεια παρεντερικής σίτισης (ημέρες), mean±SD | 32±0 | 9±4,2 | 2,8±7 | 1,1±0,4 | 1,0±0,0 | 1,63±4,1 | 0,001 |

Ο τύπος εντερικής σίτισης δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων την 3η και 7η ημέρα, και κυρίως αντιπροσωπευόταν από μικτή εντερική διατροφή (Εικόνες 7-8). Τα πρόωρα <34 εβδομάδων σιτίζονταν κυρίως μέσω ρινογαστρικού καθετήρα σε αντίθεση με τα μεγαλύτερα νεογνά που κυρίως σιτίζονταν με biberon ή εναλλασσόμενους τρόπους (p<0,001).

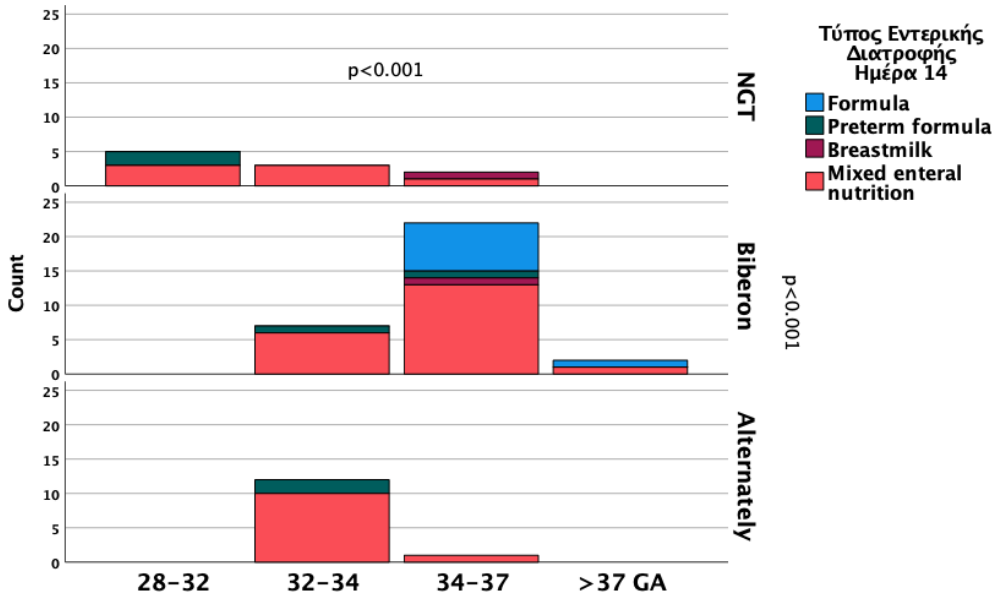



**Εικόνα 7.** Τύποι και τρόποι εντερικής σίτισης ανά ηλικιακή ομάδα νεογνών το 3ο 24ώρο.




**Εικόνα 8.** Τύποι και τρόποι εντερικής σίτισης ανά ηλικιακή ομάδα νεογνών το 7ο 24ώρο.

Την 14η ημέρα είχε περιορισθεί σημαντικά η σίτιση μέσω καθετήρα, αυξήθηκε το ποσοστό σίτισης με preterm formula (11%) σε πρόωρα <34 εβδομάδων και ένα μικρό ποσοστό νεογνών >34 εβδομάδων καλυπτόταν με μητρικό θηλασμό (5,4% ,p<0.001) (Εικόνα 9).




**Εικόνα 9.** Τύποι και τρόποι εντερικής σίτισης ανά ηλικιακή ομάδα νεογνών το 14ο 24ώρο.

Ως επιπλοκές της εντερικής σίτισης (35, 38,9%) καταγράφονται κυρίως έμετοι (22, 62,9%), παραμονή γαστρικού υπολείμματος (3, 8,6%), άπνοιες ή κοιλιακή διάταση (2, 5,7%) και διάρροια (1, 2,9%), ιδιαίτερα σε νεογνά <34 εβδομάδων (p=0,01). Δεν καταγράφηκαν περιστατικά NEC μεταξύ διαφόρων μη χαρακτηριστικών συμβαμάτων σχετιζόμενων με τη σίτιση (5, 14,3%). Διακοπή της εντερικής σίτισης για ιατρικούς λόγους έγινε σε 3 (3,4%) πρόωρα νεογνά <34 εβδομάδων κύησης. Κατά τη διάρκεια χορήγησης παρεντερικής σίτισης δεν καταγράφηκαν επιπλοκές από κεντρικούς καθετήρες. Βιοχημικές διαταραχές (15, 34,9%) καταγράφηκαν συχνότερα στα μικρότερα νεογνά (p=0,01). Η υπασβεστιαιμία καταγράφηκε ως συχνότερη βιοχημική διαταραχή σχετιζόμενη με την παρεντερικής σίτιση (9, 60,0%), ακολουθούμενη από υποκαλιαιμία (3, 20,0%) και υπονατριαιμία (3, 20,0%).

## Θρεπτική υποστήριξη

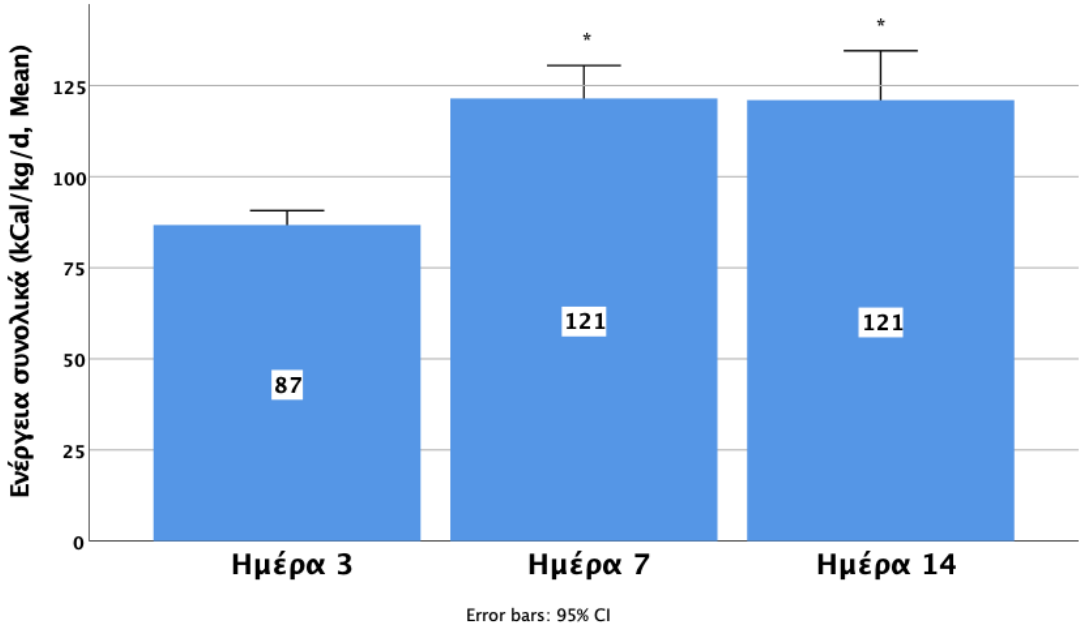
Η θρεπτική υποστήριξη των νεογνών ανά ηλικιακή ομάδα και διαχρονικά παρουσιάζεται στον Πίνακα 4.

**Πίνακας 4:** Κατανομή θερμίδων, πρωτεϊνών, υδατανθράκων και λίπους ανά ηλικιακή ομάδα διαχρονικά

| | **Ηλικία κύησης (εβδομάδες)** | | | | | | **p-value** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | <28 | 28-32 | 32-34 | 34-37 | >37 | Σύνολο | |
| | **3η ημέρα (Mean, ± SD)** | | | | | | |
| Αριθμός νεογνών (n) | 1 | 5 | 22 | 49 | 13 | 90 | |
| Σύνολο θερμίδων (Kcal/kg/d) | 65,0 | 78,38±16,95 | 86,06±16,5 | 89,02±21,41 | 84,24±11,39 | 86,75±18,84 | 0,519 |
| Σύνολο πρωτεϊνών (g/kg/d) | 2,50 | 3,77±0,26 | 2,7±0,59 | 2,09±0,68 | 1,61±0,22 | 2,27±0,77 | <0,001 |
| Σύνολο υδατανθράκων (g/kg/d) | 11,5 | 8,91 ±1,61 | 9,53 ± 1,73 | 9,96 ±2,1 | 9,23±1,0 | 9,71±1,87 | 0,445 |
| Σύνολο λίπους (g/kg/d) | 1,00 | 3,07±1,27 | 4,11±1,37 | 4,62±1,49 | 4,53±0,87 | 4,35±1,45 | 0,016 |
| | **7η ημέρα (Mean, ± SD)** | | | | | | |
| Αριθμός νεογνών (n) | 1 | 5 | 22 | 46 | 9 | 83 | |
| Σύνολο θερμίδων (Kcal/kg/d) | 86,8 | 113,59±12,69 | 126,79±17,22 | 118,6±17,32 | 131,57±109,77 | 121,49±41,36 | 0,744 |
| Σύνολο πρωτεϊνών (g/kg/d) | 2,50 | 3,71±0,98 | 3,43±0,59 | 2,53±0,91 | 2,39±1,99 | 2,82±1,09 | 0,003 |
| Σύνολο υδατανθράκων (g/kg/d) | 14,7 | 12,96±2,71 | 12,99±1,78 | 12,83±2,86 | 14,25±11,88 | 13,06±4,43 | 0,928 |
| Σύνολο λίπους (g/kg/d) | 2,00 | 5,2±1,82 | 6,78±0,92 | 6,34±1,57 | 7,22±6,02 | 6,43±2,39 | 0,180 |
| | **14η ημέρα (Mean, ± SD)** | | | | | | |
| Αριθμός νεογνών (n) | 1 | 5 | 22 | 30 | 6 | 64 | |
| Σύνολο θερμίδων (Kcal/kg/d) | 51,7 | 128,9±19,96 | 136,13±20,35 | 125,44±60,17 | 48,41±76,77 | 121,02±54,5 | 0,004 |
| Σύνολο πρωτεϊνών (g/kg/d) | 2,50 | 3,61±0,56 | 3,67±0,53 | 2,43±1,26 | 0,87±1,39 | 2,80±0,1,31 | <0,001 |
| Σύνολο υδατανθράκων (g/kg/d) | 9,3 | 13,14±2,03 | 13,96±2,24 | 13,48±6,47 | 5,24±8,31 | 12,78±5,74 | 0,012 |
| Σύνολο λίπους (g/kg/d) | 0,50 | 6,87±1,06 | 7,28±1,12 | 6,86±3,29 | 2,65±4,21 | 6,51±3,02 | 0,002 |

## Ενεργειακή και πρωτεϊνική κάλυψη

Η αθροιστική ημερήσια εντερική και παρεντερική χορήγηση θερμίδων ανά κιλό βάρους σώματος νεογνού στο σύνολο των νεογνών αυξήθηκε σημαντικά από τις 87 kCal/kg/day την ημέρα 3 στις 121 kCal/kg/day την 3η και παρέμενε 121 kCal/kg/day την 14η ημέρα (p<0,001). (Εικόνα 10).



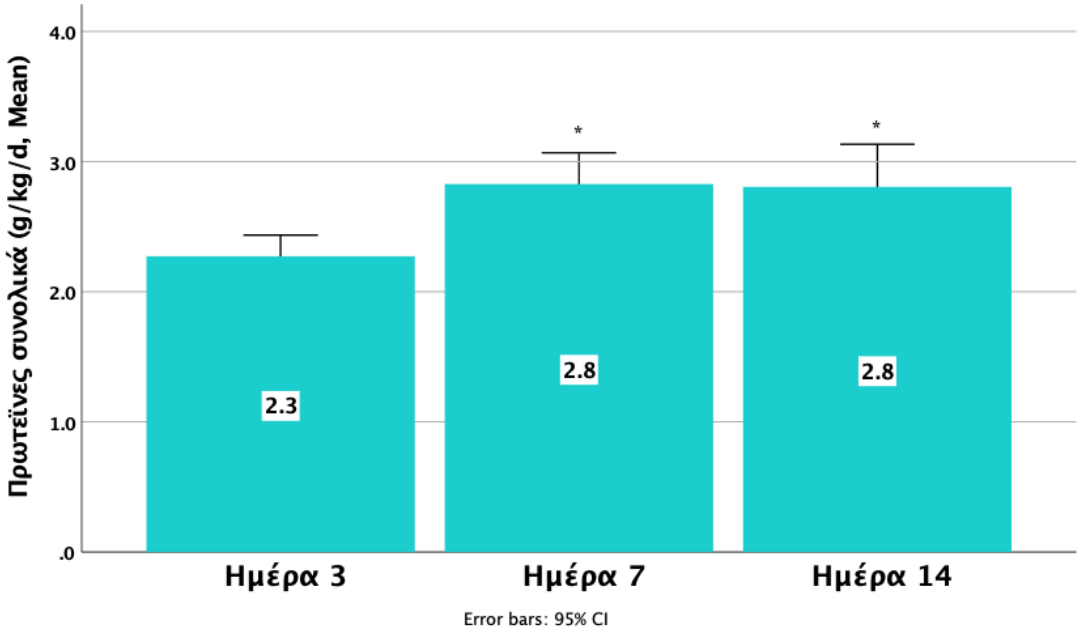

**Εικόνα 10.** Αθροιστική ημερήσια εντερική και παρεντερική χορήγηση θερμίδων ανά κιλό βάρους σώματος νεογνού (kCal/kg/day). * p<0,001. Διαφορά ημερών 7 και 14 με ημέρα 3.

Η αθροιστική ημερήσια εντερική και παρεντερική χορήγηση πρωτεϊνών ανά κιλό βάρους σώματος νεογνού στο σύνολο των νεογνών αυξήθηκε σημαντικά από τα 2,3 g/kg/day την ημέρα 3 στα 2,8 g/kg/day την 3η και παρέμενε 2,8 g/kg/day την 14η ημέρα (p<0,001) (Εικόνα 11).

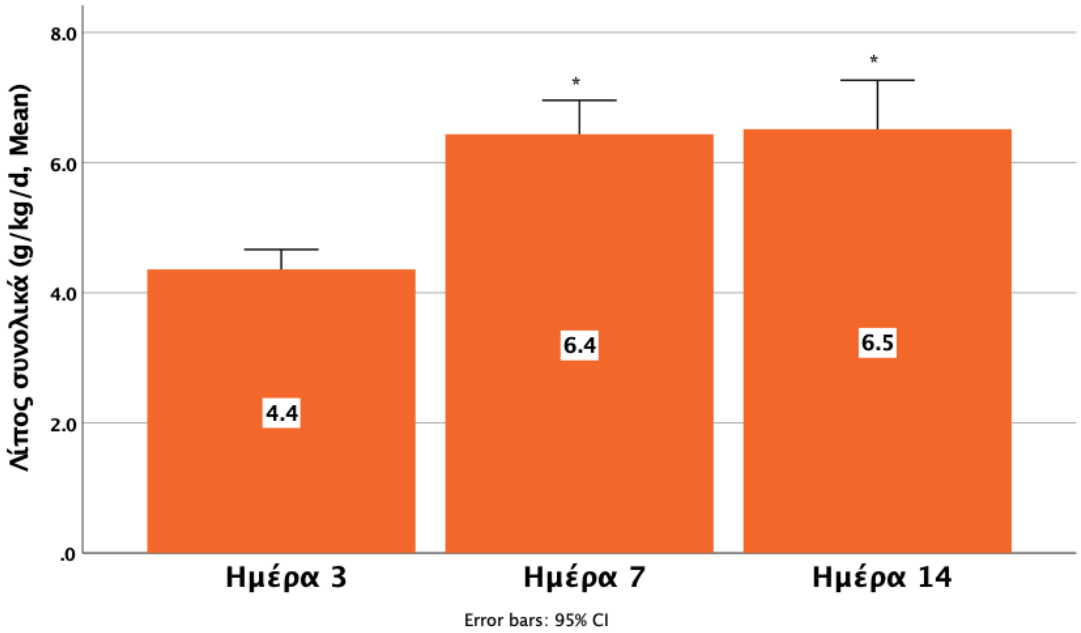
Η αθροιστική ημερήσια εντερική και παρεντερική χορήγηση λίπους ανά κιλό βάρους σώματος νεογνού στο σύνολο των νεογνών αυξήθηκε σημαντικά από τα 4,4 g/kg/day την ημέρα 3 στα 6,4 g/kg/day την 3η και 6,5 g/kg/day την 14η ημέρα (p<0,001). Η αύξηση μεταξύ των ημερών 7 και 14 δεν έφθασε σε στατιστική διαφορά (Εικόνα 12).

Η αθροιστική ημερήσια εντερική και παρεντερική χορήγηση υδατανθράκων ανά κιλό βάρους σώματος νεογνού στο σύνολο των νεογνών αυξήθηκε σημαντικά από τα 9,7 g/kg/day την

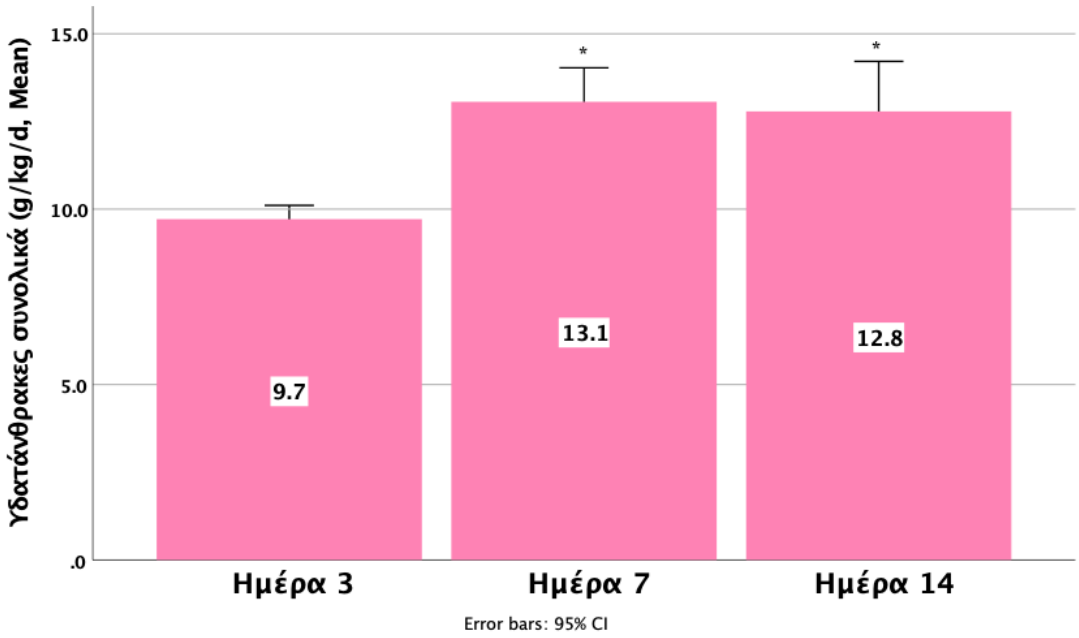
ημέρα 3 στα 13.1 g/kg/day την 3η ημέρα και 12,8 g/kg/day την 14η ημέρα (p<0,001). Η αύξηση μεταξύ των ημερών 7 και 14 δεν έφθασε σε στατιστική διαφορά (Εικόνα 13).




**Εικόνα 11.** Αθροιστική ημερήσια εντερική και παρεντερική χορήγηση πρωτεϊνών ανά κιλό βάρους σώματος νεογνού (g/kg/day). * p<0,001. Διαφορά ημερών 7 και 14 με ημέρα 3.

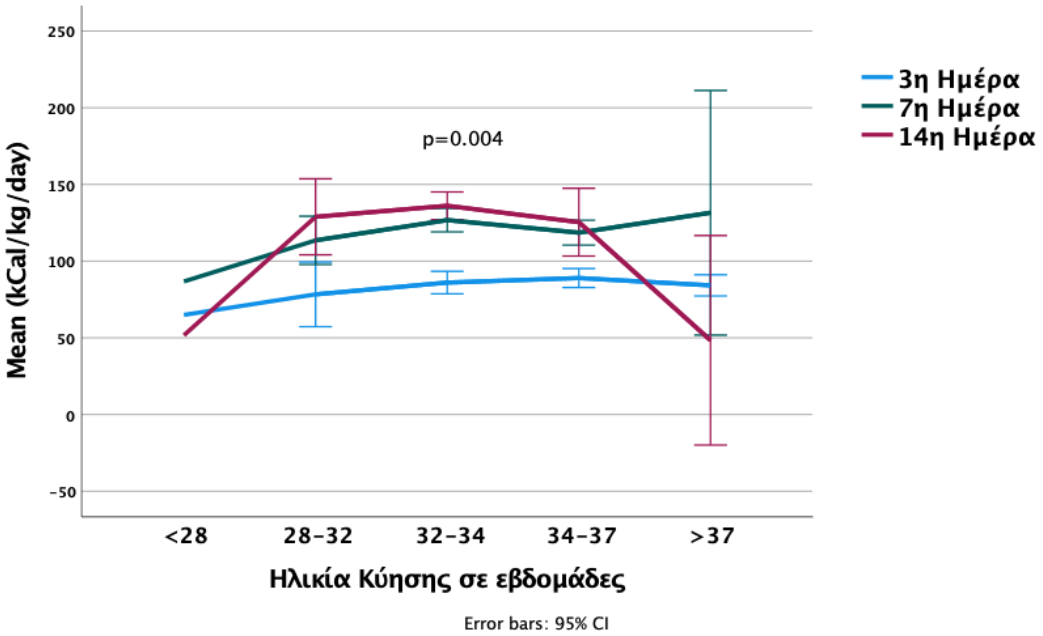



**Εικόνα 12.** Αθροιστική ημερήσια εντερική και παρεντερική χορήγηση λίπους ανά κιλό βάρους σώματος νεογνού (g/kg/day). * p<0,001. Διαφορά ημερών 7 και 14 με ημέρα 3.




**Εικόνα 13.** Αθροιστική ημερήσια εντερική και παρεντερική χορήγηση υδατανθράκων ανά κιλό βάρους σώματος νεογνού (g/kg/day). * p<0,001. Διαφορά ημερών 7 και 14 με ημέρα 3.

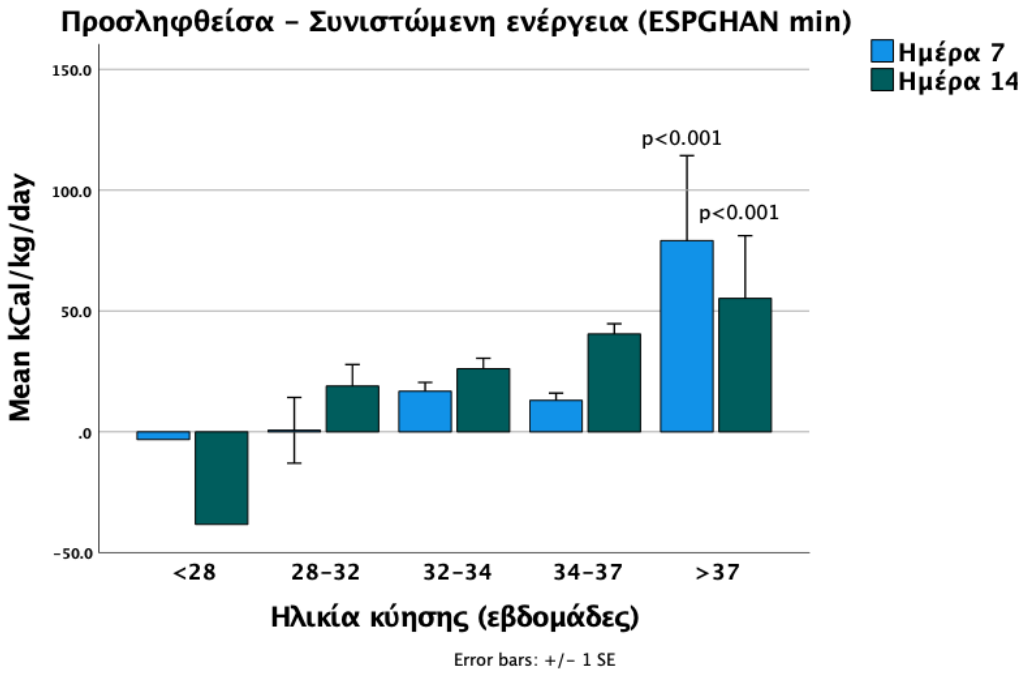
Στο σύνολο της παρεντερικής και εντερικής διατροφής, μικρότερη ήταν η αναλογία χορηγούμενων θερμίδων ανά κιλό στα <28 και >37 εβδομάδων κύησης νεογνά συγκριτικά με τις άλλες ηλικιακές ομάδες την 14η ημέρα (p=0,004) (Εικόνα 14).




**Εικόνα 14.** Διαχρονική απεικόνιση αθροιστικών θερμίδων εντερικής και παρεντερικής σίτισης (kCal/kg/day) ανά ηλικιακή ομάδα προώρων νεογνών.

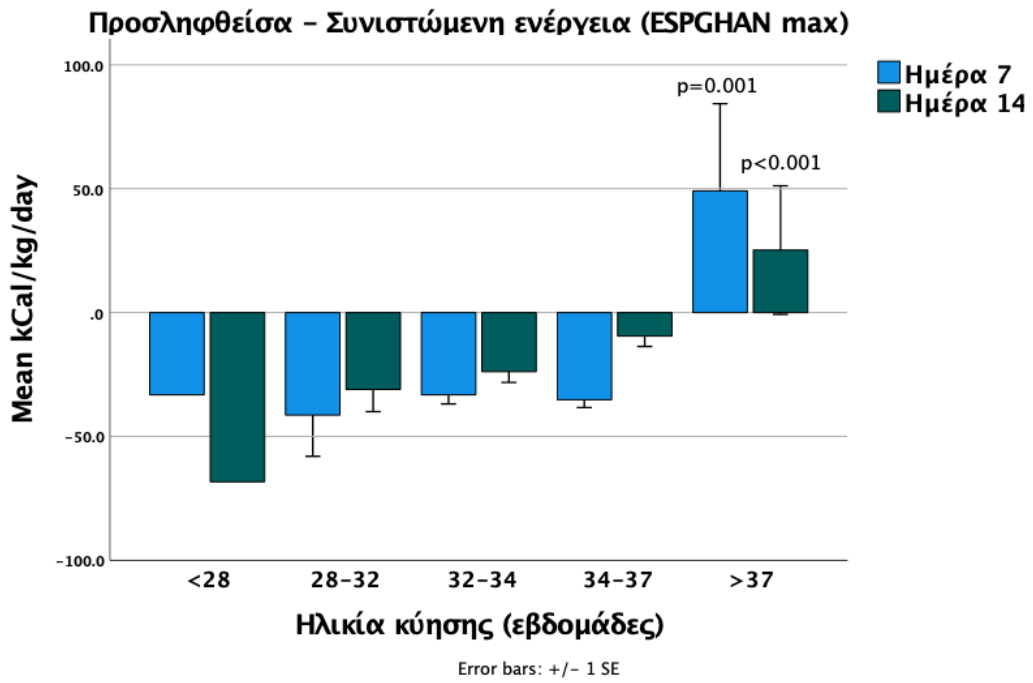
Οι αντίθετες πορείες 7ης και 14ης ημέρας πιθανό να αντανακλούν τη μετάβαση από την παρεντερική στην εντερική σίτιση (28-32 εβδομάδων), την εισαγωγή του μητρικού γάλακτος (>37 εβδομάδων) ή μεγαλύτερη διάρκεια διακοπής σίτισης.

Η αθροιστική μέσω της εντερικής και παρεντερικής διατροφής πρόσληψη ενέργειας (kCal/kg/day) την 7η και 14η ημέρα ήταν σημαντικά μικρότερη από την ελάχιστη συνιστώμενη (ESPGHAN 90 kCal/kg/day) σε πρόωρα <28 εβδομάδων αλλά εξασφάλιζε θετικό ισοζύγιο σε πρόωρα >28 εβδομάδων το οποίο έφθανε στα υψηλότερα επίπεδα στα νεογνά >37 εβδομάδων (p<0,001) (Εικόνα 15).



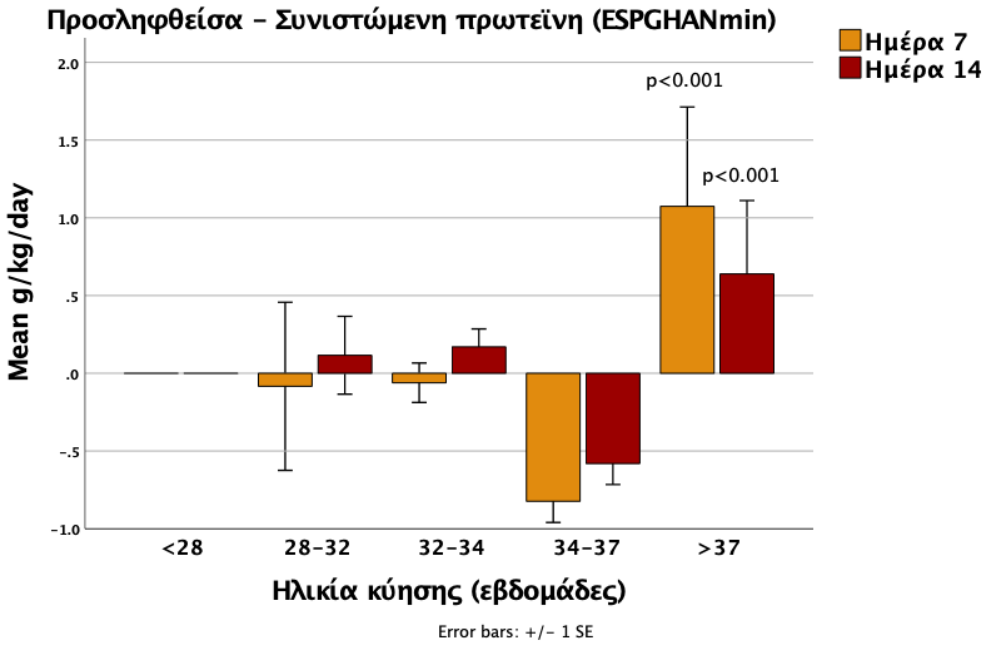

**Εικόνα 15.** Ισοζύγιο Προσληφθείσας - Συνιστώμενης ελάχιστης ενέργειας (ESPGHAN) στα όρια του βασικού μεταβολισμού (BMR) ανά Ομάδα Ηλικίας Κύησης.

Το ενεργειακό ισοζύγιο που αφορούσε τη μέγιστη συνιστώμενη ενέργεια (αντιστοιχεί σε συνολική κατανάλωση ενέργειας) παρέμεινε αρνητικό σε όλα τα πρόωρα νεογνά τόσο την 7η όσο και την 14η ημέρα ζωής ενώ διατηρήθηκε θετικό μόνο στα τελειόμηνα νεογνά (p<0,001) (Εικόνα 16).




**Εικόνα 16.** Ισοζύγιο Προσληφθείσας - Συνιστώμενης μέγιστης ενέργειας (ESPGHAN) στα όρια της συνολικής κατανάλωσης ενέργειας ανά Ομάδα Ηλικίας Κύησης.

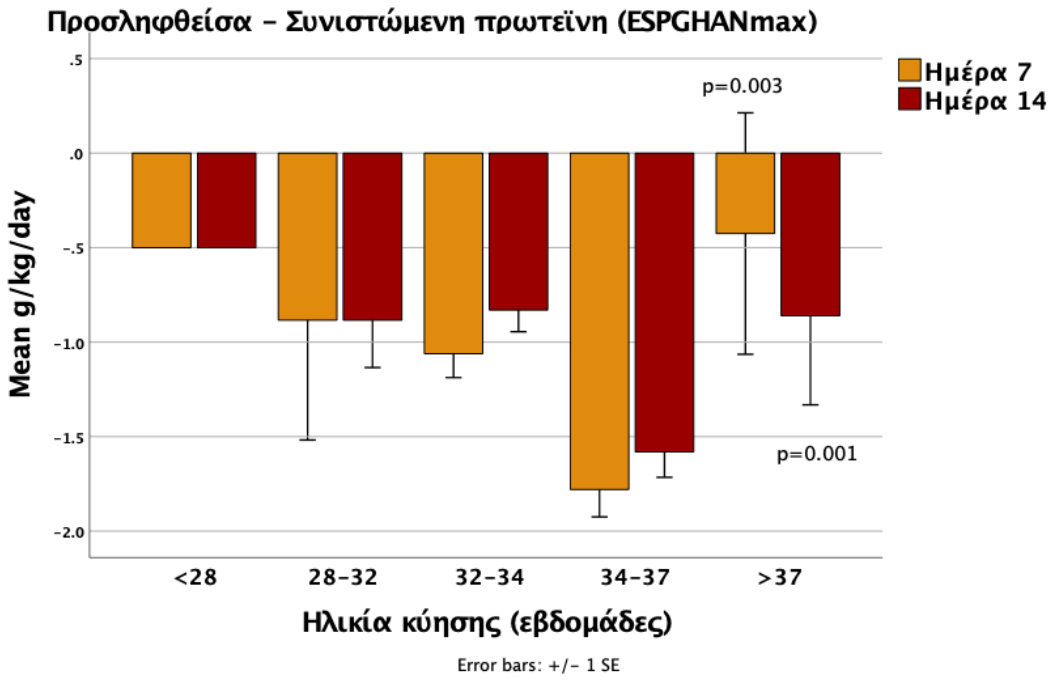
Επίσης, η πρόσληψη πρωτεΐνης υπολειπόταν της ελάχιστης συνιστώμενης ημερήσιας πρόσληψης πρωτεΐνης για όλες τα πρόωρα >28 εβδομάδων (Εικόνα 17) την 7η ημέρα




**Εικόνα 17.** Ελάχιστο Ισοζύγιο Πρωτεΐνης ανά Ομάδα Ηλικίας Κύησης.

νοσηλείας. Την 14η ημέρα το ελάχιστο πρωτεϊνικό ισοζύγιο παρέμεινε αρνητικό μόνο στην ομάδα προώρων 34-37 εβδομάδων (p<0,001).

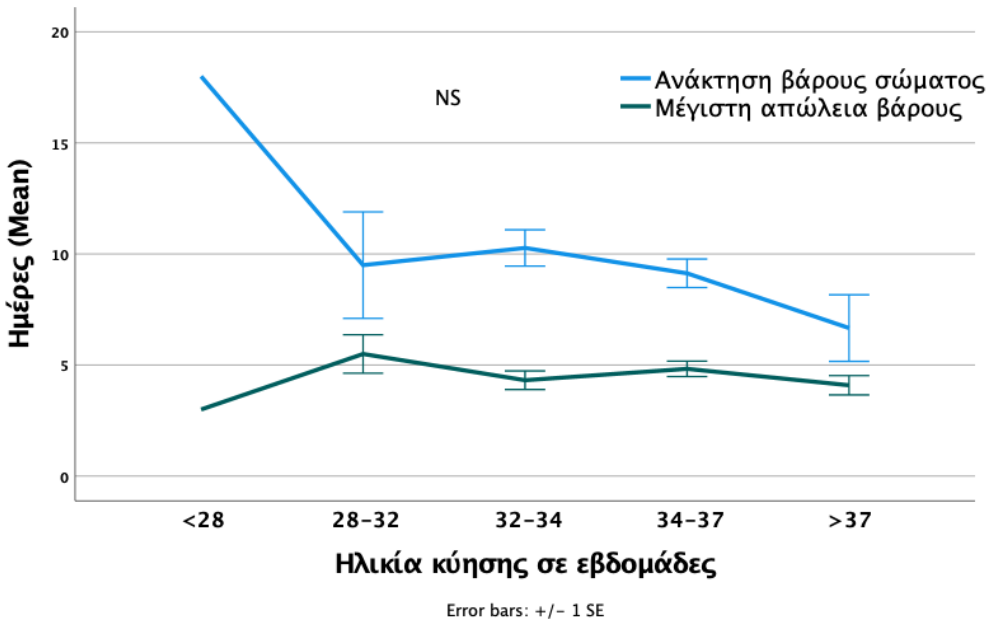
Το πρωτεϊνικό ισοζύγιο που αφορούσε τη μέγιστη συνιστώμενη πρωτεϊνική χορήγηση (ESPGHAN) παρέμεινε αρνητικό σε όλα τα νεογνά τόσο την 7η όσο και την 14η ημέρα ζωής με μεγαλύτερο έλλειμα να καταγράφεται στις ηλικίες 34-37 εβδομάδων (p=0,003) (Εικόνα 18).




**Εικόνα 18.** Μέγιστο Ισοζύγιο Πρωτεΐνης ανά Ομάδα Ηλικίας Κύησης.

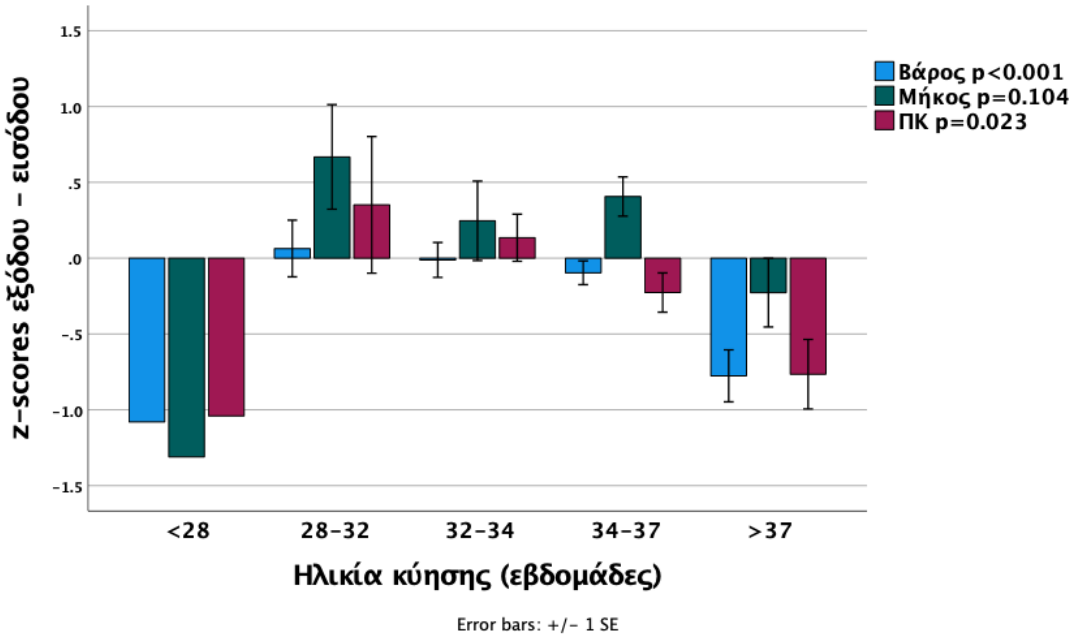
## Δείκτες ανάπτυξης

Οι ημέρες μεγίστης απώλειας βάρους και ανάκτησης βάρους γέννησης δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ομάδων ηλικίας κύησης, παρουσίαζαν όμως μεγαλύτερη απόκλιση στα πρόωρα <28 εβδομάδων συγκριτικά με τα μεγαλύτερα πρόωρα νεογνά (Εικόνα 19).




**Εικόνα 19.** Μέσες τιμές μέγιστης απώλειας βάρους και ανάκτησης βάρους γέννησης ανά ηλικιακή ομάδα προώρων νεογνών.

Θετική διαφορά των Z-scores βάρους, ύψους και περιμέτρου κεφαλής κατά την έξοδό των νεογνών από τη ΜΕΝΝ καταγράφηκε στα πρόωρα 28-34 εβδομάδων κύησης (Εικόνα 20).
**Εικόνα 20.** Διαφορά Z-scores βάρους, ύψους και περιμέτρου κεφαλής ενδεικτικών της




θρεπτικής πορείας των νεογνών κατά τη νοσηλεία τους στη ΜΕΝΝ

# 5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη καταγράφεται ο αντίκτυπος της θρεπτικής υποστήριξης των προώρων νεογνών σε δείκτες ανάπτυξης και έκβασης. Τα αποτελέσματά μας αναδεικνύουν ότι είναι εφικτή η διατήρηση θετικού ενεργειακού και πρωτεϊνικού ισοζυγίου σε όλες τις ομάδες προώρων. Εξαίρεση αποτέλεσαν τα όψιμα πρόωρα, τα οποία δεν κατάφεραν να αποκτήσουν θετικό πρωτεϊνικό ισοζύγιο και ήταν η μόνη υποομάδα προώρων >28 εβδομάδων που είχε αρνητική διαφορά z scores βάρους στην έξοδο από την ΜΕΝΝ.

Αποτελεί την πρώτη μελέτη σε ελληνικό πληθυσμό που χρησιμοποιεί πρότυπες καμπύλες ανάπτυξης για την καταγραφή των εκατοστιαίων θέσεων και z-scores των ανθρωπομετρικών δεδομένων των ασθενών, σε σύγκριση με προηγούμενες παρόμοιες μελέτες που χρησιμοποίησαν καμπύλες αναφοράς Fenton (54). Επιπλέον, τα αποτελέσματα της μελέτης στηρίχθηκαν στις πιο πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας, Ηπατολογίας και Διατροφής (ESPGHAN) οι οποίες δημοσιεύτηκαν το 2021. (33)

Η πρόωρη γέννηση ορίζεται ως η γέννηση πριν τις 37 εβδομάδες κύησης και η επίπτωση των πρόωρων γεννήσεων αυξάνεται σταδιακά τα τελευταία χρόνια. (34) Υπολογίζεται ότι στην Ευρώπη το 5-9% των γεννήσεων αφορούν πρόωρες γεννήσεις. Η επιμέρους κατανομή συχνοτήτων στις ηλικίες κύησης είναι περί το 5% για τα εξαιρετικά πρόωρα <28 εβδομάδων (1,3% στη δική μας μελέτη), 15% στα πολύ πρόωρα 28-31$^{+6}$ εβδομάδων (6,5% στη δική μας μελέτη), 20% στα μέτρια πρόωρα 32-33$^{+6}$ εβδομάδων (28,5% στη δική μας μελέτη) και 60-70% για τα όψιμα πρόωρα 34-36$^{+6}$ εβδομάδων (63,6% στη δική μας μελέτη). (35) Παρότι τα ποσοστά θνητότητας έχουν μειωθεί σημαντικά για αυτή την ομάδα νεογνών, χάρη στην καλύτερη κατανόηση και την πρόοδο της παρεχόμενης ιατρικής φροντίδας, τα πρόωρα νεογνά παραμένουν σε κίνδυνο εμφάνισης μιας ευρείας ποικιλίας επιπλοκών τόσο εντός ΜΕΝΝ όσο και μακροπρόθεσμα. (36)

Τα 62 από τα 77 πρόωρα νεογνά (80%) είχαν, εκτός της προωρότητας, και επιπρόσθετη αιτία εισαγωγής, το οποίο ίσχυε στο 100% για τα νεογνά <32 εβδομάδων. Η πιο συχνή επιπρόσθετη αιτία εισαγωγής εκτός της προωρότητας ήταν η αναπνευστική δυσχέρεια, με επίπτωση που μειωνόταν όσο αυξανόταν η ηλικία κύησης. Οι παράγοντες κινδύνου για το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας του νεογνού, εκτός από την ηλικία κύησης, είναι και το χαμηλό βάρος γέννησης και η γέννηση με καισαρική τομή. (37) Σημειώνεται ότι το 90% των νεογνών που νοσηλεύτηκαν και μελετήσαμε γεννήθηκαν με καισαρική τομή. Από τα 54 νεογνά με

αιτία εισαγωγής αναπνευστικής δυσχέρειας, τα 46 χρειάστηκαν αναπνευστική υποστήριξη η οποία έγινε αποκλειστικά με ρινικό CPAP στο 87% εξ αυτών (40/46 νεογνά), ενώ τα υπόλοιπα χρειάστηκαν μηχανικό αερισμό. Το ποσοστό των νεογνών που χρειάστηκε μηχανικό αερισμό μειωνόταν όσο μεγαλύτερη ήταν η ηλικία κύησης, εύρημα το οποίο είναι σύμφωνο με προηγούμενες μελέτες που αναφέρουν ότι η μικρότερη ηλικία κύησης είναι παράγοντας πρόβλεψης της αποτυχίας του μη επεμβατικού αερισμού. (38,39)

Από τα νεογνά <32 εβδομάδων, το CRIB II score και CRIB predicted death rate ήταν σημαντικά μεγαλύτερα στην ομάδα των <28 εβδομάδων σε σχέση με τα 28-32 εβδομάδων, όπως αναμένεται. Το MSNS score ήταν χαμηλότερο όσο χαμηλότερη ήταν και η ηλικία κύησης. Στην μελέτη που πρότεινε το MSNS score ως ένα νέο χρήσιμο προγνωστικό δείκτη, αναφέρεται ότι scores ≤ 10 έχουν 80% ευαισθησία στην πρόγνωση της θνητότητας. (40) Στην δική μας μελέτη τα νεογνά 28-32 εβδομάδων είχαν τιμή MSNS 9,49±1,3, ενώ όλα τα νεογνά της μελέτης επιβίωσαν.

Όσον αφορά τα πρόωρα νεογνά, η διάρκεια νοσηλείας ήταν σημαντικά αυξημένη όσο μικρότερη ήταν η ηλικία κύησης, γεγονός που αποτυπώνεται και σε άλλες μελέτες. (41) Ένα ενδιαφέρον εύρημα είναι ότι στη δική μας μελέτη, τα τελειόμηνα νεογνά είχαν μέση διάρκεια νοσηλείας μεγαλύτερη από εκείνη των όψιμων προώρων.

Η ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης ορίζεται ως η επιβράδυνση του ρυθμού αύξησης του εμβρύου όπως αυτή αναμένεται από το γενετικό του δυναμικό, τη φυλή και το φύλο. Η συχνότητα των γεννήσεων IUGR ποικίλλει μεταξύ των χωρών, και αυξάνεται όσο μικρότερη είναι η ηλικία κύησης. (42) Στη μελέτη μας, 16,7% των νεογνών είχαν IUGR, με τα μεγαλύτερα ποσοστά να καταγράφονται στις ηλικίες <32 εβδομάδων.

Η πιο συχνά καταγεγραμμένη επιπλοκή κατά τη διάρκεια της νοσηλείας των νεογνών της μελέτης ήταν η ενδοκοιλιακή αιμορραγία, σε 9 νεογνά (10% επί του συνόλου). Η συχνότητα της συμφωνεί με μελέτες επιπολασμού στις οποίες αναφέρεται μεταξύ 3-11%. (43)

Αμέσως μετά τη γέννηση τα νεογνά όλων των ηλικιών κύησης εμφανίζουν απώλεια βάρους λόγω συστολής του εξωκυττάριου υγρού. (44) Ενώ σε προηγούμενες μελέτες έχει παρατηρηθεί αντίθετη συσχέτιση μεταξύ ηλικίας κύησης και απώλειας βάρους την πρώτη εβδομάδα ζωής (45), τα νεογνά της μελέτης μας είχαν την μέγιστη απώλεια βάρους περί την 5$^{η}$ ημέρα ζωής ανεξάρτητα ηλικίας κύησης, ενώ οι μέρες για την ανάκτηση του βάρους γέννησης εμφάνισαν αρνητική συσχέτιση με την ηλικία κύησης για νεογνά >32 εβδομάδων, η οποία όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Για όλα τα νεογνά >28 εβδομάδων, το βάρος

γέννησης είχε ανακτηθεί πριν την 12η ημέρα ζωής. Προηγούμενες μελέτες έχουν επισημάνει τη σημασία της ταχείας ανάκτησης του βάρους γέννησης στην βελτιστοποίηση της διατροφικής υποστήριξης και της αύξησης των προώρων. (46,47)

Η έναρξη της παρεντερικής σίτισης σε όλα τα νεογνά <32 εβδομάδων έγινε από την 1η ημέρα ζωής και η διάρκεια της παρεντερικής σίτισης σχετίστηκε αντίστροφα με την ηλικία κύησης.

Η ημέρα έναρξης εντερικής σίτισης, καθώς και η επίτευξη πλήρους εντερικής σίτισης, σχετίστηκε αντίστροφα με την ηλικία κύησης, έτσι ώστε νεογνά μεγαλύτερης ηλικίας κύησης μετέβαιναν συντομότερα σε πλήρως εντερική σίτιση (p=0,001). Τα εξαιρετικά πρόωρα και πολύ πρόωρα νεογνά πέτυχαν πλήρη εντερική σίτιση σε μέση διάρκεια 13 και 7,4 ημέρες αντίστοιχα, σε συμφωνία με μελέτες που υποστηρίζουν ότι η πλήρως εντερική σίτιση είναι εφικτή σε αυτή την ομάδα προώρων εντός 14 ημερών από τη γέννηση. (33,48,49). Ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης νεκρωτικής εντεροκολίτιδας, μελέτες παρατήρησης έχουν προτείνει ότι η αργή προώθηση της εντερικής σίτισης αποτελεί δυνητικά έναν τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για την μείωση της εμφάνισης ΝΕΚ, το οποίο δεν αποδεικνύεται σε πρόσφατες μετα-αναλύσεις. (50) Κανένα από τα νεογνά της μελέτης μας δεν επεπλάκη με ΝΕΚ. Όλα τα νεογνά <32 εβδομάδων σιτίζονταν με ρινογαστρικό καθετήρα έως και την 14η ημέρα ζωής. Τα όψιμα πρόωρα >34 εβδομάδων κύησης ήδη από την 3η ημέρα ζωής σιτίζονταν κυρίως με biberon ή με εναλλασσόμενους τρόπους (p<0,001).

Ως προς τα δεδομένα ενεργειακής κάλυψης, τα νεογνά >28 εβδομάδων πέτυχαν θετικό ενεργειακό ισοζύγιο με βάση την ελάχιστη συνιστώμενη ενέργεια κατά ESPGHAN τις μέρες 7 και 14. (22,33).

Το πρωτεϊνικό ισοζύγιο την 7η ημέρα ήταν αρνητικό για όλες τις ομάδες προώρων ενώ την 14η ημέρα παρέμενε αρνητικό μόνο στην ομάδα των όψιμων προώρων 34-36+6 εβδομάδων. Το αρνητικό πρωτεϊνικό ισοζύγιο έχει περιγραφεί να σχετίζεται με την αρνητική διαφορά z-scores εισόδου – εξόδου σε μέτρια πρόωρα νεογνά 32-34 εβδομάδων. (51) Στην μελέτη μας, η ομάδα αυτή πέτυχε θετικό πρωτεϊνικό ισοζύγιο την 14η ημέρα και θετική διαφορά z-scores σε όλες τις μετρήσεις στην έξοδο. Αντιθέτως, τα όψιμα πρόωρα νεογνά διατηρούσαν αρνητικό πρωτεϊνικό ισοζύγιο και εμφάνισαν αρνητική διαφορά z scores εξόδου-εισόδου στο βάρος και την περίμετρο κεφαλής. Τα όψιμα πρόωρα αποτελούν έναν υποπληθυσμό με ιδιαιτερότητες στη θρεπτική υποστήριξη. Η ανωριμότητα του γαστρεντερικού σωλήνα και της θηλαστικής ικανότητας, τα χαμηλά ηπατικά αποθέματα γλυκογόνου και η χαμηλή παροχή μητρικού γάλακτος, επιδρούν αθροιστικά στις δυσκολίες που αντιμετωπίζουν αυτά τα νεογνά στην σίτιση και την θρέψη. (52) Προηγούμενες μελέτες έχουν περιγράψει αντίθετα

αποτελέσματα σχετικά με την αύξηση των όψιμων προώρων κατά τη βρεφική ηλικία, υποδεικνύονται έτσι ότι οι πρακτικές θρεπτικής υποστήριξης αυτής της ομάδας νεογνών μπορούν να επηρεάσουν δυνητικά την έκβαση σε αυτόν τον τομέα. (53)

## ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η παρούσα μελέτη βασίστηκε σε αναδρομική καταγραφή δεδομένων από ιατρικούς φακέλους ασθενών και υπόκειται στους περιορισμούς κάθε μελέτης τέτοιας φύσης. Η μελέτη ήταν μονοκεντρική και το μέγεθος του δείγματος δεν ήταν επαρκές για να αναδείξει πιο ισχυρά αποτελέσματα ειδικά για τις πολύ μικρότερες ηλικίες κύησης που φυσιολογικά αποτελούν την μειοψηφία. Τέλος, δεν συμπεριλήφθηκαν δεδομένα μακροχρόνιας παρακολούθησης των ασθενών (follow up) που θα μπορούσαν δυνητικά συσχετισθούν με τα δεδομένα διατροφικής υποστήριξης των πρώτων ημερών ζωής.

## ΜΕΛΛΟΝ, ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Με την ολοκλήρωση της παρούσας μελέτης αναδεικνύεται η ανάγκη για διεξαγωγή περισσότερων παρόμοιων ερευνών και σε άλλες ΜΕΝΝ της Ελλάδας, ώστε να συγκεντρωθούν δεδομένα που θα αφορούν τόσο τις τοπικές πρακτικές και πρωτόκολλα που ακολουθούνται όσο και τον αντίκτυπό τους στην αύξηση και την ανάπτυξη των πρόωρων νεογνών. Η διακλινική ετερογένεια στην εφαρμογή των κατευθυντήριων οδηγιών είναι μία πραγματικότητα που χρειάζεται να διερευνηθεί περαιτέρω.

Μελλοντικά, ο σχεδιασμός μιας πρόδρομης, πολυκεντρικής μελέτης η οποία θα είναι βασισμένη σε ένα ενιαίο, σύγχρονο πρωτόκολλο θρεπτικής υποστήριξης και θα αξιολογεί την αυξητική πορεία με σταθμισμένα εργαλεία σε ένα μεγαλύτερο δείγμα πληθυσμού θα βοηθήσει για την εξαγωγή συμπερασμάτων μεγαλύτερης ισχύος ενδείξεων (Level of evidence).

Είναι σαφές ότι η θρέψη των πρώτων ημερών ζωής επηρεάζει μακροπρόθεσμα την νευροαναπτυξιακή εξέλιξη και το μεταβολικό προφίλ των πρόωρων νεογνών. Η έρευνα πληθαίνει σε αυτό το πεδίο καθημερινά. Στην μελέτη μας δεν συλλέχθηκαν δεδομένα από το follow up των ασθενών αυτών, ωστόσο είναι μια υποσχόμενη επέκταση του ερευνητικού μας πρωτοκόλλου για μελλοντική εξερεύνηση.

Τέλος, από τα αποτελέσματα της μελέτης μας αναδείχθηκε η ανάγκη για μεγαλύτερη εγρήγορση ως προς τις ιδιαίτερες διατροφικές προκλήσεις που αντιμετωπίζουν τα όψιμα πρόωρα. Τα όψιμα πρόωρα είναι ένας υποπληθυσμός που τα τελευταία χρόνια έχει κεντρίσει το ερευνητικό ενδιαφέρον περισσότερο, και χρειάζονται περισσότερες έρευνες που θα εστιάζουν στην βελτιστοποίηση των διατροφικής υποστήριξης για αυτά τα νεογνά.

# 6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, από τα αποτελέσματα της μελέτης μας γίνεται εμφανές ότι είναι εφικτή η διατήρηση θετικού ενεργειακού ισοζυγίου σε όλες τις ομάδες νεογνών βάσει των κατευθυντήρων οδηγιών. Το πρωτεϊνικό ισοζύγιο ήταν αρνητικό την 7$^{η}$ ημέρα ζωής για όλες τις ομάδες νεογνών και παρέμενε αρνητικό μόνο στην ομάδα των όψιμων προώρων την 14$^{η}$ ημέρα. Κατά την έξοδο από τη ΜΕΝΝ τα όψιμα πρόωρα ήταν η μόνη ομάδα προώρων >28 εβδομάδων που έχασε εκατοστιαίες θέσεις στο βάρος και την περίμετρο κεφαλής όπως αυτό αποτυπώνεται από την αρνητική διαφορά z-scores εισόδου εξόδου. Τα πολύ πρόωρα και μέτρια πρόωρα νεογνά κατάφεραν να ικανοποιήσουν τις πρωτεϊνικές ανάγκες και να πετύχουν θετική διαφορά z-scores σε όλες τις σωματομετρικές παραμέτρους. Η ανάκτηση του βάρους γέννησης είναι ένα σημείο αναφορά που σχετίζεται με την αυξητική πορεία των νεογνών και θεωρείται σημαντικός παράγοντας για την βέλτιστη θρεπτική υποστήριξη. Στη μελέτη μας τα νεογνά ανέκτησαν γρήγορα το βάρος γέννησης. Η έναρξη και προώθηση της εντερικής σίτισης ήταν επίσης ταχεία, χωρίς να καταγραφεί κανένα περιστατικό νεκρωτικής εντεροκολίτιδας. Συνολικά, η θρεπτική υποστήριξη των πρόωρων νεογνών είναι καθημερινή πρόκληση στις ΜΕΝΝ. Η συμμόρφωση με τις κατευθυντήριες οδηγίες είναι εφικτή σε μεγάλο βαθμό αλλά υπάρχουν περιθώρια βελτίωσης που θα κατακτηθούν με περαιτέρω έρευνα στον τομέα αυτό.

# 7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ


1. Newborn C on F and. Age Terminology During the Perinatal Period. Pediatrics. 2004 Nov 1;114(5):1362–4.

2. Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 2016 Apr 1;21(2):68–73.

3. Gardosi J, Francis A, Turner S, Williams M. Customized growth charts: rationale, validation and clinical benefits. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 2018 Feb 1;218(2):S609–18.

4. Clark RH, Olsen IE, Spitzer AR. Assessment of Neonatal Growth in Prematurely Born Infants. Clinics in Perinatology. 2014 Jun 1;41(2):295–307.

5. Cordova EG, Belfort MB. Updates on Assessment and Monitoring of the Postnatal Growth of Preterm Infants. Neoreviews. 2020 Feb;21(2):e98–108.

6. Pfister KM, Ramel SE. Linear growth and neurodevelopmental outcomes. Clin Perinatol. 2014 Jun;41(2):309–21.

7. Neubauer V, Griesmaier E, Pehböck-Walser N, Pupp-Peglow U, Kiechl-Kohlendorfer U. Poor postnatal head growth in very preterm infants is associated with impaired neurodevelopment outcome. Acta Paediatrica. 2013;102(9):883–8.

8. Villar J, Giuliani F, Barros F, Roggero P, Zarco IAC, Rego MAS, et al. Monitoring the Postnatal Growth of Preterm Infants: A Paradigm Change. Pediatrics [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2021 Apr 22];141(2). Available from: https://pediatrics.aappublications.org/content/141/2/e20172467

9. Committee on Nutrition. Nutritional Needs of Low-Birth-Weight Infants. Pediatrics. 1977 Oct 1;60(4):519–30.

10. WHO Expert Committee on Physical Status : the Use and Interpretation of Anthropometry (1993 : Geneva S, Organization WH. Physical status : the use of and interpretation of anthropometry , report of a WHO expert committee [Internet]. World Health Organization; 1995 [cited 2021 Nov 11]. Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/37003

11. Villar J, Ismail LC, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. The Lancet. 2014 Sep 6;384(9946):857–68.

12. Breastfeeding SO. Breastfeeding and the Use of Human Milk. Pediatrics. 2012 Mar 1;129(3):e827–41.

13. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. Pediatr Clin North Am. 2013 Feb;60(1):49–74.

14. Ramiro-Cortijo D, Singh P, Liu Y, Medina-Morales E, Yakah W, Freedman SD, et al. Breast Milk Lipids and Fatty Acids in Regulating Neonatal Intestinal Development and Protecting against Intestinal Injury. Nutrients. 2020 Feb 19;12(2):E534.

15. Young L, McGuire W. Immunologic Properties of Human Milk and Clinical Implications in the Neonatal Population. Neoreviews. 2020 Dec;21(12):e809–16.

16. Enteral Feeding of the Preterm Infant | NeoReviews | American Academy of Pediatrics [Internet]. [cited 2021 Dec 19]. Available from: https://publications.aap.org/neoreviews/article-abstract/19/11/e645/91861/Enteral-Feeding-of-the-Preterm-Infant?redirectedFrom=fulltext

17. Gomella TL, Eyal F, Bany-Mohammed F. Gomella's Neonatology, Eighth Edition. McGraw-Hill Education; 2020. 1472 p.

18. Chinnappan A, Sharma A, Agarwal R, Thukral A, Deorari A, Sankar MJ. Fortification of Breast Milk With Preterm Formula Powder vs Human Milk Fortifier in Preterm Neonates: A Randomized Noninferiority Trial. JAMA Pediatrics [Internet]. 2021 May 10 [cited 2021 May 11]; Available from: https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.0678

19. Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, Patel AL, Trawöger R, Kiechl-Kohlendorfer U, et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. J Pediatr. 2010 Apr;156(4):562-567.e1.

20. Quigley M, Embleton ND, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2018 [cited 2021 Dec 22];(6). Available from: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002971.pub4/full

21. Patel P, Bhatia J. Total parenteral nutrition for the very low birth weight infant. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 2017 Feb 1;22(1):2–7.

22. Joosten K, Embleton N, Yan W, Senterre T, Braegger C, Bronsky J, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Energy. Clinical Nutrition. 2018 Dec;37(6):2309–14.

23. Mesotten D, Joosten K, van Kempen A, Verbruggen S, Braegger C, Bronsky J, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Carbohydrates. Clinical Nutrition. 2018 Dec;37(6):2337–43.

24. Moyses HE, Johnson MJ, Leaf AA, Cornelius VR. Early parenteral nutrition and growth outcomes in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2013 Apr;97(4):816–26.

25. Darmaun D, Lapillonne A, Simeoni U, Picaud J-C, Rozé J-C, Saliba E, et al. Parenteral nutrition for preterm infants: Issues and strategy. Arch Pediatr. 2018 May;25(4):286–94.

26. van Goudoever JB, Carnielli V, Darmaun D, Sainz de Pipaon M, Braegger C, Bronsky J, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids. Clinical Nutrition. 2018 Dec;37(6):2315–23.

27. Calkins KL, Robinson DT. Intravenous Lipid Emulsions in the NICU. Neoreviews. 2020 Feb;21(2):e109–19.

28. Lapillonne A, Fidler Mis N, Goulet O, van den Akker CHP, Wu J, Koletzko B, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids. Clinical Nutrition. 2018 Dec;37(6):2324–36.

29. Hartman C, Shamir R, Simchowitz V, Lohner S, Cai W, Decsi T, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Complications. Clinical Nutrition. 2018 Dec;37(6):2418–29.

30. Miller M, Vaidya R, Rastogi D, Bhutada A, Rastogi S. From parenteral to enteral nutrition: a nutrition-based approach for evaluating postnatal growth failure in preterm infants. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014 May;38(4):489–97.

31. Puntis Jwl, Hojsak I, Ksiazyk J, Braegger C, Bronsky J, Cai W, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Organisational aspects. Clinical Nutrition. 2018 Dec;37(6):2392–400.

32. Committee on Fetus and Newborn. Hospital Discharge of the High-Risk Neonate. Pediatrics. 2008 Aug 1;122(5):1119–26.

33. Moltu SJ, Bronsky J, Embleton N, Gerasimidis K, Indrio F, Köglmeier J, et al. Nutritional Management of the Critically ill Neonate: A Position Paper of the ESPGHAN Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2021 Feb 16;

34. Harrison W, Goodman D. Epidemiologic Trends in Neonatal Intensive Care, 2007-2012. JAMA Pediatr. 2015 Sep;169(9):855–62.

35. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Preterm Birth 1 Epidemiology and causes of preterm birth. 2008;371:10.

36. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. The Lancet. 2008 Jan 19;371(9608):261–9.

37. Condò V, Cipriani S, Colnaghi M, Bellù R, Zanini R, Bulfoni C, et al. Neonatal respiratory distress syndrome: are risk factors the same in preterm and term infants? The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2017 Mar 3;30(11):1267–72.

38. Dargaville PA, Aiyappan A, De Paoli AG, Dalton RGB, Kuschel CA, Kamlin CO, et al. Continuous positive airway pressure failure in preterm infants: incidence, predictors and consequences. Neonatology. 2013;104(1):8–14.

39. Wheeler CR, Smallwood CD. 2019 Year in Review: Neonatal Respiratory Support. Respiratory Care. 2020 May 1;65(5):693–704.

40. Mansoor KP, Ravikiran SR, Kulkarni V, Baliga K, Rao S, Bhat KG, et al. Modified Sick Neonatal Score (MSNS): A Novel Neonatal Disease Severity Scoring System for Resource-Limited Settings. Critical Care Research and Practice. 2019 May 9;2019:e9059073.

41. Seaton SE, Barker L, Jenkins D, Draper ES, Abrams KR, Manktelow BN. What factors predict length of stay in a neonatal unit: a systematic review. BMJ Open. 2016 Oct 1;6(10):e010466.

42. Sharma D, Shastri S, Farahbakhsh N, Sharma P. Intrauterine growth restriction – part 1. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2016 Sep 16;29(24):3977–87.

43. Leijser LM, de Vries LS. Preterm brain injury: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation. Handb Clin Neurol. 2019;162:173–99.

44. Brennan A-M, Murphy BP, Kiely ME. Optimising preterm nutrition: present and future. Proc Nutr Soc. 2016 May;75(2):154–61.

45. Verma R, Shibly S, Fang H, Pollack S. Do early postnatal body weight changes contribute to neonatal morbidities in the extremely low birth weight infants. J Neonatal Perinatal Med. 2015;8(2):113–8.

46. Rochow N, Fusch G, Mühlinghaus A, Niesytto C, Straube S, Utzig N, et al. A nutritional program to improve outcome of very low birth weight infants. Clinical Nutrition. 2012 Feb 1;31(1):124–31.

47. Gao C, Ehsan L, Jones M, Khan M, Middleton J, Vergales B, et al. Time to regain birth weight predicts neonatal growth velocity: A single-center experience. Clin Nutr ESPEN. 2020 Aug;38:165–71.

48. Maas C, Franz AR, Krogh S von, Arand J, Poets CF. Growth and morbidity of extremely preterm infants after early full enteral nutrition. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition. 2018 Jan 1;103(1):F79–81.

49. Controlled Trial of Two Incremental Milk-Feeding Rates in Preterm Infants | NEJM [Internet]. [cited 2022 Jan 29]. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1816654

50. Oddie SJ, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 29];(8). Available from: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001241.pub8/full

51. Blackwell MT, Eichenwald EC, McAlmon K, Petit K, Linton PT, McCormick MC, et al. Interneonatal intensive care unit variation in growth rates and feeding practices in healthy moderately premature infants. J Perinatol. 2005 Jul;25(7):478–85.

52. Asadi S, Bloomfield FH, Harding JE. Nutrition in late preterm infants. Semin Perinatol. 2019 Nov;43(7):151160.

53. Lapillonne A, Bronsky J, Campoy C, Embleton N, Fewtrell M, Fidler Mis N, et al. Feeding the Late and Moderately Preterm Infant: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019 Aug;69(2):259–70.

54. Διπλωματική Μανουσάκη Άννα, Πανεπιστήμιο Κρήτης 2021(Διαθέσιμη εδώ: https://elocus.lib.uoc.gr//dlib/2/b/7/metadata-dlib-1617009469-831029-13951.tkl)

# 8. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

## Score βαρύτητας CRIB και MSNS

| Variables | Values | | Points (help) |
|---|---|---|---|
| | | Male infants | |
| Gestation (weeks) | 0 | | 0 |
| Birthweight (g) (enter the value) | 0 | Enter | |
| | | Female infants | |
| Gestation (weeks) | 0 | | 0 |
| Birthweight (g) (enter the value) | 0 | Enter | |
| Temperature at admission (°C) | | | 0 |
| Base excess (mmol/L) | | | 0 |
| | Predicted Death Rate : 0 | | Total CRIB II score : 0 |
| Compute<br>Clear | Logit = -6.476 + 0.45 * CRIB II<br>Predicted death rate = $e^{Logit}/(1+e^{Logit})$ | | Total CRIB II score = Sum (points)<br>The range of possible CRIB II score is 0 to 27 |

*1 CRIB II score and Predicted Death Rate (Parry G. et al, Lancet 2013. Available from https://sfar.org/scores2/crib22.php )*

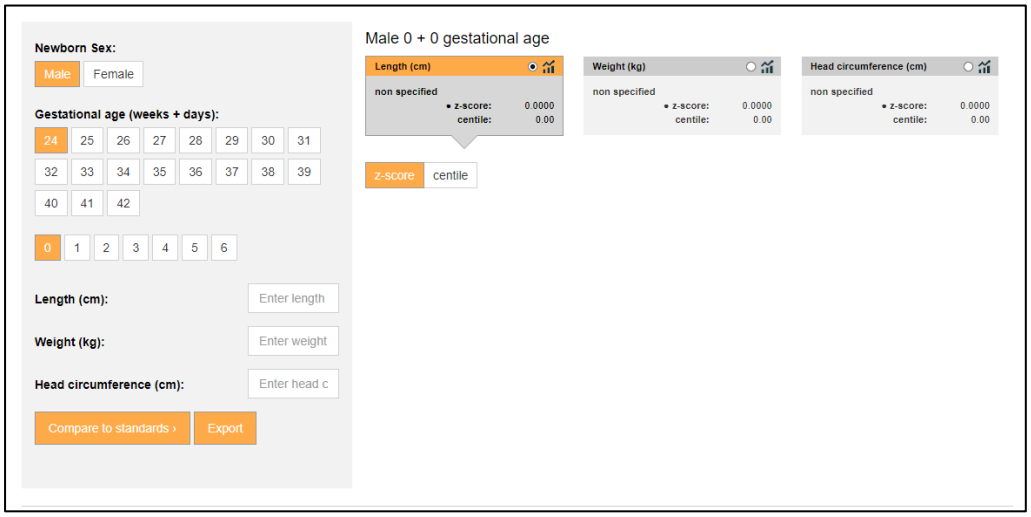
**Table 1**

Parameters of MSNS with scoring for each parameter.

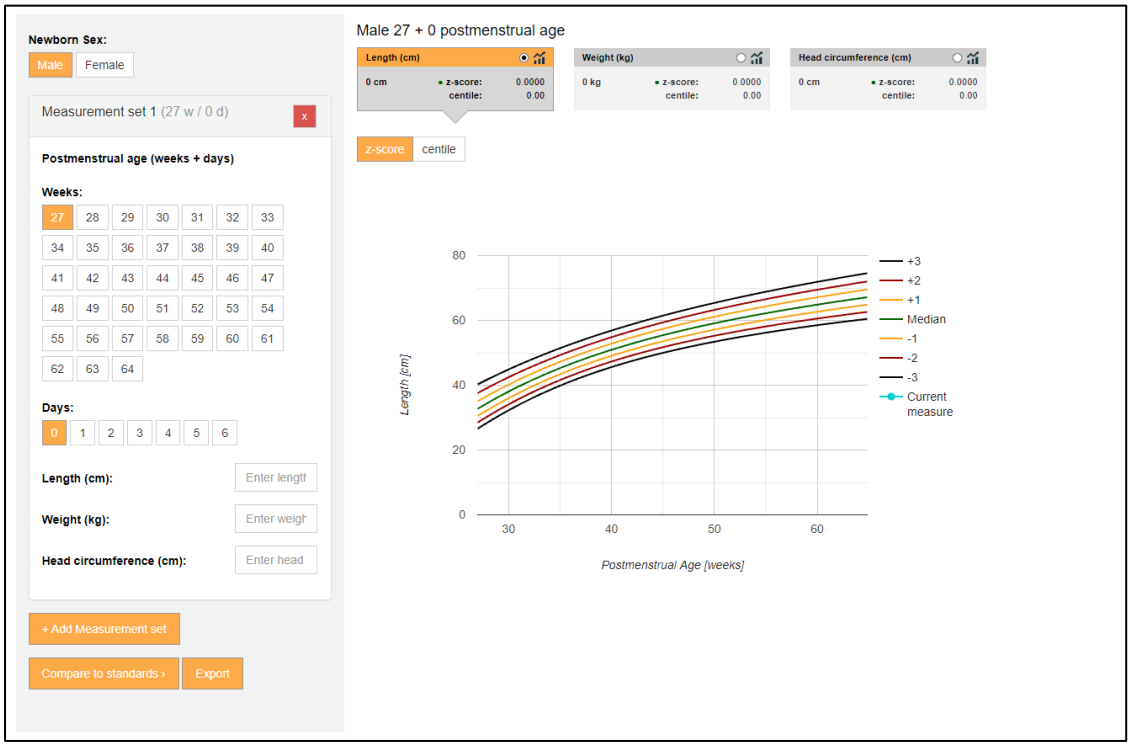
| Parameter | Score 0 | Score 1 | Score 2 |
|---|---|---|---|
| Respiratory effort | Apnea or grunt | Tachypnea (respiratory rate >60/min) with or without retractions | Normal (respiratory rate 40–60/min) |
| Heart rate | Bradycardia or asystole | Tachycardia (>160/min) | Normal (100–160/min) |
| Axillary temperature (°C) | <36 | 36–36.5 | 36.5–37.5 |
| Capillary refilling time (s) | >5 | 3–5 | <3 |
| Random blood sugar (mg/dl) | <40 | 40–60 | >60 |
| $SpO_2$ (in room air) | <85 | 85–92 | >92 |
| Gestational age (in weeks) | <32 weeks | 32 to 36 weeks + 6/7 days | 37 weeks and above |
| Birth weight (kg) | <1.5 | 1.5–2.49 | 2.5 or above |
| Total | | Maximum 16 | |

*2 MSNS score ( Mansoor KP. et al 2019, available from https://www.hindawi.com/journals/ccrp/2019/9059073/ )*

# Ηλεκτρονική πλατφόρμα INTERGROWTH 21ST




*3 Newborn Size at Birth (available from http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/en/ManualEntry/Compute )*




*4 Postnatal Growth of Preterm Infants (available from http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/preterm/en/ManualEntry/Compute )*

# Φόρμα Καταγραφής Δεδομένων

**ΕΝΤΥΠΟ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΘΡΕΠΤΙΚΟΥ ΙΣΟΖΥΓΙΟΥ ΝΕΟΓΝΩΝ**

ΑΑ:

ΚΩΔΙΚΟΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ: ΚΩΔΙΚΟΣ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ:

ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ: ΜΕΝΝ ΠαΓΝΗ

**ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:

ΦΥΛΟ (1=άρρεν , 2= θήλυ):

ΗΜΕΡ. ΓΕΝΝΗΣΗΣ:

ΗΜΕΡ. ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ: ΗΜΕΡ. ΕΞΟΔΟΥ:

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ ΣΤΗΝ ΜΕΝΝ (σε ημέρες):

ΗΛΙΚΙΑ ΜΗΤΕΡΑΣ:

ΣΕΙΡΑ ΚΥΗΣΗΣ:

ΚΥΗΣΗ (ΑΠΛΗ = 1, ΠΟΛΥΔΥΜΗ =2):

ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΚΥΗΣΗ( ΝΑΙ=1, ΟΧΙ=2):

ΤΟΚΕΤΟΣ (ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ=1, ΚΑΙΣΑΡΙΚΗ=2):

ΑΝΑΝΗΨΗ (1= ΝΑΙ, 2=ΟΧΙ):

**ΣΩΜΑΤΟΜΕΤΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ εισαγωγής**

ΗΛΙΚΙΑ ΚΥΗΣΗΣ σε εβδομάδες ( 1= <28w, 2= 28- 32w, 3 = 32-34w, 4= 34-37 , 5= ≥37):

ΒΑΡΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ σε γρ (1: <1000γρ, 2:1000-1500, 3:1500-2500, 4:2500-3999, 5: >4000):

% ΒΑΡΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ (ΕΘ):

ΒΑΡΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ (σε γρ.):

% ΒΑΡΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ (ΕΘ):

SGA (1 = ΝΑΙ, 2= ΟΧΙ):

IUGR (1= ΝΑΙ, 2=ΟΧΙ):

ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ στην εισαγωγή (εκατοστά) :

% Π.Κ εισαγωγής (ΕΘ):

ΜΗΚΟΣ ΣΩΜΑΤΟΣ στην εισαγωγή (εκατοστά):

% Μ.Σ εισαγωγής (ΕΘ):

z-scores εισαγωγής: https://intergrowth21.tghn.org/articles/intergrowth-21st-postnatal-growth-standards-and-z-scores-preterm-infants/

Βάρους……. Μήκους……. ΠΚ……

**ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

ΚΥΡΙΑ ΑΙΤΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ (1=πρωορότητα, 2= προωρότητα με επιπλοκές, 3=μη σχετιζόμενη με προωρότητα) :

ΑΛΛΗ ΑΙΤΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ (0= όχι, 1= αναπνευστική δυσχέρεια, 2= ίκτερος, 3=σπασμοί, 4=σήψη, 5=ΧΒΓ, 6= ΠΡΕΥ, 7=IUGR, 8=δυσκολία σίτισης):

ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ (1= αναπνευστήρας, 2= N-CPAP, 3=διάχυτο O2, 4= HFNC, 5= τίποτα, 6=άλλο)

Ημέρες Μηχανικού Αερισμού:

Ημέρες Άλλης αναπνευστικής υποστήριξης:

ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ : 1=ναι, 2=όχι

Αν ναι κωδικοποίησε

CRIB II score: https://sfar.org/scores2/crib22.php

Χειρουργείο: 1=ναι, 2=όχι Αν ναι τι

NEC: 1=ναι, 2=όχι

BPD: 1=ναι, 2=όχι

Επιπλοκές άλλες: 1=ναι, 2=όχι Αν ναι τι: (1=σήψη, 2=PDA, 3=pneumothorax)

Επεισόδια Σήψης :

1ο και τελευταίο παθογόνο που απομονώθηκε:

**ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ** (3η , 7η, 14η μέρα)

ΤΥΠΟΣ ΣΙΤΙΣΗΣ (1= εντερική, 2= παρεντερική, 3=εντερική+παρεντερική, 4= εντερική+δεξτρόζη 10%, 5= εντερική + δεξτρόζη 10% με πρόσθετα):

ΤΥΠΟΣ ΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΣΙΤΙΣΗΣ (1= φόρμουλα, 2= φόρμουλα ειδική για πρόωρα, 3= μητρικό γάλα, 4 = μητρικό γάλα με ενισχυτικό, 5=μεικτή σίτιση):

ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΗΝ ΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΣΙΤΙΣΗΣ (1= ρινογαστρικός καθετήρας, 2=μπιμπερό, 3= ΜΘ, 4=εναλλάξ):

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΣΙΤΙΣΗ (1=ΝΑΙ ,2= 0ΧΙ):

Αν ναι ποιες (1=έμετοι /αναγωγές, 2=διάταση κοιλίας, 3=νεκρωτική εντεροκολίτιδα, 4= γαστρικό υπόλειμα, 5=εισρόφηση, 6=άλλο):

ΧΡΟΝΟΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΣΙΤΙΣΗΣ (σε ημέρες):

ΧΡΟΝΟΣ ΜΕΧΡΙ ΤΗΝ ΠΛΗΡΗ ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΣΙΤΙΣΗ (σε ημέρες):

ΤΥΠΟΣ ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΣΙΤΙΣΗΣ (1=glucose 10%, 2=glucose 10% με πρόσθετους ηλεκτρολύτες, 3= glucose 10% + αμινοξέα, 4= glucose 10% + αμινοξέα + λιπίδια):

ΧΡΟΝΟΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΤΗΣ ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗΣ (σε ημέρες):

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΣΙΤΙΣΗΣ (σε ημέρες):

ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗΣ (1= περιφερική φλέβα, 2= Ομφαλικός καθετήρας, 3= περιφερικός κεντρικός καθετήρας):

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥΣ ΚΑΘΕΤΗΡΕΣ (1=ΝΑΙ , 2=ΟΧΙ ):

ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΣΙΤΙΣΗΣ (1=ΝΑΙ, 2=ΟΧΙ):

Αν ναι ποιες (1= υποκαλιαιμία, 2=Υπονατριαιμία, 3= υπασβεστιαιμία, 4=υποφωσφαταιμία, 5 =υπομαγνησιαιμία)

**ΣΥΝΟΛΙΚΕΣ ΠΡΟΣΛΗΨΕΙΣ ΥΓΡΩΝ ΚΑΙ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ**

ΟΓΚΟΙ ΥΓΡΩΝ (ml/kg/d):

ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΣΙΤΙΣΗ ΣΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ

ΣΥΝΟΛΙΚΟΙ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ Ε.Σ (g/kg/d):

ΣΥΝΟΛΙΚΟ ΛΙΠΟΣ (g/kg/d) Ε.Σ :

ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΠΡΩΤΕΙΝΗ (g/kg/d) Ε.Σ :

ΣΥΝΟΛΟ ΘΕΡΜΙΔΩΝ Αυτόματος υπολογισμός (kCal/kg/d) ΕΣ:

ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗ ΣΙΤΙΣΗ ΣΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ

ΣΥΝΟΛΙΚΟΙ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ Π.Σ (g/kg/d):

ΣΥΝΟΛΙΚΟ ΛΙΠΟΣ (g/kg/d) Π.Σ :

ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΠΡΩΤΕΙΝΗ (g/kg/d) Π.Σ :

ΣΥΝΟΛΟ ΘΕΡΜΙΔΩΝ Αυτόματος υπολογισμός (kCal/kg/d) ΠΣ:

ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΑ ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΚΑΙ ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗ ΣΙΤΙΣΗ ΣΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ

ΣΥΝΟΛΙΚΟΙ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ Π.Σ Αυτόματος υπολογισμός (g/kg/d):

ΣΥΝΟΛΙΚΟ ΛΙΠΟΣ Αυτόματος υπολογισμός (g/kg/d) Π.Σ :

ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΠΡΩΤΕΙΝΗ Αυτόματος υπολογισμός (g/kg/d) Π.Σ :

ΣΥΝΟΛΟ ΘΕΡΜΙΔΩΝ Αυτόματος υπολογισμός (kCal/kg/d) ΠΣ:

ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΙ ΗΜΕΡΗΣΙΩΝ ΑΝΑΓΚΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ – ΠΡΩΤΕΙΝΗΣ

Α) ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΚΛΙΝΙΚΗΣ

ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΠΡΩΤΕΙΝΗ Αυτόματος υπολογισμός βάσει πρωτοκόλλου (g/kg/d) Π.Σ :

ΣΥΝΟΛΟ ΘΕΡΜΙΔΩΝ Αυτόματος υπολογισμός βάσει πρωτοκόλλου (kCal/kg/d) ΠΣ:

Β) ESPGHAN

ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΠΡΩΤΕΙΝΗ Αυτόματος υπολογισμός βάσει πρωτοκόλλου (g/kg/d) Π.Σ :

ΣΥΝΟΛΟ ΘΕΡΜΙΔΩΝ Αυτόματος υπολογισμός βάσει πρωτοκόλλου (kCal/kg/d) ΠΣ:

ΙΣΟΖΥΓΙΟ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΩΝ – ΥΠΟΛΟΓΙΖΟΜΕΝΩΝ

Α) ΧΟΡΗΓΗΘΕΝΤΑ ΣΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ - ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΚΛΙΝΙΚΗΣ

ΙΣΟΖΥΓΙΟ ΠΡΩΤΕΙΝΗΣ Αυτόματος υπολογισμός (g/kg/d) Π.Σ :

ΙΣΟΖΥΓΙΟ ΘΕΡΜΙΔΩΝ Αυτόματος υπολογισμός (kCal/kg/d) ΠΣ:

Β) ΧΟΡΗΓΗΘΕΝΤΑ ΣΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ - ESPGHAN

ΙΣΟΖΥΓΙΟ ΠΡΩΤΕΙΝΗΣ Αυτόματος υπολογισμός (g/kg/d) Π.Σ :

ΙΣΟΖΥΓΙΟ ΘΕΡΜΙΔΩΝ Αυτόματος υπολογισμός (kCal/kg/d) ΠΣ:

**ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ**

ΒΑΡΟΣ ΕΞΟΔΟΥ (σε γρ.): %ΒΑΡΟΣ ΕΞΟΔΟΥ (ΕΘ):

ΗΜΕΡΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΚΤΗΣΗ ΤΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:

ΜΕΓΙΣΤΗ ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ (σε γρ):

ΜΕΓΙΣΤΗ ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ (σε ημέρες):

ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ κατά την έξοδο (σε εκατοστά):

%Π.Κ στην έξοδο (ΕΘ):

ΜΗΚΟΣ ΣΩΜΑΤΟΣ κατά την έξοδο (σε εκατοστά):

%Μ.Σ στην έξοδο (ΕΘ):

Διαφορά Βάρους εξόδου – γέννησης Αυτόματος υπολογισμός (γρ)

Διαφορά ΠΚ εξόδου = γέννησης Αυτόματος υπολογισμός (εκ)

Διαφορά Μήκους εξόδου – γέννησης Αυτόματος υπολογισμός (εκ)

ΣΥΣΤΑΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΞΟΔΟ ΓΙΑ ΓΑΛΑ (1= κανονικό, 2= γάλα για πρόωρα, 3= άλλο):

ΘΕΡΜΙΔΕΣ ΕΞΟΔΟΥ (kCal/kg/d):

ΕΛΕΓΧΟΣ ΝΕΥΡΟΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΜΕ u/s ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ (1=ΝΑΙ, 2=ΟΧΙ):

z-scores εξόδου:

Βάρους……. Μήκους……. ΠΚ……

Διαφορά z-scores εξόδου – εισόδου:

ΔΒάρους…….. ΔΜήκους……. ΔΠΚ……

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ**

ΕΞΟΔΟΣ ΣΤΟ ΣΠΙΤΙ (1= ΝΑΙ , 2= ΟΧΙ ): ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΣΕ ΑΛΛΟ ΦΟΡΕΑ (1=ΝΑΙ, 2=ΟΧΙ) :

ΘΑΝΑΤΟΣ (1= ΝΑΙ, 2=ΟΧΙ ) : ΕΠΑΝΕΙΣΑΓΩΓΗ (1=ΝΑΙ, 2=ΟΧΙ) :