



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**Β΄ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**  
**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Γ. ΚΡΕΑΤΣΑΣ**

**ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ**  
**ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ Α. ΜΑΛΑΜΙΤΣΗ-ΠΟΥΧΝΕΡ**

**ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ**  
**ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ ΝΕΚΡΩΤΙΚΗΣ ΕΝΤΕΡΟΚΟΛΙΤΙΔΑΣ**  
**ΣΕ ΟΨΙΜΑ ΠΡΟΩΡΑ ΚΑΙ ΤΕΛΕΙΟΜΗΝΑ ΝΕΟΓΝΑ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**Εμμανουέλας Σδόνα**

**Παιδιάτρου**

**ΑΘΗΝΑ 2015**

*Στη μητέρα μου*

*Στη μνήμη του πατέρα μου*

*Η Ιατρική είναι επιστήμη της αβεβαιότητας  
και τέχνη των πιθανοτήτων.*

*Sir William Osler (1849-1919)*

## Ὄρκος του Ιπποκράτη

### Ὄρκος



ὈΝΗΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ἸΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ἈΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ὙΓΙἈΝ  
ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ἸΣΤΟΡΑΣ  
ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ  
ΕΜΗΝ ὈΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΣΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ἨΓΗΣΕΣΘΑΙ  
ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ἘΑ ΓΕΝΕΤΗ  
ΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΗΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΣΙΖΟΝΤΙ  
ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ, ΚΑΙ ΤΕΝΟΣ ΤΟ ΕΣ, ΕΣΥΤΟΥ ΑΔΕΛ-  
ΦΟΙΣ ἸΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΣΙΝ ἈΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΚΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ  
ΤΑΥΤΗΝ, ἢ ΧΡΗΣΙΖΕΙ ΜΑΘΗΣΑΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΣΥΓ-  
ΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ἈΠΡΟΙΣΙΩΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ  
ἈΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΩΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ὙΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣ  
ΚΑΙ ΤΟΙΣ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΗΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜ-  
ΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ὙΡΗΣΙΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΟ ἸΗΤΡΙΚῶ, ἈΛΛῶ ΔΕ ΟὐΔΕΝΙ.  
ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠΙ ὙΦΕΛΕΙΝ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ  
ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΡΑΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ἈΔΙΚΗΝ, ΕΙΡΕΣΙΝ,  
ΟΥ ΔΩΡΩ ΔΕ ΟὐΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟὐΔΕΝΙ ΑἴΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙ-  
ΜΟΝ ΟὐΔΕ ὙΦΗΓΙΟΜΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΗΝ ΤΟΙΝΔΕ ὍΜΟΙΩΣ ΔΕ  
ΟὐΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΛΛΟΝ ΘῶΡΟΝ ΔΩΡΩ, ἈΓΝῶΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΕΙΩΣ  
ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤῶΝ ἘΜῶΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ, ΟΥ ΤΕΜΕΩ  
ΔΕ ΟὐΔΕ ΜΗΝ ΛΟΙΩΝΤΑΣ, ΕΝΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ἈΝΔΡΑΣΙ  
ΠΡΗΣΙΩΣ ΤΗΣΔΕ, ΕΣ ΟΚΙἈΣ ΔΕ ΟΚΟΣἈΣ ἈΝ ΕΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ  
ΕΠ' ὙΦΕΛΕΙΝ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ἘΚΤΟΣ ΕΣΩ ΠΑΣΗΣ ἈΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙ-  
ΗΣ ΚΑΙ ΘῶΡΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ἈΛΛΗΣ ΚΑΙ ἈΠΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓῶΝ ΕΠΙ  
ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ἸΣΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ἈΝΔΡῶΝ, ἘΛΕΥΘΕΡῶΝ ΤΕ ΚΑΙ  
ΔΟΥΛῶΝ, Ἀ ΔΕ ἈΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ, ἢ ἸΔῶ ἢ ἈΚΟΥΩ, ἢ ΚΑΙ ΑΝΕΥ  
ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ἈΝΘΡῶΠῶΝ, Ἀ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ἘΚΛἈ-  
ΛΕΙΣΘΑΙ ΕΣΩ, ΞΙΓΗΣΟΜΑΙ ἈΡΡΗΤᾶ ἨΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ Τᾶ ΤΟΙ-  
ΑΥΤᾶ, ὈΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟὐΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ  
ΜΗ ΣΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΝ ΣΦΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΣἈ-  
ΖΟΜΕΝῶ, ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ἈΝΘΡῶΠῶΣ ΕΝ ΤῶΝ ΑἰΕΙ ΧΡΟΝῶΝ Ὅ  
ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙὈΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΣΩ.

## ΟΡΚΟΣ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΗΝ ΥΓΙΕΙΑΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΚΑΙ ΕΙΣ ΟΛΑΣ ΤΑΣ ΘΕΑΣ, ΕΡΙΧΛΑΘΥΜΕΝΟΣ ΑΥΤΟΥΣ ΩΣ ΜΑΡΤΥΡΑΣ, ΟΤΙ ΘΑ ΤΗΡΗΣ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΡΙΣΙΝ ΜΟΥ ΑΥΤΟΝ ΕΔΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟΝ ΚΑΙ ΑΥΤΗΝ ΒΕΣ ΤΗΝ ΕΓΓΡΑΦΟΝ ΣΥΜΦΩΝΙΑΝ, ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΜΕΝ ΕΒΕΒΗΟΝ, Ο ΟΠΟΙΟΣ ΜΕ ΕΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΑΥΤΗΝ, ΙΣΟΝ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΚΑΜΩ ΚΟΙΝΩΝΟΝ ΤΟΥ ΒΙΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΒΟΗΘΩ, ΟΤΑΝ ΣΥΡΙΣΚΕΤΑΙ ΕΙΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΝ ΑΝΑΓΚΗΝ, ΚΑΙ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥ ΩΣ ΑΔΕΛΦΟΥΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΞΩ ΤΗΣ ΤΕΧΝΗΣ ΑΥΤΗΣ ΕΑΝ ΘΕΛΟΥΝ ΝΑ ΤΗΝ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ ΑΜΟΙΒΗΝ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΟΝ ΣΥΜΦΩΝΙΑΝ, ΘΑ ΠΑΡΕΧΩ ΔΕ ΣΥΜΒΟΥΛΑΣ, ΕΙΔΙΚΑ ΠΡΟΦΟΡΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΟΛΑΣ ΤΑΣ ΥΠΟΛΟΙΠΟΥΣ ΓΝΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΤΟΥ ΔΙΔΑΧΤΑΛΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΟΙΣ ΤΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ, ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΚΑΙ ΕΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙ ΕΙΝΑΙ ΚΑΙ ΕΧΟΥΝ ΔΕΒΕΙ ΟΡΚΟΝ ΣΥΜΦΩΝΩΣ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΙΑΤΡΙΚΟΝ ΝΟΜΟΝ, ΕΙΣ ΠΑΝΕΝΑ ΔΕ ΑΛΛΟΝ.

ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΩ ΔΕ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΝ ΑΓΩΓΗΝ ΠΡΟΣ ΩΦΕΛΕΙΑΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΕΣΤΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΡΙΣΙΝ ΜΟΥ, ΘΑ ΠΡΟΛΑΜΒΑΝΩ ΔΕ ΒΛΑΒΗΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΔΕΗΜΙΑΝ, ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟΝ ΕΙΣ ΚΑΝΕΝΑ, ΟΥΤΕ ΚΑΙ ΕΑΝ ΜΟΥ ΖΗΤΗΣΩ, ΚΑΙ ΟΥΤΕ ΘΑ ΔΩΣΩ ΤΟΙΑΥΤΗΝ ΣΥΜΒΟΥΛΗΝ, ΩΣ ΑΥΤΟΣ ΟΥΤΕ ΕΙΣ ΕΛΙΚΥΟΝ ΓΥΝΑΙΚΑ ΘΑ ΔΩΣΩ ΕΚΤΡΕΤΙΚΟΝ ΦΑΡΜΑΚΟΝ, ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΩ ΔΕ ΤΟΝ ΒΙΟΝ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΜΟΥ ΚΑΤΑ ΤΡΟΠΟΝ ΔΗΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΜΦΩΝΟΝ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΘΕΙΟΝ ΝΟΜΟΝ, ΑΚΟΜΗ ΔΕ ΔΕΝ ΘΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΩ ΟΥΤΕ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΠΑΙΧΟΝΤΑΣ ΑΠΟ ΛΙΘΙΑΣΙΝ, ΑΛΛΑ ΘΑ ΤΟΥΣ ΠΑΡΑΠΕΜΠΩ ΕΙΣ ΑΝΑΓΓΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΥΣ, ΕΙΔΙΚΟΥΣ ΔΙΑ ΤΟ ΕΡΓΟΝ ΤΟΥΤΟ, ΕΙΣ ΟΤΑΙ ΩΣ ΔΙΚΙΑΣ ΜΕΤΑΒΑΙΝΩ, ΘΑ ΕΙΣΕΡΧΩΜΑΙ ΠΡΟΣ ΒΟΗΘΕΙΑΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ, ΑΡΕΧΩΝ ΠΑΙΣΗΣ ΕΚΟΥΣΙΑΣ ΑΔΙΚΙΑΣ ΚΑΙ ΑΛΛΗΣ ΔΙΑΦΘΟΡΑΣ ΚΑΙ ΣΑΡΚΩΣΙΝ ΣΥΣΤΕΣΗΝ ΜΕΤΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ Η ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.

ΟΣΑ ΔΕ ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑΝ Η ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΝ ΜΟΥ ΜΕΤΑ ΤΩΝ ΑΛΛΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ ΕΙΣ ΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗΝ ΤΟΥΣ ΖΩΩΝ, ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕΝΑ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΘΟΥΝ ΕΙΣ ΤΟΥΣ ΑΛΛΟΥΣ, ΘΑ ΚΡΑΤΩ ΜΥΣΤΙΚΑ ΠΡΕΤΕΥΩΝ ΟΤΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΑΠΟΡΡΗΤΑ, ΕΦ' ΟΙΩΝ ΜΕΝ ΚΟΙΝΩΝ ΤΗΣ ΑΥΤΟΝ ΕΔΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΩ, ΠΙΣΤΕΥΩ ΝΑ ΑΠΟΛΛΑΤΩ ΚΑΙ ΤΗΣ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΤΕΧΝΗΣ, ΕΚΤΙΜΩΜΕΝΟΣ ΕΞΑΕΙ ΑΠΟ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΠΑΡΑΒΩ ΑΥΤΟΝ ΚΑΙ ΓΙΝΩ ΕΠΙΟΡΚΟΣ, ΝΑ ΠΑΩΣ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ ΤΟΥΤΩΝ.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ



## ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Ημερομηνία αιτήσεως: 23-02-2009

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής: 23-04-2009

Μέλη τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής:

1. Μαλαμίτση-Πούχγερ Αριάδνη, Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών (επιβλέπουσα)
2. Παναγιωτόπουλος Τάκης, Καθηγητής, Τομέας Υγείας του Παιδιού, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας
3. Λάγιου Παγώνα, Καθηγήτρια Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 30-06-2009

Ημερομηνία καταθέσεως διδακτορικής διατριβής: 14-12-2015

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών: Σφηκάκης Πέτρος, Καθηγητής

Μέλη επταμελούς εξεταστικής επιτροπής:

1. Μαλαμίτση-Πούχγερ Αριάδνη, Καθηγήτρια
2. Παναγιωτόπουλος Τάκης, Καθηγητής
3. Λάγιου Παγώνα, Καθηγήτρια
4. Μπάκα Σταυρούλα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια
5. Πανουλής Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής
6. Μπριάνα Δέσποινα, Επίκουρη Καθηγήτρια
7. Μπούτσικου Θεοδώρα, Επίκουρη Καθηγήτρια

Βαθμός: Άριστα

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Βιογραφικό σημείωμα.....	9
Πρόλογος.....	15
Συντομογραφίες.....	17

### ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

I. Εντερικός αυλός φυσιολογικού νεογνού	
1. Στοιχεία εμβρυολογίας, ανατομίας και φυσιολογίας.....	19
2. Εντερικός βλεννογόνος νεογνού.....	22
3. Εντερική κινητικότητα νεογνού.....	23
4. Βακτηριακός αποικισμός εντέρου νεογνού.....	24
II. Νεκρωτική εντεροκολίτιδα	
1. Εισαγωγή-Ιστορική ανασκόπηση.....	25
2. Επιδημιολογία.....	26
3. Αιτιολογία και παθογένεια.....	28
i. Προωρότητα.....	29
ii. Εντερική σίτιση.....	33
iii. Ισχαιμία εντέρου.....	34
iv. Μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου.....	35
Προγεννητικοί προδιαθεσικοί παράγοντες.....	37
Προδιαθεσικοί παράγοντες των πρόωρων νεογνών.....	38
3.1 Νεκρωτική εντεροκολίτιδα σε όψιμα πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά.....	39
4. Διάγνωση και σταδιοποίηση.....	41
5. Διαφορική διάγνωση.....	46
6. Θεραπεία.....	47
7. Πρόγνωση.....	49
8. Πρόληψη.....	51

### ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή.....	58
1.1 Σκοπός.....	58
2. Μεθοδολογία.....	59
3. Αποτελέσματα.....	62

<b>4. Συζήτηση.....</b>	<b>74</b>
<b>4.1 Περιορισμοί.....</b>	<b>78</b>
<b>4.2 Συμπεράσματα - Προτάσεις για τη Δημόσια Υγεία.....</b>	<b>78</b>
<b>Παράρτημα Ι. Φύλλο καταγραφής των πληροφοριών για νεογνά.....</b>	<b>80</b>
<b>Παράρτημα ΙΙ. Ατομικά χαρακτηριστικά των νεογνών με ΝΕΚ και αιμορραγικές κενώσεις.....</b>	<b>91</b>
<b>Παράρτημα ΙΙΙ. Αποτελέσματα μονοπαραγοντικής ανάλυσης.....</b>	<b>99</b>
<b>Περίληψη ελληνική .....</b>	<b>125</b>
<b>Περίληψη αγγλική.....</b>	<b>128</b>
<b>Βιβλιογραφία.....</b>	<b>130</b>
<b>Δημοσιευμένη μελέτη.....</b>	<b>148</b>



## **Βιογραφικό σημείωμα**

### **1. Προσωπικά στοιχεία**

Όνοματεπώνυμο: **Εμμανουέλα Σδόνα**

Ημερομηνία γέννησης: **22-2-1981**

Τόπος γέννησης: **Μαρούσι Αττικής**

Υπηκοότητα: **Ελληνική**

Οικογενειακή κατάσταση: **Άγαμη**

Ιδιότητα: **Παιδίατρος**

Διεύθυνση κατοικίας: **Τραπεζούντος 5, 11527 Αθήνα**

Τηλέφωνο κατοικίας: **210 7792851**

Κινητό τηλέφωνο: **6944 703708**

Ηλεκτρονική διεύθυνση: **[emysdona@gmail.com](mailto:emysdona@gmail.com)**

### **2. Εργασιακή εμπειρία**

Μάρτιος 2015-σήμερα: Επικουρική Παιδίατρος στο ΠΕΔΥ Μονάδα Υγείας Ζωγράφου

Σεπτέμβριος 2013-Αύγουστος 2014: Επικουρική Παιδίατρος στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών του Αττικού Νοσοκομείου

Αύγουστος 2009-Νοέμβριος 2012 (παράταση της σύμβασης έως το Μάιο 2013): Ειδικευόμενη Ιατρός στην Παιδιατρική στο Αττικό Νοσοκομείο

Μάιος 2008-Νοέμβριος 2008 (παράταση της σύμβασης έως τον Απρίλιο 2009): Ειδικευόμενη Ιατρός στη Νεογνολογία (Παιδιατρική) στο Αρεταίειο Νοσοκομείο

Αύγουστος 2006-Αύγουστος 2007 (παράταση της σύμβασης έως τον Ιανουάριο 2008): Υποχρεωτική υπηρεσία υπαίθρου, Αγροτική Ιατρός στο Π.Ι. Ελάτης του νομού Τρικάλων

Μάιος 2006-Ιούλιος 2006: Τρίμηνη υποχρεωτική εκπαίδευση στο Γενικό Νοσοκομείο Τρικάλων

### **3. Σπουδές**

Απρίλιος 2009-σήμερα: Υποψήφια διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Αύγουστος 2007-Μάιος 2009: Μεταπτυχιακό δίπλωμα στη Δημόσια Υγεία, Karolinska Institut, Στοκχόλμη, Σουηδία (Θέμα ερευνητικής εργασίας: «Παιδικά

ατυχήματα από πτώσεις στην Ελλάδα: ανασκόπηση του προβλήματος και προτάσεις για προληπτικές παρεμβάσεις»)

Νοέμβριος 2005: Πτυχίο Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών (Βαθμός 7,30/10)

Ιούνιος 1998: Απολυτήριο Ενιαίου Πολυκλαδικού Λυκείου Τρικάλων (Βαθμός 20/20)

#### **4. Ξένες γλώσσες**

Αγγλικά: Άριστα (Cambridge Proficiency Certificate)

Γαλλικά: Άριστα (Paris-Sorbonne Diplôme d'études françaises 2e degré)

Γερμανικά: Πολύ καλά (Goethe Institut Zentrale Mittelstufenprüfung)

Σουηδικά: Καλά (Swedex nivå B1)

#### **5. Γνώσεις ηλεκτρονικού υπολογιστή**

Βασικές γνώσεις (κάτοχος πτυχίου ECDL Core Certificate), SPSS, EpiData, Stata, R

#### **6. Συμμετογή σε σεμινάρια**

- 1) 12<sup>th</sup> European Training Session in Adolescent Medicine and Health, University of Lausanne & EuTEACH, Lausanne, 5-10/7/15
- 2) Σεμινάριο εξειδικευμένης υποστήριξης της ζωής στα παιδιά (APLS), Advanced Life Support Group, Αθήνα, 29-30/11/14
- 3) Σεμινάριο «Εισαγωγή στη Βιοστατιστική & την Επιδημιολογία», Collaborative Center for Clinical Epidemiology and Outcomes Research (CLEO), Αθήνα, 24/5/13-12/6/13
- 4) Σεμινάριο κλινικών δοκιμών (Certificate of Good Clinical Practice and Regulatory Requirements for Clinical Trials), Athens University Medical School and Cambridge University Hospitals, Αθήνα, 27/4/13-30/6/13
- 5) Εκπαιδευτικό πρόγραμμα 40 ωρών στη μεθοδολογία της ιατρικής έρευνας και στη συγκέντρωση, ανάλυση και στατιστική αξιοποίηση δεδομένων με τη χρήση στατιστικού λογισμικού, Οργανισμός Απασχόλησης Εργατικού Δυναμικού (ΟΑΕΔ), Αθήνα, Οκτώβριος 2011
- 6) 13<sup>th</sup> EU Basics in Public Health Nutrition, Karolinska Institutet, Budapest, 27/6/11-4/7/11
- 7) 5<sup>ο</sup> σεμινάριο μητρικού θηλασμού για επαγγελματίες υγείας, Γ' Μαιευτική – Γυναικολογική και Γ' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα, 14-18/2/11
- 8) Σεμινάριο Ανανηπτών στην Ανάνηψη Νεογνού, Ελληνική Εταιρεία Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης (ΕΕΚΑΑ), Αθήνα, 25/4/09

- 9) Πρόγραμμα συμπληρωματικής εξ αποστάσεως εκπαίδευσης «Ανάπτυξη προγραμμάτων προαγωγής και αγωγής υγείας», Κέντρο Επαγγελματικής Κατάρτισης ΕΚΠΑ, 2/7/07-8/10/07

## **7. Ομιλίες**

- 1) «Εξαιρετικές ιδιότητες του μητρικού γάλακτος», 8<sup>ο</sup> Σεμινάριο Μητρικού Θηλασμού, Γ' Παιδιατρική και Γ' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα, 11/2/14
- 2) «Μητρικό γάλα - θηλασμός», Μάθημα στους φοιτητές της Γ' Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα, 8/1/14, 6/6/14, 1/9/14
- 3) «Αυξητικοί παράγοντες στο μητρικό γάλα», 9<sup>η</sup> Διακλινική Ημερίδα Γ' Παιδιατρικής και Γ' Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα, 7/12/13

## **8. Ανακοινώσεις σε ελληνικά συνέδρια**

- 1) «Επιληψία επαγόμενη από ζεστό νερό – σπάνια μορφή αντανακλαστικής επιληψίας», Φ. Ζαφειροπούλου, Μ. Τσιρούδα, Ε. Σδόνα, Α. Ντινόπουλος, Β. Παπαευαγγέλου, 52<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Ρόδος, 6-8/6/14 (αναρτημένη ανακοίνωση)
- 2) «Πολύδυμες κύσεις: αποτελέσματα καταγραφής προγράμματος μακρόχρονης παρακολούθησης προώρων και υψηλού κινδύνου νεογνών (follow-up)», Ε. Τσεκούρα, Ε. Σδόνα, Ε. Κώτσια, Κ. Χρέλια, Α. Μαντζαβίνου, Ι. Ορφανίδου, Α. Μπέλη, Α. Μαζιώτη, Ε. Αλεξοπούλου, 52<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Ρόδος, 6-8/6/14 (αναρτημένη ανακοίνωση)
- 3) «Θεραπευτική υποθερμία σε νεογνό με υποξαιμική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια: εφαρμογή με χρήση παγοκύστεων», Ε. Τσεκούρα, Ε.Σδόνα, Β. Σίδερη, Ε. Κώτσια, Σ. Σπανού, Κ. Χρέλια, Μ. Σουλιώτη, Α. Ντινόπουλος, Π. Μέξη, 52<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Ρόδος, 6-8/6/14 (αναρτημένη ανακοίνωση)
- 4) «?Ηπιος φαινότυπος συγγενούς κεντροπυρηνικής μυοπάθειας οφειλόμενης σε νέες μεταλλάξεις στο RYR1», Ε. Τσεκούρα, Ε. Σδόνα, Ε. Κώτσια, Ν. Ζάβρας, Κ. Χρέλια, Α. Ντινόπουλος, 5<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας, Αθήνα, 10-11/5/14 (αναρτημένη ανακοίνωση)
- 5) «Εκρίζωση φορέιας στελέχους *Klebsiella pneumoniae*, ανθεκτικής στις καρβαπενέμες, από τον πεπτικό σωλήνα νεογνού, με από του στόματος χορήγηση κολιστίνης και γενταμυκίνης», Χ. Βλιώρα, Β. Σίδερη, Β. Τσαγρής, Α. Δασκαλάκη, Ε. Κοντάκη, Σ.

- Σπανού, *E. Σδόνα*, *I. Κύρκου*, *Π. Μέξη-Μπουρνά*, *B. Παπαευαγγέλου*, 5<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας, Αθήνα, 10-11/5/14 (αναρτημένη ανακοίνωση)
- 6) «Άπνοιες προώρων μετά την πλήρη σίτιση – επιτυχής αντιμετώπιση με θεοφιλίνη», *Π. Μέξη-Μπουρνά*, *N. Ποδηματάς*, *B. Σίδερη*, *E. Σδόνα*, *Σ. Σπανού*, *I. Αγγουριδάκης*, *A. Δασκαλάκη*, 5<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας, Αθήνα, 10-11/5/14 (αναρτημένη ανακοίνωση)
- 7) «Δυσκολίες κατά το θηλασμό σε γυναίκα με νευροϊνωμάτωση τύπου-1 του μαζικού αδένου», *B. Σίδερη*, *Θ. Παπαλεξανδρή*, *Π. Μέξη-Μπουρνά*, *A. Δασκαλάκη*, *E. Τσεκούρα*, *E. Σδόνα*, *E. Αλεξίου*, *K. Χρέλια*, *E. Κοντάκη*, *B. Παπαευαγγέλου*, 5<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας, Αθήνα, 10-11/5/14 (αναρτημένη ανακοίνωση)
- 8) «Προωρότητα και ψυχική υγεία της μητέρας», *A. Δασκαλάκη*, *Γ. Μπούρας*, *B. Σίδερη*, *Σ. Σπανού*, *E. Σδόνα*, *N. Ποδηματάς*, *Π. Μέξη-Μπουρνά*, 5<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας, Αθήνα, 10-11/5/14 (ελεύθερη ανακοίνωση)
- 9) «Περίπτωση συγγενούς κεντροπυρηνικής μυοπάθειας οφειλόμενη σε νέες μεταλλάξεις», *E. Σδόνα*, *E. Τσεκούρα*, *N. Ζάβρας*, *K. Χρέλια*, *Π. Μέξη*, *A. Ντινόπουλος*, 13<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδονευρολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 13-14/12/13 (αναρτημένη ανακοίνωση)
- 10) «Η ντοπαμίνη αποτελεί ισχυρό διεγέρτη της έκκρισης κορτιζόλης σε παιδιά με κοντό ανάστημα», *X. Μαρακάκη*, *Δ. Παπαδημητρίου*, *A. Παπαδοπούλου*, *E. Σδόνα*, *A. Παπαδημητρίου*, 40<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού, Αθήνα, 17-20/4/13 (ελεύθερη ανακοίνωση)
- 11) «Αποτελέσματα χρήσης του παράγοντα everolimus σε ασθενή με οζώδη σκλήρυνση και υποεπενδυματικό αστροκύτωμα», *Φ. Ζαφειροπούλου*, *E.Σδόνα*, *A. Γουίβερτ*, *M. Παπαθανασίου*, *A. Αττιλάκος*, *A. Ντινόπουλος*, 12<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδονευρολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 14-15/12/12 (αναρτημένη ανακοίνωση)
- 12) «Παιδί με πνευμονική αιμοσιδήρωση και αλλεργία στο γάλα αγελάδας», *B. Γραμμενιάτης*, *E. Σδόνα*, *M. Παπαδόπουλος*, *K. Δούρος*, *A. Φρετζάγιας*, *K. Πρίφτης*, 3<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδοαλλεργιολογικό Συνέδριο, Καλαμάτα, 14-15/9/12 (ελεύθερη ανακοίνωση)
- 13) «Εμβολιαστική κάλυψη μαθητών Γυμνασίου Καλαμπάκας», *A. Τσαντάκη*, *E. Σδόνα*, *X. Ούρδα*, 50<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Ιωάννινα, 1-3/06/12 (αναρτημένη ανακοίνωση)
- 14) «Περίπτωση οξείας ηπατίτιδας μετά από λοίμωξη από τον ιό ανεμευλογιάς – ζωστήρα σε συνδυασμό με χρήση αντιμυκητιασικού παράγοντα», *Φ. Ζαφειροπούλου*, *O.*

Παναγοπούλου, *E. Σδόνα*, Σ. Χατζηνικολάου, Ε. Στέφος, Α. Αττιλάκος, Ιωάννινα, 1-3/06/12 (αναρτημένη ανακοίνωση)

- 15) «Βρέφος με σύνδρομο αποφολιδωτικής δερματίτιδας από σταφυλόκοκκο», Φ. Ζαφειροπούλου, Ι. Παπαδόπουλος, *E. Σδόνα*, Α. Μαντζαβίνου, Ε. Στέφος, Α. Αττιλάκος, Ιωάννινα, 1-3/06/12 (αναρτημένη ανακοίνωση)
- 16) «Εμβολιαστική κάλυψη μαθητών Α' Δημοτικού στην πόλη της Καλαμπάκας», *Σδόνα Ε.*, Τσαντάκη Α., Ούρδα Χ., Παπαθεοδώρου Μ., 46<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Κέρκυρα, 13-15/06/08 (αναρτημένη ανακοίνωση)
- 17) «Οι εμβολιασμοί συνεχίζονται στην εφηβική ηλικία», Καρφής Ι., Τσίτσικα Α., Σάρρα Α., *Σδόνα Ε.*, Φρυλίγου Ε., Χρούσος Γ., 44<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Ρόδος, 9-11/06/06 (αναρτημένη ανακοίνωση)

#### **9. Ανακοινώσεις σε διεθνή συνέδρια**

- 1) “Necrotizing enterocolitis affecting late preterm and term neonates”, *E. Sdona*, D. Papamichail, T. Panagiotopoulos, P. Lagiou, A. Malamitsi-Puchner, 1<sup>st</sup> Congress of the European Young Paediatricians Association, Istanbul, Turkey, 4-6/12/15 (poster presentation)
- 2) “Postnatal depression and anxiety in mothers of preterm infants”, A. Daskalaki, N. Theofanopoulou, P. Mexi-Bourna, V. Sideri, *E. Sdona*, I. Kirkou, I. Tasiopoulou, G. Bouras, XXIV European Congress on Perinatal Medicine, Florence, Italy, 4-7/6/14 (poster presentation)
- 3) “The epidemic of multiple births: data from a tertiary center follow up program of high risk neonates”, E. Tsekoura, *E. Sdona*, E. Kotsia, I. Orfanidou, A. Mazioti, E. Alexopoulou, XXIV European Congress on Perinatal Medicine, Florence, Italy, 4-7/6/14 (poster presentation)
- 4) “Successful application of selective digestive decontamination for eradication of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* carriage in NICU”, V. Tsagris, V. Sideri, A. Daskalaki, P. Mexi-Bourna, S. Tsiodras, A. Antoniadou, *E. Sdona*, K. Tarpatzi, S. Vourli, L. Zerva, V. Papaevangelou, 32th annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious diseases, Dublin, Ireland, 6-10/5/14 (poster presentation)
- 5) “Breastfeeding difficulties in a woman affected by mammary neurofibromatosis type-1”, V. Sideri, T. Papalexandris, P. Mexi-Bourna, A. Daskalaki, *E. Sdona*, E. Kontaki, S.

Spanou, G. Agouridakis, K. Chrelia, E. Alexiou, V. Papaevangelou, The International Neonatology Association Conference, Valencia, Spain, 3-5/4/14 (poster presentation)

#### **10. Δημοσιεύσεις**

Sdoná E, Papamichail D, Panagiotopoulos T, Lagiou P, Malamitsi-Puchner A. Cluster of late preterm and term neonates with necrotizing enterocolitis symptomatology: descriptive and case-control study. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2015 (Nov 26):1-23. Available from: <http://www.tandfonline.com/eprint/Q9CTv84TwhTZt8G5mcNr/full> [Epub ahead of print]

## Πρόλογος

Η νεκρωτική εντεροκολίτιδα (NEK), σοβαρή φλεγμονώδης νόσος του εντέρου του νεογνού, είναι μια από τις πιο συχνές επείγουσες καταστάσεις του γαστρεντερικού συστήματος των προώρων. Παρά την έρευνα δεκαετιών, η παθογένεια της νόσου παραμένει ασαφής, η θεραπεία αποτελεί πρόκληση και οι στρατηγικές πρόληψης είναι περιορισμένες. Αν και πρόκειται για νόσημα κατεξοχήν των προώρων, μπορεί να εμφανιστεί και σε τελειόμηνα νεογνά, συνήθως σε συνδυασμό με έναν ή περισσότερους παράγοντες που προκαλούν μειωμένη εντερική αιμάτωση.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε για τη μελέτη περιστατικών NEK σε όψιμα πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά στο Νεογνολογικό Τμήμα της Β΄ Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, μετά από ανάθεση του θέματος από την Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Αριάδνη Μαλαμίτση-Πούχγερ, σε συνεργασία με τον Καθηγητή του Τομέα Υγείας του Παιδιού της Εθνικής Σχολής Δημόσιας Υγείας κ. Τάκη Παναγιωτόπουλο και την Καθηγήτρια Υγιεινής και Επιδημιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Παγώνα Λάγιου.

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στην Καθηγήτρια κ. Αριάδνη Μαλαμίτση-Πούχγερ, επιβλέπουσα της παρούσας διδακτορικής διατριβής, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, την επιστημονική καθοδήγηση και ηθική συμπαράσταση, καθ'όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διατριβής. Αισθάνομαι ευγνώμων, γιατί είχα την τύχη να συνεργαστώ μαζί της από την αρχή της ειδικεισής μου στην Παιδιατρική και η αγάπη της για την ιατρική, την εκπαίδευση και την έρευνα αποτέλεσαν και αποτελούν παραδείγματα προς μίμηση στη ζωή μου.

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω στον Καθηγητή κ. Τάκη Παναγιωτόπουλο για την επιστημονική καθοδήγηση και εκπαίδευσή μου στη μεθοδολογία του ειδικού μέρους της μελέτης, το ειλικρινές ενδιαφέρον και την αδιάκοπη συμπαράσταση, χωρίς τη βοήθεια του οποίου δε θα μπορούσε να ολοκληρωθεί η παρούσα διατριβή. Η αγάπη και προσήλωση του σε θέματα δημόσιας υγείας του παιδιού αποτέλεσαν πηγή έμπνευσης για μένα, ειδικά σε δύσκολες στιγμές.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την Καθηγήτρια κ. Παγώνα Λάγιου, για την παρακολούθηση της εξέλιξης της παρούσας διατριβής, καθώς και για τις



χρήσιμες συμβουλές και εύστοχες παρατηρήσεις. Θα ήταν παράλειψή μου να μην αναφερθώ με ευγνωμοσύνη στις πολύτιμες συμβουλές του αείμνηστου Καθηγητή Δημήτρη Τριχόπουλου κατά την εκπόνηση της διατριβής, από τον οποίο διδάχτηκα τις πρώτες γνώσεις στη Βιοστατιστική και την Επιδημιολογία στα φοιτητικά χρόνια.

Ευχαριστώ θερμά τον κ. Δημήτρη Παπαμιχαήλ, συνεργάτη του Τομέα Υγείας του Παιδιού της Εθνικής Σχολής Δημόσιας Υγείας, για την πολύτιμη βοήθεια, συμπαράσταση και ενθάρρυνση σε όλα τα στάδια διενέργειας της παρούσας μελέτης. Ευχαριστώ, επίσης, τους Αναπληρωτές Καθηγητές κ. Σταυρούλα Μπάκα, κ. Γεώργιο Πετρόπουλο και τη Λέκτορα του τμήματος Μαιευτικής του Αλεξάνδριου Τεχνολογικού Εκπαιδευτικού Ιδρύματος Θεσσαλονίκης κ. Μαρία Μπουρουτζόγλου για τη βοήθειά τους κατά τη συλλογή των δεδομένων.

Θα ήθελα επίσης να αναφερθώ και σε όλο το προσωπικό του Νεογνολογικού Τμήματος, με τους οποίους συνεργάστηκα στο πλαίσιο της ειδίκευσής μου στην Παιδιατρική-Νεογνολογία και της εκπόνησης της διατριβής, από τους οποίους διδάχτηκα πολλά και τους ευχαριστώ.

Ευχαριστώ, επίσης, όλο το προσωπικό της Μονάδας Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών της Γ' Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Νοσοκομείο Αττικόν, όπου εργάστηκα για ένα χρόνο κατά τη διάρκεια της συγγραφής της διδακτορικής διατριβής, και ιδιαίτερος τη διευθύντρια κ. Παναγιούλα Μέξη-Μπουρνά.

Αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω τους φίλους μου για την αδιάκοπη στήριξη και ψυχολογική συμπαράσταση όλα αυτά τα χρόνια.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την αγάπη, κατανόηση και ενθάρρυνση σε κάθε μου προσπάθεια.

## Συντομογραφίες

**CI:** confidence interval, διάστημα αξιοπιστίας

**CRP:** C-reactive protein, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

**EGF:** epidermal growth factor, επιδερμικός αυξητικός παράγοντας

**ET-1:** endothelin 1, ενδοθηλίνη 1

**HB-EGF:** heparin binding epidermal growth factor, επιδερμικός αυξητικός παράγοντας που δεσμεύει την ηπαρίνη

**ICT:** immune chromatographic technique, τεχνική ανοσολογικής χρωματογραφίας με μονοκλωνικά αντισώματα

**I-FABP:** intestinal fatty acid binding protein, πρωτεΐνη σύνδεσης των λιπαρών οξέων στο έντερο

**IκB:** inhibitory (protein) κB, ανασταλτική (πρωτεΐνη) κB

**IL:** interleukin, ιντερλευκίνη

**IUGR:** intrauterine growth restriction, ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση

**IVF:** in vitro fertilization, εξωσωματική γονιμοποίηση

**L-FABP:** liver fatty acid binding protein, πρωτεΐνη σύνδεσης των λιπαρών οξέων στο ήπαρ

**MMP:** matrix metalloproteinase, μεταλλοπρωτεάση της εξωκυττάριας ουσίας

**NEC:** necrotizing enterocolitis

**NEK:** νεκρωτική εντεροκολίτιδα

**NF-κB:** nuclear factor κB, πυρηνικός παράγοντας κB

**NO:** nitric oxide, νιτρικό οξείδιο

**OR:** odds ratio, λόγος σχετικών πιθανοτήτων

**PAF:** platelet activating factor, παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων

**PCR:** polymerase chain reaction, αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης

**sIgA:** secretory immunoglobulin A, εκκριτική ανοσοσφαιρίνη A

**SIP:** spontaneous intestinal perforation, αυτόματη διάτρηση του εντέρου

**TIMP-1:** tissue inhibitor of metalloproteinase 1, ιστικός αναστολέας μεταλλοπρωτεάσης 1

**TKE:** ταχύτητα καθίζησης ερυθρών

**TLR:** toll-like receptor

**TNFα:** tumor necrosis factor α, παράγοντας νέκρωσης όγκου α

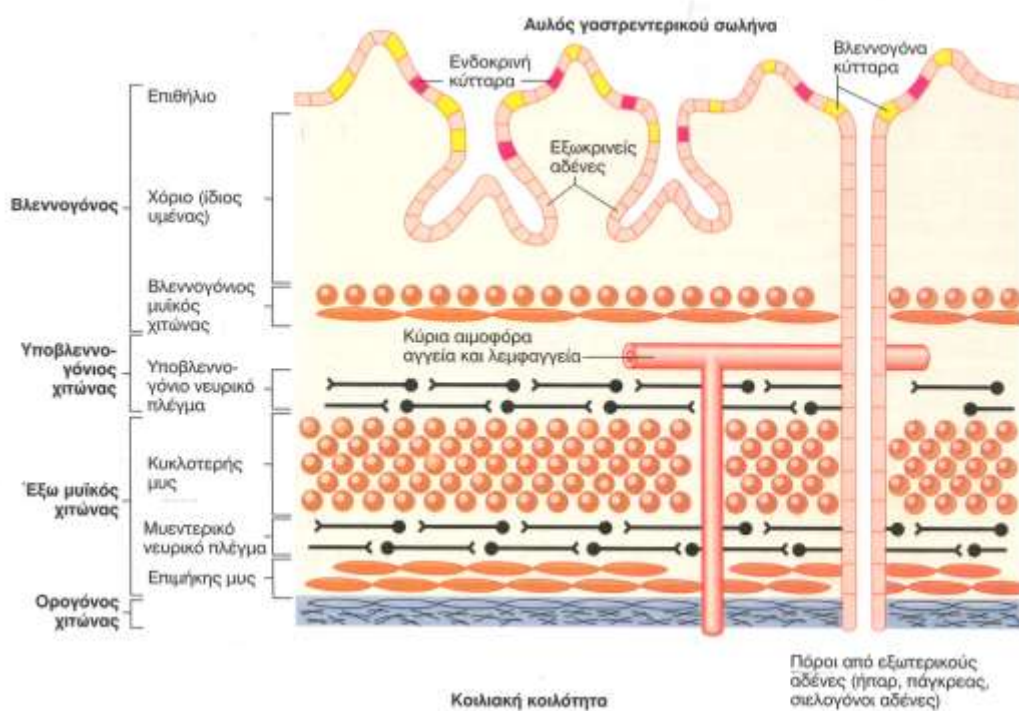
# **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## I. Εντερικός αυλός φυσιολογικού νεογνού

### 1. Στοιχεία εμβρυολογίας, ανατομίας και φυσιολογίας

Το ενδόδερμα και το σπλαχνικό μεσόδερμα αποτελούν την εμβρυολογική καταβολή του εντερικού σωλήνα. Συγκεκριμένα, το επιθήλιο του βλεννογόνου σχεδόν ολόκληρης της πεπτικής οδού αναπτύσσεται από το ενδόδερμα, ενώ ο συνδετικός ιστός και οι μυϊκές στιβάδες προέρχονται από το σπλαχνικό μεσόδερμα (1). Το μεγαλύτερο μέρος της επιφάνειας του εντερικού σωλήνα έχει ελικοειδή μορφή, χαρακτηριστικό το οποίο αυξάνει τη διαθέσιμη επιφάνεια για την απορρόφηση των θρεπτικών ουσιών (2).

Τυπικά ανευρίσκονται τέσσερις χιτώνες από μέσα προς τα έξω (**Εικόνα 1**): βλεννογόνος, υποβλεννογόνιος, μυϊκός και ορογόνος. Ο βλεννογόνος περιλαμβάνει επιθηλιακά κύτταρα, τα οποία ενώνονται μεταξύ τους με στεγανές συνδέσεις, εξωκρινή κύτταρα, που εκκρίνουν βλέννα στον εντερικό αυλό και ενδοκρινή κύτταρα, που απελευθερώνουν ορμόνες στην κυκλοφορία του αίματος. Ακριβώς κάτω από το επιθήλιο βρίσκεται μια στιβάδα συνδετικού ιστού, το χόριο, μέσα από την οποία διέρχονται μικρά αιμοφόρα αγγεία, νευρικές ίνες και λεμφικοί πόροι, ενώ κάτω από αυτό υπάρχει ο βλεννογόνιος μυϊκός χιτώνας, μια λεπτή στιβάδα λείων μυών. Κάτω από το βλεννογόνο βρίσκεται μια δεύτερη στιβάδα συνδετικού ιστού, η υποβλεννογόνιος, όπου κείται ένα δίκτυο νευρικών κυττάρων, το υποβλεννογόνο νευρικό πλέγμα, καθώς και αιμοφόρα αγγεία και λεμφαγγεία. Ο μυϊκός χιτώνας έχει δύο στιβάδες λείων μυών: μια σχετικά παχιά εσωτερική στιβάδα κυκλοτερών μυών, των οποίων οι μυϊκές ίνες διατάσσονται με κυκλικό τρόπο γύρω από τον αυλό, έτσι ώστε η σύσπασή τους να προκαλεί στένωση του αυλού και μια λεπτότερη εξωτερική στιβάδα επιμήκων μυών, των οποίων η συστολή βραχύνει τον αυλό. Ανάμεσα σε αυτές τις δύο στιβάδες μυών παρεμβάλλεται ένα δίκτυο νευρικών κυττάρων, γνωστό ως μυεντερικό πλέγμα. Ο ορογόνος χιτώνας, αποτελούμενος από μια λεπτή στιβάδα κυττάρων συνδετικού ιστού, είναι ο εξωτερικός χιτώνας που υποστηρίζει τον εντερικό σωλήνα στην κοιλιακή κοιλότητα (2).



**Εικόνα 1.** Επιμήκης διατομή του τοιχώματος του εντερικού σωλήνα [Vander 2001 (2)]

Το δωδεκαδάκτυλο, η νήστιδα και ο ειλεός συναποτελούν το λεπτό έντερο. Κατά την πρώιμη εμβρυϊκή περίοδο, εμφανίζονται στο λεπτό έντερο εντερικές λάχνες (δακτυλοειδείς προεξοχές του επιθηλίου), καθώς και η κυκλοτερής μυϊκή στιβάδα και τελείται αμφίδρομη περίσταση. Στεγανές συνδέσεις μεταξύ των εντεροκυττάρων αρχίζουν να σχηματίζονται από τη 10<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης. Εκτός από τις λάχνες, κατά το πρώτο τρίμηνο παρατηρούνται εντερικοί αδένες (κρύπτες), η επιμήκης μυϊκή στιβάδα και το μυεντερικό πλέγμα, δομές που αναπτύσσονται κατά το δεύτερο τρίμηνο. Κάθε αδένας περιέχει ένα ενεργό, πολυδύναμο στελεχιαίο κύτταρο, που είναι δυνατόν να δώσει τις εξής κύριες κυτταρικές σειρές: εντεροκύτταρα (απορροφούν νερό και ηλεκτρολύτες), κυπελλοειδή κύτταρα (goblet cells-εκκρίνουν βλέννη), εντεροενδοκρινή κύτταρα (εκκρίνουν ορμόνες), εξωκρινή κύτταρα Paneth στη βάση του αδένος (εκκρίνουν αντιμικροβιακά πεπτίδια) και πιθανώς τα M-κύτταρα του γαστρεντερικού (μεταφέρουν αντιγόνα και μικροοργανισμούς στο λεμφικό ιστό του βλεννογόνου του εντέρου). Το εντερικό επιθηλιακό κύτταρο παράγεται στην περιοχή των κρυπτών και μεταναστεύει στην κορυφή των λαχνών, όπου πολλαπλασιάζεται, διαφοροποιείται και αποπίπτει στον εντερικό αυλό (3). Το υποβλεννογόνιο πλέγμα αναπτύσσεται επίσης κατά το δεύτερο τρίμηνο, ενώ στον υποβλεννογόνιο εμφανίζονται αγγεία λεμφοζίδια, τα οποία είναι η θέση

συγκέντρωσης αντιγόνων στο έντερο. Λεμφοκύτταρα ανευρίσκονται στο επιθήλιο του λεπτού εντέρου από το πρώτο τρίμηνο. Οι πλάκες του Peyer, αθροίσματα λεμφοειδούς ιστού στον ειλεό κυρίως, εμφανίζονται περί τη 19<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης και αυξάνουν σε αριθμό από την 24<sup>η</sup> ως τη 40<sup>η</sup> εβδομάδα (3). Από το τρίτο τρίμηνο η περίσταλη είναι πια μονόδρομη (οισοφαγοπρωκτική). Ενδοκρινή κύτταρα αναπτύσσονται νωρίς στο έντερο και πιθανώς μετέχουν στη ρύθμιση της διαφοροποίησης και της αύξησης του πεπτικού σωλήνα (1).

Το τυφλό με τη σκωληκοειδή απόφυση, το κόλον (ανιόν, εγκάρσιο, κατιόν και σιγμοειδές) και το ορθό με τον πρωκτικό σωλήνα συνιστούν το παχύ έντερο. Κατά την ανάπτυξη, το κόλον είναι αρχικά στενότερο από το λεπτό έντερο. Η προγεννητική ανάπτυξη του παχέος εντέρου μοιάζει με εκείνη του λεπτού: κατά το πρώτο και δεύτερο τρίμηνο εμφανίζονται προσωρινές λάχνες, που παρουσιάζουν βιοχημικές και λειτουργικές ομοιότητες με τις λάχνες του λεπτού εντέρου. Οι κολικές λάχνες, ωστόσο, εξαφανίζονται πριν από τη γέννηση. Πεπτικά ένζυμα υπάρχουν από το τέλος του πρώτου τριμήνου. Στην αρχή της όψιμης εμβρυϊκής περιόδου το οπίσθιο έντερο εμφανίζει μυϊκές στιβάδες και γαγγλιακά κύτταρα του μυεντερικού πλέγματος (1).

Το αμνιακό υγρό, το οποίο καταπίνεται από το έμβρυο καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, περιέχει αυξητικούς παράγοντες, όπως ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF) και ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας που δεσμεύει την ηπαρίνη (HB-EGF). Οι παράγοντες αυτοί παίζουν σημαντικό ρόλο στη φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρυϊκού εντέρου, καθώς προάγουν τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των επιθηλιακών κυττάρων. Η συγκέντρωσή τους αυξάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, με τα υψηλότερα επίπεδα να ανιχνεύονται στο πέρας μιας φυσιολογικής τελειόμηνης κύησης (4).

Το μηκόνιο, το οποίο παρουσιάζεται για πρώτη φορά κατά το δεύτερο τρίμηνο, είναι ένα βαθυπράσινο υλικό, σχηματιζόμενο κυρίως από αδενικές εκκρίσεις, χολή, αμνιακό υγρό και τυρώδες σμήγμα που καταπίνει το έμβρυο. Απεκκρίνεται από τον πεπτικό σωλήνα τις πρώτες ημέρες μετά τη γέννηση (1).

## 2. Εντερικός βλεννογόνος νεογνού

Το γαστρεντερικό σύστημα κατέχει τη μεγαλύτερη επιφάνεια του σώματος πάνω στην οποία εκτίθεται ένας μεγάλος αριθμός αντιγόνων και μικροβίων, ενώ παράλληλα επιτελείται η πέψη και απορρόφηση των θρεπτικών ουσιών των τροφών. Η ακεραιότητα του εντερικού φραγμού διατηρείται μέσω σειράς μηχανικών και μη παραγόντων, που δρουν συνεργικά μεταξύ τους. Οι μηχανικοί παράγοντες είναι οι στεγανές συνδέσεις και τα συστατικά του στρώματος της βλέννης. Στους βιοχημικούς παράγοντες υπάγονται η εκκριτική ανοσοσφαιρίνη Α (sIgA), η λυσοζύμη, η φωσφολιπάση Α<sub>2</sub> και αντιμικροβιακά πεπτιδία, όπως οι ντεφενσίνες (defensins) και οι καθελικιδίνες (cathelicidins) (5).

Οι στεγανές συνδέσεις (tight junctions) αποτελούνται από πολλαπλές οικογένειες πρωτεϊνών (διαμεμβρανικές πρωτεΐνες, όπως η οκλουδίνη, η κλαουδίνη και οι πρωτεΐνες προσκόλλησης) και σκοπός τους είναι η δημιουργία φραγμού, μέσω σύνδεσης των πλαγίων επιφανειών των εντεροκυττάρων (6). Δεν είναι στατικές δομές, αλλά μεταβάλλονται κατά τη διαδρομή διαφόρων κλινικών καταστάσεων, π.χ. η ενδοτοξιναιμία προκαλεί μείωση στην έκφραση ορισμένων πρωτεϊνών (7). Σε πλήρη ανάπτυξη, ο εντερικός επιθηλιακός φραγμός επιτρέπει την επιλεκτική δίοδο μικρών ιόντων, την απορρόφηση θρεπτικών συστατικών και την αμφίδρομη ροή υγρών. Μέσω του μηχανισμού αυτού, τα εντεροκύτταρα χρησιμοποιούν ιόντα Cl<sup>-</sup> και νερό (εκκριτική διάρροια) για να απομακρύνουν ανεπιθύμητα μικρόβια ή τις τοξίνες τους από τον αυλό του εντέρου. Ο μηχανισμός αυτός ωριμάζει σταδιακά, με τη δράση του αμνιακού υγρού, και λειτουργεί αποτελεσματικά από την 26<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης και έπειτα (8).

Η επιφάνεια του επιθηλίου του εντερικού σωλήνα αποτελείται από νερό, βλέννη και λιπίδια. Η βλέννη εκκρίνεται από τα κυπελλοειδή κύτταρα και αποτελεί γλυκοπρωτεΐνη υψηλού μοριακού βάρους, που έχει την ικανότητα να σχηματίζει παχύρρευστη γέλη στην επιφάνεια των εντεροκυττάρων. Με τον τρόπο αυτό εμποδίζει την προσκόλληση των μικροβίων στο εντερικό επιθήλιο και συμβάλλει στην απομάκρυνσή τους. Η προστασία που παρέχει σχετίζεται με το βαθμό ωρίμανσής της, που ολοκληρώνεται μεταξύ της 23<sup>ης</sup> και 27<sup>ης</sup> εβδομάδας κύησης. Συγκεκριμένα, οι ωριμότερες είναι πιο παχύρρευστες, οξύτερες και περισσότερο



ανθεκτικές στη δράση των βακτηριακών ενζύμων, σε αντίθεση με εκείνες που απαντώνται στα πρόωρα (8).

Η εκκριτική ανοσοσφαιρίνη A (sIgA) είναι ένας σημαντικός αμυντικός μηχανισμός και δρα, εμποδίζοντας την είσοδο στο βλεννογόνο αντιγόνων και μικροοργανισμών από τον αυλό του εντέρου. Στον ενήλικα, 70-80% των κυττάρων που εκκρίνουν ανοσοσφαιρίνες βρίσκονται στο έντερο και τα περισσότερα εξ αυτών παράγουν IgA. Κατά τη γέννηση, τα νεογνά στερούνται των κυττάρων που παράγουν IgA και sIgA πρωτοεμφανίζεται στις εκκρίσεις του βλεννογόνου από τη δεύτερη ως την όγδοη εβδομάδα μετά τη γέννηση. Η έλλειψη αυτή αντισταθμίζεται εν μέρει από την παρουσία sIgA στο μητρικό γάλα (5).

Ένας επιπλέον μηχανισμός του εντερικού επιθηλιακού φραγμού που είναι ανώριμος στα πρόωρα σχετίζεται με τα κύτταρα Paneth, τα οποία εκκρίνουν λυσοζύμη, φωσφολιπάση A<sub>2</sub> και αντιμικροβιακά πεπτιδία (κυρίως α-ντεφενσίνες). Οι δύο κύριες ομάδες αντιμικροβιακών πεπτιδίων που εκκρίνονται από τα εντεροκύτταρα είναι οι ντεφενσίνες (α και β) και οι καθελικιδίνες. Τα πεπτιδία αυτά δρουν κατά ποικίλων μικροβίων, ιών, μυκήτων και παρασίτων, στα οποία είναι ευάλωτο το ανώριμο έντερο του νεογνού. Επιπλέον, in vitro μελέτες έχουν δείξει πως τα παραπάνω πεπτιδία έχουν προφλεγμονώδη (έκκριση κυτταροκινών και ενεργοποίηση κυττάρων του ανοσοποιητικού) και εκκριτική δράση (μηχανισμός εκκριτικής διάρροιας που προαναφέρθηκε). Ο αριθμός των κυττάρων Paneth και η έκφραση των α-ντεφενσινών είναι μειωμένα στο έντερο πρόωρων νεογνών (24 εβδομάδων κύησης) (8).

### **3. Εντερική κινητικότητα νεογνού**

Ο περισταλτισμός του εντέρου παίζει σημαντικό ρόλο στην πέψη των τροφών και στη μείωση του χρόνου επαφής των αντιγόνων με το κορυφαίο τμήμα των εντεροκυττάρων, μη επιτρέποντας την αντίδραση αντιγόνου-αντισώματος ή επιταχύνοντας τη διαδικασία αποβολής του συμπλέγματος αυτού. Η εντερική κινητικότητα αρχίζει στο δεύτερο και ωριμάζει στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Η έναρξη της εντερικής σίτισης προάγει την ωρίμανσή της, ενώ διάφοροι παράγοντες, όπως η ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση, η εμβρυϊκή υποξία και η περιγεννητική ασφυξία συμβάλλουν στην ανωριμότητά της. Οι διαταραχές της εντερικής

κινητικότητας οδηγούν σε υπερανάπτυξη των αναερόβιων βακτηρίων στο λεπτό έντερο και σε δυσαπορρόφηση των θρεπτικών συστατικών. Η παρατεταμένη παρουσία των άπεπτων θρεπτικών συστατικών στον αυλό του εντέρου συμβάλλει ενδεχομένως στον τραυματισμό του εντερικού βλεννογόνου (8).

#### 4. Βακτηριακός αποικισμός εντέρου νεογνού

Η εντερική χλωρίδα του ενήλικα αποτελείται από περισσότερους από  $10^{13}$  μικροοργανισμούς, 500 περίπου διαφορετικών ειδών, και περιλαμβάνει σχεδόν δύο εκατομμύρια γονίδια, που αποτελούν το μικροβίωμα του εντέρου (3). Στα υγιή τελειόμηνα νεογνά, ο αποικισμός του εντέρου από μη παθογόνα βακτήρια μετά τη γέννηση αποτρέπει τη βακτηριακή υπερανάπτυξη και την επικράτηση ενός κυρίαρχου μικροοργανισμού της εντερικής χλωρίδας. Το μητρικό γάλα διευκολύνει τη διαδικασία αυτή. Το είδος του τοκετού έχει επίσης σημαντικό ρόλο, καθώς τα νεογνά που γεννιούνται με καισαρική τομή δεν έρχονται σε επαφή με τη μικροβιακή κολπική χλωρίδα της μητέρας τους. Ο φυσιολογικός τοκετός σχετίζεται με πρώιμο αποικισμό του εντέρου με τα ωφέλιμα στελέχη *Bifidobacterium* και *Lactobacillus*, ενώ νεογνά που γεννιούνται με καισαρική τομή έχουν μικρότερο αριθμό στελεχών *Bifidobacterium* και *Bacteroides* και μεγαλύτερο αριθμό στελεχών *Clostridium difficile* (9,10). Επιπλέον, τα πρόωρα νεογνά εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο μη φυσιολογικού βακτηριακού αποικισμού, λόγω της έκθεσής τους στη νοσοκομειακή χλωρίδα και της συχνής χρήσης αντιβιοτικών. Θα πρέπει να σημειωθεί πως ο μη φυσιολογικός αποικισμός του εντέρου των προώρων έχει επιπτώσεις όχι μόνο στη λειτουργία φραγμού και την αντιφλεγμονώδη δράση του, αλλά και στην απορροφητική ικανότητά του και στην αγγειογένεση (8).

Τα τελευταία χρόνια η έρευνα έχει επικεντρωθεί στην ενεργοποίηση των υποδοχέων TLR (toll-like receptors), διαμεμβρανικών πρωτεϊνών που βρίσκονται στην κυτταρική επιφάνεια και δρουν ως «αισθητήρες» της μικροβιακής λοίμωξης. Τα μικρόβια εκκρίνουν μόρια που δρουν ως υποδοχείς στους TLR, όπως οι λιποπολυσακχαρίτες (LPS) και το λιποτεχοϊκό οξύ (LTA). Η ενεργοποίηση των υποδοχέων αυτών από τη φυσιολογική εντερική μικροβιακή χλωρίδα συμβάλλει στην ακεραιότητα του εντερικού επιθηλίου, ενώ συγχρόνως προσφέρει προστασία από τραυματισμούς. Επομένως οι TLR είναι απαραίτητοι για την ομοίωση του

εντερικού επιθηλίου μετά από βλάβη ή τραυματισμό. Η υπερέκφραση ορισμένων TLR, όπως οι TLR-4, ευθύνεται για την πρόκληση προφλεγμονώδους απάντησης στο εντερικό επιθήλιο πρόωρων νεογνών με απουσία φυσιολογικής μικροβιακής χλωρίδας (8,11,12).

## **II. Νεκρωτική εντεροκολίτιδα**

### **1. Εισαγωγή – Ιστορική ανασκόπηση**

Η νεκρωτική εντεροκολίτιδα (NEK) είναι φλεγμονώδης νόσος του εντέρου του νεογνού, η οποία συχνά χαρακτηρίζεται από βαριά κλινική εικόνα, σοβαρές επιπλοκές και υψηλή θνητότητα. Αποτελεί την πιο συχνή επείγουσα κατάσταση από το γαστρεντερικό σύστημα στα πρόωρα νεογνά. Αν και πρόκειται για νόσημα κατεξοχήν των πρόωρων, μπορεί να προσβάλλει και τελειόμηνα νεογνά (11).

Το προεξέχον χαρακτηριστικό της NEK είναι η φλεγμονή του εντερικού τοιχώματος, που συνοδεύεται από ισχαιμική νέκρωση και είναι δυνατόν να οδηγήσει σε απειλητικές για τη ζωή του νεογνού επιπλοκές, όπως η διάτρηση. Προσβάλλει τόσο το λεπτό όσο και το παχύ έντερο και εκδηλώνεται με συμπτώματα από το γαστρεντερικό, όπως μετεωρισμός και ευαισθησία κοιλίας, δυσχέρεια σίτισης με αυξημένο γαστρικό υπόλειμμα, έμετοι και εμφάνιση αίματος στα κόπρανα, αλλά και με συστηματικές μη ειδικές εκδηλώσεις, όπως σε καταστάσεις σηψαιμίας (11).

Οι πρώτες περιγραφές της νόσου στο Παρίσι (Billard 1828) και τη Βιέννη (Bednar 1850) βασίστηκαν σε παθολογοανατομικά ευρήματα. Η αλματώδης ανάπτυξη της ιατρικής τεχνολογίας και η βελτίωση της παρεχόμενης φροντίδας των μονάδων εντατικής νοσηλείας νεογνών στο πρώτο μισό του εικοστού αιώνα στην Ευρώπη οδήγησαν στη μείωση της θνησιμότητας των πρόωρων νεογνών και στην εμφάνιση των πρώτων περιγραφών συρροής περιστατικών NEK (Ylppö 1931, Willi 1944), που αρχικά θεωρήθηκε νοσοκομειακή λοίμωξη. Ο όρος «νεκρωτική εντεροκολίτιδα» χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τους Schmidt και Quaiser (1953), ενώ οι Mizrahi et al (1965) περιέγραψαν τη συγκεκριμένη κλινική οντότητα ως «σύνδρομο του εντέρου που χαρακτηρίζεται από εμέτους, διάταση κοιλίας, αιμορραγία από το πεπτικό και καταπληξία σε πρόωρα νεογνά» (13,14). Οι Bell et al

(1978), συνδυάζοντας τα χαρακτηριστικά κλινικά και ακτινολογικά ευρήματα της νόσου, ανέπτυξαν ένα σύστημα για τη σταδιοποίησή της, το οποίο τροποποιήθηκε στη συνέχεια από τους Walsh και Kliegman (1986) και χρησιμοποιείται μέχρι σήμερα (15,16).

Πολλές ερευνητικές ομάδες έχουν επικεντρώσει το ενδιαφέρον τους στην επιδημιολογία, παθοφυσιολογία, θεραπεία και πρόληψη της νόσου. Παρά τη συστηματική έρευνα, η άγνωστη παθογένειά της, η συχνά δύσκολη και αναποτελεσματική θεραπεία και η έλλειψη κοινώς αποδεκτών στρατηγικών πρόληψης καθιστούν τη νόσο αυτή ένα αίνιγμα στην καθημερινή κλινική πρακτική.

## **2. Επιδημιολογία**

Η επίπτωση της NEK στο γενικό πληθυσμό υπολογίζεται σε μία ως τρεις περιπτώσεις ανά 1000 ζώντα νεογνά, ενώ περίπου 90% των περιστατικών είναι πρόωρα νεογνά. Η επίπτωση της νόσου είναι αντιστρόφως ανάλογη της ηλικίας κύησης και του βάρους γέννησης και υπολογίζεται σε 11%, 9%, 6% και 3% για νεογνά με βάρος γέννησης 401-750 g, 751-1000 g, 1001-1250 g και 1251-1500 g αντίστοιχα (17). Εμφανίζεται συχνότερα σε άρρενα νεογνά και νεογνά μαύρης-μη ισπανόφωνης φυλής (18,19).

Η επίπτωση της NEK ποικίλλει μεταξύ διαφορετικών μονάδων εντατικής νοσηλείας νεογνών, σύμφωνα με τα ευρήματα διαφόρων μελετών (20,21). Η κάθε μονάδα έχει συνήθως έναν «ενδημικό» ρυθμό εμφάνισης NEK, που μπορεί να παρουσιάζει εποχική διακύμανση και να διακόπτεται από κάποιες επιδημικές εξάρσεις (22). Πιθανοί λόγοι εμφάνισης διαφορών μεταξύ διαφορετικών μονάδων είναι το διαφορετικό βιολογικό υπόστρωμα, η διαφορετική κατανομή των νεογνών ανάλογα με το βάρος γέννησης, ο αποικισμός του περιβάλλοντος από διαφορετικούς μικροοργανισμούς, τα διαφορετικά πρωτόκολλα σίτισης των νεογνών και η συνέπεια, με την οποία χαρακτηρίζονται ως NEK πιθανά περιστατικά, το οποία αναρρώνουν χωρίς να απαιτηθεί χειρουργική αντιμετώπιση (5,23).

Οι περιπτώσεις νεογνών που εκδηλώνουν NEK είναι συνήθως σποραδικές, εντούτοις αρκετές μελέτες αναφέρουν μικροεπιδημίες σε μονάδες νοσηλείας νεογνών. Ποικίλοι λοιμογόνοι παράγοντες έχουν συσχετιστεί με τις επιδημίες αυτές, μικροβιακοί (κυρίως Gram αρνητικοί), αλλά και ιογενείς, αν και στο 35% των

δημοσιευμένων μελετών δεν έχει απομονωθεί το παθογόνο αίτιο (24). Σύμφωνα με τη μελέτη των Meizen-Derr et al. (2009), συρροή περισσότερων των τριών περιστατικών NEK σε μια εβδομάδα ισοδυναμεί με επιδημική έξαρση και χρήζει διερεύνησης για την ανάδειξη τυχόν κοινής αιτιολογίας (25).

Η NEK εμφανίζεται συνήθως στις πρώτες τρεις εβδομάδες της ζωής των νεογνών, αλλά είναι δυνατόν να εμφανιστεί από την πρώτη ημέρα έως και τους τρεις μήνες ζωής. Η ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων είναι αντιστρόφως ανάλογη της ηλικίας κύησης. Συνήθως εκδηλώνεται μεταξύ της 10<sup>ης</sup> και της 15<sup>ης</sup> ημέρας ζωής στα πρόωρα νεογνά, ενώ στα τελειόμηνα μεταξύ της 2<sup>ης</sup> και της 4<sup>ης</sup> ημέρας ζωής (11). Δεν έχει καταστεί σαφές, γιατί η προωρότητα σχετίζεται με καθυστερημένη εκδήλωση της νόσου. Συνήθως παρουσιάζεται σε πρόωρα νεογνά, τα οποία δεν αντιμετώπισαν ιδιαίτερα προβλήματα μετά τη γέννηση και βρίσκονται στη φάση αύξησης της εντερικής σίτισης (3). Απεναντίας, τελειόμηνα νεογνά με NEK έχουν έναν ή περισσότερους επιβαρυντικούς παράγοντες, συχνά περιγεννητικούς, που προδιαθέτουν σε ισχαιμία του εντέρου. Η NEK σε τελειόμηνα νεογνά μπορεί παρ' όλα αυτά να έχει παρόμοια πρόγνωση και θνητότητα, όπως σε πρόωρα νεογνά, εφόσον δεν αναγνωριστεί και αντιμετωπιστεί έγκαιρα (8).

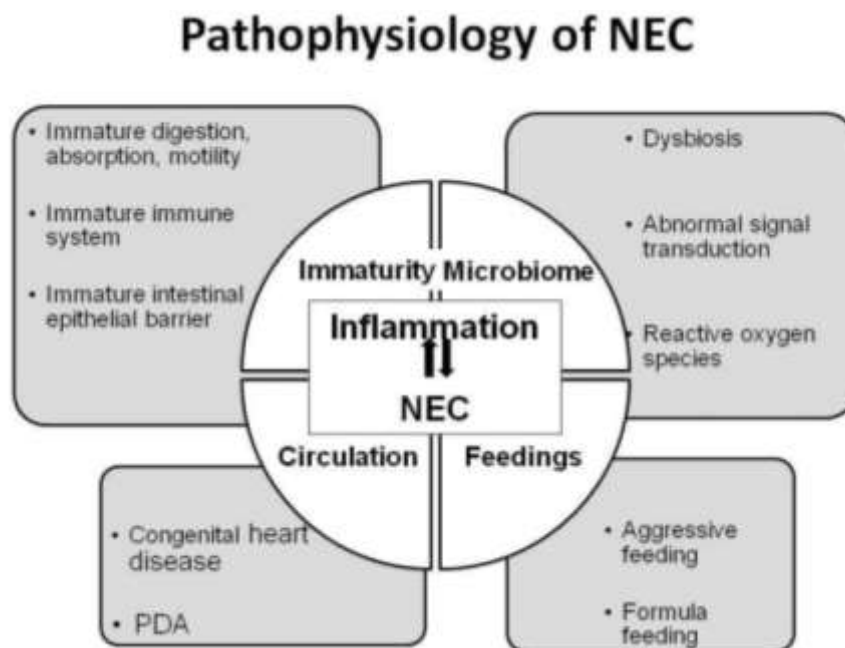
Ένα σημαντικό ποσοστό (20-40%) περιστατικών NEK αντιμετωπίζεται χειρουργικά. Η θνητότητα της NEK κυμαίνεται από 20 έως 50% και είναι μεγαλύτερη στα νεογνά μικρότερης ηλικίας κύησης και βάρους γέννησης, που αντιμετωπίζονται χειρουργικά. Επιπλέον, 10-30% των περιστατικών θα εμφανίσει μακροχρόνιες επιπλοκές, όπως σύνδρομο βραχέος εντέρου, ηπατική δυσλειτουργία λόγω της παρεντερικής διατροφής, χαμηλό ρυθμό αύξησης και νευροαναπτυξιακές διαταραχές (11,26).

Η διάμεση διάρκεια νοσηλείας λόγω NEK είναι περίπου 20 ημέρες για νεογνά που αντιμετωπίζονται συντηρητικά και 60 ημέρες για νεογνά που αντιμετωπίζονται χειρουργικά. Στις ΗΠΑ αναφέρονται ετησίως περίπου 4500 νοσηλείες λόγω NEK, το κόστος ανά περιστατικό υπολογίζεται σε \$100000-200000 και το ετήσιο κόστος νοσηλείας ανέρχεται σε \$0,5-1 δισεκατομμύριο (27-29).

### 3. Αιτιολογία και παθογένεια

Παρά το ότι η παθογένεια της νόσου παραμένει άγνωστη σε μεγάλο βαθμό, είναι κοινώς αποδεκτή η συμμετοχή και συνέργεια πολλών παραγόντων, οι κυριότεροι από τους οποίους είναι: α. η προωρότητα, β. η εντερική σίτιση, γ. η ισχαιμία του εντέρου και δ. ο αποικισμός του από παθογόνους μικροοργανισμούς (8).

Σύμφωνα με την επικρατούσα σήμερα άποψη για την παθογένεια της νόσου, η ισχαιμία και η λοίμωξη αποτελούν δευτεροπαθείς παράγοντες στην παθογένεια της νόσου· σημαντικότερο ρόλο φαίνεται να παίζουν κατεξοχήν η προωρότητα και οι συνέπειες αυτής, ο μη φυσιολογικός βακτηριακός αποικισμός του εντέρου, σε συνδυασμό με την εντερική σίτιση και η ενεργοποίηση της φλεγμονώδους διεργασίας (Εικόνα 2) (29).



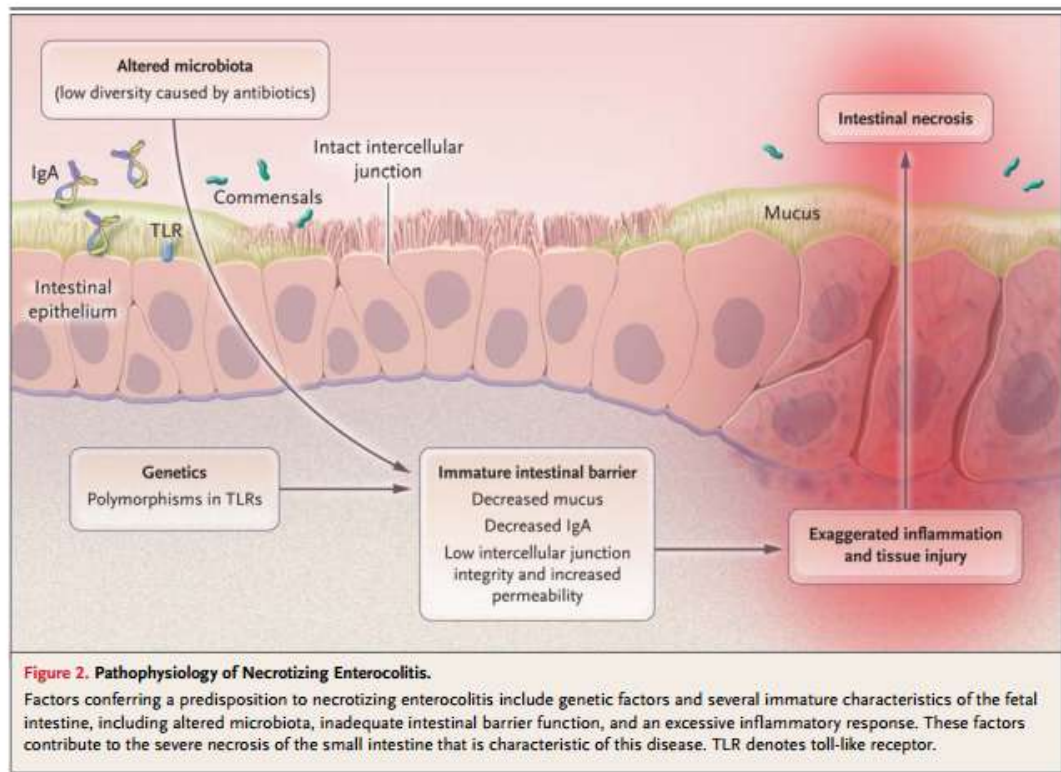
**Εικόνα 2.** Διαγραμματική απεικόνιση της παθοφυσιολογίας της NEC [Sharma and Hudak 2013 (14)] (PDA: patent ductus arteriosus)

*i. Η προωρότητα* αποτελεί τον πλέον σημαντικό παράγοντα κινδύνου. Στις αρχές της δεκαετίας του 1960, ο Santulli περιέγραψε τη NEK σε πρόωρα νεογνά με χαμηλή βαθμολογία Apgar κατά τη γέννηση. Τα νεογνά αυτά εμφάνιζαν νόσο της υαλοειδούς μεμβράνης και επιπλέον τα εξής: χρήση μηχανικού αερισμού και καθετηριασμό των ομφαλικών αγγείων (30). Σήμερα, χάρη στη σημαντική πρόοδο της Νεογνολογίας, η διάρκεια παραμονής των προώρων σε μηχανικό αερισμό έχει περιοριστεί, ο καθετηριασμός των ομφαλικών αγγείων είναι μια πρακτική ανάγκης και όχι ρουτίνας και τα πρόωρα νεογνά εκτίθενται ολοένα και λιγότερο σε παράγοντες που προκαλούν περιγεννητικό stress, όπως υποθερμία, υποξία και αναιμία. Παρά τη σημαντική αυτή πρόοδο, σύμφωνα με μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη η θνησιμότητα λόγω NEK εξακολουθεί να αυξάνεται στην Αγγλία και είναι σταθερή στις ΗΠΑ, πιθανώς λόγω της αυξημένης επιβίωσης εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης πρόωρων νεογνών (31).

Η προωρότητα συνεπάγεται την ανωριμότητα του εντερικού φραγμού, την ανώριμη εντερική κινητικότητα, την περιορισμένη ικανότητα πέψης και απορρόφησης των θρεπτικών συστατικών και τη διαταραγμένη εντερική μικροβιακή χλωρίδα, τα οποία αναπτύχθηκαν στο **Κεφάλαιο I** (8). Τα τελευταία χρόνια η έρευνα έχει επικεντρωθεί στην ενεργοποίηση της φλεγμονώδους διεργασίας σε συνδυασμό με την ανεπαρκή ανοσιακή απάντηση στην εισβολή εντερικών παθογόνων, καθώς και στην ύπαρξη τυχόν γενετικής προδιάθεσης (**Εικόνα 3**), τα οποία θα αναφερθούν εκτενώς στη συνέχεια (28).

Το πλήρως ανεπτυγμένο γαστρεντερικό σύστημα ενός φυσιολογικού, τελειόμηνου νεογνού διαθέτει πολλαπλούς μη ειδικούς και ειδικούς μηχανισμούς άμυνας, που αλληλεπιδρούν και συνεργάζονται για την προστασία του εντέρου. Στους μη ειδικούς μηχανισμούς άμυνας υπάγονται η γαστρική οξύτητα και τα γαστρικά ένζυμα, καθώς και η παραγωγή βλέννης, ο περισταλτισμός του εντέρου και η παραγωγή sIgA, τα οποία έχουν ήδη αναφερθεί (32). Το γαστρικό οξύ και οι χολοπαγκρεατικές εκκρίσεις ελατώνουν το βακτηριακό φορτίο και τον αριθμό των ανέπαφων πρωτεϊνικών αντιγόνων της τροφής στο λεπτό έντερο (3). Όσον αφορά την έκκριση γαστρικού οξέος, αυτή είναι μειωμένη στο πρόωρο νεογνό, γεγονός που προδιαθέτει σε εμφάνιση NEK, ειδικά μεταξύ νεογνών των οποίων η έκκριση γαστρικού οξέος έχει μειωθεί περαιτέρω λόγω χορήγησης H<sub>2</sub> αναστολέων (28).





**Εικόνα 3.** Παθοφυσιολογία της NEK [Neu and Walker 2011 (28)]

Ο φυσιολογικός βακτηριακός αποικισμός είναι απαραίτητος για την ομοιόσταση του εντέρου και για την κατάλληλη ρύθμιση της ανοσολογικής απάντησης, μέσω των υποδοχέων TLR. Η σύνδεση του αντιγόνου με τους υποδοχείς TLR-2 και TLR-4 των ανθρώπινων εντεροκυττάρων έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του καταρράκτη της φλεγμονής μέσω του πυρηνικού παράγοντα κB (NF-κB). Ο παράγοντας αυτός, όταν ενεργοποιηθεί, μεταφέρεται στον πυρήνα του κυττάρου και ενεργοποιεί γονίδια υπεύθυνα για την έκφραση των μεσολαβητών της φλεγμονής. Στο ώριμο εντεροκύτταρο, η φυσιολογική χλωρίδα του εντέρου αναστέλλει την ενεργοποίηση του NF-κB. Επιπλέον, στο ανώριμο εντεροκύτταρο των προώρων η έκφραση του ανασταλτικού παράγοντα κB (IκB), μιας πρωτεΐνης που αναστέλλει τη δράση του NF-κB, είναι ελαττωμένη. Το αποτέλεσμα είναι η υπερβολική ενεργοποίηση του καταρράκτη της φλεγμονής από παθογόνα αλλά και μη παθογόνα βακτήρια (32,33). Η βλαπτική δράση της φλεγμονώδους διεργασίας στο ανώριμο έντερο των προώρων ενδέχεται να οφείλεται είτε στην υπερβολική ενεργοποίηση είτε και σε ανεπαρκή ανοσολογική απάντηση είτε σε συνύπαρξη και των δύο μηχανισμών σε διαφορετικά στάδια της παθογένεσης της NEK (8).

Οι κυριότεροι μεσολαβητές της φλεγμονής που έχουν μελετηθεί είναι: ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF), ο παράγοντας νέκρωσης όγκου-α (TNF $\alpha$ ) και οι ιντερλευκίνες IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 και IL-18 (11).

Ο PAF αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους και περισσότερο μελετημένους μεσολαβητές της φλεγμονής. Πρόκειται για ένα φωσφολιπίδιο, που παράγεται από τα κύτταρα που συμμετέχουν στη διεργασία της φλεγμονής. Η χορήγησή του σε πειραματόζωα προκάλεσε ισχαιμική νέκρωση του εντέρου με παθολογοανατομική εικόνα παρόμοια με αυτή της NEK. Όλοι οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για NEK, όπως η σίτιση, η υποξία και ο αποικισμός του εντέρου από μικρόβια μπορούν να αυξήσουν την παραγωγή του. Συντίθεται μετά από ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) και διασπάται από το ένζυμο PAF-ακετυλοϋδρολάση. Υποδοχείς για τον PAF υπάρχουν σε πολλά κύτταρα και η δράση του ασκείται μέσω της ενεργοποίησης του υποδοχέα G-πρωτεΐνη-ζεύγος PAF, που βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στα κύτταρα του εντερικού επιθηλίου και κυρίως στον ειλέο, ο οποίος αποτελεί και τη συχνότερη θέση εντόπισης της NEK. Η ενεργοποίηση του PAF προάγει την παραγωγή κυτταροκινών και δευτερευόντων μεσολαβητών, όπως οι TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-1, NO (νιτρικό οξείδιο) και οι λευκοτριένες. Ένας δεύτερος μηχανισμός δράσης επιτελείται μέσω της απόπτωσης των κυττάρων του εντερικού επιθηλίου, ενώ μέσω της απελευθέρωσης λευκοτριένης C<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>) έχει και την ικανότητα πρόκλησης αγγειοσπασμού. Σε νεογνά που εκδήλωσαν NEK βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα του PAF στο πλάσμα και στα κόπρανα. Το ένζυμο PAF-ακετυλοϋδρολάση, που αδρανοποιεί τον PAF, βρίσκεται σε χαμηλή συγκέντρωση στα πρόωρα και στο τροποποιημένο γάλα αγελάδας, ενώ στο μητρικό γάλα βρίσκεται σε υψηλή συγκέντρωση (34,35).

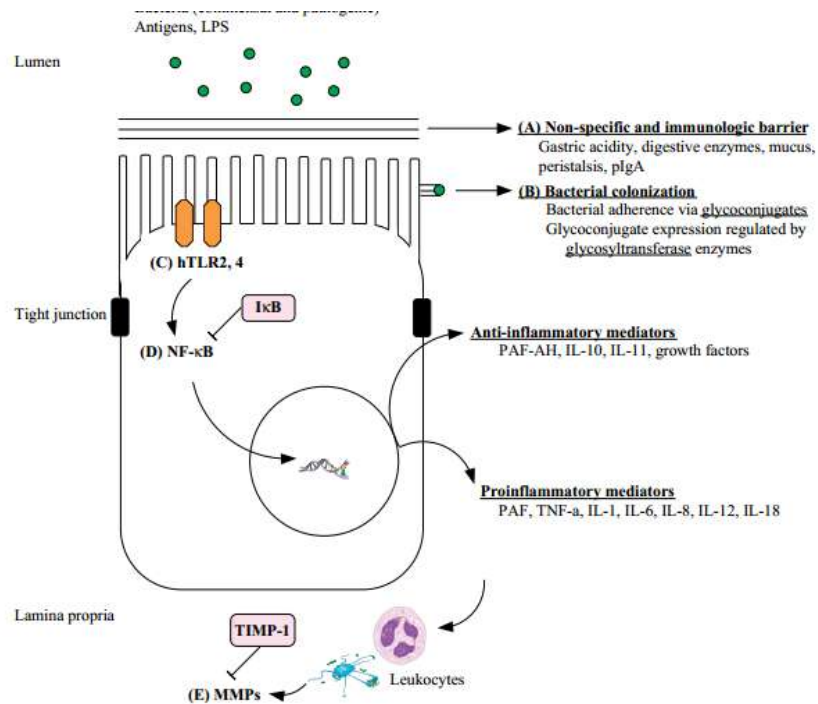
Ο TNF $\alpha$  είναι ένα πολυπεπτιδίο που παράγεται επίσης από τα κύτταρα της φλεγμονής, επάγεται από μικροβιακούς παράγοντες και άλλες κυτταροκίνες και προάγει την κυτταροτοξική απάντηση και τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο, δράση παρόμοια με τον PAF. Ο TNF $\alpha$  αυξάνει την παραγωγή του PAF από τον εντερικό ιστό, ενώ οι ανταγωνιστές του PAF αναστέλλουν τη δράση του TNF $\alpha$  στο έντερο. Σε πειραματικές μελέτες έχει βρεθεί ότι η χορήγηση TNF $\alpha$  σε πειραματόζωα προκάλεσε υπόταση, οξέωση, πυρετό και παθολογοανατομική εικόνα NEK (11,34,36).

Τα επίπεδα πολλών κυτταροκινών βρέθηκαν αυξημένα στον ορό πρόωρων νεογνών με NEK (32). Η IL-6 παίζει σημαντικό ρόλο στην παραγωγή πρωτεϊνών

οξείας φάσης, στον πολλαπλασιασμό των T-λεμφοκυττάρων και στην παραγωγή αντισωμάτων από τα B-λεμφοκύτταρα. Η IL-8 παράγεται από τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα, μεσολαβεί στη μετανάστευση των ουδετεροφίλων στο σημείο της φλεγμονής και στην ενεργοποίησή τους και μπορεί να προκαλέσει νέκρωση και παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης στο έντερο (11).

Σε ιστολογικό επίπεδο, η NEK χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη λευκοκυτταρική διήθηση με παρουσία μακροφάγων, ουδετεροφίλων και μονοκυττάρων. Σημαντικό ρόλο στο τελικό στάδιο δημιουργίας ιστικής βλάβης φαίνεται να παίζουν οι μεταλλοπρωτεάσες της εξωκυττάριας ουσίας (MMPs), ενδοπεπτιδάσες ικανές να αποδομούν την εξωκυττάρια ουσία. Η έκφραση πολλών πρωτεϊνικών μορίων της οικογένειάς αυτής, αλλά και του αναστολέα τους (TIMP-1), βρέθηκε αυξημένη στον εντερικό ιστό νεογνών με NEK (32).

Τέλος, η έρευνα έχει στραφεί και σε δυνητικούς παράγοντες που προκαλούν γενετική προδιάθεση για NEK (37). Η NEK έχει συσχετιστεί με πολυμορφισμούς νουκλεοτιδίων στον υποδοχέα της IL-4 (+1902G, προστατευτική δράση), στην IL-18 (-607A, αυξημένη βαρύτητα), στον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα-VEGF (+450C, αυξημένος κίνδυνος) και σε γονίδια της καρβαμυλ-φωσφορικής συνθετάσης 1-CPS1 (T450N, αυξημένος κίνδυνος) (5).



**Figure 1** Overview of the intestinal immune defences and inflammatory response. LPS, lipopolysaccharide; plgA, polymeric immunoglobulin A; hTLR2, human toll-like receptor 2; NF-κB, nuclear factor-κB; IκB, inhibitory factor kappa B; PAF-AH, platelet activating factor-acetylhydrolase; IL, interleukin; TNF-α, tumor necrosis factor-alpha; TIMP, tissue inhibitor of metalloproteinase; MMPs, matrix metalloproteinases.

**Εικόνα 4.** Σύνοψη των αμυντικών μηχανισμών του εντέρου και της φλεγμονώδους απάντησης [Martin and Walker 2006 (32)]

ii. **Η εντερική σίτιση.** Περισσότερο από 90% των περιπτώσεων NEK έχουν ξεκινήσει την εντερική σίτιση και η εκδήλωση των συμπτωμάτων συνήθως σχετίζεται με πρόσφατη αύξηση ή επανέναρξη μετά από διακοπή (5). Οι αυξημένες μεταβολικές ανάγκες του εντέρου κατά την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών έχουν ενδεχομένως ως συνέπεια την ιστική υποξία. Επιπλέον, η τροφή αποτελεί μεταβολικό υπόστρωμα για το βακτηριακό πολλαπλασιασμό και την παραγωγή τοξικών παραπροϊόντων, που επιδρούν στην ακεραιότητα του εντερικού φραγμού και ενεργοποιούν τον καταρράκτη της φλεγμονής (11,38). Από την άλλη πλευρά, συστατικά του γάλακτος ασκούν ευεργετική τροφική δράση στο βλεννογόνο του εντέρου (όπως ο EGF), έχουν αντιφλεγμονώδη δράση (όπως η γλουταμίνη, η αργινίνη και τα ω-3 λιπαρά οξέα) και επιπλέον με τη σίτιση αποφεύγονται οι επιπλοκές της παρατεταμένης χορήγησης παρεντερικής διατροφής, όπως σηψαιμία λόγω παρουσίας καθετήρων, υπεργλυκαιμία και χολόσταση (37).

Διάφορες μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία επικεντρώθηκαν στην επίδραση της οσμωτικότητας του γάλακτος στην πρόκληση βλάβης στο εντερικό επιθήλιο, καθώς

και στον κατάλληλο χρόνο έναρξης και στον ασφαλή ρυθμό αύξησης της εντερικής σίτισης. Ο Barlow (1974) δημοσίευσε πρώτος μελέτη σχετική με τον προστατευτικό ρόλο του μητρικού γάλακτος στην εμφάνιση της NEK (39). Αξίζει να σημειωθεί η ελαττωμένη επίπτωση της NEK, έξι έως δέκα φορές σε νεογνά που έχουν λάβει μόνο μητρικό γάλα και τρεις φορές σε νεογνά που έχουν λάβει μεικτή διατροφή (μητρικό και τροποποιημένο αγελαδινό γάλα) (40).

Οι Brown και Sweet (1978) ήταν οι πρώτοι που πρότειναν πως η επιθετική αύξηση της εντερικής σίτισης σχετίζεται με τη NEK και, εφαρμόζοντας ένα πολύ συντηρητικό πρωτόκολλο διατροφής, κατάφεραν να μειώσουν την επίπτωση της νόσου (41). Παρά το μεγάλο αριθμό μελετών, σαφής συσχέτιση μεταξύ συγκεκριμένων πρωτοκόλλων σίτισης και της εμφάνισης NEK δεν έχει επαρκώς τεκμηριωθεί ως σήμερα (42). Σύμφωνα με πρόσφατη μετα-ανάλυση τεσσάρων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, αργή αύξηση της εντερικής σίτισης (15-20 ml/kg/ημερησίως) δε σχετίζεται με ελαττωμένο κίνδυνο για NEK, συγκριτικά με ταχύτερη αύξηση (30-35 ml/kg/ημερησίως) (43). Σύμφωνα με άλλη μετα-ανάλυση πέντε τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, καθυστερημένη έναρξη εντερικής σίτισης (μετά την πέμπτη ημέρα ζωής) δε σχετίζεται με ελαττωμένο κίνδυνο για NEK ούτε ελαττωμένη θνητότητα γενικά, συγκριτικά με έναρξη τις πρώτες τέσσερις ημέρες ζωής (44). Για το λόγο αυτό, περαιτέρω τυχαιοποιημένες μελέτες απαιτούνται, ώστε να καθοριστούν κοινός αποδεκτά, τεκμηριωμένα πρωτόκολλα σίτισης.

iii. *Η ισχαιμία του εντέρου* μέσω του παθοφυσιολογικού μηχανισμού “*diving reflex*” (θεωρία της «ποκλοπής»): ανακατανομή της ροής του αίματος προς όφελος του εγκεφάλου, της καρδιάς και των επινεφριδίων, σε βάρος άλλων οργάνων, όπως το έντερο. Ο μηχανισμός αυτός έχει συσχετιστεί με καταστάσεις, όπως ανεπάρκεια πλακούντα, έκθεση σε κοκαΐνη, περιγεννητική ασφυξία, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, συγγενείς καρδιοπάθειες, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, πολυκυτταραιμία, καθετηριασμός ομφαλικών αγγείων, αφαιμαξομετάγγιση, που έχουν ως αποτέλεσμα την ανεπάρκεια της εντερικής κυκλοφορίας. Αρχικά είχε θεωρηθεί πως ο μηχανισμός αυτός έχει πρωτεύοντα ρόλο, προκαλώντας άμεσα βλάβη στον εντερικό βλεννογόνο (11,45). Το υποξαιμικό-ισχαιμικό stress είναι σήμερα γνωστό ότι μπορεί να προκαλέσει βλάβη του εντέρου, αλλά η υπόθεση ότι πυροδοτεί την έναρξη της NEK έχει αμφισβητηθεί (28).

Τα πρόωρα νεογνά είναι πιο ευαίσθητα στην υποξία - ισχαιμία του εντέρου, λόγω ανώριμης ρύθμισης της εντερικής κυκλοφορίας. Σύμφωνα με κάποιες μελέτες, αυτό οφείλεται στην ελαττωμένη παραγωγή νιτρικού οξειδίου (NO) και τη διαταραχή της ισορροπίας ενδοθηλίνης-1 (ET-1) και NO. Το NO αποτελεί ελεύθερη ρίζα που παράγεται από το ακέραιο ενδοθήλιο και προάγει την αγγειοδιαστολή. Επομένως, υπό φυσιολογικές συνθήκες, κυριαρχεί στο μικροαγγειακό ενδοθήλιο η αγγειοδιαστολή. Γεγονότα που διαταράσσουν τη συγκεκριμένη ισορροπία, όπως η περιγεννητική ασφυξία, η παρατεταμένη χαμηλή αιματική ροή σε νεογνά με ενδομήτρια καθυστέρηση αύξησης (IUGR) και διάφοροι μεσολαβητές της φλεγμονής ευθύνονται για τη μειωμένη παραγωγή του NO, με αποτέλεσμα την αύξηση των αγγειακών αντιστάσεων και επομένως τη μείωση της αιματικής ροής και της παροχής οξυγόνου. Αλλά και η αυξημένη παραγωγή του NO σε συνθήκες φλεγμονής έχει κυτταροξική δράση στα εντεροκύτταρα (46). Στα τελειόμηνα νεογνά ο παραπάνω μηχανισμός έχει ιδιαίτερη βαρύτητα, όπως θα αναφερθεί στη συνέχεια.

iv. *Ο αποικισμός του εντέρου από παθογόνους μικροοργανισμούς και η διαταραγμένη χλωρίδα του εντέρου*, κυρίως Gram αρνητικούς-εντεροβακτηριοειδή, όπως *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Salmonella*, *Serratia*, άλλα βακτήρια, όπως *Staphylococci* και *Pseudomonas aeruginosa*, αναερόβια είδη, όπως *Clostridium perfringens*, *butyricum and difficile*, ιούς, όπως *rotavirus*, *adenovirus*, *coxsackie B2 virus*, *echovirus*, *coronavirus*, *torovirus*, *astrovirus* και *norovirus*, αλλά και μύκητες και παράσιτα (24,47-52). Η NEK δεν αποτελεί λοίμωξη με την κλασική έννοια του όρου· η παρουσία των βακτηρίων όμως είναι αναγκαία προϋπόθεση για την εκδήλωσή της και την ενεργοποίηση του καταρράκτη της φλεγμονής (53).

Η NEK εμφανίζεται μετά τη γέννηση, όταν το έντερο του νεογνού έχει αποικιστεί από μικρόβια. Το παθολογικό σημείο της NEK, η *εντερική πνευμάτωση ή σημείο διπλής παρυφής*, οφείλεται στην παγίδευση αέρα που παράγεται από τις μεταβολικές διεργασίες των βακτηρίων στο έντερο (5). Η χορήγηση αντιβιοτικών μειώνει την επίπτωση της νόσου, ενώ στο 10-30% των περιστατικών συνυπάρχει με βακτηριαμία.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, οι περιπτώσεις νεογνών που εκδηλώνουν NEK είναι συνήθως σποραδικές. Στις επιδημίες που έχουν αναφερθεί δεν έχει ταυτοποιηθεί ένας συγκεκριμένος μικροοργανισμός, γεγονός που υποδηλώνει πως η φυσιολογική χλωρίδα του εντέρου μπορεί να ενέχεται στην εμφάνιση NEK (54). Σύμφωνα με

άρθρο συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας, 17 επιδημίες NEK έχουν αναφερθεί μεταξύ 1973 και 1999. Οι επιδημίες αυτές αφορούσαν νεογνά χαμηλού βάρους γέννησης (διάμεσος 1395 gr, εύρος 1112-2788 gr) με κυριότερους παράγοντες κινδύνου την προωρότητα, το χαμηλό Apgar score, περιγεννητικές επιπλοκές, νόσο της υαλοειδούς μεμβράνης και καθετηριασμό των ομφαλικών αγγείων. Ο μέσος όρος των επιβεβαιωμένων κρουσμάτων ήταν 10,5 περιστατικά, 11 επιδημίες διήρκησαν 8 ως 10 εβδομάδες, 4 λιγότερο από 8 εβδομάδες και μία μόνο 20 εβδομάδες (24). Έχει αναφερθεί επίσης επιδημία NEK σε συνδυασμό με γαστρεντερίτιδα σε όψιμα πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά, χωρίς ωστόσο ανεύρεση του υπεύθυνου παθογόνου αιτίου (47). Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, το παθογόνο αίτιο μεταδίδεται δια της κοπρανοστοματικής οδού σε νεογνά που είναι ευπαθή, είτε λόγω προωρότητας είτε λόγω παρουσίας παραγόντων κινδύνου. Η έκθεση υγιών τελειόμηνων νεογνών στα ίδια παθογόνα θα είχε ως αποτέλεσμα τον αποικισμό ή την εμφάνιση απλής γαστρεντερίτιδας. Η εμφάνιση της NEK είναι ακόμα συνάρτηση της μολυσματικότητας του λοιμογόνου παράγοντα, ενώ έχει αναφερθεί και συνεργική δράση περισσοτέρων μικροοργανισμών (π.χ. rotavirus και *Klebsiella pneumoniae*). Η εντατικοποίηση και η σχολαστική τήρηση των μέτρων περιορισμού των λοιμώξεων, όπως αυστηρά μέτρα αντισηψίας (με κυριότερο το καλό πλύσιμο των χεριών του προσωπικού), απομόνωση των κρουσμάτων, απομάκρυνση ατόμων του προσωπικού με συμπτώματα νόσου του γαστρεντερικού, ακόμα και προληπτικό κλείσιμο των αντίστοιχων Τμημάτων ως έσχατη λύση, φαίνεται να αποτέλεσε τον κρίσιμο παράγοντα αναχαίτισης της περαιτέρω εξάπλωσης της νόσου, ακόμα και στις περιπτώσεις εκείνες στις οποίες δεν απομονώθηκε το υπεύθυνο λοιμώδες αίτιο (24,55).

Σύμφωνα με μελέτη που συνέκρινε τη μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου πρόωρων νεογνών με NEK με αυτή νεογνών-μαρτύρων με τη μοριακών τεχνικών, παρατηρείται αύξηση των *πρωτεοβακτηρίων* και ελάττωση των βακτηρίων *firmicutes* (π.χ. *lactobacillus*) μια εβδομάδα πριν την έναρξη της νόσου (56). Ομοίως, πρόωρα νεογνά με NEK εμφανίζουν σημαντικά ελαττωμένη βιοποικιλότητα της εντερικής τους χλωρίδας και ανώμαλο αποικισμό και μετά την εκδήλωση της νόσου, με επικράτηση των *γαμμαπρωτεοβακτηρίων* και ελαττωμένο τον πληθυσμό των βακτηρίων *firmicutes* (57). Σύμφωνα με άλλη μελέτη, εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά που έλαβαν αρχικά εμπειρική αντιβιοτική αγωγή για τουλάχιστον τέσσερις ημέρες με στείρες καλλιέργειες, εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο για NEK (58).



Το πρόγραμμα για το ανθρώπινο μικροβίωμα, που ξεκίνησε το 2007, σε συνδυασμό με νεότερες μοριακές τεχνικές ανίχνευσης μικροοργανισμών (80% της ανθρώπινης εντερικής χλωρίδας δεν ανιχνεύεται με τις συνήθεις καλλιέργειες) και την ανάπτυξη νέων επιστημονικών κλάδων, όπως η μεταγονιδιωματική - μελέτη του γονιδιώματος σύμπλοκων μικροβιακών κοινοτήτων και ανθρώπινου DNA - έχουν ενισχύσει την υπόθεση του αποικισμού του εντέρου και αναμένονται να δώσουν νέα ευρήματα στο εγγύς μέλλον (28,50,59).

Οι προδιαθεσικοί παράγοντες της NEK σε πρόωρα νεογνά, πέρα των δημογραφικών (φύλο, ηλικία κύησης και βάρος γέννησης) που αναφέρθηκαν στο κεφάλαιο της Επιδημιολογίας, διακρίνονται σε προγεννητικούς, που σχετίζονται με τις μητέρες και σε παράγοντες των νεογνών και αναφέρονται επιγραμματικά στη συνέχεια.

#### *Προγεννητικοί προδιαθεσικοί παράγοντες*

1. Κορτικοστεροειδή. Τα αποτελέσματα διαφόρων μελετών σχετικά με τη λήψη κορτικοστεροειδών προγεννητικά και τη συχνότητα εμφάνισης NEK ήταν αντικρουόμενα (60,61). Σύμφωνα πάντως με τα αποτελέσματα πρόσφατης μετα-ανάλυσης που περιελάμβανε οκτώ μελέτες, η λήψη κορτικοστεροειδών προγεννητικά μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης NEK (62).
2. Υπέρταση κύησης και προεκλαμψία. Αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης NEK σε πρόωρα νεογνά. Παρ'όλα αυτά η χορήγηση θεικού μαγνησίου κατά τον τοκετό δε σχετίστηκε με μείωση της συχνότητας εμφάνισης NEK (63-65).
3. Λοιμώξεις μητέρας, συμπεριλαμβανομένου λοίμωξης από τον ιό HIV. Η χοριοαμνιονίτιδα αυξάνει τον κίνδυνο για NEK (66-68). Λοίμωξη της μητέρας από τον ιό HIV σχετίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα και βαρύτητα της NEK (69,70).
4. Χρήση κοκαΐνης. Σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης NEK και μάλιστα η σχέση αυτή είναι δόσοεξαρτώμενη (71,72).
5. Κάπνισμα μητέρας. Αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για NEK, σύμφωνα με μια μελέτη (73).

### ***Προδιαθεσικοί παράγοντες πρόωρων νεογνών***

1. Ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση (IUGR). Προβλήματα που σχετίζονται με την πλακουντιακή αιματική ροή περιορίζουν την ποσότητα και ποιότητα των παρεχόμενων θρεπτικών συστατικών στο έμβρυο και προδιαθέτουν σε ανάπτυξη NEK (74-76).
2. Λοιμώξεις-σηψαιμία κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Η διαταραγμένη εντερική χλωρίδα και ο αποικισμός του εντέρου των πρόωρων νεογνών με παθογόνα βακτήρια αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες εμφάνισης NEK. (77,78).
3. Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας και μηχανικός αερισμός. Σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης NEK (85,86).
4. Ανοικτός αρτηριακός πόρος. Σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης NEK. Σύμφωνα με πρόσφατη μετα-ανάλυση, η ιβουπροφένη αποτελεί τη θεραπεία εκλογής και είναι εξίσου αποτελεσματική με την ινδομεθακίνη (87,88).
5. Ανταγωνιστές H<sub>2</sub>. Η χρήση τους αυξάνει την πιθανότητα αποικισμού του εντέρου με παθογόνα βακτήρια και την πιθανότητα εμφάνισης NEK (79,80).
6. Αντιβιοτικά. Αν και η χορήγηση αντιβιοτικών στα πρόωρα νεογνά σχετίζεται με μείωση της συχνότητας εμφάνισης NEK, τροποποιεί τη φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου και οδηγεί στην ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών μικροβίων (10,53,81).
7. Μετάγγιση αίματος. NEK εμφανίζεται συνήθως σε νεογνά που σιτίζονταν πλήρως από το στόμα το εικοσιτετράωρο προ της μετάγγισης, με τεχνητή κυρίως διατροφή (82-84).
8. Εντερική σίτιση – χρόνος έναρξης, ρυθμός αύξησης, σίτιση με τροποποιημένο αγελαδινό γάλα (17,43,44,89).

### **3.1 Νεκρωτική εντεροκολίτιδα σε όψιμα πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά**

Παρά το ότι η προωρότητα αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου, 10% περίπου των περιστατικών NEK αφορούν τελειόμηνα νεογνά. Στα νεογνά αυτά, η NEK εμφανίζεται συνήθως σε συνδυασμό με έναν ή περισσότερους προδιαθεσικούς - επιβαρυντικούς παράγοντες, όπως: υπογλυκαιμία, πολυκυτταραιμία, υπόταση, περιγεννητική ασφυξία, αναπνευστική δυσχέρεια, σηψαιμία, συγγενή καρδιοπάθεια (π.χ. στένωση ισθμού αορτής) και άλλες συγγενείς ανωμαλίες (π.χ. γαστρόσχιση, μυελομηνιγγοκήλη, λιπομυελομηνιγγοκήλη), ενδοκρिनοπάθεια, ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση, καθετηριασμό ομφαλικών αγγείων, αφαιμαξομετάγγιση, μεγάλες δόσεις ενδοφλέβιας γ-σφαιρίνης, πρόωρη ρήξη μεμβρανών με/χωρίς χοριοαμνιονίτιδα, διαβήτη κύησης και προεκλαμψία μητέρας, ασυμβατότητα Rhesus, αλλεργία στην πρωτεΐνη του αγελαδινού γάλακτος, έκθεση στον ιό HIV ή σε αντιρετροϊκή αγωγή και χρήση κοκαΐνης από τη μητέρα (90-101).

Τελειόμηνα νεογνά με συγγενή καρδιοπάθεια παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση NEK (3-7%), η οποία είναι περίπου ίση με την επίπτωση της νόσου στα πρόωρα. Η θνητότητα ωστόσο της NEK στα τελειόμηνα με συγγενή καρδιοπάθεια είναι ακόμα μεγαλύτερη από αυτή των προώρων (102). Μεγαλύτερο κίνδυνο έχουν νεογνά με σύνδρομο υποπλαστικής αριστερής καρδιάς (υποπλαστική αορτή, αορτική βαλβίδα, αριστερή κοιλία και μιτροειδής βαλβίδα), κοινό αρτηριακό κορμό (παρουσία μεγάλου ελλείμματος μεσοκοιλιακού διαγράμματος και ενός μοναδικού αγγείου, που τροφοδοτεί τη συστηματική, πνευμονική και στεφανιαία κυκλοφορία) και νεογνά με επεισόδια χαμηλής καρδιακής παροχής - σοκ (90). Οι παραπάνω ανατομικές ανωμαλίες της καρδιάς έχουν ως αποτέλεσμα την αναστροφή της ροής στην κοιλιακή αορτή κατά τη διαστολή, χαμηλή διαστολική πίεση (φαινόμενο «διαφυγής» κατά τη διαστολή) και ανεπάρκεια της μεσεντερίου κυκλοφορίας. Σύμφωνα με τη μελέτη των Carlo et al (2007), η επίμονη αναστροφή της διαστολικής ροής στο υπερηχογράφημα Doppler της κοιλιακής αορτής τελειόμηνων νεογνών με συγγενή καρδιοπάθεια σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για NEK, ανεξάρτητα από τον τύπο της καρδιοπάθειας (103). Οι συγγενείς καρδιοπάθειες συνεπάγονται χρόνια υποξία, οξέα επεισόδια ανεπάρκειας της μεσεντερίου κυκλοφορίας, αλλά και παρατεταμένη νοσηλεία, έκθεση σε στρεσογόνους παράγοντες και νοσοκομειακά μικρόβια,

καθυστερημένη έναρξη εντερικής σίτισης και κακή θρέψη. Επιπλέον, οι συγγενείς καρδιοπάθειες, λόγω των παραπάνω καταστάσεων, έχουν ως αποτέλεσμα τον ανώμαλο βακτηριακό αποικισμό του εντέρου των νεογνών, που αποτελεί έναν ακόμη προδιαθεσικό παράγοντα για εμφάνιση NEK (102).

Στον πίνακα που ακολουθεί αναγράφονται οι κυριότερες δημοσιευμένες μελέτες που περιγράφουν περιστατικά NEK σε όψιμα πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά (47,92-95,97,100,101,104-111).

**Πίνακας 1.** Δημοσιευμένες μελέτες για τη NEK σε όψιμα πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά

Συγγραφείς	Έτος	Περιστατικά NEK (n)	Περίοδος μελέτης	Επιβαρυντικοί παράγοντες (%)	Ημέρα εκδήλωσης	Επιβίωση (%)
Rodin et al	1973	2	-	50	Ημέρα 1, ημέρα 17	0
Polin et al	1976	13	20 έτη	100	-	15
De Gamarra et al	1983	19	17 μήνες	47	7.1	89
Goldberg et al	1983	5	2 έτη	100	6 ώρες – 5 ημέρες	60
Wiswell et al	1988	43	-	93	2.0	95
Andrews et al	1990	10	5 έτη	60	2.0	90
Martinez-Tallo et al	1997	24	4 έτη	88	3.3	88
Fatica et al	2000	4	2 μήνες	100	4.5	100
Bolisetty et al	2000	29	6.5 έτη	66	8.0	93
Ruangtrakool et al	2001	16	12 έτη	100	8.5	75
Ostlie et al	2003	26	30 έτη	62	5.0	65
Siahanidou et al	2004	8	3 έτη	12.5	5.4	100
Maayan-Metzger et al	2004	14	5 έτη	50	4.1	93
Faustini et al	2004	18	1 μήνας	55.5	1.3	100
Lambert et al	2007	30	5.5 έτη	100	15.0	87
Al Tawil et al	2013	32	15 έτη	100	4.3	59

Στα τελειόμηνα νεογνά η νόσος εμφανίζεται νωρίτερα, συνήθως μέσα στην πρώτη εβδομάδα ζωής, και η συσχέτιση με παράγοντες που προκαλούν μειωμένη εντερική αιμάτωση είναι πιο προφανής. Η ισχαιμία του εντέρου έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του PAF και τη *de novo* σύνθεση TLR4 στα εντεροκύτταρα. Η παρουσία τροφής στον αυλό του εντέρου, που αποτελεί τον κανόνα, ευοδώνει το βακτηριακό αποικισμό, την ενεργοποίηση των νεοσυντιθέμενων TLR4 και τελικά τη διαδικασία

της απόπτωσης και εντερικής νέκρωσης. Για το λόγο αυτό, η NEK στα τελειόμηνα νεογνά τείνει να θεωρείται μια ξεχωριστή κατηγορία στη σύγχρονη βιβλιογραφία (112).

Σύμφωνα με τη μελέτη των Lambert et al (2007), NEK σε τελειόμηνα νεογνά εμφανίστηκε αποκλειστικά σε νεογνά που είχαν εισαχθεί στη μονάδα εντατικής νοσηλείας για κάποιο άλλο λόγο μετά τη γέννηση και είχαν σιτιστεί με τεχνητή ή μεικτή διατροφή (95). Σύμφωνα με άλλη πολυκεντρική μελέτη που αφορούσε περιστατικά NEK την πρώτη εβδομάδα ζωής (Stout 2008), η ταχεία αύξηση της χορηγούμενης ποσότητας τεχνητής διατροφής σχετίστηκε με την εμφάνιση NEK (78). Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη, η σηψαιμία, το χαμηλό βάρος για την ηλικία κύησης (SGA), η συγγενής καρδιοπάθεια και η υποξική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια σχετίστηκαν με την εμφάνιση NEK σε όψιμα πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά, ενώ η παρουσία υπότασης, μεταβολικής οξέωσης, θρομβοπενίας και πνευμοπεριτοναίου σχετίστηκαν με κακή πρόγνωση (97). Σε πρόσφατη επίσης μελέτη, η καθυστερημένη εμφάνιση NEK (μετά την έβδομη ημέρα ζωής) στα τελειόμηνα νεογνά σχετίστηκε με αυξημένη θνητότητα (113).

#### **4. Διάγνωση και σταδιοποίηση**

Η NEK εκδηλώνεται με συμπτώματα τόσο από το γαστρεντερικό, όπως μετεωρισμό και ευαισθησία κοιλίας, δυσχέρεια σίτισης με αυξημένο γαστρικό υπόλειμμα, εμέτους και εμφάνιση αίματος στα κόπρανα, ερυθροϊώδη απόχρωση κοιλιακού τοιχώματος, όσο και με συστηματικές μη ειδικές εκδηλώσεις, όπως διαταραχές θερμορρύθμισης, βραδυκαρδία, άπνοιες, διεγερσιμότητα ή λήθαργο, διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης, οξέωση, shock και διάχυτη ενδαγγειακή πήξη – όπως σε καταστάσεις σηψαιμίας. Συνήθως εκδηλώνεται έπειτα από την έναρξη της εντερικής σίτισης και τα πρώτα σημεία της νόσου είναι μη ειδικά, όπως αιμοδυναμική αστάθεια (άπνοια/βραδυκαρδία), αγγειοκινητικές διαταραχές δέρματος και ευερεθιστότητα, ενώ από το γαστρεντερικό παρουσιάζονται συνήθως δυσανεξία στην εντερική σίτιση, που εμφανίζεται με διάταση της κοιλίας και αυξημένο γαστρικό υπόλειμμα, έμετοι και αιμορραγικές κενώσεις. Σε μερικά νεογνά η NEK εκδηλώνεται μόνο με αιμορραγικές κενώσεις και ελάχιστα άλλα συστηματικά συμπτώματα και τότε η βλάβη εντοπίζεται συνήθως στο κόλον και η πρόγνωση είναι καλύτερη. Η

νόσος μπορεί να εκδηλωθεί οξέως (συνήθως έτσι εμφανίζεται στα τελειόμηνα νεογνά) είτε πιο προοδευτικά μέσα σε 24-48 ώρες (5,8,11).



**Εικόνα 5.** Κλινικά και ακτινολογικά χαρακτηριστικά της NEK [Neu and Walker 2011 (28)] (A: Νεογνό με μετεωρισμό κοιλίας και περιομφαλική ερυθρότητα, B: Ακτινογραφία κοιλίας με παρουσία αέρα στην πυλαία φλέβα (πάνω βέλος) και ενδοτοιχωματικό αέρα (κάτω βέλος), C: Περιοχή νεκρωτικού εντέρου σε νεογνό με NEK)

Ο εργαστηριακός έλεγχος μπορεί να είναι φυσιολογικός. Ενίοτε παρατηρούνται αυξημένοι δείκτες λοίμωξης - λευκοκυττάρωση, παρουσία άωρων μορφών πολυμορφοκυττάρων, τοξική κοκκίωση, αυξημένη CRP και ΤΚΕ - αναιμία, θρομβοπενία (ως και στο 87% των ασθενών), ηλεκτρολυτικές διαταραχές (υπονατρίαμια κυρίως), οξέωση, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, θετική αιμοκαλλιέργεια (στο 10-30% των περιπτώσεων), θετική καλλιέργεια ούρων και κοπράνων, ενώ στα κόπρανα ανιχνεύονται αναγωγικές ουσίες και αίμα. Ουδετεροπενία, σοβαρή ή επίμονη θρομβοπενία, διαταραχές της πήξης και οξέωση υποδηλώνουν σοβαρή νόσο (8,114).

Η ακτινολογική εικόνα στα αρχικά στάδια της νόσου δεν είναι ειδική. Παρατηρείται γενικευμένη διάταση των εντερικών ελίκων με αεροπλήθεια και επίμονη διάταση μιας έλικας ή εικόνα ειλεού. Σε πιο σοβαρές μορφές παρατηρείται ενδοτοιχωματικός αέρας (*εντερική πνευμάτωση ή παθογνωμονικό σημείο διπλής παρυφής εντερικού βλεννογόνου*), αέρας στην πυλαία φλέβα και πάχυνση του τοιχώματος του βλεννογόνου. Η πνευμάτωση του εντέρου μπορεί να έχει γραμμική εμφάνιση, όταν ο αέρας είναι υπορογόγιος ή αφρώδη, όταν είναι υποβλεννογόγιος. Οι επαναληπτικές ακτινογραφίες θα βοηθήσουν στη διάκριση της σταθερής πνευμάτωσης, ειδικά της αφρώδους, από την παρουσία κινητών κοπράνων στο έντερο. Ο αέρας στην πυλαία φλέβα εμφανίζεται ως λεπτές, γραμμικές, αεροπληθείς περιοχές πάνω από το ήπαρ. Στο τελικό στάδιο της νόσου, όταν έχει επέλθει διάτρηση του εντέρου, παρατηρείται ελεύθερος ενδοπεριτοναϊκός αέρας, που γίνεται καλύτερα ορατός σε αριστερή πλάγια κατακεκλιμένη ακτινογραφία κοιλίας. Η παρουσία αέρα στην πυλαία φλέβα, σε συνδυασμό με ασκίτη σχετίζονται με υψηλή θνητότητα. Θα πρέπει ωστόσο να σημειωθεί πως τα ακτινολογικά ευρήματα ενδέχεται να απουσιάζουν πλήρως, ακόμα και σε σοβαρή μορφή της νόσου που χρήζει χειρουργικής αντιμετώπισης (114,115). Πρόσφατα έχει αναπτυχθεί μια ακτινολογική κλίμακα 10 σημείων, η Duke abdominal assessment scale (DAAS), για την εκτίμηση της σοβαρότητας της νόσου και της ανάγκης για χειρουργική αντιμετώπιση (116).

Οριστική διάγνωση τίθεται με τη λαπαροτομία. Τα χαρακτηριστικά παθολογοανατομικά ευρήματα της ΝΕΚ περιλαμβάνουν τη φλεγμονή του εντέρου, την ισχαιμική νέκρωση, τον αποικισμό και πολλαπλασιασμό των βακτηρίων και τέλος, την αναδόμηση του εντερικού επιθηλίου συνοδευόμενη συνήθως από ίνωση. Ο βαθμός και η βαρύτητα της εντερικής βλάβης ποικίλλουν σε μεγάλο βαθμό από τοπική εξέγκωση του βλεννογόνου και νέκρωση του εσωτερικού εντερικού

τοιχώματος έως πλήρη νέκρωση του εντερικού τοιχώματος, διάτρηση, περιτονίτιδα και σηψαιμία. Ο τελικός ειλεός και το εγγύς κόλον είναι οι περιοχές του εντέρου που προσβάλλονται συνήθως (στα τελειόμηνα νεογνά συνήθης εντόπιση είναι το κόλον), ωστόσο μπορεί να προσβληθεί οποιοδήποτε τμήμα του γαστρεντερικού συστήματος (5,11).

Η νόσος σταδιοποιείται κατά Bell σε 3 στάδια (στάδιο I: Ύποπτη NEK, στάδιο II: Επιβεβαιωμένη NEK, στάδιο III: Προχωρημένη NEK). Η διάγνωση βασίζεται στην κλινική εικόνα, στα εργαστηριακά και τα ακτινολογικά ευρήματα, όπως φαίνεται στον **Πίνακα 3** (15,16).

Ένα άλλο σύστημα ταξινόμησης της νόσου καταγράφεται στο Vermont Oxford Network Manual of Operations. Σύμφωνα με αυτό, η διάγνωση της NEK τίθεται είτε χειρουργικά είτε παθολογοανατομικά με άμεση επισκόπηση του προσβεβλημένου εντέρου είτε με τον ακόλουθο συνδυασμό κλινικών και ακτινολογικών ευρημάτων: - παρουσία ενός τουλάχιστον - χολώδης γαστρική αναρρόφηση ή έμετος, μετεωρισμός κοιλίας, παρουσία αίματος στα κόπρανα μικρο- ή μακροσκοπικά με απουσία ραγάδας και - παρουσία ενός τουλάχιστον – πνευμάτωση του εντέρου, παρουσία αέρα στο ήπαρ-χοληφόρα, πνευμοπεριτόναιο (117). Το σύστημα αυτό παρουσιάζει ανάλογα προβλήματα με το τροποποιημένο σύστημα των Bell et al, καθώς σοβαρή μορφή της νόσου μπορεί να παρουσιαστεί με μετεωρισμό κοιλίας και μόνο (28).

Το υπερηχογράφημα κοιλίας θα μπορούσε να αποτελέσει χρήσιμο βοήθημα στη διάγνωση της NEK. Συγκεκριμένα, το υπερηχογράφημα μπορεί να εκτιμήσει την αιμάτωση και περίσταση του εντέρου, το πάχος του εντερικού τοιχώματος, να ανιχνεύσει ελεύθερο υγρό ή εντοπισμένες συλλογές υγρού, καθώς και την παρουσία αέρα στην πυλαία φλέβα. Σύμφωνα με μια προοπτική μελέτη, αυξημένη αντίσταση στην άνω μεσεντέριο αρτηρία πρόωρων νεογνών σε υπερηχογράφημα Doppler την πρώτη ημέρα ζωής σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο NEK (118). Σε μια άλλη προοπτική μελέτη, το έγχρωμο υπερηχογράφημα Doppler βρέθηκε να έχει μεγαλύτερη ακρίβεια από την απλή ακτινογραφία κοιλίας στην ανάδειξη νεκρωτικής βλάβης του εντέρου λόγω NEK (119). Ωστόσο πρόκειται για υποκειμενική μέθοδο, καθώς δεν έχουν θεσπιστεί ακόμα κριτήρια διάγνωσης της νόσου και για το λόγο αυτό η ακτινογραφία κοιλίας εξακολουθεί να αποτελεί εξέταση εκλογής (29,115).



**Πίνακας 3.** Σταδιοποίηση νεκρωτικής εντεροκολίτιδας, σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια Bell

<b>Στάδιο</b>	<b>Συστηματικές εκδηλώσεις</b>	<b>Εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό</b>	<b>Ακτινολογικά ευρήματα</b>
<b>IA</b> Ύποπτη NEK	Λήθαργος Βραδυκαρδία Διαταραχές θερμοκρασίας Άπνοια	Μετεωρισμός κοιλίας Αυξημένο γαστρικό υπόλειμμα Έμετοι Ίχνη αίματος στα κόπρανα	Φυσιολογικά ή ήπια εντερική διάταση Ήπιος ειλεός
<b>IB</b> Ύποπτη NEK	Όμοια με IA	Όμοια με IA Αρκετό αίμα στα κόπρανα	Όμοια με IA
<b>IIA</b> Επιβεβαιωμένη NEK ήπιας μορφής	Όμοια με IA	Όμοια με IB Απουσία εντερικών ήχων Πιθανή κοιλιακή ευαισθησία	Εντερική διάταση Ειλεός Ενδοτοιχωματικός αέρας
<b>IIB</b> Επιβεβαιωμένη NEK μέτριας μορφής	Όμοια με IA Ήπια θρομβοπενία Ήπια οξέωση	Όμοια με IIA Κοιλιακή ευαισθησία Πιθανή κυτταρίτιδα κοιλιακού τοιχώματος Ψηλαφητή μάζα στο δεξιό κάτω τεταρτημόριο της κοιλιάς	Όμοια με IIA Αέρας στο πυλαίο σύστημα Πιθανός ασκίτης
<b>IIIA</b> Προχωρημένη NEK χωρίς διάτρηση	Όμοια με IIB Σοβαρή άπνοια και βραδυκαρδία Αναπνευστική και μεταβολική οξέωση Σηπτική καταπληξία	Όμοια με IIB Περιτονίτιδα Διάχυτη κοιλιακή ευαισθησία Έντονος μετεωρισμός	Όμοια με IIB Ασκίτης
<b>IIIB</b> Προχωρημένη NEK με διάτρηση	Όμοια με IIIA	Όμοια με IIIA	Όμοια με IIIA Πνευμοπεριτόναιο

Τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον έχει στραφεί στην αναζήτηση βιολογικών δεικτών πρώιμης διάγνωσης, πριν από την εμφάνιση των συμπτωμάτων της νόσου (120). Βιολογικοί δείκτες έχουν αναζητηθεί στον ορό, όπως π.χ. συγκεκριμένες κυτταροκίνες (IL-8, IL-10 και ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL-1), η CRP και το γαλακτικό οξύ, ο PAF, το αμυλοειδές και η ανασταλτική πρωτεΐνη inter-alpha, στα κόπρανα η καλπροτεκτίνη, η ντεφενσίνη β2 (HBD2) και πτητικές οργανικές ενώσεις (volatile organic compounds - VOC) (121-127). Σύμφωνα με άλλες μελέτες, η πρωτεΐνη σύνδεσης των λιπαρών οξέων στο έντερο και το ήπαρ (I-FABP και L-FABP αντίστοιχα) θα μπορούσε επίσης να χρησιμοποιηθεί ως βιολογικός δείκτης. Συγκεκριμένα, η συγκέντρωση της L-FABP στον ορό είναι μεγαλύτερη σε νεογνά που αργότερα διαγιγνώσκονται με NEK σταδίου I και η I-FABP σε νεογνά με NEK σταδίου II και III (8,11,128,129). Οι γνώσεις σχετικά με το μικροβίωμα του εντέρου μπορούν να χρησιμεύσουν προς την κατεύθυνση αυτή: όπως έχει ήδη αναφερθεί, μια εβδομάδα πριν την έναρξη της NEK παρατηρείται αύξηση των *πρωτεοβακτηρίων* και ελάττωση των βακτηρίων *firmicutes*, ενώ σύμφωνα με άλλη μελέτη πριν την εκδήλωση της NEK παρατηρείται αύξηση των *coagulase (-) σταφυλοκόκκων* και ελάττωση των *Enterococcus faecalis* (56,130,131). Τέλος, νέοι επιστημονικοί κλάδοι, όπως η γονιδιωματική (μελέτη των γονιδίων), η πρωτεωμική (μελέτη των πρωτεϊνών) και η μεταγραφωμική ανάλυση (μελέτη των μορίων RNA), με τη χρήση νέων μοριακών τεχνικών αναμένεται να συνεισφέρουν σημαντικά ευρήματα στην έγκαιρη διάγνωση και πρόληψη της νόσου (120).

## 5. Διαφορική διάγνωση

Τα αρχικά στάδια της νόσου δεν είναι ειδικά, όπως προαναφέρθηκε, και για το λόγο αυτό θα πρέπει πάντοτε να τίθεται η υποψία σηψαιμίας και να γίνονται οι κατάλληλες αρχικές ενέργειες, που είναι ούτως ή άλλως κοινές για τα νοσήματα αυτά, προτού τεθεί η οριστική διάγνωση της NEK (29).

Μια ξεχωριστή νοσολογική οντότητα είναι η αυτόματη (μεμονωμένη) διάτρηση του εντέρου (spontaneous intestinal perforation – SIP), που εμφανίζεται επίσης στα πρόωρα νεογνά, αλλά δε χαρακτηρίζεται από παρουσία ενδοτοιχωματικού αέρα στις ακτινογραφίες κοιλίας, ενώ η εμφάνισή της έχει συσχετιστεί με τη χρήση των κορτικοστεροειδών και της ινδομεθακίνης. Ο μηχανισμός δημιουργίας της βλάβης

είναι εντελώς διαφορετικός από τη NEK, δε χαρακτηρίζεται από ισχαιμία και νέκρωση του εντέρου, αλλά από λέπτυνση και παρουσία εστιακού ελλείμματος ή άσηπτης νέκρωσης του βλεννογόνου στο σημείο της διάτρησης. Τα πρόωρα νεογνά νοσούν συνήθως μέσα στις δύο πρώτες εβδομάδες ζωής, δεν παρουσιάζουν αιμορραγικές κενώσεις και έχουν συνήθως λάβει επιφανειοδραστικό παράγοντα και αγωγή σύγκλεισης αρτηριακού πόρου με ινδομεθακίνη (132).

Η διαφορική διάγνωση της NEK περιλαμβάνει ακόμα λοιμώξεις (συστηματικές ή εντερικές), την απόφραξη του εντέρου, ανατομική (π.χ. εγκολεασμός, συστροφή του εντέρου, νόσος Hirschsprung) ή λειτουργική (π.χ. ειλεός από μηκόνιο) και τη θρόμβωση των μεσεντερίων (5,13,14,28,98). Επιπλέον, στη διαφοροδιάγνωση των αιμορραγικών κενώσεων συμπεριλαμβάνονται η αιμορραγική νόσος του νεογνού, η αλλεργική πρωκτοκολίτιδα, οι ραγάδες του πρωκτού και το σύνδρομο κατάποσης αίματος σε νεογνά που θηλάζουν (133).

## **6. Θεραπεία**

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της NEK μπορεί να είναι φαρμακευτική ή χειρουργική. Η επιλογή της θεραπείας εξαρτάται κατά κύριο λόγο από το στάδιο της νόσου, το οποίο καθορίζεται σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια των Bell et al (134).

Μόλις τεθεί υποψία για τη διάγνωση της NEK, η αρχική αντιμετώπιση είναι συντηρητική και περιλαμβάνει διακοπή της εντερικής σίτισης, τοποθέτηση ρινογαστρικού σωλήνα για αποσυμφόρηση του εντέρου, λήψη καλλιεργειών αίματος, ούρων και κοπράνων, χορήγηση υγρών παρεντερικώς, χορήγηση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος και επαναληπτική κλινική εξέταση και ακτινογραφίες κοιλίας (ανά έξι με οκτώ ώρες). Συνήθως χρησιμοποιείται συνδυασμός αμινογλυκοσίδης με κεφαλοσπορίνη – το σχήμα τροποποιείται, ανάλογα με τις τοπικές ευαισθησίες αντιβιοτικών στις διάφορες μονάδες. Απαραίτητος είναι επίσης ο έλεγχος και η διόρθωση διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας, των ηλεκτρολυτών, του αιματοκρίτη και η υποστήριξη της αναπνευστικής λειτουργίας και της περιφερικής κυκλοφορίας. Σε νεογνά με στάδιο I της νόσου η διακοπή της σίτισης και η χορήγηση των αντιβιοτικών γίνεται αρχικά για τρεις ημέρες. Η βελτίωση της κατάστασης του νεογνού, σε συνδυασμό με τα αρνητικά αποτελέσματα των καλλιεργειών, επιτρέπει

την επανέναρξη της σίτισης και τη διακοπή των αντιβιοτικών μετά την τρίτη ημέρα. Σε νεογνά με στάδιο II της νόσου η διακοπή της σίτισης και η χορήγηση των αντιβιοτικών γίνεται για επτά ως δέκα ημέρες, με την προϋπόθεση ότι η κατάσταση του νεογνού βελτιώνεται σημαντικά τις πρώτες 24-48 ώρες της θεραπείας. Κάλυψη και για αναερόβια μικρόβια απαιτείται, όταν υπάρχει υποψία διάτρησης του εντέρου ή σε σοβαρή νόσο με συστηματικά σημεία. Εξαιρετικά σημαντική είναι η απομόνωση των νεογνών με ύποπτα σημεία NEK, ώστε να αποφευχθεί το ενδεχόμενο επιδημίας στις μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών (11,21,29).

Απόλυτη ένδειξη για χειρουργική παρέμβαση αποτελεί η διάτρηση του εντέρου, που διαγιγνώσκεται είτε με εικόνα πνευμοπεριτοναίου στις ακτινογραφίες κοιλίας είτε με θετική παρακέντηση κοιλίας για παρουσία κοπράνων ή χολής. Σχετικές ενδείξεις, που υποδηλώνουν πως έχει συμβεί ή επίκειται διάτρηση του εντέρου, αποτελούν η επιδείνωση της κλινικής εικόνας του νεογνού παρά την κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση, σε συνδυασμό με εμμένουσα μεταβολική οξέωση και/ή θρομβοπενία, η παρουσία ερυθρότητας πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος, η ψηλαφητή κοιλιακή μάζα, η παρουσία αέρα στο πυλαίο σύστημα και η εκτεταμένη εντερική πνευμάτωση με παρουσία καθηλωμένων εντερικών ελίκων σε επαναληπτικές ακτινογραφίες κοιλίας (29). Πρόσφατα έχει προταθεί ένα σύστημα επτά σημείων, το οποίο αξιολογεί το βαθμό της μεταβολικής διαταραχής του νεογνού (θετική καλλιέργεια αίματος, μεταβολική οξέωση, παρουσία άωρων μορφών πολυμορφοκυττάρων, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, υπόταση, υπονατρίαμια) και το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί, σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα και τα απεικονιστικά ευρήματα, για την επιλογή του χρόνου της χειρουργικής επέμβασης (135).

Η χειρουργική επέμβαση συνίσταται σε παροχέτευση των υγρών, αφαίρεση των νεκρωμένων ελίκων, καθαρισμό της περιτοναϊκής κοιλότητας και κολοστομία. Η λαπαροτομία και η χειρουργική αφαίρεση του νεκρωμένου τμήματος του εντέρου πλεονεκτεί έναντι της περιτοναϊκής παροχέτευσης στη διατήρηση όσο το δυνατόν περισσότερου υγιούς εντερικού ιστού, ώστε να αποφευχθεί μετεγχειρητικά το σύνδρομο του βραχέος εντέρου. Από την άλλη, η περιτοναϊκή παροχέτευση είναι λιγότερο επεμβατική μέθοδος που δεν απαιτεί γενική αναισθησία, αν και υπάρχει ο κίνδυνος της παραμονής *in vivo* νεκρωμένων τμημάτων του εντέρου (29). Σύμφωνα με πρόσφατη μετα-ανάλυση, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην επιβίωση, στη διάρκεια νοσηλείας και ολικής παρεντερικής διατροφής μετά από

περιτοναϊκή παροχέτευση συγκριτικά με λαπαροτομία (136). Ωστόσο, σύμφωνα με μια άλλη πολυκεντρική μελέτη, η περιτοναϊκή παροχέτευση σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα και κακή νευροαναπτυξιακή έκβαση σε ηλικία 18 μηνών (137). Νέες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες απαιτούνται, ώστε να διαμορφωθούν σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με το βέλτιστο είδος χειρουργικής επέμβασης (136).

Έπειτα από την αφαίρεση του νεκρωμένου τμήματος εφαρμόζεται εντεροστομία, η οποία διατηρείται για διάστημα από τέσσερις εβδομάδες έως τέσσερις μήνες, οπότε και πραγματοποιείται τελικο-τελική αναστόμωση του εντέρου. Χορηγούνται ολική παρεντερική διατροφή και αντιβιοτικά για τουλάχιστον 10-14 ημέρες μετεγχειρητικά. Η επανέναρξη της σίτισης του νεογνού, μετά από χειρουργική επέμβαση, γίνεται σταδιακά με στοιχειακό γάλα (αποτελούμενο από ελεύθερα αμινοξέα), ενώ η χορήγηση λακτόζης θα πρέπει να αποφεύγεται (14,29).

## 7. Πρόγνωση

Η πλειοψηφία των περιστατικών NEK αντιμετωπίζεται συντηρητικά, ενώ ένα ποσοστό 20-40% θα χρειαστεί χειρουργική παρέμβαση. Πρόωρα νεογνά με NEK που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά έχουν πολύ καλύτερη πρόγνωση, η οποία είναι ανάλογη με την πρόγνωση νεογνών αντίστοιχης ηλικίας κύησης που δε νόσησαν από NEK. Αντίθετα, η χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου συνοδεύεται από μεγαλύτερη διάρκεια και κόστος νοσηλείας, μεγαλύτερη θνητότητα (ως 50%) και εμφάνιση πιθανών επιπλοκών (29,138,139).

Οι επιπλοκές μπορεί να είναι άμεσες ή αργότερες και μπορεί να σχετίζονται με το γαστρεντερικό σύστημα ή να αφορούν τη γενικότερη αύξηση και ανάπτυξη. Βραχυπρόθεσμα, μπορεί να παρουσιαστεί υποτροπή της νόσου σε περίπου 5% των περιστατικών, είτε στο αρχικό σημείο είτε συνήθως οπουδήποτε αλλού κατά μήκος της γαστρεντερικής οδού (140). Επιπλοκές από τη στομία είναι συχνές (σε άνω του 50% των περιστατικών), όπως πρόπτωση και στενώσεις και απαιτούν χειρουργική παρέμβαση. Σε ασθενείς με εγγύς νηστιδοστομίες, η απώλεια υγρών μπορεί να οδηγήσει σε αφυδάτωση, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ανεπαρκή θρέψη και σχάση του δέρματος γύρω από τη στομία. Για το λόγο αυτό, η σύγκλεισή τους θα πρέπει να γίνεται μόλις το νεογνό είναι αρκετά καλά να ανεχτεί την επέμβαση (συνήθως όταν

το σωματικό βάρος είναι άνω των δύο κιλών και η θρέψη είναι ικανοποιητική) (141,142).

Η πιο συνήθης απώτερη επιπλοκή από το γαστρεντερικό είναι το σύνδρομο του βραχέος εντέρου, που εμφανίζεται στο 40% των περιστατικών που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά. Η NEK αποτελεί την πιο συχνή αιτία του συνδρόμου στην παιδική ηλικία. Ακόμα και ασθενείς που δεν αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά μπορούν να παρουσιάσουν εικόνα του συνδρόμου, λόγω μειωμένης απορροφητικής ικανότητας του εντέρου. Αξίζει να σημειωθεί πως κάποια τμήματα του εντέρου έχουν αυξημένη προσαρμοστική ικανότητα, όπως ο ειλεός. Έτσι, νεογνά στα οποία αφαιρείται η νήστιδα έχουν καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με νεογνά στα οποία αφαιρείται ο ειλεός. Οι στενώσεις και συμφύσεις του εντέρου είναι μια άλλη επιπλοκή, που εμφανίζεται στο 30% περίπου των περιπτώσεων, συνήθως μέσα στους πρώτους λίγους μήνες, αλλά και χρόνια αργότερα και μπορεί να προκαλέσουν απόφραξη του εντέρου, η οποία χρειάζεται χειρουργική αντιμετώπιση (29). Άλλες επιπλοκές είναι η χολόσταση, η δυσαπορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών (D, E, K, A), η ανεπάρκεια ιχνοστοιχείων, η ηπατική ανεπάρκεια και η πυλαία υπέρταση, λόγω της παρατεταμένης παρεντερικής διατροφής (143). Σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη, ανάγκη παρατεταμένης παρεντερικής διατροφής ( $\geq 90$  ημέρες) είχαν τα πρόωρα νεογνά με χαμηλό βάρος, που χρειάστηκαν αναπνευστική υποστήριξη, έλαβαν ενδοφλέβια αντιβιοτική αγωγή και στα οποία έγινε εκτεταμένη εκτομή του εντέρου (144).

Η NEK έχει σχετιστεί με καθυστερημένη αύξηση και νευροαναπτυξιακές διαταραχές (145-147). Νεογνά με NEK που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά έχουν βραδύτερο ρυθμό αύξησης συγκριτικά με νεογνά που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά και φυσιολογικά νεογνά, ενώ το ανάστημα παιδιών που νόσησαν από NEK υστερεί συγκριτικά με παιδιά που δε νόσησαν (148,149). Επιπλέον, νεογνά με χειρουργική NEK έχουν διπλάσιο κίνδυνο νευροαναπτυξιακών διαταραχών συγκριτικά με νεογνά που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά, ειδικά αν συνυπήρχε βακτηριαίμια (150,151). Σύμφωνα με μια μελέτη, η χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για βαθμολογία χαμηλότερη του 70 στη νοητική και ψυχοκινητική ανάπτυξη στην κλίμακα Bayley σε νεογνά με εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης. Στην ίδια μελέτη, η χειρουργική αντιμετώπιση σχετίστηκε με ελαττωμένες παραμέτρους αύξησης σε ηλικία 18-22 μηνών (βάρος, ύψος και περίμετρος κεφαλής) (152). Σε μια άλλη μελέτη, η οποία έγινε στην Αγγλία σε παιδιά ηλικίας επτά ετών

που είχαν νοσήσει από NEK, διαπιστώθηκε αυξημένη πιθανότητα για προβλήματα από το γαστρεντερικό σύστημα, αλλά και στον κινητικό, αισθητικό και γνωστικό τομέα (153). Θα πρέπει ωστόσο να σημειωθεί πως είναι δύσκολο να διαπιστωθεί, αν η επιβαρυνόμενη πρόγνωση των νεογνών με NEK οφείλεται στη νόσο καθ'εαυτή ή είναι αποτέλεσμα της συννοσηρότητας της προωρότητας (π.χ. ύπαρξη ενδοκοιλιακής αιμορραγίας, νόσος υαλοειδούς μεμβράνης) ή και των επιπλοκών που σχετίζονται με τη χειρουργική αντιμετώπιση της NEK (π.χ. οξέωση, υπόταση).

## 8. Πρόληψη

Η καλύτερη κατανόηση της αιτιοπαθογένειας της NEK έχει συμβάλλει αποφασιστικά στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών και προληπτικών μεθόδων. Οι στρατηγικές πρόληψης της NEK περιλαμβάνουν τη χορήγηση ανθρώπινου γάλακτος, κατάλληλα πρωτόκολλα εντερικής σίτισης, προβιοτικά, πρεβιοτικά και μεταβιοτικά, προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών, εντερικά αντιβιοτικά, οξινοποίηση της εντερικής σίτισης, αργινίνη, ερυθροποιητίνη, EGF και HB-EGF, αντιφλεγμονώδεις παράγοντες (αντι-PAF, IgA per os, αντιοξειδωτικά), λακτοφερρίνη, πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου (PUFAs) και τέλος τη λήψη κατάλληλων μέτρων περιορισμού των λοιμώξεων (δευτερογενής πρόληψη). Από τις στρατηγικές πρωτογενούς πρόληψης, μόνο οι τρεις πρώτες έχουν επαρκώς τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα (8,11,29,154,155).

### 8.1 Ανθρώπινο γάλα

Όπως αναφέρθηκε και στο κεφάλαιο της αιτιοπαθογένειας, το μητρικό γάλα έχει προστατευτικό ρόλο, λόγω των συστατικών που περιέχει με αντιφλεγμονώδη και ανοσοπροστατευτική δράση. Πιο συγκεκριμένα, το μητρικό γάλα περιέχει ένζυμα (λυσοζύμη, καταλάση, PAF-ακετυλοϋδρολάση), ορμόνες (ερυθροποιητίνη, αυξητική ορμόνη), κυτταροκίνες (IL-1,6,8,10 και ιντερφερόνη-γ), αυξητικούς παράγοντες (EGF), ανοσοσφαιρίνες (IgA κυρίως), καθώς και πρε- και προβιοτικά και διευκολύνει το φυσιολογικό βακτηριακό αποικισμό του εντέρου (11,156,157). Τα αντισώματα του ανθρώπινου γάλακτος αντανakλούν το αντιγονικό ρεπερτόριο της γαστρεντερικής και αναπνευστικής οδού της μητέρας. Συγκεκριμένα, αποικισμός του εντέρου της μητέρας με συγκεκριμένα στελέχη *Escherichia coli* συνεπάγεται την εμφάνιση των

αντίστοιχων αντισωμάτων στο μητρικό γάλα (3). Θα πρέπει να σημειωθεί πως το μητρικό γάλα από τράπεζα γάλακτος είναι εξίσου προστατευτικό (158). Πρόσφατη προοπτική μελέτη έδειξε σημαντική μείωση του κινδύνου για NEK πρόωρων νεογνών που σιτίζονταν κατά βάση με μητρικό γάλα (159). Σύμφωνα με μια άλλη προοπτική μελέτη σε εξαιρετικά πρόωρα νεογνά, ο κίνδυνος NEK γενικά και χειρουργικής NEK ειδικότερα είναι σημαντικά ελαττωμένος με αποκλειστική χορήγηση μητρικού γάλακτος, εύρημα που επιβεβαιώθηκε και από μια πιο πρόσφατη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη (90,160). Στα συμπεράσματα αυτά κατέληξαν και πρόσφατες μετα-αναλύσεις και συστηματικές ανασκοπήσεις, ενώ η προσθήκη ενισχυτή στο μητρικό γάλα δε φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο για NEK (161-163). Λόγω της αδιαμφισβήτητης υπεροχής του μητρικού γάλακτος, έχουν αναπτυχθεί προγράμματα που υποστηρίζουν και προωθούν τη χρήση του σε νεογνά υψηλού κινδύνου για NEK σε μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών, όπως για παράδειγμα το πρόγραμμα B.E.S.T. (Breast Milk Early Saves Trouble) (164).

## 8.2 Έναρξη και ρυθμός αύξησης της εντερικής σίτισης

Η έναρξη της εντερικής σίτισης και ο ρυθμός αύξησης της χορηγούμενης ποσότητας έχουν αποτελέσει πεδία έρευνας για την πρόληψη της NEK. Η ταχεία έναρξη της σίτισης προσφέρει σημαντικά οφέλη, όπως καλύτερη ανοχή και θρέψη, ενεργοποίηση πεπτικών ενζύμων, έκκριση ορμονών και αύξηση της αιματικής ροής στο έντερο, ενώ η καθυστερημένη έναρξη έχει σχετιστεί με ατροφία του εντερικού βλεννογόνου και επιπλοκές, λόγω της παρατεταμένης παρεντερικής διατροφής (11). Για το λόγο αυτό, συστήνεται η πρόωμη έναρξη χορήγησης ελάχιστης ποσότητας μητρικού γάλακτος στα πρόωρα νεογνά (trophic feeding/minimal enteral nutrition), π.χ. 10-20 mL/kg/ημερησίως (165). Ωστόσο, μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη τερματίστηκε πρόωρα, διότι η ταχεία αύξηση της εντερικής σίτισης σχετίστηκε με αύξηση της συχνότητας της NEK (166). Για το λόγο αυτό, συστήνεται η αύξηση να είναι συντηρητική ( $\leq 20$  mL/kg/ημερησίως), με ιδιαίτερη προσοχή στην εμφάνιση σημείων μη καλής ανοχής από το γαστρεντερικό σύστημα.

Η συχνότητα εμφάνισης της NEK μειώθηκε σημαντικά σε δύο μελέτες, στις οποίες η εντερική σίτιση καθορίστηκε με βάση συγκεκριμένα κλινικά πρωτόκολλα που αποσκοπούσαν στην εύρεση του πλέον κατάλληλου ρυθμού αύξησης της εντερικής σίτισης (167,168). Η χρήση γραπτών πρωτοκόλλων σίτισης φαίνεται να σχετίζεται με ελάττωση της επίπτωσης της NEK και από άλλες μελέτες (169,170),



πιθανώς λόγω της αυξημένης προσοχής από το προσωπικό για το θέμα της σίτισης και της αποφυγής ταχείας αύξησης της χορηγούμενης ποσότητας (17). Σύμφωνα με τους Christensen et al (2010), η χρήση μητρικού γάλακτος και η εφαρμογή γραπτών πρωτοκόλλων σίτισης είναι ικανά να μειώσουν την επίπτωση της νόσου στο μισό (17).

### 8.3 Χορήγηση προβιοτικών

Τα προβιοτικά είναι ζωντανοί μη παθογόνοι μικροοργανισμοί, που αποτελούν τμήμα της χλωρίδας του εντέρου των φυσιολογικών τελειόμηνων νεογνών. Έχουν επωφελή δράση στη λειτουργία του εντέρου, αποτρέποντας τον αποικισμό με παθογόνα βακτήρια και αποκαθιστώντας τη φυσιολογική χλωρίδα. Τα προβιοτικά που χορηγούνται στα νεογνά ανήκουν κατά κύριο λόγο στα γένη *Lactobacillus* και *Bifidobacterium* (11,53).

Πολυάριθμες μελέτες έχουν δημοσιευτεί για την ευεργετική τους δράση στην πρόληψη της NEK (171,172). Στο παρελθόν εκφράστηκαν ανησυχίες αναφορικά με τον κίνδυνο λοίμωξης μετά τη λήψη τους, ειδικά σε πρόωρα νεογνά με βάρος γέννησης μικρότερο των 1000 gr (173). Σύμφωνα με πρόσφατη μετα-ανάλυση, η χορήγηση προβιοτικών μειώνει την επίπτωση και τη θνητότητα της NEK στα πρόωρα νεογνά, χωρίς να υπάρχει κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών (174). Έχει αναφερθεί πως χορήγηση προβιοτικών σε 25 πρόωρα νεογνά είναι ικανή να προλάβει τη NEK σε ένα από αυτά. Αν και η δράση των προβιοτικών αποτελεί συνεχιζόμενο πεδίο έρευνας, έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά τους και έχουν ενταχθεί στην καθημερινή πρακτική σε αρκετές μονάδες νεογνών (21,175-180).

### 8.4 Χορήγηση πρεβιοτικών και μεταβιοτικών

Τα πρεβιοτικά δεν είναι ζωντανοί μικροοργανισμοί, αλλά συστατικά που τρέφουν και προάγουν την ανάπτυξη της φυσιολογικής μικροβιακής χλωρίδας, όπως οι ολιγοσακχαρίτες γαλακτόζη, φρουκτόζη, λακτουλόζη, ινουλίνη και συνδυασμοί αυτών (28,181). Τα πρεβιοτικά έχουν παρόμοια δράση με τα προβιοτικά, αλλά δρουν έμμεσα, ενισχύοντας τη δράση των προβιοτικών και περιορίζοντας τον αποικισμό του εντέρου με παθογόνα βακτήρια. Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες, αυτές περιλαμβάνουν μετεωρισμό και διάρροια (182). Χορήγηση πρεβιοτικών σε πρόωρα νεογνά που σιτίζονταν με τροποποιημένο αγελαδινό γάλα σχετίστηκε με αυξημένο αποικισμό του εντέρου από *Bifidobacteria* και μειωμένο αριθμό παθογόνων

βακτηρίων (183). Η αποτελεσματικότητά τους στην πρόληψη της NEK δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

Τα μεταβιοτικά, όπως το βουτυρικό οξύ, είναι λιπαρά οξέα βραχείας αλυσού που παράγονται από τη φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου με αναερόβιο καταβολισμό σύμπλοκων υδατανθράκων. Το βουτυρικό οξύ αποτελεί σημαντική πηγή ενέργειας για τα εντεροκύτταρα, αλλά έχει επίσης ρόλο, αν και όχι πλήρως κατανοητό, στη ανάπτυξη του εντέρου, στην καταστολή της φλεγμονής και στην απόπτωση. Έχει χρησιμοποιηθεί ως τώρα για τη θεραπεία της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου με μέτρια αποτελέσματα (8).

#### 8.5 Προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών

Η προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών επιταχύνει την ωρίμανση του εντερικού βλεννογόνου, αυξάνει την εντερική κινητικότητα, περιορίζει τη φλεγμονή και προάγει τη δράση ενζύμων (8,154). Σύμφωνα με πρόσφατη μετα-ανάλυση, η προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών μειώνει την επίπτωση της NEK, αν και έχουν δημοσιευτεί στο παρελθόν μελέτες με αντίθετα αποτελέσματα (61,62).

#### 8.6 Προληπτική χορήγηση αντιβίωσης

Πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι η συχνότητα εμφάνισης της NEK ήταν μεγαλύτερη στα νεογνά που δεν έλαβαν από του στόματος αντιβίωση προληπτικά (81). Το όφελος πάντως από τη χορήγηση αντιβιοτικών προληπτικά αντισταθμίζεται από τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως είναι η διαταραχή της φυσιολογικής εντερικής χλωρίδας και η ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών (11). Σύμφωνα με αναδρομική μελέτη, η χρήση αντιβιοτικών για περισσότερες από δέκα ημέρες αυξάνει τρεις περίπου φορές τον κίνδυνο NEK (184). Για το λόγο αυτό απαιτούνται περαιτέρω τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες.

#### 8.7 Οξινοποίηση της εντερικής σίτισης

Η διατήρηση του γαστρικού οξέος σε φυσιολογικές τιμές στα πρόωρα νεογνά δρα προστατευτικά, μειώνοντας τον αποικισμό με παθογόνα βακτήρια και κατ'επέκταση την πιθανότητα λοιμώξεων (185). Έχει αναφερθεί πως οξινοποίηση του γάλακτος με υδροχλωρικό οξύ συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου για NEK (11). Για τον ίδιο λόγο, συνιστάται αποφυγή των H<sub>2</sub> αναστολέων.

### 8.8 Χορήγηση αργινίνης

Η αργινίνη είναι ένα αμινοξύ, το οποίο αποτελεί υπόστρωμα του οξειδίου του αζώτου, το οποίο έχει αγγειοδιασταλτική δράση, όπως έχει ήδη αναφερθεί. Διαπιστώθηκαν χαμηλά επίπεδα του αμινοξέος αυτού στο πλάσμα νεογνών με NEK (11). Η χορήγηση αργινίνης σε πρόωρα νεογνά είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης NEK, σύμφωνα με τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη (186) και η έρευνα όσον αφορά τη χρήση της για την πρόληψη της NEK συνεχίζεται (187).

### 8.9 Χορήγηση ερυθροποιητίνης

Πρόκειται για την κύρια ορμόνη της ερυθροποίησης. Η ερυθροποιητίνη του αμνιακού υγρού και του ανθρώπινου γάλακτος επιδρά στην ανάπτυξη και ωρίμανση του γαστρεντερικού συστήματος (37). Σε μια μελέτη, στην οποία χορηγήθηκε ανασυνδυασμένη ερυθροποιητίνη σε πρόωρα νεογνά λόγω αναιμίας της προωρότητας, διαπιστώθηκε μικρότερη συχνότητα εμφάνισης NEK (188). Η δράση της ερυθροποιητίνης στην πρόληψη της NEK πιθανώς σχετίζεται και με αναστολή σχηματισμού του νιτρικού οξειδίου (11).

### 8.10 Χορήγηση EGF και HB-EGF

Ο EGF και HB-EGF είναι παράγοντες που περιέχονται στο αμνιακό υγρό και το μητρικό γάλα και έχουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του γαστρεντερικού συστήματος των νεογνών και στην επιδιόρθωση και αναγέννηση των ιστών μετά από βλάβη (4). Πρόωρα νεογνά με NEK βρέθηκε να έχουν χαμηλότερα επίπεδα EGF στο σίελο και το πλάσμα (189). Σε πειραματόζωα, η χορήγηση HB-EGF μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης νεκρωτικής βλάβης στο έντερο και βελτιώνει την επιβίωση (190). Η χορήγηση HB-EGF σε νεογνά για πρόληψη της NEK βρίσκεται ακόμα στο στάδιο των κλινικών δοκιμών.

### 8.11 Πρόληψη σε τελειόμηνα νεογνά

Αξιίζει τέλος να σημειωθεί πως οι στρατηγικές πρόληψης της ΝΕΚ στα τελειόμηνα νεογνά έχουν εστιαστεί στην αποκλειστική χρήση ανθρώπινου γάλακτος και στην προσεκτική αύξηση της χορηγούμενης ποσότητας γάλακτος σε νεογνά υψηλού κινδύνου, όπως νεογνά με περιγεννητικά υποξικά/ισχαιμικά επεισόδια, συγγενείς καρδιοπάθειες, πολυκυτταραιμία ή νεογνά, των οποίων οι μητέρες είχαν ιστορικό χρήσης ουσιών (112). Η αποτελεσματικότητα της χρήσης προβιοτικών σε τελειόμηνα νεογνά με συγγενείς καρδιοπάθειες ή άλλους επιβαρυντικούς παράγοντες είναι ακόμα υπό μελέτη (102,191).

# **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## 1. Εισαγωγή

Τον Ιούλιο του 2008 παρουσιάστηκαν έξι περιστατικά με συμπτωματολογία NEK (σταδίου  $\geq$  I κατά Bell) σε όψιμα πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά (ηλικίας κύησης  $\geq$  34 εβδομάδων) στο Νεογνολογικό Τμήμα της Β' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Αρεταίειο Νοσοκομείο, σε σύνολο 172 γεννήσεων. Είναι αξιοσημείωτο πως στο τμήμα - το οποίο παρείχε πρωτοβάθμια και δευτεροβάθμια περίθαλψη σε φυσιολογικά τελειόμηνα, νεογνά μητέρων υψηλού κινδύνου και πρόωρα βάρους άνω των 1500 γρ, τα οποία δεν είχαν ανάγκη μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής - είχε παρατηρηθεί αύξηση της επίπτωσης συμπτωματολογίας NEK από έτους, με 0-3 περιστατικά ανά μήνα, ενώ κατά τη διάρκεια της προηγούμενης δεκαετίας η μέση ετήσια επίπτωση ήταν 1,4 περιστατικά ανά έτος (μέγιστη επίπτωση 4 περιστατικά ανά έτος).

Για την διαλεύκανση των αιτιών και την αντιμετώπιση του προβλήματος πραγματοποιήθηκαν επανειλημμένες συσκέψεις, στις οποίες συμμετείχαν ειδικοί (νεογνολόγοι, παιδίατροι-γαστρεντερολόγοι, μαιευτήρες, αναισθησιολόγοι, λοιμωξιολόγοι, μικροβιολόγοι, χειρουργοί, μαίες, νοσηλεύτριες) και στις οποίες συζητήθηκαν οι πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες, οι τρόποι αναζήτησής τους και τα μέτρα που έπρεπε να ληφθούν. Παρά την εντατικοποίηση των μέτρων αντισηψίας και την απομόνωση των κρουσμάτων, ένα ακόμα ύποπτο περιστατικό NEK εμφανίστηκε τον Αύγουστο του 2008. Κατόπιν αυτού, αποφασίστηκε το προληπτικό κλείσιμο του τμήματος για ένα μήνα και η αναλυτική και εις βάθος επιδημιολογική διερεύνηση του συμβάντος, η οποία ανατέθηκε από το Αρεταίειο Νοσοκομείο στην Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας.

### 1.1. Σκοπός

Η παρούσα μελέτη συνοψίζει την επιδημιολογική διερεύνηση των περιστατικών με συμπτωματολογία NEK σε όψιμα πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά στο Νεογνολογικό Τμήμα της Β' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Αρεταίειο Νοσοκομείο από τον Ιούλιο του 2007 ως και τον Αύγουστο του 2008. Στόχοι της διερεύνησής αυτής ήταν: 1) η περιγραφή των περιστατικών NEK και του πληθυσμού αναφοράς τους (περιγραφική επιδημιολογία)

και 2) η αναζήτηση πιθανών αιτιολογικών παραγόντων, συγκρίνοντας τα χαρακτηριστικά των νεογνών που νόσησαν (ασθενείς) με νεογνά (μάρτυρες) ανάλογης διάρκειας κύησης που γεννήθηκαν στο ίδιο νοσοκομείο το ίδιο χρονικό διάστημα (αναλυτική επιδημιολογία).

## **2. Μεθοδολογία**

### ***Επιδημιολογική διερεύνηση***

Η έρευνα διεξήχθη από το Νεογνολογικό Τμήμα της Β΄ Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, σε συνεργασία με την Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας και το Εργαστήριο Υγιεινής – Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής του Πανεπιστημίου Αθηνών και έλαβε έγκριση από την Επιτροπή Έρευνας, Ηθικής και Δεοντολογίας του Αρεταίειου Νοσοκομείου (Σ-69/28-05-2009).

Κατά την αρχική φάση της μελέτης δημιουργήθηκε ένα ηλεκτρονικό σύστημα καταγραφής όλων των γεννήσεων από τον Ιανουάριο του 2005 και έπειτα, με τη χρήση του λογισμικού Epidata Entry (Epidata association, Denmark, version 3.1) (192).

Τον πληθυσμό αναφοράς της μελέτης ασθενών-μαρτύρων αποτέλεσαν νεογνά με ηλικία κύησης  $\geq 34$  εβδομάδων (όψιμα πρόωρα: 34-36<sup>+6</sup> εβδομάδων και τελειόμηνα:  $\geq 37$  εβδομάδων), που γεννήθηκαν στο Αρεταίειο νοσοκομείο από 1 Ιουλίου 2007 ως και 31 Αυγούστου 2008. Το δείγμα της μελέτης ελήφθη με απλή τυχαία δειγματοληψία με εξομοίωση συχνοτήτων (frequency matching) βάσει κατηγορίας ηλικίας κύησης (όψιμο πρόωρο/τελειόμηνο).

Για τον ορισμό κρούσματος NEK χρησιμοποιήθηκαν τα τροποποιημένα κριτήρια Bell (15,16). Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 20 νεογνά με NEK σταδίου  $\geq I$  και, πιο συγκεκριμένα, 10 σταδίου IB και 10 σταδίου  $\geq II$ , δηλαδή νεογνά με συμπτωματολογία ύποπτη για NEK, καθώς και επιβεβαιωμένα περιστατικά NEK. Κριτήρια επιλογής των μαρτύρων αποτέλεσαν η γέννηση στο ίδιο νοσοκομείο, κατά το χρονικό διάστημα της μελέτης και η απουσία συμπτωματολογίας από το γαστρεντερικό. Περιστατικά απλών αιμορραγικών κενώσεων χωρίς άλλη συμπτωματολογία, στα οποία διαγνώστηκαν άλλες παθήσεις, δε συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, καθώς δεν πληρούσαν τα κριτήρια Bell για τον ορισμό κρούσματος NEK. Πραγματοποιήθηκαν δύο διαφορετικές αναλύσεις: η ανάλυση A στο σύνολο του

δείγματος, που αποτέλεσαν τα 20 νεογνά με NEK σταδίου  $\geq$  I και 80 μάρτυρες (αναλογία 1:4) και η ανάλυση B στο υποσύνολο των 10 νεογνών σταδίου  $\geq$  II και 50 μαρτύρων (αναλογία 1:5).

Για τη συλλογή των πληροφοριών, που σχετίζονται σύμφωνα με τη βιβλιογραφία με τη NEK, χρησιμοποιήθηκαν το γυναικολογικό-μαιευτικό και αναισθησιολογικό ιστορικό των μητέρων των νεογνών, καθώς και το νεογνικό ιστορικό. Έτσι συγκροτήθηκε το φύλλο καταγραφής των πληροφοριών από 4 επιμέρους ομάδες: 1. γενικές πληροφορίες, 2. νεογνολογικές πληροφορίες, 3. πληροφορίες σχετικές με τον τοκετό και το μαιευτικό ιστορικό και 4. πληροφορίες σχετικές με την αναισθησία των μητέρων (**Παράρτημα I**).

Στην *πρώτη ομάδα* συλλέχθηκαν δημογραφικά δεδομένα, πληροφορίες σχετικά με την αίθουσα τοκετού ή χειρουργείου, κλίνες της μητέρας μετά τον τοκετό, θάλαμο νοσηλείας νεογνών και θέση θερμοκοιτίδας. Στη *δεύτερη ομάδα* συλλέχθηκαν πληροφορίες σχετικά με το βάρος γέννησης των νεογνών, παρουσία περιγεννητικού stress, πρόωρη ρήξη υμένων, προβλήματα υγείας και ενδείξεις λοίμωξης των νεογνών, φάρμακα και επεμβατικούς χειρισμούς στο νεογνό πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων (ανάνηψη, διασωλήνωση, αρτηριακή ή φλεβική παρακέντηση, τοποθέτηση φλεβικού ή ομφαλικού καθετήρα, τοποθέτηση ρινογαστρικού καθετήρα, χορήγηση οξυγόνου, διάχυτου ή με κάσκα-Hood και φωτοθεραπεία), έναρξη και είδος διατροφής. Στην *τρίτη ομάδα* συλλέχθηκαν πληροφορίες σχετικά με τον τοκετό και το μαιευτικό ιστορικό (τόκος, πολυδυμία, εξωσωματική γονιμοποίηση, ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση, ηλικία κύησης των νεογνών, είδος τοκετού, Apgar score, παρουσία κερωσμένου αμνιακού υγρού, ασθένειες της μητέρας και χορηγούμενα φάρμακα πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, προηγηθείσες εισαγωγές στο τμήμα κήσεων υψηλού κινδύνου, καπνιστικές συνήθειες) και τις κλίνες της μητέρας πριν τον τοκετό. Στην *τέταρτη ομάδα* συλλέχθηκαν πληροφορίες σχετικά με το είδος της αναισθησίας, τα χορηγούμενα φάρμακα, την εμφάνιση υπότασης και την αντιμετώπισή της. Τέλος, συλλέχθηκαν πληροφορίες σχετικά με το προσωπικό που φρόντισε τις μητέρες και τα νεογνά τους.

Για την καταχώρηση των παραπάνω δεδομένων σε ηλεκτρονική μορφή χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό Epidata Entry (Epidata association, Denmark, version 3.1) (192).



### **Εργαστηριακή και περιβαλλοντική διερεύνηση**

Σκοπός της εργαστηριακής και περιβαλλοντικής διερεύνησης ήταν ο προσδιορισμός των πιθανών παραγόντων που συνέβαλαν στην εκδήλωση της επιδημίας και η εργαστηριακή επιβεβαίωση των παραγόντων αυτών.

Για το σκοπό αυτό, ελήφθησαν δείγματα κοπράνων για κοινά και σπάνια αερόβια και αναερόβια παθογόνα (συμπεριλαμβανομένου των *Yersinia* και *Campylobacter*), καθώς και για τοξίνες του *Clostridium difficile*. Δείγματα για ανίχνευση ιών (εντεροϊών στο αίμα, ροτα- και αδενοϊών στα κόπρανα) με μοριακές τεχνικές (μέθοδος αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης-real time PCR και τεχνική ανοσολογικής χρωματογραφίας με μονοκλωνικά αντισώματα-ICT αντίστοιχα) στάλθηκαν στο Τμήμα Λοιμώξεων του Χωρεμείου Ερευνητικού Κέντρου του Νοσοκομείου Παίδων «Αγία Σοφία».

Η περιβαλλοντική διερεύνηση περιελάμβανε τη λήψη καλλιιεργειών από τις εγκαταστάσεις (θερμοκοιτίδες και κουνάκια των νεογνών, επιφάνειες, π.χ. πάγκοι, κρεβάτια, ντουλάπες, διακόπτες και χειρολαβές πόρτας), τον εξοπλισμό (σωλήνες παροχής οξυγόνου, υγραντήρες, συσκευές αναρρόφησης, βρύσες, νιπτήρες, κλίβανοι), τα γάλατα (ready-to-feed formula), καθώς και καλλιέργειες φορείας από το προσωπικό (ρινικό, ορθικό, χέρια).

### **Στατιστική ανάλυση**

Ποσοτικές μεταβλητές με κανονική κατανομή συχνοτήτων περιγράφονται με τη μέση τιμή (σταθερή απόκλιση), ποσοτικές μεταβλητές με ασύμμετρη κατανομή περιγράφονται με τη διάμεσο (25<sup>ο</sup> και 75<sup>ο</sup> τεταρτημόριο) και ποιοτικές μεταβλητές συνοψίζονται ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες. Για τη σύγκριση μέσων τιμών χρησιμοποιήθηκε το t-test και για τη σύγκριση συχνοτήτων το  $\chi^2$  ή Fischer exact test.

Κατά την αρχική μονοπαραγοντική ανάλυση υπολογίστηκε ο λόγος σχετικών πιθανοτήτων (OR) και το αντίστοιχο 95% διάστημα αξιοπιστίας (CI) για κάθε μια από τις μεταβλητές.

Στη συνέχεια εφαρμόσαμε πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση (μέθοδος διαδοχικής αφαίρεσης) για τον έλεγχο των παραγόντων που σχετίζονται με τη νόσο, ανεξάρτητα μεταξύ τους. Στο μοντέλο της πολυπαραγοντικής ανάλυσης συμπεριλήφθηκαν μεταβλητές, για τις οποίες η μονοπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε τιμή κριτηρίου  $p < 0,1$  για την ανάλυση Α και  $p < 0,05$  για την ανάλυση Β. Επίσης, συμπεριλήφθηκε η μεταβλητή «κατηγορία ηλικία κύησης» (όψιμα

πρόωρα/τελειόμηνα), βάσει της οποίας έγινε η εξομοίωση συχνοτήτων για την επιλογή των μαρτύρων. Μεταβλητές που ήταν συνέπεια της νόσου, είχαν πολλές άγνωστες τιμές (>30%) ή είχαν ισχυρή συσχέτιση (correlation) με άλλη μεταβλητή δε συμπεριλήφθηκαν στο τελικό μοντέλο.

Το προκαθορισμένο επίπεδο σημαντικότητας τέθηκε στο 0,05. Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό Stata (Stata Corporation, Texas, USA, version 11) (193).

### **3. Αποτελέσματα**

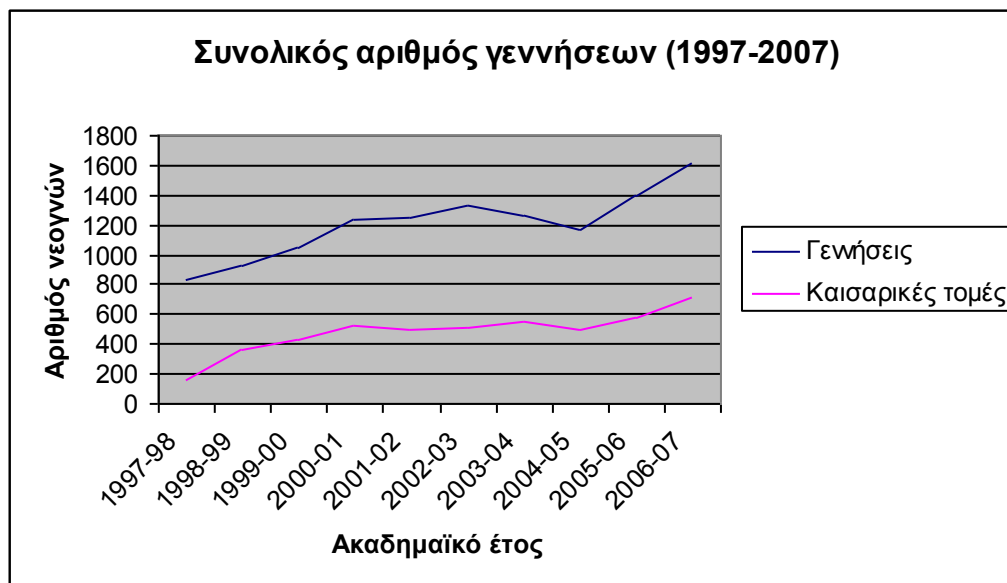
#### ***Επιδημιολογική διερεύνηση***

##### *Περιγραφή συμβάντος*

Η Β΄ Μαιευτική/Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών και το Νεογνολογικό Τμήμα στεγάζονται στο Αρεταίειο Νοσοκομείο. Η Μαιευτική/Γυναικολογική Κλινική στεγάζεται σε ένα διώροφο κτίριο και περιλάμβανε 27 κλίνες νοσηλείας (8 θάλαμοι) στο ισόγειο και 11 κλίνες (5 θάλαμοι) στον πρώτο όροφο. Το Νεογνολογικό Τμήμα (σήμερα Νεογνολογική Κλινική) βρίσκεται στον πρώτο όροφο, όπως και η Αίθουσα Τοκετών και το Χειρουργείο. Κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης, το Νεογνολογικό Τμήμα διέθετε δύο διαφορετικούς θαλάμους, που βρίσκονταν δίπλα ο ένας με τον άλλο, με 38 κουνάκια και 6 θερμοκοιτίδες (1 ανοικτού και 5 κλειστού τύπου). Ο πρώτος θάλαμος φιλοξενούσε φυσιολογικά νεογνά χωρίς προβλήματα, ενώ στο δεύτερο θάλαμο νοσηλευόταν πρόωρα νεογνά με ηλικία κύησης μεγαλύτερη των 33 εβδομάδων, νεογνά με αναπνευστικά προβλήματα, που δεν απαιτούσαν μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, νεογνά με ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση ή μεγάλα για την ηλικία κύησης, λοιμώξεις και άλλες καταστάσεις, για τις οποίες επαρκούσε η ενδιάμεση νοσηλεία και δε χρειαζόταν την παρέμβαση παιδιατρικών υποειδικοτήτων (π.χ. παιδοκαρδιολόγων, παιδοχειρουργών κ.ά.). Το ίδιο ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό παρείχε φροντίδα για τα νεογνά και των δύο θαλάμων.

Όπως απεικονίζεται σχηματικά στο ακόλουθο γράφημα, τη δεκαετία 1997 - 2007 ο συνολικός αριθμός γεννήσεων διπλασιάστηκε και ο αριθμός των καισαρικών τομών τετραπλασιάστηκε στο Αρεταίειο Νοσοκομείο.

**Γράφημα 1.** Συνολικός αριθμός γεννήσεων και καισαρικών τομών (1997-2007)



Κατά τη διάρκεια των 14 μηνών της μελέτης (Ιούλιος 2007 – Αύγουστος 2008), εισήχθησαν 1876 ζώντα νεογνά στο Νεογνολογικό Τμήμα, από τα οποία 1841 ήταν όψιμα πρόωρα και τελειόμηνα. Από αυτά, 20 πληρούσαν τα τροποποιημένα κριτήρια Bell για NEK, συμπεριλαμβανομένων 10 νεογνών με στάδιο  $\geq$  II. Επομένως η επίπτωση της NEK την περίοδο της μελέτης ήταν 10,86 περιστατικά ανά 1000 ζώντα νεογνά. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός πως δεν παρατηρήθηκε κανένα περιστατικό NEK για πολλούς μήνες πριν και μετά την περίοδο μελέτης (από τον Ιανουάριο ως τον Ιούλιο 2007 και από το Σεπτέμβριο ως το Δεκέμβριο 2008).

Η κατανομή των περιστατικών NEK ανά μήνα φαίνεται στον **Πίνακα 1** και απεικονίζεται σχηματικά στο **Γράφημα 2**.

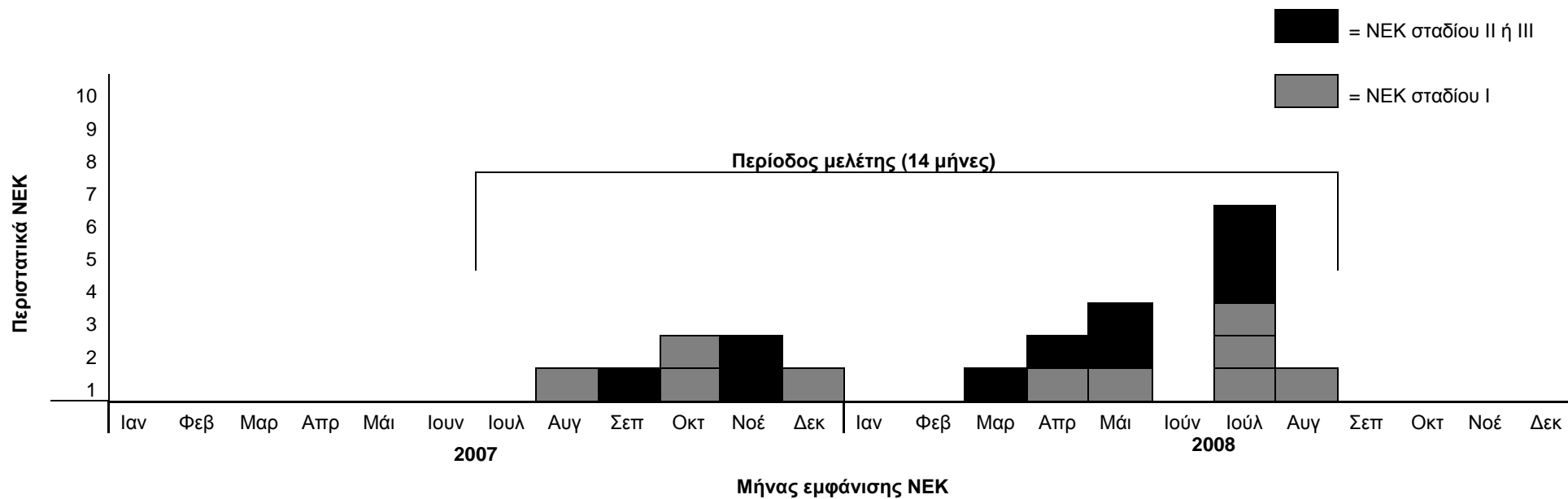
Κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης, δεν έλαβαν χώρα αλλαγές στις μαιευτικές, αναισθησιολογικές και νεογνολογικές πρακτικές. Η επίπτωση πρόωρων και IUGR νεογνών δε διέφερε σημαντικά από τα προηγούμενα χρόνια. Όσον αφορά τη σίτιση των νεογνών, έγινε προληπτικά αλλαγή του τύπου του ξένου γάλακτος: το χρησιμοποιούμενο ως το Μάιο του 2008 έτοιμο υγρό γάλα (ready to feed) αντικαταστάθηκε από κονιοποιημένο γάλα, η ανασύσταση του οποίου γινόταν με τελείως άσηπτες συνθήκες. Επιπλέον, τέθηκε σε εφαρμογή ένα πρωτόκολλο σίτισης για πρόωρα και υψηλού κινδύνου νεογνά, που περιλάμβανε αποκλειστική χρήση μητρικού γάλακτος, συντηρητική αύξηση της χορηγούμενης ποσότητας και

συμπληρωματική χορήγηση υποαλλεργικού γάλακτος, όταν το μητρικό γάλα δεν επαρκούσε. Για να αποκλειστεί η ισχαιμία του εντέρου του εμβρύου-νεογνού ως πιθανός αιτιολογικός παράγοντας NEK, ετοποθετείτο αρτηριακή γραμμή στη μητέρα για τη στενή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσής της σε περίπτωση καισαρικής τομής, ενώ σε κάθε τοκετό μετρούνταν απαραίτητα το pH του αίματος του ομφαλίου λώρου για την ανίχνευση πιθανής ενδομήτριας υποξίας. Έμφαση δόθηκε στην αυστηρή τήρηση των κανόνων υγιεινής από το προσωπικό του τμήματος: προσεκτικό πλύσιμο των χεριών, χρήση γαντιών και απομόνωση των ύποπτων περιστατικών NEK, μέχρι να αποφασιστεί η μεταφορά τους σε μονάδα εντατικής νοσηλείας. Παρά τη λήψη των μέτρων αυτών, την απολύμανση του τμήματος και την αναστολή όλων των τοκετών για δύο εβδομάδες, ένα ακόμα ύποπτο περιστατικό NEK εμφανίστηκε τον Αύγουστο του 2008, που οδήγησε στο κλείσιμο του τμήματος για ένα σχεδόν μήνα.

**Πίνακας 1.** Κατανομή περιπτώσεων NEK ανά μήνα από 1 Ιουλίου 2007 ως 31 Αυγούστου 2008.

<b>Μήνας</b>	<b>NEK I</b>	<b>NEK ≥ II</b>	<b>Σύνολο</b>
Ιούλιος 2007	0	0	0
Αύγουστος 2007	1	0	1
Σεπτέμβριος 2007	0	1	1
Οκτώβριος 2007	2	0	2
Νοέμβριος 2007	0	2	2
Δεκέμβριος 2007	1	0	1
Ιανουάριος 2008	0	0	0
Φεβρουάριος 2008	0	0	0
Μάρτιος 2008	0	1	1
Απρίλιος 2008	1	1	2
Μάιος 2008	1	2	3
Ιούνιος 2008	0	0	0
Ιούλιος 2008	3	3	6
Αύγουστος 2008	1	0	1
<b>Σύνολο</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>20</b>

**Γράφημα 2.** Επιδημική καμπύλη περιστατικών ΝΕΚ ανά μήνα (N=20).



### Περιγραφική επιδημιολογία

Τα γενικά δημογραφικά και περιγεννητικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων (περιστατικά NEK – μάρτυρες) συνοψίζονται στον επόμενο πίνακα και δε διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους.

**Πίνακας 2.** Γενικά δημογραφικά και περιγεννητικά χαρακτηριστικά του δείγματος της μελέτης (νεογνά με NEK σταδίου  $\geq$  I – μάρτυρες)

Χαρακτηριστικό	Νεογνά με NEK (N=20) n (%)	Μάρτυρες (N=80) n (%)	p-value
Φύλο			
Άρρεν	9 (45.0)	35 (43.8)	0.920
Θήλυ	11 (55.0)	45 (56.2)	
Διάρκεια κύησης			
34-36 <sup>+6</sup> εβδομάδες	12 (60.0)	48 (60.0)	1.000
$\geq$ 37 εβδομάδες	8 (40.0)	32 (40.0)	
Βάρος γέννησης			
1500-2500 gr	9 (45.0)	25 (31.2)	0.246
$\geq$ 2500 gr	11 (55.0)	55 (68.8)	
Ηλικία μητέρας			
20-34 έτη	15 (75.0)	57 (71.3)	0.798
35-44 έτη	5 (25.0)	22 (27.5)	
Εθνικότητα			
Ελληνική	15 (75.0)	54 (67.5)	0.517
Άλλη	5 (25.0)	26 (32.5)	
Τόκος			
Πρωτοτόκος	9 (45.0)	44 (55.0)	0.423
Πολυτόκος	11 (55.0)	36 (45.0)	

Η μέση διάρκεια κύησης των 20 νεογνών με NEK σταδίου  $\geq$  I ήταν 36,96 (σταθερή απόκλιση 1,48) εβδομάδες και το μέσο βάρος γέννησης 2529,3 (σταθερή απόκλιση 493,04) gr. Από τα νεογνά αυτά, 5 γεννήθηκαν με φυσιολογικό τοκετό, 14 με καισαρική τομή (συμπεριλαμβανομένου των 10 νεογνών με NEK σταδίου  $\geq$  II) και 1 με αναρροφητική εμβρυουλκία. Σε 3 τοκετούς δε χορηγήθηκε αναισθησία, ενώ σε 17 χορηγήθηκε και συγκεκριμένα σε 3 γενική αναισθησία, σε 6 επισκληρίδιος και σε 8 συνδυασμένη. Το Apgar score ήταν  $> 7$  στο 1<sup>ο</sup> λεπτό και  $> 9$  στο 5<sup>ο</sup> λεπτό για όλα τα νεογνά.

Όλα τα νεογνά που παρουσίασαν συμπτώματα NEK, εκτός από ένα, προήλθαν από κύσεις με βεβαρημένο μαιευτικό ιστορικό: προωρότητα (n=12), IUGR (n=9), δίδυμος κύηση (n=6), IVF (n=3), πρόωρη ρήξη υμένων (n=1), προδρομικός πλακούντας (n=1) και νοσήματα μητέρας [προεκλαμψία (n=2), σακχαρώδης διαβήτης

κύησης (n=4), θυρεοειδοπάθεια (n=4), θρομβοφιλία (n=1), αυτοάνοση ηπατίτιδα (n=1), επιληψία (n=1), σύνδρομο Turner (n=1) και νόσος Hodgkin (n=1)]. Όλα τα νεογνά μεταφέρθηκαν στο θάλαμο ενδιάμεσης νοσηλείας αμέσως μετά τη γέννηση (ένα από αυτά παρέμεινε στο θάλαμο ενδιάμεσης νοσηλείας μόνο για 3 ώρες και στη συνέχεια μεταφέρθηκε στο θάλαμο φυσιολογικών νεογνών) και εμφάνισαν προβλήματα μετά τη γέννηση [παροδική ταχύπνοια (n=5), επεισόδια άπνοιας (n=1), συμπτώματα και σημεία λοίμωξης (n=8), υπερχολερυθριναιμία (n=10), δυσμορφικά στοιχεία (n=1)]. Ωστόσο, κανένα δεν έπασχε από συγγενή καρδιοπάθεια (ή άλλη μείζονα συγγενή ανωμαλία) και δε χρειάστηκε διασωλήνωση, καθετηριασμό των ομφαλικών αγγείων ή μετάγγιση αίματος.

Όλα τα νεογνά είχαν λάβει εντερική σίτιση πριν από την εκδήλωση της NEK, 11 νεογνά με τροποποιημένο αγελαδινό γάλα και 9 με μεικτή διατροφή. Η μέση ηλικία έναρξης της εντερικής σίτισης ήταν 1,7 (εύρος 1-3) ημέρες ζωής. Στα όψιμα πρόωρα νεογνά, η εντερική σίτιση ξεκίνησε στο 41,7% (n=5) την 1<sup>η</sup> ημέρα ζωής, στο 41,7% (n=5) τη 2<sup>η</sup> και στο 16,7% (n=2) την 3<sup>η</sup>, ενώ στα τελειόμηνα νεογνά, η εντερική σίτιση ξεκίνησε στο 50% (n=4) την 1<sup>η</sup> ημέρα ζωής, στο 37,5% (n=3) τη 2<sup>η</sup> και στο 12,5% (n=1) την 3<sup>η</sup> και ο ρυθμός αύξησης της σίτισης δε διέφερε σημαντικά.

Η εκδήλωση της νόσου έγινε μεταξύ 2<sup>ης</sup>-8<sup>ης</sup> ημέρας ζωής (μέση τιμή 4,6). Τα πιο κοινά συμπτώματα και σημεία NEK ήταν: παρουσία αίματος στα κόπρανα (n=15), μετεωρισμός και ευαισθησία κοιλίας (n=11), λήθαργος (n=11), αγγειοκινητικές διαταραχές (n=5), έμετοι (n=5) και δυσχέρεια σίτισης (n=4).

Από τα εργαστηριακά ευρήματα παρατηρήθηκαν: αναιμία (n=2), πολυκυτταραιμία (n=1), λευκοπενία (n=3), λευκοκυττάρωση (n=4), θρομβοκυττάρωση (n=3), υπεργλυκαιμία (n=8), οριακή υπογλυκαιμία (n=1), ηλεκτρολυτικές διαταραχές (n=1), ήπια αύξηση της CRP (n=6) και μία θετική καλλιέργεια κοπράνων για *Enterococcus faecalis*.

Οι ακτινογραφίες κοιλίας ανέδειξαν: ενδοτοιχωματικό αέρα (n=8), ανώμαλη διάταση των εντερικών ελίκων (n=8), ενδοηπατικό αέρα (n=2) και πνευμοπεριτόναιο (n=1).

Δέκα νεογνά σταδίου IB είχαν ήπια πορεία και έλαβαν αντιβιοτική αγωγή για λιγότερο από 10 ημέρες με σταδιακή επανέναρξη της σίτισης. Από τα 10 νεογνά σταδίου  $\geq$  II (3 σταδίου II και 7 σταδίου III), τα 7 χειρουργήθηκαν την πρώτη εβδομάδα ζωής, ενώ 1 χειρουργήθηκε σε ηλικία ενός μηνός, λόγω εμφάνισης στενώσεων στο έντερο. Σε 7 νεογνά η βλάβη εντοπιζόταν στο κόλον, ενώ σε 1

παρατηρήθηκε συμμετοχή και του λεπτού εντέρου. Η βλάβη ήταν εστιακή σε 1 νεογνό, πολυεστιακή σε 5 και 1 νεογνό είχε πανκολίτιδα. Όλα τα νεογνά ανένηψαν πλήρως μετά το χειρουργείο.

Τέλος, το χρονικό διάστημα της μελέτης παρατηρήθηκαν 20 περιστατικά αιμορραγικών κενώσεων, χωρίς άλλη συμπτωματολογία και στα οποία διαγνώστηκαν άλλες παθήσεις, όπως αλλεργία στο γάλα αγελάδας, γαστρεντερίτιδα, λοίμωξη μη διευκρινισθείσα. Από τα νεογνά αυτά, 15 ήταν άρρενα και 5 θήλεα, 15 ήταν τελειόμηνα και 5 όψιμα πρόωρα, 15 είχαν Β.Γ. > 2500 gr και 5 < 2500 gr, 1 γεννήθηκε με φυσιολογικό τοκετό και 19 με καισαρική τομή, σε 1 τοκετό δε χορηγήθηκε αναισθησία, ενώ σε 19 χορηγήθηκε (σε 4 γενική αναισθησία, σε 6 επισκληρίδιος και σε 9 συνδυασμένη), 15 έλαβαν τεχνητή διατροφή και 5 μεικτή. Όπως προαναφέρθηκε, τα νεογνά αυτά δε συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ασθενών-μαρτύρων, επειδή δεν πληρούσαν τα τροποποιημένα κριτήρια κατά Bell (για τον ορισμό κρούσματος NEK) και επιπλέον δεν πληρούσαν τα κριτήρια για την ένταξη τους στη μελέτη ως μάρτυρες (απουσία συμπτωματολογίας από το γαστρεντερικό).

Στο **Παράρτημα II** παρουσιάζονται σε 3 πίνακες τα ατομικά χαρακτηριστικά των νεογνών με NEK σταδίου I, NEK σταδίου II/III και απλών αιμορραγικών κενώσεων.

#### *Αναλυτική επιδημιολογία*

Οι πιο σημαντικές συσχετίσεις από την μονοπαραγοντική ανάλυση αναγράφονται στον **Πίνακα 3**.

Οι παράμετροι που σχετίστηκαν με αυξημένη πιθανότητα για NEK στην ανάλυση A ήταν: προηγηθείσα εισαγωγή της μητέρας στο τμήμα κήσεων υψηλού κινδύνου, θάλαμος της μητέρας 4 στο κάτω Μαιευτικό πριν τον τοκετό, θάλαμος ενδιάμεσης νοσηλείας νεογνών, τοποθέτηση φλεβοκαθετήρα, αιμοληψία αρτηριακή και φλεβική, χορήγηση ορού D/W 10% ενδοφλεβίως, ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση, παροδική ταχύπνοια νεογνού, συμπτώματα και σημεία λοίμωξης. Αντίθετα, η έναρξη εντερικής σίτισης το 1<sup>ο</sup> 24ωρο ζωής και η χορήγηση μητρικού γάλακτος (με θηλασμό ή με έκθλιψη) σχετίστηκαν με ελαττωμένη πιθανότητα για NEK. Επιπλέον, στη μονοπαραγοντική ανάλυση B, η γέννηση με καισαρική τομή σχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα για NEK.



**Πίνακας 3.** Αποτελέσματα μονοπαραγοντικής ανάλυσης

	Ανάλυση A				Ανάλυση B			
	Νεογνά με NEK σταδίου ≥ I (N=20)	Μάρτυρες (N=80)	OR (95%CI) <sup>1</sup>	p-value	Νεογνά με NEK σταδίου ≥ II (N=10)	Μάρτυρες (N=50)	OR (95%CI) <sup>1</sup>	p-value
<b>1. Παράγοντες από τη μητέρα</b>								
Ηλικία 35-44 έτη	5 (25.0)	22 (27.5)	0.86 (0.22-2.90)	0.798	3 (30.0)	14 (28.6)	1.07 (0.16-5.58)	0.928
Καταγωγή: Ελλάδα	15 (75.0)	54 (67.5)	1.44 (0.43-5.62)	0.517	8 (80.0)	32 (64.0)	2.25 (0.38-23.71)	0.471
Πολυτόκος	11 (55.0)	36 (45.0)	1.49 (0.50-4.56)	0.423	5 (50.0)	24 (48.0)	1.08 (0.22-5.35)	0.908
Εισαγωγή στο Τμήμα ΚΥΚ <sup>2</sup>	13 (72.2)	26 (38.8)	4.10 (1.18-16.20)	0.016	8 (80.0)	18 (42.9)	5.33 (0.88-55.75)	0.075
Αναμία στην κύηση	5 (26.3)	7 (9.5)	3.42 (0.73-14.54)	0.065	1 (10.0)	4 (8.5)	1.19 (0.02-14.11)	1.000
ΣΔ <sup>3</sup> στην κύηση	4 (21.1)	7 (9.5)	2.55 (0.48-11.56)	0.227	3 (30.0)	4 (8.5)	4.61 (0.54-33.19)	0.095
Προεκλαμψία	2 (10.5)	2 (2.7)	4.24 (0.28-61.03)	0.184	1 (10.0)	0 (0.0)		0.182
Θυρεοειδοπάθεια	4 (22.2)	8 (11.1)	2.29 (0.44-9.99)	0.248	2 (20.0)	2 (4.4)	5.37 (0.33-80.79)	0.147
Κάπνισμα	2 (11.8)	12 (17.7)	0.62 (0.06-3.31)	0.726	2 (20.0)	6 (14.0)	1.54 (0.13-10.90)	0.636
Προγεννητικά κορτικοειδή	1 (5.6)	5 (7.1)	0.76 (0.02-7.55)	1.000	1 (10.0)	2 (4.4)	2.39 (0.04-49.70)	0.459
Θάλαμος ΚΜ-4 <sup>4</sup>	4 (20.0)	2 (2.6)	9.38 (1.19-108.28)	0.016	1 (10.0)	2 (4.2)	2.56 (0.04-53.06)	0.439
<b>2. Παράγοντες από τον τοκετό</b>								
Πρόωρη ρήξη θυλακίου	1 (6.3)	3 (3.8)	1.69 (0.03-22.60)	0.528	0 (0.0)	2 (4.1)		1.000
Κεφοξιτίνη	3 (16.7)	17 (24.3)	0.62 (0.10-2.62)	0.753	0 (0.0)	8 (17.8)		0.326
Οξυτοκίνη	1 (5.6)	14 (20.0)	0.24 (0.01-1.80)	0.289	0 (0.0)	5 (11.1)		0.572
Argar <7 (1 <sup>ο</sup> λεπτό)	0 (0.0)	3 (3.9)		1.000	0 (0.0)	2 (4.2)		1.000
Argar <9 (5 <sup>ο</sup> λεπτό)	0 (0.0)	1 (1.3)		1.000	0 (0.0)	0 (0.0)		
Καισαρική τομή	14 (70.0)	46 (57.5)	1.72 (0.55-6.03)	0.307	10 (100.0)	32 (64.0)		0.025
Πολύδυμη κύηση	6 (30.0)	20 (25.0)	1.29 (0.35-4.17)	0.648	3 (30.0)	15 (30.0)	1.00 (0.15-5.17)	1.000

Αναισθησία								
Όχι	3 (15.0)	16 (21.1)	Επίπεδο αναφοράς		0 (0.0)	11 (22.9)	Επίπεδο αναφοράς	
Γενική	3 (15.0)	7 (9.2)	2.29 (0.37-14.25)	0.376	3 (30.0)	5 (13.9)		0.093
Περιοχική	14 (70.0)	53 (69.7)	1.41(0.36-5.53)	0.623	7 (70.0)	31 (86.1)		0.257
<b>3. Παράγοντες από το νεογνό</b>								
Θήλυ φύλο	11 (55.0)	45 (56.2)	0.95 (0.32-2.91)	0.920	8 (80.0)	28 (56.0)	3.14 (0.54-32.75)	0.289
Όψιμη προωρότητα	12 (60.0)	48 (60.0)	1.00 (0.33-3.16)	1.000	7 (70.0)	35 (70.0)	1.00 (0.19-6.80)	1.000
BΓ <sup>5</sup> <2.5kg	9 (45.0)	25 (31.2)	1.80 (0.58-5.46)	0.246	5 (50.0)	18 (36.0)	1.78 (0.35-8.81)	0.406
IVF <sup>6</sup>	3 (17.7)	9 (13.6)	1.36 (0.21-6.43)	0.704	2 (22.2)	7 (16.7)	1.43 (0.12-9.99)	0.651
IUGR <sup>7</sup>	9 (45.0)	8 (11.4)	6.34 (1.71-23.20)	0.001	6 (60.0)	6 (14.3)	9.00 (1.52-55.12)	0.006
Συμπτώματα και σημεία λοίμωξης	8 (40.0)	6 (7.5)	8.22 (2.03-33.50)	<0.001	3 (30.0)	4 (8.0)	4.93 (0.57-35.41)	0.083
Παροδική ταχύπνοια	5 (25.0)	5 (6.3)	5.00 (1.01-24.26)	0.026	3 (30.0)	4 (8.0)	4.93 (0.57-35.41)	0.083
Συγγενής καρδιοπάθεια	0 (0.0)	1 (1.3)		1.000	0 (0.0)	1 (2.0)		1.000
Ενδιάμεση νοσηλεία	19 (95.0)	44 (55.0)	15.55 (1.98-121.80)	0.001	9 (90.0)	30 (60.0)	6 (0.71-275.85)	0.084
<b>4. Φάρμακα και επεμβατικοί χειρισμοί στο νεογνό πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων</b>								
Φλεβοκαθετήρας	19 (95.0)	33 (41.3)	27.06 (3.45-212.23)	<0.001	9 (90.0)	22 (44.0)	11.45 (1.36-519.48)	0.013
Αιμοληψία αρτηριακή	9 (45.0)	14 (17.5)	3.86 (1.16-12.43)	0.009	3 (30.0)	10 (20.0)	1.71 (0.24-9.29)	0.675
Αιμοληψία φλεβική	19 (95.0)	51 (63.8)	10.80 (1.37-84.93)	0.024	9 (90.0)	34 (68.0)	4.23 (0.50-197.02)	0.255
Ομφαλικός καθετήρας	0 (0.0)	1 (1.3)		1.000	0 (0.0)	1 (2.0)		1.000
Ορός D/W 10% i.v. <sup>8</sup>	19 (95.0)	29 (36.3)	33.41 (4.25-262.66)	<0.001	9 (90.0)	21 (42.0)	12.43 (1.47-562.98)	0.012
Φωτοθεραπεία	10 (50.0)	33 (41.3)	1.42 (0.47-4.29)	0.615	4 (40.0)	22 (44.0)	0.85 (0.16-4.11)	1.000
Αντιβίωση	5 (25.0)	9 (11.4)	2.59 (0.59-10.08)	0.150	2 (20.0)	7 (14.0)	1.53 (0.13-10.30)	0.637
<b>5. Σίτιση των νεογνών</b>								
Έναρξη την 1 <sup>η</sup> ημέρα ζωής	9 (45.0)	58 (72.5)	0.31 (0.10-0.96)	0.019	4 (40.0)	33 (66.0)	0.34 (0.06-1.71)	0.123
Είδος διατροφής								
Μητρικό γάλα	9 (45.0)	65 (81.3)	0.19 (0.06-0.61)	<0.001	3 (33.3)	40 (80.0)	0.13 (0.02-0.74)	0.009
Formula	20 (100.0)	67 (84.8)		0.118	10 (100.0)	41 (83.7)		0.329

<sup>1</sup> Odds Ratio (95% διάστημα αξιοπιστίας)

<sup>2</sup> Κυήσεων Υψηλού Κινδύνου

<sup>3</sup> Σακχαρώδης Διαβήτης

<sup>4</sup> Κάτω Μαιευτικό-4

<sup>5</sup> Βάρος γέννησης

<sup>6</sup> Εξωσωματική γονιμοποίηση

<sup>7</sup> Ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση

<sup>8</sup> Dextrose in water 10% ενδοφλεβίως

Στο **παράρτημα III** επισυνάπτονται τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης για όλες τις μεταβλητές που μελετήθηκαν και με τους 2 σχεδιασμούς μελέτης ασθενών-μαρτύρων.

Οι διχοτομικές (binary) μεταβλητές που συμπεριλήφθηκαν στο τελικό πολυπαραγοντικό μοντέλο A ήταν: φύλο, ηλικία κύησης (όψιμα πρόωρο/τελειόμηνο), προηγηθείσα εισαγωγή της μητέρας στο τμήμα κύησης υψηλού κινδύνου, αναιμία της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη, θάλαμος της μητέρας 4 στο κάτω Μαιευτικό πριν τον τοκετό, γέννηση με καισαρική τομή, παροδική ταχύπνοια νεογνού, θάλαμος ενδιάμεσης νοσηλείας νεογνών, αιμοληψία αρτηριακή, έναρξη εντερικής σίτισης το 1<sup>ο</sup> 24ωρο ζωής, χορήγηση μητρικού γάλακτος και ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση. Στο πολυπαραγοντικό μοντέλο B συμπεριλήφθηκαν οι μεταβλητές: φύλο, ηλικία κύησης (όψιμα πρόωρο/τελειόμηνο), γέννηση με καισαρική τομή, θάλαμος ενδιάμεσης νοσηλείας νεογνών, χορήγηση μητρικού γάλακτος και ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση. Τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης αναγράφονται στον **Πίνακα 4**. Σύμφωνα με αυτά, ο θάλαμος ενδιάμεσης νοσηλείας νεογνών, η παροδική ταχύπνοια νεογνού στην ανάλυση A και η ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση στην ανάλυση B σχετίζονται ανεξάρτητα με την εμφάνιση NEK, ενώ η χορήγηση μητρικού γάλακτος έχει προστατευτική δράση και στις δύο αναλύσεις.

**Πίνακας 4.** Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης (τελικά μοντέλα)

	Ανάλυση A				Ανάλυση B			
	Νεογνά με NEK σταδίου ≥ I (N=20)	Μάρτυρες (N=80)	OR (95% CI) <sup>1</sup>	p-value	Νεογνά με NEK σταδίου ≥ II (N=10)	Μάρτυρες (N=50)	OR (95% CI) <sup>1</sup>	p-value
Ενδιάμεση νοσηλεία	19 (95.0)	44 (55.0)	26.18 (2.56-268.20)	0.006				
Παροδική ταχύπνοια	5 (25.0)	5 (6.3)	4.59 (1.01-20.84)	0.049				
IUGR <sup>2</sup>					6 (60.0)	6 (14.3)	10.86 (1.52-77.38)	0.017
Μητρικό γάλα	9 (45.0)	65 (81.3)	0.24 (0.07-0.79)	0.019	3 (33.3)	40 (80.0)	0.09 (0.01-0.60)	0.012

<sup>1</sup> Odds Ratio (95% διάστημα αξιοπιστίας)

<sup>2</sup> Ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση

## **Εργαστηριακή και περιβαλλοντική διερεύνηση**

Βρέθηκε μόνο μία θετική καλλιέργεια κοπράνων για *Enterococcus faecalis*. Αρνητικές απέβησαν οι καλλιέργειες κοπράνων από τα υπόλοιπα πάσχοντα και υγιή νεογνά, καθώς και οι μοριακές τεχνικές για ανίχνευση ιών. Θα πρέπει να σημειωθεί πως η αναζήτηση ιών πραγματοποιήθηκε μόνο τους δύο τελευταίους μήνες της περιόδου μελέτης (Ιούλιο και Αύγουστο 2008) σε συνεργασία με το Τμήμα Λοιμώξεων του Χωρεμείου Ερευνητικού Κέντρου του Νοσοκομείου Παίδων «Αγία Σοφία».

Δεν παρατηρήθηκε αποικισμός του Μαιευτηρίου και του Νεογνολογικού Τμήματος. Επίσης, αρνητικές ήταν οι καλλιέργειες από τα δείγματα ξένου γάλακτος. Οι καλλιέργειες φορείας από το προσωπικό ανέδειξαν ένα θετικό ρινικό δείγμα για *Staphylococcus aureus*, δύο θετικά ρινικά και τρεις θετικές καλλιέργειες χεριών για *coagulase negative Staphylococci*, χωρίς ωστόσο να παρατηρηθεί συσχέτιση με τα περιστατικά NEK.

## **4. Συζήτηση**

Κατά τη διάρκεια των 14 μηνών της μελέτης (1 Ιουλίου 2007 έως και 31 Αυγούστου 2008) παρατηρήθηκαν 20 περιστατικά με συμπτωματολογία NEK, 10 σταδίου I και 10 σταδίου  $\geq$  II, σε όψιμα πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά στο Νεογνολογικό Τμήμα της Β΄ Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Αρεταίειο Νοσοκομείο. Τα περιστατικά αυτά προήλθαν από κήσεις με βεβαρημένο μαιευτικό ιστορικό, εμφάνιζαν προβλήματα μετά τη γέννηση και χρειάστηκε να μεταφερθούν στο θάλαμο ενδιάμεσης νοσηλείας. Το Apgar score ήταν φυσιολογικό σε όλα τα νεογνά. Όλα είχαν λάβει εντερική σίτιση πριν από την εκδήλωση της NEK και κανένα δεν έλαβε αποκλειστικά μητρικό γάλα. Ο θάλαμος ενδιάμεσης νοσηλείας νεογνών, η παροδική ταχύπνοια και η ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση σχετίστηκαν ανεξάρτητα με την εμφάνιση της NEK, ενώ η χορήγηση μητρικού γάλακτος φάνηκε να έχει προστατευτική δράση. Στην παρούσα μελέτη δεν ταυτοποιήθηκε συγκεκριμένο παθογόνο αίτιο, αν και εικάζεται πως η λήψη αυξημένων μέτρων ελέγχου των λοιμώξεων πιθανώς συντέλεσε στην αναχαίτιση της εμφάνισης νέων περιστατικών NEK.

Η NEK σε όψιμα πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά σχετίζεται συνήθως με υποκείμενους παράγοντες ή κλινικές καταστάσεις, που προδιαθέτουν σε ισχαιμία του εντέρου μέσω του παθοφυσιολογικού μηχανισμού “diving reflex” (θεωρία της «υποκλοπής») (194). Χαρακτηριστικά αναφέρεται στη βιβλιογραφία πως τελειόμηνα νεογνά που εμφάνισαν NEK είχαν εισαχθεί σε θάλαμο αυξημένης φροντίδας (ενδιάμεση ή εντατική νοσηλεία) αμέσως μετά τη γέννηση για κάποιο άλλο λόγο και στη συνέχεια εκδήλωσαν τα συμπτώματα της νόσου (92,95). Στην παρούσα μελέτη, όλα τα νεογνά είχαν εισαχθεί στο θάλαμο ενδιάμεσης νοσηλείας αμέσως μετά τη γέννηση. Επιπλέον, όλα τα νεογνά είχαν επιβαρυντικούς παράγοντες, αριθμητικά 1-6 (διάμεσος 3,5 παράγοντες ανά νεογνό). Η νοσηλεία στο θάλαμο αυξημένης φροντίδας συνεπάγεται μια σειρά επεμβατικών - στρεσογόνων χειρισμών, όπως φλεβικές και αρτηριακές παρακεντήσεις για λήψη εργαστηριακών εξετάσεων, τοποθέτηση φλεβοκαθετήρων για i.v. χορήγηση φαρμάκων και υγρών (π.χ. D/W 10%). Λόγω απόλυτα θετικής συσχέτισης των μεταβλητών αυτών με το θάλαμο ενδιάμεσης νοσηλείας, δεν ήταν δυνατό να μελετηθεί η ανεξάρτητη συσχέτισή τους με τη NEK στο πολυπαραγοντικό μοντέλο.

Μεταξύ των διαφόρων κλινικών καταστάσεων, η παροδική ταχύπνοια του νεογνού σχετίστηκε ανεξάρτητα με τη NEK, εύρημα που έχει αναφερθεί και στη βιβλιογραφία (78,100,109). Πρόκειται για συχνή επιπλοκή σε όψιμα πρόωρα νεογνά, λόγω ανωριμότητας, και σε νεογνά που γεννιούνται με καισαρική τομή, λόγω μηχανικών και άλλων (π.χ. ορμονικών) παραγόντων και οφείλεται στην καθυστερημένη απορρόφηση του υγρού, που φυσιολογικά υπάρχει μέσα στους πνεύμονες του εμβρύου (195). Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός με τον οποίο η ήπια ή μέτρια αναπνευστική δυσχέρεια του νεογνού μπορεί να προκαλέσει ισχαιμία στο έντερό του και κατά συνέπεια NEK δεν έχει διαλευκανθεί πλήρως στη βιβλιογραφία.

Στην ανάλυση που αφορούσε τα νεογνά σταδίου  $\geq$  II, η ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση σχετίστηκε ανεξάρτητα με την εμφάνιση NEK, εύρημα που επίσης έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία. Προβλήματα σχετιζόμενα με την πλακουντιακή αιματική ροή, που έχουν ως αποτέλεσμα τον ενδομήτριο περιορισμό της αύξησης, μπορεί να οδηγήσουν και σε μειωμένη αιμάτωση του εντέρου του εμβρύου και να οδηγήσουν στην εμφάνιση NEK στο νεογνό (76,97,100).

Θα πρέπει να σημειωθεί πως 70% των περιστατικών, συμπεριλαμβανομένου όλων των νεογνών σταδίου  $\geq$  II, γεννήθηκαν με καισαρική τομή, αν και η πολυπαραγοντική

ανάλυση δεν ανέδειξε ανεξάρτητη συσχέτιση για την παράμετρο αυτή. Το είδος του τοκετού είναι ένα από τους κυριότερους παράγοντες που καθορίζουν τη σύνθεση της μικροβιακής εντερικής χλωρίδας των νεογνών και συγκεκριμένα η καισαρική τομή έχει συσχετιστεί με μικρότερο αριθμό των ευεργετικών στελεχών *bifidobacteria* και *Bacteroides* και αυξημένο αριθμό του *Clostridium difficile* (10). Επιπλέον, σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη, η καισαρική τομή υπό επισκληρίδιο αναισθησία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την ελαττωμένη σπλαχνική αιμάτωση του εμβρύου, υπόθεση η οποία χρήζει περαιτέρω διερεύνησης με υπερηχογραφικό έλεγχο Doppler των εμβρυϊκών σπλαχνικών αγγείων (94). Αντίθετα, σε άλλες μελέτες αναφέρεται αυξημένος κίνδυνος για NEK μετά κοιλιακό τοκετό, εύρημα που επίσης χρήζει περαιτέρω διερεύνησης (61,97).

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η NEK εκδηλώνεται νωρίς σε όψιμα πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά, συνήθως την πρώτη εβδομάδα ζωής (78,94). Η πρόιμη εκδήλωση της NEK στα νεογνά αυτά έχει συσχετιστεί με καταστάσεις περιγεννητικής ισχαιμίας και με την πρόιμη έναρξη της εντερικής σίτισης. Στην παρούσα μελέτη, η ηλικία εμφάνισης των συμπτωμάτων της νόσου ήταν κατά μέσο όρο 4,6 ημέρες (εύρος 2-8 ημέρες). Τα περιστατικά της μελέτης μεταφέρθηκαν αμέσως μετά τη γέννηση στο θάλαμο ενδιάμεσης νοσηλείας, όπου χορηγούνται i.v. υγρά, έως ότου είναι καρδιοαναπνευστικά σταθερά, και η έναρξη της εντερικής σίτισης γίνεται σταδιακά με προσεκτική αύξηση της χορηγούμενης ποσότητας γάλακτος.

Τα συμπτώματα και σημεία της NEK σε όψιμα πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά είναι παρόμοια με αυτά των προώρων (91). Η ύπαρξη λιγότερων συστηματικών ευρημάτων πιθανώς οφείλεται στις μεγαλύτερες «εφεδρείες» και στη συνήθη εντόπιση της νόσου στο κόλον των τελειόμηνων νεογνών (108). Από τα περιστατικά της μελέτης, 12 αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά και 8 χειρουργήθηκαν, ενώ όλα ανένηψαν πλήρως μετά το χειρουργείο. Η καλή πρόγνωση εξηγείται ενδεχομένως από τη συμπερίληψη νεογνών με NEK σταδίου I, από την απουσία προώρων και νεογνών με σοβαρές συγγενείς παθήσεις (π.χ. καρδιοπάθειες) στη μελέτη μας.

Νοσοκομειακές επιδημίες NEK έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία και ποικίλοι λοιμογόνοι παράγοντες έχουν σχετιστεί με τις επιδημίες αυτές: εντεροβακτηριακά, όπως *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Salmonella*, *Serratia*, άλλα βακτήρια, όπως *Staphylococci* και *Pseudomonas aeruginosa*, αναερόβια είδη, όπως *Clostridium perfringens*, *butyricum* και *difficile* και ιοί, όπως *rota*, *corona*, *echo* και *noro* (24,47,48,49,94). Η διαταραχή της φυσιολογικής



εντερικής μικροβιακής χλωρίδας έχει επίσης σχετιστεί με την εμφάνιση NEK σε πρόωρα και υψηλού κινδύνου νεογνά (54). Σύμφωνα με τους Boccia et al., η έκθεση υγιών τελειόμηνων νεογνών σε κάποιο λοιμογόνο παράγοντα θα είχε ως αποτέλεσμα τον απλό αποικισμού του εντέρου τους ή την εμφάνιση γαστρεντερίτιδας (24). Οι καλλιέργειες κοπράνων στα νεογνά της μελέτης απέβησαν αρνητικές, εκτός από μία θετική καλλιέργεια για *Enterococcus faecalis*, και ο μοριακός έλεγχος ανίχνευσης ιών ήταν επίσης αρνητικός. Βάσει των αποτελεσμάτων της μονοπαραγοντικής ανάλυσης, η παράμετρος «συμπτώματα και σημεία λοίμωξης» σχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα για NEK. Ωστόσο, μη ειδικά κλινικά ευρήματα λοίμωξης και ήπια αυξημένοι δείκτες φλεγμονής μπορεί να προκαλούνται από κάποιο λοιμογόνο παράγοντα ή να είναι το αποτέλεσμα της φλεγμονής του εντέρου στα πλαίσια της NEK (93). Για το λόγο αυτό, η παράμετρος αυτή δε συμπεριλήφθηκε στην πολυπαραγοντική ανάλυση.

Το χρονικό διάστημα των 14 μηνών της παρούσας επιδημιολογικής μελέτης είναι το μεγαλύτερο από όσα έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία ως τώρα (24). Το μεγάλο χρονικό διάστημα μεταξύ διαδοχικών κρουσμάτων μπορεί να οφείλεται σε: μακρά περίοδο μολυσματικότητας και μακρό χρόνο επώασης της νόσου, μεγάλη διάρκεια παραμονής του παθογόνου στο περιβάλλον ή σε άλλο οργανισμό-ξενιστή και μετάδοση μέσω ατόμων-φορέων που δε νοσούν κλινικά (196). Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί επιδημίες, στις οποίες πιθανολογείται η εμπλοκή ατόμων του προσωπικού στη μετάδοση της νόσου (24,47,49). Στην παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκε κάποια συσχέτιση μεταξύ του χώρου ή του προσωπικού με τα περιστατικά NEK.

Τα νεογνά της μελέτης που εκδήλωσαν NEK είχαν σιτιστεί είτε τεχνητά είτε μεικτά (μητρικό γάλα και συμπληρωματικά τροποποιημένο αγελαδινό γάλα) πριν από την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Η αυξημένη επίπτωση NEK σε νεογνά που τρέφονται τεχνητά και η προστατευτική δράση του μητρικού γάλακτος έχουν εκτενώς αναφερθεί στη βιβλιογραφία (78,94,95). Χαρακτηριστικά αναφέρεται πως η επίπτωση της νόσου είναι 20 φορές μεγαλύτερη σε νεογνά ηλικίας κύησης > 30 εβδομάδων που τρέφονται τεχνητά (40). Η προστατευτική δράση του μητρικού γάλακτος, που έχει εκτενώς αναφερθεί στο γενικό μέρος και αναδείχθηκε και από την παρούσα μελέτη, είναι αδιαμφισβήτητη. Ένα εντατικό πρόγραμμα προώθησης και υποστήριξης του αποκλειστικού μητρικού θηλασμού εφαρμόστηκε στο Νεογνικό

Τμήμα μετά την εμφάνιση της ανεξήγητης αυτής συρροής αυτής περιστατικών NEK σε όψιμα πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά.

#### **4.1 Περιορισμοί**

Στους περιορισμούς της παρούσας μελέτης συγκαταλέγονται ο αναδρομικός σχεδιασμός και το μικρό μέγεθος του δείγματος, με αποτέλεσμα την ανεπαρκή ισχύ της μελέτης και την αδυναμία ανάδειξης τυχόν άλλων στατιστικά σημαντικών συσχετίσεων (σφάλμα τύπου 2).

#### **4.2 Συμπεράσματα - Προτάσεις για τη Δημόσια Υγεία**

Η ενδελεχής επιδημιολογική διερεύνηση και καταγραφή του συμβάντος είναι σημαντική τόσο για την κατανόηση των αιτιών, όσο και για το σχεδιασμό μελλοντικών παρεμβάσεων, που θα στοχεύουν στη βελτίωση του συστήματος επιτήρησης και στην πρόληψη επιδημιών NEK. Η επιπλέον ανάδειξη συγκεκριμένων παραγόντων που σχετίζονται με την εμφάνιση NEK σε όψιμα πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά – πρόκειται για την πρώτη επιδημιολογική μελέτη στην Ελλάδα που αφορά τη NEK στο συγκεκριμένο πληθυσμό αναφοράς (όψιμα πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά) - είναι επίσης καίριας σημασίας, ώστε ενδεχόμενες αλλαγές πρακτικών να είναι προσανατολισμένες προς τους παράγοντες αυτούς.

Η παρούσα μελέτη υπογραμμίζει τη σημασία του ενδελεχούς εργαστηριακού ελέγχου όλων των νεογνών, πασχόντων και υγιών, αλλά και του προσωπικού και του περιβάλλοντος χώρου στη διαλεύκανση των αιτιών και του τρόπου μετάδοσης ενός πιθανού λοιμώδους νοσήματος. Ο έλεγχος αυτός θα πρέπει να περιλαμβάνει όλο το φάσμα των πιθανών παθογόνων μικροοργανισμών, ακόμα και των πιο σπάνιων. Ακόμα όμως και όταν δεν είναι εφικτή η εργαστηριακή τεκμηρίωση μιας συρροής, η επιδημιολογική διερεύνησή της μπορεί να προσφέρει χρήσιμες πληροφορίες.

Επιπλέον, εφόσον η NEK σε όψιμα πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά εμφανίζεται κατά κύριο λόγο σε νεογνά που προέρχονται από κυήσεις με βεβαρημένο μαιευτικό ιστορικό (ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση), παρουσιάζουν προβλήματα κατά τη γέννηση (παροδική ταχύπνοια) και χρήζουν αυξημένης φροντίδας, οι προσπάθειες πρόληψης της νόσου (όπως για παράδειγμα ειδικά πρωτόκολλα σταδιακής έναρξης και προοδευτικής αύξησης της εντερικής σίτισης, χρήση μητρικού γάλακτος και

χορήγηση ουσιών, όπως προ- και πρεβιοτικών) μπορούν να εστιαστούν σε αυτές τις υποομάδες του πληθυσμού.

Τέλος, η παρούσα μελέτη επισημαίνει ένα από τα πολλαπλά οφέλη της σίτισης με μητρικό γάλα, που αφορά την πρόληψη της NEK σε όψιμα πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά.

Τα συμπεράσματα της παρούσας μελέτης, που συμφωνούν με αυτά και άλλων μελετών ασθενών-μαρτύρων, χρειάζεται να επιβεβαιωθούν με μελέτες με μεγαλύτερο δείγμα και με προοπτικές μελέτες, με απώτερο στόχο την πρόληψη, την έγκαιρη διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση της NEK σε όψιμα πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά.

## Παράρτημα Ι

### ΦΥΛΛΟ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΩΝ ΓΙΑ ΝΕΟΓΝΑ

#### 1. ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Έτος: _____	ΑΑ Νεογνικού Τμήμ.: _____	Ημ/νία γέννησης: _____
	ΑΑ Μαιευτικού Τμήμ.: _____	
	ΑΑ Αναισθησιολ. Τμήμ.: _____	_____
Επώνυμο παιδιού: _____		Φύλο: 1. Άρρεν 2. Θήλυ

ΜΗΤΕΡΑ: Επώνυμο-όνομα: \_\_\_\_\_  
Ηλικία: \_\_\_\_\_

ΠΑΤΕΡΑΣ: Επώνυμο-όνομα: \_\_\_\_\_  
Ηλικία: \_\_\_\_\_

(σε συμπληρωμένα έτη)

Κατοικία Μητέρας: - Πόλη/χωριό: \_\_\_\_\_ - Νομός:  
\_\_\_\_\_

- Οδός-αριθ.:  
\_\_\_\_\_

- Ταχ. Κωδικός: \_\_\_\_\_

- Εάν ήρθε στην Ελλάδα για να γεννήσει: - Χώρα:  
\_\_\_\_\_

Καταγωγή: - Χώρα: \_\_\_\_\_

- Εάν Ελλάδα: - Πόλη: \_\_\_\_\_ - Νομός:  
\_\_\_\_\_

#### ΧΩΡΟΙ ΤΟΚΕΤΟΥ ΚΑΙ ΠΑΡΑΜΟΝΗΣ ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ

	Αριθμός αίθουσας ή θαλάμου (τοποθετήστε σε κύκλο) ΚΑΙ ημέρες παραμονής (συμπληρώστε αντίστοιχο αριθμό ημερών)								
- Αίθουσα τοκετού:	1	2	3	4				Όχι Αιθ. Τοκ.	ΑΓΝ
- Αίθουσα χειρουργείου (εάν ΚΤ):	1	2	3	4	5			Όχι Αιθ. Χειρ.	ΑΓΝ
- Θάλαμος Μητέρας*:									ΑΓΝ

		Άνω Μαιευτικό:	1	2	3	4	5					ΑΓΝ
Ημέρες παραμονής:												ΑΓΝ
		Κάτω Μαιευτικό:	1		3	4	5	6	7	8	9	ΑΓΝ
Ημέρες παραμονής:												ΑΓΝ
- Θάλαμος Νεογνού:			1. Προώρων			2. Νεογνών						ΑΓΝ
Ημέρες παραμονής:												ΑΓΝ
- Θερμοκοιτίδα:			Θ1	Θ2	Θ3	Θ4	Θ5			Όχι Θερμοκ.		ΑΓΝ
Ημέρες παραμονής:												ΑΓΝ

\* Θάλαμος όπου παρέμεινε η Μητέρα μετά τον τοκετό, ανεξάρτητα από αρχική εισαγωγή (σημειώστε τσεκ σε όροφο παραμονής).

## 2. ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

- Ώρα τοκετού: \_\_\_\_\_ ΑΓΝ
- Βάρος γέννησης (g): \_\_\_\_\_ ΑΓΝ
- Αμέσως μετά τη γέννηση:
- Μέση ΑΠ (mmHg): \_\_\_\_\_ ΑΓΝ
  - Σφύξεις (/min): \_\_\_\_\_ ΚΦ ΑΓΝ
  - Αναπνοές (/min): \_\_\_\_\_ ΚΦ ΑΓΝ
  - Κορεσμός O<sub>2</sub> (%): \_\_\_\_\_ ΑΓΝ
- Περιγεννητική ασφυξία: 0. ΟΧΙ 1. ΝΑΙ 9. ΑΓΝ
- Κυάνωση νεογνού: 0. ΟΧΙ 1. ΝΑΙ 9. ΑΓΝ
- Ρήξη θυλακίου > 24 ώρες: 0. ΟΧΙ 1. ΝΑΙ 9. ΑΓΝ
- Ενδείξεις λοίμωξης νεογνού: 0. ΟΧΙ 1. ΝΑΙ 9. ΑΓΝ

*Εάν ΝΑΙ:*

- Κλινική εικόνα:

---

- Πυρετός:

---

- CRP:

---

- Κλινικές ενδείξεις από μητέρα:

---

- Προβλήματα υγείας νεογνού: (μπορούν να σημειωθούν περισσότερα από ένα)

1	Άπνοιες προωρότητας	15	Αγγειοκινητικές διαταραχές
2	Παροδική ταχύπνοια	16	Διαταραχές θερμοκρασίας
3	ΣΑΔ (RDS)	17	Άρνηση λήψης τροφής
4	Εσρόφηση μυκωνίου	18	Νωθρότητα
5	Άλλες αναπν/κές παθήσεις	19	Ίκτερος που χρειάζεται Φ/Θ
6	Έμετοι	20	Αναιμία
7	Μετεωρισμός	21	Πολυκυτταραιμία
8	Ευαίσθητη/σκληρή κοιλία	22	Λευκοπενία
9	Παθ/κές κενώσεις <small>(όχι αιματηρές κενώσεις)</small>	23	Λευκοκυττάρωση
10	Άλλες γαστρ/εντ εκδηλώσεις	24	Θρομβοκυττοπενία
11	Συγγενής καρδιοπάθεια	25	Θρομβοκυττάρωση
12	Άλλες καρδιολογικές παθήσεις	26	Ηλεκτρολυτικές διαταραχές
13	Σπασμοί	77	ΆΛΛΟ
14	Συγγενείς διαμαρτίες	99	ΑΓΝΩΣΤΟ

Περιγραφή:

**ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΝΕΟΓΝΩΝ** (μπορούν να σημειωθούν περισσότερα από ένα)

1	Ανάνηψη	8	O <sub>2</sub> – υγροποιημένο, hood
2	Τοποθέτηση ομφαλ καθετήρα	9	O <sub>2</sub> – υγροποιημένο, διάχυτο
3	Τοποθέτηση φλεβοκαθετήρα	10	O <sub>2</sub> – hood
4	Διασωλήνωση	11	O <sub>2</sub> – διάχυτο
5	Τοποθέτηση ΡΓΚ σωλήνα	12	Φωτοθεραπεία
6	Αιμοληψία αρτηριακή	77	ΑΛΛΟ
7	Αιμοληψία φλεβική	99	ΑΓΝΩΣΤΟ

**ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΟ ΝΕΟΓΝΟ** (μπορούν να σημειωθούν περισσότερα από ένα)

	Φάρμακο					Αριθμός δόσεων
1	Αμπικιλίνη	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ	9. ΑΓΝ	Εάν ΝΑΙ:	
2	Γενταμυκίνη	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ	9. ΑΓΝ	Εάν ΝΑΙ:	
3	Μετρονιδαζόλη	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ	9. ΑΓΝ	Εάν ΝΑΙ:	
4	Φαινοβαρβιτάλη	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ	9. ΑΓΝ	Εάν ΝΑΙ:	
5	Διαζεπάμη	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ	9. ΑΓΝ	Εάν ΝΑΙ:	
	ΑΛΛΟ	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ	9. ΑΓΝ		
6	Εάν ΑΛΛΟ, Τι;					
7	Εάν ΑΛΛΟ, Τι;					
8	Εάν ΑΛΛΟ, Τι;					

**ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΥΓΡΩΝ/ΗΛΕΚΤΡΟΛΥΤΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΝΕΟΓΝΩΝ:**

Ημέρα ζωής				1	2	3	4	5	6	7			
Εβδομάδα ζωής											2	3	4
Ορός D/W 10%	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ →	✓										
	9. ΑΓΝ		ml										
Ορός NaCl 0,9%	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ →	✓										
	9. ΑΓΝ		ml										
NaCl 15%	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ →	✓										
	9. ΑΓΝ		ml										
KCl 10%	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ →	✓										
	9. ΑΓΝ		ml										
Mg	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ →	✓										
	9. ΑΓΝ		ml										
Ca	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ →	✓										

	9. ΑΓΝ		<i>ml</i>											
--	--------	--	-----------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Ημέρα ζωής				1	2	3	4	5	6	7			
Εβδομάδα ζωής											2	3	4
Per os D/W 5%	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ →	✓										
	9. ΑΓΝ		<i>ml</i>										
Kindertee	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ →	✓										
	9. ΑΓΝ		<i>ml</i>										
Μητρ. Θηλασμός	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ →	✓										
	9. ΑΓΝ												
Μητρικό Γάλα *	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ →	✓										
	9. ΑΓΝ		<i>ml</i>										
Γάλα κονιοποιημ.	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ →	✓										
	9. ΑΓΝ		<i>ml</i>										
Γάλα υγρό	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ →	✓										
	9. ΑΓΝ		<i>ml</i>										
Γάλα υποαλλεργ.	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ →	✓										
	9. ΑΓΝ		<i>ml</i>										

\* Αφορά Μητρικό Γάλα χωρίς Μητρικό Θηλασμό (γάλα που δίνεται με μπουκάλι) – βάσει ρητής καταγραφής ή έμμεσου συμπεράσματος.

- Έναρξη σίτισης per os: \_\_\_\_\_ (ημέρα ζωής)      88. ΟΧΙ σίτιση per os      99. ΑΓΝ

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ

- Εφημερεύων επιμελητής: \_\_\_\_\_

- Εφημερεύων ειδικευόμενος: \_\_\_\_\_

- Μαία Νεογνικού Τμημ.: \_\_\_\_\_



### 3. ΤΟΚΕΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΙΕΥΤΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Έτος: _____	ΑΑ Νεογνικού Τμήμ.: _____	Ημ/νία γέννησης: _____
	ΑΑ Μαιευτικού Τμήμ.: _____	
Επώνυμο παιδιού: _____		1. Άρρεν      2. Θήλυ

#### ΤΟΚΕΤΟΣ

- Εισαγωγή: 1. Προγραμματισμένη 2. Έκτακτη 9. ΑΓΝ
- Εισαγωγή στο Τμήμα Κυήσεων Υψηλού Κινδύνου: 0. ΟΧΙ 1. ΝΑΙ → Ημ/νία:  
\_\_\_\_\_
- Είσοδος στην Αίθουσα Τοκετών: - Ημ/νία: \_\_\_\_\_ - Ώρα: ΑΓΝ
- Γέννηση: - Ώρα: \_\_\_\_\_ ΑΓΝ
- Τόκος: \_\_\_\_\_ ΑΓΝ
- Απλή / πολύδυμη κύηση: 1. Απλή 2. 2-δυμη 3. 3-δυμη 4. Άλλο: \_\_\_\_\_ 9. ΑΓΝ
- Σύλληψη με IVF: 0. ΟΧΙ 1. ΝΑΙ 9. ΑΓΝ
- Διάρκεια κύησης (εβδ. + ημερ.): \_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_ ΑΓΝ
- Ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση (IUGR): 0. ΟΧΙ 1. ΝΑΙ 9. ΑΓΝ
- Apgar: - 1 min: \_\_\_\_\_ ΑΓΝ - 5 min: \_\_\_\_\_ ΑΓΝ
- Κεχρωσμένο αμνιακό υγρό: 0. ΟΧΙ 1. Ελαφρώς κεchr. 2. Κεχρωσμ. 3. Έντονα κεchr.  
9. ΑΓΝ
- pH ομφαλίου λώρου: \_\_\_\_\_ ΑΓΝ
- Είδος τοκετού: 1. ΦΤ 2. ΚΤ 3. ΑΕ 9. ΑΓΝ
- *ΕΑΝ Καισαρική τομή:* 1. Προγραμματισμένη 2. Έκτακτη 9. ΑΓΝ

- *ΕΑΝ όχι φυσιολογικός τοκετός, Αιτία:* (μπορούν να σημειωθούν περισσότερα από ένα)

1	Προγηθείσα ΚΤ	9	Παρήλιξ πρωτοτόκος
2	Ισχιακή προβολή	10	Νόσος μητέρας
3	Ανώμαλ σχήμα-θέση κεφαλ πρ	11	IVF-πολύτιμη κύηση
4	Αλλοίωση παλμών	12	Πολύδυμη κύηση
5	Κεφαλοπυελική δυσαναλογία	13	Επιθυμία μητέρας
6	Προδρομικός πλακούντας	28	«Μη πρόοδος τοκετού»
7	Πρόωρη αποκόλλ πλακούντα	77	ΑΛΛΟ
8	IUGR	99	ΑΓΝΩΣΤΟ

Περιγραφή:

**ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗ ΜΗΤΕΡΑ ΠΡΙΝ/ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ** (μπορούν να σημειωθούν περισσότερα από ένα)

	Φάρμακο					Αριθμός δόσεων
<b>Στο Μαιευτικό Τμήμα – Τμήμα Επιτόκων → ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ</b>						
<b>ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΑ (IV ή IM ή SC)</b>						
1	Apotel	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ	9. ΑΓΝ	Εάν ΝΑΙ:	
2	Buscopan	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ	9. ΑΓΝ	Εάν ΝΑΙ:	
3	Celestone-chronodose	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ	9. ΑΓΝ	Εάν ΝΑΙ:	
4	Dalacin	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ	9. ΑΓΝ	Εάν ΝΑΙ:	
5	Flagyl	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ	9. ΑΓΝ	Εάν ΝΑΙ:	
6	Ηπαρίνη χαμηλού μορ. βάρος	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ	9. ΑΓΝ	Εάν ΝΑΙ:	
7	Mefoxil	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ	9. ΑΓΝ	Εάν ΝΑΙ:	
8	Neurobion	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ	9. ΑΓΝ	Εάν ΝΑΙ:	
9	Pethidine	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ	9. ΑΓΝ	Εάν ΝΑΙ:	
10	Primperan	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ	9. ΑΓΝ	Εάν ΝΑΙ:	
11	Tractocile (Atosiban)	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ	9. ΑΓΝ	Εάν ΝΑΙ:	
12	Zantac	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ	9. ΑΓΝ	Εάν ΝΑΙ:	
13	Utrogestan	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ	9. ΑΓΝ	Εάν ΝΑΙ:	
<b>PER OS</b>						
14	Augmentin	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ	9. ΑΓΝ	Εάν ΝΑΙ:	
15	Buscopan	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ	9. ΑΓΝ	Εάν ΝΑΙ:	
16	Fysiofer	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ	9. ΑΓΝ	Εάν ΝΑΙ:	
17	Legofer	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ	9. ΑΓΝ	Εάν ΝΑΙ:	
18	Zantac	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ	9. ΑΓΝ	Εάν ΝΑΙ:	
<b>Στην Αίθουσα Τοκετών (ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΑ): → ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ</b>						
18	Amoxil	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ	9. ΑΓΝ	Εάν ΝΑΙ:	
19	Apotel	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ	9. ΑΓΝ	Εάν ΝΑΙ:	
20	Augmentin	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ	9. ΑΓΝ	Εάν ΝΑΙ:	
21	Buscopan	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ	9. ΑΓΝ	Εάν ΝΑΙ:	
22	Dalacin	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ	9. ΑΓΝ	Εάν ΝΑΙ:	
23	Flagyl	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ	9. ΑΓΝ	Εάν ΝΑΙ:	
24	Garamycin	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ	9. ΑΓΝ	Εάν ΝΑΙ:	
25	Mefoxil	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ	9. ΑΓΝ	Εάν ΝΑΙ:	
26	Oxytocin	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ	9. ΑΓΝ	Εάν ΝΑΙ:	

27	Pethidine	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ	9. ΑΓΝ	Εάν ΝΑΙ:	
28	Primperan	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ	9. ΑΓΝ	Εάν ΝΑΙ:	
29	Zantac	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ	9. ΑΓΝ	Εάν ΝΑΙ:	
30	Zetagal	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ	9. ΑΓΝ	Εάν ΝΑΙ:	

	Φάρμακο		Οδός*	Αριθμός δόσεων	
	ΑΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ (Ανεξάρτητα από χώρο)	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ	9. ΑΓΝ	
31	Εάν ΑΛΛΟ, Τι;		ΠΕ	ΣΤ	
32	Εάν ΑΛΛΟ, Τι;		ΠΕ	ΣΤ	
33	Εάν ΑΛΛΟ, Τι;		ΠΕ	ΣΤ	
34	Εάν ΑΛΛΟ, Τι;		ΠΕ	ΣΤ	

\* Οδός χορήγησης: Βάλτε σε κύκλο → ΠΕ=παρεντερικά (δηλ. IV ή IM ή SC), ΣΤ=Από το στόμα (per os)

#### ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΜΗΤΕΡΑΣ, ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΟ - ΜΑΙΕΥΤΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

- Ιστορικό νοσημάτων Μητέρας: 0. ΕΛΕΥΘΕΡΟ (μπορούν να σημειωθούν περισσότερα από ένα)

1	Σακχαρώδης διαβήτης	8	Λοιμώδες νόσημα
2	Θυρεοειδοπάθεια	9	Καρκίνος, λευχαιμία, Νέφρωση
3	Αναιμία	10	Κολλαγόνωση
4	Θρομβοφιλία	11	Φλεγμονώδης νόσος εντέρου
5	Καρδιοπάθεια	12	Συγγενείς διαμαρτίες
6	Άσθμα	77	ΑΛΛΟ
7	Νεφροπάθεια	99	ΑΓΝΩΣΤΟ

Περιγραφή:

---

- Γυναικολογικό ιστορικό: 0. ΕΛΕΥΘΕΡΟ (μπορούν να σημειωθούν περισσότερα από ένα)

1	Συγγενείς διαμαρτίες γεννητ. συστ.	4	Υπογονιμότητα / στειρότητα
2	Πολυκυστικές ωοθήκες	77	ΑΛΛΟ
3	Ενδομητρίωση	99	ΑΓΝΩΣΤΟ

Περιγραφή:

---

- Αυτόματες αποβολές στο παρελθόν: 0. ΟΧΙ 1. ΝΑΙ 9. ΑΓΝ

- Εάν ΝΑΙ, Αριθμός αποβολών στο παρελθόν; \_\_\_\_\_ ΑΓΝ

- Προκλητές εκτρώσεις στο παρελθόν: 0. ΟΧΙ 1. ΝΑΙ 9. ΑΓΝ

- Εάν ΝΑΙ, Αριθμός εκτρώσεων στο παρελθόν; \_\_\_\_\_ ΑΓΝ

- Προβλήματα κατά την παρούσα κύηση/τοκετό: 0. ΕΛΕΥΘΕΡΟ (μπορούν να σημειωθούν περισσότερα από ένα)

1	Σακχαρώδης διαβήτης κύησης	10	Ισχιακή προβολή
2	Υπέρταση κύησης	11	Άλλο ανώμαλο σχήμα-θέση
3	Προεκλαμψία	12	Αλλοίωση παλμών
4	Ολιγοϋδράμνιο	13	Κεφαλοπτειλική δυσαναλογία
5	Πολυϋδράμνιο	14	Αιμορραγίες από πλακούντα (σε τοκετό)
6	Αναιμία στην κύηση	15	Ανώμαλη θέση πλακούντα
7	Αιμορραγία στο 1ο τρίμηνο κύησης	16	Ανωμαλίες πλακούντα
8	Αιμορραγία στο 2ο τρίμηνο κύησης	77	ΆΛΛΟ
9	Λοιμώδης νόσημα κατά την κύηση	99	ΑΓΝΩΣΤΟ

Περιγραφή:

\_\_\_\_\_

- Κάπνισμα κατά την κύηση: 0. ΟΧΙ 1. ΝΑΙ 9. ΑΓΝ

- Εάν ΝΑΙ, Πόσα τσιγάρα κατά μέσον όρο; \_\_\_\_\_ τσιγάρα / ημέρα 99. ΑΓΝ

#### ΧΩΡΟΙ ΠΑΡΑΜΟΝΗΣ ΠΡΙΝ ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ

- Θάλαμος Μητέρας:											ΑΓΝ
	Άνω Μαιευτικό:	1	2	3	4	5					ΑΓΝ
	Ημέρες παραμονής:										ΑΓΝ
	Κάτω Μαιευτικό:	1		3	4	5	6	7	8	9	ΑΓΝ
	Ημέρες παραμονής:										ΑΓΝ

#### ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΤΟΚΕΤΟΥ

- Μαιευτήρας: \_\_\_\_\_

- Ειδικευόμενος: \_\_\_\_\_

- Μαία Τοκετού: \_\_\_\_\_

- Νοσηλεύτριά/τρια κίνησης του Χειρουργείου (εάν ΚΤ):

\_\_\_\_\_



- Εμφανίστηκε υπόταση: 0. ΟΧΙ 1. ΝΑΙ 9. ΑΓΝΩΣΤΟ

- Εάν ΝΑΙ:

- Διάρκεια υπότασης: \_\_\_\_\_ min

- Συστολική ΑΠ εκκίνησης (background): \_\_\_\_\_ mmHg

- Συστολική ΑΠ υποτασ. επεισοδ. (χαμηλότερη καταγεγραμμένη): \_\_\_\_\_  
mmHg

- Χορηγήθηκε αγγειοσυσπαστική αγωγή; 0. ΟΧΙ 1. ΝΑΙ 9.  
ΑΓΝΩΣΤΟ

- Εάν ΝΑΙ, Τι φάρμακο;

	Φάρμακο					Συνολική δόση
1	Φαινυλεφρίνη	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ	9. ΑΓΝ	Εάν ΝΑΙ:	
2	Εφεδρίνη	0. ΟΧΙ	1. ΝΑΙ	9. ΑΓΝ	Εάν ΝΑΙ:	

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ

- Αναισθησιολόγος: \_\_\_\_\_

- Ειδικευόμενος: \_\_\_\_\_

## Παράρτημα II

### Νεογνά με ΝΕΚ σταδίου I

N	Τόκος	Φύλο	ΗΚ (εβδ)	ΒΓ (g)	Apgar	Είδος τοκετού	Είδος αναισθησίας	Διατροφή	Παράγοντες κινδύνου	Ημέρα εκδήλωσης	Συμπτώματα και σημεία ΝΕΚ	Ακτινολογικά ευρήματα
1	II	Θ	38 <sup>+6</sup>	3570	9 <sup>1</sup> 10 <sup>5</sup>	ΦΤ	(-)	ΜΔ	ΠΤΝ, περιγεννητικό stress, πιθανή λοίμωξη-αντιβίωση IVF,	5	Αίμα στα κόπρανα	Ασύμμετρη διάταση εντερικών ελίκων
2	I	A	37 <sup>+1</sup>	1830	9 <sup>1</sup> 10 <sup>5</sup>	ΚΤ	ΕΑ	ΤΔ	προεκλαμψία, δίδυμο, IUGR, πολυκυτταραιμία, φωτοθεραπεία	5	Αίμα στα κόπρανα, υποτονία	Δε βρέθηκε
3	I	Θ	36	2090	8 <sup>1</sup> 9 <sup>5</sup>	ΚΤ	ΕΑ	ΤΔ	Μητέρα με ΣΔ, πρόωρο, δίδυμο, IUGR	4	Αίμα στα κόπρανα, υποτονία	Ασύμμετρη διάταση εντερικών ελίκων
4	I	A	36 <sup>+3</sup>	2750	8 <sup>1</sup> 10 <sup>5</sup>	ΦΤ	ΕΑ	ΜΔ	Πρόωρη ρήξη υμένων (υπό αντιβίωση), πρόωρο, ΠΤΝ, φωτοθεραπεία	5	Αίμα στα κόπρανα	ΚΦ
5	II	A	38 <sup>+2</sup>	3300	9 <sup>1</sup> 10 <sup>5</sup>	ΚΤ	ΕΑ	ΤΔ	Φωτοθεραπεία	3	Αίμα στα κόπρανα, έμετοι, υποτονία	Πιθανός ενδοτοιχωματικός αέρας

6	I	A	39 <sup>+6</sup>	2570	9 <sup>1</sup> 10 <sup>5</sup>	ΑΕ	(-)	ΤΔ	Μητέρα με επιληψία (υπό καρβαμαζεπίνη-τοπιραμάτη), θυρεοειδίτιδα Hashimoto υπό αγωγή, νεογνό με δυσμορφικά στοιχεία, ΙUGR, άπνοια και κυανωτικά επεισόδια υπό φαινοβαρβιτάλη	8	Άπνοια, κυάνωση, αίμα στα κόπρανα	Μη διαγνωστική
7	II	A	35	2265	9 <sup>1</sup> 10 <sup>5</sup>	ΦΤ	ΕΑ	ΤΔ	Δίδυμο, πρόωρο, πρόωρη ρήξη υμένων >15 ώρες υπό αντιβίωση, πιθανή λοίμωξη	3	Υποτονία, ευαισθησία και μετεωρισμός κοιλίας	Ασύμμετρη διάταση εντερικών ελίκων
8	II	A	34 <sup>+5</sup>	2680	9 <sup>1</sup> 10 <sup>5</sup>	ΦΤ	(-)	ΜΔ	Μητέρα με θυρεοειδίτιδα υπό αγωγή, πρόωρο, ΠΤΝ, πιθανή λοίμωξη υπό αντιβίωση, φωτοθεραπεία	6	Υποτονία, αίμα στα κόπρανα, ευαισθησία και μετεωρισμός κοιλίας	Ασύμμετρη διάταση εντερικών ελίκων
9	II	A	38 <sup>+2</sup>	2930	9 <sup>1</sup> 10 <sup>5</sup>	ΚΤ	ΕΑ	ΜΔ	Μητέρα με αυτοάνοση ηπατίτιδα υπό κορτιζόνη-αζαθειοπρίνη, φωτοθεραπεία	5	Αίμα στα κόπρανα	Ασύμμετρη διάταση εντερικών ελίκων



10	III	Θ	35 <sup>+3</sup>	2420	8 <sup>1</sup> 9 <sup>5</sup>	ΦΤ	ΕΑ	ΜΔ	Πρώρο, φωτοθεραπεία	4	Υποτονία, ευαισθησία και μετεωρισμός κοιλίας	Ενδοαυλικός αέρας
----	-----	---	------------------	------	-------------------------------	----	----	----	------------------------	---	--	----------------------

N=Αριθμός νεογνού, ΦΤ=φυσιολογικός τοκετός, ΚΤ=καισαρική τομή, ΑΕ=αναρροφητική εμβρυουλκία, ΕΑ=επισκληρίδιος αναισθησία, ΗΚ=ηλικία κύησης, ΒΓ=βάρος γέννησης, Α=άρρεν, Θ=θήλυ, ΙUGR=Intrauterine Growth Restriction, ΣΔ=σακχαρώδης διαβήτης, ΙVF= in vitro Fertilization, ΠΤΝ=παροδική ταχύπνοια νεογνού, ΤΔ=τεχνητή διατροφή, ΜΔ=μεικτή διατροφή, ΚΦ=κατά φύσιν

### Νεογνά με ΝΕΚ σταδίου II και III

N	Τόκος	Φύλο	ΗΚ (εβδ)	ΒΓ (g)	Αpgar	Είδος τοκετού	Είδος αναισθησίας	Διατροφή	Παράγοντες κινδύνου	Ημέρα εκδήλωσης	Συμπτώματα και σημεία ΝΕΚ
1	III	A	36 <sup>+5</sup>	2480	9 <sup>1</sup> 10 <sup>5</sup>	KT	ΓΑ	ΤΔ	Υποθυρεοειδισμός, προδρομικός πλακούντας, πρόωρο, πιθανή λοίμωξη υπό αντιβίωση IVF, μητέρα με ΣΔ, IUGR, πρόωρο, ΠΤΝ,	3	Υποτονία, αίμα στα κόπρανα, μετεωρισμός και ευαισθησία κοιλίας
2	I	Θ	36	1920	9 <sup>1</sup> 10 <sup>5</sup>	KT	ΕΑ	ΤΔ	φωτοθεραπεία	3	Έμετοι, μετεωρισμός κοιλίας
3	II	Θ	38 <sup>+5</sup>	2950	9 <sup>1</sup> 10 <sup>5</sup>	KT	ΕΑ	ΤΔ	Μητέρα με αναιμία, ΠΤΝ Μητέρα με σύνδρομο Turner, IVF, δίδυμο, πρόωρο, IUGR	2	Υποτονία, αίμα στα κόπρανα, μετεωρισμός κοιλίας
4	I	Θ	36 <sup>+5</sup>	1935	9 <sup>1</sup> 10 <sup>5</sup>	KT	ΓΑ	ΜΔ	Υποθυρεοειδισμός, προεκλαμψία, IUGR, πρόωρο, ΠΤΝ, υπό αντιβίωση, φωτοθεραπεία	4	Υποτονία, αίμα στα κόπρανα, έμετοι, μετεωρισμός κοιλίας
5	I	Θ	35	1850	7 <sup>1</sup> 9 <sup>5</sup>	KT	ΕΑ	ΜΔ	Μητέρα με νόσο Hodgkin, πρόωρο, ΠΤΝ	8	Υποτονία, αίμα στα κόπρανα, μετεωρισμός και ευαισθησία κοιλίας
6	II	Θ	36	2640	9 <sup>1</sup> 10 <sup>5</sup>	KT	ΕΑ	ΤΔ	πρόωρο, ΠΤΝ	5	Αίμα στα κόπρανα
7	III	Θ	38	3100	9 <sup>1</sup> 10 <sup>5</sup>	KT	ΕΑ	ΜΔ	ΠΤΝ, υπογλυκαιμία	3	Υποτονία, αίμα στα κόπρανα, μετεωρισμός και ευαισθησία κοιλίας

8	I	Θ	36 <sup>+4</sup>	2080	9 <sup>1</sup> 10 <sup>5</sup>	ΚΤ	ΕΑ	ΤΔ	Μητέρα με ΣΔ, δίδυμο, πρόωρο, IUGR	5	Αίμα στα κόπρανα
9	I	Α	36 <sup>+4</sup>	2725	9 <sup>1</sup> 10 <sup>5</sup>	ΚΤ	ΕΑ	ΤΔ	Μητέρα με ΣΔ, δίδυμο, πρόωρο, ΠΤΝ	7	Έμετοι, ευαισθησία κοιλίας
10	II	Θ	38 <sup>+1</sup>	2500	9 <sup>1</sup> 10 <sup>5</sup>	ΚΤ	ΓΑ	ΜΔ	Μητέρα με θρομβοφιλία (ανεπάρκεια S I-III πρωτεϊνών), IUGR, ΠΤΝ	4	Μετεωρισμός και ευαισθησία κοιλίας

N=αριθμός νεογνού, ΚΤ=καισαρική τομή, ΓΑ=γενική αναισθησία, ΕΑ=επισκληρίδιος αναισθησία, ΗΚ=ηλικία κύησης, ΒΓ=βάρος γέννησης, Α=άρρεν, Θ=θήλυ, IUGR=Intrauterine Growth Restriction, ΣΔ=σακχαρώδης διαβήτης, IVF= in vitro Fertilization, ΠΤΝ=παροδική ταχύπνοια νεογνού, ΤΔ=τεχνητή διατροφή, ΜΔ=μεικτή διατροφή

### Νεογνά με ΝΕΚ σταδίου II και III (συνέχεια)

N	Ακτινολογικά ευρήματα	Στάδιο ΝΕΚ	Παθολογοανατομικά ευρήματα	Θεραπεία
1	Ενδοαυλικός αέρας	ΝΕΚ II-B	Στένωση εγκαρσίου και κατιόντος κόλου	X
2	Ενδοαυλικός αέρας, ασύμμετρη διάταση εντερικών ελίκων	ΝΕΚ III-A	Δε βρέθηκε η έκθεση	X
3	Ενδοτοιχωματικός αέρας, ασύμμετρη διάταση εντερικών ελίκων	ΝΕΚ III-A	Ισχαιμικές βλάβες από την ειλεοκολική βαλβίδα ως το σιγμοειδές	X
4	Ενδοτοιχωματικός αέρας	ΝΕΚ III-A	Ισχαιμικές βλάβες γύρω από την αριστερή κολική καμπή	X
5	Ενδοτοιχωματικός αέρας	ΝΕΚ III-A	Μία βλάβη στο λεπτό και περισσότερες βλάβες στο παχύ έντερο	X
6	Ενδοτοιχωματικός αέρας, ενδοπεριτοναϊκός αέρας ;	ΝΕΚ III-B	Διάτρηση εγκαρσίου κόλου	X
7	Ασύμμετρη διάταση εντερικών ελίκων, ενδοτοιχωματικός αέρας, πάχυνση εντερικού τοιχώματος	ΝΕΚ III-A	Πανκολίτιδα	X
8	Ενδοτοιχωματικός αέρας και αέρας στην πυλαία φλέβα	ΝΕΚ II-B		Σ
9	Ενδοτοιχωματικός αέρας	ΝΕΚ II-A		Σ
10	Ενδοτοιχωματικός αέρας και αέρας στην πυλαία φλέβα	ΝΕΚ III-B	Εκτεταμένες ισχαιμικές βλάβες από τον άπω ειλεό ως το σιγμοειδές, μικρή διάτρηση	X

X=χειρουργικά, Σ=συντηρητικά

### Νεογνά με απλές αιμορραγικές κενώσεις (όχι ΝΕΚ)

N	Τόκος	Φύλο	ΗΚ (εβδ)	ΒΓ (g)	Είδος τοκετού	Είδος αναισθησίας	Αργαγ	Διατροφή	Ημέρα εκδήλωσης	Παράγοντες κινδύνου	Διάγνωση
1	I	A	37	2600	ΚΤ	ΕΑ	9 <sup>1</sup> 10 <sup>5</sup>	ΤΔ	3	Μητέρα με θυρεοειδίτιδα Hashimoto υπό αγωγή, δίδυμο	ΑΓΑ
2	I	A	41 <sup>+1</sup>	3985	ΚΤ	ΕΑ	7 <sup>1</sup> 10 <sup>5</sup>	ΤΔ	5	Μητέρα με υποθυρεοειδισμό υπό αγωγή και αναιμία, μη καθησυχαστικό NST, περιγεννητικό stress, άπνοια, πιθανή λοίμωξη υπό αντιβίωση	Περιγεν. Ασφυξία
3	II	A	39 <sup>+5</sup>	4730	ΦΤ	(-)	9 <sup>1</sup> 10 <sup>5</sup>	ΜΔ	4	Μακροσωμία, ΠΤΝ, πιθανή λοίμωξη υπό αντιβίωση, φωτοθεραπεία	ΑΓΑ
4	I	A	38	4000	ΚΤ	ΕΑ	9 <sup>1</sup> 10 <sup>5</sup>	ΤΔ	7	Μητέρα με ΣΔ, υδράμνιο, ΠΤΝ, πιθανή λοίμωξη υπό αντιβίωση, φωτοθεραπεία	Πιθ. Λοίμωξη
5	I	A	38	3820	ΚΤ	ΕΑ	9 <sup>1</sup> 10 <sup>5</sup>	ΜΔ	5	Μητέρα με θυρεοειδίτιδα Hashimoto υπό αγωγή	ΑΓΑ
6	II	A	34 <sup>+1</sup>	2200	ΚΤ	ΕΑ	8 <sup>1</sup> 9 <sup>5</sup>	ΤΔ	7	IVF, ολιγοσπερμία, τρίδυμο, πρόωρο, ΠΤΝ	(-)
7	II	A	34 <sup>+1</sup>	1895	ΚΤ	ΕΑ	8 <sup>1</sup> 9 <sup>5</sup>	ΜΔ	2	IVF, ολιγοσπερμία, τρίδυμο, πρόωρο, ΠΤΝ	(-)
8	I	Θ	38	3030	ΚΤ	ΕΑ	9 <sup>1</sup> 10 <sup>5</sup>	ΤΔ	9	Μητέρα με ΣΔ και έρπητα γεννητικών οργάνων-ΑΡΘ από δώρου, νεογνό υπό ακυκλοβίρη	ΑΓΑ
9	III	Θ	38 <sup>+2</sup>	3000	ΚΤ	ΕΑ	9 <sup>1</sup> 10 <sup>5</sup>	ΤΔ	6	Μητέρα με ΧΑΠ, πιθανή λοίμωξη υπό αντιβίωση, φωτοθεραπεία	(-)
10	II	A	38 <sup>+6</sup>	3280	ΚΤ	ΕΑ	9 <sup>1</sup> 10 <sup>5</sup>	ΤΔ	4	ΠΤΝ, πιθανή λοίμωξη υπό αντιβίωση	(-)
11	II	A	38 <sup>+6</sup>	4220	ΚΤ	ΕΑ	9 <sup>1</sup> 10 <sup>5</sup>	ΤΔ	5	ΠΤΝ, πιθανή λοίμωξη υπό αντιβίωση	(-)
12	I	A	36 <sup>+6</sup>	2060	ΚΤ	ΓΑ	7 <sup>1</sup> 10 <sup>5</sup>		8	Παθολογικό Doppler, ΠΤΝ, πιθανή λοίμωξη υπό αντιβίωση, φωτοθεραπεία	

13	III	A	38 <sup>+2</sup>	3200	KT	EA	9 <sup>1</sup> 10 <sup>5</sup>	ΤΔ	5	Μητέρα με οζώδη βρογχοκήλη υπό αγωγή, ΠΤΝ, πιθανή λοίμωξη υπό αντιβίωση	ΑΓΑ
14	II	A	38	4690	KT	EA	9 <sup>1</sup> 10 <sup>5</sup>	ΤΔ	2	Μητέρα με ΣΔ και παχυσαρκία, μακροσωμία, ήπια υπογλυκαιμία, πιθανή λοίμωξη υπό αντιβίωση	ΑΓΑ
15	II	Θ	35 <sup>+5</sup>	2565	KT	ΓΑ	8 <sup>1</sup> 10 <sup>5</sup>	ΤΔ	3	Μητέρα με ΣΔ και υπερτασική νόσο-προεκλαμψία, δίδυμο, πρόωρο, ΠΤΝ, πιθανή λοίμωξη υπό αντιβίωση	Πρωωρότητα, λοίμωξη
16	II	A	35 <sup>+5</sup>	2335	KT	ΓΑ	8 <sup>1</sup> 10 <sup>5</sup>	ΤΔ	3	Μητέρα με ΣΔ και υπερτασική νόσο-προεκλαμψία, δίδυμο, πρόωρο, ΠΤΝ, πιθανή λοίμωξη υπό αντιβίωση	(-)
17	II	Θ	38 <sup>+5</sup>	3220	KT	ΓΑ	9 <sup>1</sup> 10 <sup>5</sup>	ΤΔ	4	Πιθανή λοίμωξη υπό αντιβίωση	ΑΓΑ
18	I	A	38	2200	KT	EA	9 <sup>1</sup> 10 <sup>5</sup>	ΜΔ	12	IVF, IUGR, δίδυμο	ΑΓΑ
19	I	A	37 <sup>+1</sup>	2760	KT	EA	9 <sup>1</sup> 10 <sup>5</sup>	ΜΔ	8	IVF, προεκλαμψία και αναιμία μητέρας, δίδυμο, υπογλυκαιμία	ΑΓΑ
20	II	Θ	38 <sup>+5</sup>	3500	KT	EA	9 <sup>1</sup> 10 <sup>5</sup>	ΤΔ	6	Εμπύρετο υπό αντιβίωση, φωτοθεραπεία	ΑΓΑ

N=αριθμός νεογνού, A=άρρεν, Θ=θήλυ, ΗΚ=ηλικία κύησης, ΒΓ = βάρος γέννησης, ΦΤ= φυσιολογικός τοκετός, ΚΤ=καισαρική τομή, ΕΑ =επισκληρίδιος αναισθησία, ΓΑ=γενική αναισθησία, ΤΔ=τεχνητή διατροφή, ΜΔ=μεικτή διατροφή, NST=Non stress test, IUGR=Intrauterine Growth Restriction, ΣΔ=σακχαρώδης διαβήτης, ΧΑΠ=χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ΠΤΝ=παροδική ταχύπνοια νεογνού, IVF= in vitro Fertilization, ΑΡΘ=αυτόματη ρήξη θυλακίου, ΑΓΑ=αλλεργία στο γάλα αγελάδας

### Παράρτημα ΙΙΙ

#### Αποτελέσματα μονοπαραγοντικής ανάλυσης

	Ανάλυση Α							Ανάλυση Β						
	Cases N=20		Controls N=80		OR <sup>1</sup>	95% CI <sup>2</sup>	p- value	Cases N=10		Controls N=50		OR	95% CI	p- value
n	%	n	%	n				%	n	%	n			
<b>Γενικές πληροφορίες:</b>														
Άρρεν φύλο	9	45.0	35	43.8	1.05	0.34-3.14	0.920	2	20.0	22	44.0	0.32	0.03-1.86	0.289
Διάρκεια κύησης ≥37 εβδ	8	40.0	32	40.0	1.00	0.33-3.16	1.000	3	30.0	15	30.0	1.00	0.15-5.17	1.000
Βάρος γέννησης ≥2.5 kg	11	55.0	55	68.8	0.56	0.18-1.73	0.246	5	50.0	32	64.0	0.56	0.11-2.83	0.406
Ηλικία μητέρας ≥35 έτη	5	25.0	22	27.9	0.86	0.22-2.90	0.798	3	30.0	14	28.6	1.07	0.16-5.58	0.928
Χώρα καταγωγής:														
Ελλάδα	15	75.0	54	67.5	1.48	0.38-5.77	0.571	8	80.0	32	64.0	2.50	0.28-22.49	0.414
Αλβανία	2	10.0	10	12.5	1.07	0.15-7.54	0.948	1	10.0	8	16.0	1.25	0.07-23.26	0.881
Νομός κατοικίας:														
Αττική	13	65.0	64	80.0	0.46	0.14-1.62	0.188	7	70.0	39	78.0	0.66	0.12-4.63	0.685
Αίθουσα τοκετού:														
Όχι αίθουσα τοκετού	14	70.0	45	56.3	1.81	0.58-6.34	0.263	10	100.0	31	62.0	≈5.52	1.50-∞	0.023
Αίθουσα τοκετού-1	4	21.1	10	13.2	1.76	0.35-7.17	0.469	0	0.0	6	13.0	≈0.74	0.00-2.83	0.578
Αίθουσα τοκετού-2	0	0.0	4	5.3	≈1.00	0.00-3.87	0.580	0	0.0	3	6.5	≈1.59	0.00-6.16	1.000
Αίθουσα τοκετού-3	0	0.0	9	11.8	≈0.41	0.00-1.58	0.197	0	0.0	4	8.7	≈1.17	0.00-4.50	1.000
Αίθουσα τοκετού-4	1	5.3	8	10.5	0.47	0.01-3.96	0.682	0	0.0	2	4.4	≈2.44	0.00-9.40	1.000
Αίθουσα χειρουργείου (εάν καισαρική τομή):														
Όχι αίθουσα χειρουργείου	6	30.0	35	43.8	0.55	0.16-1.73	0.263	0	0.0	19	38.0	≈0.18	0.00-0.67	0.023
Αίθουσα χειρουργείου-1*	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			

	Ανάλυση Α							Ανάλυση Β						
	Cases N=20		Controls N=80		OR <sup>1</sup>	95% CI <sup>2</sup>	p- value	Cases N=10		Controls N=50		OR	95% CI	p- value
	n	%	n	%				n	%	n	%			
Αίθουσα χειρουργείου-2*	1	11.1	5	12.2	0.90	0.02-9.89	1.000	1	33.3	4	16.7	2.50	0.03-57.77	0.474
Αίθουσα χειρουργείου-3*	2	22.2	0	0.0	≈11.4 3	2.66-∞	0.029	2	66.7	0	0.0	≈46.00	6.61-∞	0.009
Αίθουσα χειρουργείου-4*	0	0.0	1	2.4			1.000	0	0.0	1	4.2			1.000
Αίθουσα χειρουργείου-5*	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
<i>Θάλαμος μητέρας μετά τον τοκετό:</i>														
Άνω Μαιευτικό-1	0	0.0	8	10.0	≈0.47	0.00-1.82	0.352	0	0.0	5	10.0	≈1.00	0.00-3.83	0.578
Άνω Μαιευτικό-2	3	15.0	14	17.5	0.83	0.14-3.50	1.000	2	20.0	9	18.0	1.14	0.10-7.23	1.000
Άνω Μαιευτικό-3	1	5.0	7	8.8	0.55	0.01-4.74	1.000	0	0.0	2	4.0	≈2.67	0.00-10.24	1.000
Άνω Μαιευτικό-4	3	15.0	11	13.8	1.11	0.18-4.86	1.000	3	30.0	5	10.0	3.86	0.48-25.00	0.120
Άνω Μαιευτικό-5	0	0.0	2	2.5	≈2.05	0.00-7.90	1.000	0	0.0	1	2.0			1.000
Κάτω Μαιευτικό-1	1	5.3	4	5.0	1.06	0.02-11.54	1.000	0	0.0	2	4.0	≈3.00	0.00-11.48	1.000
Κάτω Μαιευτικό-3	1	5.3	13	16.3	0.29	0.01-2.18	0.294	1	11.1	9	18.0	0.57	0.01-5.37	1.000
Κάτω Μαιευτικό-4	5	26.3	6	7.5	4.40	1.18-19.73	0.034	1	11.1	4	8.0	1.44	0.03-17.20	0.577
Κάτω Μαιευτικό-5	3	15.8	5	6.3	2.81	0.39-16.03	0.178	3	33.3	4	8.0	5.75	0.65-42.58	0.064
Κάτω Μαιευτικό-6	1	5.3	7	8.8	0.58	0.12-5.03	1.000	0	0.0	6	12.0	≈0.92	0.00-3.47	0.577
Κάτω Μαιευτικό-7	0	0.0	1	1.3			1.000	0	0.0	0	0.0			
Κάτω Μαιευτικό-8	1	5.3	4	5.0	1.06	0.02-11.54	1.000	0	0.0	3	6.0	≈1.96	0.00-7.54	1.000
Κάτω Μαιευτικό-9	1	5.3	1	1.3	4.39	0.05- 348.72	0.349	0	0.0	1	2.0			1.000
<i>Θάλαμος νεογνού:</i>														
Θάλαμος προώρων	19	95.0	44	55.0	15.55	1.98- 121.80	0.001	9	90.0	30	60.0	6.00	1.63-∞	0.023



	Ανάλυση A							Ανάλυση B						
	Cases N=20		Controls N=80		OR <sup>1</sup>	95% CI <sup>2</sup>	p- value	Cases N=10		Controls N=50		OR	95% CI	p- value
n	%	n	%	n				%	n	%	n			
Θάλαμος νεογνών	5	25.0	66	82.5	0.07	0.02-0.25	<0.001	2	20.0	39	78.0	0.07	0.01-0.45	0.001
<i>Θερμοκοιτίδα:</i>														
Όχι θερμοκοιτίδα	1	5.0	36	45.0	0.06	0.01-0.50	0.001	0	0.0	20	40.0	≈0.17	0.00-0.61	0.023
Θερμοκοιτίδα-1	5	26.3	9	12.5	2.50	0.56-9.85	0.159	3	33.3	8	17.8	2.31	0.30-13.76	0.367
Θερμοκοιτίδα-2	6	31.6	12	16.7	2.31	0.59-8.19	0.147	2	22.2	9	20.0	1.14	0.10-7.56	1.000
Θερμοκοιτίδα-3	6	31.6	10	13.9	2.86	0.71-10.54	0.072	3	33.3	8	17.8	2.31	0.30-13.76	0.367
Θερμοκοιτίδα-4	2	10.5	6	8.3	1.29	0.11-8.09	0.671	1	11.1	2	4.4	2.69	0.04-56.28	0.428
Θερμοκοιτίδα-5	2	10.5	4	5.6	2.00	0.17-15.21	0.601	1	11.1	2	4.4	2.69	0.04-56.28	0.428
<b>Νεογνολογικές πληροφορίες:</b>														
<i>Αμέσως μετά τη γέννηση:</i>														
Σφύξεις > 150 /min	2	10.5	0	0.0	≈8.80	2.19-∞	0.038	1	11.1	0	0.0		0.37-∞	0.158
Αναπνοές > 60 /min	9	47.4	17	21.5	3.28	1.01-10.58	0.022	6	60.0	13	26.0	4.27	0.83-23.41	0.059
Κορεσμός O <sub>2</sub> < 90 % <sup>#</sup>	1	8.3	2	8.3	1.00	0.02-21.24	1.000	1	16.7	2	10.5	0.52	0.10-2.61	1.000
Περιγεννητική ασφυξία	0	0.0	4	5.4	≈0.92	0.00-3.57	0.575	0	0.0	3	6.4	≈1.63	0.00-6.3	1.000
Κυάνωση νεογνού <sup>±</sup>	1	5.0	2	2.9	1.76	0.03-35.35	0.539	1	10.0	2	4.7	2.28	0.03-47.46	0.473
Ρήξη θυλακίου > 24 ώρες	1	6.3	3	3.8	1.69	0.03-22.60	0.528	0	0.0	2	4.1	≈3.36	0.00-12.81	1.000
Ενδείξεις λοίμωξης νεογνού	8	40.0	6	7.5	8.22	2.03-33.50	<0.001	3	30.0	4	8.0	4.93	0.57-35.41	0.083
CRP > 1 mg/dl <sup>+</sup>	6	75.0	1	33.3	6.00	0.17-411.49	0.491	3	100.0	0	0.0	≈2.00	0.05-78.25	0.100
<i>Προβλήματα υγείας νεογνού:</i>														
Άπνοιες προωρότητας	0	0.0	1	1.3			1.000	0	0.0	1	2.0			1.000

	Ανάλυση Α							Ανάλυση Β						
	Cases N=20		Controls N=80		OR <sup>1</sup>	95% CI <sup>2</sup>	p- value	Cases N=10		Controls N=50		OR	95% CI	p- value
	n	%	n	%				n	%	n	%			
Παροδική ταχύπνοια	5	25.0	5	6.3	5.00	1.01-24.26	0.026	3	30.0	4	8.0	4.93	0.57-35.41	0.083
Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας	0	0.0	2	2.5	≈2.05	0.00-7.90	1.000	0	0.0	2	4.0	≈2.67	0.00-10.24	1.000
Εισρόφηση μηκωνίου	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Άλλες αναπνευστικές παθήσεις	1	5.0	1	1.3	4.16	0.05- 330.37	0.362	1	10.0	1	2.0	5.44	0.06-435.76	0.308
Έμετοι	5	25.0	4	5.0	6.33	1.18-35.02	0.015	3	30.0	1	2.0	21.00	1.34- 1123.38	0.013
Μετεωρισμός	11	55.0	4	5.0	23.22	5.22- 115.56	<0.001	7	70.0	3	6.0	36.56	4.73-314.57	<0.001
Ευαίσθητη/σκληρή κοιλία	11	55.0	1	1.3	96.56	10.86- 4202.99	<0.001	7	70.0	0	0.0	≈114.3 3	22.76-∞	<0.001
Παθολογικές κενώσεις (όχι αιματηρές)	0	0.0	1	1.3			1.000	0	0.0	1	2.0			1.000
Άλλες γαστρεντερικές εκδηλώσεις	1	5.0	2	2.5	2.05	0.03-41.03	0.492	0	0.0	1	2.0			1.000
Συγγενής καρδιοπάθεια	0	0.0	1	1.3			1.000	0	0.0	1	2.0			1.000
Άλλες καρδιολογικές παθήσεις	0	0.0	4	5.0	≈1.00	0.00-3.87	0.581	0	0.0	2	4.0	≈2.67	0.00-10.24	1.000
Σπασμοί	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Συγγενείς διαμαρτίες	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Αγγειοκινητικές διαταραχές	5	25.0	1	1.3	26.33	2.56- 1260.17	0.001	3	30.0	0	0.0	≈21.00	4.84-∞	0.004

	Ανάλυση A							Ανάλυση B						
	Cases N=20		Controls N=80		OR <sup>1</sup>	95% CI <sup>2</sup>	p- value	Cases N=10		Controls N=50		OR	95% CI	p- value
	n	%	n	%				n	%	n	%			
Διαταραχές θερμοκρασίας	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Άρνηση λήψης τροφής	4	20.0	0	0.0	≈19.7 <sup>5</sup>	4.86-∞	0.001	3	30.0	0	0.0	≈21.00	4.84-∞	0.004
Νωθρότητα	11	55.0	2	2.5	47.67	7.98- 471.69	<0.001	5	50.0	1	2.0	49.00	3.85- 2360.25	<0.001
Ίκτερος που χρειάζεται φ/θ	10	50.0	33	41.3	1.42	0.47-4.29	0.615	4	40.0	22	44.0	0.85	0.16-4.11	1.000
Αναιμία	2	10.0	8	10.0	1.00	0.10-5.65	1.000	2	20.0	4	8.0	2.88	0.22-23.89	0.259
Πολυκυτταραιμία	1	5.0	0	0.0			0.200	0	0.0	0	0.0			
Λευκοπενία	0	0.0	1	1.3			1.000	0	0.0	0	0.0			
Λευκοκυττάρωση	1	5.0	1	1.3	4.16	0.05- 330.37	0.362	0	0.0	0	0.0			
Θρομβοκυττοπενία	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Θρομβοκυττάρωση	3	15.0	4	5.0	3.35	0.44-21.55	0.141	2	20.0	3	6.0	3.92	0.28-39.04	0.190
Ηλεκτρολυτικές διαταραχές	1	5.0	1	1.3	4.16	0.05- 330.37	0.362	0	0.0	1	2.0			1.000
Άλλο πρόβλημα υγείας	15	75.0	27	33.8	5.89	1.76-22.55	0.002	9	90.0	20	40.0	13.50	1.59-610.83	0.005
<i>Παρεμβάσεις τμήματος νεογνών:</i>														
Ανάληψη	0	0.0	8	10.0	≈0.47	0.00-1.82	0.352	0	0.0	6	12.0	≈0.81	0.00-3.10	0.577
Τοποθέτηση ομφαλικού καθετήρα	0	0.0	1	1.3			1.000	0	0.0	1	2.0			1.000
Τοποθέτηση	19	95.0	33	41.3	27.06	3.45- ∞	<0.001	9	90.0	22	44.0	11.45	1.36-519.48	0.013

	Ανάλυση A							Ανάλυση B						
	Cases N=20		Controls N=80		OR <sup>1</sup>	95% CI <sup>2</sup>	p- value	Cases N=10		Controls N=50		OR	95% CI	p- value
	n	%	n	%				n	%	n	%			
φλεβοκαθετήρα						212.23								
Διασωλήνωση	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Τοποθέτηση	4	20.0	15	18.8	1.08	0.23-4.06	1.000	1	10.0	11	22.0	0.39	0.01-3.48	0.670
ρινογαστρικού καθετήρα														
Αιμοληψία αρτηριακή	9	45.0	14	17.5	3.86	1.16-12.43	0.009	3	30.0	10	20.0	1.71	0.24-9.29	0.675
Αιμοληψία φλεβική	19	95.0	51	63.8	10.80	1.37-84.93	0.024	9	90.0	34	68.0	4.24	0.50-197.02	0.255
O2 υγροποιημένο - hood	0	0.0	2	2.5	≈2.05	0.00-7.90	1.000	0	0.0	2	4.0			1.000
O2 υγροποιημένο - διάχυτο	8	40.0	13	16.3	3.44	0.10-11.28	0.020	5	50.0	11	22.0	3.55	0.67-18.22	0.068
O2 – hood	1	5.0	3	3.8	1.35	0.02-17.87	1.000	0	0.0	3	6.0	≈1.74	0.00-6.72	1.000
O2 - διάχυτο	5	25.0	14	17.5	1.57	0.38-5.57	0.525	1	10.0	8	16.0	0.58	0.01-5.44	1.000
Φωτοθεραπεία	10	50.0	33	41.3	1.42	0.47-4.29	0.480	4	40.0	22	44.0	0.85	0.16-4.11	1.000
Άλλη παρέμβαση	2	10.0	12	15.0	0.63	0.06-3.25	0.730	0	0.0	8	16.0	≈0.58	0.00-2.20	0.330
<i>Χορήγηση φαρμάκων στο νεογνό:</i>														
Αμπικιλίνη	5	25.0	9	11.4	2.59	0.59-10.08	0.150	2	20.0	7	14.0	1.54	0.13-10.30	0.637
Γενταμυκίνη	5	25.0	9	11.4	2.59	0.59-10.08	0.150	2	20.0	7	14.0	1.54	0.13-10.30	0.637
Μετρονιδαζόλη	0	0.0	1	1.3			1.000	0	0.0	1	2.0			1.000
Φαινοβαρβιτάλη	1	5.0	0	0.0			0.200	0	0.0	0	0.0			
Διαζεπάμη	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Άλλο φάρμακο	1	5.0	2	2.5	2.05	0.03-41.03	0.492	0	0.0	2	4.0	≈2.67	0.00-10.24	1.000
<i>Χορήγηση υγρών/ηλεκτρολυτών και διατροφή στο τμήμα νεογνών:</i>														
Ορός D/W 10% iv	19	95.0	29	36.3	33.41	4.25- 262.66	<0.001	9	90.0	21	42.0	12.43	1.47-562.98	0.012

	Ανάλυση Α							Ανάλυση Β						
	Cases N=20		Controls N=80		OR <sup>1</sup>	95% CI <sup>2</sup>	p- value	Cases N=10		Controls N=50		OR	95% CI	p- value
	n	%	n	%				n	%	n	%			
Ορός NaCl 0.9% iv	1	5.0	0	0.0			0.200	0	0.0	0	0.0			
NaCl 15% iv	2	10.0	4	5.0	2.11	0.18-15.95	0.597	0	0.0	3	6.0	≈1.74	0.00-6.71	1.000
Kcl 10% iv	1	5.0	4	5.0	1.00	0.02-10.90	1.000	0	0.0	3	6.0	≈1.74	0.00-6.71	1.000
Mg	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Ca	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
per os D/W 5%	6	30.0	12	15.0	2.43	0.63-8.47	0.118	3	30.0	10	20.0	1.71	0.24-9.29	0.675
Kindertee	12	60.0	63	78.8	0.40	0.13-1.35	0.083	7	70.0	35	70.0	1.00	0.149-6.80	1.000
Μητρικός θηλασμός	1	5.0	52	67.5	0.03	0.01-0.18	<0.001	0	0.0	30	61.2	≈0.07	0.00-0.26	<0.001
Μητρικό γάλα	9	47.4	20	26.3	2.52	0.77-8.00	0.075	3	33.3	15	30.6	1.13	0.16-6.20	1.000
Γάλα κονιοποιημένο	3	15.0	9	11.4	1.37	0.22-6.30	0.704	1	10.0	6	12.2	0.80	0.02-8.00	1.000
Γάλα υγρό	13	65.0	54	68.4	0.86	0.28-2.88	0.774	6	60.0	32	65.3	0.80	0.16-4.40	0.733
Γάλα υποαλλεργικό	4	20.0	4	5.0	4.75	0.78-27.85	0.049	3	30.0	3	6.0	6.71	0.72-58.17	0.052
Έναρξη σίτισης per os το 1 <sup>ο</sup> 24ωρο ζωής	9	45.0	58	78.4	0.23	0.07-0.73	0.003	4	40.0	33	73.3	0.24	0.04-1.26	0.063
<i>Προσωπικό τμήματος νεογνών:</i>														
Νεογνολόγος-1	7	35.0	17	21.3	2.00	0.58-6.40	0.198	4	40.0	12	24.0	2.11	0.37-10.63	0.433
Νεογνολόγος-2	0	0.0	6	7.5	≈0.65	0.00-2.50	0.597	0	0.0	3	6.0	≈1.74	0.00-6.72	1.000
Νεογνολόγος-3	2	10.0	21	26.3	0.31	0.03-1.50	0.148	2	20.0	15	30.0	0.58	0.55-3.47	0.709
Νεογνολόγος-4	4	20.0	17	21.3	0.93	0.20-3.42	1.000	2	20.0	11	22.0	0.89	0.08-5.45	1.000
Νεογνολόγος-5	6	30.0	18	22.5	1.48	0.40-4.84	0.482	2	20.0	8	16.0	1.31	0.11-8.53	0.668
Νεογνολόγος-6	2	10.0	7	8.8	1.16	0.11-6.81	1.000	1	10.0	5	10.0	1.00	0.02-10.68	1.000
Νεογνολόγος-7	4	20.0	4	5.0	4.75	0.78-27.85	0.049	3	30.0	3	6.0	6.71	0.72-58.17	0.052
Νεογνολόγος-8	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			

	Ανάλυση A							Ανάλυση B						
	Cases N=20		Controls N=80		OR <sup>1</sup>	95% CI <sup>2</sup>	p- value	Cases N=10		Controls N=50		OR	95% CI	p- value
	n	%	n	%				n	%	n	%			
Ειδικευόμενος παιδίατρος-1	4	20.0	9	11.3	1.97	0.39-8.18	0.287	2	20.0	7	14.0	1.54	0.13-10.30	0.637
Ειδικευόμενος παιδίατρος-2	1	5.0	4	5.0	1.00	0.02-10.90	1.000	0	0.0	3	6.0	≈1.74	0.00-6.72	1.000
Ειδικευόμενος παιδίατρος-3	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Ειδικευόμενος παιδίατρος-4	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Μαία νεογνικού τμήματος-1	1	5.0	12	15.4	0.29	0.01-2.23	0.294	0	0.0	7	14.3	≈0.67	0.00-2.53	0.590
Μαία νεογνικού τμήματος-2	4	20.0	16	20.5	0.97	0.21-3.60	1.000	3	30.0	11	22.5	1.48	0.21-7.92	0.688
Μαία νεογνικού τμήματος-3	0	0.0	8	10.3	≈0.46	0.00-1.77	0.201	0	0.0	6	12.2	≈0.80	0.00-3.03	0.577
Μαία νεογνικού τμήματος-4	0	0.0	3	3.9	≈1.32	0.00-5.09	1.000	0	0.0	2	4.1	≈2.61	0.00-10.03	1.000
Μαία νεογνικού τμήματος-5	1	5.0	0	0.0			0.204	0	0.0	0	0.0			
Μαία νεογνικού τμήματος-6	1	5.0	2	2.6	2.00	0.03-40.00	0.500	0	0.0	0	0.0			1.000
Μαία νεογνικού τμήματος-7	2	10.0	7	9.0	1.13	0.11-6.63	1.000	2	20.0	3	6.1	3.83	0.27-38.24	0.196
Μαία νεογνικού	0	0.0	1	1.3			1.000	0	0.0	1	2.1			1.000

	Ανάλυση A							Ανάλυση B						
	Cases N=20		Controls N=80		OR <sup>1</sup>	95% CI <sup>2</sup>	p- value	Cases N=10		Controls N=50		OR	95% CI	p- value
	n	%	n	%				n	%	n	%			
τμήματος-8 Μαία νεογνικού	2	10.0	8	10.3	0.97	0.09-5.50	1.000	0	0.0	5	10.2	≈0.98	0.00-3.75	0.577
τμήματος-9 Μαία νεογνικού	2	10.0	8	10.3	0.97	0.09-5.50	1.000	1	10.0	6	12.2	0.80	0.02-7.80	1.000
τμήματος-10 Μαία νεογνικού	3	15.0	4	5.1	3.26	0.43-21.00	0.148	2	20.0	1	2.0	12.00	0.53-721.90	0.072
τμήματος-11 Μαία νεογνικού	1	5.0	2	2.6	2.00	0.03-40.00	0.500	1	10.0	1	2.0	5.33	0.06-427.05	0.313
τμήματος-12 Μαία νεογνικού	0	0.0	1	1.3			1.000	0	0.0	1	2.0			1.000
τμήματος-13 Μαία νεογνικού	1	5.0	1	1.3	4.05	0.05-322.11	0.368	0	0.0	1	2.0			1.000
τμήματος-14 Μαία νεογνικού	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
τμήματος-15 Μαία νεογνικού	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
τμήματος-16 Μαία νεογνικού	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
τμήματος-17 Μαία νεογνικού	0	0.0	1	1.3			1.000	0	0.0	1	2.0			1.000
τμήματος-18 Μαία νεογνικού	1	5.0	0	0.0			0.204	0	0.0	0	0.0			
τμήματος-19														

	Ανάλυση A							Ανάλυση B						
	Cases N=20		Controls N=80		OR <sup>1</sup>	95% CI <sup>2</sup>	p- value	Cases N=10		Controls N=50		OR	95% CI	p- value
n	%	n	%	n				%	n	%	n			
Μαία νεογνικού τμήματος-20	1	5.0	4	5.1	0.97	0.02-10.62	1.000	1	10.0	3	6.1	1.70	0.03-23.96	0.534
<b>Τοκετός και μαιευτικό ιστορικό:</b>														
Έκτακτη εισαγωγή	13	65.0	54	73.0	0.69	0.22-2.35	0.484	6	60.0	37	78.7	0.41	0.08-2.38	0.240
Εισαγωγή στο Τμήμα Κυήσεων Υψηλού Κινδύνου**	13	72.2	26	38.8	4.10	1.18-16.20	0.016	8	80.0	18	42.9	5.33	0.88-55.75	0.075
Πρωτοτόκος	9	45.0	44	55.0	0.67	0.22-2.01	0.423	5	50.0	26	52.0	1.08	0.22-5.35	0.908
Πολυτόκος	11	55.0	36	45.0				5	50.0	24	48.0			
Πολύδυμη κύηση	6	30.0	20	25.0	1.29	0.35-4.17	0.648	3	30.0	15	30.0	1.00	0.15-5.17	1.000
Σύλληψη με IVF <sup>±±</sup>	3	17.7	9	13.6	1.36	0.21-6.43	0.704	2	22.2	7	16.7	1.43	0.12-9.99	0.651
IUGR	9	45.0	8	11.4	6.34	1.71-23.20	0.001	6	60.0	6	14.3	9.00	1.52-55.12	0.006
Apgar score < 7 στο 1 <sup>ο</sup> λεπτό	0	0.0	3	3.9	≈1.45	0.00-5.60	1.000	0	0.0	2	4.2	≈2.86	0.00-11.01	1.000
Κεχρωσμένο αμνιακό υγρό <sup>++</sup>	0	0.0	2	3.3	≈2.90	0.00-11.13	0.539	0	0.0	1	2.9			1.000
Είδος τοκετού: ΚΤ	14	70.0	46	57.5	1.72	0.55-6.03	0.307	10	100.0	32	64.0	≈5.06	1.38-∞	0.025
Έκτακτη ΚΤ	5	41.7	27	61.4	0.45	0.10-1.98	0.222	3	37.5	19	63.3	0.35	0.05-2.25	0.243
<i>Αίτια μη φυσιολογικού τοκετού:</i>														
Προηγηθείσα ΚΤ	6	30.0	12	15.0	2.43	0.63-8.47	0.118	4	40.0	7	14.0	4.10	0.66-22.54	0.074
Ισχιακή προβολή	0	0.0	3	3.8	≈1.35	0.00-5.23	1.000	0	0.0	3	6.0	≈1.74	0.00-6.72	1.000
Ανώμαλο σχήμα-θέση κεφαλικής προβολής	0	0.0	1	1.3			1.000	0	0.0	1	2.0			1.000



	Ανάλυση Α							Ανάλυση Β						
	Cases N=20		Controls N=80		OR <sup>1</sup>	95% CI <sup>2</sup>	p- value	Cases N=10		Controls N=50		OR	95% CI	p- value
	n	%	n	%				n	%	n	%			
Αλλοίωση παλμών	0	0.0	1	1.3			1.000	0	0.0	1	2.0			1.000
Κεφαλοπυελική δυσαναλογία	0	0.0	3	3.8	≈1.35	0.00-5.23	1.000	0	0.0	3	6.0	≈1.74	0.00-24.46	1.000
Προδρομικός πλακούντας	1	5.0	1	1.3	4.16	0.05- 330.37	0.362	1	10.0	1	2.0	5.44	0.06-435.76	0.308
Πρόωρη αποκόλληση πλακούντα	0	0.0	2	2.5	≈2.05	0.00-7.90	1.000	0	0.0	2	4.0	≈2.67	0.00-10.24	1.000
IUGR	3	15.0	5	6.3	2.65	0.37-15.02	0.196	2	20.0	5	10.0	2.25	0.18-16.82	0.330
Παρήλιξ πρωτοτόκος	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Νόσος μητέρας	4	20.0	6	7.5	3.08	0.56-14.58	0.110	3	30.0	2	4.0	10.29	0.94-134.78	0.029
IVF-πολύτιμη κύηση	2	10.0	6	7.5	1.37	0.12-8.53	0.659	1	10.0	5	10.0	1.00	0.02-10.68	1.000
Πολύδυμη κύηση	5	25.0	19	23.8	1.07	0.27-3.65	1.000	3	30.0	14	28.0	1.10	0.16-5.73	1.000
Επιθυμία μητέρας «Μη πρόοδος τοκετού»	0	0.0	5	6.3	≈0.79	0.00-3.05	0.580	0	0.0	3	6.0	≈1.74	0.00-6.72	1.000
Άλλη αιτία μη ΦΤ	2	10.0	18	22.5	0.38	0.04-1.87	0.348	1	10.0	14	28.0	0.29	0.01-2.46	0.426
<i>Χορήγηση φαρμάκων στη μητέρα πριν/κατά τον τοκετό:</i>														
<i>Στο Μαιευτικό Τμήμα - Τμήμα Επιτόκων → πριν από τον τοκετό:</i>														
<i>Παρεντερικά (iv ή im ή sc):</i>														
Apotel <sup>##</sup>	0	0.0	1	1.4			1.000	0	0.0	1	2.2			1.000
Buscopan <sup>##</sup>	0	0.0	1	1.4			1.000	0	0.0	1	2.2			1.000
Celestone-chronodose <sup>##</sup>	1	5.6	5	7.1	0.76	0.02-7.55	1.000	1	10.0	2	4.4	2.39	0.04-49.70	0.459
Dalacin <sup>##</sup>	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Flagyl <sup>##</sup>	1	5.6	0	0.0			0.205	1	10.0	0	0.0			0.182

	Ανάλυση Α							Ανάλυση Β						
	Cases N=20		Controls N=80		OR <sup>1</sup>	95% CI <sup>2</sup>	p- value	Cases N=10		Controls N=50		OR	95% CI	p- value
	n	%	n	%				n	%	n	%			
Ηπαρίνη χαμηλού μορ.βάρους <sup>##</sup>	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Mefoxil <sup>##</sup>	2	11.1	7	10.0	1.13	0.10-6.72	1.000	1	10.0	6	13.3	0.72	0.01-7.29	1.000
Neurobion <sup>##</sup>	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Pethidine <sup>##</sup>	1	5.6	0	0.0			0.205	0	0.0	0	0.0			
Primperan <sup>##</sup>	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Tractocile (Atosiban) <sup>##</sup>	2	11.1	1	1.4	8.63	0.41- 515.88	0.105	2	20.0	1	2.2	11.00	0.48-662.96	0.082
Zantac <sup>##</sup>	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Utrogestan <sup>##</sup>	0	0.0	2	2.9	≈2.00	0.00-7.70	1.000	0	0.0	2	4.4	≈2.39	0.00-9.19	1.000
<i>Per os:</i>														
Augmentin <sup>##</sup>	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Buscopan <sup>##</sup>	1	5.6	1	1.4	4.06	0.05- 323.07	0.369	0	0.0	0	0.0			
Fysiofer <sup>##</sup>	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Legofer <sup>##</sup>	1	5.6	0	0.0			0.205	1	10.0	0	0.0			0.182
Zantac <sup>##</sup>	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
<u>Στην Αίθουσα Τοκετών (παρεντερικά) → κατά τη διάρκεια του τοκετού:</u>														
Amoxil <sup>##</sup>	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Apotel <sup>##</sup>	0	0.0	2	2.9	≈2.00	0.00-7.70	1.000	0	0.0	2	4.4	≈2.39	0.00-9.19	1.000
Augmentin <sup>##</sup>	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Buscopan <sup>##</sup>	0	0.0	1	1.4			1.000	0	0.0	1	2.2			1.000
Dalacin <sup>##</sup>	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			

	Ανάλυση Α							Ανάλυση Β						
	Cases N=20		Controls N=80		OR <sup>1</sup>	95% CI <sup>2</sup>	p- value	Cases N=10		Controls N=50		OR	95% CI	p- value
	n	%	n	%				n	%	n	%			
Flagyl <sup>##</sup>	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Garamycin <sup>##</sup>	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Mefoxil <sup>##</sup>	3	16.7	17	24.3	0.62	0.10-2.62	0.753	0	0.0	8	17.8	≈0.51	0.00-1.94	0.326
Oxytocin <sup>##</sup>	1	5.6	14	20.0	0.24	0.01-1.80	0.289	0	0.0	5	11.1	≈0.89	0.00-3.41	0.572
Pethidine <sup>##</sup>	0	0.0	4	5.7	≈0.97	0.00-3.76	0.578	0	0.0	4	8.9	≈1.14	0.00-4.40	1.000
Primperan <sup>##</sup>	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Zantac <sup>##</sup>	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Zetagal <sup>##</sup>	0	0.0	1	1.4			1.000	0	0.0	1	2.2			1.000
Άλλο φάρμακο <sup>##</sup>	5	27.8	9	12.9	2.61	0.58-10.39	0.151	4	40.0	6	13.3	4.33	0.67-24.99	0.070
<i>Ιστορικό νοσημάτων μητέρας:</i>														
Ελεύθερο ιστορικό	7	35.0	35	43.8	0.69	0.21-2.12	0.478	3	30.0	24	48.0	0.46	0.07-2.35	0.488
Σακχαρώδης διαβήτης	0	0.0	1	1.4			1.000	0	0.0	0	0.0			
Θυρεοειδοπάθεια	4	22.2	8	11.1	2.29	0.44-9.99	0.248	2	20.0	2	4.4	5.38	0.33-80.79	0.147
Αναιμία	3	16.7	13	18.1	0.91	0.15-3.95	1.000	2	20.0	5	11.1	2.00	0.16-15.03	0.599
Θρομβοφιλία	0	0.0	1	1.4			1.000	0	0.0	1	2.2			1.000
Καρδιοπάθεια	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Άσθμα	0	0.0	1	1.4			1.000	0	0.0	1	2.2			1.000
Νεφροπάθεια	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Λοιμώδες νόσημα	0	0.0	2	2.8	≈2.06	0.00-7.93	1.000	0	0.0	2	4.4	≈2.39	0.00-9.19	1.000
Καρκίνος, λευχαιμία, λέμφωμα	1	5.56	0	0.0			0.200	1	10.0	0	0.0			0.182
Κολλαγόνωση	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
ΙΦΝΕ	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			

	Ανάλυση Α							Ανάλυση Β						
	Cases N=20		Controls N=80		OR <sup>1</sup>	95% CI <sup>2</sup>	p- value	Cases N=10		Controls N=50		OR	95% CI	p- value
n	%	n	%	n				%	n	%	n			
Συγγενείς διαμαρτίες	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Άλλο νόσημα	4	22.2	22	30.6	0.65	0.14-2.40	0.572	2	20.0	13	28.9	0.62	0.06-3.74	0.710
<i>Γυναικολογικό ιστορικό μητέρας:</i>														
Ελεύθερο ιστορικό	14	70.0	52	65.0	1.26	0.40-4.43	0.673	6	60.0	32	64.0	0.84	0.17-4.64	1.000
Συγγενείς διαμαρτίες γεννητ.συστ. <sup>0</sup>	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Πολυκυστικές ωοθήκες	0	0.0	3	4.3	≈1.31	0.00-5.09	1.000	0	0.0	1	2.2			1.000
Ενδομητρίωση	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Υπογονιμότητα/στειρότητα	2	11.1	7	10.0	1.13	0.10-6.72	1.000	2	20.0	6	13.3	1.63	0.14-11.45	0.627
Άλλο νόσημα	2	11.1	9	12.9	0.85	0.08-4.72	1.000	2	20.0	6	13.3	1.63	0.14-11.45	0.627
Αυτόματες αποβολές στο παρελθόν <sup>00</sup>	3	16.7	9	13.2	1.31	0.20-6.15	0.709	2	20.0	6	14.0	1.54	0.13-10.90	0.636
Προκλητές εκτρώσεις στο παρελθόν <sup>000</sup>	1	5.6	18	26.9	0.16	0.01-1.19	0.062	0	0.0	10	23.8	≈0.36	0.00-1.34	0.178
<i>Προβλήματα κατά την παρούσα κύηση/τοκετό:</i>														
Χωρίς προβλήματα	2	10.0	28	35.0	0.21	0.02-0.98	0.031	1	10.0	14	28.0	0.29	0.01-2.46	0.426
Σακχ. διαβήτη κύησης	4	21.1	7	9.5	2.55	0.48- 11.56	0.227	3	30.0	4	8.5	4.61	0.54-33.19	0.095
Υπέρταση κύησης	1	5.3	2	2.7	2.00	0.03- 40.09	0.501	1	10.0	1	2.1	5.11	0.06-409.61	0.323
Προεκλαμψία	2	10.5	2	2.7	4.24	0.28- 61.03	0.184	1	10.0	0	0.0			0.182

	Ανάλυση Α							Ανάλυση Β						
	Cases N=20		Controls N=80		OR <sup>1</sup>	95% CI <sup>2</sup>	p- value	Cases N=10		Controls N=50		OR	95% CI	p- value
	n	%	n	%				n	%	n	%			
Ολιγοϋδράμνιο	0	0.0	2	2.7	≈2.00	0.00-7.70	1.000	0	0.0	2	4.3	≈2.50	0.00-9.61	1.000
Πολυϋδράμνιο	0	0.0	1	1.4			1.000	0	0.0	1	2.1			1.000
Αναιμία στην κύηση	5	26.3	7	9.5	3.42	0.73- 14.54	0.065	1	10.0	4	8.5	1.19	0.02-14.11	1.000
Αιμορραγία στο 1 <sup>ο</sup> τρίμηνο κύησης	1	5.3	5	6.8	0.77	0.02-7.52	1.000	1	10.0	2	4.3	2.50	0.04-51.94	0.446
Αιμορραγία στο 2 <sup>ο</sup> τρίμηνο κύησης	2	10.5	1	1.4	8.59	0.41- 513.29	0.105	2	20.0	1	2.1	11.50	0.51-692.43	0.076
Λοιμώδες νόσημα κατά την κύηση	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Ισχιακή προβολή	0	0.0	2	2.7	≈2.00	0.00-7.70	1.000	0	0.0	2	4.3	≈2.50	0.00-9.61	1.000
Άλλο ανώμαλο σχήμα- θέση	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Αλλοίωση παλμών	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Κεφαλοπυελική δυσαναλογία	0	0.0	1	1.4			1.000	0	0.0	1	2.1			1.000
Αιμορραγίες από πλακούντα (σε τοκετό)	0	0.0	2	2.7	≈2.00	0.00-7.70	1.000	0	0.0	2	4.3	≈2.50	0.00-9.61	1.000
Ανώμαλη θέση πλακούντα	1	5.3	3	4.1	1.31	0.02- 17.47	1.000	1	10.0	3	6.4	1.63	0.03-22.95	0.548
Ανωμαλίες πλακούντα	1	5.3	0	0.0			0.204	1	10.0	0	0.0			0.175
Άλλο πρόβλημα:	10	52.6	26	35.1	2.05	0.65-6.47	0.163	7	70.0	21	44.7	2.89	0.56-19.10	0.179
Κάπνισμα κατά την	2	11.8	12	17.7	0.62	0.06-3.31	0.726	2	20.0	6	14.0	1.54	0.13-10.90	0.636

	Ανάλυση Α							Ανάλυση Β						
	Cases N=20		Controls N=80		OR <sup>1</sup>	95% CI <sup>2</sup>	p- value	Cases N=10		Controls N=50		OR	95% CI	p- value
	n	%	n	%				n	%	n	%			
κύηση <sup>†</sup>														
<i>Χώροι παραμονής πριν τον τοκετό:</i>														
Άνω Μαιευτικό-1	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Άνω Μαιευτικό-2	2	10.0	2	2.6	4.17	0.28-59.90	0.187	2	20.0	0	0.0	≈11.75	2.77-∞	0.027
Άνω Μαιευτικό-3	0	0.0	3	3.9	≈1.30	0.00-5.03	1.000	0	0.0	1	2.1			1.000
Άνω Μαιευτικό-4	0	0.0	4	5.2	≈0.96	0.00-3.72	0.578	0	0.0	2	4.2	≈2.56	0.00-9.82	1.000
Άνω Μαιευτικό-5	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Κάτω Μαιευτικό-1	1	5.0	2	2.6	1.97	0.03-39.48	0.504	0	0.0	2	4.2	≈2.56	0.00-9.82	1.000
Κάτω Μαιευτικό-3	0	0.0	3	3.9	≈1.30	0.00-5.03	1.000	0	0.0	3	6.3	≈1.67	0.00-6.44	1.000
Κάτω Μαιευτικό-4	4	20.0	2	2.6	9.38	1.19-108.28	0.016	1	10.0	2	4.2	2.56	0.04-53.06	0.439
Κάτω Μαιευτικό-5	2	10.0	5	6.5	1.60	0.14-10.74	0.631	2	20.0	3	6.3	3.75	0.26-37.44	0.202
Κάτω Μαιευτικό-6	4	20.0	7	9.1	2.50	0.47-11.22	0.230	3	30.0	6	12.5	3.00	0.39-18.27	0.177
Κάτω Μαιευτικό-7	1	5.0	2	2.6	1.97	0.03-39.48	0.504	1	10.0	1	2.1	5.22	0.06-418.34	0.318
Κάτω Μαιευτικό-8	3	15.0	5	6.5	2.54	0.36-14.43	0.356	1	10.0	3	6.3	1.67	0.03-23.45	0.541
Κάτω Μαιευτικό-9	5	25.0	2	2.6	12.5	1.77-137.37	0.004	3	30.0	2	4.2	9.86	1.39-129.32	0.032

	Ανάλυση A							Ανάλυση B						
	Cases N=20		Controls N=80		OR <sup>1</sup>	95% CI <sup>2</sup>	p- value	Cases N=10		Controls N=50		OR	95% CI	p- value
	n	%	n	%				n	%	n	%			
<i>Προσωπικό μαιεντικού τμήματος:</i>														
Μαιεντήρας-1 <sup>¶¶</sup>	3	16.7	4	5.7	3.30	0.43- 21.47	0.148	3	30.0	3	6.7	6.00	0.64-52.19	0.066
Μαιεντήρας-2 <sup>¶¶</sup>	1	5.6	15	21.4	0.22	0.01-1.63	0.175	0	0.0	12	26.7	≈0.31	0.00-1.14	0.096
Μαιεντήρας-3 <sup>¶¶</sup>	9	50.0	32	45.7	1.19	0.37-3.83	0.745	5	50.0	21	46.7	1.14	0.23-5.72	0.849
Μαιεντήρας-4 <sup>¶¶</sup>	2	11.1	9	12.9	0.85	0.08-4.72	1.000	0	0.0	4	8.9	≈1.14	0.00-4.40	1.000
Μαιεντήρας-5 <sup>¶¶</sup>	0	0.0	3	4.3	≈1.31	0.00-5.08	1.000	0	0.0	1	2.2			1.000
Μαιεντήρας-6 <sup>¶¶</sup>	0	0.0	2	2.9	≈2.00	0.00-7.70	1.000	0	0.0	2	4.4	≈2.39	0.00-9.19	1.000
Μαιεντήρας-7 <sup>¶¶</sup>	0	0.0	2	2.9	≈2.00	0.00-7.70	1.000	0	0.0	1	2.2			1.000
Μαιεντήρας-8 <sup>¶¶</sup>	0	0.0	1	1.4			1.000	0	0.0	0	0.0			
Μαιεντήρας-9 <sup>¶¶</sup>	0	0.0	1	1.4			1.000	0	0.0	1	2.2			1.000
Μαιεντήρας-10 <sup>¶¶</sup>	0	0.0	5	7.1	≈0.76	0.00-2.95	0.579	0	0.0	3	6.7	≈1.52	0.00-6.02	1.000
Μαιεντήρας-11 <sup>¶¶</sup>	0	0.0	2	2.9	≈2.00	0.00-7.70	1.000	0	0.0	1	2.2			1.000
Μαιεντήρας-12 <sup>¶¶</sup>	3	16.7	0	0.0	≈13.8	3.38-∞	0.007	2	20.0	0	0.0	≈10.75	2.60-∞	0.031
Μαιεντήρας-13 <sup>¶¶</sup>	0	0.0	1	1.4			1.000	0	0.0	1	2.3			1.000
Μαιεντήρας-14 <sup>¶¶</sup>	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Μαιεντήρας-15 <sup>¶¶</sup>	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Μαιεντήρας-16 <sup>¶¶</sup>	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Μαιεντήρας-17 <sup>¶¶</sup>	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Ειδικευόμενος γυναικολόγος-1 <sup>ε</sup>	2	11.1	15	21.7	0.45	0.05-2.30	0.506	2	20.0	9	20.5	0.97	0.09-6.23	1.000
Ειδικευόμενος γυναικολόγος-2 <sup>ε</sup>	5	27.8	7	10.1	3.41	0.72- 14.63	0.117	2	20.0	4	9.1	2.50	0.19-20.89	0.306

	Ανάλυση Α							Ανάλυση Β						
	Cases N=20		Controls N=80		OR <sup>1</sup>	95% CI <sup>2</sup>	p- value	Cases N=10		Controls N=50		OR	95% CI	p- value
	n	%	n	%				n	%	n	%			
Ειδικευόμενος γυναικολόγος-3 <sup>ε</sup>	0	0.0	3	4.4	≈1.29	0.00-5.01	1.000	0	0.0	2	4.6	≈2.33	0.00-8.98	1.000
Ειδικευόμενος γυναικολόγος-4 <sup>ε</sup>	4	22.2	8	11.6	2.18	0.42-9.54	0.261	2	20.0	7	15.9	1.32	0.11-8.93	0.667
Ειδικευόμενος γυναικολόγος-5 <sup>ε</sup>	0	0.0	15	21.7	≈0.21	0.00-0.80	0.034	0	0.0	8	18.2	≈0.50	0.00-1.89	0.326
Ειδικευόμενος γυναικολόγος-6 <sup>ε</sup>	2	11.1	4	5.8	2.03	0.17- 15.53	0.599	1	10.0	4	9.1	1.11	0.02-13.16	1.000
Ειδικευόμενος γυναικολόγος-7 <sup>ε</sup>	1	5.6	10	14.5	0.35	0.01-2.79	0.447	1	10.0	5	11.4	0.87	0.02-9.31	1.000
Ειδικευόμενος γυναικολόγος-8 <sup>ε</sup>	1	5.6	7	10.1	0.52	0.01-4.56	1.000	0	0.0	3	6.8	≈1.52	0.00-5.88	1.000
Ειδικευόμενος γυναικολόγος-9 <sup>ε</sup>	0	0.0	1	1.4			1.000	0	0.0	1	2.3			1.000
Ειδικευόμενος γυναικολόγος-10 <sup>ε</sup>	4	22.2	6	8.7	3.00	0.54- 14.48	0.205	2	20.0	5	11.4	1.95	0.16-14.67	0.601
Ειδικευόμενος γυναικολόγος-11 <sup>ε</sup>	5	27.8	6	8.7	4.04	0.82- 18.36	0.045	4	40.0	5	11.4	5.20	0.77-31.91	0.050
Ειδικευόμενος γυναικολόγος-12 <sup>ε</sup>	0	0.0	3	4.3	≈1.29	0.00-5.01	1.000	0	0.0	0	0.0			
Ειδικευόμενος γυναικολόγος-13 <sup>ε</sup>	1	5.6	9	13.0	0.39	0.01-3.23	0.680	1	10.0	7	15.9	0.59	0.01-5.69	1.000
Ειδικευόμενος	0	0.0	7	10.1	≈0.52	0.00-2.00	0.337	0	0.0	5	11.4	≈0.87	0.00-3.33	0.571



	Ανάλυση A							Ανάλυση B						
	Cases N=20		Controls N=80		OR <sup>1</sup>	95% CI <sup>2</sup>	p- value	Cases N=10		Controls N=50		OR	95% CI	p- value
	n	%	n	%				n	%	n	%			
γυναικολόγος-14 <sup>ε</sup>	3	16.7	5	7.2	2.56	0.35-14.74	0.354	2	20.0	4	9.1	2.50	0.19-20.89	0.306
Ειδικευόμενος γυναικολόγος-15 <sup>ε</sup>	0	0.0	3	4.4	≈1.29	0.00-5.00	1.000	0	0.0	2	4.6	≈2.33	0.00-8.98	1.000
γυναικολόγος-16 <sup>ε</sup>	2	11.1	6	8.7	1.31	0.12-8.26	0.668	1	10.0	4	9.1	1.11	0.02-13.16	1.000
Ειδικευόμενος γυναικολόγος-17 <sup>ε</sup>	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
γυναικολόγος-18 <sup>ε</sup>	3	16.7	1	1.5	13.60	0.97-723.88	0.027	2	20.0	0	0.0	≈10.75	2.54-∞	0.031
Ειδικευόμενος γυναικολόγος-19 <sup>ε</sup>	1	5.6	2	2.9	1.97	0.03-39.61	0.506	1	10.0	2	4.6	2.33	0.04-48.58	0.467
γυναικολόγος-20 <sup>ε</sup>	0	0.0	1	1.4			1.000	0	0.0	1	2.3			1.000
Ειδικευόμενος γυναικολόγος-21 <sup>ε</sup>	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
γυναικολόγος-22 <sup>ε</sup>	0	0.0	1	1.3			1.000	0	0.0	1	2.2			1.000
Μαία τοκετού-1	0	0.0	1	1.3			1.000	0	0.0	1	2.2			1.000
Μαία τοκετού-2	0	0.0	1	1.3			1.000	0	0.0	1	2.2			1.000
Μαία τοκετού-3	0	0.0	2	2.7	≈2.03	0.00-7.80	1.000	0	0.0	2	4.4	≈2.44	0.00-9.40	1.000
Μαία τοκετού-4	0	0.0	2	2.7	≈2.03	0.00-7.80	1.000	0	0.0	1	2.2			1.000
Μαία τοκετού-5	1	5.3	4	5.3	0.99	0.02-10.80	1.000	0	0.0	2	4.4	≈2.44	0.00-9.40	1.000

	Ανάλυση Α							Ανάλυση Β						
	Cases N=20		Controls N=80		OR <sup>1</sup>	95% CI <sup>2</sup>	p- value	Cases N=10		Controls N=50		OR	95% CI	p- value
n	%	n	%	n				%	n	%	n			
Μαία τοκετού-6	0	0.0	1	1.3			1.000	0	0.0	0	0.0			
Μαία τοκετού-7	0	0.0	3	4.0	≈1.33	0.00-5.16	1.000	0	0.0	1	2.2			1.000
Μαία τοκετού-8	1	5.3	2	2.7	2.03	0.03- 40.63	0.496	0	0.0	0	0.0			
Μαία τοκετού-9	1	5.3	7	9.3	0.54	0.01-4.69	1.000	0	0.0	5	10.9	≈0.91	0.00-3.50	0.573
Μαία τοκετού-10	1	5.3	0	0.0			0.202	0	0.0	0	0.0			
Μαία τοκετού-11	1	5.3	3	4.0	1.33	0.02- 17.70	1.000	0	0.0	1	2.2			1.000
Μαία τοκετού-12	1	5.3	1	1.3	4.11	0.05- 326.93	0.365	0	0.0	0	0.0			
Μαία τοκετού-13	2	10.5	1	1.3	8.71	0.42- 520.23	0.103	0	0.0	1	2.2			1.000
Μαία τοκετού-14	0	0.0	1	1.3			1.000	0	0.0	1	2.2			1.000
Μαία τοκετού-15	0	0.0	3	4.0	≈1.33	0.00-5.16	1.000	0	0.0	2	4.4	≈2.44	0.00-9.40	1.000
Μαία τοκετού-16	0	0.0	2	2.7	≈2.03	0.00-7.80	1.000	0	0.0	2	4.4	≈2.44	0.00-9.40	1.000
Μαία τοκετού-17	0	0.0	2	2.7	≈2.03	0.00-7.80	1.000	0	0.0	0	0.0			
Μαία τοκετού-18	0	0.0	1	1.3			1.000	0	0.0	0	0.0			
Μαία τοκετού-19	0	0.0	5	6.7	≈0.78	0.00-3.00	0.579	0	0.0	3	6.5	≈1.59	0.00-6.16	1.000
Μαία τοκετού-20	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Μαία τοκετού-21	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Μαία τοκετού-22	1	5.3	0	0.0			0.202	0	0.0	0	0.0			
Μαία τοκετού-77	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Νοσηλεύτης	3	15.0	5	6.5	2.54	0.36-	0.356	2	20.0	4	8.2	2.81	0.22-23.39	0.266

	Ανάλυση A							Ανάλυση B							
	Cases N=20		Controls N=80		OR <sup>1</sup>	95% CI <sup>2</sup>	p- value	Cases N=10		Controls N=50		OR	95% CI	p- value	
n	%	n	%	n				%	n	%	n				%
χειρουργείου-1 Νοσηλευτής	0	0.0	2	2.6	≈1.97	0.00-7.60	14.43	1.000	0	0.0	1	2.1		1.000	
χειρουργείου-2 Νοσηλευτής	0	0.0	2	2.6	≈1.97	0.00-7.60		1.000	0	0.0	0	0.0			
χειρουργείου-3 Νοσηλευτής	0	0.0	4	5.2	≈0.96	0.00-3.70		0.578	0	0.0	1	2.0		1.000	
χειρουργείου-4 Νοσηλευτής	2	10.0	2	2.6	4.17	0.28- 59.90		0.187	2	20.0	2	4.1	5.88	0.36-88.07	0.130
χειρουργείου-5 Νοσηλευτής	3	15.0	4	5.2	3.22	0.43- 20.72		0.152	3	30.0	4	8.2	4.82	0.56-34.67	0.087
χειρουργείου-6 Νοσηλευτής	0	0.0	4	5.2	≈0.96	0.00-3.70		0.578	0	0.0	3	6.1	≈1.70	0.00-6.58	1.000
χειρουργείου-7 Νοσηλευτής	1	5.0	2	2.6	1.97	0.03- 39.48		0.504	1	10.0	2	4.1	2.61	0.04-54.18	0.433
χειρουργείου-8 Νοσηλευτής	1	5.0	1	1.3	4.00	0.05- 317.98		0.372	0	0.0	1	2.0		1.000	
χειρουργείου-9 Νοσηλευτής	0	0.0	3	3.9	≈1.30	0.00-5.00		1.000	0	0.0	2	4.1	≈2.61	0.00-10.03	1.000
χειρουργείου-10 Νοσηλευτής	1	5.0	4	5.2	0.96	0.02- 10.48		1.000	1	10.0	3	6.1	1.70	0.03-23.96	0.534
χειρουργείου-11 Νοσηλευτής	0	0.0	2	2.6	≈1.97	0.00-7.60		1.000	0	0.0	2	4.1	≈2.61	0.00-10.03	1.000
χειρουργείου-12															

	Ανάλυση Α							Ανάλυση Β						
	Cases N=20		Controls N=80		OR <sup>1</sup>	95% CI <sup>2</sup>	p- value	Cases N=10		Controls N=50		OR	95% CI	p- value
n	%	n	%	n				%	n	%	n			
Νοσηλευτής χειρουργείου-13	0	0.0	1	1.3			1.000	0	0.0	1	2.0			1.000
Νοσηλευτής χειρουργείου-14	1	5.0	2	2.6	1.97	0.03- 39.48	0.504	0	0.0	1	2.0			1.000
Νοσηλευτής χειρουργείου-15	1	5.0	4	5.2	0.96	0.02- 10.48	1.000	0	0.0	3	6.1	≈1.70	0.00-6.58	1.000
Νοσηλευτής χειρουργείου-16	0	0.0	1	1.3			1.000	0	0.0	1	2.0			1.000
Νοσηλευτής χειρουργείου-77	1	5.0	0	0.0			0.206	1	10.0	0	0.0			0.169
<b>Πληροφορίες για αναισθησία:</b>														
Έγινε αναισθησία	17	85.0	61	79.2	1.49	0.36-8.85	0.755	10	100.0	37	77.1	≈2.68	0.72-∞	0.182
Είδος αναισθησίας:														
Γενική	3	17.7	7	11.7	ΑΝΑΦ	ΑΝΑΦ		3	30.0	5	13.9	ΑΝΑΦ	ΑΝΑΦ	
Υπαραχνοειδής	6	35.3	19	31.7	0.74	0.14-3.78	0.714	6	60.0	11	30.6	0.91	0.16-5.20	0.915
Συνδυασμένη	3	17.7	12	20.0	0.58	0.09-3.72	0.568	1	10.0	10	27.8	0.17	0.01-2.04	0.161
Επισκληριδίου	5	29.4	22	36.7	0.53	0.10-2.80	0.455	0	0.0	10	27.8			
<i>Φάρμακο αναισθησίας:</i>														
<u>Επισκληριδίου</u>														
Λιδοκαΐνη 2%	6	30.0	27	35.1	0.79	0.22-2.52	0.670	0	0.0	14	29.2	≈0.27	0.00-1.00	0.098
Ροπιβοκαΐνη	5	25.0	22	28.6	0.83	0.21-2.81	1.000	0	0.0	11	22.9	≈0.37	0.00-1.39	0.182
<u>Υπαραχνοειδώς</u>														
Ροπιβοκαΐνη	9	45.0	31	40.3	1.21	0.39-3.65	0.701	7	70.0	21	43.8	3.00	0.58-19.78	0.173

	Ανάλυση Α							Ανάλυση Β						
	Cases N=20		Controls N=80		OR <sup>1</sup>	95% CI <sup>2</sup>	p- value	Cases N=10		Controls N=50		OR	95% CI	p- value
	n	%	n	%				n	%	n	%			
Φεντανύλη Ενδοφλεβίως	7	35.0	24	31.2	1.19	0.35-3.70	0.743	7	70.0	15	31.3	5.13	0.97-33.98	0.032
Θειοπεντάλη Na	4	20.0	7	9.1	2.50	0.47- 11.22	0.230	3	30.0	5	10.4	3.69	0.46-23.93	0.131
Σουκκινυλοχολίνη	3	15.0	7	9.1	1.76	0.27-8.73	0.426	3	30.0	5	10.4	3.69	0.46-23.93	0.131
Φεντανύλη	1	5.0	0	0.0			0.206	1	10.0	0	0.0			0.172
Βεκουρόνιο	1	5.0	1	1.3	4.00	0.05- 317.98	0.372	1	10.0	1	2.1	5.22	0.06-418.33	0.318
Ατρακτούριο	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Ροκουρόνιο	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Cis-ατρακτούριο	2	10.0	4	5.2	2.03	0.17- 15.34	0.600	2	20.0	3	6.3	3.75	0.26-37.44	0.202
Άλλο φάρμακο	9	45.0	31	40.3	1.21	0.39-3.65	0.701	3	30.0	18	37.5	0.71	0.11-3.67	0.733
Εμφανίστηκε υπόταση	3	15.0	15	19.5	0.73	0.12-3.04	0.758	2	20.0	9	18.8	1.08	0.10-6.90	1.000
Αγγειοσυσπαστική αγωγή:	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Φαινυλεφρίνη	6	30.0	25	32.5	0.89	0.25-2.85	0.833	4	40.0	17	34.0	1.29	0.23-6.32	1.000
Εφεδρίνη														
<i>Προσωπικό αναισθησιολογικού τμήματος:</i>														
Αναισθησιολόγος-1	1	5.0	4	5.0	1.00	0.01-10.90	1.000	0	0.0	1	2.0			1.000
Αναισθησιολόγος-2	2	10.0	9	11.3	0.88	0.09-4.80	1.000	1	10.0	5	10.0	1.00	0.02-10.68	1.000
Αναισθησιολόγος-3	5	25.0	10	12.5	2.33	0.54-8.84	0.173	3	30.0	7	14.0	2.63	0.35-15.32	0.347
Αναισθησιολόγος-4	1	5.0	6	7.5	0.65	0.01-5.89	1.000	1	10.0	3	6.0	1.74	0.03-24.46	0.528

	Ανάλυση Α							Ανάλυση Β						
	Cases N=20		Controls N=80		OR <sup>1</sup>	95% CI <sup>2</sup>	p- value	Cases N=10		Controls N=50		OR	95% CI	p- value
	n	%	n	%				n	%	n	%			
Αναισθησιολόγος-5	2	10.0	12	15.0	0.63	0.06-3.25	0.730	2	20.0	7	14.0	1.54	0.13-10.30	0.637
Αναισθησιολόγος-6	2	10.0	6	7.5	1.37	0.12-8.53	0.659	2	20.0	5	10.0	2.25	0.18-16.82	0.330
Αναισθησιολόγος-7	2	10.0	3	3.8	2.85	0.22-26.51	0.261	0	0.0	2	4.0	≈2.67	0.00-10.24	1.000
Αναισθησιολόγος-8	2	10.0	12	15.0	0.63	0.06-3.25	0.730	1	10.0	7	14.0	0.68	0.01-6.57	1.000
Αναισθησιολόγος-9	1	5.0	0	0.0			0.200	1	10.0	0	0.0			0.167
Αναισθησιολόγος-10	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
Ειδικευόμενος αναισθησιολόγος-1	1	5.0	7	8.8	0.55	0.01-4.74	1.000	0	0.0	3	6.0	≈1.74	0.00-6.72	1.000
Ειδικευόμενος αναισθησιολόγος-2	3	15.0	6	7.5	2.18	0.32-11.37	0.378	3	30.0	3	6.0	6.71	0.72-58.17	0.052
Ειδικευόμενος αναισθησιολόγος-3	1	5.0	4	5.0	1.00	0.02-10.90	1.000	0	0.0	2	4.0	≈2.67	0.00-10.24	1.000
Ειδικευόμενος αναισθησιολόγος-4	4	20.0	3	3.8	6.42	0.96-46.89	0.028	2	20.0	3	6.0	3.92	0.28-39.04	0.190
Ειδικευόμενος αναισθησιολόγος-5	0	0.0	6	7.5	≈0.65	0.00-2.50	0.597	0	0.0	3	6.0	≈1.74	0.00-6.72	1.000
Ειδικευόμενος αναισθησιολόγος-6	0	0.0	2	2.5	≈2.05	0.00-7.90	1.000	0	0.0	1	2.0			1.000
Ειδικευόμενος αναισθησιολόγος-7	2	10.0	6	7.5	1.37	0.12-8.53	0.659	1	10.0	4	8.0	1.28	0.02-15.05	1.000
Ειδικευόμενος αναισθησιολόγος-8	1	5.0	4	5.0	1.00	0.02-10.90	1.000	1	10.0	4	8.0	1.28	0.62-15.05	1.000
Ειδικευόμενος	1	5.0	3	3.8	1.35	0.02-17.87	1.000	0	0.0	3	6.0	≈1.74	0.00-6.72	1.000

	Ανάλυση Α							Ανάλυση Β						
	Cases N=20		Controls N=80		OR <sup>1</sup>	95% CI <sup>2</sup>	p- value	Cases N=10		Controls N=50		OR	95% CI	p- value
	n	%	n	%				n	%	n	%			
αναισθησιολόγος-9 Ειδικευόμενος	0	0.0	4	5.0	≈1.00	0.00-3.87	0.581	0	0.0	3	6.0	≈1.74	0.00-6.72	1.000
αναισθησιολόγος-10 Ειδικευόμενος	1	5.0	2	2.5	2.05	0.03-41.03	0.492	0	0.0	1	2.0			1.000
αναισθησιολόγος-11 Ειδικευόμενος	0	0.0	3	3.8	≈1.35	0.00-5.20	1.000	0	0.0	2	4.0	≈2.67	0.00-10.24	1.000
αναισθησιολόγος-12 Ειδικευόμενος	0	0.0	3	3.8	≈1.35	0.00-5.20	1.000	0	0.0	2	4.0	≈2.67	0.00-10.24	1.000
αναισθησιολόγος-13 Ειδικευόμενος	1	5.0	4	5.0	1.00	0.02-10.90	1.000	1	10.0	2	4.0	2.67	0.04-55.30	0.427
αναισθησιολόγος-14 Ειδικευόμενος	0	0.0	5	6.3	≈0.79	0.00-3.05	0.580	0	0.0	4	8.0	≈1.28	0.00-4.92	1.000
αναισθησιολόγος-15 Ειδικευόμενος	0	0.0	3	3.8	≈1.35	0.00-5.23	1.000	0	0.0	2	4.0	≈2.67	0.00-10.24	1.000
αναισθησιολόγος-16 Ειδικευόμενος	2	10.0	1	1.3	8.78	0.42- 524.10	0.101	1	10.0	1	2.0	5.44	0.06-435.76	0.308
αναισθησιολόγος-17 Ειδικευόμενος	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			
αναισθησιολόγος-18 Ειδικευόμενος	0	0.0	0	0.0				0	0.0	0	0.0			

<sup>1</sup> Odds Ratio

<sup>2</sup> 95% διάστημα αξιοπιστίας

**Σκίαση:** μεταβλητές με στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών και μαρτύρων με βάση το συμβατικό όριο  $p < 0.05$ .

Ο υπολογισμός του OR στις μεταβλητές με μηδενικά κελιά βασίστηκε στο άρθρο του Valenzuela C (197).

Άγνωστα n> 10 %

- \* Άγνωστα n=50 για nekola, n=33 για nekvaria
- # Άγνωστα n=64 για nekola, n=35 για nekvaria
- ± Άγνωστα n=11 για nekola
- + Άγνωστα n=89 για nekola, n=55 για nekvaria
- \*\* Άγνωστα n=15 για nekola
- ±± Άγνωστα n=17 για nekola, n=9 για nekvaria
- ++ Άγνωστα n=29 για nekola, n=23 για nekvaria
- ## Άγνωστα n=12 για nekola
- 0 Άγνωστα n=12 για nekola
- 00 Άγνωστα n=14 για nekola, n=7 για nekvaria
- 000 Άγνωστα n=15 για nekola, n=8 για nekvaria
- ¶ Άγνωστα n=15 για nekola, n=7 για nekvaria
- ¶¶ Άγνωστα n=12 για nekola
- ℄ Άγνωστα n=13 για nekola



## Περίληψη

Η διατριβή αποτελείται από το γενικό και το ειδικό μέρος.

Το *γενικό μέρος* περιλαμβάνει τα κεφάλαια:

### **I. Εντερικός αυλός φυσιολογικού νεογνού**

Παρουσιάζονται η εμβρυολογία, ανατομία και φυσιολογία του εντερικού σωλήνα του φυσιολογικού νεογνού και γίνεται εκτεταμένη αναφορά στους μηχανισμούς, με τους οποίους διατηρείται η ακεραιότητα του εντερικού βλεννογόνου. Γίνεται επίσης αναφορά στη σταδιακή ωρίμανση της εντερικής κινητικότητας και στο βακτηριακό αποικισμό, φυσιολογικό και μη, του εντέρου του νεογνού.

### **II. Νεκρωτική εντεροκολίτιδα**

Παρουσιάζεται το θεωρητικό υπόβαθρο της NEK. Συγκεκριμένα το κεφάλαιο αυτό περιλαμβάνει εισαγωγικά στοιχεία και μια σύντομη ιστορική αναδρομή, την επιδημιολογία της νόσου, την αιτιολογία και παθογένεια, με έμφαση στους κυριότερους παράγοντες κινδύνου (προωρότητα, εντερική σίτιση, ισχαιμία εντέρου, μικροβιακή χλωρίδα εντέρου), προ- και μεταγεννητικούς. Γίνεται εκτεταμένη αναφορά στα διαθέσιμα δεδομένα για τη νόσο σε όψιμα πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά και καταγράφονται οι κυριότερες μελέτες από τη βιβλιογραφία. Στη συνέχεια, παρουσιάζονται η διάγνωση και σταδιοποίηση, η διαφορική διάγνωση, η θεραπεία, η πρόγνωση και τέλος τα διαθέσιμα προληπτικά μέσα.

Το *ειδικό μέρος* περιλαμβάνει τα κεφάλαια:

#### **1. Εισαγωγή και σκοπός της μελέτης**

Ο σκοπός της επιδημιολογικής μελέτης είναι η περιγραφή μιάς συρροής περιστατικών NEK σε όψιμα πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά (ηλικίας κύησης  $\geq 34$  εβδομάδων) και η αναζήτηση πιθανών αιτιολογικών παραγόντων.

## 2. Μεθοδολογία

Πρόκειται για αναδρομική περιγραφική μελέτη και μελέτη ασθενών-μαρτύρων, που διεξήχθη στη Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών και στο Νεογνικό Τμήμα αυτής, κατά τη διάρκεια 14 μηνών (1 Ιουλίου 2007 ως 31 Αυγούστου 2008). Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν περιστατικά NEK σταδίου  $\geq$  I, σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια Bell και νεογνά-μάρτυρες, που επιλέχθηκαν τυχαία με εξομοίωση συχνοτήτων βάσει κατηγορίας ηλικίας κύησης (όψιμο πρόωρο/τελειόμηνο). Για τη συλλογή των πληροφοριών ανασκοπήθηκαν το ιατρικό ιστορικό των μητέρων και το νεογνικό ιστορικό. Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση εφαρμόστηκαν, για τον έλεγχο της σχέσης προ-, περι- και μεταγεννητικών παραγόντων, φαρμάκων, επεμβατικών τεχνικών και πρακτικών σίτισης με τη NEK, στο σύνολο του δείγματος και στο υποσύνολο των περιστατικών NEK σταδίου  $\geq$  II. Διεξήχθη επίσης μικροβιολογικός και περιβαλλοντικός έλεγχος.

## 3. Αποτελέσματα

Παρατηρήθηκαν 20 περιστατικά NEK, 10 σταδίου I και 10 σταδίου  $\geq$  II, σε σύνολο 1841 όψιμων πρόωρων και τελειόμηνων νεογνών. Το μέσο βάρος γέννησης ήταν 2529.3 ( $\pm$  493.04) gr και η μέση ηλικία κύησης 36.96 ( $\pm$  1.48) εβδομάδες. Η μέση ηλικία έναρξης της νόσου ήταν 4.6 ημέρες (2-8 ημέρες). Τα περιστατικά αυτά, εκτός από ένα, προήλθαν από κυήσεις υψηλού κινδύνου, μεταφέρθηκαν στο θάλαμο ενδιάμεσης νοσηλείας για διάφορους λόγους μετά τη γέννηση και στη συνέχεια παρουσίασαν συμπτώματα NEK. Όλα τα νεογνά είχαν λάβει εντερική σίτιση (τεχνητή ή μεικτή) πριν από την εκδήλωση της NEK. Τα περισσότερα (14/20) είχαν γεννηθεί με καισαρική τομή. Οκτώ νεογνά χειρουργήθηκαν, τα οποία ανένηψαν πλήρως. Δεν αναγνωρίστηκε υπεύθυνος λοιμογόνος παράγοντας. Ο θάλαμος ενδιάμεσης νοσηλείας νεογνών ( $p=0.006$ ), η παροδική ταχύπνοια ( $p=0.049$ ) και η ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση ( $p=0.017$ ) για τα νεογνά σταδίου  $\geq$  II σχετίστηκαν ανεξάρτητα με τη NEK, ενώ η χορήγηση μητρικού γάλακτος ( $p=0.019$ ) σχετίστηκε με μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης NEK.

## 4. Συζήτηση

Στο κεφάλαιο αυτό γίνεται εκτεταμένη αναφορά στα αποτελέσματα της μελέτης, σε σχέση με την υπάρχουσα βιβλιογραφία. Περιγράφονται οι περιορισμοί της μελέτης

και τα κυριότερα συμπεράσματα. Στην παρούσα μελέτη, η ΝΕΚ παρουσιάστηκε σε νεογνά με ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση και παροδική ταχύπνοια, που έχρηζαν ενδιάμεσης νοσηλείας, ενώ η χορήγηση μητρικού γάλακτος ήταν ένας σημαντικός προστατευτικός παράγοντας.

**Λέξεις-κλειδιά:** νεκρωτική εντεροκολίτιδα, όψιμα πρόωρα, τελειόμηνα νεογνά, παράγοντες κινδύνου, μητρικό γάλα

## **Abstract**

The thesis consists of two parts, the general and the specific.

The *general part* includes the following chapters:

### **I. Intestinal lumen of the normal neonate**

The embryology, anatomy and physiology of the intestinal lumen of the normal neonate are presented and the mechanisms, that maintain the integrity of the intestinal mucosa, are described. The maturation of intestinal peristalsis and bacterial intestinal colonization, normal or not, are also discussed.

### **II. Necrotizing enterocolitis**

The theoretical background of NEC is presented. In particular, this chapter includes an introduction and short historical background, followed by the epidemiology, aetiology and pathogenesis of the disease, with an emphasis on the main risk factors (prematurity, enteral feeding, intestinal ischemia and intestinal microbiota), pre- and postnatal. Available data on the disease in late preterm and term neonates are described and most important studies in the literature are recorded. Next, diagnosis and staging of the disease, differential diagnosis, therapy, prognosis and finally available preventive measures are presented.

The *specific part* includes the following chapters:

#### **1. Introduction and aim of the study**

The aim of the epidemiological study was to describe a NEC cluster of late preterm and term neonates (gestational age  $\geq 34$  weeks) and to identify potential risk factors.

#### **2. Methods**

We conducted a retrospective descriptive and case-control study in the 2<sup>nd</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, University of Athens and its Neonatal Division during 14 months (July 1, 2007 to August 31, 2008). The study sample

consisted of NEC stage  $\geq$  I cases, according to modified Bell criteria, and matched - by gestational age - controls. Maternal and neonatal medical records were reviewed for data collection. Univariable and multivariable logistic regression analyses, testing the association of pre-, peri- and postnatal risk factors, drugs, procedures and feeding practices with NEC, were performed for all and for stage  $\geq$  II cases. Human microbiological and environmental investigation was also performed.

### **3. Results**

Out of 1,841 late preterm and term neonates, we found 20 cases, 10 stage I and 10 stage  $\geq$  II NEC. Mean ( $\pm$  SD) birthweight was 2529.3 ( $\pm$  493.04) grams and mean gestational age was 36.96 ( $\pm$  1.48) weeks. Mean NEC onset was 4.6 days (2-8 days). All cases, but one, resulted from high risk pregnancies, received postpartum intermediate care for various reasons and subsequently developed NEC symptomatology. All cases were formula fed (exclusively or mixed) prior to NEC onset. Most (14/20) were born by caesarean delivery. Eight neonates underwent surgery and there was no fatality case. No microbiological cause was identified. Intermediate care ( $p=0.006$ ), transient tachypnea ( $p=0.049$ ) and intrauterine growth restriction ( $p=0.017$ ) for stage  $\geq$  II cases were independently associated with NEC, while breast milk ( $p=0.019$ ) was associated with lower likelihood for NEC.

### **4. Discussion**

In this chapter the results of our study are discussed within the context of existing literature. Limitations of our study are reported, as well as main conclusions. In our study, late preterm and term neonates in need of intermediate care, with intrauterine growth restriction and transient tachypnea were susceptible to NEC; feeding with breast milk was an important protective factor.

**Keywords:** necrotizing enterocolitis; late preterm; term infant; risk factors; breast milk

## Βιβλιογραφία

1. O’Rahilly R and Müller F. Human embryology and teratology, 2<sup>nd</sup> ed. New York: Wiley-Liss; 1996.
2. Vander A, Sherman J, Luciano D. Human physiology: the mechanisms of body function, 8<sup>th</sup> ed. New York: McGraw Hill; 2001.
3. Neu J, Chen M, Beierle E. Intestinal innate immunity: how does it relate to the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg.* 2005;14:137-144.
4. Dvorak B. Milk epidermal growth factor and gut protection. *J Pediatr.* 2010;156(2 Suppl):S31-S35.
5. Maheshwari A, Corbin LL, Schelonka RL. Neonatal necrotizing enterocolitis. *Research and Reports in Neonatology.* 2011;1:39-53.
6. Liu Z, Li N, Neu J. Tight junctions, leaky intestines, and pediatric diseases. *Acta Paediatr.* 2005;94(4):386-393.
7. Han X, Fink MP, Delude RL. Proinflammatory cytokines cause NO-dependent and independent changes in expression and localization of tight junction proteins in intestinal epithelial cells. *Shock.* 2003;19(3):229-237.
8. Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. *Lancet.* 2006;368(9543):1271-1283.
9. Gronlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999;28:19-25.
10. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, van den Brandt PA, Stobberingh EE. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics.* 2006;118:511-521.
11. Schnabl KL, Van Aerde JE, Thomson AB, Clandinin MT. Necrotizing enterocolitis: A multifactorial disease with no cure. *World J Gastroenterol.* 2008;14(14):2142-2161.
12. Afrazi A, Sodhi CP, Richardson W, Neal M, Good M, Siggers R, Hackam DJ. New insights into the pathogenesis and treatment of necrotizing enterocolitis: Toll-like receptors and beyond. *Pediatr Res.* 2011;69:183-188.

13. Obladen M. Necrotizing enterocolitis – 150 years of fruitless search for the cause. *Neonatology*. 2009;96(4):203-210.
14. Sharma R and Hudak ML. A clinical perspective of necrotizing enterocolitis: past, present, and future. *Clin Perinatol*. 2013;40(1):27-51.
15. Bell MJ. Neonatal necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 1978;298(5):281-282.
16. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*. 1986;33(1):179-201.
17. Christensen RD, Gordon PV, Besner GE. Can we cut the incidence of necrotizing enterocolitis in half – today? *Fetal Pediatr Pathol*. 2010;29(4):185-198.
18. Llanos AR, Moss ME, Pinzon MC, Dye T, Sinkin RA, Kendig JW. Epidemiology of neonatal necrotising enterocolitis: a population-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2002;16(4):342-349.
19. Ahle M, Drott P, Andersson RE. Epidemiology and trends of necrotizing enterocolitis in Sweden: 1987-2009. *Pediatrics*. 2013;132(2):e443-451.
20. Sankaran K, Puckett B, Lee DS, Seshia M, Boulton J, Qiu Z, Lee SK; Canadian Neonatal Network. Variations in incidence of necrotizing enterocolitis in Canadian neonatal intensive care units. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39(4):366-372.
21. Yajamanyam PK, Rasiyah SV, Ewer AK. Necrotizing enterocolitis: current perspectives. *Research and Reports in Neonatology*. 2014;4:31-42.
22. Snyder CL, Hall M, Sharma V, St Peter SD. Seasonal variation in the incidence of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int*. 2010;26(9):895-898.
23. Wiedmeier SE, Henry E, Baer VL, Stoddard RA, Eggert LD, Lambert DK, Christensen RD. Center differences in NEC within one health-care system may depend on feeding protocol. *Am J Perinatol*. 2008;25(1):5-11.
24. Boccia D, Stolfi I, Lana S, Moro ML. Nosocomial necrotising enterocolitis outbreaks: epidemiology and control measures. *Eur J Pediatr*. 2001;160(6):385-391.
25. Meinen-Derr J, Morrow AL, Hornung RW, Donovan EF, Dietrich KN, Succop PA. Epidemiology of necrotizing enterocolitis temporal clustering in two neonatology practices. *J Pediatr*. 2009;154(5):656-661.

26. Shah TA, Meinzen-Derr J, Gratton T, Steichen J, Donovan EF, Yolton K, Alexander B, Narendran V, Schibler KR. Hospital and neurodevelopmental outcomes of extremely low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis and spontaneous intestinal perforation. *J Perinatol.* 2012;32(7):552-558.
27. Holman RC, Stoll BJ, Curns AT, Yorita KL, Steiner CA, Schonberger LB. Necrotising enterocolitis hospitalisations among neonates in the United States. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2006;20(6):498-506.
28. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med.* 2011;364:255-264.
29. Berman L, Moss RL. Necrotizing enterocolitis: an update. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011;16:145-150.
30. Santulli TV, Schullinger JN, Heird WC, Congaware RD, Wigger J, Barlow B, Blanc WA, Berdon WE. Acute necrotizing enterocolitis in infancy: a review of 64 cases. *Pediatrics.* 1975;55:376-387.
31. Rees CM, Eaton S, Pierro A. Trends in infant mortality from necrotising enterocolitis in England and Wales and the USA. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93:F395-396.
32. Martin CR, Walker WA. Intestinal immune defences and the inflammatory response in necrotising enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11:369-377.
33. Abreu MT. The Ying and Yang of bacterial signaling in necrotizing enterocolitis. *Gastroenterology.* 2010;138:39-43.
34. Caplan MS, Sun XM, Hseuh W, Hageman JR. Role of platelet activating factor and tumor necrosis factor-alpha in neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 1990;116:960-964.
35. Caplan MS, Simon D, Jilling T. The role of PAF, TLR and the inflammatory response in neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg.* 2005;14:145-151.
36. Baregamian N, Song J, Bailey CE, Papaconstantinou J, Evers BM, Chung DH. Tumor necrosis factor-alpha and apoptosis signal-regulating kinase 1 control reactive oxygen species release, mitochondrial autophagy and c-Jun N-terminal kinase/p38 phosphorylation during necrotizing enterocolitis. *Oxid Med Cell Longev.* 2009;2:297-306.



37. Lin PW, Nasr TR, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis: recent scientific advances in pathophysiology and prevention. *Semin Perinatol.* 2008;32:70-82.
38. Abdelhamid AE, Chuang SL, Hayes P, Fell JM. In vitro cow's milk protein-specific inflammatory and regulatory cytokine responses in preterm infants with necrotizing enterocolitis and sepsis. *Pediatr Res.* 2011;69:165-169.
39. Barlow B, Santulli TV, Heird WC, Pitt J, Blanc WA, Schullinger JN. An experimental study of acute neonatal enterocolitis – the importance of breast milk. *J Pediatr Surg.* 1974;9:587-595.
40. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet.* 1990;336:1519-23.
41. Brown EG, Sweet AY. Preventing necrotizing enterocolitis in neonates. *JAMA.* 1978;240:2452-2454.
42. Berseth CL. Feeding strategies and necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr.* 2005;17:170-173.
43. Morgan J, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;28:CD001241.
44. Morgan J, Young L, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5:CD001970.
45. Caplan MS, Jilling T. The pathophysiology of necrotizing enterocolitis. *NeoReviews.* 2001;2:e103-109.
46. Nowicki PT. Ischemia and necrotizing enterocolitis: where, when, and how. *Semin Pediatr Surg.* 2005;14:152-158.
47. Faustini A, Forastiere F, Giorgi Rossi P, Perucci CA. An epidemic of gastroenteritis and mild necrotizing enterocolitis in two neonatal units of a University Hospital in Rome, Italy. *Epidemiology and Infection.* 2004;132:455-465.
48. Turcios-Ruiz RM, Axelrod P, St John K, Bullitt E, Donahue J, Robinson N, et al. Outbreak of necrotizing enterocolitis caused by norovirus in a neonatal intensive care unit. *Journal of Pediatrics.* 2008;153:339-344.
49. Stuart RL, Tan K, Mahar JE, Kirkwood CD, Andrew Ramsden C, Andrianopoulos N, et al. An outbreak of necrotizing enterocolitis associated

- with norovirus genotype GII.3. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2010;29:644-647.
50. Morowitz MJ, Poroyko V, Caplan M, Alverdy J, Liu DC. Redefining the role of intestinal microbes in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*. 2010;125:777-785.
51. Alfa MJ, Robson D, Davi M, Bernard K, Van Caesele P, Harding GK. An outbreak of necrotizing enterocolitis associated with a novel clostridium species in a neonatal intensive care unit. *Clin Infect Dis*. 2002;35:S101-105.
52. Parra-Herran CE, Pelaez L, Sola JE, Urbiztondo AK, Rodriguez MM. Intestinal candidiasis: an uncommon cause of necrotizing enterocolitis (NEC) in neonates. *Fetal Pediatr Pathol*. 2010;29:172-180.
53. Claud EC, Walker WA. Bacterial colonization, probiotics, and necrotizing enterocolitis. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42:S46-52.
54. Carlisle EM, Morowitz MJ. The intestinal microbiome and necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25:382-387.
55. Hentschel J, de Veer I, Gastmeier P, Ruden H, Obladen M. Neonatal nosocomial infection surveillance: incidences by site and a cluster of necrotizing enterocolitis. *Infection*. 1999;27(4-5): 234-238.
56. Mai V, Young CM, Ukhanova M, Wang X, Sun Y, Casella G, Theriaque D, Li N, Sharma R, Hudak M, Neu J. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. *PloS One*. 2011;6:e20647.
57. Wang Y, Hoenig JD, Malin KJ, Qamar S, Petrof EO, Sun J, Antonopoulos DA, Chang EB, Claud EC. 16S rRNA gene-based analysis of fecal microbiota from preterm infants with and without necrotizing enterocolitis. *ISME J*. 2009;3:944-954.
58. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sanchez PJ, Ambalavanan N, Benjamin DK Jr; NICHD Neonatal Research Network. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009;123:58-66.
59. Johnson CL, Versalovic J. The human microbiome and its potential importance to pediatrics. *Pediatrics*. 2012;129:950-960.

60. Smith LM, Qureshi N, Chao CR. Effects of single and multiple courses of antenatal glucocorticoids in preterm newborns less than 30 weeks' gestation. *J Matern Fetal Med.* 2000;9:131-135.
61. Guthrie SO, Gordon PV, Thomas V, Thorp JA, Peabody J, Clark RH. Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *J Perinatol.* 2003;23:278-285.
62. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD004454.
63. Bashiri A, Zmora E, Sheiner E, HersHKovitz R, Shoham-Vardi I, Mazor M. Maternal hypertensive disorders are an independent risk factor for the development of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Fetal Diagn Ther.* 2003;18:404-407.
64. Cetinkaya M, Ozkan H, KoksAl N. Maternal preeclampsia is associated with increased risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Early Hum Dev.* 2012;88:893-898.
65. Ghidini A, Espada RA, Spong CY. Does exposure to magnesium sulfate in utero decrease the risk of necrotizing enterocolitis in premature infants? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80:126-129.
66. Aziz N, Cheng YW, Caughey AB. Neonatal outcomes in the setting of preterm premature rupture of membranes complicated by chorioamnionitis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22:780-784.
67. Seliga-Siwecka JP, Kornacka MK. Neonatal outcome of preterm infants born to mothers with abnormal genital tract colonisation and chorioamnionitis: a cohort study. 2013;89:271-275.
68. Been JV, Lievense S, Zimmermann LJ, Kramer BW, Wolfs TG. Chorioamnionitis as a risk factor for necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr.* 2013;162:236-242.
69. Desfrere L, de Oliveira I, Goffinet F, El Ayoubi M, Firtion G, Bavoux F, Jarreau PH, Moriette G. Increased incidence of necrotizing enterocolitis in premature infants born to HIV-positive mothers. *AIDS.* 2005;19:1487-1493.
70. Karpelowsky JS, van Mil S, Numanoglu A, Leva E, Millar AJ. Effect of maternal human immunodeficiency virus status on the outcome of neonates with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2010;45:315-318.

71. Czyrko C, Del Pin CA, O'Neill JA Jr, Peckham GJ, Ross AJ 3<sup>rd</sup>. Maternal cocaine abuse and necrotizing enterocolitis: outcome and survival. *J Pediatr Surg.* 1991;26:414-418.
72. Lopez SL, Taeusch HW, Findlay RD, Walther FJ. Time of onset of necrotizing enterocolitis in newborn infants with known prenatal cocaine exposure. *Clin Pediatr (Phila).* 1995;34:424-429.
73. Downard CD, Grant SN, Maki AC, Krupski MC, Matheson PJ, Bendon RW, Fallat ME, Garrison RN. Maternal cigarette smoking and the development of necrotizing enterocolitis. *Pediatrics.* 2012;130:78-82.
74. Manogura AC, Turan O, Kush ML, Berg C, Bhide A, Turan S, Moyano D, Bower S, Nicolaides KH, Galan HL, Müller T, Thilaganathan B, Gembruch U, Harman CR, Baschat AA. Predictors of necrotizing enterocolitis in preterm growth-restricted neonates. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198:638.e1-5
75. Longo S, Bollani L, Decembrino L, Di Comite A, Angelini M, Stronati M. Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR). *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26:222-225.
76. March MI, Gupta M, Modest AM, Wu L, Hacker MR, Martin CR, Rana S. Maternal risk factors for neonatal necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27:1-6.
77. Neu J. Neonatal necrotizing enterocolitis: an update. *Acta Paediatr Suppl.* 2005;94:100-105.
78. Stout G, Lambert DK, Baer VL, Gordon PV, Henry E, Wiedmeier SE, et al. Necrotizing enterocolitis during the first week of life: a multicentered case-control and cohort comparison study. *Journal of Perinatology.* 2008;28:556-560.
79. Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, Gantz M, McDonald S, Poole WK, Phelps DL; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2006;117:e137-142.
80. Gantz M, Roy J, Guillet R. Analyzing retrospective data with time-varying exposure: a cautionary tale of H2 blockers in ELBW neonates. *Am J Perinatol.* 2008;25:93-100.

81. Bury RG, Tudehope D. Enteral antibiotics for preventing necrotizing enterocolitis in low birthweight or preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;1:CD000405.
82. Christensen RD, Lambert DK, Henry E, Wiedmeier SE, Snow GL, Baer VL, Gerday E, Ilstrup S, Pysher TJ. Is “transfusion-associated necrotizing enterocolitis” an authentic pathogenic entity? *Transfusion.* 2010;50:1106-1112.
83. Paul DA, Mackley A, Novitsky A, Zhao Y, Brooks A, Locke RG. Increased odds of necrotizing enterocolitis after transfusion of red blood cells in premature infants. *Pediatrics.* 2011;127:635-641.
84. Mohamed A, Shah PS. Transfusion associated necrotizing enterocolitis: a meta-analysis of observational data. *Pediatrics.* 2012;129:529-540.
85. Luig M, Lui K;NSW & ACT NICUS Group. Epidemiology of necrotizing enterocolitis--Part II: Risks and susceptibility of premature infants during the surfactant era: a regional study. *J Paediatr Child Health.* 2005;41:174-179.
86. Gregory KE. Clinical predictors of necrotizing enterocolitis in premature infants. *Nurs Res.* 2008;57:260-270.
87. Dollberg S, Lusky A, Reichman B. Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:184-188.
88. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4:CD003481.
89. Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, Patel AL, Trawöger R, Kiechl-Kohlendorfer U, Chan GM, Blanco CL, Abrams S, Cotten CM, Laroia N, Ehrenkranz RA, Dudell G, Cristofalo EA, Meier P, Lee ML, Rechtman DJ, Lucas A. 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;156:562-567.
90. McElhinney DB, Hedrick HL, Bush DM, Pereira GR, Stafford PW, Gaynor JW, Spray TL, Wernovsky G. Necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease: risk factors and outcomes. *Pediatrics.* 2000;106(5):1080-1087.
91. Ng S. Necrotizing enterocolitis in the full-term neonate. *J Paediatr Child Health.* 2001;37(1):1-4.

92. Ostlie DJ, Spilde TL, St Peter SD, Sexton N, Miller KA, Sharp RJ, Gittes GK, Snyder CL. Necrotizing enterocolitis in full-term infants. *J Pediatr Surg.* 2003;38(7):1039-1042.
93. Siahianidou T, Mandyla H, Anagnostakis D, Papandreou E. Twenty-six full-term (FT) neonates with necrotizing enterocolitis (NEC). *Journal of Pediatric Surgery.* 2004;39:791.
94. Maayan-Metzger A, Itzhak A, Mazkereth R, Kuint J. Necrotizing enterocolitis in full-term infants: case-control study and review of the literature. *J Perinatol.* 2004;24(8):494-499.
95. Lambert DK, Christensen RD, Henry E, Besner GE, Baer VL, Wiedmeier SE, Stoddard RA, Miner CA and Burnett J. Necrotizing enterocolitis in term neonates: data from a multihospital health-care system. *J Perinatol.* 2007;27(7):437-443.
96. Figueras-Aloy J, Rodríguez-Miguélez JM, Iriondo-Sanz M, Salvia-Roiges MD, Botet-Mussons F, Carbonell-Estrany X. Intravenous immunoglobulin and necrotizing enterocolitis in newborns with hemolytic disease. *Pediatrics.* 2010;125:139-144.
97. Al Tawil K, Sumaily H, Ahmed IA, Sallam A, Al Zaben A, Al Namshan M, et al. Risk factors, characteristics and outcomes of necrotizing enterocolitis in late preterm and term infants. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine.* 2013;6:125-130.
98. Michaud L, Gottrand F, Dubar G, Turck D, Farriaux JP. Cow's milk proteins intolerance disclosed by ulcero-necrotizing enterocolitis in a full-term infant. *Arch Fr Pediatr.* 1993;50(8):693-695.
99. Roig JC, Burchfield DJ. Term neonates with hemolytic disease of the newborn and necrotizing enterocolitis: a report of two cases. *J Perinatol.* 1994;14(3):201-203.
100. Wiswell TE, Robertson CF, Jones TA, Tuttle DJ. Necrotizing enterocolitis in full-term infants. A case-control study. *Am J Dis Child.* 1988;142(5):532-535.
101. Bolisetty S, Lui K, Oei J, Wojtulewicz J. A regional study of underlying congenital diseases in term neonates with necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr.* 2000;89(10):1226-1230.

102. Ellis CL, Rutledge JC, Underwood MA. Intestinal microbiota and blue baby syndrome: probiotic therapy for term neonates with cyanotic congenital heart disease. *Gut Microbes*. 2010;1(6):359-366.
103. Carlo WF, Kimball TR, Michelfelder EC, Border WL. Persistent diastolic flow reversal in abdominal aortic Doppler-flow profiles is associated with an increased risk of necrotizing enterocolitis in term infants with congenital heart disease. *Pediatrics*. 2007;119(2):330-335.
104. Rodin AE, Nichols MM, Hsu FL. Necrotizing enterocolitis occurring in full-term neonates a birth. *Arch Pathol*. 1973;96(5):335-338.
105. Polin RA, Pollack PF, Barlow B, Wigger HJ, Slovis TL, Santulli TV, Heird WC. Necrotizing enterocolitis in term infants. *J Pediatr*. 1976;89(3):460-462.
106. De Gamarra E, Helardot P, Moriette G, Murat I, Relier JP. Necrotizing enterocolitis in full-term newborns. *Biol Neonate*. 1983;44(3):185-192.
107. Goldberg RN, Thomas DW, Sinatra FR. Necrotizing enterocolitis in the asphyxiated full-term infant. *Am J Perinatol*. 1983;1(1):40-42.
108. Andrews DA, Sawin RS, Ledbetter DJ, Schaller RT, Hatch EI. Necrotizing enterocolitis in term neonates. *Am J Surg*. 1990;159(5):507-509.
109. Martinez-Tallo E, Claire N, Bancalari E. Necrotizing enterocolitis in full-term or near-term infants: risk factors. *Biol Neonate*. 1997;71(5):292-298.
110. Fatica C, Gordon S, Mossad E, McHugh M, Mee R. A cluster of necrotizing enterocolitis in term infants undergoing open heart surgery. *Am J Infect Control*. 2000;28(2):130-132.
111. Ruangtrakool R, Laohapensang M, Sathornkich C, Talalak P. Necrotizing enterocolitis: a comparison between full-term and pre-term neonates. *J Med Assoc Thai*. 2001;84(3):323-331.
112. Gordon P, Christensen R, Weitkamp JH, Maheshwari A. Mapping the New World of Necrotizing Enterocolitis (NEC): Review and Opinion. *EJ Neonatol Res*. 2012;2:145-172.
113. Short SS, Papillon S, Berel D, Ford HR, Frykman PK, Kawaguchi A. Late onset of necrotizing enterocolitis in the full-term infant is associated with increased mortality: results from a two-center analysis. *J Pediatr Surg*. 2014;49(6):950-953.

114. Dimmitt RA, Lawrence Moss R. Clinical management of necrotizing enterocolitis. *NeoReviews*. 2001;2:e110-117.
115. Epelman M, Daneman A, Navarro OM, Morag I, Moore AM, Kim JH, Faingold R, Taylor G, Gerstle JT. Necrotizing enterocolitis: review of state-of-the-art imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics*. 2007;27:285-305.
116. Coursey CA, Hollingsworth CL, Wriston C, Beam C, Rice H, Bisset G 3rd. Radiographic predictors of disease severity in neonates and infants with necrotizing enterocolitis. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193:1408-1413.
117. Vermont Oxford Network. Manual of Operations: Part 2. Data Definitions & Infant Data Forms. 2014. Release 18.0. Available from: <http://www.vtoxford.org/tools/manualofoperationspart2.pdf>
118. Murdoch EM, Sinha AK, Shanmugalingam ST, Smith GC, Kempley ST. Doppler flow velocimetry in the superior mesenteric artery on the first day of life in preterm infants and the risk of neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*. 2006;118(5):1999-2003.
119. Faingold R, Daneman A, Tomlinson G, Babyn PS, Manson DE, Mohanta A, Moore AM, Hellmann J, Smith C, Gerstle T, Kim JH. Necrotizing enterocolitis: assessment of bowel viability with color doppler US. *Radiology*. 2005;235(2):587-594.
120. Young C, Sharma R, Handfield M, Mai V, Neu J. Biomarkers for infants at risk for necrotizing enterocolitis: clues to prevention? *Pediatr Res*. 2009;65:91R-97R.
121. Srinivasjois R, Nathan E, Doherty D, Patole S. Prediction of progression of definite necrotising enterocolitis to need for surgery or death in preterm neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23:695-700.
122. Evennett N, Alexander N, Petrov M, Pierro A, Eaton S. A systematic review of serologic tests in the diagnosis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2009;44:2192-2201.
123. Cetinkaya M, Ozkan H, Koksall N, Akaci O, Ozgur T. The efficacy of serial serum amyloid A measurements for diagnosis and follow-up of necrotizing enterocolitis in premature infants. *Pediatr Surg Int*. 2010;26:835-841.



124. Chaaban H, Shin M, Sirya E, Lim YP, Caplan M, Padbury JF. Inter-alpha inhibitor protein level in neonates predicts necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 2010;157:757-761.
125. Campeotto F, Baldassarre M, Laforgia N, Viallon V, Kalach N, Amati L, Butel MJ, Dupont C, Kapel N. Fecal expression of human  $\beta$ -defensin-2 following birth. *Neonatology*. 2010;98:365-369.
126. Garner CE, Ewer AK, Elasouad K, Power F, Greenwood R, Ratcliffe NM, Costello Bde L, Probert CS. Analysis of faecal volatile organic compounds in preterm infants who develop necrotising enterocolitis: a pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49:559-565.
127. Thuijls G, Derikx JP, van Wijck K, Zimmermann LJ, Degraeuwe PL, Mulder TL, Van der Zee DC, Brouwers HA, Verhoeven BH, van Heurn LW, Kramer BW, Buurman WA, Heineman E. Non-invasive markers for early diagnosis and determination of the severity of necrotizing enterocolitis. *Ann Surg*. 2010;251:1174-1180.
128. Aydemir C, Dilli D, Oguz SS, Ulu HO, Uras N, Erdeve O, Dilmen U. Serum intestinal fatty acid binding protein level for early diagnosis and prediction of severity of necrotizing enterocolitis. *Early Hum Dev*. 2011;87:659-661.
129. Evennett NJ, Hall NJ, Pierro A, Eaton S. Urinary intestinal fatty acid-binding protein concentration predicts extent of disease in necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2010;45:735-740.
130. Stewart CJ, Marrs EC, Magorrian S, Nelson A, Lanyon C, Perry JD, Embleton ND, Cummings SP, Berrington JE. The preterm gut microbiota: changes associated with necrotizing enterocolitis and infection. *Acta Paediatr*. 2012;101:1121-1127.
131. Braniste V, Pettersson S. *Enterococcus faecalis*: a biological marker predicting the emergence of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr*. 2012;101:1112-1113.
132. Gordon PV, Swanson JR, Attridge JT, Clark R. Emerging trends in acquired neonatal intestinal disease: is it time to abandon Bell's criteria? *J Perinatol*. 2007;27:661-671.

133. Maayan-Metzger A, Ghanem N, Mazkereth R, Kuint J. Characteristics of neonates with isolated rectal bleeding. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89:F68-F70.
134. Gephart SM, McGrath JM, Effken JA, Halpern MD. Necrotizing enterocolitis risk: state of the science. *Adv Neonatal Care.* 2012;12:77-87.
135. Tepas JJ 3<sup>rd</sup>, Sharma R, Leapheart CL, Celso BG, Pieper P, Esquivia-Lee V. Timing of surgical intervention in necrotizing enterocolitis can be determined by trajectory of metabolic derangement. *J Pediatr Surg.* 2010;45:310-313.
136. Rao SC, Basani L, Simmer K, Samnakay N, Deshpande G. Peritoneal drainage versus laparotomy as initial surgical treatment for perforated necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation in preterm low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;6:CD006182.
137. Blakely ML, Tyson JE, Lally KP, McDonald S, Stoll BJ, Stevenson DK, Poole WK, Jobe AH, Wright LL, Higgins RD; NICHD Neonatal Research Network. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation in extremely low birth weight infants: outcomes through 18 months adjusted age. *Pediatrics.* 2006;117:e680-687.
138. Guner YS, Friedlich P, Wee CP, Dorey F, Camerini V, Upperman JS. State-based analysis of necrotizing enterocolitis outcomes. *J Surg Res.* 2009;157:21-29.
139. Abdullah F, Zhang Y, Camp M, Mukherjee D, Gabre-Kidan A, Colombani PM, Chang DC. Necrotizing enterocolitis in 20822 infants: analysis of medical and surgical treatments. *Clin Pediatr.* 2010;49:166-171.
140. Stringer MD, Brereton RJ, Drake DP, Kiely EM, Capps SN, Spitz L. Recurrent necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 1993;28:979-981.
141. Horwitz JR, Lally KP, Cheu HW, Vazquez WD, Grosfeld JL, Ziegler MM. Complications after surgical intervention for necrotizing enterocolitis: a multicenter review. *J Pediatr Surg.* 1995;30:994-998.
142. O'Connor A, Sawin RS. High morbidity of enterostomy and its closure in premature infants with necrotizing enterocolitis. *Arch Surg.* 1998;133:875-880.

143. Bradshaw WT. Necrotizing enterocolitis: etiology, presentation, management, and outcomes. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2009;23:87-94.
144. Duro D, Kalish LA, Johnston P, Jaksic T, McCarthy M, Martin C, Dunn JC, Brandt M, Nobuhara KK, Sylvester KG, Moss RL, Duggan C. Risk factors for intestinal failure in infants with necrotizing enterocolitis: a Glaser Pediatric Research Network study. *J Pediatr.* 2010;157:203-208.
145. Chacko J, Ford WD, Haslam R. Growth and neurodevelopmental outcome in extremely-low-birth-weight infants after laparotomy. *Pediatr Surg Int.* 1999;15:496-499.
146. Sonntag J, Grimmer I, Scholz T, Metze B, Wit J, Obladen M. Growth and neurodevelopmental outcome of very low birthweight infants with necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr.* 2000;89:528-532.
147. Salhab WA, Perlman JM, Silver L, Sue Broyles R. Necrotizing enterocolitis and neurodevelopmental outcome in extremely low birth weight infants < 1000 g. *J Perinatol.* 2004;24:534-540.
148. Stanford A, Upperman JS, Boyle P, Schall L, Ojimba JI, Ford HR. Long-term follow-up of patients with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2002;37:1048-1050.
149. Lodha A, Asztalos E, Moore AM. Cytokine levels in neonatal necrotizing enterocolitis and long-term growth and neurodevelopment. *Acta Paediatr.* 2010;99:338-343.
150. Martin CR, Dammann O, Allred EN, Patel S, O'Shea TM, Kuban KC, Leviton A. Neurodevelopment of extremely preterm infants who had necrotizing enterocolitis with or without late bacteremia. *J Pediatr.* 2010;157:751-756.
151. Rees CM, Pierro A, Eaton S. Neurodevelopmental outcomes of neonates with medically and surgically treated necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92:F193-198.
152. Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, Vohr BR, Fanaroff AA, Donovan EF, Poole WK, Blakely ML, Wright L, Higgins R; NICHD Neonatal Research Network. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics.* 2005;115:696-703.
153. Pike K, Brocklehurst P, Jones D, Kenyon S, Salt A, Taylor D, Marlow N. Outcomes at 7 years for babies who developed

- neonatal necrotising enterocolitis: the ORACLE Children Study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97:F318-322.
154. Srinivasan PS, Brandler MD, D'Souza A. Necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol.* 2008;35(1):251-272.
  155. Bhatia J. Strategies to prevent necrotising enterocolitis. *Chin Med J.* 2010;123:2759-2765.
  156. Updegrave K. Necrotizing enterocolitis: the evidence for use of human milk in prevention and treatment. *J Hum Lact.* 2004;20:335-339.
  157. Le Huerou-Luron I, Blat S, Boudry G. Breast- v. formula-feeding: impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects. *Nutr Res Rev.* 2010;23:23-36.
  158. Quigley MA, Henderson G, Anthony MY, McGuire W. Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;4:CD002971.
  159. Sisk PM, Lovelady CA, Dillard RG, Gruber KJ, O'Shea TM. Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Perinatol.* 2007;27:428-433.
  160. Cristofalo EA, Schanler RJ, Blanco CL, Sullivan S, Trawoeger R, Kiechl-Kohlendorfer U, Dudell G, Rechtman DJ, Lee ML, Lucas A, Abrams S. Randomized trial of exclusive human milk versus preterm formula diets in extremely premature infants. *J Pediatr.* 2013;163:1592-1595.
  161. Boyd CA, Quigley MA, Brocklehurst P. Donor breast milk versus infant formula for preterm infants: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92:F169-175.
  162. McGuire W, Anthony MY. Donor human milk versus formula for preventing necrotising enterocolitis in preterm infants: systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88:F11-14.
  163. Kuschel CA, Harding JE. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;1:CD000343.
  164. Montgomery D, Schmutz N, Baer VL, Rogerson R, Wheeler R, Rowley AM, Lambert DK, Christensen RD. Effects of instituting the "BEST Program" (Breast Milk Early Saves Trouble) in a level III NICU. *J Hum Lact.* 2008;24:248-251.

165. McClure RJ. Trophic feeding of the preterm infant. *Acta Paediatr Suppl.* 2001;90:19-21.
166. Berseth CL, Bisguera JA, Paje VU. Prolonging small feeding volumes early in life decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2003;111:529-534.
167. Kamitsuka MD, Horton MK, Williams MA. The incidence of necrotizing enterocolitis after introducing standardized feeding schedules for infants between 1250 and 2500 grams and less than 35 weeks of gestation. *Pediatrics.* 2000;105:379-384.
168. Patole SK, Kadalraja R, Tuladhar R, Almonte R, Muller R, Whitehall JS. Benefits of a standardised feeding regimen during a clinical trial in preterm neonates. *Int J Clin Pract.* 2000;54:429-431.
169. Patole SK, de Klerk N. Impact of standardised feeding regimens on incidence of neonatal necrotising enterocolitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90:F147-151.
170. del Castillo SL, McCulley ME, Khemani RG, Jeffries HE, Thomas DW, Peregrine J, Wells WJ, Starnes VA, Moromisato DY. Reducing the incidence of necrotizing enterocolitis in neonates with hypoplastic left heart syndrome with the introduction of an enteral feed protocol. *Pediatr Crit Care Med.* 2010;11:373-377.
171. Caplan MS. Probiotic and prebiotic supplementation for the prevention of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Perinatol.* 2009;29:S2-6.
172. Lin HC, Su BH, Chen AC, Lin TW, Tsai CH, Yeh TF, Oh W. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2005;115:1-4.
173. Lin HC, Hsu CH, Chen HL, Chung MY, Hsu JF, Lien RI, Tsao LY, Chen CH, Su BH. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2008;122:693-700.
174. Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics.* 2010;125:921-930.

175. Tarnow-Mordi WO, Wilkinson D, Trivedi A, Brok J. Probiotics reduce all-cause mortality and necrotizing enterocolitis: it is time to change practice. *Pediatrics*. 2010;125:1068-1070.
176. Guthmann F, Kluthe C, Buhner C. Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis: an updated meta-analysis. *Klin Padiatr*. 2010;222:284-290.
177. Braegger CP. Probiotics and the prevention of necrotizing enterocolitis. *Ann Nutr Metab*. 2010;57:14-15.
178. Neu J. Routine probiotics for premature infants: let's be careful! *J Pediatr*. 2011;158:672-674.
179. Hunter C, Dimaguila MA, Gal P, Wimmer JE Jr, Ransom JL, Carlos RQ, Smith M, Davanzo CC. Effect of routine probiotic, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, use on rates of necrotizing enterocolitis in neonates with birthweight < 1000 grams: a sequential analysis. *BMC Pediatr*. 2012;12:142.
180. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4:CD005496.
181. Ouwehand AC, Derrien M, de Vos W, Tiihonen K, Rautonen N. Prebiotics and other microbial substrates for gut functionality. *Curr Opin Biotechnol*. 2005;16:212-217.
182. Fanaro S, Boehm G, Garssen J, Knol J, Mosca F, Stahl B, Vigi V. Galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides as prebiotics in infant formulas: a review. *Acta Paediatr Suppl*. 2005;94:22-26.
183. Knol J, Boehm G, Lidestri M, Negretti F, Jelinek J, Agosti M, Stahl B, Marini A, Mosca F. Increase of faecal bifidobacteria due to dietary oligosaccharides induces a reduction of clinically relevant pathogen germs in the faeces of formula-fed preterm infants. *Acta Paediatr Suppl*. 2005;94:31-33.
184. Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 2011;159:392-397.
185. Dinsmore JE, Jackson RJ, Smith SD. The protective role of gastric acidity in neonatal bacterial translocation. *J Pediatr Surg*. 1997;32:1014-1016.

186. Amin HJ, Zamora SA, McMillan DD, Fick GH, Butzner JD, Parsons HG, Scott RB. Arginine supplementation prevents necrotizing enterocolitis in the premature infant. *J Pediatr*. 2002;140:425-431.
187. Neu J. Arginine supplementation for neonatal necrotizing enterocolitis: are we ready? *Br J Nutr*. 2007;97:814-815.
188. Ledbetter DJ, Juul SE. Erythropoietin and the incidence of necrotizing enterocolitis in infants with very low birth weight. *J Pediatr Surg*. 2000;35:178-181.
189. Shin CE, Falcone RA Jr, Stuart L, Erwin CR, Warner BW. Diminished epidermal growth factor levels in infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2000;35:173-176.
190. Feng J, El-Assal ON, Besner GE. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in neonatal rats. *J Pediatr Surg*. 2006;41:144-149.
191. Wang Y, Gao L, Zhang YH, Shi CS, Ren CM. Efficacy of probiotic therapy in full-term infants with critical illness. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2014;23(4):575-580.
192. Lauritsen JM. EpiData Data Entry, Data Management and basic Statistical Analysis System. Odense Denmark, EpiData Association, 2000-2008. (Available from <http://www.epidata.dk>)
193. StataCorp. 2009. Stata Statistical Software: Release 11. College Station, TX:StataCorp LP.
194. Young CM, Kingma SD, Neu J. Ischemia-reperfusion and neonatal intestinal injury. *Journal of Pediatrics*. 2011;158:e25-28.
195. Yurdakök M. Transient tachypnea of the newborn: what is new? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23:24-26.
196. American Academy of Pediatrics. Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases, 29<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012.
197. Valenzuela C. [2 solutions for estimating odds ratios with zeros]. *Revista Medica de Chile*. 1993; 121: 1441-1444.

**Δημοσιευμένη μελέτη από τη διδακτορική διατριβή**