



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

**ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΠΑ - ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ Ν.Μ. ΙΑΚΩΒΙΔΟΥ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**«Επιδημιολογική μελέτη του Συνδρόμου
Αναπνευστικής Δυσχέρειας στα πρόωρα και
τελειόμηνα νεογνά στον κυπριακό πληθυσμό»**

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΣΤΥΛΙΑΝΟΥ-ΡΗΓΑ

Παιδίατρος - Νεογνολόγος

Αθήνα, 2023

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Όνοματεπώνυμο Υποψηφίου: Παρασκευή Στυλιανού-Ρήγα

Ημερομηνία Αίτησης Υποψηφίου: 14/12/2016 (Αρ. Πρωτοκόλλου: 1617012096)

Ημερομηνία Ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 27/12/2016

(Αρ. Πρωτοκόλλου: 1617013617)

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής

1. Μπούτσικου Θεοδώρα (επιβλέπον μέλος ΔΕΠ): Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής - Νεογνολογίας ΕΚΠΑ, Νεογνολογική Κλινική, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα
2. Ιακωβίδου Μ. Νικολέττα: Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας ΕΚΠΑ, Διευθύντρια Νεογνολογικής Κλινικής, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα
3. Σιαχανίδου Σουλτάνα: Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας ΕΚΠΑ, Επιστημονική Υπεύθυνη της Μονάδας Αυξημένης Φροντίδας (ΜΑΦ) Νεογνών της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία»

Τίτλος: «Επιδημιολογική μελέτη του Συνδρόμου Αναπνευστικής Δυσχέρειας στα πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά στον κυπριακό πληθυσμό»

Ημερομηνία Κατάθεσης Θέματος: 5/7/2017

Ημερομηνία Υποβολής Πρότασης Ορισμού Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

Ημερομηνία κατάθεσης διδακτορικής διατριβής: 10/3/2023

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ: Καθηγητής Γεράσιμος Δ. Σιάσος

Μέλη Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

1. Μπούτσικου Θεοδώρα: Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, Νεογνολογική Κλινική, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα
2. Ιακωβίδου Μ. Νικολέττα: Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, Διευθύντρια Νεογνολογικής Κλινικής, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα
3. Σιαχανίδου Σουλτάνα: Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, Επιστημονική Υπεύθυνη της Μονάδας Αυξημένης Φροντίδας (ΜΑΦ) Νεογνών της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής, Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία», Αθήνα
4. Πανουλής Κωνσταντίνος: Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Β΄ Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα
5. Μπακοπούλου Φλώρα: Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής και Εφηβικής Ιατρικής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, Α΄ Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία», Αθήνα
6. Κόσσυβα Λυδία: Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, Β΄ Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείο Παίδων «Π. και Α. Κυριακού», Αθήνα
7. Ηλιοδρομίτη Ζωή: Επίκουρη Καθηγήτρια, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα

ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

ΟΡΚΟΣ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ
ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ
ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ
ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΣΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ' ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ
ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗ,
ΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ
ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ, ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΣ ΕΩΥΤΟΥ ΑΔΕΛ-
ΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΣΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΚΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ
ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΣΩΣΙ ΜΑΘΗΣΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΣΥΓ-
ΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ
ΑΠΑΞΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣ
ΚΑΙ ΤΟΙΣ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΗΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜ-
ΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΙΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ.
ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠΙ' ΩΦΕΛΕΙΑΝ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ
ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΡΑΧΗΣΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΕΕΙΝ.
ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙ-
ΜΟΝ ΟΥΔΕ ΥΠΗΡΗΣΟΜΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ' ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ
ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΘΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ, ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ
ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ, ΟΥ ΤΕΜΕΩ
ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΟΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ
ΠΡΗΒΙΟΣ ΤΗΣΔΕ, ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΘΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ
ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΑΝ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙ-
ΗΣ ΚΑΙ ΘΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΔΟΦΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ
ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ
ΔΟΥΛΩΝ. Α ΔΕ ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ, Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ
ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑ-
ΛΕΙΣΘΑΙ ΕΣΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙ-
ΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ
ΜΗ ΣΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΣΑ-
ΣΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ'
ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ
ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

Στα παιδιά μου, Λουίζα και Χριστίνα Ρήγα

Στον σύζυγό μου, Άγγελο Ρήγα

Στους γονείς μου,

Χριστόδουλο και Ελπίδα Στυλιανού

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στη διαδρομή αυτή της εκπόνησης της διδακτορικής μου διατριβής αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα Καθηγήτριά μου, Θεοδώρα Μπούτσικου, η οποία με καθοδήγηση, υπομονή και ενδιαφέρον ήταν δίπλα μου με τον επιστημονικό της λόγο.

Ευχαριστώ θερμά τα άλλα 2 μέλη της τριμελούς επιτροπής, τις Καθηγήτριες κ. Νικολέττα Ιακωβίδου και κ. Σουλτάνα Σιαχανίδου, οι οποίες μου πρόσφεραν επιστημονική καθοδήγηση και ενθάρρυνση.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες στον συνεργάτη μου Παναγιώτη Κουή, ο οποίος με βοήθησε στη στατιστική ανάλυση και στον Καθηγητή Παιδιατρικής, Παναγιώτη Γιάλλουρο, για την πολύτιμη βοήθειά του σε πολλαπλά επίπεδα.

Το χρονικό αυτό διάστημα από το τέλος του 2016 άλλαξαν αρκετά δεδομένα στην επαγγελματική μου πορεία, αλλά ο στόχος αποπεράτωσης της διατριβής ήταν πάντα στο μυαλό μου. Η μόνη σημαντική σταθερά στην προσωπική μου ζωή, τα αγαπημένα μου πρόσωπα: ο σύζυγός μου Άγγελος, τα παιδιά μου, οι γονείς μου, τα πεθερικά μου και τα αδέρφια μου, Αλίκη και Παύλος. Τους ευχαριστώ θερμά για την υπομονή και βοήθειά τους.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνομα: Παρασκευή Στυλιανού - Ρήγα

ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΗ ΜΟΡΦΩΣΗ

- 1/2017 ως σήμερα Υποψήφια Διδάκτορας Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με τίτλο: «Επιδημιολογική μελέτη του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας στα νεογνά στον Κυπριακό πληθυσμό». Επιβλέπουσα Καθηγήτρια - Δρ. Θεοδώρα Μπούτσικου. Αποπεράτωση 2023
- 2016 MSc στην Πολιτική της Υγείας-Απόκτηση Μεταπτυχιακού τίτλου Επιπέδου Μάστερ από το Ανοικτό Πανεπιστήμιο Κύπρου, Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα «Πολιτική της Υγείας και Σχεδιασμός Υπηρεσιών Υγείας». Αναγνωρίστηκε από τον ΔΟΑΤΑΠ το 2017
- 2008 Απόκτηση τίτλου Εξειδίκευσης στην Εντατική Νεογνών και Νεογνολογία, Αθήνα. (Μετά από διετή άσκηση και προφορική και γραπτή εξέταση από το Υπ.Υγείας της Ελληνικής Δημοκρατίας)
- 2005 Απόκτηση τίτλου Ειδικότητας Παιδιατρικής, Αθήνα

Ανώτατη εκπαίδευση

1991-1997 Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
Τμήμα Επιστημών Υγείας
Ιατρική Σχολή
Βαθμός διπλώματος: 8^{3/10}/10

Ανώτερη εκπαίδευση

1985-1988 Γυμνάσιο Κύκκου Α, Λευκωσία, Κύπρος

1988-1991 Λύκειο Κύκκου Α, Κλάδος Πρακτικό (Σ2α)
Βαθμός Απολυτηρίου: 19^{3/11}/20 (Άριστα)
Λευκωσία, Κύπρος

ΟΜΙΛΙΕΣ, ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΚΑΙ ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΣΕ ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΑ ΚΑΙ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΑΠΟ ΤΟΠΙΚΑ ΚΑΙ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ-ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. Stylianou-Riga P, Boutsikou T, Kouis P, et al. Maternal and neonatal risk factors for neonatal respiratory distress syndrome in term neonates in Cyprus: a prospective case–control study. *Italian Journal of Pediatrics* 2021. DOI: 10.1186/s13052-021-01086-5.
2. Stylianou-Riga P, Boutsikou T, Kinni P, et al. Maternal demographic and socioeconomic factors are not associated with the availability of mother’s own breast milk for term neonates admitted to a tertiary Neonatal Intensive Care Unit. In: *Excellence in Pediatrics Conference*, 2020. Amsterdam, The Netherlands.
3. Stylianou-Riga P, Boutsikou T, Kouis P, et al. Association between clinical characteristics and parenteral nutrition in term neonates admitted to a tertiary Neonatal Intensive Care Unit. In: *Excellence in Pediatrics Conference*, 2020. Amsterdam, The Netherlands.

4. Stylianou-Riga P. Ομιλία: Ηθικά διλήμματα στη νεογνολογία και στον πρόωρο τοκετό, Παιδί και Βιοηθική, Παιδί και Βιοηθική 2019.
5. Stylianou-Riga P, Boutsikou T, Kinni P, et al. Association of Maternal and Neonatal Risk Factors with the Incidence and Severity of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Term Neonates Admitted to a Tertiary Neonatal Intensive Care Unit. In: *Excellence in Pediatrics Conference*, 2019, Denmark.
6. Στυλιανού-Ρήγα Π, Μπούτσικου Θ, Κουής Π, και συν. Μελέτη παραγόντων κινδύνων κινδύνου της μητέρας και Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας σε τελειόμηνα νεογνά σε τριτοβάθμια μονάδα εντατικής νοσηλείας νεογνών. In: *20 Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής*, 2019. Αθήνα, Ελλάδα.
7. Stylianou-Riga P, Kouis P, Kinni P et al. The influence of stress and other maternal socio-economic characteristics on prematurity and birth weight in Cyprus. In: *European Academy of Pediatric Societies*, 2018. Paris, France.
8. Stylianou-Riga P, Kouis P, Kinni P et al. Maternal socioeconomic factors and the risk of premature birth and low birth weight in Cyprus: a case–control study. *Reproductive Health* 2018. DOI: 10.1186/s12978-018-0603-7.
9. Stylianou-Riga P, Galanis P, Rigas A et al. The effect of pre-pregnancy body mass index and weight gained during pregnancy on pregnancy outcome. A study on Cypriot population. In: *Excellence in Pediatrics*, 2018. Vienna, Austria.
10. Stylianou-Riga P, Galanis P, Rigas A, et al. The effect of maternal age on pregnancy outcome in Cyprus. In: *Excellence in Pediatrics*, 2018. Vienna, Austria.
11. Stylianou-Riga P, Kouis P, Papadouri T, et al. Maternal socio-economic factors and the risk of premature birth and low birth weight in Cyprus: A case- control study. In: *4th International Neonatology Association Conference*, 2018. Ghent, Belgium.
12. Στυλιανού-Ρήγα Π, Γαλάνης Π, Παπαδούρη Θ, και συν. Επίδραση του δείκτη μάζα σώματος προ της κύησης και του αριθμού των πρόσθετων κιλών κατά τη κύηση στην έκβαση της κύησης. Μελέτη στον κυπριακό πληθυσμό. In: *19ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής*, 2017. Αθήνα, Ελλάδα.

13. Στυλιανού-Ρήγα Π, Γαλάνης Π, Παπαδούρη Θ, και συν. Η επίδραση της ηλικίας της εγκύου στην έκβαση της κύησης στον κυπριακό πληθυσμό. In: *19ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής*, 2017. Αθήνα, Ελλάδα.
14. Στυλιανού-Ρήγα Π, Γαλάνης Π, Καϊτελίδου Δ, και συν. Κοινωνικό-οικονομικοί προσδιοριστές της προωρότητας και του πρόωρου τοκετού στη Κύπρο. In: *12ο Πανελλήνιο συνέδριο για τη διοίκηση, τα οικονομικά και τις πολιτικές τις υγείας*, 2016. Αθήνα, Ελλάδα.
15. Λουκοπούλου Σ, Κουρτέσης Α, Γιαννακοπούλου Α, και συν. Περιγραφή ενδιαφέρουσας περίπτωσης τοποθέτησης μονίμου διαφλεβίου βηματοδότη σε πρόωρο νεογνό με σύμπλοκη συγγενή καρδιοπάθεια. In: *2ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας*, 2008. Αθήνα, Ελλάδα.
16. Καραχρήστου Κ, Στυλιανού-Ρήγα Π, Ταλάντη Β, και συν. Υπογλυκορραχία σε πρόωρα νεογνά με μεθαιμορραγικό υδροκέφαλο. In: *2ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας*, 2008. Αθήνα, Ελλάδα.
17. Καραχρήστου Κ, Ταλάντη Β, Στυλιανού-Ρήγα Π, και συν. Αντιμετώπιση επιμολυσμένων κεντρικών φλεβικών καθετήρων Hickman. In: *2ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας*, 2008. Αθήνα, Ελλάδα.
18. Τραγόμαλλου Ε, Καπενή Ε, Ταλάντη Β, και συν. Σταδιακή αποκατάσταση του μεγάλου εξώμφαλου με συνθετικό πλέγμα. In: *45ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο*, 2007. Αθήνα, Ελλάδα.
19. Καπενή Ε, Τραγόμαλλου Ε, Στυλιανού-Ρήγα Π, και συν. Νεογνό με ανεπάρκεια της ορνιθινικής τρανσκαρβαμυλάσης (OTC) – ενδιαφέρουσα περίπτωση. In: *45ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο*, 2007. Αθήνα, Ελλάδα.
20. Στυλιανού-Ρήγα Π, Καπενή Ε, Τραγόμαλλου Ε, και συν. Νεογνό με καρδιακή ανεπάρκεια λόγω ανευρύσματος της φλέβας του Γαληνού. In: *45ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο*, 2007. Αθήνα, Ελλάδα.
21. Παπανδρέου Ε, Αντωνίου Δ, Γεντίμη Φ, Στυλιανού Π, και συν. Η χρήση συνθετικού πλέγματος για την πρόληψη συνδρόμου κλειστού διαμερίσματος κοιλίας σε νεογνά. In: *27ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Παίδων*, 2007. Αθήνα, Ελλάδα.

22. Μαλλιαρού Μ, Στυλιανού Π, Παπανδρέου Ε, και συν. Διάγνωση ομόζυγης β-θαλασσαιμίας σε αγόρι 12 ετών με χολολιθίαση. In: *43ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο*, 2005. Αθήνα, Ελλάδα.
23. Rigas A, Chorti M, Trakas N, et al. Prognostic significance of CD3 T-cells and NK cells in surgically treated NSCLC. In: *European Respiratory Society Annual Congress*, 2005. Copenhagen, Denmark.
24. Rigas A, Stylianiou P, Chorti M, et al. Prognostic value of CD4 and CD8 T-cells in the development of lung cancer. In: *European Respiratory Society Annual Congress*, 2005. Copenhagen, Denmark.
25. Rigas A, Maouni N, Trakas N, et al. TNF α as a prognostic factor in surgically treated non-small cell lung carcinomas. In: *European Respiratory Society Annual Congress*, 2005. Copenhagen, Denmark.
26. Rigas A, Stylianiou P, Chorti M, et al. Prognostic significance of NK cells and TNF α in surgically treated NSCLC. In: *20th European Congress of Pathology*, 2005. Paris, France.
27. Μουστερής Π, Στυλιανού Π, Ταντελής Γ, και συν. Μελέτη 4001 νεογνών με βάση το βάρος γέννησης, τον τύπο τοκετού και την ηλικία της μητέρας. In: *38ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο*, 2000. Αθήνα, Ελλάδα.

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΚΑΤΑΡΤΙΣΗ

- Από 1/9/2021 - σήμερα Παιδίατρος - Νεογνολόγος, συνεργασία με μαιευτικές κλινικές στη Λευκωσία
- Από 1/9/2021-17/12/2021 Ειδικός Επιστήμονας Διδασκαλίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστήμιο Κύπρου
- Από 1/9/2019 - 1/9/2021 Ειδικό εκπαιδευτικό προσωπικό, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστημίου Κύπρου
- Από 2/2020 - 1/9/2021 Κλινικό έργο στην Παιδιατρική Κλινική του Νοσοκομείου Αρχιεπίσκοπος Μακάριος III (NAM III), με συμμετοχή στη διαχείριση νοσημάτων γενικής Παιδιατρικής και παρακολούθηση εξαιρετικών προώρων νεογνών ως Νεογνολόγος στα Εξωτερικά Ιατρεία του NAM III
- 1/11/2018 ως 31/7/2019 Επισκέπτρια Λέκτορας Παιδιατρικής, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστημίου Κύπρου
- 2009 ως 1/11/2018 Μόνιμη Ιατρική Λειτουργός Πρώτης Τάξης, Παιδίατρος-Νεογνολόγος, Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Νοσοκομείο Αρχιεπίσκοπος Μακάριος III, Λευκωσία
- 2008 Άδεια εξασκήσεως ιατρικής εξειδίκευσης στην Εντατική Νοσηλεία Νεογνών και Νεογνολογία, 31 Οκτωβρίου 2008 Αθήνα, Ελλάδα
Αναγνώριση της εξειδίκευσης στην Εντατική Νοσηλεία Νεογνών από το Υπουργείο Υγείας Κύπρου
- 2006 Εξειδικευόμενη Νεογνολογίας
Α΄ Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών
Νοσοκομείο Παιδών «Αγία Σοφία»
Διευθυντής Κλινικής: Δρ Ν. Καλπογιάννης
28 Αυγούστου 2006-27 Αυγούστου 2008
Αθήνα, Ελλάδα

- 2006 Άδεια εξασκήσεως επαγγέλματος ως ειδική παιδίατρος για τη Σουηδία
(Swedish National Board of Health and Welfare)
No 740418/ 21 Φεβρουαρίου 2006
Στοκχόλμη, Σουηδία
- 2006 Αναγνώριση ιατρικής ειδικότητας.
No 3554/9 Φεβρουαρίου 2006
Λευκωσία, Κύπρος
- 2006 Άδεια εξασκήσεως ιατρικής ειδικότητας Παιδιατρικής No 11052 /20 Ιανουαρίου 2006
Αθήνα, Ελλάδα
- 2005 Άδεια εξασκήσεως επαγγέλματος ως ιατρός για το Ηνωμένο Βασίλειο
(General Medical Council)
No 6138879/14 Νοεμβρίου 2005
Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο
- 2005 Μόνιμη άδεια εξασκήσεως επαγγέλματος για την Αθήνα
No 5890/14 Ιουλίου 2005
Αθήνα, Ελλάδα
- 2005 Άδεια εξασκήσεως επαγγέλματος ως ιατρός για τη Σουηδία
(Swedish National Board of Health and Welfare)
No 740418/ 21 Φεβρουαρίου 2005
Στοκχόλμη, Σουηδία
- 2004 Ειδικευόμενη Παιδιατρικής
1^η Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική
(1^η Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική: 18 μήνες,
Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Παίδων: 1 μήνας)
Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία»
Διευθυντής πανεπιστημιακή παιδιατρικής κλινικής:

- Καθηγητής Γ. Χρούσος
15^η Απριλίου 2004-23 Ιουλίου 2005
Αθήνα, Ελλάδα
- 2004 Εγγραφή στον Ιατρικό Σύλλογο Αθηνών
Αριθμός εγγραφής: 056842/29 Ιουλίου 2004
Αθήνα, Ελλάδα
- 2004 Προσωρινή άδεια εξασκήσεως επαγγέλματος
για την Αθήνα
No 3554/4 Μαΐου 2004
Αθήνα, Ελλάδα
- 2001 Ειδικευόμενη Παιδιατρικής
Παιδιατρική Κλινική: 11 μήνες και 26 μέρες,
Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών:
6 μήνες, Πνευμονολογικό εξωτερικό ιατρείο: 1 μήνας,
Ενδοκρινολογικό εξωτερικό ιατρείο: 1 μήνας,
Νευρολογικό εξωτερικό ιατρείο: 1 μήνας), Μακάρειο
Νοσοκομείο 23^η Ιουνίου 2001-19 Ιουλίου 2001
10^η Δεκεμβρίου 2001-8 Αυγούστου 2003
Διευθυντής παιδιατρικής κλινικής: Δρ Π. Ζαρβός
Διευθυντής Μονάδας Εντατικής
Νοσηλείας Νεογνών: Δρ Α. Χατζηδημητρίου Λευκωσία,
Κύπρος
- 2001 Άδεια εξασκήσεως επαγγέλματος για την Κύπρο
No 03231/14 Δεκεμβρίου 2001 Λευκωσία, Κύπρος
- 2000 Ασκούμενη ιατρός (αγροτικός ιατρός)
Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας
6 Ιουνίου 2000-5 Δεκεμβρίου 2000
Διευθυντής Κλινικής: Δρ Π. Συμεωνίδης Λευκωσία,
Κύπρος

- 1999 Ειδικευόμενη Παιδιατρικής
Παιδιατρική Κλινική
Νοσοκομείο Αγίου Νικολάου
19 Μαΐου 1999-19 Μαΐου 2000
Διευθνή παιδιατρικής κλινικής:
Δρ Ι. Κουτσάκης, Κρήτη, Ελλάδα
- 1998 Ασκούμενη ιατρός (αγροτικός ιατρός)
Παθολογική Κλινική
Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας
6 Απριλίου 1998-5 Οκτωβρίου 1998
Διευθνή παθολογικής κλινικής: Δρ Γ. Γιαννάκη
Λευκωσία, Κύπρος

ΑΔΕΙΑ ΕΞΑΣΚΗΣΕΩΣ ΙΑΤΡΙΚΟΥ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΟΣ

1. Ιατρικό Συμβούλιο Αθηνών, Ελλάδα.
2. Ιατρικό Συμβούλιο Κύπρου, Κύπρος.
3. Σουηδική Εθνική Υπηρεσία Υγείας και Ευημερίας (Swedish National Board of Health and Welfare) Σουηδία

ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

1. Συμμετοχή στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα των ειδικευομένων ιατρών Παιδιατρικής, Παιδιατρική Κλινική, Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών-Μακάρειο Νοσοκομείο) 2009-2018.
2. Κλινικός Λέκτορας στην Ιατρική σχολή του Πανεπιστημίου St Georges- Πανεπιστήμιο Λευκωσίας - Διδασκαλία του μαθήματος της Παιδιατρικής, 2015-2018.
3. Ειδική Επιστήμονας στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Κύπρου κατά το Ακαδημαϊκό έτος 2017-2018.
4. Διδασκαλία μεταπτυχιακών φοιτητών Νοσηλευτικής του προγράμματος Νοσηλευτική Εντατική του Υπουργείου Υγείας Κύπρου, 2017-2018.

5. Επισκέπτρια Λέκτορας Παιδιατρικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κύπρου (1/11/2018-31/7/2019). Διδασκαλία Παιδιατρικής και Νεογνολογίας και οργάνωση και συμμετοχή στο μάθημα των Κλινικών Επισκέψεων δευτέρου και τρίτου έτους.
6. Ειδικό Εκπαιδευτικό Προσωπικό, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κύπρου (1/9/2019 - 1/9/2021) - Διδασκαλία εργαστηρίων Νευροφυσιολογίας, διαλέξεις και σεναρία Νευροφυσιολογίας, έμμεση και άμεση διδασκαλία Παιδιατρικής και Νεογνολογίας πέμπτου έτους, υπεύθυνη και διδάσκουσα του μαθήματος Κλινικών Επισκέψεων φάσης II.
7. Ειδική Επιστήμονας Κλινικών Επισκέψεων, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κύπρου (17/9/2021-1/12/2021). Διδασκαλία του μαθήματος των κλινικών επισκέψεων.

ΜΕΛΟΣ ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΩΝ ΣΥΜΒΟΥΛΙΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ

1. Εκλεγμένο μέλος του Διοικητικού Συμβουλίου της Περιγεννητικής Εταιρείας Κύπρου για δύο συνεχόμενες θητείες (2017-2019) και (2019-σήμερα)
2. Γραμματέας του Διοικητικού Συμβουλίου της Παιδιατρικής Εταιρείας Κύπρου (έως και σήμερα)
3. Διορισμένο μέλος της Επιτροπής Εμβολίων της Παιδιατρικής Εταιρείας Κύπρου από το 2016
4. Διορισμένο μέλος από την Αρχή Αντιμετώπισης Εξαρτήσεων Κύπρου, της Εθνικής Επιτροπής για την αντιμετώπιση του φάσματος διαταραχής εμβρυϊκού αλκοολισμού και συνδρόμου εμβρυϊκού αλκοολισμού, εκπροσωπώντας την Παιδιατρική Εταιρεία Κύπρου, από το 2018 έως το 2021
5. Διορισμένο μέλος της Εθνικής Επιτροπής Μητρικού Θηλασμού, εκπροσωπώντας την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Κύπρου, από τον 6/2020 έως τον 8/2021, και την Παιδιατρική Εταιρεία Κύπρου από τον 6/2021 μέχρι και σήμερα

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ

1. LIFE MEDEA (ομάδα Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κύπρου)
2. Νησίδες Αριστείες, με τίτλο «Fitness level and vascular health trajectories among pregnant women, effect on pregnancy outcomes», σε συνεργασία με το Ευρωπαϊκό Πανεπιστήμιο, το ΑΠΘ και τη Μαιευτική Κλινική του NAM III

ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ - ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ

- 1991
- 1) Λύκειο Κύκκου Α: Βραβείο για τους μαθητές οι οποίοι αποφοίτησαν από το λύκειο με άριστα
 - 2) Λύκειο Κύκκου Α: Βραβείο Φυσικής
 - 3) Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών της Ελληνικής Κυβέρνησης (ΙΚΥ): Υποτροφία για τους μαθητές οι οποίοι αποφοίτησαν από το Λύκειο με άριστα.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

<i>ΣΥΝΤΜΗΣΗ</i>	<i>ΕΛΛΗΝΙΚΟΣ ΟΡΟΣ</i>
ΣΑΔ	Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας
ΕΠ	Επιφανειοδραστικός Παράγοντας
MENN	Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών
ΗΚ	Ηλικία κύησης
NAM III	Νοσοκομείο Αρχιεπίσκοπος Μακάριος III
ΠΡΕΥ	Παρατεταμένη Ρήξη Εμβρυϊκών Υμένων
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
ΧΑΠ	Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
ΗΠΑ	Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής
ΚΤ	Καισαρική Τομή
ΣΔΚ	Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης
Υπ	Υπερηχογράφημα πνεύμονα
ΑΒΠ	Ανοικτός βοτάλειος πόρος
ΒΠ	Βοτάλειος Πόρος
ΑΠ	Αρτηριακή Πίεση
ΒΠΑ	Βρογχοπνευμονική Δυσπλασία
ΜΑ	Μηχανικός Αερισμός
ΠΝΛ	Πρώιμη Νεογνική Λοίμωξη
ΟΝΛ	Όψιμη Νεογνική Λοίμωξη

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη	21
Abstract.....	22
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	23
1 Εισαγωγή.....	24
2 Ανασκόπηση της Φυσιολογίας του Αναπνευστικού Συστήματος.....	27
2.1 Εισαγωγή.....	27
2.2 Αερισμός πνευμόνων.....	27
2.3 Πνευμονικοί όγκοι και χωρητικότητες.....	29
2.4 Μηχανική αερισμού πνευμόνων.....	31
2.5 Σχέσεις αερισμού και αιμάτωσης.....	35
2.6 Ρύθμιση της αναπνοής.....	36
3 Παθοφυσιολογία της νόσου.....	37
4 Επιδημιολογικά δεδομένα ΣΑΔ.....	39
5 Αιτιολογία και προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου	40
6 Διαγνωστικά κριτήρια του ΣΑΔ.....	47
7 Κλινικά-Εργαστηριακά χαρακτηριστικά ΣΑΔ.....	48
7.1 Κλινικές εκδηλώσεις.....	48
7.2 Εργαστηριακά χαρακτηριστικά.....	48
7.2.1 Ακτινογραφία θώρακα	48
7.2.2 Υπερηχογράφημα πνεύμονα	49
8 Διαφορική διάγνωση του ΣΑΔ.....	50
9 Θεραπευτική Αντιμετώπιση	51
9.1 Προγεννητική φροντίδα	51
9.2 Φροντίδα στην αίθουσα τοκετού.....	51
9.3 Χορήγηση εξωγενούς επιφανειοδραστικού παράγοντα	52
9.3.1 Μέθοδοι χορήγησης του Επιφανειοδραστικού Παράγοντα.....	54
9.4 Μηχανική υποστήριξη της αναπνοής.....	56
9.4.1 Επεμβατικός μηχανικός αερισμός.....	56
9.4.2 Μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός (MEMA).....	57
9.5 Χορήγηση καφεΐνης	58
9.6 Χορήγηση κορτικοστεροειδών.....	58
9.7 Θερμορύθμιση	59

9.8	Ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και κυκλοφορίας.....	60
9.9	Χορήγηση αντιβιοτικών.....	60
10	Επιπλοκές ΣΑΔ.....	61
10.1	Λοιμώξεις του πνευμονικού παρεγχύματος.....	61
10.2	Βρογχοπνευμονική δυσπλασία.....	61
10.3	Σύνδρομο διαφυγής αέρα.....	63
10.4	Πνευμονική υπέρταση.....	64
10.5	Εγκεφαλική αιμορραγία και νευροαναπτυξιακές επιπλοκές	65
10.6	Ανοιχτός βοτάλειος πόρος (ΑΒΠ)	66
	ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	68
11	Υλικό και Μέθοδος.....	69
12	Ερωτηματολόγιο -Συλλογή δεδομένων.....	70
13	Ηθικά και δεοντολογικά ζητήματα.....	72
14	Εργασία που αφορά τα τελειόμηνα νεογνά.....	73
14.1	Πληθυσμός της μελέτης-Τελειόμηνα νεογνά.....	73
14.2	Στατιστική ανάλυση που αφορά τα τελειόμηνα νεογνά	73
14.3	Αποτελέσματα για τελειόμηνα νεογνά.....	79
14.4	Συζήτηση.....	80
14.5	Συμπέρασμα.....	85
15	Στατιστική ανάλυση που αφορά τα πρόωρα νεογνά.....	86
15.1	Στατιστική ανάλυση.....	86
15.2	Αποτελέσματα: πρόωρα νεογνά.....	87
15.2.1	Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά.....	87
15.2.2	Εξαρτημένη μεταβλητή: Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας... 96	
15.2.3	Εξαρτημένη μεταβλητή: Διασωλήνωση.....	99
15.2.4	Εξαρτημένη μεταβλητή: Επιφανειοδραστικός παράγοντας.....	102
15.2.5	Εξαρτημένη μεταβλητή: Διάρκεια διασωλήνωσης.....	106
15.3	Συζήτηση.....	110
15.4	Συμπέρασμα.....	113
16	Βιβλιογραφία.....	114
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ: ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ.....	141

Περίληψη

Το Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας Νεογνών (ΣΑΔ) είναι συχνότερα συσχετιζόμενο με τον πρόωρο τοκετό (≤ 37 εβδομάδες), αλλά μπορεί επίσης να επηρεάσει και τελειόμηνα νεογνά (≥ 37 εβδομάδων). Σε αντίθεση με τα πρόωρα νεογνά, οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με ΣΑΔ στα τελειόμηνα νεογνά δεν έχουν μελετηθεί ενδελεχώς. Ο κύριος σκοπός της έρευνας αυτής είναι να μελετήσει τη συσχέτιση των μητρικών και νεογνικών κλινικών παραμέτρων με τη σοβαρότητα του ΣΑΔ στα τελειόμηνα νεογνά και πρόωρα νεογνά τα οποία εισάγονται στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN) στο Μακάρειο Νοσοκομείο, το μοναδικό κέντρο το οποίο νοσηλεύει σοβαρά και επιπλεγμένα περιστατικά πρόωρων και τελειόμηνων νεογνών στην Κύπρο. Στην Κύπρο η συχνότητα του ΣΑΔ στα τελειόμηνα νεογνά ήταν 8,1% το 2017 και 8,8% το 2018. Μέσα από τη μελέτη διαφάνηκε ότι ήταν συχνότερο στα άρρενα τελειόμηνα νεογνά σε σχέση με τα θήλεα τελειόμηνα νεογνά. Επίσης, ήταν στατιστικά σημαντικά συχνότερο το ΣΑΔ στα τελειόμηνα νεογνά που γεννήθηκαν με εκλεκτική καισαρική τομή. Όσον αφορά τα 350 πρόωρα που συμμετείχαν στην ερευνητική αυτή εργασία η συχνότητα του ΣΑΔ ήταν μεγαλύτερη στα πρόωρα νεογνά μικρότερα των 32 εβδομάδων ηλικίας κύησης, στα πρόωρα από πολύδυμες κυήσεις και σε πρόωρα νεογνά από μητέρες με αυξημένο Δείκτη Μάζας Σώματος. Επίσης, ο επιφανειοδραστικός παράγοντας χορηγήθηκε συχνότερα σε πρόωρα νεογνά που χρειάστηκαν ανάνηψη στην αίθουσα τοκετού και σε πρόωρα μικρότερα των 32 εβδομάδων ηλικίας κύησης.

Abstract

Neonatal Respiratory Distress Syndrome (NRDS) is frequently associated with premature birth (≤ 37 weeks), but it can also affect term neonates (≥ 37 weeks). In contrary to pre-term neonates, the risk factors associated with NRDS in term neonates have not been studied extensively. The aim of this study is to examine the association of maternal and neonatal clinical parameters with the incidence and severity of NRDS in term and pre-term neonates admitted to a Neonatal Intensive Care Unit (NICU) at Makarios hospital, the only pediatric tertiary referral center in Cyprus. In Cyprus, during 2017-2018, among the neonates admitted to the NIC, 8.1% were diagnosed with NRDS in 2017 and 8.8% in 2018. The study analysis reveals the incidence of NRDS have significant associations with male gender full-term newborns in comparison to female gender full-term newborns. In addition, RDS was also statistically significant more common in full-term newborns born with elective cesarean section. Furthermore, regarding the 350 pre-term neonates that participated in the study, the incidence of RDS is higher in neonates less than 32 weeks' gestational age, pre-term neonates from multiple pregnancies and pre-term neonates from mothers with an increased Body Mass Index. Similarly, pulmonary surfactant was administered more often to pre-term neonates who required resuscitation in the delivery room and to preterm neonates less than 32 weeks' gestational age.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1 Εισαγωγή

Το Σύνδρομο της Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ΣΑΔ) αποτελεί μια από τις πρωταρχικές αιτίες νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας¹. Παρά το γεγονός ότι το ΣΑΔ παρατηρείται συχνότερα στα πρόωρα νεογνά, υπάρχουν δεδομένα τα οποία υποστηρίζουν διαφορετική αιτιοπαθογένεια μεταξύ του ΣΑΔ των πρόωρων και τελειόμηνων νεογνών².

Αποτελεί τη συχνότερη αναπνευστική επιπλοκή στα πρόωρα νεογνά, της οποίας η επίπτωση είναι αντιστρόφως ανάλογη με την ηλικία κύησης και οφείλεται στην έλλειψη του επιφανειοδραστικού παράγοντα (ΕΠ)^{3, 4}. Άλλα αίτια του ΣΑΔ είναι το σύνδρομο εισρόφησης μηκωνίου, η συγγενής πνευμονία, η σηψαιμία, η παραμένουσα πνευμονική υπέρταση, ο πνευμοθώρακας και οι συγγενείς ανωμαλίες, όπως η διαφραγματοκήλη⁵⁻⁷.

Στα διαγνωστικά κριτήρια του ΣΑΔ περιλαμβάνονται: εισολκές θωρακικού τοιχώματος, κυάνωση, απουσία ή ελάττωση των αναπνευστικών ήχων κατά την ακρόαση του θώρακα, σοβαρή δύσπνοια, τυπικά ευρήματα στην ακτινογραφία θώρακος, όπως αεροβρογχόγραμμα, εικόνα θρυμματισμένου γυαλιού ή εικόνα λευκού πνεύμονα, αέρια αίματος με οξέωση, υποξία ή υπερκαπνία⁸. Τα νεογνά επίσης κατά την κλινική εξέταση παρουσιάζουν άπνοια, μειωμένο αναπνευστικό έργο, κυάνωση και κυκλοφοριακή ανεπάρκεια, η οποία εκδηλώνεται με υπόταση και φτωχή περιφερική αιμάτωση⁹.

Στις αναπτυσσόμενες χώρες, τα ποσοστά επιβίωσης νεογνών με ΣΑΔ όπου η νόσος χρήζει μηχανικής υποστήριξης, κυμαίνονται από 25% σε εκείνα τα οποία το βάρος γέννησης είναι μικρότερο των 1000 γραμμαρίων μέχρι και 53% στα νεογνά με βάρος γέννησης μεγαλύτερο των 2.500 γραμμαρίων¹⁰.

Η βαρύτητα του ΣΑΔ ποικίλλει και καθορίζει τον τρόπο αντιμετώπισής του, με τις βαριές περιπτώσεις να χρήζουν μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής και εξωγενούς ενδοτραχειακής χορήγησης του επιφανειοδραστικού παράγοντα¹¹.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, παρατηρήθηκε μείωση της συχνότητας κατά 20% του ΣΑΔ κατά τη χρονική περίοδο 2002-2007 σε σχέση με την περίοδο 1990-1991 και αυτό οφείλεται στην προγεννητική χορήγηση ενέσιμων στεροειδών στην έγκυο με επαπειλούμενο πρόωρο τοκετό¹².

Εκτός από την ανεπάρκεια του επιφανειοδραστικού παράγοντα, διάφοροι παράγοντες, όπως το άρρεν φύλο, η λευκή φυλή, η περιγεννητική υποξία, ο σακχαρώδης διαβήτης της μητέρας, η υποθερμία του νεογνού, ο τοκετός με καισαρική τομή και γενετικοί παράγοντες, αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους επηρεάζοντας την εμφάνιση και τη βαρύτητα του ΣΑΔ.¹³ Στους λοιπούς μητρικούς παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνονται: ο προηγούμενος πρόωρος τοκετός, η φτώχεια, η ελλιπής μαιευτική παρακολούθηση, η μη παρουσία ασφαλιστικής κάλυψης της μητέρας, η περιοδοντική νόσος και ο χαμηλός δείκτης μάζας σώματος της μητέρας¹⁴.

Το Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας των νεογνών (ΣΑΔ) είναι συχνότερο στα πρόωρα νεογνά με αποτέλεσμα στο παρελθόν οι περισσότερες μελέτες να εστιάζουν κυρίως στα απώτερα αποτελέσματα του ΣΑΔ σε αυτόν τον πληθυσμό^{15, 16}. Ωστόσο, το ΣΑΔ μπορεί να επηρεάσει και τα τελειόμηνα νεογνά αλλά ενοχοποιούνται διαφορετικοί παράγοντες κινδύνου σε σχέση με τα πρόωρα νεογνά¹⁷. Ως αποτέλεσμα, πολλοί ερευνητές αντιλαμβάνονται το ΣΑΔ στα τελειόμηνα νεογνά ως μια ξεχωριστή παθολογική κατάσταση^{18, 19}. Συνολικά, το ΣΑΔ είναι σαφέστατα η κύρια αιτία αναπνευστικής ανεπάρκειας και θανάτου των νεογνών²⁰ καθώς και ο κύριος λόγος εισαγωγής στις Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN)²¹. Άλλες αιτίες αναπνευστικής δυσχέρειας στα τελειόμηνα νεογνά είναι η παροδική ταχύπνοια νεογνών, η πνευμονία, το σύνδρομο εισρόφησης μηκωνίου, η εμμένουσα πνευμονική υπέρταση νεογνών και ο πνευμοθώρακας. Η ηλικία κύησης επηρεάζει και τα τελειόμηνα νεογνά όσον αφορά τη συχνότητα του ΣΑΔ²² όπως επίσης και η αυξημένη συχνότητα εκλεκτικών καισαρικών τομών στις τελειόμηνες κύσεις και πιο συγκεκριμένα, ο αυξημένος αριθμός των κατ' επιλογήν καισαρικών τομών πριν από τις 39 εβδομάδες ηλικίας κύησης (HK)^{23, 24}.

Άλλοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν τη νεογνική ασφυξία, τη μητρική ή εμβρυϊκή λοίμωξη, την πρόωρη ρήξη μεμβρανών και το άρρεν φύλο¹. Η σοβαρότητα του ΣΑΔ ποικίλλει στα νεογνά με ηλικία κύησης έως 37 εβδομάδες και χρειάζονται υποστήριξη με μηχανικό αερισμό για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε σύγκριση με τα νεογνά μεγαλύτερης ηλικίας κύησης²⁵.

Στην Κύπρο, η οποία χαρακτηρίζεται από τον μεγάλο αριθμό τοκετών που διενεργούνται με καισαρική τομή²⁶, το ετήσιο ποσοστό τελειόμηνων και πρόωρων νεογνών που νοσούν με ΣΑΔ είναι επί του παρόντος άγνωστο. Παράλληλα, η κατανομή άλλων γνωστών παραγόντων κινδύνου για ΣΑΔ, όπως επίσης και η συσχέτισή τους με

τη νόσο δεν έχει μέχρι τώρα μελετηθεί στην Κύπρο. Αν και υπάρχει πληθώρα μελετών οι οποίες μελετούν τη συσχέτιση ποικίλων παραγόντων κινδύνου με τη νόσο κυρίως στα πρόωρα νεογνά^{27,28}, οι μελέτες αυτές βασίζονται κυρίως σε αναδρομικές μελέτες²⁹ ή δεν εστιάζουν στη σοβαρότητα του ΣΑΔ και στη διαχείρισή του με απώτερο στόχο την πλήρη ίαση³⁰.

Με δεδομένη την έλλειψη επιδημιολογικών στοιχείων που αφορούν το ΣΑΔ στην Κύπρο τόσο στα πρόωρα όσο και στα τελειόμηνα νεογνά, σκοπός της παρούσας ερευνητικής πρότασης είναι η καταγραφή της συχνότητας του ΣΑΔ στον πληθυσμό αυτό και η συσχέτισή του με διάφορους επιβαρυντικούς και αιτιολογικούς παράγοντες που αφορούν το ιατρικό, προγεννητικό και περιγεννητικό ιστορικό της κύησης, το κοινωνικό, οικονομικό και δημογραφικό προφίλ της μητέρας, καθώς και την κλινική πορεία νόσου των νεογνών κατά τη διάρκεια παραμονής τους στη ΜΕΝΝ του Νοσοκομείου Αρχιεπίσκοπος Μακάριος ΙΙΙ (ΝΑΜ ΙΙΙ).

2 Ανασκόπηση της Φυσιολογίας του Αναπνευστικού Συστήματος

2.1 Εισαγωγή

Η βασική λειτουργία του Αναπνευστικού Συστήματος είναι η ανταλλαγή αερίων, του διοξειδίου του άνθρακα και του οξυγόνου (CO_2 και O_2) μέσω της αιματικής παροχής των κυψελίδων³¹. Ο αερισμός είναι η διακίνηση αέρα μέσα στην αναπνευστική οδό με τις διαδικασίες της εισπνοής (inspiration) και της εκπνοής (expiration). Η εισπνοή είναι μια ενεργητική διαδικασία που πραγματοποιείται από τους αναπνευστικούς μύες ενώ η εκπνοή είναι παθητική, καθοδηγούμενη από την ελαστική επαναφορά του πνεύμονα³¹.

Η διάχυση αερίων στα αναπνευστικά τριχοειδή είναι η διαδικασία που λόγω της διαφοράς συγκεντρώσεων διαχέονται με παθητική μεταφορά τα μόρια του οξυγόνου προς τα ερυθρά αιμοσφαίρια και την αιμοσφαιρίνη ή διαλύεται στο πλάσμα και τα μόρια του διοξειδίου προς τις κυψελίδες. Το CO_2 που διαχέεται στις κυψελίδες αποβάλλεται με την εκπνοή³². Το κλάσμα αερισμού-αιμάτωσης είναι μεγαλύτερο στις κορυφές από ό,τι στις βάσεις των πνευμόνων³².

Ο ρυθμός και το μοτίβο της αναπνοής ρυθμίζονται από τον εγκέφαλο και συγκεκριμένα από το αναπνευστικό κέντρο^{31, 32}. Η κεντρική ρύθμιση της αναπνοής γίνεται από το αναπνευστικό κέντρο που εδρεύει στον δικτυωτό σχηματισμό του προμήκους μυελού και της γέφυρας στο εγκεφαλικό στέλεχος. Η κύρια ρύθμιση προκύπτει από υποδοχείς του αναπνευστικού κέντρου, οι οποίοι αντιλαμβάνονται τις αλλαγές στο pH, της μερικής πίεσης του οξυγόνου (PO_2) και της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα (PCO_2)³².

2.2 Αερισμός πνευμόνων

Ο αερισμός διαχωρίζεται σε (α) ολικό και (β) κυψελιδικό αερισμό:

(α) Ολικός αερισμός (TV) ορίζεται ως ο όγκος αέρα που αποβάλλεται κατά την εκπνοή³². Ισούται με το γινόμενο του αναπνεόμενου όγκου (Tidal Volume) και της αναπνευστικής συχνότητας³².

(β) Κυψελιδικός αερισμός ορίζεται ως ο όγκος αέρα που φτάνει στον κυψελιδικό χώρο και συμμετέχει στην ανταλλαγή αερίων³². Με βάση τους υπολογισμούς συμπερασματικά καταλήγουμε ότι όσο μεγαλύτερος είναι ο κυψελιδικός αερισμός τόσο μεγαλύτερος θα είναι και ο όγκος του κατά λεπτό εκπνεόμενου CO₂ και, κατά συνέπεια, τόσο μικρότερη θα είναι η μερική τάση του CO₂ στον κυψελιδικό χώρο.

Παράγοντες που επηρεάζουν τον αερισμό είναι³³:

1. Ρυθμός αναπνοής: Αριθμός αναπνοών / λεπτό
2. Αναπνεόμενος όγκος (TV): Ο όγκος αέρα που εισέρχεται κατά τη διαδικασία της ήρεμης αναπνοής
3. Κατά λεπτό αερισμός (VE): Ο όγκος αέρα που εισέρχεται και εξέρχεται από τους αεραγωγούς ανά λεπτό ($VE=VT*RR$)
4. Ο φυσιολογικός νεκρός χώρος: Ο **ανατομικός νεκρός χώρος** των αεραγωγών και ο **κυψελιδικός νεκρός χώρος** ως άθροισμα ονομάζονται **φυσιολογικός νεκρός χώρος** και είναι ο όγκος εισπνεόμενου αέρα που δεν συμμετέχει στην ανταλλαγή αερίων και ισούται με 150mL στον μέσο ενήλικα. Ο μηχανισμός Euler-Liljestrand³⁴ ρυθμίζει τη διάχυση σε περιοχές που υπάρχουν κυψελίδες που δεν συμμετέχουν στο αερισμό: όταν μια περιοχή δεν αερίζεται αλλά αιματώνεται, τοπικοί μεσολαβητές εκκρίνονται, οι οποίοι πυροδοτούν την αγγειοσύσπαση με σκοπό τη μείωση της αιμάτωσης στις περιοχές αυτές και τη μείωση του shunt από δεξιά προς αριστερά (για παράδειγμα στη πνευμονική εμβολή)³⁴.
5. Κυψελιδικός αερισμός (VA): Ο όγκος αέρα που φτάνει στις κυψελίδες ανά λεπτό.

Κατά τον αερισμό υπάρχει ανομοιογένεια στις διάφορες περιοχές των πνευμόνων. Βασικό ρόλο στην ανομοιογένεια του αερισμού διαδραματίζει η ενδοϋπεζωκοτική πίεση³⁵. Παράγοντες που επηρεάζουν τον αερισμό είναι:

1. Θέση: Οι κορυφές αερίζονται περισσότερο από τις πνευμονικές βάσεις (η ενδοϋπεζωκοτική πίεση είναι 4 φορές μεγαλύτερη στις βάσεις)
2. Σύγκλιση των αεραγωγών: Όταν με τη βαθιά εισπνοή επιτευχθεί το RV η ενδοϋπεζωκοτική πίεση προκαλεί σύγκλιση των βρογχιολίων
3. Ασυμμετρία της δομής των αναπνευστικών μονάδων

4. Διαφορά σταθεράς χρόνου: Αποτελεί το γινόμενο της διατασιμότητας επί την αντίσταση του πνεύμονα³⁵

2.3 Πνευμονικοί όγκοι και χωρητικότητες

Οι πνευμονικοί όγκοι (Πίνακας 1) και τα αθροίσματά τους (χωρητικότητες) (Πίνακας 2), όπως επεξηγούνται κατωτέρω, συνδέονται άρρηκτα με το φύλο, το ύψος, τη φυλή, τη σωματική σύσταση και την ηλικία³⁶.

Πίνακας 1: Πνευμονικοί όγκοι

Πνευμονικός όγκος	Ορισμός	Φυσιολογικά όρια
Αναπνεόμενος όγκος (TV)	Ο όγκος αέρα που διακινείται στο αναπνευστικό σύστημα κατά την ήρεμη αναπνοή	0,5 L
Εισπνευστικός εφεδρικός όγκος (IRV)	Ο όγκος αέρα που εισπνέεται κατά τη μέγιστη εισπνοή	3 L
Εκπνευστικός εφεδρικός όγκος (ERV)	Ο όγκος αέρα που εκπνέεται κατά τη μέγιστη εκπνοή	1,5 L
Υπολειπόμενος όγκος (RV)	Ο όγκος αέρα που παραμένει εντός του αναπνευστικού συστήματος μετά τη μέγιστη εκπνοή	1 L

Πίνακας 2: Πνευμονικές χωρητικότητες

Πνευμονικές χωρητικότητες	Ορισμός	Φυσιολογικά όρια
Εισπνευστική χωρητικότητα (IC)	Ο μέγιστος όγκος αέρα που μπορεί ένα άτομο να εισπνεύσει στο τέλος της μέγιστης εισπνοής TV+IRV	3,5 L
Εκπνευστική χωρητικότητα (EC)	Ο μέγιστος όγκος αέρα που μπορεί ένα άτομο να εκπνεύσει στο τέλος της μέγιστης εκπνοής TV+ERV	3.5 L
Ζωτική χωρητικότητα (VC)	Ο μέγιστος όγκος αέρα που μπορεί να εκπνεύσει και να εισπνεύσει ένα άτομο TV+IRV+ERV	5 L
Λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (FRC)	Ο όγκος αέρα που παραμένει στους πνεύμονες μετά το τέλος της ήρεμης εκπνοής ERV+RV	2,5 L
Ολική χωρητικότητα (TLC)	Ο συνολικός όγκος αέρα που βρίσκεται στους πνεύμονες TV+IRV+ERV+RV	6 L

Για τη μελέτη της αναπνευστικής λειτουργίας απαραίτητη είναι η εξέταση με σπιρομέτρηση. Κατά τη σπιρομέτρηση κυρίως χρησιμοποιούνται ο ταχέως εκπνεόμενος όγκος σε 1 δευτερόλεπτο (FEV₁) και η ταχέως εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα (FVC)³⁷. Ο εξεταζόμενος παίρνει μια μέγιστη εισπνοή και στη συνέχεια εκπνέει με τη μέγιστη δυνατή ταχύτητα τον μέγιστο δυνατό όγκο αέρα. Πραγματοποιούνται τρεις σωστές μετρήσεις και λαμβάνεται υπόψιν η μέτρηση με τα υψηλότερα αποτελέσματα. Φυσιολογικά ένα άτομο μπορεί να εκπνεύσει περίπου το 70% της

ταχέως εκπνεόμενης ζωτικής χωρητικότητας (FVC) μέσα στο πρώτο δευτερόλεπτο. Το κλάσμα που αξιολογείται κατά τη σπιρομέτρηση (κυρίως σε αποφρακτικά νοσήματα) ονομάζεται και δείκτης Tiffeneau-Pinelli³⁸ και ορίζεται ως FEV_1 / FVC και είναι $>70\%$. Ενδείξεις για πραγματοποίηση σπιρομέτρησης είναι η αναγνώριση υποκείμενης παθολογίας στο αναπνευστικό σύστημα, η αξιολόγηση της σοβαρότητας ή της προόδου πνευμονικής νόσου (πνευμονική υπέρταση, κυστική ίνωση), η αξιολόγηση του ρίσκου για ασθενείς για τους οποίους επίκειται χειρουργική παρέμβαση (όπως σε πνευμονεκτομή, λοβεκτομή πνευμόνων) και η αξιολόγηση αναπηρίας για σκοπούς κρατικής στήριξης ή ασφαλιστικής αποζημίωσης³⁷.

Αν ο δείκτης Tiffeneau είναι $<70\%$ με συνοδά αυξημένη την ολική πνευμονική χωρητικότητα (TLC), τον υπολειπόμενο όγκο (RV) και τη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (FRC), συνεπάγεται απόφραξη των αεραγωγών, παγίδευση του αέρα εντός των αεραγωγών και ελάττωση της ροής του αέρα κατά την εισπνοή (η τιμή του ταχέως εκπνεόμενου όγκου και της ζωτικής χωρητικότητας είναι μικρές)³⁸. Η καμπύλη ροής-όγκου δείχνει μια χαμηλότερη κορυφαία ροή αέρα το πρώτο δευτερόλεπτο και έναν κοίλο εκπνευστικό βρόγχο (υπάρχει καθυστέρηση στην έξοδο του αέρα). Στη συνέχεια χορηγείται βρογχοδιασταλτικός παράγοντας και επαναλαμβάνεται η σπιρομέτρηση. Αν υπάρχει βελτίωση τουλάχιστον κατά 12% αύξηση στον FEV_1 και αύξηση κατά 200 mL στη FVC, τότε πρόκειται για αναστρέψιμη απόφραξη και χορηγείται στον ασθενή η ανάλογη φαρμακευτική αγωγή. Βασικά παραδείγματα νόσων που σχετίζονται με χαμηλό δείκτη Tiffeneau είναι το βρογχικό άσθμα, η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), οι βρογχεκτασίες και η κυστική ίνωση³⁸.

Αν ο δείκτης Tiffeneau είναι φυσιολογικός, μπορεί να συνεπάγεται μείωση όλων των πνευμονικών όγκων και κατά συνέπεια και της ολικής πνευμονικής χωρητικότητας (TLC)^{37, 38}. Παραδείγματα νόσων που σχετίζονται με φυσιολογικές τιμές σπιρομέτρησης αφορούν νοσολογία που μειώνει την είσοδο του αέρα κατά την εισπνοή. Ασθένειες που σχετίζονται με τα πιο πάνω, είναι η κυφωσκολίωση, ο ασκίτης, η νοσογόνος παχυσαρκία, οι μυασθένειες, η σαρκοείδωση και η διάμεση ίνωση³⁸.

2.4 Μηχανική αερισμού πνευμόνων

Κάθε πνεύμονας περιβάλλεται από έναν κλειστό σάκο, τον υπεζωκοτικό σάκο. Ο υπεζωκότας αποτελείται από δύο πέταλα: (α) το σπλαχνικό το οποίο περιβάλλει τους πνεύμονες και (β) το τοιχωματικό το οποίο βρίσκεται προσκολλημένο στην έσω

επιφάνεια του θρακικού κλωβού. Ανάμεσα στα δύο πέταλα περιέχεται το πλευριτικό ή ενδοπλεύριο υγρό, το οποίο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αναπνοή και επιπλέον βοηθά στην κίνηση των δύο υπεζωκοτικών πετάλων κατά τις αναπνευστικές κινήσεις³⁹.

Ανατομικά, το αναπνευστικό σύστημα χωρίζεται σε δύο ζώνες: τη ζώνη αγωγής που οδηγεί τον αέρα εντός του αναπνευστικού συστήματος και την αναπνευστική ζώνη όπου γίνεται η ανταλλαγή αερίων.

Η ζώνη αγωγής αποτελείται από πέντε είδη κυττάρων⁴⁰:

- A. Νευροενδοκρινικά κύτταρα (Kulchitsky cells): εντοπίζονται στην υποβλεννογόνια βρογχική στιβάδα και εκκρίνουν κατεχολαμίνες και πολυπεπτιδικές ορμόνες (σεροτονίνη, καλσιτονίνη, gastrin-releasing factor)
- B. Πνευμονοκύτταρα τύπου III (Brush cells): κυλινδρικά ή σε σχήμα πέρλας κύτταρα με μικρολάχνες και αμυελινωτικές νευρικές απολήξεις. Ο ρόλος τους είναι αμφιλεγόμενος. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, υποδεικνύεται μια πιθανή λειτουργία χημειοϋποδοχέων που ελέγχει την ποιότητα του αέρα
- Γ. Κροσσωτά κύτταρα: είναι τα περισσότερα σε αριθμό και ο ρόλος τους είναι ο καθαρισμός του εισπνεόμενου αέρα
- Δ. Goblet cells: παγιδεύουν και καταστρέφουν μικροσωματίδια
- E. Βασικά κύτταρα: ενώνουν τα κροσσωτά με τα Goblet cells με τη βασική μεμβράνη

Η αναπνευστική ζώνη αποτελείται από το κυψελιδικό επιθήλιο όπου εδράζονται και τα τρία είδη πνευμονοκυττάρων⁴⁰:

- A. Τύπου I πνευμονοκύτταρα: πλακώδους μορφής κύτταρα που βοηθούν στην ανταλλαγή αερίων
- B. Τύπου II πνευμονοκύτταρα: εκκρίνουν τον επιφανειοδραστικό παράγοντα. Ο ρόλος του επιφανειοδραστικού παράγοντα είναι να μειώνει την τάση σύγκλισης των κυψελιδικών τοιχωμάτων, με αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοτικότητας και τη μείωση της ελαστικής επαναφοράς. Έχουν την ικανότητα πολλαπλασιασμού που τα καθιστά πολύ σημαντικά κατά την πνευμονική βλάβη

- Γ. Clara cells: μη κροσσωτά, κυλινδρικά/κυβοειδή κύτταρα με εκκριτικά κοκκία. Τα κύτταρα Clara εκκρίνουν μέρος από τον επιφανειοδραστικό παράγοντα, διασπών τοξίνες και λειτουργούν ως προγονικά κύτταρα σε καταστάσεις πνευμονικής βλάβης

Κατά τη διαδικασία της αναπνοής ο αέρας κινείται από τις περιοχές υψηλής πίεσης προς τις περιοχές χαμηλής πίεσης. Υπάρχουν τρεις πιέσεις οι οποίες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη λειτουργία της αναπνοής^{37, 39, 40}:

1. Κυψελιδική πίεση: η πίεση που ασκεί ο αναπνεόμενος αέρας στα κυψελιδικά τοιχώματα. Όταν η γλωττίδα είναι ανοιχτή, η πίεση στα κυψελιδικά τοιχώματα είναι ίδια με τον ατμοσφαιρικό αέρα (0 cmH₂O). Κατά την εισπνοή παρατηρείται διάταση του θωρακικού κλωβού και μείωση της ενδοκυψελιδικής πίεσης (-1 cmH₂O) με σκοπό την κατεύθυνση του αέρα ενδοκυψελιδικά. Κατά την αποβολή του αέρα με την εκπνοή η ενδοκυψελιδική πίεση αυξάνεται +1 cmH₂O. Η διακύμανση των ενδοκυψελιδικών πιέσεων κυμαίνεται από -1 μέχρι 1 cmH₂O⁴¹.
2. Ενδοθωρακική/Υπεζωκοτική πίεση: το πλευριτικό υγρό επαναρροφάται διαρκώς από το λεμφικό σύστημα του σχισμοειδούς χώρου ανάμεσα στα δύο υπεζωκοτικά πέταλα δημιουργώντας αρνητική υπεζωκοτική πίεση. Κατά την έναρξη της εισπνοής η υπεζωκοτική πίεση είναι ίση με -5 cmH₂O. Κατά την εισπνοή, με τη διάταση του πνευμονικού ιστού, η υπεζωκοτική πίεση γίνεται ακόμα πιο αρνητική και ισούται με -7 cmH₂O. Η διακύμανση της υπεζωκοτικής πίεσης είναι από -5 μέχρι -7 cmH₂O.
3. Διαπνευμονική πίεση/πίεση επαναφοράς: ορίζεται ως η διαφορά πίεσης μεταξύ των κυψελίδων και του υπεζωκότα. Συνδέεται με την ελαστική επαναφορά των πνευμόνων κατά τη διαδικασία της αναπνοής. Τείνει να συμπτύξει τους πνεύμονες. Κατά την εισπνοή φτάνει σε τιμές +6,5 cmH₂O και κατά την εκπνοή +5 cmH₂O. Ενισχύει την εκπνοή και αντιτίθεται στην εισπνοή.

Ενδοτικότητα / ευενδοτότητα: είναι ανάλογη της διαπνευμονικής πίεσης. Ονομάζουμε το μέγεθος της μεταβολής του όγκου των πνευμόνων που προκαλείται από μια δεδομένη μεταβολή της διαπνευμονικής πίεσης. Χαρακτηρίζει την ευκολία διάτασης

του πνευμονικού ιστού. Αναλυτικότερα, όσο μεγαλύτερη είναι η ενδοτικότητα των πνευμόνων τόσο ευκολότερα εκπνύσσονται σε μια δεδομένη τιμή διαπνευμονικής πίεσης. Μείωση της πνευμονικής ενδοτικότητας προκαλείται από πνευμονικό οίδημα, πνευμονική αιμορραγία, απώλεια του επιφανειοδραστικού παράγοντα.

Ελαστικότητα/ελαστική επαναφορά του πνεύμονα: είναι αντίστροφη της ενδοτικότητας. Τείνει να συγκλίσει τα κυψελιδικά τοιχώματα. Προκαλείται από την ελαστική τάση του αίματος που περιβάλλει τις κυψελίδες (προσομοιάζονται ως φυσαλίδες αέρα μέσα σε νερό) και των ελαστικών δυνάμεων που ασκούν το κολλαγόνο και οι ίνες ελαστίνης.

Επιφανειοδραστικός παράγοντας: ο σημαντικότερος παράγοντας που ρυθμίζει την επιφανειακή τάση των κυψελίδων και εμποδίζει ως αποτέλεσμα τη σύγκλιση τους. Αποτελείται κυρίως από DPPC (dipalmitoylphosphatidylcholine) και φωσφατιδυλογλυκερόλη. Εκκρίνεται από τα πνευμονιοκύτταρα τύπου II τα οποία έχουν την ικανότητα να επαναπολλαπλασιάζουν τα πνευμονιοκύτταρα τύπου I και II σε καταστάσεις πνευμονικής βλάβης⁴².

Παραδείγματα νόσων που σχετίζονται με έλλειψη του επιφανειοδραστικού παράγοντα είναι το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των νεογνών. Αποτελεί τη δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου των πρόωρων νεογνών. Παρατηρείται μη φυσιολογική ωρίμανση των πνευμονιοκυττάρων τύπου II που συνθέτουν τον επιφανειοδραστικό παράγοντα, με αποτέλεσμα η πολύ χαμηλή πνευμονική ενδοτικότητα να αναγκάζει το νεογνό να πραγματοποιεί πολύ εντατικές προσπάθειες εισπνοής που οδηγούν σε κόπωση, αδυναμία πραγματοποίησης αναπνευστικών κινήσεων και θάνατο. Θεραπευτικά χορηγούμε μέσω της τραχείας φυσικό ή συνθετικό επιφανειοδραστικό παράγοντα και υποβοηθούμε την αναπνοή μέσω αναπνευστήρα⁴³. Παράλληλα, προοπτική μελέτη των Yi Z, et al⁴⁴, έδειξε μείωση του χρόνου παραμονής σε μηχανικό αερισμό, μείωση του χρόνου νοσοκομειακής νοσηλείας, καθώς και μείωση των περιπτώσεων βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας, αν μαζί με τη χορήγηση του επιφανειοδραστικού παράγοντα χορηγείται και βουδεσονίδη⁴⁴. Στη μελέτη των Liu HQ et al,⁴⁵ έγινε χορήγηση ΕΠ σε 92 πρόωρα νεογνά (≤ 30 εβδομάδων), αφού με τυχαίοποίηση σχηματίστηκαν δύο ομάδες και χορηγήθηκε με δύο διαφορετικές μεθόδους ο επιφανειοδραστικός παράγοντας: με τη μέθοδο MISA (Minimally Invasive Surfactant Administration) και την EISA (Endotracheal Intubation Surfactant Administration)⁴⁵. Τα νεογνά ≤ 30 εβδομάδων που έλαβαν ΕΠ με MISA είχαν σημαντικά μικρότερο ρίσκο

για ανοιχτό αρτηριακό πόρο που δημιουργεί αιμοδυναμική αστάθεια και βρογχοπνευμονική δυσπλασία, ακόμα και αν η διάρκεια αυτού του σχήματος θεραπείας ήταν μεγαλύτερη. Στην προοπτική μελέτη των Roberts KD et al. όπου συμμετείχαν 103 πρόωρα νεογνά, έγινε τυχαίος διαχωρισμός του πληθυσμού της μελέτης σε ομάδα που έλαβε Συνεχή Θετική Αναπνευστική Πίεση (CPAP) και χορήγηση επιφανειοδραστικού παράγοντα μέσω λαρυγγικής μάσκας και σε ομάδα που έγινε μόνο η χορήγηση της CPAP. Παρατηρήθηκε ότι η ομάδα που αντιμετωπίστηκε με CPAP και επιφανειοδραστικό παράγοντα μέσω της λαρυγγικής μάσκας είχε σημαντικά μικρότερο ρίσκο για διασωλήνωση και επεμβατικό μηχανικό αερισμό ⁴¹.

2.5 Σχέσεις αερισμού και αιμάτωσης

Η βέλτιστη σχέση μεταξύ αερισμού και αιμάτωσης θα ήταν η απόλυτη αναλογία. Δηλαδή, αντιστοιχία μεταξύ του αερισμού των κυψελίδων (VA) και στην αιμάτωση τους (Q)^{38, 40}. Ωστόσο, υπάρχει διακύμανση στον λόγο VA/Q τόσο σε φυσιολογικούς όσο και σε παθολογικούς πνεύμονες. Φυσιολογική παρέκκλιση του λόγου VA/Q είναι ότι ο αερισμός είναι μεγαλύτερος στις κορυφές αλλά η αιμάτωση είναι μεγαλύτερη στις βάσεις. Επίσης, φυσιολογικά μπορεί να υπάρξει άμεση εκτροπή του μη οξυγονωμένου αίματος από περιοχές που δεν λαμβάνουν αιμάτωση (ανατομικός νεκρός χώρος), υποαιματούμενες περιοχές του πνεύμονα σε καταστάσεις επιτάχυνσης και επιβράδυνσης (αυτοκίνητα ταχύτητας, αεροσκάφη) ή έντονη άσκηση (αύξηση της καρδιακής παροχής που οδηγεί σε αγγειοδιαστολή των κορυφαίων κυψελιδικών τριχοειδών)³⁸. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αρτηριακή υποξαιμία που αντιρροπείται, αυξάνοντας τον αερισμό σε περιοχές που λαμβάνουν αυξημένη αιμάτωση. Σε νόσους οι οποίες αυξάνουν τον νεκρό χώρο (π.χ. πνευμονική εμβολή) και η φυσιολογική αντιρρόπηση δεν είναι εφικτή, εμφανίζεται μη αναστρέψιμη υποξαιμία⁴⁰. Η υποξαιμία εμφανίζεται πιο εύκολα από την υπερκαπνία λόγω των διαφορετικών τρόπων με τους οποίους το οξυγόνο και το διοξείδιο μεταφέρονται στο αίμα.

Κύρια παθολογικά παραδείγματα αυξημένου λόγου VA/Q (αύξηση του νεκρού χώρου) είναι η πνευμονική εμβολή και το καρδιαγγειακό shock⁴⁰. Το PaO₂ βελτιώνεται με τη χορήγηση εξωγενούς 100% οξυγόνου. Αντίθετα, παραδείγματα μειωμένου λόγου VA/Q (shunt) είναι η εισρόφηση ξένου σώματος, η πνευμονία, η κυστική ίνωση και το πνευμονικό οίδημα. Σε αυτή την περίπτωση το PaO₂ δεν βελτιώνεται με τη χορήγηση εξωγενούς 100% οξυγόνου⁴².

2.6 Ρύθμιση της αναπνοής

Η ρύθμιση της αναπνοής γίνεται από τον εγκέφαλο και συγκεκριμένα από το αναπνευστικό κέντρο το οποίο εδράζεται στο δικτυωτό σχηματισμό του προμήκη μυελού και της γέφυρας στο εγκεφαλικό στέλεχος⁴¹.

Ο ρόλος του είναι κυρίως να προσδίδει το ρυθμό στη σύσπαση και την κίνηση των αναπνευστικών μυών και κυρίως στο διάφραγμα (φρενικό νεύρο), όπως και την ένταση και το μοτίβο της αναπνοής.

Το κύριο ερέθισμα το οποίο βοηθά στη ρύθμιση των αναπνευστικών είναι το υψηλό PCO_2 . Το χαμηλό PCO_2 αποτελεί τον κύριο ρυθμιστικό παράγοντα σε καταστάσεις χρόνιας υπερκαπνίας (όπως στη ΧΑΠ)⁴⁶. Άλλος παράγοντας ο οποίος ρυθμίζει το αναπνευστικό μοτίβο είναι το χαμηλό pH. Οι κεντρικοί χημειούποδοχείς ανιχνεύουν τις μεταβολές του PCO_2 και του pH ενώ οι περιφερικοί χημειούποδοχείς στην αορτή και τα καρωτιδικά σωμάτια τις μεταβολές του PO_2 ⁴⁷.

Ανάλογα με τη διάρκεια έκθεσης του αναπνευστικού κέντρου στα ερεθίσματα μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα ανταπόκρισής του. Ως παράδειγμα, στη ΧΑΠ λόγω χρόνια έκθεσης του αναπνευστικού κέντρου σε τιμές $PCO_2 \geq 70\%$, αναστέλλεται η αντισταθμιστική λειτουργία του αναπνευστικού κέντρου σε μικρότερες τιμές αύξησης του PCO_2 ^{41, 48}.

3 Παθοφυσιολογία της νόσου

Η παθοφυσιολογία του ΣΑΔ οφείλεται σε ανωριμότητα του πνεύμονα και έλλειψη του επιφανειοδραστικού παράγοντα⁴⁹. Ο Επιφανειοδραστικός Παράγοντας (ΕΠ) είναι μια βιολογική ουσία που βρίσκεται στον πνευμονικό ιστό και οδηγεί στην ελάττωση των επιφανειακών τάσεων των κυψελίδων, στη διατήρηση του όγκου τους κατά την εκπνοή και στη στεγανοποίηση της επιφάνειάς τους από την είσοδο υγρών⁵⁰.

Τα περισσότερα νεογνά τα οποία νοσούν από ΣΑΔ γεννιούνται κατά το στάδιο της κυψελιδοποίησης της ανάπτυξης του πνεύμονα, το οποίο επισυμβαίνει κατά την 32η εβδομάδα κύησης^{51, 52}. Στα νεογνά με μικρότερη ηλικία κύησης ο επιφανειοδραστικός παράγοντας δεν παράγεται σε ικανοποιητικά επίπεδα ή με τη σωστή περιεκτικότητα σε φωσφολιπίδια και πρωτεΐνες από τα πνευμονοκύτταρα τύπου II.^{53, 54} Ο επιφανειοδραστικός παράγοντας των πνευμόνων αποτελείται από ένα μείγμα λιπιδίων και ειδικών αποπρωτεϊνών και καλύπτει την κυψελιδική επιφάνεια του πνεύμονα. Η κύρια λειτουργία του είναι η διατήρηση χαμηλής επιφανειακής τάσης στον κυψελιδοαρτηριακό φραγμό και η πρόληψη της κυψελιδικής κατάρρευσης κατά την εκπνοή⁵⁵. Επιπλέον, συμμετέχει στο σύστημα της φυσικής ανοσίας του πνεύμονα⁵⁵. Η σύνθεση των συστατικών του πραγματοποιείται στον πνεύμονα και συγκεκριμένα στα πνευμονοκύτταρα τύπου II, στα κύτταρα Clara και στα υποβλεννογόνια κύτταρα. Τέσσερις ειδικές πρωτεΐνες έχουν ταυτοποιηθεί μέχρι σήμερα και χαρακτηρίζονται ως πρωτεΐνες A (SP-A), B (SP-B), C (SP-C), και D (SP-D). Διαιρούνται σε υδρόφοβες (SP-B και SP-C) οι οποίες μειώνουν την κυψελιδική επιφανειακή τάση και σε υδρόφιλες (SP-A και SP-D) οι οποίες μεσολαβούν πρωτίστως στη φυσική άμυνα του πνεύμονα⁵⁵. Οι ανοσολογικές ιδιότητες των SP-A και SP-D περιλαμβάνουν τη συλλογή και συγκόλληση παθογόνων, τη στρατολόγηση και ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων και των μακροφάγων, την επαγωγή της φαγοκυττάρωσης, την αύξηση της αντίστασης στην έκθεση σε αλλεργιογόνα, παρεμβαίνοντας στην αλληλεπίδραση αλλεργιογόνου με την ανοσοσφαιρίνη E, στην αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων και βασεοφίλων, στην πόλωση των T-λεμφοκυττάρων, αλλά και στην κάθαρση και απομάκρυνση των αποπτωτικών και νεκρωτικών κυττάρων⁵⁶. Τα πνευμονοκύτταρα τύπου II αρχίζουν να διαφοροποιούνται και να φτάνουν στην ώριμη μορφή τους κατά την 32^η εβδομάδα κύησης^{51, 52}. Η ανεπάρκεια του επιφανειοδραστικού παράγοντα οδηγεί στη μειωμένη πνευμονική ενδοτικότητα, στη μείωση του αναπνεόμενου όγκου και της λειτουργικής

υπολειπόμενης χωρητικότητας με αύξηση του νεκρού χώρου, τα οποία συνολικά οδηγούν σε μεγάλο χάσμα του λόγου αερισμού/αιμάτωσης (V/Qmismatch). Το αποτέλεσμα του κυψελιδικού υποαερισμού και της αδυναμίας αποβολής του διοξειδίου του άνθρακα κλινικά παρουσιάζεται ως αναπνευστική δυσχέρεια. Ως αποτέλεσμα, οι πνεύμονες των πρόωρων νεογνών χρειάζονται πολύ υψηλότερες τιμές πίεσης διάνοιξης ώστε να γεμίσουν με αέρα. Με την εξελισσόμενη ατελεκτασία μαζί με το βαρότραυμα και την τοξικότητα του οξυγόνου, τα ενδοθηλιακά και τα επιθηλιακά κύτταρα που εδράζονται στους άπω αεραγωγούς καταστρέφονται και οδηγούν στη δημιουργία εξιδρώματος που προέρχεται από το αίμα και κατά συνέχεια σε ινώδη ιστό σχηματίζοντας τις μεμβράνες υαλίνης⁵⁷.

4 Επιδημιολογικά δεδομένα ΣΑΔ

Οι αναπνευστικές παθήσεις αποτελούν την πρωταρχική αιτία της πρώιμης νέο-γνικής νοσηρότητας και θνητότητας καθώς αποτελούν τη συχνότερη ένδειξη εισαγωγής των προώρων και τελειόμηνων στις ΜΕΝΝ⁵⁸. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, το ΣΑΔ αποτελεί την πιο συχνή αιτία εισαγωγής στη ΜΕΝΝ⁵⁹.

Το ΣΑΔ είναι μια αναπνευστική διαταραχή η οποία εκδηλώνεται άμεσα μετά τη γέννηση ή τις πρώτες 24 ώρες της ζωής ενώ επιδεινώνεται τις πρώτες 48 ώρες της ζωής⁶⁰. Μπορεί να εκδηλωθεί σε τελειόμηνα νεογνά 37-42 εβδομάδων κύησης, όμως 4 στα 5 περιστατικά ΣΑΔ επισυμβαίνουν σε πρόωρα νεογνά⁶¹. Σύμφωνα με μελέτες, η βαρύτητα και η συχνότητα του ΣΑΔ εξαρτάται από το βάρος γέννησης και το βαθμό προωρότητας καθώς το 92% των νεογνών με ΗΚ 24-25 εβδομάδων παρουσιάζουν ΣΑΔ συγκριτικά με τα νεογνά με ΗΚ 30-31 εβδομάδες στα οποία το ποσοστά νόσησης είναι 57%⁶². 20% των νεογνών με βάρος γέννησης μικρότερο των 2.500 γραμμαρίων νοσούν με ΣΑΔ⁶³. Άλλη πρόσφατη μελέτη αναφέρει ότι 100% των πρόωρων νεογνών με ηλικία κύησης 23 εβδομάδων θα παρουσιάσει ΣΑΔ, όπως και το 50% των πρόωρων νεογνών με ηλικία κύησης μικρότερης των 29 εβδομάδων, με κύριο αιτιοπαθολογικό μηχανισμό την έλλειψη επιφανειοδραστικού παράγοντα⁶⁴.

Το 15% των τελειόμηνων νεογνών και το 29% των όψιμα πρόωρων νεογνών που εισάγονται στις Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών παρουσιάζουν σημαντική αναπνευστική νοσηρότητα⁶⁵. Μελέτη αναφέρει ότι 15% των τελειόμηνων νεογνών και 29% των πρόωρων νεογνών που εισάγονται στις ΜΕΝΝ αναπτύσσουν σημαντική συμπτωματολογία από το αναπνευστικό σύστημα και κυρίως τα νεογνά με ΗΚ μικρότερη των 34 εβδομάδων⁶⁶.

Η συχνότητα αυξάνει με τον βαθμό της προωρότητας και κυμαίνεται από 50% στα πρόωρα με ΗΚ μικρότερη των 30 εβδομάδων, ενώ καταγράφονται ποσοστά μέχρι 90% στα πρόωρα με ΗΚ μικρότερη των 28 εβδομάδων⁶⁷. Η θνητότητα του ΣΑΔ έχει μειωθεί διαχρονικά και καταγράφεται από 50% μέχρι μικρότερη του 10%⁶⁸. Στις χώρες οι οποίες χαρακτηρίζονται από φτώχεια και χαμηλό βιοτικό επίπεδο, η θνητότητα είναι δέκα φορές μεγαλύτερη από ό,τι στις πλουσιότερες χώρες, αλλά ακόμα και στις αναπτυγμένες χώρες η θνητότητα φτάνει μέχρι και το 60%⁶⁹. Επιπρόσθετα, το ΣΑΔ αποτελεί τη συχνότερη αιτία θανάτου τον πρώτο μήνα της ζωής⁷⁰.

5 Αιτιολογία και προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου

Είναι γνωστό ότι το Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας στα νεογνά οφείλεται, όπως αναφέρθηκε, στην ανεπάρκεια του επιφανειοδραστικού παράγοντα λόγω ανεπαρκούς παραγωγής του ή λόγω αδρανοποίησής του. Η προωρότητα σχετίζεται και με ανεπάρκεια και με αδρανοποίηση του επιφανειοδραστικού παράγοντα⁷¹.

Καταστάσεις που ενοχοποιούνται για το ΣΑΔ είναι η προωρότητα, η καισαρική τομή, το άρρεν φύλο, η εισρόφηση μηκωνίου, η χοριοαμνιονίτιδα, το ολιγάμνιο, οι ανατομικές ανωμαλίες του πνεύμονα, η προεκλαμψία, η παρατεταμένη ρήξη εμβρυϊκών υμένων (ΠΡΕΥ), το πολυυδράμνιο, το παθολογικό εμβρυϊκό καρδιοτοκογράφημα, η κολπική αιμορραγία, η ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης, τα μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά και η πολύδυμη κύηση^{18,66}.

Ο πρόωρος τοκετός αποτελεί την πρωταρχική αιτία περιγεννητικής νοσηρότητας και θνητότητας στις αναπτυγμένες χώρες, με τους περισσότερους θανάτους να επισυμβαίνουν στα πρόωρα νεογνά μικρότερα των 32 εβδομάδων ΗΚ⁷². Τόσο το βάρος γέννησης όσο και η διάρκεια της κύησης σε εβδομάδες είναι σημαντικοί προσδιοριστές της μακροπρόθεσμης υγείας και της επιβίωσης των νεογνών⁷³.

Ως πρόωρος τοκετός ορίζεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) ο τοκετός ο οποίος συμβαίνει πριν από τις 37 εβδομάδες της κύησης. Περαιτέρω κατηγοριοποίηση γίνεται ανάλογα με την ηλικία κύησης. Συγκεκριμένα, τα νεογνά με ηλικία κύησης 34 έως και 36 συμπληρωμένων εβδομάδων ορίζονται ως όψιμα πρόωρα νεογνά, 32 μέχρι 34 συμπληρωμένων εβδομάδων ορίζονται ως μέτριου βαθμού πρόωρα νεογνά, εκείνα μεταξύ 28 έως 32 εβδομάδων ως πολύ πρόωρα νεογνά και τα μικρότερα των 28 εβδομάδων ως εξαιρετικά πρόωρα νεογνά^{74, 75} (Πίνακας 3).

Η συχνότητα του πρόωρου τοκετού ποικίλλει μεταξύ των κρατών. Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ) το 2015 καταγράφηκε συχνότητα 9,6%⁷⁶. Τα ποσοστά του πρόωρου τοκετού στις ΗΠΑ μειώθηκαν σημαντικά το 2021 στο 10,1% από το 10,5% που καταγράφηκε το 2020. Όμως τα ποσοστά στη χώρα αυτή διαφέρουν μεταξύ των διαφορετικών φυλών στις ΗΠΑ, με τα υψηλότερα ποσοστά να καταγράφονται στις μη Ισπανίδες μαύρες γυναίκες (14,8%)⁷⁷. Στην Ευρώπη το 2010 το ποσοστό προωρότητας κυμάνθηκε από 5,8 έως 6,7%⁷⁸, ενώ το 2014 κυμάνθηκε σε ποσοστά 8,7%⁷⁹. Τα ποσοστά αυτά είναι σημαντικά καθότι τα πρόωρα νεογνά ταυτόχρονα ανήκουν και στην κατηγορία των χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών, τα οποία επίσης βρίσκονται

σε αυξημένο κίνδυνο θανάτου σε σχέση με τα νεογνά που γεννιούνται με φυσιολογικό βάρος γέννησης (>2500 γραμμάρια)⁸⁰. Η Νότια Ασία κατέχει το υψηλότερο ποσοστό χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών και ανέρχεται στο 24%⁸¹. Στην Αφρική και στην Ασία υπάρχουν χώρες στις οποίες η συχνότητα πρόωρου τοκετού ξεπερνά το 15%, όπως στην Ινδία (18%)⁷⁹. Πρόσφατη μελέτη χρησιμοποίησε δεδομένα από 107 χώρες και ανακοίνωσε ότι παγκόσμια το ποσοστό του πρόωρου τοκετού το 2014 ήταν 10,6% και αφορά 14,84 εκατομμύρια γεννήσεων ζώντων πρόωρων νεογνών⁷⁹.

Η χαμηλότερη ηλικία κύησης η οποία καταγράφεται στη βιβλιογραφία είναι οι 22 εβδομάδες και το χαμηλότερο βάρος γέννησης τα 500 γραμμάρια, ώστε νομικά αυτά τα νεογνά κατά τη γέννηση να αναφέρονται ως θνησιγενή νεογνά και όχι ως αποβαλλόμενα έμβρυα, χωρίς να σημαίνει ότι θα επιβιώσουν⁷⁵.

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, για σκοπούς σύγκρισης μεταξύ των κρατών, τα θνησιγενή ορίζονται ως εκείνα τα νεογνά με βάρος μεγαλύτερο των 1.000 γραμμαρίων ή μεγαλύτερα των 28 εβδομάδων ΗΚ, βελτιώνοντας την ικανότητα των ερευνητών να συγκρίνουν τα ποσοστά επιβίωσης μεταξύ των διαφόρων χωρών⁷⁵. Πολλές μελέτες διαχρονικά έχουν αποδείξει ότι η πιο συχνή αιτία αναπνευστικών επιπλοκών είναι η προωρότητα και είναι καλά τεκμηριωμένο ότι η παροδική ταχύπνοια, το ΣΑΔ, η πνευμονία και η πνευμονική υπέρταση εμφανίζονται συχνότερα στα όψιμα πρόωρα⁸². Επιπρόσθετα η αναπνευστική νοσηρότητα έχει διαφανεί ότι είναι 10 φορές συχνότερη στα νεογνά με ΗΚ μικρότερη των 34 εβδομάδων συγκριτικά με τα τελειόμηνα νεογνά.⁶⁶

Πίνακας 3: Κατάταξη της προωρότητας ή των πρόωρων νεογνών ανάλογα με την ηλικία κύησης

Κατάταξη της προωρότητας ή των πρόωρων νεογνών ανάλογα με την ηλικία κύησης⁸³	
Ονομασία	Ηλικία κύησης σε εβδομάδες
Εξαιρετική προωρότητα ή εξαιρετικά πρόωρα νεογνά	<28
Πολύ πρόωρα νεογνά	28-32
Μέτριου βαθμού πρόωρα	32-37

Πίνακας 4: Αίτια του ιατρικά ενδεικνυόμενου πρόωρου τοκετού

Αίτια του ιατρικά ενδεικνυόμενου πρόωρου τοκετού ⁸⁴
Προδρομικός πλακούντας
Διεισδυτικός πλακούντας
Κολπική αιμόρροια
Αποκόλληση πλακούντα
Καθυστέρηση της αύξησης του εμβρύου: που αποδίδεται σε ολιγάμνιο ή σε παθολογική εξέταση Doppler ή σε χρόνια νοσήματα της μητέρας, όπως χρόνια υπέρταση και προεκλαμψία
Συγγενείς ανωμαλίες του εμβρύου
Πολυδράμνιο
Προηγηθείσα καισαρική τομή
Ιστορικό προηγούμενου ενδομήτριου θανάτου ή θνησιγενούς νεογνού στην έγκυο, το οποίο είναι προδιαθεσικός παράγοντας για κακή έκβαση και της επόμενης κύησης
Χρόνια υπέρταση της μητέρας η οποία προϋπήρχε της κύησης, η οποία δεν ρυθμίζεται ή είναι δύσκολο να ρυθμιστεί με φαρμακευτική αγωγή
Σακχαρώδης διαβήτης με αγγειακές επιπλοκές, που είναι δύσκολο να ρυθμιστεί με φάρμακα ή δίαιτα
Πολύδυμες κήσεις

Πίνακας 5: Αίτια και προδιαθεσικοί παράγοντες πρόωρου τοκετού

Αίτια και προδιαθεσικοί παράγοντες πρόωρου τοκετού^{75, 83}		
<p>Ιατρικά ενδεικνυόμενος πρόωρος τοκετός</p>	<p>Μητρικά αίτια</p>	<p>Υπέρταση κύησης και αγγειακές ανωμαλίες</p> <p>Οξεία νόσος ή χρόνια νοσήματα</p> <p>Μαιευτικές επιπλοκές</p> <p>Αιμορραγία</p> <p>Ηλικία μητέρας >35 χρόνων</p>
	<p>Εμβρυϊκά αίτια</p>	<p>Ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης</p> <p>Μη σταθερή κατάσταση του εμβρύου</p> <p>Ανωμαλίες του εμβρύου</p> <p>Πολύδυμη κύηση</p>
<p>Πρόωρη ρήξη εμβρυϊκών υμένων</p>		<p>Λοίμωξη (ουρολοίμωξη της εγκύου)</p> <p>Διάταση μήτρας</p> <p>Ανωμαλίες του κόλπου</p> <p>Εθνικότητα</p> <p>Χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο</p>
<p>Αυτόματος πρόωρος τοκετός</p>		<p>Ιστορικό προηγούμενου πρόωρου τοκετού -</p> <p>Ιστορικό γέννησης χαμηλού βάρους γέννησης νεογνού</p> <p>Χαμηλός δείκτης μάζας σώματος <20</p> <p>χαμηλή πρόσληψη βάρους κατά την κύηση</p> <p>Κακές συνθήκες εργασίας</p> <p>Ψυχοκοινωνικό στρες</p> <p>Κάπνισμα, κατάθλιψη</p> <p>Χρήση φαρμάκων</p> <p>Ηλικία μητέρας <18 χρόνων ή μεγάλη ηλικία της μητέρας</p> <p>Στενό μεσοδιάστημα μεταξύ διαδοχικών κυήσεων</p> <p>Γενετικοί παράγοντες</p> <p>Άγνωστη αιτία</p>

Παρόλο που η συχνότητα του ΣΑΔ σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με την ηλικία κύησης, η προωρότητα από μόνη της δεν εξηγεί τον κίνδυνο νόσησης. Εκτός από την ανεπάρκεια του επιφανειοδραστικού παράγοντα, διάφοροι παράγοντες, οι οποίοι αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, επηρεάζουν την εμφάνιση και τη βαρύτητα του ΣΑΔ. Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες, γενετικοί παράγοντες, όπως συγκεκριμένες γονιδιακές μεταλλάξεις και γενετικός πολυμορφισμός, καθορίζουν την ανταπόκριση στη θεραπεία, ακόμα και όταν συγκρίνονται νεογνά με την ίδια ηλικία κύησης, οι μητέρες των οποίων έχουν λάβει στεροειδή προγεννητικά και στα οποία έχει χορηγηθεί επιφανειοδραστικός παράγοντας και πρέπουσα μηχανική υποστήριξη της αναπνοής¹³. Επιπρόσθετα, το ΣΑΔ επισυμβαίνει λιγότερο συχνά και είναι μικρότερης βαρύτητας στα πρόωρα νεογνά της μαύρης φυλής, σε αντίθεση με τα λευκά πρόωρα, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι η εθνικότητα αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου¹³ (Πίνακες 4 και 5).

Το άρρεν φύλο συσχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά ΣΑΔ συγκριτικά με το θήλυ φύλο. Αυτό το φαινόμενο οφείλεται στο γεγονός ότι η ανάπτυξη των πνευμόνων προγεννητικά και η ωρίμανσή τους είναι πιο αναβαθμισμένη στα θήλεα έμβρυα⁸⁵. Τα άρρεν πρόωρα νεογνά αναπτύσσουν συχνότερα χρόνια πνευμονική νόσο⁸⁶. Οι κινήσεις του στόματος του εμβρύου αρχίζουν μεταξύ 16-26 εβδομάδων κύησης αποτελώντας τις πρωταρχικές αναπνευστικές κινήσεις, οι οποίες αποτελούν έναυσμα για την ανάπτυξη των πνευμόνων⁸⁷. Οι ορμόνες του φύλου διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ωρίμανση του πνεύμονα. Η τεστοστερόνη εκκρίνεται από τους εμβρυϊκούς όρχεις και αναστέλλει την παραγωγή και έκκριση του ΕΠ, ενώ τα οιστρογόνα παράγονται από τον πλακούντα και έχουν ευεργετική δράση στην παραγωγή του εμβρυϊκού επιφανειοδραστικού παράγοντα και στην κυψελιδοποίηση του πνεύμονα⁸⁸.

Η καισαρική τομή (ΚΤ) ως τρόπος τοκετού σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΣΑΔ. Στον ορισμό της καισαρικής τομής περιλαμβάνεται η εκλεκτική καισαρική τομή και η επείγουσα καισαρική τομή. Πρόκειται για την πιο συχνή χειρουργική διαδικασία παγκοσμίως και τα ποσοστά της τείνουν να αυξάνονται διαχρονικά. Διαφαίνεται ότι η ΚΤ αυξάνει τον κίνδυνο ΣΑΔ, τον κίνδυνο για παροδική ταχύπνοια και παραμένουσα πνευμονική υπέρταση⁸⁹. Η συσχέτιση της καισαρικής τομής με τις αναπνευστικές επιπλοκές των νεογνών οφείλεται στον αυξημένο όγκο του πνευμονικού υγρού που παραμένει στις κυψελίδες μετά την ΚΤ, στη μικρότερη ζωτική χωρητικότητα και στη μικρότερη ποσότητα έκκρισης ΕΠ μέσα στις κυψελίδες⁹⁰. Η καισαρική τομή, όταν

διενεργείται πριν από την έναρξη φαινομένων τοκετού, αυξάνει τον κίνδυνο αναπνευστικής νοσηρότητας διότι οι προστατευτικοί μηχανισμοί του κοιλιακού τοκετού δεν εκλύονται. Συγκεκριμένα, δεν υφίσταται μετά από ΚΤ η μείωση των πνευμονικών υγρών, η έκκριση κατεχολαμινών, η έκκριση ΕΠ στον κυψελιδικό χώρο και η αύξηση των επιπέδων αγγειοδιασταλτικών παραγόντων, όπως του νιτρικού οξιδίου, της προστακυκλίνης και της προσταγλανδίνης Ε91. Η αναπνευστική νοσηρότητα είναι μεγαλύτερη όταν η ΚΤ διενεργείται πριν από τις 39 εβδομάδες ΗΚ, και αυτό οδήγησε στη σύσταση πολλών επιστημονικών εταιρειών όπως η καισαρική τομή διενεργείται στις 39+0 εβδομάδες κύησης^{92, 93}. Σύμφωνα με μελέτες, η εκλεκτική καισαρική τομή ευθύνεται για το 33% των περιπτώσεων σοβαρού ΣΑΔ, όταν διενεργείται μεταξύ 37-38 εβδομάδων ΗΚ και έχει ενοχοποιηθεί και για την πρόκληση πνευμοθώρακα σε ποσοστά 10,3% - 34,0% και πνευμονικής υπέρτασης στο 20% των νεογνών με ΣΑΔ μετά από εκλεκτική καισαρική τομή⁹¹.

Ανάμεσα στους πρωταρχικούς μητρικούς παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο ρίσκο αναπνευστικής νοσηρότητας είναι η πρόωρη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων (ΠΡΕΥ). Πρόωρη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων είναι η ρήξη των εμβρυϊκών υμένων που επισυμβαίνει πριν από τις 37 εβδομάδες ηλικίας κύησης⁹⁴. Η ΠΡΕΥ συμβαίνει στο 5%-15% των κύσεων παγκοσμίως και αποτελεί το αίτιο για το ένα τρίτο των πρόωρων τοκετών⁹⁵. Επίσης είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυϊκή δυσχέρεια, εγκεφαλική αιμορραγία, σηψαιμία και αυξάνει το ρίσκο για καισαρική τομή⁹⁵. Επιπρόσθετα περιπλέκεται με ΣΑΔ σε ποσοστά που κυμαίνονται από 10%-40%⁹⁶ (Πίνακες 4, 5).

Στη μελέτη της Krampfl, 25% όλων των δίδυμων κύσεων είχαν ως επιπλοκή τον πρόωρο τοκετό. Τα μονοχοριακά δίδυμα παρουσιάζουν διπλάσια συχνότητα πρόωρου τοκετού πριν τις 32 εβδομάδες σε σχέση με τα διχοριακά. Επίσης είναι συχνότερη η ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση και η περιγεννητική θνησιμότητα στα μονοχοριακά δίδυμα νεογνά⁹⁷.

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης (ΣΔΚ) είναι πάθηση που αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια της κύησης και ορίζεται ως παθολογική ανοχή της εγκύου στη χορηγούμενη γλυκόζη από το στόμα, προκαλώντας σοβαρές επιπλοκές στη μητέρα, στο έμβρυο και στο νεογνό. Ο μηχανισμός δημιουργίας του ΣΔΚ αποδίδεται στη μη ικανοποιητική δράση ή στη μη ικανοποιητική ποσότητα εκκρινόμενης ινσουλίνης από το πάγκρεας στην κυκλοφορία της εγκύου⁹⁸. Στη μητέρα προκαλεί υπεργλυκαιμία, η οποία μεταφέ-

ρεται στο έμβρυο και οδηγεί σε εμβρυϊκή υπερινσουλιναϊμία. Η τελευταία ενοχοποιείται για την πρόκληση των κλινικών ευρημάτων του εμβρύου και του νεογνού, τα οποία περιλαμβάνουν και το αυξημένο σωματικό βάρος λόγω αυξημένων αποθηκών λίπους, το οποίο ευθύνεται για τη μακροσωμία του εμβρύου και του νεογνού⁹⁹.

Στις επιπλοκές που ενδέχεται να παρουσιαστούν περιλαμβάνεται ο νεογνικός θάνατος, το θνησιγενές έμβρυο, η ανάγκη διενέργειας επείγουσας καισαρικής τομής ή διενέργειας επεμβατικών χειρισμών κατά τον φυσιολογικό τοκετό, ο ίκτερος που χρήζει θεραπείας, η αυξημένη συχνότητα εισαγωγής του νεογνού στη ΜΕΝΝ, η δυστοκία ώμου, το κάταγμα οστού και η μαιευτική παράλυση λόγω της μακροσωμίας του εμβρύου και του νεογνού, η υπογλυκαιμία που απαιτεί ενδοφλέβια θεραπεία, το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, η πολυερυθραιμία, η υπερπλασία του μυοκαρδίου, η αυξημένη πιθανότητα συγγενών διαμαρτιών της διάπλασης και οι σπασμοί¹⁰⁰.

Η διάγνωση γίνεται με τη διενέργεια της δοκιμασίας ανοχής της γλυκόζης και τα διαγνωστικά κριτήρια ποικίλλουν μεταξύ των διάφορων χωρών. Η δοκιμασία γίνεται με τη χορήγηση 75 γραμμαρίων γλυκόζης στην έγκυο κατά την 24^η-32^η εβδομάδα της κύησης και ταυτόχρονα γίνεται μέτρηση των τιμών της γλυκόζης στον ορό του αίματος της εγκύου σε προκαθορισμένα χρονικά διαστήματα. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, όταν η τιμή της γλυκόζης στον ορό μετράται άμεσα μετά τη χορήγηση γλυκόζης στην έγκυο και είναι μεγαλύτερη των 126 mg/dl ή είναι μεγαλύτερη των 140 mg/dl όταν μετρηθεί δύο ώρες μετά τη χορήγηση γλυκόζης, επιβεβαιώνεται η διάγνωση του ΣΔΚ^{99, 101}. Τόσο ο ΣΔΚ όσο και ο ΣΔ προ της κύησης έχουν μελετηθεί ως παράγοντες κινδύνου για το ΣΑΔ¹⁰². Η εμβρυϊκή υπερινσουλιναϊμία οδηγεί σε καθυστέρηση της ωρίμανσης του πνεύμονα¹⁰³. Τα νεογνά μητέρων με ΣΔΚ έχουν αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό και διενέργεια καισαρικής τομής, παράγοντες οι οποίοι έχουν περιγραφεί ως παράγοντες κινδύνου για πρόκληση ΣΑΔ¹⁰⁴.

Η καλύτερη ηλικία για τον τοκετό σε γυναίκες με ΣΔΚ και αρρυθμιστες τιμές γλυκόζης αποτελεί ζήτημα σοβαρής σκέψης από τους ιατρούς, καθώς εξαρτάται από πολλούς παράγοντες και παρά το γεγονός ότι πλέον υπάρχουν προηγμένοι θεραπευτικοί παράγοντες αντιμετώπισης του διαβήτη, ο επιθυμητός γλυκαιμικός έλεγχος είναι δύσκολο να επιτευχθεί. Συστάσεις για διενέργεια τοκετού μεταξύ 39 - 39+6 εβδομάδες κύησης έχουν ανακοινωθεί για τις κύσεις με καλό γλυκαιμικό έλεγχο¹⁰⁵. Οι νεογνικές επιπλοκές και τα ποσοστά θνησιγενών εμβρύων εξακολουθούν να παραμένουν υψηλά¹⁰⁶.

6 Διαγνωστικά κριτήρια του ΣΑΔ

Στα διαγνωστικά κριτήρια περιλαμβάνονται: η αυξανόμενη ανάγκη σε οξυγόνο τις πρώτες 24 ώρες της ζωής του νεογνού, η απουσία κλινικών σημείων λοίμωξης και η χαρακτηριστική ακτινολογική εικόνα με τη δικτυοκοκκώδη υφή, αεροβρογχόγραμμα και ελαττωμένη ποσότητα του αέρα στο πνευμονικό παρέγχυμα^{61, 107}. Η διάγνωση του ΣΑΔ στην Ευρώπη βασίζεται σε κλινικά κριτήρια (όπως γογγυσμός, ταχύπνοια και εισολκές και αναπέταση των ρινικών πτερυγίων) και στις ανάγκες σε χορηγούμενο οξυγόνο. Στην Ιαπωνία η διάγνωση βασίζεται σε συνδυασμό κλινικών αναπνευστικών συμπτωμάτων, στις ανάγκες σε οξυγόνο και στη τιμή της χορηγούμενης πίεσης κατά τον μηχανικό αερισμό και στις βιοχημικές εξετάσεις¹⁰⁸. Οι βιοχημικές αυτές εξετάσεις που λαμβάνονται από εκκρίσεις της τραχείας, του στομάχου ή του αμνιακού υγρού αντικατοπτρίζουν την ποσότητα του ΕΠ που υπάρχει στο πνευμονικό παρέγχυμα¹⁰⁹. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ο δείκτης κλινικού ρίσκου για βρέφη (Clinical Risk Index for Babies-CRIB) ο οποίος είναι ένα διαγνωστικό εργαλείο που σχετίζεται με το βάρος γέννησης, την ΗΚ, το ποσοστό του χορηγούμενου εισπνεόμενου οξυγόνου, τη μέγιστη τιμή του ελλείματος βάσης (ΕΒ) στα αέρια αίματος τις πρώτες ώρες της ζωής και την παρουσία συγγενών ανωμαλιών¹¹⁰. Σε κλινική υποψία ΣΑΔ ο δείκτης CRIB μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να διαγνωστεί η βαρύτητα του ΣΑΔ και η ανάγκη χρήσης μηχανικού αερισμού⁶¹. Η μερική πίεση του οξυγόνου, όταν είναι μικρότερη των 50 mmHg σε συνδυασμό με κυάνωση στον ατμοσφαιρικό αέρα ή αν υπάρχει ανάγκη χορήγησης οξυγόνου για να διατηρηθεί σε επίπεδα > των 50 mmHg, είναι ένδειξη ΣΑΔ. Στα αέρια αίματος ανιχνεύεται μεταβολική και αναπνευστική οξέωση λόγω αναερόβιου μεταβολισμού και ατελεκτασίας⁶¹.

7 Κλινικά-Εργαστηριακά χαρακτηριστικά ΣΑΔ

7.1 Κλινικές εκδηλώσεις

Το ΣΑΔ αναγνωρίζεται κλινικά όταν το νεογέννητο παρουσιάζει ένα ή συνδυασμό κλινικών σημείων αυξημένου έργου της αναπνοής, όπως ταχύπνοια, αναπέταση ρινικών πτερυγίων, εισολκές των ευένδοτων σημείων του θώρακα, δύσπνοια και γογγυσμός⁵⁹. Ως ταχύπνοια ορίζουμε τη συχνότητα των αναπνοών μεγαλύτερη από 60 το λεπτό, με τα πιο ανώριμα πρόωρα να παρουσιάζουν μεγαλύτερες συχνότητες ώστε να ελαττώνουν το έργο της αναπνοής. Τα πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά εμφανίζουν άπνοιες. Άπνοιες, υπόταση και κυάνωση αποτελούν κακό προγνωστικό παράγοντα. Στην ακρόαση θώρακος παρατηρείται μειωμένη είσοδος αέρα. Στα αέρια αίματος παρατηρείται μικτή μεταβολική και αναπνευστική οξέωση, υποξυγοναιμία και υπερκαπνία, υπογλυκαιμία και υπασβαιστιαιμία⁵⁷.

7.2 Εργαστηριακά χαρακτηριστικά

7.2.1 Ακτινογραφία θώρακος

Η ακτινογραφία θώρακος χαρακτηρίζεται από παθολογικά ακτινολογικά ευρήματα τα οποία περιλαμβάνουν διάχυτες μικροατελεκτασίες, γνωστές ως δίκην τριμμένου γυαλιού με δικτυοκοκκώδη εμφάνιση και αεροβρογχόγραμμα με ελαττωμένους όγκους του πνεύμονα¹¹¹. Σύμφωνα με μελέτες, σε νεογνά με κλινική υποψία ΣΑΔ η ακτινογραφία θώρακα έχει ευαισθησία 91% και ειδικότητα 84% όταν τα υπόλοιπα κλινικά ευρήματα δεν ήταν ξεκάθαρα¹¹². Άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η ακτινολογική εικόνα συμβαδίζει με τη βαρύτητα της νόσου¹¹³. Η ακτινογραφία θώρακος είναι επίσης αναγκαία για να επιβεβαιώσουμε τη θέση του τραχειοσωλήνα καθώς τα νεογνά με σοβαρό ΣΑΔ συχνά τοποθετούνται σε μηχανικό αερισμό με σκοπό τη βελτίωση της οξυγόνωσής τους, την εξωγενή χορήγηση του ΕΠ και την αποφυγή ή διόρθωση μη σωστής θέσης του τραχειοσωλήνα^{8, 60}. Επιπρόσθετα έχει διαφανεί ότι η φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος του νεογνού τις πρώτες 6 ώρες της ζωής αποκλείει την ανάπτυξη ΣΑΔ¹¹⁴.

7.2.2 Υπερηχογράφημα πνεύμονα

Μέχρι πρόσφατα η ακτινογραφία θώρακος αποτελούσε τη μοναδική απεικονιστική μέθοδο διάγνωσης του ΣΑΔ στα νεογνά¹¹⁵.

Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται το υπερηχογράφημα του πνεύμονα (ΥΠ) ως βοηθητικό διαγνωστικό εργαλείο για τη διάγνωση του ΣΑΔ καθώς αποτελεί μη επεμβατική μέθοδο, η οποία γίνεται στην κλίνη του ασθενούς¹¹⁶. Είναι γνωστό ότι η ακτινογραφία θώρακος είναι η κύρια απεικονιστική εξέταση για τη διάγνωση του ΣΑΔ στα νεογνά, όμως η έκθεση στην ιονίζουσα ακτινοβολία μπορεί να είναι επιβλαβής και να παρουσιάσει μεταγενέστερα παρενέργειες¹¹⁷. Πρόσφατη μετανάλυση ανέδειξε ότι η ευαισθησία και ειδικότητα της μεθόδου της υπερηχογραφίας του πνεύμονα είναι υψηλή¹¹⁸. Επιπρόσθετα έχει διαφανεί ότι το υπερηχογράφημα του πνεύμονα μπορεί να δείξει τον βαθμό βαρύτητας του ΣΑΔ, καθώς και να προσδιορίσει την πιθανή αναγκαιότητα μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής¹¹⁹. Συγκριτικά με την ακτινογραφία θώρακος, το υπερηχογράφημα του πνεύμονα μπορεί να αναγνωρίσει τα πρόωρα νεογνά τα οποία θα χρειαστούν χορήγηση επιφανειοδραστικού παράγοντα¹¹⁶.

Τέλος, με το ΥΠ μπορεί να γίνει διαφορική διάγνωση μεταξύ παροδικής ταχύπνοιας του νεογνού και του ΣΑΔ, λαμβάνοντας υπ' όψιν τα κλινικά και τα υπόλοιπα εργαστηριακά ευρήματα του νεογνού¹²⁰.

8 Διαφορική διάγνωση του ΣΑΔ

Τα αναπνευστικά προβλήματα στα νεογνά έχουν υπολογιστεί ότι αφορούν το 2,2% των ζώντων νεογνών, ενώ σε μελέτη η οποία διενεργήθηκε σε νεογνολογικό κέντρο στην Ινδία υπολογίστηκε ότι ανέρχεται σε 6,7%¹²¹.

Η διαφορική διάγνωση του ΣΑΔ θα πρέπει να περιλαμβάνει τις παρακάτω κλινικές καταστάσεις οι οποίες προκαλούν αναπνευστική δυσχέρεια: παροδική ταχύπνοια νεογνού, πνευμονία, σηψαιμία, πνευμοθώρακας, πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής υπέρταση νεογνού, εισρόφηση μηκωνίου, καρδιακή ανεπάρκεια λόγω συγγενούς καρδιοπάθειας και εισρόφηση γάλακτος. Λιγότερο συχνές καταστάσεις είναι η ατρησία ρινικών χοανών, ο χυλοθώρακας, η πνευμονική αιμορραγία, νευρομυϊκές καταστάσεις (συγγενής μυοτονική δυστροφία), μεταβολική οξέωση, αναιμία, πολυκυτταραιμία και συγγενείς ή χειρουργικές ανωμαλίες. Σπάνια αίτια αναπνευστικής δυσχέρειας είναι η συγγενής έλλειψη των πρωτεϊνών του επιφανειοδραστικού παράγοντα και η δυσπλασία των κυψελίδων^{5, 59}. Άλλες καταστάσεις που παρουσιάζουν αναπνευστική δυσχέρεια είναι οι συγγενείς διαταραχές του μεταβολισμού, ο ύδρωπας, η υποθερμία, η υπερθερμία, η σοβαρή αιμολυτική νόσος και η πολυκυτταραιμία¹⁸.

9 Θεραπευτική Αντιμετώπιση

9.1 Προγεννητική φροντίδα

Η προγεννητική φροντίδα είναι σημαντική για την πρόληψη του πρόωρου τοκετού, αν και δεν είναι εφικτό να ανατραπεί ο αυθόρμητος ή ο ιατρογενώς ενδεικνυόμενος πρόωρος τοκετός. Στην προγεννητική φροντίδα της εγκύου με κοντό μήκος του τραχήλου ή με ιστορικό προηγούμενου πρόωρου τοκετού ενδείκνυται η χορήγηση προγεστερόνης¹²². Σε επαπειλούμενο εξαιρετικά πρόωρο τοκετό είναι πιο ασφαλές να μεταφέρονται σε εξειδικευμένα κέντρα οι έγκυες και συγκεκριμένα σε κέντρα με MENN επιπέδου 3¹²³. Υπάρχουν κέντρα σε αρκετές χώρες όπου δεν είναι δυνατή η άμεση εξειδικευμένη φροντίδα του πρόωρου νεογνού και αυτό αποδείχτηκε ότι επηρεάζει και την πρόγνωση του. Τα εξαιρετικά πρόωρα νεογνά που δεν έχουν γεννηθεί σε τριτοβάθμιο κέντρο και δεν έχουν μεταφερθεί εντός 48 ωρών από τη γέννησή τους παρουσιάζουν φτωχότερη πρόγνωση σε σύγκριση με αυτά που γεννιούνται σε τριτοβάθμιο κέντρο¹²⁴. Το θειϊκό μαγνήσιο χορηγείται για τη νευροπροστασία του νεογνικού εγκεφάλου και τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται επίσης προγεννητικά σε περίπτωση παρατεταμένης ρήξης των εμβρυϊκών υμένων¹²⁵. Όσον αφορά τα τοκολυτικά, η πιο αποδεκτή στρατηγική χορήγησής τους είναι η οξεία χορήγησή τους για 48 ώρες μέχρι να χορηγηθούν τα κορτικοστεροειδή αν και δεν είναι πλήρως διευκρινισμένο αν βοηθά στην πρόγνωση η επαναλαμβανόμενη αγωγή με τοκόλυση¹²⁶. Πρόσφατη μετανάλυση συνιστά να μη χορηγείται μακροχρόνια αλλά μόνο οξείως σε επαπειλούμενο πρόωρο τοκετό¹²⁷. Επίσης η χρήση αντιβιοτικών σε ΠΡΕΥ ενδέχεται να καθυστερήσει τον πρόωρο τοκετό και να μειώσει τη νεογνική θνησιμότητα¹²⁸.

9.2 Φροντίδα στην αίθουσα τοκετού

Πολύ σημαντικές είναι οι παρεμβάσεις που γίνονται στην αίθουσα τοκετού κατά τα πρώτα λεπτά μετά τη γέννηση, οι οποίες καθορίζουν και την έκβαση μακροχρόνια. Σε αυτές τις παρεμβάσεις περιλαμβάνονται η καθυστερημένη απολίνωση του ομφάλιου λώρου, η αξιολόγηση του καρδιακού ρυθμού, η θερμορύθμιση, η αναρρόφηση και η μέτρηση της οξυγόνωσης του νεογνού. Τα νεογνά μέσα στα πρώτα 30 δευτερόλεπτα θα πρέπει να σκουπιστούν, ενώ τα πρόωρα νεογνά <28 εβδομάδων τοποθετούνται σε ειδική πλαστική σακούλα χωρίς να σκουπιστούν κάτω από θερμοαντική πηγή¹²⁹. Η εκτίμηση του καρδιακού ρυθμού είναι πολύ σημαντική και γίνεται με την ακρόαση του

στήθους και την ψηλάφηση του ομφαλικού κολοβώματος και ανιχνεύει ποια νεογνά χρειάζονται ανάνηψη και αν η ανάνηψη που διενεργείται είναι αποτελεσματική¹³⁰. Πρόσφατη μελέτη ανέδειξε ότι στα πρόωρα νεογνά, αν ο καρδιακός ρυθμός δεν φτάσει τους 100 παλμούς ανά λεπτό πέντε λεπτά μετά τη γέννηση, παρατηρείται αυξημένο ρίσκο θανάτου¹³⁰. Ο καλύτερος τρόπος παρακολούθησης της οξυγόνωσης και του καρδιακού ρυθμού είναι το παλμικό οξύμετρο¹²⁹. Άλλη καλή πρακτική είναι για τουλάχιστον 60 δευτερόλεπτα η καθυστερημένη απολίνωση του ομφάλιου λώρου για να γίνει μετάγγιση αίματος από τον πλακούντα στο νεογνό¹³¹. Έχει διαφανεί ότι η καθυστερημένη απολίνωση του ομφάλιου λώρου μειώνει τα ποσοστά ανάγκης πρώιμης μετάγγισης αίματος¹³². Στα νεογνά με αυτόματη αναπνοή ενδείκνυται η σταθεροποίηση με ρινικό CPAP με πίεση μέσω μάσκας ή ρινικών σωληναρίων. Σε απνοϊκά ή βραδυκαρδικά νεογνά γίνεται ήπιος αερισμός με εισπνευστική πίεση 20-25 cm H₂O. Τα πρόωρα νεογνά μικρότερα των 32 εβδομάδων ΗΚ θα πρέπει να έχουν κορεσμό οξυγόνου >80% και καρδιακό ρυθμό > 100 σφύξεις το λεπτό μέσα σε πέντε λεπτά από τη γέννηση. Νεογνά τα οποία δεν ανταποκρίνονται στον αερισμό με θετική πίεση θα πρέπει να διασωληνώνονται¹²⁹. Ο κορεσμός του οξυγόνου στα πρόωρα νεογνά πρέπει να κυμαίνεται μεταξύ από 90-94 %¹²⁸.

9.3 Χορήγηση εξωγενούς επιφανειοδραστικού παράγοντα

Η χορήγηση του ΕΠ αποτελεί σημαντικότερο μέρος της διαχείρισης του ΣΑΔ. Η χορήγηση του ΕΠ βελτιώνει την πνευμονική ανταλλαγή των αερίων, μειώνει την ανάγκη χρήσης του μηχανικού αερισμού, το κίνδυνο πνευμοθώρακα, διάμεσου πνευμονικού εμφυσήματος, ανοικτού βοτάλιου πόρου, ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας (ΒΠΔ) και θανάτου¹³³.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της χρήσης του εξωγενούς ΕΠ, οι οποίες περιγράφονται τόσο από τον συνθετικό όσο και από στον φυσικό ΕΠ, είναι η πνευμονική αιμορραγία, η βραδυκαρδία και υποξαιμία κατά τη χορήγησή του και η στιγμιαία απόφραξη του ενδοτραχειακού σωλήνα¹³⁴.

Οι ενδείξεις χορήγησης του ΕΠ είναι:

1. Πρόωρα νεογνά με θετικά ακτινολογικά ευρήματα (μικρός όγκος πνευμόνων, εικόνα τριμμένου γυαλιού, αεροβρογχόγραμμα και ασάφεια των καρδιακών ορίων) και κλινικά σημεία ΣΑΔ¹³⁵. Στο ΣΑΔ έχει παρατηρηθεί ότι όσο νωρίτερα χορηγηθεί ο ΕΠ τόσο καλύτερη η πρόγνωση. Επίσης η πρόγνωση είναι καλύτερη όταν της χορήγησης ΕΠ ακολουθήσει η αποσωλήνωση των πρόωρων νεογνών με ΣΑΔ, συγκρινόμενη με αυτή των νεογνών που παρέμειναν παρατεταμένα στον αναπνευστήρα⁴³.
2. Ο ΕΠ χορηγείται επίσης στα νεογνά με εισρόφηση μηκωνίου, καθώς στην ιατρική αυτή κατάσταση βοηθά στην οξυγόνωση και μειώνει την ανάγκη χρήσης μεμβράνης εξωσωματικής οξυγόνωσης (ECMO)⁴³.
3. Επίσης ο ΕΠ χορηγείται σε οποιαδήποτε νεογνό τεθεί σε αναπνευστήρα για κάποιο λόγο ανεξάρτητα από την ηλικία κύησης και σε νεογνά με αναπνευστική ανεπάρκεια⁴³.
4. Προφυλακτικά χορηγείται στα πρόωρα νεογνά μικρότερα των 30-32 εβδομάδων και τα χαμηλού βάρους γέννησης μικρότερων των 1.300 γραμμαρίων⁴³. Έχει διαφανεί ότι τα πρόωρα νεογνά μικρότερης ΗΚ από 27 εβδομάδες που έλαβαν ΕΠ εντός 5 λεπτών από τη γέννησή τους παρουσίασαν μικρότερη πιθανότητα ενδιάμεσου εμφυσήματος, πνευμοθώρακα, ΒΠΔ και μειωμένες δόσεις ΕΠ ανά ασθενή¹³⁶. Δεν έχει ακόμα αποδειχθεί πλήρως αν η προφυλακτική ή η πρώιμη χορήγηση ΕΠ, συγκρινόμενη με την καθυστερημένη χορήγηση ως θεραπεία στο ΣΑΔ, υπερτερεί στην πρόγνωση των υψηλού κινδύνου πρόωρων νεογνών. Επίσης δεν έχει δοθεί ακριβής απάντηση για την πιο κατάλληλη χρονική στιγμή χορήγησής του στις διαφορετικές ηλικίες γέννησης¹³⁶.
5. Άλλες ενδείξεις χορήγησής του είναι η σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια από λοίμωξη από αναπνευστικό συγκιτιακό ιό. Έχει διαφανεί ότι μειώνει τη διάρκεια παραμονής του νεογνού στον μηχανικό αερισμό και τη διάρκεια παραμονής στον αναπνευστήρα¹³⁷.
6. Νεογνά με εργαστηριακά ευρήματα έλλειψης ΕΠ, όπως ο λόγος λεκιθίνης προς σφιγγομυελίνη 2:1 ή απουσία φασφατυδυλ-γλυκερόλης.

Στην Ευρώπη ΕΠ χορηγείται βάσει κλινικών κριτηρίων και τις ανάγκες σε οξυγόνο $\text{FiO}_2 > 0.3$ στο CPAP (Continuous positive airway pressure) ή σε επεμβατικό μηχανικό

αερισμό (ΜΑ). Στην Ιαπωνία τα κριτήρια χορήγησης του ΕΠ είναι ο συνδυασμός κλινικών εκδηλώσεων και αναγκών σε οξυγόνο ($FiO_2 > 0.3$) μαζί με ακτινολογικά και εργαστηριακά ευρήματα συμβατά με ΣΑΔ¹⁰⁸.

Τα σκευάσματα τα οποία χρησιμοποιούνται στην Ευρώπη με αδειοδότηση είναι τρία: ο Beractan, ο Bonvactant, ο Poractan. Η δοσολογία του ΕΠ (poractant alfa) είναι 100-200 μικρογραμμάρια ανά κιλό (mg/Kg). Οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη χρήση της υψηλής δόσης των 200 μικρογραμμάτων διότι θεωρείται πιο αποτελεσματική μειώνοντας τον χρόνο παραμονής στον μηχανικό αερισμό και την ανάγκη επανάληψης της χορήγησης ΕΠ¹²⁸. Φαρμακοκινητικές μελέτες έχουν επίσης αποδείξει ότι η δόση των 200 mg /Kg έχει ως αποτέλεσμα το μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής του παράγοντα σε σχέση με τη δόση των 100 mg/Kg¹³⁸.

9.3.1 Μέθοδοι χορήγησης του Επιφανειοδραστικού Παράγοντα

Παραμένει το ερώτημα στους Νεογνολόγους ποιος είναι ο καλύτερος τρόπος να χορηγείται ο ΕΠ στα νεογνά, καθώς χρησιμοποιούνται πλέον μη επεμβατικές μέθοδοι μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής από τη γέννηση. Πριν το 2013 χορηγείτο στα μικρότερα πρόωρα κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού¹³⁹. Όμως μετά το 2013 με την αύξηση της χρήσης των στεροειδών προγεννητικά και της πρώιμης έναρξης του CPAP, η πρόγνωση διαφάνηκε καλύτερη αν ο ΕΠ χορηγείται σε νεογνά με κλινικά σημεία ΣΑΔ και αν στα πρόωρα γίνεται πρώιμη τοποθέτηση σε CPAP και αποφεύγεται η διασωλήνωση και ο ΜΑ. Ο στόχος είναι πλέον αν είναι εφικτό να αποφευχθεί ο επεμβατικός ΜΑ¹²⁸.

Η χορήγηση ΕΠ προϋποθέτει την εμπειρία στη διασωλήνωση και τη δυνατότητα τοποθέτησης σε ΜΑ. Οι περισσότερες κλινικές εφαρμογές χρησιμοποιούν ως τρόπο χορήγησης την ενδοτραχειακή διασωλήνωση, την εφάπαξ χορήγηση ΕΠ χρησιμοποιώντας αερισμό διαλείπουσας θετικής πίεσης (IPPV-intermittent positive pressure ventilation). Στη συνέχεια το νεογνό παραμένει στον αναπνευστήρα μέχρι να βελτιωθεί η ενδοτικότητα του πνεύμονα. Η μέθοδος INSURE (INTubation, SURfactant, and Extubation) είναι η διαδικασία διασωλήνωσης, χορήγησης ΕΠ κατά τη διάρκεια μηχανικού αερισμού και γρήγορης αποσωλήνωσης και τοποθέτησης του νεογνού σε αναπνευστική υποστήριξη¹²⁸. Εντούτοις, διαφάνηκε ότι η μέθοδος αυτή στα νεογνά μικρότερα των

28 εβδομάδων προκαλεί εγκεφαλική αιμορραγία από την αναπνευστική και κυκλοφοριακή αστάθεια που παρουσιάζουν και για τον λόγο αυτό δεν χρησιμοποιείται ευρέως η μέθοδος INSURE στην Ιαπωνία¹⁰⁸.

Στην Ιαπωνία συστήνεται στα πρόωρα και ειδικά σε αυτά με ηλικία κύησης μικρότερη των 25 εβδομάδων όπως παραμείνουν σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής τουλάχιστον για 72 ώρες μετά τη γέννηση για να σταθεροποιηθούν αναπνευστικά και κυκλοφοριακά. Για το λόγο αυτό δεν έχει καθιερωθεί η χρήση της μεθόδου INSURE και LISA στην Ιαπωνία καθώς η κυκλοφοριακή αστάθεια θεωρείται προδιαθεσικός παράγοντας για πρόκληση εγκεφαλικής αιμορραγίας¹⁴⁰.

Η μέθοδος LISA (Less invasive surfactant administration) είναι η τεχνική χορήγησης με την οποία εισάγεται ποσότητα ΕΠ στην τραχεία μέσω μικρής διαμέτρου κάθετηρα ο οποίος τοποθετείται από τη μύτη ή το στόμα. Η μέθοδος αυτή επιτρέπει στο νεογνό να αναπνέει κατά τη χορήγηση του παράγοντα¹⁰⁸. Τα νεογνά που έλαβαν θεραπεία με LISA εμφάνισαν χαμηλότερα ποσοστά ΒΠΔ, μειωμένη ανάγκη και διάρκεια αναπνευστικής υποστήριξης και χαμηλότερα ποσοστά αποτυχίας CPAP σε σύγκριση με άλλες μεθόδους χορήγησης επιφανειοδραστικού παράγοντα. Η μέθοδος LISA συσχετίστηκε επίσης με μειωμένη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο, μειωμένη διάρκεια χορήγησης οξυγόνου, χαμηλότερα ποσοστά ενδοκοιλιακής αιμορραγίας και χαμηλότερο κίνδυνο αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας. Ανεπιθύμητες ενέργειες της μεθόδου LISA είναι η παλινδρόμηση στην τραχεία του επιφανειοδραστικού παράγοντα, η βραδυκαρδία, η υποξία, η ανάγκη για διασωλήνωση, η ετερόπλευρη εναπόθεση του ΕΠ και η πνευμονική αιμορραγία¹⁴¹. Η μέθοδος LISA, σύμφωνα με το γερμανικό νεογνολογικό δίκτυο, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτικός τρόπος χορήγησης ΕΠ στα σταθερά νεογνά που βρίσκονται σε συνεχή θετική πίεση (CPAP). Για τη μέθοδο αυτή μπορεί να χρησιμοποιηθεί αναισθησία με φενταλαμίνη, προποφόλη ή μιδαζολάμη¹²⁸.

Η μέθοδος MIST (Minimally Invasive Surfactant Therapy - ελάχιστα επεμβατική θεραπεία με ΕΠ) ορίζεται ως η λιγότερο επεμβατική θεραπεία με επιφανειοδραστικό παράγοντα, ο οποίος χορηγείται μέσω λεπτού σωλήνα σε νεογνά με αυτόματα αναπνοή στο ρινικό CPAP¹⁴².

Η εξαιρετική προωρότητα, η μη προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών, η αυξημένη πρωτεΐνη οξείας φάσης (CRP) και η χορήγηση δόσης ΕΠ μικρότερη από 200 mg/kg έχουν ενοχοποιηθεί για την αποτυχία της μεθόδου¹⁴³.

Λίγες κλινικές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει τη χορήγηση ΕΠ με νεφελοποιητή σε πρόωρα νεογνά 32-33 εβδομάδων, με λαρυγγική μάσκα ή ενδοφαρυγγικά στη γέννηση¹²⁸.

9.4 Μηχανική υποστήριξη της αναπνοής

9.4.1 Επεμβατικός μηχανικός αερισμός

Ο μηχανικός αερισμός αποτελεί σωτήρια παρέμβαση για τα νεογνά με αναπνευστική ανεπάρκεια, όμως οδηγεί και στην πνευμονική βλάβη από τον αναπνευστήρα, η οποία οδηγεί σε σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Ο στόχος της μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής είναι η οξυγόνωση, η αφαίρεση του διοξειδίου του άνθρακα και ταυτόχρονα η ανταλλαγή των αερίων να γίνεται με την ελάχιστη βλάβη στον πνεύμονα. Ιστορικά αναφέρεται ότι ο συχνότερος τύπος αερισμού που χρησιμοποιείται στα νεογνά είναι ο διαλείπων μηχανικός αερισμός θετικής πίεσης IPPV (Intermittent Positive Pressure Ventilation)¹⁴⁴. Πλέον όμως προτιμάται ο συγχρονισμένου τύπου αερισμός SIPPV (Synchronised Intermittent Positive Pressure Ventilation), διότι φάνηκε ότι το νεογνό παραμένει λιγότερο χρονικό διάστημα διασωληνωμένο σε σχέση με τον IPPV. Οι αυτόματες αναπνοές του νεογνού συγχρονίζονται και ενισχύονται με τις αναπνοές που έχουν καθοριστεί στον αναπνευστήρα και αν το νεογνό δεν κάνει αυτόματη αναπνοή, τότε ο αναπνευστήρας δημιουργεί μηχανικές αναπνοές. Ο τύπος αυτός του αερισμού χρησιμοποιείται στην οξεία φάση της νόσου. Άλλος τύπος ΜΑ είναι ο συγχρονισμένος διαλείπων υποχρεωτικός μηχανικός αερισμός SIMV (Synchronised Intermittent Mandatory Ventilation) ο οποίος χρησιμοποιείται στη φάση του απογαλακτισμού από τον ΜΑ. Ο υψίσυχνος αερισμός με ταλαντώσεις HFOV (High frequency oscillatory ventilation) παρέχει μικρούς όγκους αέρα σε πολύ γρήγορο διάστημα, μειώνοντας το βαρότραυμα στις κυψελίδες από τις χορηγούμενες πιέσεις και όγκους^{145, 146}. Ενδείξεις για τη χρήση του HFOV είναι η αποτυχία του συμβατικού μηχανικού αερισμού σε ένα τελειόμηνο νεογνό με παραμένουσα πνευμονική υπέρταση ή σύνδρομο εισρόφησης μηκωνίου, ή η αποτυχία του μηχανικού αερισμού στα πρόωρα νεογνά με βαρύ ΣΑΔ, πνευμονική υποπλασία ή περιγεννητική ασφυξία¹⁴⁷.

Οι λόγοι που οδήγησαν στην εντατική έρευνα για τη χρησιμοποίηση άλλων εναλλακτικών μεθόδων ΜΑ, εκτός από τον συμβατικό, ήταν ο περιορισμός της βλάβης του πνεύμονα, η οποία άμεσα εκφράζεται ως πνευμοθώρακας και διάμεσο πνευμονικό εμφύσημα και αργότερα ως βρογχοπνευμονική δυσπλασία¹⁴⁸.

Επιπλοκές του επεμβατικού μηχανικού αερισμού σύμφωνα με τη βιβλιογραφία είναι τα σύνδρομα διαφυγής αέρα, η ατελεκτασία, η πνευμονία, η σηψαιμία, η νεκρωτική εντεροκολίτιδα, η αποτυχία αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα, η οξεία νεφρική βλάβη, η υπογλυκαιμία, η πνευμονική αιμορραγία, η αιμοδυναμική αστάθεια, η απόφραξη του τραχειοσωλήνα και η μη προγραμματισμένη αποσωλήνωση^{148,149}.

Στόχος των νεογνολόγων είναι ο σωστός μηχανικός αερισμός και τα αποδεκτά αέρια αίματος κατά τη διάρκεια του ΜΑ. Τα αποδεκτά όρια των παραμέτρων των αερίων αίματος είναι τα εξής: PH=7.25-7.35, PCO₂ μέχρι 45mmHg, SaO₂ στα νεογνά με ΗΚ > 37 εβδομάδων να είναι >95% και στα νεογνά με ΗΚ < 37 εβδομάδων να είναι μεταξύ 91-95% και Έλλειμα Βάσης (ΕΒ) από -4 μέχρι 4¹⁴⁷.

9.4.2 Μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός (MEMA)

1. Ρινική συνεχής θετική πίεση στις αεροφόρους οδούς - NCPAP

Όπως λέει και η ονομασία του, το NCPAP ρυθμίζει την εισπνευστική και εκπνευστική πίεση στα νεογνά που αναπνέουν, μειώνοντας τις αντιστάσεις στις ανώτερες αεροφόρες οδούς, αυξάνει τη διαφραγματική συσταλτικότητα και τον τόνο, βελτιώνει την ενδοτικότητα του πνεύμονα και τη στρατολόγηση των κυψελίδων, αυξάνει τη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα, βελτιώνει τη σχέση αιμάτωσης / αερισμού και μειώνει τις ανάγκες σε χορηγούμενο οξυγόνο. Επίσης σταθεροποιεί το θωρακικό τοίχωμα, μειώνει και ρυθμίζει τον αναπνευστικό ρυθμό, μειώνει το κυψελιδικό οίδημα, βελτιώνει τη παραγωγή του ΕΠ και την ωρίμανση του πνεύμονα¹⁵⁰. Ενδείξεις χρήσης του NCPAP είναι το ΣΑΔ, η παροδική ταχύπνοια, οι άπνοιες της προωρότητας, η αναπνευστική δυσχέρεια που οφείλεται στην περιγεννητική ασφυξία ή στην εισρόφηση μηκωνίου, η συγγενής πνευμονία και η περίοδος μετά την αποσωλήνωση των πρόωρων νεογνών¹⁵⁰.

2. Άλλοι τύποι MEMA είναι: α. Δύο επιπέδων θετική αναπνευστική πίεση (bilevel positive airway pressure-Bi-PAP), β. Αναπνοή τύπου αναστεναγμού (Sigh

breaths above a baseline CPAP pressure -Si-PAP), γ. Ρινικός διαλείπων αερισμός με θετικές πιέσεις (Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation – NIPPV), δ. Υψηλή ροή ρινικής κάνουλας (high flow nasal cannula)¹⁵¹.

Ο MEMA στις MENN μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ο αρχικός τρόπος μηχανικού αερισμού ή ως τρόπος υποστήριξης της αναπνοής μετά την αποσωλήνωση. Επίσης ο MEMA χρησιμοποιείται για την πρόιμη χορήγηση ΕΠ μέσω των μεθόδων INSURE, MIST ή μέσω νεφελοποιητή¹⁵¹.

9.5 Χορήγηση καφεΐνης

Η καφεΐνη είναι φαρμακευτικός παράγοντας που διεγείρει την αναπνευστική λειτουργία. Βοηθά σε πιο γρήγορη διαδικασία αποσωλήνωσης, μείωση της επίπτωσης ΒΠΔ και καλύτερη νευροαναπτυξιακή εξέλιξη στους 18 μήνες μετά τη γέννηση, με χαμηλότερα ποσοστά εγκεφαλικής παράλυσης και καλύτερο γνωσιακό επίπεδο¹⁵². Η δράση της είναι πολλαπλή: 1) διεγείρει το αναπνευστικό κέντρο στον προμήκη μυελό, 2) αυξάνει τον σκελετικό μυϊκό τόνο, 3) αυξάνει τη διαφραγματική συσταλτικότητα, 4) αυξάνει την ευαισθησία στην υπερκαπνία, 5) αυξάνει το μεταβολικό ρυθμό, τον κατά λεπτό αερισμό, την συγκέντρωση του οξυγόνου, 6) διεγείρει το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, 7) έχει διουρητική δράση και 8) αυξάνει την έκκριση των κατεχολαμινών¹⁵². Η χορήγηση της καφεΐνης πριν από την τρίτη μέρα ζωής ενδέχεται να μειώσει τα ποσοστά ΒΠΔ, θανάτου, ΝΕΚ, αιμοδυναμικά σημαντικού Ανοιχτού Βοτάλειου Πόρου (ΑΒΠ), αμφιβληστροειδοπάθειας προωρότητας και εγκεφαλικής αιμορραγίας¹⁵³. Η δοσολογία της είναι 5-10mg/kg/ημέρα αφού προηγηθεί η δόση εφόδου των 20 mg/kg εφάπαξ¹⁵⁴. Υψηλότερες δόσεις μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο παρεγκεφαλιδικής αιμορραγίας και σπασμών, παρά το γεγονός ότι ενδέχεται να μειώσει τον κίνδυνο ΒΠΔ¹⁵⁵.

9.6 Χορήγηση κορτικοστεροειδών

Η χρήση των κορτικοστεροειδών προγεννητικά βοηθά την ωρίμανση των πνευμόνων. Χορηγείται προγεννητικά στις έγκυους μεταξύ 24 0/7 και 33 6/7 εβδομάδων ΗΚ, για τη μείωση της επίπτωσης του ΣΑΔ. Στις χώρες με υψηλό εισόδημα χορηγείται σε ποσοστό 80% των κήσεων υψηλού κινδύνου εν αντιθέσει με χώρες

χαμηλού εισοδήματος, όπου η χρήση τους παραμένει χαμηλή¹²⁸. Έχουν χρησιμοποιηθεί η δεξαμεθαζόνη και η βηταμεθαζόνη, κατόπιν συστάσεων του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) και αποδείχτηκε ότι είναι και τα δύο σκευάσματα αποτελεσματικά¹⁵⁶. Λίγα δεδομένα υπάρχουν για τη χρήση τους σε κυήσεις μικρότερες των 25 εβδομάδων ΗΚ, αν και μελέτες παρατήρησης υποστηρίζουν το όφελός τους από τις 22 εβδομάδες¹⁵⁷. Επιπρόσθετα η μελέτη ACTION-2 έχει αποδείξει το όφελος των προγεννητικά χορηγούμενων κορτικοστεροειδών στα όψιμα πρόωρα σε κυήσεις υψηλού κινδύνου μεταξύ 34 0/7 και 36 6/7 εβδομάδων ΗΚ, όπου η χρήση τους μείωσε τα ποσοστά διενέργειας ανάνηψης κατά 62%¹⁵⁸. Μελετήθηκε, επίσης, η χρήση τους στις περιπτώσεις εκλεκτικής καισαρικής τομής πριν από τις 39 εβδομάδες ΗΚ, με αποτελέσματα ικανοποιητικά ως προς τη μείωση των εισαγωγών στις ΜΕΝΝ αλλά τα δεδομένα είναι λίγα¹⁵⁹. Συμπερασματικά, τα δεδομένα για τη χρήση των στεροειδών προγεννητικά για κυήσεις μεγαλύτερες των 34 εβδομάδων ΗΚ δεν οδήγησαν σε ομόφωνες συστάσεις μεταξύ των επιστημονικών εταιρειών. Το Αμερικάνικο Κολλέγιο των Μαιευτήρων και Γυναικολόγων συνιστά τη χρήση των στεροειδών για έγκυους κάτω των 34 εβδομάδων που είναι σε κίνδυνο πρόωρου τοκετού και δεν τη συνιστά σε περίπτωση προγραμματισμένης ΚΤ στις τελειόμηνες κυήσεις, εν αντιθέσει με το Βασιλικό Κολλέγιο των Μαιευτήρων και Γυναικολόγων το οποίο συνιστά τη χορήγησή τους σε όλες τις έγκυους με προγραμματισμένη ΚΤ πριν από τις 38 6/7 εβδομάδες ΗΚ^{160, 161}. Η δράση των στεροειδών είναι η βέλτιστη αν ο τοκετός διενεργηθεί 24 ώρες μετά ή εντός 7 ημερών από τη χορήγησή τους. Διχογνωμία υπάρχει και αν πρέπει να επαναλαμβάνεται το δοσολογικό σχήμα, όταν έχει παρέλθει χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 7 ημερών, ενώ ο ΠΟΥ συστήνει μια επαναλαμβανόμενη δόση αν υπάρχει υψηλό ρίσκο επαπειλούμενου πρόωρου τοκετού τις επόμενες 7 μέρες¹⁶².

9.7 Θερμορύθμιση

Η κατάλληλη θερμοκρασία του νεογνού, άμεσα μεταγεννητικά, είναι 36.5- 37.5°C, καθώς η υποθερμία έχει συσχετιστεί με κακή πρόγνωση και επιπλοκές, όπως οι λοιμώξεις και οι αναπνευστικές επιπλοκές¹⁶³. Παθοφυσιολογικά η υποθερμία προκαλεί μειωμένη απορρόφηση και διάχυση του ΕΠ και μείωση της ενδοτικότητας του πνεύμονα, αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων και αδυναμία ρύθμισης του ΡΗ, αύξηση του ελλείματος βάσης (ΕΒ) και αύξηση του γαλακτικού οξέος¹⁶³. Στρατηγικές θερμορύθμισης του πρόωρου νεογνού είναι η χρήση πλαστικής σακούλας στα πρόωρα

καθώς μειώνει το ρίσκο εγκεφαλικής βλάβης και της θνητότητας, καθώς και η θερμαντική πηγή¹⁶⁴.

9.8 Ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και κυκλοφορίας

Η χαμηλή αρτηριακή πίεση (ΑΠ) σχετίζεται με απώτερες επιπλοκές, όπως περικοιλιακή λευκομαλακία, απώλεια ακοής και νευροαναπτυξιακές διαταραχές¹⁶⁵.

Ως αρτηριακή υπόταση θεωρείται η μέση αρτηριακή πίεση η οποία είναι μικρότερη της 3^{ης} εκατοστιαίας θέσης σε σχέση με την ΗΚ. Στα πρόωρα ως υπόταση ορίζεται η μέση ΑΠ που είναι χαμηλότερη των 30 mm Hg σε νεογνά μικρότερα των 32 εβδομάδων ΗΚ¹⁶⁶. Για τη διάγνωση της υπότασης χρησιμοποιείται το λειτουργικό υπερηχογράφημα καρδιάς¹²⁸. Η ρύθμιση της ΑΠ στα νεογνά γίνεται κυρίως με χορήγηση φυσιολογικού ορού, ινοτρόπων φαρμάκων και αγγειοσυσταλτικών φαρμακευτικών ουσιών (ντοπαμίνη, ντομπουταμίνη, επινεφρίνη, μιλρινόνη) και υδροκορτιζόνη¹⁶⁷. Η ντοπαμίνη φαίνεται να δρα καλύτερα στην περιφερική υπόταση. Η ντομπουταμίνη δρα καλύτερα στην αύξηση της συσταλτικότητας των κοιλιών. Και οι δύο παράγοντες δεν έχουν ενοχοποιηθεί για μεταγενέστερες νευροαναπτυξιακές επιπλοκές¹⁶⁸. Σε πρόσφατη μελέτη >50% των εξαιρετικά πρόωρα νεογνών λαμβάνουν θεραπεία για χαμηλή ΑΠ και 30% λαμβάνουν ινότροπα¹⁶⁹.

9.9 Χορήγηση αντιβιοτικών

Τα αντιβιοτικά συνίσταται να χορηγούνται στο ΣΑΔ αφού παρθεί εργαστηριακός έλεγχος για πιθανή λοίμωξη και θα πρέπει να διακόπτονται το συντομότερο δυνατόν¹⁷⁰. Σε περιπτώσεις που είναι ύποπτη η λοίμωξη στα νεογνά με ΣΑΔ γίνεται έναρξη εμπειρικής αντιβιοτικής θεραπείας, η οποία είναι κατάλληλη για την αντιμετώπιση λοιμώξεων από αρνητικά και θετικά κατά gram μικρόβια. Συνήθως χρησιμοποιείται ο συνδυασμός αμινογλυκοσίδης και πενικιλίνης^{171 128}.

Λοιπά υποστηρικτικά μέτρα στη διαχείριση του ΣΑΔ είναι η ρύθμιση των χορηγούμενων υγρών και ο έλεγχος του πόνου¹²⁸.

10 Επιπλοκές ΣΑΔ

10.1 Λοιμώξεις του πνευμονικού παρεγχύματος

Η πνευμονία που σχετίζεται με τον μηχανικό αερισμό (Ventilator-Associated Pneumonia in Neonatal Patients-VAP) στα νεογνά με ΣΑΔ αποτελεί τη συχνότερη επιπλοκή κατά τη νεογνική περίοδο, η οποία σχετίζεται με τις παρεχόμενες υπηρεσίες φροντίδες υγείας στις Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας¹⁷². Η συχνότητα της VAP θεωρείται δύσκολο να καθοριστεί με ακρίβεια καθώς δεν υπάρχει σαφής ορισμός της νόσου¹⁷³. Η συχνότητά της στα νεογνά, σύμφωνα με μελέτες, κυμαίνεται από 1.1 μέχρι 9 ανά 1000 μέρες διασωλήνωσης^{174, 175}. Προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση VAP είναι η διάρκεια νοσηλείας σε μέρες, η διάρκεια παραμονής στον αναπνευστήρα, η επαναδιασωλήνωση των νεογνών, η εντερική σίτιση μέσω ρινογαστρικού σωλήνα, οι μεταγγίσεις παραγώγων του αίματος, το χαμηλό βάρος γέννησης, η προωρότητα και η παρεντερική διατροφή¹⁷⁶.

Σύμφωνα με τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (Centers for Disease Control and Prevention- CDC) ως VAP ορίζεται η νοσοκομειακή λοίμωξη που διαγιγνώσκεται σε νοσηλευόμενους ασθενείς οι οποίοι είναι διασωληνωμένοι για τουλάχιστον 48 ώρες¹⁷⁷. Επιπρόσθετα, ο CDC, για να τεκμηριώσει τη VAP, χρησιμοποιεί μικροβιολογικά κριτήρια, όπως την απομόνωση μικροοργανισμού σε βρογχικές εκκρίσεις ή σε βρογχοκυψελιδικό έκκριμα, ή σε καλλιέργεια αίματος¹⁷⁸. Τα κλινικά και ακτινογραφικά κριτήρια δεν είναι ειδικά ενώ το βρογχοκυψελιδικό έκκριμα προσφέρει πιο ακριβή αποτελέσματα¹⁷⁸.

10.2 Βρογχοπνευμονική δυσπλασία¹⁷⁹

Ο πιο πρόσφατος ορισμός της ΒΠΔ αφορά τα πρόωρα νεογνά με μεταγεννητική ηλικία 36 εβδομάδων τα οποία έχουν γεννηθεί πριν από τις 32 εβδομάδες ηλικίας κύηση και χρειάζονται οξυγόνο για περισσότερες από 28 μέρες¹⁸⁰. Υπάρχουν και υποκατηγορίες της ΒΠΔ ανάλογα με τη βαρύτητα αυτής καθοριζόμενη από τις ανάγκες σε οξυγόνο και τη μέθοδο αναπνευστικής υποστήριξης¹⁸¹. Αποτελεί την πιο συχνή και σοβαρή επιπλοκή των πρόωρων νεογνών. Είναι τεκμηριωμένο ότι η παρατεταμένη έκθεση στο οξυγόνο στα πρόωρα προκαλεί μακροχρόνια απόφραξη των μικρών αεραγωγών¹⁷⁹. Γενικά τα πρόωρα νεογνά έχουν σημαντικά αναπνευστικά προβλήματα τα

πρώτα χρόνια της ζωής λόγω της ΒΠΔ, με συχνά επεισόδια αναπνευστικής συμπτωματολογίας και συχνές εισαγωγές στο νοσοκομείο¹⁸¹ (Πίνακας 6).

Η ιστοική βλάβη των πνευμόνων κατά τη διάρκεια του ΜΑ των πρόωρων νεογνών οδηγεί σε ΒΠΔ¹⁸². Σε μικροσκοπικό και μοριακό επίπεδο σε πειραματόζωα το ογκότραυμα λόγω ΜΑ και η προκαλούμενη υπερδιάταση του πνεύμονα οδηγούν σε ανωμαλίες όπως βλάβη του επιθηλίου των κυψελίδων, κυψελιδική διαφυγή πρωτεϊνών και εισροή φλεγμονωδών κυττάρων¹⁸³.

Η καλύτερη προληπτική στρατηγική μείωσης της βλάβης του πνεύμονα από το βαρότραυμα είναι η μείωση της διάρκειας της παραμονής του νεογνού με ΣΑΔ στον επεμβατικό μηχανικό αερισμό¹⁸⁴. Επίσης, η χρήση του συμβατικού μηχανικού αερισμού με στοχευμένα ελεγχόμενους χορηγούμενους όγκους έχει διαφανεί ότι μειώνει τη συχνότητα της ΒΠΔ¹⁸².

Η δεξαμεθαζόνη, ισχυρό γλυκοκορτικοστεροειδές άρχισε να χρησιμοποιείται από το 1990 για την αντιμετώπιση της βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας, καθώς διαφάνηκε ότι προκαλεί βραχείας διάρκειας βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας¹⁸⁵. Η χρήση της συσχετίστηκε με ανεπιθύμητες επιπλοκές, όπως την επίδρασή της στην κακή νευροαναπτυξιακή εξέλιξη και την εγκεφαλική παράλυση¹⁸⁶. Ακόμα όμως χρησιμοποιείται από αρκετές μονάδες καθώς είναι το πιο συχνά χορηγούμενο κορτικοστεροειδές για την πρόληψη και θεραπεία της ΒΠΔ. Παραμένει σημαντικός φαρμακευτικός παράγοντας για τη νόσο μεταξύ δεύτερης και τρίτης εβδομάδας της ζωής των πρόωρων νεογνών¹⁸⁷. Ως εναλλακτική αγωγή χρησιμοποιήθηκε η υδροκορτιζόνη, της οποίας δεν αποδείχτηκε νευροτοξική δράση αλλά δεν έχει τεκμηριωθεί πλήρως η δράση της για την πρόληψη και θεραπεία της ΒΠΔ, καθώς δεν βελτιώνει τα ποσοστά επιβίωσης από ΒΠΔ ή τη συχνότητα της ΒΠΔ στα πολύ πρόωρα διασωληνωμένα σε ΜΑ νεογνά στις 36 εβδομάδες ζωής μεταγεννητικά¹⁸⁸. Επιπρόσθετα έχουν χρησιμοποιηθεί εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή τα οποία μειώνουν τη φλεγμονή στο πνευμονικό παρέγχυμα αλλά χρειάζονται περισσότερα δεδομένα για τη χρήση τους¹⁸⁷.

Πίνακας 6: Μακροχρόνιες Επιπλοκές της Βρογχοπνευμονικής Δυσπλασίας

Μακροχρόνιες Επιπλοκές της Βρογχοπνευμονικής Δυσπλασίας ⁷⁵
Διαταραχές της αύξησης
Μειωμένη ανοχή στην κόπωση
Ανάγκη σε οξυγόνο
Αυξημένη συχνότητα εισαγωγής στο νοσοκομείο λόγω λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού
Αυξημένη συχνότητα άσθματος
Πνευμονική υπέρταση
Μειωμένη αναπνευστική λειτουργία

10.3 Σύνδρομο διαφυγής αέρα

Ο πνευμοθώρακας αποτελεί επιπλοκή του ΣΑΔ και είναι πιο συχνός σε νεογνά τα οποία θεραπεύονται με μηχανικό αερισμό. Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία αυτού είναι κρίσιμης σημασίας για την πρόληψη σοβαρότερων επιπλοκών και τη μείωση της θνητότητας από την υποξαιμία, την υπερκαπνία και την προσβολή της φλεβικής επαναφοράς αίματος¹⁸⁹. Σύμφωνα με κλινικές μελέτες, το βαρότραυμα και η χρήση του μηχανικού αερισμού αυξάνει τον κίνδυνο μακροχρόνιων αναπνευστικών επιπλοκών¹⁹⁰. Η χρήση παραμέτρων στον αναπνευστήρα με υψηλή μέγιστη εισπνευστική πίεση (PIP), υψηλή θετική τελοεκπνευστική πίεση (PEEP) και ο μη συγχρονισμός του νεογνού με τον αναπνευστήρα αποτελούν παράγοντες κινδύνου πρόκλησης πνευμοθώρακα στα διασωληνωμένα νεογνά^{182, 191} και είναι συχνότερα στα πολύ χαμηλού γέννησης νεογνά και στα νεογνά με εισρόφηση μηκωνίου. Οι στρατηγικές μηχανικού αερισμού για πρόληψη των συνδρόμων διαφυγής αέρας περιλαμβάνουν χαμηλές πιέσεις, χαμηλό χρόνο εισπνοής, αυξημένο ρυθμό αναπνοών και κατάλληλη θετική τελοεκπνευστική πίεση¹⁹². Η συχνότητα του νεογνικού πνευμοθώρακα ανέρχεται στο 0,5%-1% του συνολικού πληθυσμού, με υψηλότερη συχνότητα (1,5-13,5%) να καταγράφεται στα σοβαρά πάσχοντα νεογνά τα οποία εισάγονται στις MENN^{193, 194}.

Πρόσφατη μελέτη των Kim et al¹⁹⁵ ανακοίνωσε ότι η συχνότητα του πνευμοθώρακα σε νεογνά πάνω των 34 εβδομάδων ήταν 1,36%. Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη αυτή παρουσίασαν πνευμοθώρακα τις πρώτες 48 ώρες από τη γέννηση και το πιο συχνό σύμπτωμα ήταν η αύξηση των αναγκών τους σε οξυγόνο¹⁹⁵. Επίσης στη μελέτη αυτή φάνηκε ότι στα νεογνά που είχαν πνευμοθώρακα η εγκεφαλική αιμορραγία ήταν συχνότερη από ό,τι στα νεογνά χωρίς πνευμοθώρακα. Ως παράγοντες κινδύνου αποδείχτηκε η χρήση αερισμού με θετική πίεση στην αίθουσα τοκετού και η χρήση υψηλότερου ποσοστού εισπνεόμενου οξυγόνου για την επίτευξη οξυγόνωσης > 90% κατά την εισαγωγή¹⁹⁵.

10.4 Πνευμονική υπέρταση

Παρότι είναι γνωστό ότι ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας του ΣΑΔ είναι η ανεπάρκεια του ΕΔΠ, επιπρόσθετα μπορεί να επιδεινωθεί από την ανάπτυξη δεξιο-αριστερής εξωπνευμονικής παράκαμψης λόγω πνευμονικής υπέρτασης¹⁹⁶ ή λόγω φτωχής αιμάτωσης του πνεύμονα¹⁹⁷. Παρά το γεγονός ότι κυρίως παρατηρείται στα τελειόμηνα νεογνά, εμφανίζεται και στα πρόωρα. Μερικά πρόωρα νεογνά παρουσιάζουν πνευμονική υπέρταση λίγες μέρες μετά τη γέννηση, ενώ άλλα πρόωρα την εκδηλώνουν αργότερα λόγω ΒΠΔ. Επίσης παρατηρείται συχνότερα στα πρόωρα με ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση και σε αυτά με παρατεταμένη πρόωρη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων¹⁹⁸.

Για τη θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης χρησιμοποιείται το εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου (iNO) λόγω της αγγειοδιασταλτικής του δράσης στα πνευμονικά αγγεία και της πρόκλησης μείωσης των πνευμονικών αντιστάσεων⁶⁴. Πρόκειται για εκλεκτικό αγγειοδιασταλτικό παράγοντα των πνευμόνων χωρίς να επηρεάζει σημαντικά τη συστηματική αρτηριακή πίεση, ενώ φαίνεται να δρα εκλεκτικά στα καλά αεριζόμενα σημεία του πνεύμονα, ώστε να βελτιώνεται η σχέση αιμάτωσης / αερισμού¹⁹⁸. Χρησιμοποιείται στα τελειόμηνα νεογνά και στα πρόωρα νεογνά μεγαλύτερα των 34 εβδομάδων ΗΚ και έχει πάρει άδεια χρήσης από τον Αμερικάνικο Οργανισμό Χορήγησης Τροφίμων και Φαρμάκων. Η δόση η οποία χορηγείται είναι 20 ppm και οδηγεί σε βελτίωση της οξυγόνωσης και στην ανάλογη μείωση της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης¹⁹⁹.

Επίσης, συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου θανάτου και στη χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας²⁰⁰. Η χρήση του εισπνεόμενου NO με τα σημερινά επιστημονικά

δεδομένα δεν έχει ένδειξη να χορηγείται ως ρουτίνα στα πρόωρα νεογνά με ΣΑΔ για την αντιμετώπιση της αναπνευστικής ανεπάρκειας²⁰¹. Πρόσφατες όμως μελέτες έχουν αποδείξει ότι το εισπνεόμενο NO μειώνει τα ποσοστά βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας (ΒΠΔ) και θανάτου στα πρόωρα νεογνά με ήπια ΒΠΔ, αλλά και τα ποσοστά ΒΠΔ και θανάτου στα πρόωρα με ΒΓ μεταξύ 1.001-1.500 γραμμάρια^{202, 203}.

Άλλοι θεραπευτικοί παράγοντες για τη θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης είναι: α) η σιλντεναφίλη, η οποία είναι αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης και χορηγείται ενδοφλεβίως ή από το στόμα στις περιπτώσεις όπου το NO δεν είναι διαθέσιμο ή όταν η υποξυγοναιμία επιμένει²⁰⁴, β) η μιλρινόνη, η προσταγλανδίνη E1 και I2 και η εποπροστενόλη¹⁹⁸.

10.5 Εγκεφαλική αιμορραγία και νευροαναπτυξιακές επιπλοκές

Η συχνότητα της εγκεφαλικής αιμορραγίας είναι συχνότερη στα πρόωρα νεογνά χαμηλού βάρους γέννησης που ήταν σε μηχανικό αερισμό και τα οποία έχουν λάβει και επιφανειοδραστικό παράγοντα. Προστατευτικοί παράγοντες της επιπλοκής αυτής είναι η καισαρική τομή, η προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών και η πρόιμη έναρξη χορήγησης καφεΐνης πριν από το τρίτο εικοσιτετράωρο της ζωής²⁰⁵. Η χορήγηση προγεννητικά κορτικοστεροειδών αποτελεί τον πρωταρχικό παράγοντα πρόληψης της ενδοκοιλιακής αιμορραγίας καθώς δρα ευοδωτικά στην ωρίμανση του πνεύμονα, γεγονός που οδηγεί σε καρδιοαναπνευστική σταθεροποίηση μεταγεννητικά και σε ωρίμανση των εγκεφαλικών αγγείων²⁰⁶. Η εγκεφαλική αιμορραγία αποτελεί σημαντική επιπλοκή της προωρότητας στις σύγχρονες μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών παγκοσμίως. Μόνο στις ΗΠΑ 12.000 πρόωρα παιδιά κάθε χρόνο αναπτύσσουν εγκεφαλική αιμορραγία, με την επίπτωσή της να φτάνει το 45% στα εξαιρετικά πρόωρα νεογνά με βάρος γέννησης 500-750 γραμμάρια²⁰⁷. Στα πρόωρα με βάρος μικρότερο των 1.500 γραμμαρίων η επίπτωση της εγκεφαλικής αιμορραγίας είναι 15-20%²⁰⁸. Το υπερηχογράφημα εγκεφάλου αποτελεί τη διαγνωστική εξέταση εκλογής και επιτρέπει την κατάταξη της εγκεφαλικής αιμορραγίας σε στάδια, ανάλογα με την έκτασή της από στάδιο I μέχρι IV²⁰⁹.

Η βαρύτητά της ποικίλλει τόσο κλινικά όσο και υπερηχογραφικά και μειώνει τα ποσοστά επιβίωσης των προώρων και ενδέχεται να οδηγήσει σε νευρολογικά κατάλοιπα. Η αιτιοπαθογένειά της είναι πολυπαραγοντική αλλά κυρίως αποδίδεται στην ευθραυστότητα των αγγείων της υποεπενδυματικής περιοχής του εγκεφάλου (Germinal

matrix), στη διαταραχή της αιματικής εγκεφαλικής ροής και στις διαταραχές των αιμοπεταλίων και των παραγόντων της πήξης. Προδιαθεσικοί παράγοντες θεωρούνται ο κολπικός τοκετός, η εξαιρετική προωρότητα, το βάρος γέννησης μικρότερο των 1.000 γραμμαρίων, η υποξία, η υπερκαπνία, το ΣΑΔ, ο πνευμοθώρακας, η θρομβοπενία, η λοίμωξη, η χαμηλή βαθμονόμηση κατά Apgar και η διακομιδή πρόωρου νεογνού από περιφερικά κέντρα υγείας σε τριτοβάθμιο κέντρο^{207, 209}.

Σημαντικό ποσοστό των πρόωρων νεογνών με εγκεφαλική αιμορραγία αναπτύσσει μεθαιμορραγικό υδροκέφαλο και σε περίπτωση που χρειαστεί χειρουργική αντιμετώπιση, ο κίνδυνος για μελλοντικά νευρολογικά προβλήματα αυξάνεται, συμπεριλαμβανομένων της εγκεφαλικής παράλυσης, της επιληψίας και των μαθησιακών δυσκολιών²⁰⁷.

Η περικοιλιακή λευκομαλάκυνση του εγκεφάλου αποτελεί επίσης επιπλοκή της προωρότητας και αφορά κυρίως πρόωρα μικρότερα των 30 εβδομάδων και μικρότερα των 1.500 γραμμαρίων. Μελέτες έχουν αποδείξει, ότι τα πρόωρα αυτά σε ποσοστό 43% παρουσιάζουν αρχικά, κατά την υπερηχογραφικά εξέταση του εγκεφάλου, εγκεφαλική αιμορραγία και σε δεύτερο χρόνο αναπτύσσουν περικοιλιακή λευκομαλάκυνση. Η τελευταία διαγιγνώσκεται με υπερηχογράφημα και μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου²⁰⁸.

10.6 Ανοιχτός βοτάλειος πόρος (ΑΒΠ)

Ο Βοτάλειος πόρος (ΒΠ) είναι απαραίτητο ανατομικό μέρος του κυκλοφοριακού συστήματος κατά την εμβρυϊκή ζωή, ενώνοντας την πνευμονική αρτηρία με την κατιούσα αορτή, μεταφέροντας το αίμα της κοιλιακής παροχής από τους πνεύμονες στη συστηματική κυκλοφορία και τον πλακούντα²¹⁰. Στα τελειόμηνα νεογνά ο ΒΠ κλείνει φυσιολογικά λειτουργικά μέσα σε 24-48 ώρες μετά τη γέννηση λόγω της αύξησης της μερικής πίεσης του αρτηριακού οξυγόνου και της ελάττωση των επιπέδων των κυκλοφορούντων προσταγλανδινών και των υποδοχέων των προσταγλανδινών στο τοίχωμα του ΒΠ. Στα τελειόμηνα νεογνά ενδέχεται να μην κλείσει σε ποσοστό 57 ανά 100,000 τελειόμηνων νεογνών και πρόκειται για λειτουργικό έλλειμμα. Στα πρόωρα η συχνότητα είναι αυξημένη, με ποσοστά 65% των πρόωρων νεογνών που είναι μικρότερα των 28 εβδομάδων²¹¹. Στα πρόωρα αυτά νεογνά προκαλεί αιμοδυναμική αστάθεια, επιδείνωση του ΣΑΔ, παράταση της παραμονής σε ΜΑ, αυξημένο ρίσκο ΒΠΔ, ενδοκοιλιακή αιμορραγία, νεφρική δυσλειτουργία, πνευμονική αιμορραγία, νεκρωτική εντεροκολίτιδα, εγκεφαλική παράλυση, περικοιλιακή λευκομαλακία και

θνητότητα²¹². Όσον αφορά την πρακτική της χειρουργικής σύγκλισης του ΑΒΠ, έχει εγκαταλειφθεί λόγω των συχνών μετεγχειρητικών επιπλοκών²¹³. Χρησιμοποιούνται δύο φαρμακευτικοί παράγοντες για τη σύγκλιση του ΒΠ, η ινδομεθακίνη και η ιβουπροφένη με καλά αποτελέσματα, με την τελευταία να θεωρείται ότι υπερέχει ως προς το μικρότερο ρίσκο ΝΕΚ και νεφρικής βλάβης²¹³.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

11 Υλικό και Μέθοδος

Ο πληθυσμός της μελέτης περιελάμβανε όλα τα νεογνά με ΣΑΔ που νοσηλεύονταν στη ΜΕΝΝ του Νοσοκομείου Αρχιεπίσκοπος Μακάριος ΙΙΙ, το μόνο τριτοβάθμιο παιδιατρικό κέντρο στην Κύπρο, κατά την περίοδο Απριλίου 2017 μέχρι τον Οκτώβριο 2018. Τα νεογνά με συμπτωματολογία ΣΑΔ διακομίζονται στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (ΜΕΝΝ) του Νοσοκομείου Αρχιεπίσκοπος Μακάριος ΙΙΙ (ΝΑΜ ΙΙΙ), καθότι αποτελεί το κέντρο αναφοράς της χώρας που δέχεται νεογνά με αναπνευστικά προβλήματα από όλα τα δημόσια και ιδιωτικά νοσοκομεία της Κύπρου. Η συλλογή των κλινικών δεδομένων βασίστηκε στην προσεκτική μελέτη των ιατρικών φακέλων τόσο των μητέρων όσο και των νεογνών, ενώ οι πληροφορίες για τη δημογραφική και κοινωνικοοικονομική κατάσταση της μητέρας συλλέχθηκαν μέσω ενός ειδικά σχεδιασμένου ερωτηματολογίου (Παράρτημα). Ιατρικοί φάκελοι στους οποίους διαπιστώθηκε έλλειψη στοιχείων δεν χρησιμοποιήθηκαν για την έρευνα. Σκοπός της μελέτης αυτής είναι η αποτύπωση της συχνότητας του ΣΑΔ στα νεογνά, η καταγραφή της συχνότητας των συνοδών επιπλοκών αυτού και η σχέση του με τους προγεννητικούς παράγοντες κινδύνου που καταγράφονται στη διεθνή βιβλιογραφία. Η έρευνα έχει λάβει την άδεια της Επιτροπής Βιοηθικής και του Επιτρόπου Προστασίας Προσωπικών Δεδομένων, την άδεια του Διευθυντή του ΝΑΜ ΙΙΙ και του Υπουργείου Υγείας της Κύπρου, καθώς και την άδεια της Επιτροπής Βιοηθικής του Αρεταιείου Νοσοκομείου. Η έρευνα αυτή επιπρόσθετα στοχεύει μέσω των αποτελεσμάτων της να συμβάλει στην πρόληψη του ΣΑΔ μέσω της εφαρμογής στρατηγικών που αφορούν τη μαιευτική παρακολούθηση και την περιγεννητική φροντίδα.

Η στατιστική ανάλυση έγινε ξεχωριστά για τα τελειόμηνα και τα πρόωρα και πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας μονο-μεταβλητή και πολύ-μεταβλητή λογιστική και γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης για δυαδικά και συνεχή αποτελέσματα, αντίστοιχα.

12 Ερωτηματολόγιο-Συλλογή δεδομένων

Για την πραγματοποίηση της ερευνητικής εργασίας μετά από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας- δημιουργήθηκε ερωτηματολόγιο (Παράρτημα: Ερωτηματολόγιο).

Τα δεδομένα που αφορούσαν τα δημογραφικά δεδομένα, τον τρόπο ζωής και τα κοινωνικο-οικονομικά χαρακτηριστικά λήφθηκαν μέσω ενός ειδικά σχεδιασμένου ερωτηματολογίου. Πιο συγκεκριμένα, το ερωτηματολόγιο συμπεριέλαβε ερωτήσεις για το κοινωνικο-οικονομικό προφίλ των μητέρων, όπως η ηλικία, η εθνικότητα, το επίπεδο εκπαίδευσης, το επάγγελμα, οι συνθήκες εργασίας και η οικογενειακή κατάσταση. Επίσης, υπήρχαν ερωτήσεις που αφορούσαν τον τρόπο ζωής και πιο συγκεκριμένα την κατανάλωση αλκοόλ, το ιστορικό καπνίσματος, τη χρήση παράνομων ουσιών/ναρκωτικών και το άγχος/κατάθλιψη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Τα σωματομετρικά δεδομένα και ιατρικά δεδομένα για χρόνιες παθήσεις της μητέρας συλλέχθηκαν από τους ιατρικούς φακέλους των μητέρων. Χρόνιες νόσοι, όπως σακχαρώδης διαβήτης, διαταραχές του θυρεοειδούς αδένος, καρδιακές παθήσεις καθώς και δεδομένα για επιπλοκές εγκυμοσύνης, όπως ο διαβήτης κύησης, υπέρτασικές διαταραχές εγκυμοσύνης (εκλαμψία, προεκλαμψία), ανωμαλίες του πλακούντα, λοιμώξεις και τρόπος τοκετού συμπεριλήφθηκαν στην έρευνα μετά τη μελέτη των ιατρικών φακέλων των μητέρων. Το εύρος των κλινικών δεδομένων που αξιολογήθηκαν και αφορούσαν τα νεογνά της μελέτης, καθώς και οι πιθανοί θάνατοι των συμμετεχόντων στην έρευνα νεογνών αφορούν το διάστημα από τη γέννηση μέχρι και την έξοδο από τη ΜΕΝΝ. Τα κλινικά δεδομένα που αξιολογήθηκαν αφορούν την ηλικία κύησης, τη διάγνωση ΣΑΔ, το Apgar score, τη διατροφική κατάσταση, τη θεραπεία που έλαβε στη ΜΕΝΝ το νεογνό και οι επιπλοκές κατά τη νοσηλεία. Συλλέχθηκαν επίσης αρκετές κλινικές παράμετροι, όπως η διάρκεια του μηχανικού αερισμού, ο αριθμός δόσεων του επιφανειοδραστικού παράγοντα, οι επιπλοκές του ΣΑΔ (πνευμοθώρακας, πνευμονική υπέρταση, αιμοδυναμική αστάθεια), η νεογνική λοίμωξη, η χορήγηση αντιβιοτικών και η διαχείριση διατροφής. Επίσης, συμπεριλήφθηκαν οι εργαστηριακές μετρήσεις (όπως αέρια αίματος και επίπεδα γλυκόζης αίματος, γαλακτικού οξέος και κρεατινίνης) και τα ευρήματα υπερήχων εγκεφάλου και καρδιάς. Στη συνέχεια οι ερωτήσεις αφορούσαν την παρουσία ή όχι διαβήτη κύησης, τη χρήση ή όχι (προ και κατά τη διάρκεια της κύησης) καπνού και αλκοόλ. Τέλος, οι μητέρες ρωτήθηκαν για την εμφάνιση στρες ή άγχους, διαγνωσμένης κατάθλιψης και χρήσης

ψυχοτρόπων φαρμάκων κατά την κύηση. Οι γυναίκες που συμμετείχαν στην έρευνα καλούνταν να σημειώσουν το βάρος τους πριν από την εγκυμοσύνη και το ύψος τους και από τις τιμές αυτές υπολογίστηκε ο δείκτης μάζας σώματος. Στο ερωτηματολόγιο υπήρχαν ερωτήσεις που αφορούσαν το ιατρικό ιστορικό της μητέρας πριν από την κύηση, το ιστορικό της κύησης, τα περιγεννητικά δεδομένα και την πορεία του νεογνού κατά τη νοσηλεία στη MENN. Στο τέλος το ερωτηματολόγιο κωδικοποιήθηκε, δημιουργήθηκε ηλεκτρονική βάση δεδομένων και έγινε στατιστική ανάλυση.

Για τη διεξαγωγή της έρευνας λήφθηκαν οι απαραίτητες άδειες από την Επιτροπή Προστασίας Προσωπικών Δεδομένων της Κύπρου, την Επιτροπή Βιοηθικής του Αρεταίειου Νοσοκομείου και το Υπουργείο Υγείας της Κύπρου.

Η συμμετοχή στην έρευνα ήταν εθελοντική, χορηγούνταν έντυπο για γραπτή συγκατάθεση των γονέων και γνωστοποιούνταν μέσω αυτού η ταυτότητα του ερευνητή, ο σκοπός της μελέτης και η εμπιστευτικότητα των δεδομένων.

Η συλλογή του δείγματος άρχισε τον Απρίλιο του 2017 και ολοκληρώθηκε τον Οκτώβριο του 2018. Ο πληθυσμός της έρευνας αποτελείτο από πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά, τα οποία νοσηλεύτηκαν στη MENN ανεξάρτητα από το νοσηλευτήριο στο οποίο έλαβε χώρα ο τοκετός τους. Ο χώρος διεξαγωγής της έρευνας ήταν το Μακάριο Νοσοκομείο. Το Νοσοκομείο «Αρχιεπίσκοπος Μακάριος III» (NAM III) είναι το μοναδικό παιδιατρικό τριτοβάθμιο κέντρο στην Κύπρο στο οποίο παραπέμπονται οι υψηλού ρίσκου κυήσεις και τα νεογνά τα οποία χρήζουν νοσηλείας σε μονάδα αυξημένης φροντίδας. Η επιπέδου III-IV MENN του NAM III μπορεί να παρέχει κατάλληλη ιατρική φροντίδα σε νεογνά ηλικίας από 23 εβδομάδες κύησης.

13 Ηθικά και δεοντολογικά ζητήματα

Στην παρούσα έρευνα μας όλες οι διαδικασίες έγιναν σύμφωνα με τις αρχές της Βιοηθικής (ωφελιμότητα, αυτονομία, δικαιοσύνη και ισοτιμία) και με σεβασμό προς το πρόσωπο των συμμετεχόντων²¹⁴. Όπως αναφέρθηκε, ελήφθησαν άδειες από τις Επιτροπές Βιοηθικής και τον Επίτροπο Προστασίας των Προσωπικών Δεδομένων. Οι συμμετέχουσες ενημερώνονταν για τον σκοπό της έρευνας, την ανωνυμία και την εμπιστευτικότητα των πληροφοριών που περιλαμβάνονταν στο ερωτηματολόγιο.

14 Εργασία που αφορά τα τελειόμηνα νεογνά

14.1 Πληθυσμός της μελέτης-Τελειόμηνα νεογνά

Ο ολικός αριθμός γεννήσεων στην Κύπρο από το 2017 μέχρι το 2018 είναι καταγεγραμμένος από τη Μονάδα Παρακολούθησης Υγείας του Υπουργείου Υγείας και την Εθνική Στατιστική Υπηρεσία, ενώ ο συνολικός αριθμός που νοσηλεύτηκαν στη MENN για την ίδια περίοδο διατίθεται από το αρχείο της Μονάδας. Κατά τη διάρκεια της παρούσας προοπτικής μελέτης συμμετείχαν όλα τα τελειόμηνα νεογνά τα οποία νοσηλεύτηκαν στη MENN κατά την περίοδο Απριλίου 2017-Οκτωβρίου 2018. Τα τελειόμηνα νεογνά τα οποία συμμετείχαν στην έρευνα πληρούσαν όλα τα κατωτέρω κριτήρια:

- (α) Διάγνωση ΣΑΔ κατά τις πρώτες 24 ώρες ζωής
- (β) Διασωληνώθηκαν και έλαβαν μηχανική υποστήριξη της αναπνοής και
- (γ) Έλαβαν θεραπεία υποκατάστασης με επιφανειοδραστικού παράγοντα

Τα τελειόμηνα νεογνά που δεν νοσούσαν από ΣΑΔ και έλαβαν την προκαθορισμένη νοσηλευτική φροντίδα μετά τον τοκετό, εντάχθηκαν στη μελέτη στην ομάδα των μαρτύρων (controls). Τα νεογνά τα οποία είχαν γνωστή χρωμοσωμική ανωμαλία ή συγγενή ανατομική ανωμαλία εξαιρέθηκαν από τη μελέτη. Όλοι οι κηδεμόνες των νεογνών τα οποία συμμετείχαν στη μελέτη υπόγραψαν το έντυπο συγκατάθεσης συμμετοχής στην έρευνα. Η έρευνα έλαβε έγκριση από την Επιτροπής Βιοηθικής Κύπρου (ΕΕΒΚΕΠ 2017.01.22) και την Επιτροπή Ερευνών του Υπουργείου Υγείας Κύπρου (Protocol approval: 0416/2017). Επίσης έλαβε άδεια από την Επιτροπή Βιοηθικής του Αρεταιείου Νοσοκομείου στην Αθήνα.

14.2 Στατιστική ανάλυση που αφορά τα τελειόμηνα νεογνά

Οι μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσοι όροι και με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95% CI) ή ως διάμεση τιμή και διατεταρτημοριακό εύρος (IQR) ενώ οι μεταβλητές κατηγορίας παρουσιάζονται ως μετρήσεις και ποσοστά. Διεξήχθησαν αμφίδρομες συγκρίσεις μεταξύ των συνεχών μεταβλητών με τη χρήση t-test για κανονικά κατανομημένες και χρησιμοποιώντας το τεστ Mann-Whitney για μη κανονικά κατανομημένες μεταβλητές. Οι κατηγορικές μεταβλητές συγκρίθηκαν με τη χρήση του

τεστ chi-square. Πραγματοποιήθηκε ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης μονο-μεταβλητής και πολυ-μεταβλητής για την αξιολόγηση της συσχέτισης διαφορετικών μεταβλητών στο ΣΑΔ και αναφέρθηκαν ακατέργαστες και προσαρμοσμένες αναλογίες πιθανοτήτων (OR) μαζί με 95% CI. Μόνο οι σημαντικότερες παράμετροι στη μονο-μεταβλητή ανάλυση συμπεριλήφθηκαν στην πολυ-μεταβλητή ανάλυση. Για την αξιολόγηση της επίδρασης των κλινικών παραμέτρων στη σοβαρότητα του ΣΑΔ διενεργήθηκαν αναλύσεις μονο-μεταβλητής και πολυ-μεταβλητής γραμμικής παλινδρόμησης. Διεξήχθησαν ξεχωριστές αναλύσεις για τρεις διαφορετικούς δείκτες σοβαρότητας του ΣΑΔ:

(α) Διάρκεια νοσηλείας στη MENN

(β) Διάρκεια παραμονής σε μηχανικό αερισμό και

(γ) Αριθμός δόσεων επιφανειοδραστικού παράγοντα που χορηγήθηκαν

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας STATA 12 (StataCorp, TX). Η τιμή $P < 0,05$ ορίστηκε ως το όριο για τη στατιστική σημαντικότητα (Πίνακες 7-12).

Πίνακας 7: Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά μητέρων και νεογνών

	ΣΑΔ (n=55)	Χωρίς ΣΑΔ (n=79)	Pvalue
<i>Κατηγορικές μεταβλητές</i>			
Θήλυ φύλο	14/55 (25.5%)	37/78 (47.4)	0.01
Κάπνισμα κατά την κύηση	1/48 (2.01%)	5/75 (6.7)	0.250
Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης	7/47 (14.9%)	11/74 (14.9)	0.997
Θρομβοφιλία	1/48 (2.1%)	3/75 (4.0)	0.559
Καισαρική τομή (ΚΤ)	32/55(58.2%)	39/79(49.4)	0.315
Εκλεκτική ΚΤ	29/32(90.1%)	21/39(53.9)	0.001
Ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση (IUGR)	1/51(2.0%)	7/74(9.5)	0.092
Χοριοαμνιονίτιδα	0/45(0.0%)	1/74(1.4)	0.434
Ολιγοϋδράμιο	2/45(4.4%)	1/77(1.3)	0.279
Προεκλαμψία	1/50 (2.0%)	3/76 (4.0)	0.542
Προγεννητική χορήγηση στεροειδών	5/49 (10.2%)	9/76 (11.8)	0.777
Εμβρυϊκή δυσχέρεια	16/49 (32.7%)	13/67 (19.4)	0.104
Συχνές επισκέψεις στο γυναικολόγο-μαιευτήρα	46/53(86.8%)	75/79(95.0)	0.097
Μεταγγίσεις παραγώγων αίματος	40/55 (72.7%)	15/79 (18.9%)	<0.001
Μεταγγίσεις φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (FFP)	38/55 (69.1%)	12/79 (15.2%)	<0.001
Μετάγγιση με ερυθρά αιμοσφαίρια	14/55 (25.4%)	4/79 (5.1%)	0.001
Μετάγγιση με αιμοπετάλια	2/55 (3.6%)	1/79 (1.3%)	0.362
Χορήγηση ντοπαμίνης	33/55 (60.0%)	3/79 (3.8%)	<0.001
Χορήγηση ντομπουταμίνης	17/55 (30.9%)	1/79 (1.3%)	<0.001
<i>Συνεχείς μεταβλητές</i>			
Ηλικία Κύησης (εβδομάδες)	38.3 (37.96-38.62)	38.6 (38.3-38.8)	0.100*
Βάρος γέννησης (gr)	3146 (3035-3256)	3160 (3044-3276)	0.866
Ηλικία μητέρας (χρόνια)	31.1 (29.9-32.3)	30.8 (29.6-31.9)	0.696
Μητρικός ΔΜΣ (BMI)	23.8 (22.1-25.4)	23.7 (22.4-25.1)	0.970*
Αpgar στο 5 ^ο λεπτό	8.92 (8.6-9.3)	9.46 (9.2-9.7)	0.002*

IUGR: Intrauterine Growth Restriction, (ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση), BMI: Body Mass Index, ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, *Mann Whitney U Test for comparison of medians

Πίνακας 8: Συσχέτιση μεταξύ παραγόντων κινδύνου και επίπτωσης του Συνδρόμου Αναπνευστικής Δυσχέρειας νεογνών (μονο-μεταβλητή ανάλυση)

	OR	95% CI	pvalue
Κατηγορικές μεταβλητές			
Άρρεν φύλο	2.64	1.24-5.61	0.011
Κάπνισμα κατά την κύηση	0.29	0.03-2.63	0.276
Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης	1.00	0.36-2.80	0.997
Θρομβοφιλία	0.51	0.051-5.05	0.566
Καισαρική τομή	1.42	0.71-2.86	0.315
Εκλεκτική καισαρική τομή	8.29	2.16-31.81	0.002
Ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση (IUGR)	0.19	0.02-1.60	0.128
Ολιγοϋδράμνιο	3.53	0.31-40.13	0.308
Προεκλαμψία	0.49	0.50-4.91	0.549
Προγεννητική χορήγηση στεροειδών	0.85	0.27-2.69	0.777
Εμβρυϊκή δυσχέρεια	2.01	0.86-4.71	0.107
Συχνές επισκέψεις στο γυναικολόγο-μαιευτήρα	0.35	0.09-1.26	0.109
Συνεχείς μεταβλητές			
Ηλικία κύησης (εβδομάδες)	0.82	0.59-1.11	0.200
Βάρος γέννησης (gr)	0.99	0.99-1.00	0.864
Ηλικία μητέρας (χρόνια)	1.01	0.94-1.09	0.693
Μητρικός ΔΜΣ (BMI)	1.00	0.94-1.07	0.970
Αpgar στο 5 ^ο λεπτό	0.64	0.44-0.92	0.016
Γαλακτικό οξύ	1.03	0.90-1.18	0.633

IUGR: Intrauterine Growth Restriction, BMI: Body Mass Index

Πίνακας 9: Συσχέτιση μεταξύ παραγόντων κινδύνου και επίπτωσης του ΣΑΔ (πολυ-μεταβλητή ανάλυση)

	OR	95% CI	Pvalue
Κατηγορικές μεταβλητές			
Άρρεν φύλο	4.35	1.03-18.39	0.045
Κάπνισμα	8.65	0.31-240.15	0.203
Εκλεκτική καισαρική τομή	11.92	1.80-78.95	0.010
IUGR	0.14	0.007-2.41	0.175
Εμβρυϊκή δυσχέρεια	0.32	0.04-2.11	0.239
Συχνές επισκέψεις στο γυναικολόγο-μαιευτήρα	1.13	0.15-8.84	0.905
Συνεχείς μεταβλητές			
Ηλικία κύησης (εβδομάδες)	1.52	0.65-3.53	0.330
Αpgar score στο 5 ^ο λεπτό	0.65	0.29-1.44	0.286

IUGR: Intrauterine Growth Restriction

Πίνακας 10: Συσχετίσεις μεταξύ κλινικών μεταβλητών νεογνού και διάρκειας παραμονής στην MENN

	Μono-μεταβλητή ανάλυση			Πολυ-μεταβλητή ανάλυση		
	β	95% CI	Pvalue	β	95% CI	Pvalue
Κεχρωσμένο αμνιακό υγρό	-1.92	-6.13 - 2.27	0.36	-2.37	-7.86 - 3.13	0.384
Πρώιμη νεογνική λοίμωξη	1.18	-2.25 - 4.63	0.4	1.18	-4.07 - 6.43	0.647
Τοκετός σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο (NAM III)	-1.78	-5.43 - 1.85	0.32	-3.74	-9.72 - 2.10	0.199
Υπόταση νεογνού (πρώτο 24ωρο)	-1.38	-4.89 - 2.12	0.43	-3.43	-8.72 - 1.86	0.194
Αιμοσφαιρίνη	-0.02	-0.74 - 0.69	0.94	-0.36	-1.45 - 0.744	0.512
Πυρετός	1.38	-7.33 - 10.10	0.751	5.96	-8.09 - 20.01	0.391
Υποθερμία	0.31	-5.82 - 6.44	0.919	-0.06	-8.48 - 8.35	0.988
Όψιμη νεογνική λοίμωξη	5.91	1.14 - 10.66	0.01	5.43	-1.40 - 12.27	0.114
Πνευμονική υπέρταση	-0.09	-4.49 - 4.30	0.965	1.45	-6.41 - 9.31	0.708

Πίνακας 11: Συσχετίσεις μεταξύ κλινικών μεταβλητών νεογνού και διάρκειας μηχανικού αερισμού(MA)

	Μονο-μεταβλητή ανάλυση			Πολυ-μεταβλητή ανάλυση		
	β	95%CI	pvalue	β	95%CI	pvalue
Κεχρωσμένο αμνιακό υγρό	14.39	2.68 - 26.09	0.017	1.32	-0.77 - 3.42	0.206
Πρώιμη νεογνική λοίμωξη	2.30	0.72 - 3.89	0.005	0.58	-1.42 - 2.58	0.557
Τοκετός σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο (NAM III)	-2.64	-13.36 - 8.08	0.623	0.25	-1.98 - 2.48	0.820
Υπόταση (πρώτο 24ωρο)	5.31	-4.66 - 15.27	0.290	0.68	-1.34 - 2.69	0.497
Αιμοσφαιρίνη	-0.28	-0.63 - 0.07	0.118	0.06	-0.36 - 0.48	0.773
Πυρετός	-0.72	-5.07 - 3.62	0.739	1.64	-3.73 - 6.99	0.536
Υποθερμία	-1.1	-18.93 - 16.73	0.902	-0.12	-3.34 - 3.09	0.938
Όψιμη νεογνική λοίμωξη	-2.31	-18.63 - 14.02	0.777	0.06	-2.54 - 2.67	0.960
Πνευμονική υπέρταση	17.63	6.57 - 28.69	0.002	2.82	-6.65 - 9.15	0.747

Πίνακας 12: Συσχετίσεις μεταξύ κλινικών μεταβλητών νεογνού και δόσεων επιφανειοδραστικού παράγοντα

	Μονο-μεταβλητή ανάλυση			Πολυ-μεταβλητή ανάλυση		
	β	95%CI	pvalue	B	95%CI	pvalue
Κεχρωσμένο αμνιακό υγρό	0.061	-0.64 - 0.76	0.863	-0.23	-0.99 - 0.54	0.547
Πρώιμη νεογνική λοίμωξη	0.98	0.50 - 1.46	0.000	0.75	-0.02 - 1.52	0.055
Τοκετός σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο (NAM III)	0.19	-0.42 - 0.81	0.529	0.19	-0.66 - 1.05	0.649
Υπόταση (πρώτο 24ωρο)	0.52	-0.04 - 1.07	0.067	0.19	-0.54 - 0.93	0.595
Αιμοσφαιρίνη	-0.072	-0.19 - 0.04	0.212	0.07	-0.09 - 0.23	0.392
Πυρετός	-0.04	-1.43 - 1.35	0.952	0.68	-1.27 - 2.63	0.477
Υποθερμία	0.204	-0.80 - 1.21	0.686	0.05	-0.96 - 1.04	0.932
Όψιμη νεογνική λοίμωξη	-0.06	-0.89 - 0.78	0.890	-0.36	-1.31 - 0.59	0.443
Πνευμονική υπέρταση	1.14	0.52 - 1.77	0.001	0.47	-0.63 - 1.56	0.388

14.3 Αποτελέσματα για τελειόμηνα νεογνά

Κατά το έτος 2017 σε σύνολο 9.229 γεννήσεων ζώντων νεογνών που έλαβαν χώρα στην Κύπρο (Στατιστική Υπηρεσία Κύπρου), 662 νεογνά νοσηλεύτηκαν στη MENN το 2017 και 661 νεογνά το 2018. Από τα τελειόμηνα νεογνά τα οποία νοσηλεύτηκαν στη MENN την περίοδο 2017-2018, 8,1% διαγνώστηκε με ΣΑΔ το 2017 και 8,8% το 2018. Συνολικά, 134 τελειόμηνα νεογνά συμμετείχαν στην έρευνα κατά την περίοδο διεξαγωγής της (Απρίλιος 2017- Οκτώβριος 2018). Από τα 134 τελειόμηνα νεογνά, 55 (41%) διαγνώστηκαν με ΣΑΔ. Συγκρινόμενα με 79 τελειόμηνα νεογνά τα οποία δεν νοσούσαν με ΣΑΔ, τα νοσούντα νεογνά είχαν όμοια ηλικία κύησης (38.3 weeks Vs 38.6 weeks, p value: 0.100), βάρος γέννησης (3145.9 gr Vs 3160 gr, p value: 0.866), επηρεάστηκαν όμοια από τον μητρικό διαβήτη κύησης (14,9% έναντι 14,9%, p value: 0,997), προεκλαμψία (2% έναντι 4%, p value: 0,542) και θρομβοφυλία (2,1% έναντι 4,0%, p value: 0,559). Ωστόσο, σε σύγκριση με την ομάδα των τελειόμημων νεογνών χωρίς ΣΑΔ, τα τελειόμηνα νεογνά με ΣΑΔ ήταν πιο συχνά αγόρια (74,5% έναντι 53,6%, p value: 0,01), είχαν χαμηλότερο Apgar score στο 5ο λεπτό (8,92 έναντι 9,46, p value: 0,002) και ο τοκετός είχε πραγματοποιηθεί με εκλεκτική καισαρική τομή (90,1% έναντι 53,9%, p value: 0,001). Τα αποτελέσματα της μονο-μεταβλητής ανάλυσης για τη συχνότητα εμφάνισης του ΣΑΔ στα τελειόμηνα νεογνά καταδεικνύουν σημαντική συσχέτιση με το φύλο (άρρεν) (OR: 2,64, 95%CI: 1,24 – 5,61, p value: 0,011), με την εκλεκτική καισαρική τομή (OR: 8,29, 95%CI: 2,181 – 31, p value: 0,002) και το Apgar score κατά το 5ο λεπτό (OR: 0,64, 95%CI: 0,44-0,92, p value: 0,016). Η σημαντικότητα παράμεινε αυξημένη στις μεταβλητές φύλο και εκλεκτική καισαρική τομή ακόμη και μετά την πολυ-παραγοντική ανάλυση. Το OR για το άρρεν φύλο ήταν 4,35 (95%CI: 1,03-18,39, p value: 0,045) και η OR για την εκλεκτική καισαρική τομή ήταν 11,92 (95% CI: 1,80-78,95, p value: 0,010). Τα αποτελέσματα της μονο-μεταβλητής και της πολυ-μεταβλητής ανάλυσης παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 8 και στον Πίνακα 9, αντίστοιχα. Η σχέση μεταξύ κλινικών παραμέτρων και βαρύτητας του ΣΑΔ αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τρεις διαφορετικές μετρήσεις έκβασης (διάρκεια νοσηλείας στη MENN, διάρκεια παραμονής σε μηχανικό αερισμό και αριθμός χορηγούμενων δόσεων επιφανειοδραστικού παράγοντα). Η διάρκεια νοσηλείας στη MENN βρέθηκε να σχετίζεται μόνο με όψιμη νεογνική λοίμωξη (β : 5,91, 95% CI: 1,14-10,66, p value: 0,01) στη μονο-μεταβλητή ανάλυση, αλλά η στατιστική σημασία μειώθηκε μετά την προσαρμογή για

άλλους παράγοντες. Το μέγεθος επίδρασης και η κατεύθυνση ήταν παρόμοια (β : 5,43, 95%CI: 1,40-12,27, pvalue: 0,114). Η διάρκεια παραμονής σε μηχανικό αερισμό δεν επηρεάστηκε σημαντικά από την πρώιμη νεογνική λοίμωξη (β : 0,58, 95% CI: -1,42-2,58, pvalue: 0,557) ή την όψιμη λοίμωξη (β : 0,06, 95% CI: -2,54-2,67, pvalue: 0,960) αλλά επηρεάστηκε από νεογνική υπογλυκαιμία (β : 2,75, 95%CI:0,008-5,49, pvalue:0,049) στην πολυ-παραγοντική ανάλυση. Τέλος, ο αριθμός των χορηγούμενων δόσεων επιφανειοδραστικού αντιμετωπίστηκε ως δείκτης της σοβαρότητας της νόσου, εν τούτοις παρουσίασε μια σημαντική συσχέτιση με πρώιμη λοίμωξη (β : 0,98, 95%CI:0,50-1,46, pvalue <0,001) και πνευμονική υπέρταση (β : 1,14, 95%CI:0,52-1,77, pvalue: 0,001) οι οποίες ταυτοποιήθηκαν στη μονο- μεταβλητή ανάλυση. Μετά την προσαρμογή για άλλες μεταβλητές στην πολυ-παραγοντική ανάλυση, η πρώιμη λοίμωξη έδειξε παρόμοια επίδραση αλλά ήταν οριακά μη σημαντική (β :0,75, 95%CI: -0,02-1,52, pvalue: 0,055), ενώ η επίδραση της πνευμονικής υπέρτασης ήταν αισθητά εξασθενημένη στην πολυ-μεταβλητή ανάλυση (β :0,47, 95%CI: -0,63-1,56, pvalue:0,388) (Πίνακες 7-12).

14.4 Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη για τα τελειόμηνα νεογνά κατά τη γνώση μας αποτελεί την πρώτη έρευνα στην Κύπρο που αφορά το ΣΑΔ στα τελειόμηνα και η οποία εξετάζει τα κλινικά χαρακτηριστικά των νεογνών που χρειάστηκε να τεθούν σε μηχανικό αερισμό, καθώς και πιθανούς προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου τόσο για την εμφάνιση, όσο και για τη βαρύτητα της νόσου.

Όπως διαφαίνεται από τα αποτελέσματα της έρευνας, τα άρρεν νεογνά και η εκλεκτική καισαρική τομή ως τρόπος τοκετού εμφανίζουν συχνότερα και στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα ΣΑΔ, αποτελέσματα συμβατά με άλλων ερευνών²¹⁵. Σε έρευνα που διενεργήθηκε σε μεγάλο αριθμό νεογνών στη Ν. Καρολίνα διαφάνηκε ότι το ΣΑΔ είναι συχνότερο στα λευκά άρρενα νεογνά τα οποία γεννιούνται με ηλικία κύησης από 32-39 εβδομάδες με καισαρική τομή²¹⁶.

Οι Anadkat JS et al³⁰ έδειξαν αυξημένο ρίσκο για ΣΑΔ στο άρρεν φύλο ανεξάρτητα από την ηλικία κύησης, καθώς μελέτησαν νεογνά με ΗΚ από 34-42 εβδομάδες. Η εξήγηση για το γεγονός ότι τα άρρενα νεογνά σε σύγκριση με τα θήλεα έχουν αυξημένο ρίσκο και επίπτωση για ΣΑΔ οφείλεται στη θετική επίδραση των οιστρογόνων στην

ανάπτυξη των πνευμόνων, στη γένεση των κυψελίδων και στην παραγωγή του επιφανειοδραστικού παράγοντα στα θήλα εμβρυα, ενώ ο ρόλος των ανδρογόνων δεν είναι πλήρως κατανοητός²¹⁷. Επιπρόσθετα έχει διαφανεί ότι η οιστραδιόλη και η προγεστερόνη είναι απαραίτητες για την εμβρυϊκή ανάπτυξη των πνευμόνων μέσω της θετικής τους δράσης στον παράγοντα VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)²¹⁸. Συγκεκριμένα, ο VEGF δρα στα πνευμονοκύτταρα τύπου II και συμβάλλει στην ανάπτυξη και ωρίμανσή τους²¹⁹. Επίσης, η χρόνια ενδομήτρια έκθεση στα ανδρογόνα καθυστερεί την παραγωγή των πρωτεϊνών στο πνευμονικό παρέγχυμα, φαινόμενο που εξηγεί την καθυστέρηση της παραγωγής του επιφανειοδραστικού παράγοντα στα αρρενα εμβρυα²²⁰. Η εκλεκτική καισαρική τομή, δηλαδή η διενέργεια καισαρικής τομής χωρίς να έχουν προηγηθεί φαινόμενα τοκετού, έχει διαφανεί στην παρούσα έρευνα ότι σχετίζεται συχνότερα με ΣΑΔ στα τελειόμηνα νεογνά και τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με τη διεθνή βιβλιογραφία²²¹. Η αναπνευστική δυσχέρεια μετά από εκλεκτική ΚΤ οφείλεται στην αδυναμία αποβολής των αμνιακών υγρών από τον πνεύμονα του νεογνού και είναι γνωστό ότι η παρουσία αυτόματων φαινομένων τοκετού οδηγεί σε γρήγορη αποβολή από τον πνεύμονα των αμνιακών υγρών και σε ωρίμανση των κυψελίδων²²². Κατά άλλους ερευνητές, η εκλεκτική ΚΤ αποτελεί τον κύριο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση αναπνευστικής δυσχέρειας στα τελειόμηνα νεογνά^{223, 224}.

Επιπρόσθετα, έχει μελετηθεί η επίδραση της ηλικίας κύησης κατά την οποία διενεργείται η εκλεκτική ΚΤ στην αναπνευστική νοσηρότητα και έχει φανεί ότι καλύτερη αναπνευστική πρόγνωση έχουν τα νεογνά που γεννιούνται μεταξύ 38-39 εβδομάδων ηλικία κύησης, συγκριτικά με αυτά που γεννιούνται μεταξύ 37-38 εβδομάδων^{225, 226}.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, αν η εκλεκτική καισαρική τομή διενεργηθεί μετά τις 39 εβδομάδες ΗΚ, η συχνότητα εμφάνισης ΣΑΔ μειώνεται^{227, 228}. Μελέτη που έγινε στην Αυστραλία, με δεδομένα που αφορούν σχεδόν ογδόντα χιλιάδες τοκετούς σε χρονικό διάστημα 12 ετών, μελέτησε την αναπνευστική νοσηρότητα στα τελειόμηνα νεογνά και κατέδειξε ότι η συχνότητα αναπνευστικών επιπλοκών μειώνεται σημαντικά όσο αυξάνεται η ηλικία κύησης μεταξύ των τελειόμηνων νεογνών²²⁹.

Στη παρούσα μελέτη δεν φάνηκε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση της συχνότητας του ΣΑΔ στα TMN μετά από εκλεκτική ΚΤ και της ΗΚ, πιθανόν λόγω του μικρού δείγματός μας, ή του διαφορετικού σχεδιασμού της μελέτης καθώς εμείς

συμπεριλάβαμε στην έρευνά μας μόνο τα τελειόμηνα νεογνά με ΣΑΔ που χρειάστηκε να αντιμετωπιστούν με μηχανικό αερισμό και διασωλήνωση. Σίγουρα απαιτούνται περαιτέρω έρευνες και στη χώρα μας για να διαφανεί ποιο είναι το πιο σωστό χρονικό διάστημα για τη διενέργεια της ΚΤ.

Το χαμηλό Apgar score στο 5ο λεπτό, σύμφωνα με την παρούσα έρευνα, σχετίζεται πιο συχνά με νόσηση με ΣΑΔ. Πρόσφατη μελέτη που διενεργήθηκε στη Σουηδία αναφέρει ότι τα χαμηλά Apgar score στο 1ο, 5ο, 10ο λεπτό σχετίζονται με πιο συχνή εμφάνιση αναπνευστικής δυσχέρειας, νεογνικών λοιμώξεων, ασφυξίας, και νεογνική υπογλυκαιμία²³⁰. Επιπρόσθετα, άλλες μελέτες συσχετίζουν το χαμηλό Apgar score με την παρουσία μηκωνίου στο αμνιακό υγρό²³¹ καθώς και με σοβαρότερες νεογνικές μεταγεννητικές επιπλοκές, όπως νεογνικό θάνατο, ΣΑΔ που χρήζει ενδοτραχειακής διασωλήνωσης και εισαγωγή στη ΜΕΝΝ²³². Η σημασία του χαμηλού Apgar score στο πέμπτο λεπτό ενδέχεται να υποδηλώνει τη μη ανταπόκριση του νεογνού στην ανάνηψη και αυξάνει τον κίνδυνο για μακροχρόνιες νευροαναπτυξιακές επιπλοκές²³³. Σημαντικό είναι να γίνει έγκαιρα η αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου της κύησης και της διαδικασίας του τοκετού για εμφάνιση χαμηλού Apgar score, ώστε να προβλέψουμε ποια νεογνά πιθανόν να έχουν χαμηλό Apgar score και θα χρειαστούν ανάνηψη, με στόχο να προλάβουμε τις οξείες και χρόνιες επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένων του ΣΑΔ και της νεογνικής εγκεφαλοπάθειας αντίστοιχα²³⁴.

Στην έρευνά μας μελετήθηκε η συσχέτιση της διάρκειας παραμονής των διασωληνωμένων νεογνών σε μηχανικό αερισμό με τα κλινικά χαρακτηριστικά των νεογνών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, η πρώιμη νεογνική λοίμωξη και η πνευμονική υπέρταση αυξάνουν τη διάρκεια παραμονής των νεογνών στον αναπνευστήρα. Μελέτη από άλλο κέντρο αναφοράς βρήκε ότι η διάρκεια του μηχανικού αερισμού πάνω από 5 μέρες αυξάνει τον κίνδυνο νεογνικής λοίμωξης²³⁵. Επίσης άλλη μελέτη έδειξε ότι ο μηχανικός αερισμός από την πρώτη μέρα της ζωής αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση πρώιμης νεογνικής λοίμωξης²³⁶. Η Turhan²³⁷ ανακοίνωσαν ότι η διάρκεια του μηχανικού αερισμού ήταν μεγαλύτερη στην όψιμη νεογνική λοίμωξη και όχι στην πρώιμη νεογνική λοίμωξη. Επιπρόσθετα οι νεογνικές λοιμώξεις προκαλούν σηπτικό σοκ, του οποίου η αντιμετώπιση περιλαμβάνει και τη χρήση ή την παράταση του μηχανικού αερισμού^{238, 239}.

Η σοβαρή παραμένουσα πνευμονική υπέρταση των νεογνών συμβαίνει με συχνότητα 2 στα 1.000 τελειόμηνα νεογνά, όμως γενικά κάποιου βαθμού πνευμονική υπέρταση εμφανίζεται στο 10% των νεογνών με αναπνευστική ανεπάρκεια²⁴⁰. Μια από τις αιτίες της παραμένουσας πνευμονικής υπέρτασης είναι το ΣΑΔ και στο πλαίσιο της θεραπευτικής διαχείρισης των δύο αυτών κλινικών καταστάσεων περιλαμβάνεται και ο μηχανικός αερισμός με σκοπό την επιστράτευση των πνευμόνων και τον αερισμό των κυψελίδων^{241,242}. Ο τρόπος αερισμού στη συγκεκριμένη ΜΕΝΝ είναι ο συγχρονισμένος θετικών πιέσεων μηχανικός αερισμός (SIPPV) και στη βιβλιογραφία λίγες μελέτες έχουν δημοσιευτεί για τον συγκεκριμένο αυτό τύπο αερισμού στα τελειόμηνα, αλλά διαφαίνεται ότι βοηθά στη μικρότερη διάρκεια παραμονής σε μηχανικό αερισμό των νεογνών²⁴³. Είναι γνωστό ότι στα νεογνά με ΣΑΔ και πνευμονική υπέρταση μεταξύ των θεραπευτικών και υποστηρικτικών πρακτικών που χρησιμοποιούνται είναι και η παρεντερική διατροφή¹⁹⁸.

Όσον αφορά τα κλινικά χαρακτηριστικά των τελειόμηνων νεογνών με ΣΑΔ που διασωληνώθηκαν και την πιθανή σχέση τους με τις μέρες νοσηλείας τους στη ΜΕΝΝ, στην παρούσα έρευνα διαφάνηκε ότι αν η νοσηλεία τους επιπλακεί με όψιμη νεογνική λοίμωξη τότε αυξάνεται στατιστικά σημαντικά η διάρκεια παραμονής τους στη ΜΕΝΝ. Τα αποτελέσματά μας συμφωνούν με αυτά άλλων ΜΕΝΝ²⁴⁴. Η όψιμη νεογνική λοίμωξη παραμένει σημαντική αιτία πρόκλησης θνησιμότητας και νοσηρότητας μεταξύ των νοσηλευόμενων νεογνών στις ΜΕΝΝ²⁴⁵ και επηρεάζει αρνητικά τη μελλοντική νευροανάπτυξη των νεογνών²⁴⁶. Επίσης, είναι σημαντικό ότι η αύξηση των ημερών νοσηλείας αυξάνει σημαντικά και τις δαπάνες υγείας²⁴⁷. Προδιαθεσικοί παράγοντες για όψιμη νεογνική λοίμωξη αποτελούν ο μηχανικός αερισμός, οι επεμβατικές διαδικασίες όπως ο καθετηριασμός των ομφαλικών αγγείων και οι ενδοαγγειακοί καθετήρες, πρακτικές που χρησιμοποιούνται στα νοσηλευόμενα τελειόμηνα νεογνά με ΣΑΔ στις ΜΕΝΝ^{248, 249}. Απαραίτητες είναι οι στρατηγικές πρόληψης για τη μείωση των περιστατικών νεογνικών λοιμώξεων, όπως η υγιεινή των χεριών του προσωπικού των ΜΕΝΝ, οι πρακτικές ελέγχου των λοιμώξεων και η ορθή διαχείριση των κεντρικών ενδοφλέβιων καθετήρων²⁵⁰. Διάφοροι παράγοντες κινδύνου έχουν συσχετιστεί με τη νοσηρότητα από νεογνικές λοιμώξεις στις ΜΕΝΝ, όπως η διάρκεια του μηχανικού αερισμού και η διάρκεια παραμονής στη ΜΕΝΝ²³⁹.

Όσον αφορά τη συσχέτιση του αριθμού των χορηγούμενων δόσεων του επιφανειοδραστικού παράγοντα στο ΣΑΔ βρέθηκε ότι αυξάνεται όταν συνυπάρχουν κλινικές

καταστάσεις με το ΣΑΔ, όπως η πρώιμη νεογνική λοίμωξη και η πνευμονική υπέρταση. Η δράση του ΕΠ αναστέλλεται από πρωτεΐνες ή από ενεργούς μεταβολίτες οξυγόνου, που απελευθερώνονται από λευκοκύτταρα και βακτήρια²⁵¹. Επιπρόσθετα, στην πρώιμη νεογνική λοίμωξη από στρεπτόκοκκο πνευμονίας ομάδας Β, η χορήγηση ΕΠ σύμφωνα με μελέτη στα τελειόμηνα νεογνά, προκαλεί βελτίωση της οξυγόνωσης²⁵². Οι τελευταίες ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες αναφέρουν ότι οι πολλαπλές δόσεις ΕΠ μειώνουν τον κίνδυνο επιπλοκών, όπως ο πνευμοθώρακας, παρότι ταυτόχρονα παρατηρείται ότι αυξάνεται η διάρκεια παραμονής σε μηχανικό αερισμό¹²⁸. Η χορήγηση ΕΠ σε τελειόμηνα νεογνά με ΣΑΔ και πνευμονική υπέρταση ή λοίμωξη προκαλεί βελτίωση της οξυγόνωσης και ελαττώνει την ανάγκη για τη χρήση εξωσωματικής οξυγόνωσης με μεμβράνη ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) στους ασθενείς αυτούς²⁴¹.

Στη μελέτη μας διαφάνηκε ότι τα νεογνά με ΣΑΔ λαμβάνουν συχνότερα ινóτροπα φάρμακα σε σχέση με νεογνά που δεν έχουν ΣΑΔ. Η χορήγηση ινοτρόπων ως υποστηρικτική θεραπεία στα νεογνά που νοσηλεύονται στις ΜΕΝΝ χρονολογείται τα τελευταία 50 χρόνια²⁵³ παρόλο που υπάρχουν διαφορές όσον αφορά τα πρωτόκολλα και τα κριτήρια έναρξης της χορήγησης ινοτρόπων στα νεογνά στα διάφορα νοσοκομεία, ακόμα και στην ίδια χώρα²⁵⁴. Η ντοπαμίνη είναι πιο αποτελεσματική από την ντομπουταμίνη για την αύξηση της αρτηριακής πίεσης στα υποτασικά νεογνά, ενώ η ντομπουταμίνη θεωρείται πιο καλή θεραπευτική επιλογή σε περίπτωση μειωμένης λειτουργικότητας των καρδιακών κοιλοτήτων^{168, 255}. Σύμφωνα με μεγάλη πρόσφατη μελέτη, φάνηκε ότι συχνότερα χορηγείται η ντοπαμίνη παρά η ντομπουταμίνη για υποστήριξη της κυκλοφορίας, η οποία πιο συχνά χορηγείται σε νεογνά με πνευμονική υπέρταση ή σηψαιμία, ενώ το 41% των νεογνών που έλαβαν ντοπαμίνη ήταν τελειόμηνα²⁵⁶. Περισσότερες μελέτες απαιτούνται στα τελειόμηνα νεογνά για τη χρήση των ινοτρόπων στις ΜΕΝΝ, παρότι θεωρούνται φάρμακα τα οποία ανάλογα με τη θεραπευτική δόση που χορηγούνται προκαλούν διαφορετική δράση στα όργανα-στόχους²⁵⁷.

Η παρεντερική διατροφή είναι απαραίτητη πρακτική στις ΜΕΝΝ για τη θρέψη των νεογνών²⁵⁸. Σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές συστάσεις, η παρεντερική διατροφή στα νεογνά με ΣΑΔ πρέπει να αρχίζει όσο σύντομα γίνεται ώστε να αποφευχθεί η καθυστέρηση της αύξησης των νεογνών^{128, 259}. Αντίθετα, άλλη μελέτη σε όψιμα πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά υποστηρίζει ότι στα σοβαρά άρρωστα νεογνά η χορήγηση παρεντερικής διατροφής πρέπει να αρχίζει μετά την κλινική σταθεροποίηση

αυτών²⁶⁰. Στην παρούσα μελέτη τα νεογνά με ΣΑΔ και πνευμονική υπέρταση ή υπόταση έλαβαν παραπάνω μέρες παρεντερική διατροφή σε σχέση με τα νεογνά με ΣΑΔ χωρίς πνευμονική υπέρταση ή υπόταση. Είναι γνωστό ότι τα πάσχοντα νεογνά που χρειάζονται μηχανικό αερισμό, συχνά έχουν αυξημένες διατροφικές ανάγκες²⁶¹.

Η χορήγηση παραγώγων του αίματος είναι συχνή στις MENN και οι πρακτικές χορήγησής τους διαφέρουν από τις υπόλοιπες ηλικιακές ομάδες^{262, 263}. Οι μεταγγίσεις συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων στα πρόωρα και πάσχοντα τελειόμηνα νεογνά είναι απαραίτητη υποστηρικτική πρακτική για τη διαχείριση της κλινικής τους εικόνας και τη πρόληψη των επιπτώσεων της αναιμίας²⁶⁴. Στη μελέτη μας δείξαμε ότι οι μεταγγίσεις παραγώγων του αίματος (συμπυκνωμένα ερυθροκύτταρα, φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα και μεταγγίσεις αιμοπεταλίων) είναι συχνότερες στα νεογνά με ΣΑΔ σε μηχανικό αερισμό (Πίνακας 7), με στατιστικά σημαντική συσχέτιση όταν το ΣΑΔ επιπλέκεται με πνευμονική υπέρταση ή υπόταση. Καθώς οι μεταγγίσεις ενέχουν τον κίνδυνο επιπλοκών²⁶³, έχουν θεσπιστεί κατευθυντήριες οδηγίες για τις ενδείξεις χορήγησης αυτών^{265, 266}.

14.5 Συμπέρασμα

Η θεραπεία και η διαχείριση του ΣΑΔ στα τελειόμηνα νεογνά αποτελεί πρόκληση για τους εντατικολόγους νεογνών καθώς αποτελεί συχνή αιτία νοσηρότητας και θνητότητας²⁶⁷. Οι ερευνητές καλούνται να παρέχουν τον καλύτερο τρόπο μηχανικού αερισμού και οξυγόνωσης²⁶⁸ και τις καλύτερες πρακτικές που αφορούν τη διατροφή των νεογνών στις MENN⁷⁰.

Τα σημαντικότερα συμπεράσματα της μελέτης είναι η εκλεκτική καισαρική τομή ως παράγοντας κινδύνου για ΣΑΔ σε τελειόμηνα νεογνά καθώς και το ότι πρέπει η εκτέλεσή της να πραγματοποιείται όταν κρίνεται αδύνατος ο φυσιολογικός τοκετός. Τα αποτελέσματα της έρευνας θα ενημερώσουν και θα βοηθήσουν στην ανάπτυξη στρατηγικών (evidence-based) για βελτίωση της προγεννητικής και περιγεννητικής παρακολούθησης των εγκύων. Απαιτούνται περεταίρω μελέτες στην Κύπρο ώστε να θεσπιστούν καλές πρακτικές πρόληψης αλλά και διαχείρισης της νόσου.

15 Στατιστική ανάλυση που αφορά τα πρόωρα νεογνά

15.1 Στατιστική ανάλυση

Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες (n) και σχετικές (%) συχνότητες, ενώ οι ποσοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή, τυπική απόκλιση, διάμεσος, ελάχιστη τιμή και μέγιστη τιμή. Ο έλεγχος των Kolmogorov-Smirnov και τα διαγράμματα κανονικότητας χρησιμοποιήθηκαν για τον έλεγχο της κανονικής κατανομής των ποσοτικών μεταβλητών. Η διάρκεια νοσηλείας και η διάρκεια διασωλήνωσης δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή και μετατράπηκαν σε διχότομες μεταβλητές σύμφωνα με τη διάμεση τιμή, έτσι ώστε να πραγματοποιηθούν οι αντίστοιχες πολυ-μεταβλητές αναλύσεις.

Για τη διερεύνηση της ύπαρξης σχέσης μεταξύ μιας ποσοτικής μεταβλητής και μιας διχοτόμου μεταβλητής χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος t (student's t-test). Για τη διερεύνηση της ύπαρξης σχέσης μεταξύ δυο κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος χ^2 (chi-square test) ή ο ακριβής έλεγχος Fisher, ενώ για τη διερεύνηση της ύπαρξης σχέσης μεταξύ μιας κατηγορικής μεταβλητής και μιας διατάξιμης χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος χ^2 για τάση (chi-square trend test).

Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των πρόωρων νεογνών και των μητέρων τους ήταν οι ανεξάρτητες μεταβλητές. Οι εξαρτημένες μεταβλητές ήταν οι κλινικές εκβάσεις των νεογνών και πιο συγκεκριμένα οι εξής:

- Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας
- Διασωλήνωση
- Χορήγηση επιφανειοδραστικού παράγοντα
- Διάρκεια νοσηλείας
- Διάρκεια διασωλήνωσης

Ο πνευμοθώρακας ή διαφυγή αέρα, η εισρόφηση μηκωνίου και η πνευμονική υπέρταση δεν χρησιμοποιήθηκαν στις συσχετίσεις ως εξαρτημένες μεταβλητές εξαιτίας του πολύ μικρού αριθμού περιπτώσεων ($n < 10$).

Στην περίπτωση που η εξαρτημένη μεταβλητή ήταν διχοτόμος και > 2 ανεξάρτητες μεταβλητές προέκυψαν στατιστικά σημαντικές στο επίπεδο του 0,2 ($p < 0,2$) στη διμεταβλητή ανάλυση, εφαρμόστηκε πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση (multivariate

logistic regression). Στην περίπτωση αυτή εφαρμόστηκε η μέθοδος της πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης με την προς τα πίσω διαγραφή των μεταβλητών (backward stepwise logistic regression). Αναφορικά με την πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση, παρουσιάζονται οι λόγοι των odds (odds ratios), τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης και οι τιμές p.

Το αμφίπλευρο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε ίσο με 0,05. Ως εκ τούτου, σχέσεις με $p < 0,05$ θεωρήθηκαν ως στατιστικά σημαντικές. Η ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με το IBM SPSS 23.0 (Statistical Package for Social Sciences).

15.2 Αποτελέσματα: πρόωρα νεογνά

15.2.1 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Ο συνολικός αριθμός των πρόωρων νεογνών ήταν 350. Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των πρόωρων νεογνών και των μητέρων τους αναφορικά με τις κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται στον Πίνακα 13 και στα γραφήματα 1 έως 3, ενώ αναφορικά με τις ποσοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται στον Πίνακα 14.

Το 52,9% των πρόωρων νεογνών ήταν αγόρια και το 47,1% ήταν κορίτσια, ενώ στο 34,9% των περιπτώσεων η κύηση ήταν πολύδυμη. Το 38,6% των μητέρων ήταν απόφοιτοι Πανεπιστημίου, το 26,3% απόφοιτοι Λυκείου και το 23,6% είχαν και μεταπτυχιακό ή διδακτορικό δίπλωμα. Οι περισσότερες μητέρες ήταν κυπριακής καταγωγής (80,2%). Η μέση ηλικία ήταν 31,7 έτη και ο μέσος δείκτης μάζας σώματος ήταν 23,4 kg/m².

Το 32,6% των μητέρων κάπνιζαν πριν από την κύηση και το 9,9% κατά την κύηση. Οι περισσότερες είχαν φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος (62,7%), ενώ το 17,5% ήταν υπέρβαρες, το 10,8% ήταν παχύσαρκες και το 9% ήταν λιποβαρείς. Το 16% έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη κύησης, το 12,3% από θυρεοειδοπάθεια και το 67,4% είχαν λάβει στεροειδή προγεννητικά. 23,5% παρουσίασαν κολπική αιμορραγία κατά την κύηση, 18,2% προεκλαμψία κύησης/εκλαμψία και 18,3% υπέρταση κύησης.

Σε ποσοστό 90,3% των τοκετών έγιναν με καισαρική τομή, σε 29,1% παρουσιάστηκε εμβρυϊκή δυσχέρεια και σε 8,3% αναφέρεται κεχρωσμένο αμνιακό υγρό. 35,1% των πρόωρων νεογνών είχαν Apgar score στο πρώτο λεπτό μικρότερο από 7.

2,8% των προώρων νεογνών στο πέμπτο λεπτό είχαν Apgar score μικρότερο από 7. Σε 56,5% των τοκετών πραγματοποιήθηκε ανάνηψη στην αίθουσα τοκετού.

73,4% των πρόωρων νεογνών είχαν ηλικία κύησης 32-36 εβδομάδες. 22,6% των προώρων νεογνών είχαν ηλικία κύησης 28-32 εβδομάδες και 4% είχαν ηλικία κύησης μικρότερη των 28 εβδομάδων. 59,1% των προώρων νεογνών είχαν βάρος γέννησης από 1.500 γραμμάρια μέχρι 2.499 γραμμάρια, 22% είχαν βάρος γέννησης από 1.000 μέχρι 1.499 γραμμάρια και 14% είχαν βάρος γέννησης μεγαλύτερο ή ίσο με 2.500 γραμμάρια. 4,9% των προώρων, είχαν βάρος γέννησης μικρότερο από 1.000 γραμμάρια (Γραφήματα 1-4 και Πίνακες 13-16).

Πίνακας 13: Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των πρόωρων νεογνών και των μητέρων τους αναφορικά με τις κατηγορικές μεταβλητές

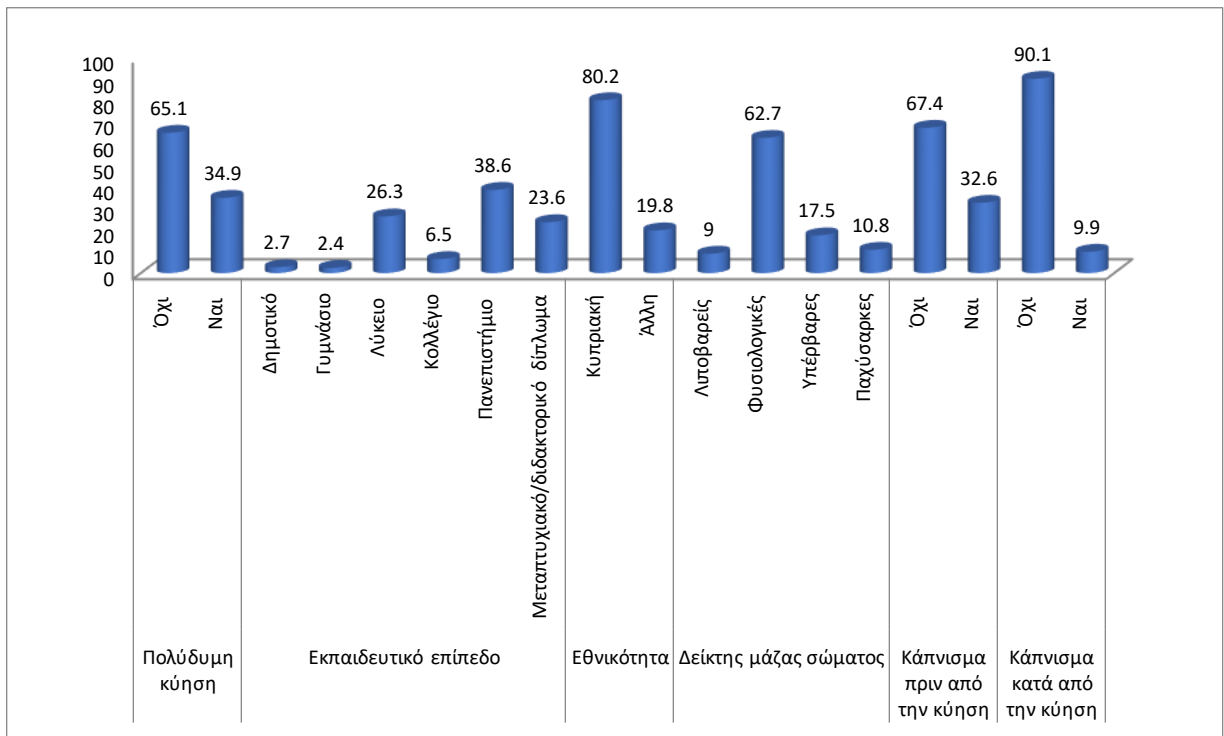
Χαρακτηριστικά	N	%
Φύλο		
Κορίτσια	165	47,1
Αγόρια	185	52,9
Πολύδυμη κύηση		
Όχι	228	65,1
Ναι	122	34,9
Εκπαιδευτικό επίπεδο		
Δημοτικό	9	2,7
Γυμνάσιο	8	2,4
Λύκειο	89	26,3
Κολλέγιο	22	6,5
Πανεπιστήμιο	131	38,6
Μεταπτυχιακό/διδακτορικό δίπλωμα	80	23,6
Εθνικότητα		
Κυπριακή	280	80,2
Άλλη	69	19,8
Δείκτης μάζας σώματος		
Λιποβαρείς	30	9,0
Φυσιολογικές	208	62,7
Υπέρβαρες	58	17,5
Παχύσαρκες	36	10,8
Κάπνισμα πριν από την κύηση		
Όχι	225	67,4
Ναι	109	32,6
Κάπνισμα κατά την κύηση		
Όχι	301	90,1
Ναι	33	9,9
Σακχαρώδης διαβήτης κύησης		
Όχι	288	84,0
Ναι	55	16,0
Θυρεοειδοπάθεια		
Όχι	299	87,7
Ναι	42	12,3
Αριθμός τόκων		
1	176	50,9

2	127	36,7
3	31	9,0
4	10	2,9
5	2	0,6
Κολπική αιμορραγία κατά την κύηση		
Όχι	260	76,5
Ναι	80	23,5
Προεκλαμψία κύησης/εκλαμψία		
Όχι	284	81,8
Ναι	63	18,2
Υπέρταση κύησης		
Όχι	282	81,7
Ναι	63	18,3
Προγεννητική χορήγηση στεροειδών		
Όχι	113	32,6
Ναι	234	67,4
Είδος τοκετού		
Φυσιολογικός	34	9,7
Καισαρική τομή	316	90,3
Εμβρυϊκή δυσχέρεια		
Όχι	214	70,9
Ναι	88	29,1
Apgar score στο πρώτο λεπτό		
≥7	216	64,9
<7	117	35,1
Apgar score στο πέμπτο λεπτό		
≥7	308	97,2
<7	9	2,8
Κερωσμένο αμνιακό υγρό		
Όχι	321	91,7
Ναι	29	8,3
Ανάνηψη στην αίθουσα τοκετού		
Όχι	152	43,4
Ναι	198	56,6
Ηλικία κύησης (εβδομάδες)		
<28	14	4,0
28-32	79	22,6
32-36	257	73,4

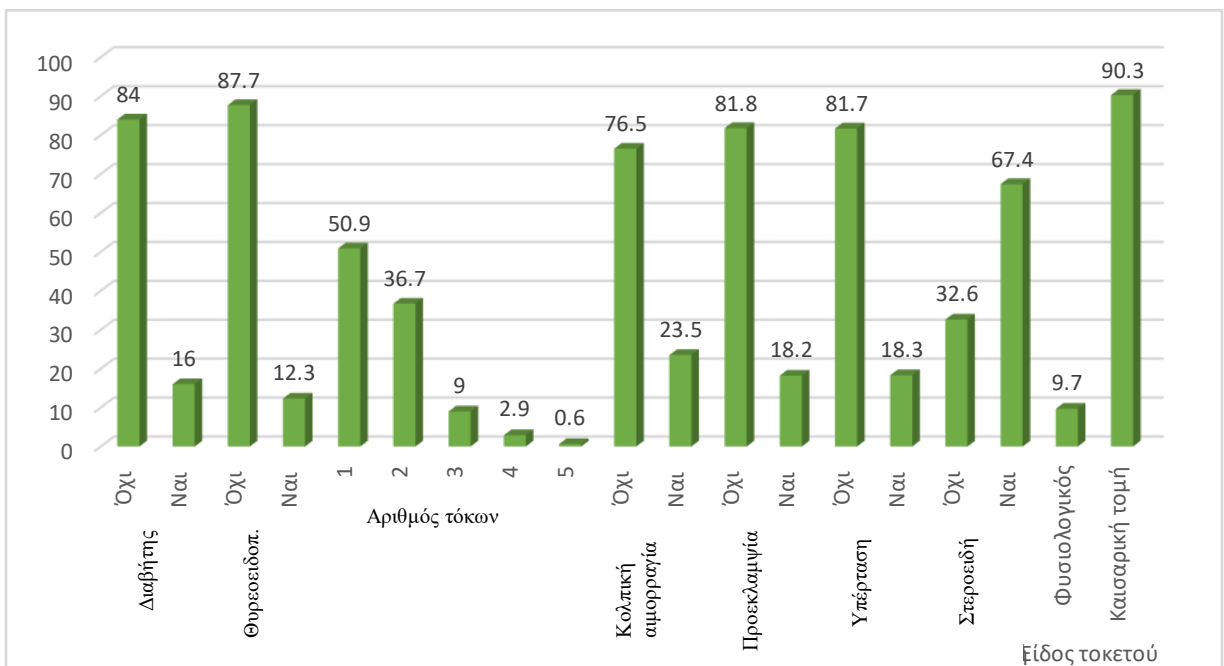
Βάρος γέννησης (γραμμάρια)		
<1.000	17	4,9
1.000-1.499	77	22,0
1.500-2.499	207	59,1
≥2500	49	14,0

Πίνακας 14: Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των πρόωρων νεογνών και των μητέρων τους αναφορικά με τις ποσοτικές μεταβλητές

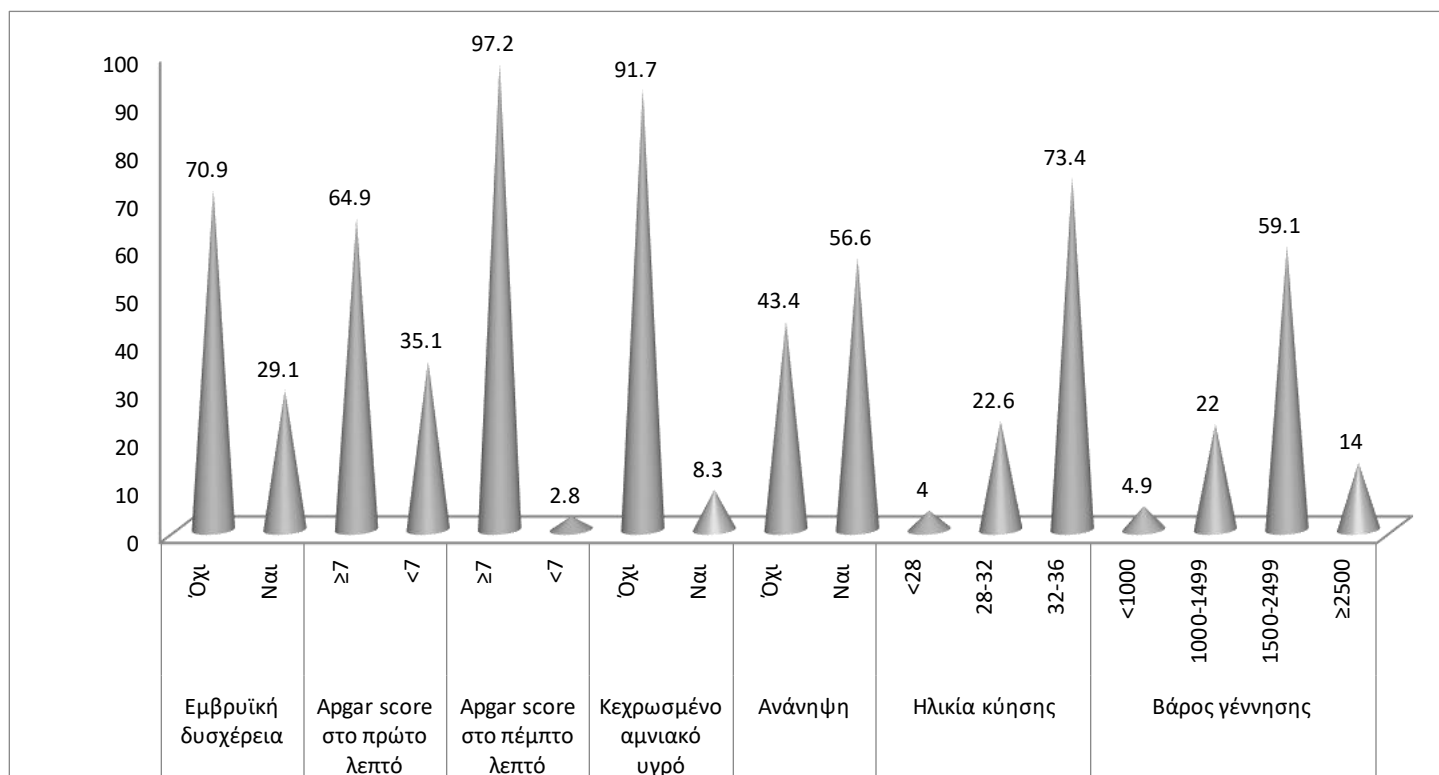
Χαρακτηριστικά	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Διάμεσος	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή
Ηλικία μητέρας (v=349)	31,7	5,9	32	15	50
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²) (v=332)	23,4	4,9	22,2	14,7	44,1
Ηλικία κύησης (εβδομάδες) (v=350)	32,7	2,5	33	24	36
Βάρος γέννησης (γραμμάρια) (v=350)	1895	604	1902	580	4700
Apgar score στο πρώτο λεπτό (v=333)	7	2	7	0	10
Apgar score στο πέμπτο λεπτό (v=317)	9	1,2	9	2	10
ph (v=334)	7,4	0,1	7,4	7	7,6



Γράφημα 1: Δημογραφικά χαρακτηριστικά των μητέρων των πρόωρων νεογνών



Γράφημα 2: Κλινικά χαρακτηριστικά των μητέρων των πρόωρων νεογνών



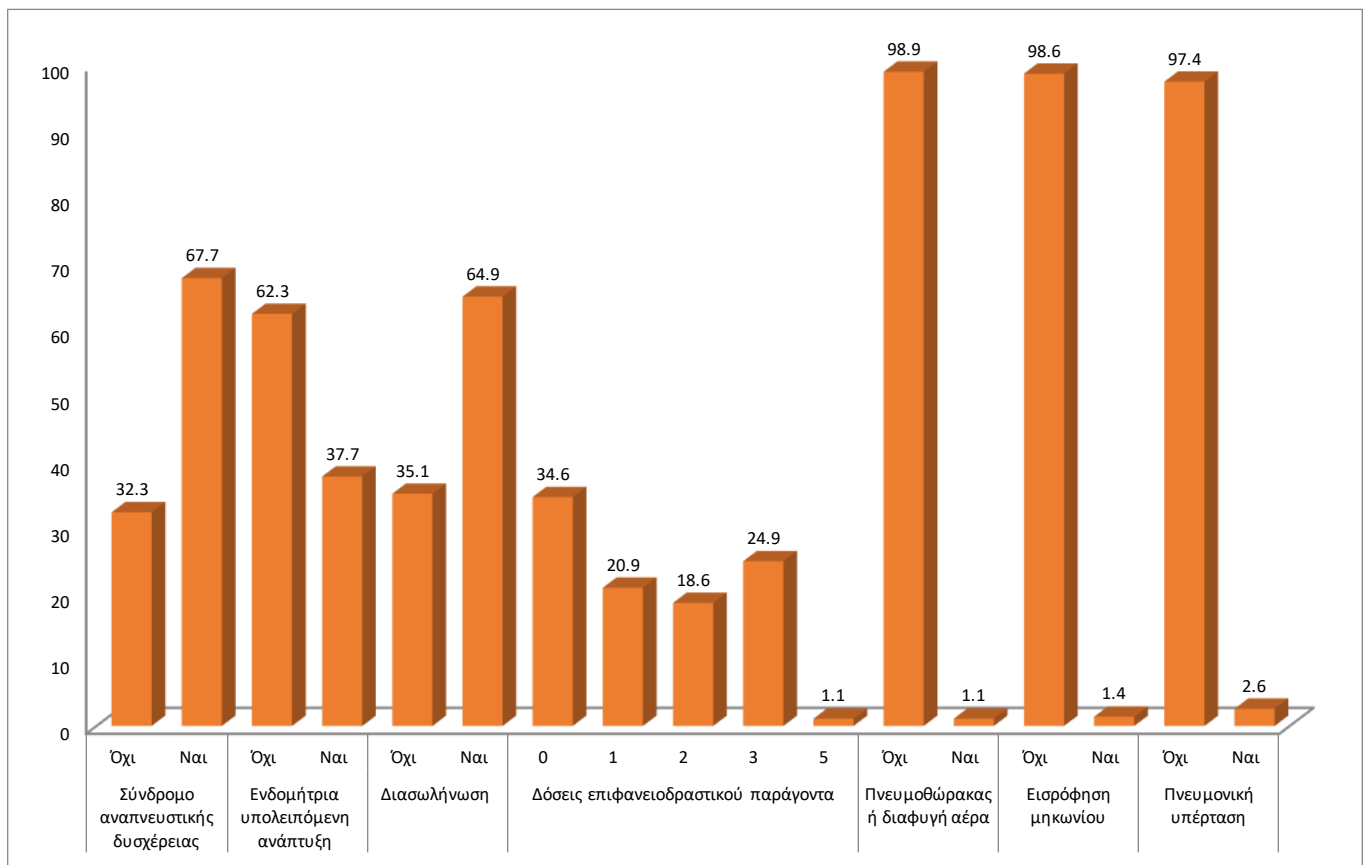
Γράφημα 3: Κλινικά χαρακτηριστικά των πρόωρων νεογνών

Οι κλινικές εκβάσεις των πρόωρων νεογνών αναφορικά με τις κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται στον Πίνακα 15 και στο Γράφημα 4, ενώ αναφορικά με τις ποσοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται στον Πίνακα 16.

67,7% των πρόωρων νεογνών εμφάνισαν σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, 37,7% εμφάνισαν ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση, 64,9% διασωληνώθηκαν, 65,4% έλαβαν επιφανειοδραστικό παράγοντα, 1,1% εμφάνισαν πνευμοθώρακα ή συνέβη διαφυγή αέρα, 1,4% εμφάνισαν εισρόφιση μηκωνίου και 2,6% εμφάνισαν πνευμονική υπέρταση. Η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν 31,2 ημέρες και η μέση διάρκεια διασωλήνωσης ήταν 3,9 ημέρες.

Πίνακας 15: Οι κλινικές εκβάσεις των πρόωρων νεογνών αναφορικά με τις κατηγορικές μεταβλητές

Χαρακτηριστικά	N	%
Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας		
Όχι	113	32,3
Ναι	237	67,7
Ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη		
Όχι	213	62,3
Ναι	129	37,7
Διασωλήνωση		
Όχι	123	35,1
Ναι	227	64,9
Δόσεις επιφανειοδραστικού παράγοντα		
0	121	34,6
1	73	20,9
2	65	18,6
3	87	24,9
5	4	1,1
Πνευμοθώρακας ή διαφυγή αέρα		
Όχι	346	98,9
Ναι	4	1,1
Εισρόφηση μηκωνίου		
Όχι	345	98,6
Ναι	5	1,4
Πνευμονική υπέρταση		
Όχι	341	97,4
Ναι	9	2,6



Γράφημα 4: Οι κλινικές εκβάσεις των πρόωρων νεογνών αναφορικά με τις κατηγορικές μεταβλητές

Πίνακας 16: Οι κλινικές εκβάσεις των πρόωρων νεογνών αναφορικά με τις ποσοτικές μεταβλητές

Χαρακτηριστικά	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Διάμεσος	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή
Διάρκεια νοσηλείας (ημέρες)	31,2	24,6	21	4	150
Διάρκεια διασωλήνωσης	5,9	7,1	4	0,5	68

15.2.2 Εξαρτημένη μεταβλητή: Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας

Στον Πίνακα 17 παρουσιάζονται οι διμεταβλητές συσχετίσεις ανάμεσα στις ανεξάρτητες μεταβλητές και το Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας.

Πίνακας 17: Διμεταβλητές συσχετίσεις ανάμεσα στις ανεξάρτητες μεταβλητές και το Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας

Ανεξάρτητη μεταβλητή	ΣΑΔ				Τιμή p
	Όχι		Ναι		
	N	%	N	%	
Φύλο					0,19^α
Κορίτσια	59	35,8	106	64,2	
Αγόρια	54	29,2	131	70,8	
Πολύδυμη κύηση					0,02^α
Όχι	64	28,1	164	71,9	
Ναι	49	40,2	73	59,8	
Εκπαίδευση					0,4 ^β
Πρωτοβάθμια	3	17,6	14	82,4	
Δευτεροβάθμια	29	32,6	60	67,4	
Τριτοβάθμια	77	33,0	156	67,0	
Εθνικότητα					0,01^α
Άλλη	31	44,9	38	55,1	
Κυπριακή	82	29,3	38	70,7	
Δείκτης μάζας σώματος					0,19^β
Λιποβαρείς	8	26,7	22	73,3	
Φυσιολογικές	80	38,5	128	61,5	
Υπέρβαρες	11	19,0	47	81,0	
Παχύσαρκες	11	30,6	25	69,4	
Κάπνισμα πριν από την κύηση					0,8 ^α
Όχι	75	33,3	150	66,7	
Ναι	35	32,1	74	67,9	
Κάπνισμα κατά την κύηση					0,7 ^α
Όχι	98	32,6	203	67,4	
Ναι	12	36,4	21	63,6	
Σακχαρώδης διαβήτης κύησης					0,8 ^α
Όχι	95	33,0	193	67,0	
Ναι	17	30,9	38	69,1	

Θυρεοειδοπάθεια					0,4 ^α
Όχι	100	33,4	199	66,6	
Ναι	11	26,2	31	73,8	
Αριθμός τόκων					0,3 ^β
1	53	30,1	123	69,9	
2	41	32,3	86	67,7	
3-5	17	39,5	26	60,5	
Κολπική αιμορραγία κατά την κήση					0,04^α
Όχι	93	35,8	167	64,2	
Ναι	19	23,8	61	76,3	
Προεκλαμψία					0,3 ^α
Όχι	96	33,8	188	66,2	
Ναι	17	27,0	46	73,0	
Υπέρταση κήσης					0,3 ^α
Όχι	96	34,0	186	66,0	
Ναι	17	27,0	46	73,0	
Προγεννητική χορήγηση στεροειδών					0,9 ^α
Όχι	37	32,7	76	67,3	
Ναι	75	32,1	159	67,9	
Είδος τοκετού					0,7 ^α
Φυσιολογικός	12	35,3	22	64,7	
Καισαρική τομή	101	32,0	215	68,0	
Εμβρυϊκή δυσχέρεια					0,6 ^α
Όχι	68	31,8	146	68,2	
Ναι	25	28,4	63	71,6	
Apgar score στο πρώτο λεπτό					<0,001
≥7	95	44,0	121	56,0	
<7	11	9,4	106	90,6	
Apgar score στο πέμπτο λεπτό					0,3 ^γ
≥7	103	33,4	205	66,6	
<7	1	11,1	8	88,9	
Κερωσμένο αμνιακό υγρό					0,5 ^α
Όχι	102	31,8	219	68,2	
Ναι	11	37,9	18	62,1	
Ανάνηψη στην αίθουσα τοκετού					<0,001^α
Όχι	82	53,9	70	46,1	

Ναι	31	15,7	167	84,3	
Ηλικία κύησης (εβδομάδες)					<0,001^β
<28	0	0	14	100	
28-32	2	2,5	77	97,5	
32-36 και 6 ημερών	111	43,2	146	56,8	
Βάρος γέννησης (γραμμάρια)					<0,001^β
<1.000	1	5,9	16	94,1	
1.000-1.499	4	5,2	73	94,8	
1.500-2.499	88	42,5	119	57,5	
≥2.500	20	40,8	29	59,2	
Ηλικία μητέρας^δ	32,3	6,3	31,4	5,6	0,2 ^ε
ph^δ	7,4	0,1	7,4	0,1	0,9 ^ε

^α έλεγχος χ^2

^β έλεγχος χ^2 για τάση

^γ ακριβής έλεγχος Fisher

^δ μέση τιμή, τυπική απόκλιση

^ε έλεγχος t

Έπειτα από τη διμεταβλητή ανάλυση προέκυψε στατιστική σχέση στο επίπεδο του 0,20 ($p < 0,20$) ανάμεσα σε 9 ανεξάρτητες μεταβλητές και το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας. Για τον λόγο αυτόν εφαρμόστηκε πολυ-μεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση, τα αποτελέσματα της οποίας παρουσιάζονται στον Πίνακα 18.

Πίνακας 18: Πολυ-μεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή το Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας

Ανεξάρτητες μεταβλητές	Λόγος των odds	95% διάστημα εμπιστοσύνης για τον λόγο των odds	Τιμή p
Πολύδυμη κύηση σε σχέση με απουσία πολύδυμης κύησης	1,98	1,08 έως 3,66	0,028
Ανάνηψη στην αίθουσα τοκετού σε σχέση με απουσία ανάνηψης	4,76	2,60 έως 8,70	<0,001
Ηλικία κύησης <32 εβδομάδες σε σχέση με 32-36 συν 6 (εβδομάδες)	19,11	4,37 έως 83,57	<0,001
Υπέρβαρες/παχύσαρκες μητέρες σε σχέση με μητέρες με φυσιολογικό ΔΜΣ	2,24	1,13 έως 4,46	0,021
Αγόρια σε σχέση με κορίτσια	2,06	1,14 έως 3,71	0,016

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της πολυ-μεταβλητής λογιστικής παλινδρόμησης (Πίνακας 18), προκύπτουν τα εξής:

- Η πολύδυμη κύηση σχετιζόταν με αύξηση της συχνότητας εμφάνισης του Συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας.
- Η ανάνηψη στην αίθουσα τοκετού σχετιζόταν με αύξηση της συχνότητας εμφάνισης του Συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας.
- Η ηλικία κύησης <32 εβδομάδες σχετιζόταν με αύξηση της συχνότητας εμφάνισης του Συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας.
- Οι υπέρβαρες/παχύσαρκες μητέρες απέκτησαν συχνότερα παιδιά με Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας σε σχέση με τις μητέρες με φυσιολογικό ΔΜΣ
- Τα αγόρια εμφάνιζαν συχνότερα το Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας.
- Οι παραπάνω μεταβλητές ερμηνεύουν το 43% της μεταβλητότητας του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας.

15.2.3 Εξαρτημένη μεταβλητή: Διασωλήνωση

Στον Πίνακα 19 παρουσιάζονται οι διμεταβλητές συσχετίσεις ανάμεσα στις ανεξάρτητες μεταβλητές και τη διασωλήνωση.

Πίνακας 19: Διμεταβλητές συσχετίσεις ανάμεσα στις ανεξάρτητες μεταβλητές και τη διασωλήνωση

Ανεξάρτητη μεταβλητή	Διασωλήνωση				Τιμή p
	Όχι		Ναι		
	N	%	N	%	
Φύλο					0,1 ^a
Κορίτσια	65	39,4	100	60,6	
Αγόρια	58	31,4	127	68,6	
Πολύδυμη κύηση					0,03^a
Όχι	71	31,1	157	68,9	
Ναι	52	42,6	70	57,4	
Εκπαίδευση					0,3 ^b
Πρωτοβάθμια	3	17,6	14	82,4	
Δευτεροβάθμια	32	36,0	57	64,0	
Τριτοβάθμια	84	36,1	149	63,9	

Εθνικότητα					0,01^α
Άλλη	34	49,3	35	50,7	
Κυπριακή	89	31,8	191	68,2	
Δείκτης μάζας σώματος					0,3^β
Λιποβαρείς	8	26,7	22	73,3	
Φυσιολογικές	87	41,8	121	58,2	
Υπέρβαρες	12	20,7	46	79,3	
Παχύσαρκες	12	33,3	24	66,7	
Κάπνισμα πριν από την κύηση					0,4^α
Όχι	84	37,3	141	62,7	
Ναι	36	33,0	73	67,0	
Κάπνισμα κατά την κύηση					0,9^α
Όχι	108	35,9	193	64,1	
Ναι	12	36,4	21	63,6	
Σακχαρώδης διαβήτης κύησης					0,9^α
Όχι	102	35,4	186	64,6	
Ναι	19	34,5	36	65,5	
Θυρεοειδοπάθεια					0,3^α
Όχι	109	36,5	190	63,5	
Ναι	12	28,6	30	71,4	
Αριθμός τόκων					0,3^β
1	58	33,0	118	67,0	
2	44	34,6	83	65,4	
3-5	18	41,9	25	58,1	
Κολπική αιμορραγία κατά την κύηση					0,1^α
Όχι	99	38,1	161	61,9	
Ναι	22	27,5	58	72,5	
Προεκλαμψία					0,7^α
Όχι	101	35,6	183	64,4	
Ναι	21	33,3	42	66,7	
Υπέρταση κύησης					0,7^α
Όχι	101	35,8	181	64,2	
Ναι	21	33,3	42	66,7	
Προγεννητική χορήγηση στεροειδών					0,4^α
Όχι	43	38,1	70	61,9	
Ναι	78	33,3	156	66,7	

Είδος τοκετού					0,7 ^α
Φυσιολογικός	13	38,2	21	61,8	
Καισαρική τομή	110	34,8	206	65,2	
Εμβρυϊκή δυσχέρεια					0,4 ^α
Όχι	73	34,1	141	65,9	
Ναι	26	29,5	62	70,5	
Arpar score στο πρώτο λεπτό					<0,001 ^α
≥7	100	46,3	116	53,7	
<7	12	10,3	105	89,7	
Arpar score στο πέμπτο λεπτό					0,2 ^γ
≥7	109	35,4	199	64,6	
<7	1	11,1	8	88,9	
Κεχρωσμένο αμνιακό υγρό					0,7 ^α
Όχι	112	34,9	209	65,1	
Ναι	11	37,9	18	62,1	
Ανάληψη στην αίθουσα τοκετού					<0,001 ^α
Όχι	89	58,6	63	41,4	
Ναι	34	17,2	164	82,8	
Ηλικία κύησης (εβδομάδες)					<0,001 ^β
<28	0	0	14	100	
28-32	2	2,5	77	97,5	
32-36	121	47,1	136	52,9	
Βάρος γέννησης (γραμμάρια)					<0,001 ^β
<1.000	0	0	17	100	
1.000-1.499	6	7,8	71	92,2	
1.500-2.499	97	46,9	110	53,1	
≥2.500	20	40,8	29	59,2	
Ηλικία μητέρας^δ	32,3	6,1	31,3	5,7	0,2 ^ε
pH^δ	7,4	0,1	7,4	0,1	0,9 ^ε

^α έλεγχος χ^2

^β έλεγχος χ^2 για τάση

^γ ακριβής έλεγχος Fisher

^δ μέση τιμή, τυπική απόκλιση

^ε έλεγχος t

Έπειτα από τη διμεταβλητή ανάλυση προέκυψε στατιστική σχέση στο επίπεδο του 0,20 ($p < 0,20$) ανάμεσα σε 8 ανεξάρτητες μεταβλητές και τη διασωλήνωση. Για τον λόγο αυτό εφαρμόστηκε πολύ-μεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση, τα αποτελέσματα της οποίας παρουσιάζονται στον Πίνακα 20.

Πίνακας 20: Πολυ-μεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή την διασωλήνωση

Ανεξάρτητες μεταβλητές	Λόγος των odds	95% διάστημα εμπιστοσύνης για τον λόγο των odds	Τιμή p
Ανάνηψη στην αίθουσα τοκετού σε σχέση με απουσία ανάνηψης	3,19	1,65 έως 6,16	0,001
Ηλικία κύησης <32 εβδομάδες σε σχέση με 32-36 εβδομάδες	13,47	3,02 έως 60,02	0,001
Αγόρια σε σχέση με κορίτσια	1,93	1,07 έως 3,48	0,028

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της πολυ-μεταβλητής λογιστικής παλινδρόμησης, προκύπτουν τα εξής:

- Η ανάνηψη στην αίθουσα τοκετού σχετιζόταν με αύξηση της συχνότητας διασωλήνωσης.
- Η ηλικία κύησης <32 εβδομάδες σχετιζόταν με αύξηση της συχνότητας διασωλήνωσης.
- Τα αγόρια αντιμετώπιστηκαν συχνότερα σε διασωλήνωση.
- Οι παραπάνω μεταβλητές ερμηνεύουν το 38% της μεταβλητότητας της διασωλήνωσης.

15.2.4 Εξαρτημένη μεταβλητή: Επιφανειοδραστικός παράγοντας

Στον Πίνακα 21 παρουσιάζονται οι διμεταβλητές συσχετίσεις ανάμεσα στις ανεξάρτητες μεταβλητές και τον επιφανειοδραστικό παράγοντα.

Πίνακας 21: Διμεταβλητές συσχετίσεις ανάμεσα στις ανεξάρτητες μεταβλητές και τον επιφανειοδραστικό παράγοντα

Ανεξάρτητη μεταβλητή	Επιφανειοδραστικός παράγοντας				Τιμή p
	Όχι		Ναι		
	N	%	N	%	
Φύλο					0,04^α
Κορίτσια	66	40,0	99	60,0	
Αγόρια	55	29,7	130	70,3	
Πολύδυμη κύηση					0,04^α
Όχι	70	30,7	158	69,3	
Ναι	51	41,8	71	58,2	
Εκπαίδευση					0,7 ^β
Πρωτοβάθμια	5	29,4	12	70,6	
Δευτεροβάθμια	31	34,8	58	65,2	
Τριτοβάθμια	82	35,2	151	64,8	
Εθνικότητα					0,002^α
Άλλη	35	50,7	34	49,3	
Κυπριακή	86	30,7	194	69,3	
Δείκτης μάζας σώματος					0,4 ^β
Λιποβαρείς	8	26,7	22	73,3	
Φυσιολογικές	85	40,9	123	59,1	
Υπέρβαρες	13	22,4	45	77,6	
Παχύσαρκες	12	33,3	24	66,7	
Κάπνισμα πριν από την κύηση					0,2 ^α
Όχι	85	37,8	140	62,2	
Ναι	34	31,2	75	68,8	
Κάπνισμα κατά την κύηση					0,9 ^α
Όχι	107	35,5	194	64,5	
Ναι	12	36,4	21	63,6	
Σακχαρώδης διαβήτης κύησης					0,8 ^α
Όχι	100	34,7	188	65,3	
Ναι	20	36,4	35	63,6	
Θυρεοειδοπάθεια					0,5 ^α
Όχι	107	35,8	192	64,2	
Ναι	13	31,0	29	69,0	
Αριθμός τόκων					0,1 ^β
1	55	31,3	121	68,8	

2	45	35,4	82	64,6	
3-5	19	44,2	24	55,8	
Κολπική αιμορραγία κατά την κήση					0,2 ^α
Όχι	95	36,5	165	63,5	
Ναι	23	28,7	57	71,3	
Προεκλαμψία					0,9 ^α
Όχι	98	34,5	186	65,5	
Ναι	22	34,9	41	65,1	
Υπέρταση κήσης					0,8 ^α
Όχι	97	34,4	185	65,6	
Ναι	23	36,5	40	63,5	
Προγεννητική χορήγηση στεροειδών					0,9 ^α
Όχι	39	34,5	74	65,5	
Ναι	81	34,6	153	65,4	
Είδος τοκετού					0,3 ^α
Φυσιολογικός	9	26,5	25	73,5	
Καισαρική τομή	112	35,4	204	64,6	
Εμβρυϊκή δυσχέρεια					0,3 ^α
Όχι	73	34,1	141	65,9	
Ναι	25	28,4	63	71,6	
Apgar score στο πρώτο λεπτό					<0,001 ^α
≥7	94	43,5	122	56,5	
<7	12	10,3	105	89,7	
Apgar score στο πέμπτο λεπτό					0,3 ^γ
≥7	103	33,4	205	66,6	
<7	1	11,1	8	88,9	
Κερωσμένο αμνιακό υγρό					0,7 ^α
Όχι	110	34,3	211	65,7	
Ναι	11	37,9	18	62,1	
Ανάνηψη στην αίθουσα τοκετού					<0,001 ^α
Όχι	90	59,2	62	40,8	
Ναι	31	15,7	167	84,3	
Ηλικία κήσης (εβδομάδες)					<0,001 ^β
<28	0	0	14	100	
28-32	4	5,1	75	94,9	
32-36	117	45,5	140	54,5	

Βάρος γέννησης (γραμμάρια)					<0,001^β
<1.000	1	5,9	16	94,1	
1.000-1.499	6	7,8	71	92,2	
1.500-2.499	95	45,9	112	54,1	
≥2.500	19	38,8	30	61,2	
Ηλικία μητέρας^δ	32,3	6,2	31,3	5,6	0,2 ^ε
ph^δ	7,4	0,1	7,4	0,1	0,7 ^ε

^α έλεγχος χ^2

^β έλεγχος χ^2 για τάση

^γ ακριβής έλεγχος Fisher

^δ μέση τιμή, τυπική απόκλιση

^ε έλεγχος t

Έπειτα από τη διμεταβλητή ανάλυση προέκυψε στατιστική σχέση στο επίπεδο του 0,20 ($p < 0,20$) ανάμεσα σε 8 ανεξάρτητες μεταβλητές και τον επιφανειοδραστικό παράγοντα. Για τον λόγο αυτό εφαρμόστηκε πολυ-μεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση, τα αποτελέσματα της οποίας παρουσιάζονται στον Πίνακα 22.

Πίνακας 22: Πολυ-μεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή τον επιφανειοδραστικό παράγοντα

Ανεξάρτητες μεταβλητές	Λόγος των odds	95% διάστημα εμπιστοσύνης για τον λόγο των odds	Τιμή p
Ανάνηψη στην αίθουσα τοκετού σε σχέση με απουσία ανάνηψης	4,04	2,30 έως 7,08	<0,001
Ηλικία κύησης <32 εβδομάδες σε σχέση με 32-36 εβδομάδες	11,26	3,30 έως 38,40	<0,001

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της πολυ-μεταβλητής λογιστικής παλινδρόμησης, προκύπτουν τα εξής:

- Η ανάνηψη στην αίθουσα τοκετού σχετιζόταν με αύξηση της συχνότητας χορήγησης του επιφανειοδραστικού παράγοντα.

- Η ηλικία κύησης <32 εβδομάδες σχετιζόταν με αύξηση της συχνότητας χορήγησης του επιφανειοδραστικού παράγοντα.
- Οι παραπάνω μεταβλητές ερμηνεύουν το 35% της μεταβλητότητας του επιφανειοδραστικού παράγοντα.

15.2.5 Εξαρτημένη μεταβλητή: Διάρκεια διασωλήνωσης

Στον Πίνακα 23 παρουσιάζονται οι διμεταβλητές συσχετίσεις ανάμεσα στις ανεξάρτητες μεταβλητές και τη διάρκεια διασωλήνωσης. Η διάρκεια διασωλήνωσης μετατράπηκε σε διχότομη μεταβλητή, σύμφωνα με τη διάμεση τιμή που ήταν 4 ημέρες.

Πίνακας 23: Διμεταβλητές συσχετίσεις ανάμεσα στις ανεξάρτητες μεταβλητές και τη διάρκεια διασωλήνωσης.

Ανεξάρτητη μεταβλητή	Διάρκεια διασωλήνωσης ≥ 4				Τιμή p
	Όχι		Ναι		
	N	%	N	%	
Φύλο					0,7 ^α
Κορίτσια	53	53,0	47	47,0	
Αγόρια	71	55,9	56	44,1	
Πολύδυμη κύηση					0,4 ^α
Όχι	83	52,9	74	47,1	
Ναι	41	58,6	29	41,4	
Εκπαίδευση					0,9 ^β
Πρωτοβάθμια	7	50,0	7	50,0	
Δευτεροβάθμια	31	54,4	26	45,6	
Τριτοβάθμια	80	53,7	69	46,3	
Εθνικότητα					0,1^α
Άλλη	15	42,9	20	57,1	
Κυπριακή	109	57,1	82	42,9	
Δείκτης μάζας σώματος					0,3 ^β
Λιποβαρείς	12	54,5	10	45,5	
Φυσιολογικές	68	56,2	53	43,8	
Υπέρβαρες	23	50,0	23	50,0	
Παχύσαρκες	11	45,8	13	54,2	
Κάπνισμα πριν από την κύηση					0,6 ^α

Όχι	77	54,6	64	45,4	
Ναι	37	50,7	36	49,3	
Κάπνισμα κατά την κύηση					0,4 ^α
Όχι	101	52,3	92	47,7	
Ναι	13	61,9	8	38,1	
Σακχαρώδης διαβήτης κύησης					0,5 ^α
Όχι	104	55,9	82	44,1	
Ναι	18	50,0	18	50,0	
Όχι	107	56,3	83	43,7	
Ναι	11	36,7	19	63,3	
Αριθμός τόκων					0,4 ^β
1	62	52,5	56	47,5	
2	50	60,2	33	39,8	
3-5	12	48,0	13	52,0	
Κολπική αιμορραγία κατά την κύηση					0,6 ^α
Όχι	89	55,3	72	44,7	
Ναι	30	51,7	28	48,3	
Προεκλαμψία					0,5 ^α
Όχι	102	55,7	81	44,3	
Ναι	21	50,0	21	50,0	
Υπέρταση κύησης					0,5 ^α
Όχι	101	55,8	80	44,2	
Ναι	21	50,0	21	50,0	
Προγεννητική χορήγηση στεροειδών					0,1^α
Όχι	33	47,1	37	52,9	
Ναι	91	58,3	65	41,7	
Είδος τοκετού					0,3 ^α
Φυσιολογικός	9	42,9	12	57,1	
Καισαρική τομή	115	55,8	91	44,2	
Εμβρυϊκή δυσχέρεια					0,2 ^α
Όχι	81	57,4	60	42,6	
Ναι	30	48,4	32	51,6	
Apgar score στο πρώτο λεπτό					0,01^α
≥7	71	61,2	45	38,8	
<7	47	44,8	58	55,2	
Apgar score στο πέμπτο λεπτό					0,8 ^γ
≥7	107	53,8	92	46,2	

<7	4	50,0	4	50,0	
Κεχρωσμένο αμνιακό υγρό					0,7 ^α
Όχι	115	55,0	94	45,0	
Ναι	9	50,0	9	50,0	
Ανάληψη στην αίθουσα τοκετού					0,004^α
Όχι	44	69,8	19	30,2	
Ναι	80	48,8	84	51,2	
Ηλικία κύησης (εβδομάδες)					<0,001^β
<28	1	7,1	13	92,9	
28-32	30	39,0	47	61,0	
32-36	93	68,4	43	31,6	
Βάρος γέννησης (γραμμάρια)					<0,001^β
<1.000	2	11,8	15	88,2	
1.000-1.499	30	42,3	41	57,7	
1.500-2.499	77	70,0	33	30,0	
≥2.500	15	51,7	14	48,3	
Ηλικία μητέρας^δ	31,0	5,7	31,7	5,8	0,4 ^ε
pH^δ	7,4	0,1	7,4	0,1	0,3 ^ε

^α έλεγχος χ^2

^β έλεγχος χ^2 για τάση

^γ ακριβής έλεγχος Fisher

^δ μέση τιμή, τυπική απόκλιση

^ε έλεγχος t

Έπειτα από τη διμεταβλητή ανάλυση προέκυψε στατιστική σχέση στο επίπεδο του 0,20 ($p < 0,20$) ανάμεσα σε 9 ανεξάρτητες μεταβλητές και τη διάρκεια διασωλήνωσης. Για τον λόγο αυτόν εφαρμόστηκε πολυ-μεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση, τα αποτελέσματα της οποίας παρουσιάζονται στον Πίνακα 24.

Πίνακας 24: Πολυ-μεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή τη διάρκεια διασωλήνωσης

Ανεξάρτητες μεταβλητές	Λόγος των odds	95% διάστημα εμπιστοσύνης για τον λόγο των odds	Τιμή p
Ηλικία κύησης <32 εβδομάδες σε σχέση με 32-36 εβδομάδες	3,65	2,03 έως 6,55	<0,001

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της πολυ-μεταβλητής λογιστικής παλινδρόμησης, προκύπτουν τα εξής:

- Η ηλικία κύησης <32 εβδομάδες σχετιζόταν με αύξηση της διάρκειας διασωλήνωσης.
- Οι παραπάνω μεταβλητές ερμηνεύουν το 16% της μεταβλητότητας της διάρκειας διασωλήνωσης.

15.3 Συζήτηση

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης, τα πρόωρα νεογνά τα οποία είναι πολύδυμα παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικά αύξηση της συχνότητας του ΣΑΔ. Οι πολύδυμες κήσεις είναι από τους πιο συχνούς αιτιολογικούς παράγοντες της αυτόματης προωρότητας, ή της ιατρικά ενδεικνυόμενης προωρότητας και της παρατεταμένης ρήξης των εμβρυϊκών υμένων. Επιπρόσθετα, όσο περισσότερα είναι τα έμβρυα τόσο πιο μεγάλο το ρίσκο του πρόωρου τοκετού²⁶⁹. Στις αναπτυσσόμενες χώρες τα ποσοστά των πολύδυμων κήσεων αυξάνονται λόγω της αυξημένης χρήσης των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, με σταθερά τα ποσοστά των δίδυμων κήσεων²⁷⁰. Τα ποσοστά κυμαίνονται παγκοσμίως μεταξύ 3% μέχρι και 4,5% όλων των γεννήσεων και ως αποτέλεσμα επηρεάζουν και τα ποσοστά του πρόωρου τοκετού και των γεννήσεων χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών^{12, 271}. Εκτός από τις άμεσες επιπλοκές του αναπνευστικού συστήματος, παρατηρούνται και αυξημένα ποσοστά βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας²⁷². Στη μελέτη των Wadhawan στην οποία πήραν μέρος 13.000 πρόωρα νεογνά πολύδυμων κήσεων με εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης, βρέθηκε σημαντικά στατιστικά μεγαλύτερη συχνότητα ανάγκης χορήγησης επιφανειοδραστικού συγκριτικά με τα πρόωρα νεογνά από μονήρη κύηση και ίδιου βάρους γέννησης, αποτελέσματα που συμφωνούν με την παρούσα μελέτη²⁷².

Στην παρούσα μελέτη η ανάγκη ανάνηψης στην αίθουσα τοκετού σχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με την νόσηση με ΣΑΔ, την ανάγκη διασωλήνωσης και τη χορήγηση επιφανειοδραστικού παράγοντα. Το Apgar score αποτελεί εργαλείο εκτίμησης της κατάστασης του νεογνού άμεσα μετά τη γέννηση και μαζί με άλλους παράγοντες, όπως το βάρος γέννησης, η ΗΚ και το pH αποτελούν και προγνωστικούς παράγοντες για τα νεογνά²⁷³. Παρόμοια μελέτη έδειξε ότι το Apgar score στο πρώτο και πέμπτο λεπτό σχετίζεται σημαντικά με τη βραχυπρόθεσμη πρόγνωση στα πρόωρα νεογνά με ΗΚ 26 εβδομάδες, ενώ η μελέτη των Chong και Karlberg έδειξαν ότι το Apgar score στο 5^ο λεπτό σε πρόωρα νεογνά ηλικίας κύησης 26-27 εβδομάδων σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα^{274, 275}. Επιπρόσθετα μελέτη στη Σουηδία, έδειξε ότι το g26.

Apgar score στις ηλικίες κύησης 23-24 εβδομάδων αποτελεί προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης²⁷⁶. Τα πρόωρα νεογνά, συγκριτικά με τα τελειόμηνα χρειάζονται συχνότερα ανάνηψη στην αίθουσα τοκετών²⁷⁷, ενώ το 6% των πρόωρων με βάρος

γέννησης μεταξύ 500 με 1.500 γραμμαρίων θα χρειαστεί καρδιακές μαλάξεις και χορήγηση αδρεναλίνης στην αίθουσα τοκετού²⁷⁸. Παρότι είναι γνωστό ότι όσο πιο μικρή είναι η ηλικία κύησης τόσο συχνότερα τα πρόωρα χρειάζονται ανάνηψη^{279, 280}, ερευνητές έχουν συσχετίσει την ένταση της ανάνηψης με τη συχνότητα των επιπλοκών στα όψιμα πρόωρα νεογνά και φάνηκε ότι όψιμα πρόωρα νεογνά στα οποία διενεργήθηκε ενδοτραχειακή διασωλήνωση ή καρδιοαναπνευστική ανάνηψη παρουσιάζουν συχνότερα επιπλοκές κατά την παραμονή τους στη MENN²⁸¹. Εν κατακλείδι, στα πρόωρα στα οποία έγινε ανάνηψη στην αίθουσα τοκετού απαιτείται στενότερη παρακολούθηση για την έγκαιρη διάγνωση των λοιπών επιπλοκών.

Η παρούσα μελέτη ανέδειξε σημαντικά στατιστική αυξημένη συχνότητα ΣΑΔ στα πρόωρα νεογνά των οποίων οι μητέρες είχαν αυξημένο Δείκτη Μάζας Σώματος. Ο ΔΜΣ αυξάνει τον κίνδυνο για υπέρταση κύησης, προεκλαμψία, εκλαμψία, πρόκληση τοκετού, καισαρική τομή, μεταγεννητική αιμορραγία, πρόωρο τοκετό και μακροσωμία του εμβρύου. Είναι σημαντικό να επιτευχθεί φυσιολογικός ΔΜΣ πριν από την κύηση και κατά την κύηση για να αποφευχθούν μαιευτικές και περιγεννητικές επιπλοκές^{282, 283}. Πρόσφατη μετανάλυση ανέδειξε την επίδραση του αυξημένου ΔΜΣ των εγκύων στα νεογνά και συγκεκριμένα τον αυξημένο κίνδυνο εισαγωγής των νεογνών στη MENN, το αυξημένο ποσοστό μακροσωμίας των νεογνών, τον αυξημένο κίνδυνο εξαιρετικής προωρότητας και τα αυξημένα ποσοστά χαμηλού Apgar score στα πέντε λεπτά από τη γέννηση, σε σύγκριση με τα νεογνά εγκύων με φυσιολογικό ΔΜΣ²⁸⁴.

Τα πρόωρα νεογνά μικρότερα των 32 εβδομάδων ΗΚ, σύμφωνα με την παρούσα μελέτη, παρουσιάζουν αυξημένα ποσοστά διασωλήνωσης, ΣΑΔ, χορήγησης επιφανειοδραστικού παράγοντα και διάρκεια παραμονής σε επεμβατικό μηχανικό αερισμό σε σχέση με αυτά που γεννιούνται μετά τις 32 εβδομάδες. Η συχνότητα του ΣΑΔ εξαρτάται από την ΗΚ καθώς στα πρόωρα μικρότερα των 28 εβδομάδων είναι μεγαλύτερη του 50% ενώ στα μεγαλύτερα νεογνά με ΗΚ μεγαλύτερη των 37 εβδομάδων είναι μικρότερη του 5%⁷⁰. Ο μηχανικός αερισμός παρότι είναι σωτήριος για την επιβίωση των προώρων οδηγεί σε μακροχρόνιες επιπλοκές, όπως η ΒΠΔ, τα ποσοστά της οποίας δεν έχουν μειωθεί καθώς αυξάνεται η επιβίωση των πρόωρων νεογνών¹⁸. Η χρήση του ΕΠ οδήγησε στη θεραπεία του ΣΑΔ και στη μείωση της θνητότητας από το 100% στο 10%, καθώς η έγκαιρη και πρόωμη χορήγησή του εντός των 12 πρώτων ωρών της ζωής του νεογνού, σε συνδυασμό με διασωλήνωση και μηχανικό αερισμό, αυξάνει την οξυγόνωση και την ενδοτικότητα των πνευμόνων²⁸⁵. Η χορήγηση ΕΠ στα νεογνά

που χρειάζονται διασωλήνωση και γρήγορη αποσωλήνωση και τοποθέτηση σε CPAP μειώνει τον κίνδυνο ΒΠΔ και θανάτου²⁸⁶.

Στη σύγχρονη επιστήμη της Νεογνολογίας καλούνται οι Εντατικολόγοι νεογνών να θεραπεύσουν νεογνά στα όρια της βιωσιμότητας και αυτό οδηγεί σε επεμβατικές ιατρικές πρακτικές οι οποίες αυξάνουν και τον χρόνο παραμονής των εξαιρετικά πρόωρων νεογνών στις εντατικές νεογνών.

15.4 Συμπέρασμα

Τα πρόωρα νεογνά τα οποία γεννιούνται από πολύδυμες κήσεις παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικά αύξηση της συχνότητας του ΣΑΔ λόγω αυξημένου ρίσκου προωρότητας. Στην Κύπρο τα ποσοστά πολύδυμων κήσεων είναι αυξημένα σε σχέση με την Ευρώπη και αυτό αποδίδεται στα αυξημένα ποσοστά κήσεων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής²⁷¹. Η ανάγκη ανάνηψης στην αίθουσα τοκετού σχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με τη νόσηση με ΣΑΔ, την ανάγκη διασωλήνωσης και τη χορήγηση επιφανειοδραστικού παράγοντα. Η εκπαίδευση των νεογνολόγων σε νέες μεθόδους μηχανικού αερισμού λιγότερο επεμβατικού και η χρήση βέλτιστων μεθόδων χορήγησης του επιφανειοδραστικού παράγοντα θα οδηγήσουν στην καλύτερη περίθαλψη των πρόωρων νεογνών.

Για τη μείωση των σοβαρών επιπλοκών της προωρότητας, συμπεριλαμβανομένου και του ΣΑΔ, θα βοηθήσουν πρακτικές πρόληψης του πρόωρου τοκετού, ειδικά του μη ιατρογενούς, οι οποίες θα στοχεύσουν στη βέλτιστη μαιευτική παρακολούθηση, στη βελτίωση των κοινωνικο-οικονομικών παραγόντων που επηρεάζουν την έκβαση της κήσης, στη βελτίωση της διατροφής της εγκύου και στην ελαχιστοποίηση του μητρικού στρες²⁸⁷. Τέλος, περαιτέρω έρευνα στον πληθυσμό της Κύπρου θα βοηθήσει στη θέσπιση μέτρων πρόσβασης σε δομές ορθής μαιευτικής παρακολούθησης.

16 Βιβλιογραφία

1. Liu J, Yang N and Liu Y. High-risk Factors of Respiratory Distress Syndrome in Term Neonates: A Retrospective Case-control Study. *Balkan Med J* 2014. DOI: 10.5152/balkanmedj.2014.8733.
2. Mehrabadi A, Lisonkova S and Joseph KS. Heterogeneity of respiratory distress syndrome: risk factors and morbidity associated with early and late gestation disease. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016. DOI: 281.
3. Shulenin S, Nogee LM, Annilo T, et al. ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. *N Engl J Med* 2004. DOI: 350/13/1296 [pii].
4. Fraser J, Walls M and McGuire W. ABC of preterm birth: Respiratory complications of preterm birth. *BMJ* 2005. DOI: 10.1136/sbmj.0507278.
5. Hermansen CL and Lorah KN. Respiratory distress in the newborn. *Am Fam Physician* 2007.
6. Wirbelauer J and Speer CP. The role of surfactant treatment in preterm infants and term newborns with acute respiratory distress syndrome. *J Perinatol* 2009. DOI: 10.1038/jp.2009.30.
7. Kumar A and Bhat BV. Epidemiology of respiratory distress of newborns. *Indian J Pediatr* 1996. DOI: 10.1007/BF02823875.
8. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants--2013 update. *Neonatology* 2013. DOI: 10.1159/000349928.
9. Zaman S, Goheer L and Riaz H. Prevalence and etiology of respiratory distress in newborns. *Pakistan Armed Force Medical Journal* 2013.
10. Fidanovski D, Milev V, Sajkovski A, et al. Mortality risk factors in premature infants with respiratory distress syndrome treated by mechanical ventilation. *Srp Arh Celok Lek* 2005. DOI: 10.2298/sarh0502029f.
11. Kamath BD, Macguire ER, McClure EM, et al. Neonatal mortality from respiratory distress syndrome: lessons for low-resource countries. *Pediatrics* 2011. DOI: 10.1542/peds.2010-3212.

12. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007. DOI: S0002-9378(06)01210-5 [pii].
13. Jo HS. Genetic risk factors associated with respiratory distress syndrome. *Korean J Pediatr* 2014. DOI: 10.3345/kjp.2014.57.4.157.
14. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Clermont G, et al. Epidemiology of neonatal respiratory failure in the United States: projections from California and New York. *Am J Respir Crit Care Med* 2001. DOI: 10.1164/ajrccm.164.7.2012126.
15. Welty SE, Rusin CG, Stanberry LI, et al. Short term evaluation of respiratory effort by premature infants supported with bubble nasal continuous airway pressure using Seattle-PAP and a standard bubble device. *PLoS One* 2018. DOI: 10.1371/journal.pone.0193807.
16. Dargaville PA, Gerber A, Johansson S, et al. Incidence and Outcome of CPAP Failure in Preterm Infants. *Pediatrics* 2016. DOI: e20153985 [pii].
17. Gouyon J, Ribakovskiy C, Ferdynus C, et al. Severe respiratory disorders in term neonates. *Paediatric & Perinatal Epidemiology* 2008. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2007.00875.x.
18. Reuter S, Moser C and Baack M. Respiratory distress in the newborn. *Pediatr Rev* 2014. DOI: 10.1542/pir.35-10-417.
19. Liu J. Respiratory Distress Syndrome in Full-term Neonates. *Journal of Neonatal Biology* 2012. DOI: 10.4172/2167-0897.S1-e001.
20. Liu J, Shi Y, Dong J, et al. Clinical characteristics, diagnosis and management of respiratory distress syndrome in full-term neonates. *Chin Med J (Engl)* 2010.
21. Rijal P and Shrestha M. Scenario of Neonatal Respiratory Distress in Tertiary Hospital. *J Nepal Health Res Counc* 2018.
22. van den Berg A, van Elburg RM, van Geijn HP, et al. Neonatal respiratory morbidity following elective caesarean section in term infants. A 5-year retrospective study and a review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001. DOI: S0301211501002925 [pii].

23. Tita ATN, Landon MB, Spong CY, et al. Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes. *N Engl J Med* 2009. DOI: 10.1056/NEJMoa0803267.
24. Salemi JL, Pathak EB and Salihu HM. Infant Outcomes After Elective Early-Term Delivery Compared With Expectant Management. *Obstet Gynecol* 2016. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001331.
25. Natile M, Ventura ML, Colombo M, et al. Short-term respiratory outcomes in late preterm infants. *Ital J Pediatr* 2014. DOI: 10.1186/1824-7288-40-52.
26. Health Monitoring Unit Ministry of Health. Cyprus Public and Private Maternity Units Perinatal Health Indicators for the year 2014 2016.
27. Thygesen SK, Olsen M, Pedersen L, et al. Respiratory distress syndrome in preterm infants and risk of epilepsy in a Danish cohort. *Eur J Epidemiol* 2018. DOI: 10.1007/s10654-017-0308-1.
28. Nobile S, Marchionni P and Carnielli VP. Neonatal outcome of small for gestational age preterm infants. *Eur J Pediatr* 2017. DOI: 10.1007/s00431-017-2957-1.
29. Condò V, Cipriani S, Colnaghi M, et al. Neonatal respiratory distress syndrome: are risk factors the same in preterm and term infants?. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2017. DOI: 10.1080/14767058.2016.1210597.
30. Anadkat JS, Kuzniewicz MW, Chaudhari BP, et al. Increased risk for respiratory distress among white, male, late preterm and term infants. *Journal of Perinatology* 2012. DOI: 10.1038/jp.2011.191.
31. Basner RC. Pulmonary Physiology: A Review. Lecture 2022.
32. Feather A, Randall D and Waterhouse M. Respiratory disease. In: Anonymous *Kumar & Clark's Clinical Medicine*. London: Elsevier, 2021.
33. Talaminos Barroso A, Márquez Martín E, Roa Romero LM, et al. Factors Affecting Lung Function: A Review of the Literature. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)* 2018. DOI: S0300-2896(18)30045-0 [pii].
34. Sommer N, Dietrich A, Schermuly RT, et al. Regulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction: basic mechanisms. *Eur Respir J* 2008. DOI: 10.1183/09031936.00013908.

35. van Dijk M, Klooster K, Ten Hacken NHT, et al. The effects of lung volume reduction treatment on diffusing capacity and gas exchange. *Eur Respir Rev* 2020. DOI: 10.1183/16000617.0171-2019.
36. Oliveira VH, Mendonça KM, Monteiro KS, et al. Physical therapies for postural abnormalities in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020. DOI: 10.1002/14651858.CD013018.pub2.
37. Delgado BJ and Bajaj T. Physiology, Lung Capacity. In: Anonymous *StatPearls [Internet]*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541029/>: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
38. Haddad M and Sharma S. Physiology, Lung. In: Anonymous *StatPearls [Internet]*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545177/>: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
39. Barreiro TJ and Perillo I. An approach to interpreting spirometry. *Am Fam Physician* 2004.
40. Brandt JP and Mandiga P. Histology, Alveolar Cells. In: Anonymous *StatPearls [Internet]*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557542/>: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
41. Roberts KD, Brown R, Lampland AL, et al. Laryngeal Mask Airway for Surfactant Administration in Neonates: A Randomized, Controlled Trial. *J Pediatr* 2018. DOI: S0022-3476(17)31322-7 [pii].
42. Powers KA and Dhamoon AS. Physiology, Pulmonary Ventilation and Perfusion. In: Anonymous *StatPearls [Internet]*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539907/>: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
43. Khawar H and Marwaha K. Surfactant. In: Anonymous *StatPearls [Internet]*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546600/>: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
44. Yi Z, Tan Y, Liu Y, et al. A systematic review and meta-analysis of pulmonary surfactant combined with budesonide in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Transl Pediatr* 2022. DOI: 10.21037/tp-22-8.
45. Liu HQ, Tong XM, Han TY, et al. Efficacy of minimally invasive pulmonary surfactant administration in preterm infants with neonatal respiratory distress

syndrome: a multicenter clinical trial. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2020. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20191018-00658.

46. Brinkman JE, Toro F and Sharma S. Physiology, Respiratory Drive. In: Anonymous *StatPearls [Internet]*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482414/>: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
47. Centre for Reviews and Dissemination. Surfactant therapy for acute respiratory failure in children: a systematic review and meta-analysis. In: Anonymous *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]*. York (UK): <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK73589/>, 1995.
48. Halliday HL. Natural vs synthetic surfactants in neonatal respiratory distress syndrome. *Drugs* 1996. DOI: 10.2165/00003495-199651020-00004.
49. Ardell S, Pfister RH and Soll R. Animal derived surfactant extract versus protein free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2015. DOI: 10.1002/14651858.CD000144.pub3.
50. Avery ME and Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *AMA J Dis Child* 1959. DOI: 10.1001/archpedi.1959.02070010519001.
51. Jobe AH and Ikegami M. Biology of surfactant. *Clin Perinatol* 2001. DOI: S0095-5108(05)70111-1 [pii].
52. Jobe AH. Mechanisms to explain surfactant responses. *Biol Neonate* 2006. DOI: 92866 [pii].
53. Wright JR and Clements JA. Metabolism and turnover of lung surfactant. *Am Rev Respir Dis* 1987. DOI: 10.1164/ajrccm/136.2.426.
54. Warren JB and Anderson JM. Core Concepts: Respiratory Distress Syndrome. *Neoreviews* 2009. DOI: 10.1542/neo.10-7-e351.
55. Nkadi PO, Merritt TA and Pillers DM. An overview of pulmonary surfactant in the neonate: genetics, metabolism, and the role of surfactant in health and disease. *Mol Genet Metab* 2009. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.01.015.

56. Walther FJ, Waring AJ, Sherman MA, et al. Hydrophobic surfactant proteins and their analogues. *Neonatology* 2007. DOI: 000101346 [pii].
57. Wing Li J. Neonatal respiratory distress syndrome: Review on current understanding and the new concept. *Journal of Paediatric Respiriology and Critical Care* 2006.
58. Pramanik AK, Rangaswamy N and Gates T. Neonatal respiratory distress: a practical approach to its diagnosis and management. *Pediatr Clin North Am* 2015. DOI: S0031-3955(14)00253-3 [pii].
59. Edwards MO, Kotecha SJ and Kotecha S. Respiratory Distress of the Term Newborn Infant. *Paediatric Respiratory Reviews* 2013. DOI: 10.1016/j.prrv.2012.02.002.
60. British Association of Perinatal Medicine. Guidelines for good practice in the management of neonatal respiratory distress syndrome 1999.
61. Hiles M, Culpán A, Watts C, et al. Neonatal respiratory distress syndrome: Chest X-ray or lung ultrasound? A systematic review. *Ultrasound* 2017. DOI: 10.1177/1742271X16689374.
62. Lovrenski J. Lung ultrasonography of pulmonary complications in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Ups J Med Sci* 2012. DOI: 10.3109/03009734.2011.643510.
63. Rennie JM and Robertson NRC. *Textbook of Neonatology*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1999, p.481.
64. Dani C, Corsini I, Cangemi J, et al. Nitric oxide for the treatment of preterm infants with severe RDS and pulmonary hypertension. *Pediatr Pulmonol* 2017. DOI: 10.1002/ppul.23843.
65. Kugelman A and Colin AA. Late Preterm Infants: Near Term but Still in a Critical Developmental Time Period. *Pediatrics* 2013. DOI: 10.1542/peds.2013-1131.
66. Baseer KAA, Mohamed M and Abd-Elmawgood EA. Risk Factors of Respiratory Diseases Among Neonates in Neonatal Intensive Care Unit of Qena University Hospital, Egypt. *Ann Glob Health* 2020. DOI: 10.5334/aogh.2739.

67. Donda K, Vijayakanthi N, Dapaah-Siakwan F, et al. Trends in epidemiology and outcomes of respiratory distress syndrome in the United States. *Pediatr Pulmonol* 2019. DOI: 10.1002/ppul.24241.
68. Hallman M. Lung surfactant, respiratory failure, and genes. *N Engl J Med* 2004. DOI: 350/13/1278 [pii].
69. Hubbard RM, Choudhury KM and Lim G. Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Neonates Diagnosed With Respiratory Distress Syndrome in a Low-Income Country: A Report From Bangladesh. *Anesth Analg* 2018. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002865.
70. Dyer J. Neonatal Respiratory Distress Syndrome: Tackling A Worldwide Problem. *P T* 2019. DOI: ptj4401012 [pii].
71. Yadav S, Lee B and Kamity R. Neonatal Respiratory Distress Syndrome. In: Anonymous *StatPearls [Internet]*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560779/>: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
72. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, et al. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60074-4.
73. Sebayang SK, Dibley MJ, Kelly PJ, et al. Determinants of low birthweight, small-for-gestational-age and preterm birth in Lombok, Indonesia: analyses of the birthweight cohort of the SUMMIT trial. *Trop Med Int Health* 2012. DOI: 10.1111/j.1365-3156.2012.03039.x.
74. Offiah I, Keelin O'Donoghue and Kenny L. Clinical Risk Factors for Preterm Birth. In: John C. Morrison (ed) *Preterm Birth*. Rijeka, Croatia: IntechOpen, 2012, p.73.
75. Blencowe H, Cousens S, Chou D, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health* 2013. DOI: 10.1186/1742-4755-10-S1-S2.
76. Purisch SE and Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of preterm birth. *Semin Perinatol* 2017. DOI: 10.1053/j.semperi.2017.07.009.
77. CDC. Premature Birth, <http://www.cdc.gov/nccdphp/> (2022, accessed 1/11/ 2022).

78. Beck S, Wojdyla D, Say L, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ* 2010. DOI: 10.2471/BLT.08.062554.
79. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller A, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *The Lancet Global Health* 2019. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30451-0.
80. Kim D and Saada A. The social determinants of infant mortality and birth outcomes in Western developed nations: a cross-country systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2013. DOI: 10.3390/ijerph10062296.
81. OECD. *Infant health: Low birth weight* 2013.
82. Khashu M, Narayanan M, Bhargava S, et al. Perinatal outcomes associated with preterm birth at 33 to 36 weeks' gestation: a population-based cohort study. *Pediatrics* 2009. DOI: 10.1542/peds.2007-3743.
83. Moutquin J. Classification and heterogeneity of preterm birth. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2003. DOI: 10.1046/j.1471-0528.2003.00021.x.
84. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice, Society for Maternal-Fetal Medicine. *Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries: ACOG Committee Opinion, Number 831*. *Obstet Gynecol* 2021. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004447.
85. Townsel CD, Emmer SF, Campbell WA, et al. Gender Differences in Respiratory Morbidity and Mortality of Preterm Neonates. *Front Pediatr* 2017. DOI: 10.3389/fped.2017.00006.
86. Liptzin DR, Landau LI and Taussig LM. Sex and the lung: Observations, hypotheses, and future directions. *Pediatr Pulmonol* 2015. DOI: 10.1002/ppul.23178.
87. Schittny JC. Development of the lung. *Cell Tissue Res* 2017. DOI: 10.1007/s00441-016-2545-0.
88. Seaborn T, Simard M, Provost PR, et al. Sex hormone metabolism in lung development and maturation. *Trends Endocrinol Metab* 2010. DOI: 10.1016/j.tem.2010.09.001.

89. Li Y, Zhang C and Zhang D. Cesarean section and the risk of neonatal respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2019. DOI: 10.1007/s00404-019-05208-7.
90. Odom MJ, Snyder JM and Mendelson CR. Adenosine 3',5'-Monophosphate Analogs and β -Adrenergic Agonists Induce the Synthesis of the Major Surfactant Apoprotein in Human Fetal Lung in Vitro*. *Endocrinology* 1987. DOI: 10.1210/endo-121-3-1155.
91. Wax JR, Herson V, Carignan E, et al. Contribution of Elective Delivery to Severe Respiratory Distress at Term. *Am J Perinatol* 2002.
92. National Institute for Health and Care Excellence. Caesarean Section guideline 2011.
93. Anonymous ACOG Committee Opinion No. 764 Summary: Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries. *Obstet Gynecol* 2019. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003084.
94. Medina TM and Hill DA. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2006.
95. Tiruye G, Shiferaw K, Tura AK, et al. Prevalence of premature rupture of membrane and its associated factors among pregnant women in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Med* 2021. DOI: 10.1177/20503121211053912.
96. Assefa NE, Berhe H, Girma F, et al. Risk factors of premature rupture of membranes in public hospitals at Mekele city, Tigray, a case control study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2018. DOI: 10.1186/s12884-018-2016-6.
97. Krampl E and Klein K. Prematurity in multiple pregnancies. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 2007. DOI: 000100334 [pii].
98. Buchanan TA and Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2005. DOI: 24531 [pii].
99. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes* 2009. DOI: 10.2337/db08-1112.

100. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005. DOI: NEJMoa042973 [pii].
101. Setji TL, Brown AJ and Feinglos MN. Gestational Diabetes Mellitus. *Clin Diabetes* 2005. DOI: 10.2337/diaclin.23.1.17.
102. Bental Y, Reichman B, Shiff Y, et al. Impact of maternal diabetes mellitus on mortality and morbidity of preterm infants (24-33 weeks' gestation). *Pediatrics* 2011. DOI: 10.1542/peds.2010-3443.
103. McGillick EV, Morrison JL, McMillen IC, et al. Intrafetal glucose infusion alters glucocorticoid signaling and reduces surfactant protein mRNA expression in the lung of the late-gestation sheep fetus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2014. DOI: 10.1152/ajpregu.00053.2014.
104. Kawakita T, Bowers K, Hazrati S, et al. Increased Neonatal Respiratory Morbidity Associated with Gestational and Pregestational Diabetes: A Retrospective Study. *Am J Perinatol* 2017. DOI: 10.1055/s-0037-1604414.
105. Anonymous ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstetrics & Gynecology* 2018.
106. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet* 2017. DOI: S0140-6736(17)32400-5 [pii].
107. Dani C, Reali MF, Bertini G, et al. Risk factors for the development of respiratory distress syndrome and transient tachypnoea in newborn infants. Italian Group of Neonatal Pneumology. *Eur Respir J* 1999. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.14a26.x.
108. Hoshino Y, Arai J, Cho K, et al. Diagnosis and management of neonatal respiratory distress syndrome in Japan: A national survey. *Pediatr Neonatol* 2022. DOI: S1875-9572(22)00196-6 [pii].
109. Pattle RE, Kratzing CC, Parkinson CE, et al. Maturity of fetal lungs tested by production of stable microbubbles in amniotic fluid. *Br J Obstet Gynaecol* 1979. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1979.tb10823.x.
110. Anonymous The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units.

- The International Neonatal Network. *Lancet* 1993. DOI: 0140-6736(93)92296-6 [pii].
111. Yadav S, Lee B and Kamity R. Neonatal Respiratory Distress Syndrome. In: Anonymous *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC, 2022.
 112. Vergine M, Copetti R, Brusa G, et al. Lung ultrasound accuracy in respiratory distress syndrome and transient tachypnea of the newborn. *Neonatology* 2014. DOI: 10.1159/000358227.
 113. Morris SJ. Radiology of the chest in neonates. *Current Paediatrics* 2003. DOI: 10.1016/S0957-5839(03)00080-0.
 114. Sutton D. *Textbook of radiology and imaging*. 7th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2003, p.256.
 115. Gregorio-Hernández R, Arriaga-Redondo M, Pérez-Pérez A, et al. Lung ultrasound in preterm infants with respiratory distress: experience in a neonatal intensive care unit. *Eur J Pediatr* 2020. DOI: 10.1007/s00431-019-03470-0.
 116. Perri A, Riccardi R, Iannotta R, et al. Lung ultrasonography score versus chest X-ray score to predict surfactant administration in newborns with respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2018. DOI: 10.1002/ppul.24076.
 117. Wu J, Wang Y, Zhao A, et al. Lung Ultrasound for the Diagnosis of Neonatal Respiratory Distress Syndrome: A Meta-analysis. *Ultrasound Q* 2020. DOI: 10.1097/RUQ.0000000000000490.
 118. Ma H, Yan W and Liu J. Diagnostic value of lung ultrasound for neonatal respiratory distress syndrome: a meta-analysis and systematic review. *Med Ultrason* 2020. DOI: 10.11152/mu-2485.
 119. Pang H, Zhang B, Shi J, et al. Diagnostic value of lung ultrasound in evaluating the severity of neonatal respiratory distress syndrome. *Eur J Radiol* 2019. DOI: S0720-048X(19)30164-0 [pii].
 120. Raimondi F, Yousef N, Migliaro F, et al. Point-of-care lung ultrasound in neonatology: classification into descriptive and functional applications. *Pediatr Res* 2021. DOI: 10.1038/s41390-018-0114-9.
 121. Gallacher DJ, Hart K and Kotecha S. Common respiratory conditions of the newborn. *Breathe (Sheff)* 2016. DOI: 10.1183/20734735.000716.

122. Jarde A, Lutsiv O, Beyene J, et al. Vaginal progesterone, oral progesterone, 17-OHPC, cerclage, and pessary for preventing preterm birth in at-risk singleton pregnancies: an updated systematic review and network meta-analysis. *BJOG* 2019. DOI: 10.1111/1471-0528.15566.
123. Watson SI, Arulampalam W, Petrou S, et al. The effects of designation and volume of neonatal care on mortality and morbidity outcomes of very preterm infants in England: retrospective population-based cohort study. *BMJ Open* 2014. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-004856.
124. Helenius K, Longford N, Lehtonen L, et al. Association of early postnatal transfer and birth outside a tertiary hospital with mortality and severe brain injury in extremely preterm infants: observational cohort study with propensity score matching. *BMJ* 2019. DOI: 10.1136/bmj.l5678.
125. Mactier H, Bates SE, Johnston T, et al. Perinatal management of extreme preterm birth before 27 weeks of gestation: a framework for practice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2020. DOI: 10.1136/archdischild-2019-318402.
126. Lee HH, Yeh C, Yang S, et al. Tocolytic Treatment for the Prevention of Preterm Birth from a Taiwanese Perspective: A Survey of Taiwanese Obstetric Specialists. *Int J Environ Res Public Health* 2022. DOI: 10.3390/ijerph19074222.
127. Medley N, Poljak B, Mammarella S, et al. Clinical guidelines for prevention and management of preterm birth: a systematic review. *BJOG* 2018. DOI: 10.1111/1471-0528.15173.
128. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology* 2019. DOI: 10.1159/000499361.
129. Marshall S, Lang AM, Perez M, et al. Delivery room handling of the newborn. *J Perinat Med* 2019. DOI: 10.1515/jpm-2019-0304.
130. Phillipos E, Solevåg AL, Pichler G, et al. Heart Rate Assessment Immediately after Birth. *Neonatology* 2016. DOI: 10.1159/000441940.
131. Fogarty M, Osborn DA, Askie L, et al. Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018. DOI: S0002-9378(17)31439-4 [pii].

132. Chiruvolu A, Tolia VN, Qin H, et al. Effect of delayed cord clamping on very preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 2015. DOI: S0002-9378(15)00752-8 [pii].
133. Soll RF. Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000. DOI: CD001149.
134. Anonymous Recommendations for neonatal surfactant therapy. *Paediatr Child Health* 2005. DOI: pch10109 [pii].
135. Polin RA, Carlo WA, Committee on Fetus and Newborn, et al. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics* 2014. DOI: 10.1542/peds.2013-3443.
136. Koch L, Frommhold D, Beedgen B, et al. Prophylactic Administration of Surfactant in Extremely Premature Infants. *Critical Care Research and Practice* 2010. DOI: 10.1155/2010/235894.
137. Walsh BK, Daigle B, DiBlasi RM, et al. AARC Clinical Practice Guideline. Surfactant replacement therapy: 2013. *Respir Care* 2013. DOI: 10.4187/respcare.02189.
138. Singh N, Halliday HL, Stevens TP, et al. Comparison of animal-derived surfactants for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015. DOI: 10.1002/14651858.CD010249.pub2.
139. Soll RF and Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000. DOI: CD000510 [pii].
140. Toyoshima K, Kawataki M, Ohyama M, et al. Tailor-made circulatory management based on the stress-velocity relationship in preterm infants. *J Formos Med Assoc* 2013. DOI: S0929-6646(13)00096-X [pii].
141. Chen I and Chen H. New developments in neonatal respiratory management. *Pediatrics & Neonatology* 2022. DOI: 10.1016/j.pedneo.2022.02.002.
142. Rigo V, Lefebvre C and Broux I. Surfactant instillation in spontaneously breathing preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr* 2016. DOI: 10.1007/s00431-016-2789-4.

143. Janssen LC, Van Der Spil J, van Kaam AH, et al. Minimally invasive surfactant therapy failure: risk factors and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2019. DOI: 10.1136/archdischild-2018-316258.
144. Chakkarapani AA, Adappa R, Mohammad Ali SK, et al. "Current concepts of mechanical ventilation in neonates" - Part 1: Basics. *Int J Pediatr Adolesc Med* 2020. DOI: 10.1016/j.ijpam.2020.03.003.
145. Daco M. RPA Newborn Care Clinical Practice Guidelines 2009.
146. Donn SM and Sinha SK. Invasive and noninvasive neonatal mechanical ventilation. *Respir Care* 2003.
147. Wallis S and Firth C. Neonatal Ventilation – basics of mechanical ventilation. Approved by: –Neonatal Guidelines Group 04/03/2014. No change 2017 – Reviewed Sept 2019 2022.
148. Othman A, Oshaib Z and Moneim M. Mechanical Ventilation Outcomes at the NICU at EL-Zahraa University Hospital. *Open Journal of Pediatrics* 2020. DOI: 10.4236/ojped.2020.104074.
149. Milici J. Mechanical Ventilation (Neonatal) - CE. Elsevier Clinical Skills 2019.
150. Egesa WI and Waibi WM. Bubble Nasal Continuous Positive Airway Pressure (bNCPAP): An Effective Low-Cost Intervention for Resource-Constrained Settings. *International Journal of Pediatrics* 2020. DOI: 10.1155/2020/8871980.
151. Shi Y, Muniraman H, Biniwale M, et al. A Review on Non-invasive Respiratory Support for Management of Respiratory Distress in Extremely Preterm Infants. *Frontiers in Pediatrics* 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00270>.
152. Abdel-Hady H, Nasef N, Shabaan AE, et al. Caffeine therapy in preterm infants. *World J Clin Pediatr* 2015. DOI: 10.5409/wjcp.v4.i4.81.
153. Moschino L, Zivanovic S, Hartley C, et al. Caffeine in preterm infants: where are we in 2020?. *ERJ Open Res* 2020. DOI: 00330-2019 [pii].
154. Puia-Dumitrescu M, Smith PB, Zhao J, et al. Dosing and Safety of Off-label Use of Caffeine Citrate in Premature Infants. *J Pediatr* 2019. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.04.028.

155. Saroha V and Patel RM. Caffeine for preterm infants: Fixed standard dose, adjustments for age or high dose?. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2020. DOI: 10.1016/j.siny.2020.101178.
156. Ekhuagere OA, Okonkwo IR, Batra M, et al. Respiratory distress syndrome management in resource limited settings—Current evidence and opportunities in 2022. *Frontiers in Pediatrics* 2022. DOI: 10.3389/fped.2022.961509.
157. Ehret DEY, Edwards EM, Greenberg LT, et al. Association of Antenatal Steroid Exposure With Survival Among Infants Receiving Postnatal Life Support at 22 to 25 Weeks' Gestation. *JAMA Netw Open* 2018. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.3235.
158. WHO ACTION Trials Collaborators. Antenatal dexamethasone for late preterm birth: A multi-centre, two-arm, parallel, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *EClinicalMedicine* 2022. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101285.
159. Saccone G and Berghella V. Antenatal corticosteroids for maturity of term or near term fetuses: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2016. DOI: 10.1136/bmj.i5044.
160. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice and Society for Maternal– Fetal Medicine. Committee Opinion No.677: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstet Gynecol* 2016. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001715.
161. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Antenatal corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome. *Clinical Green Top Guidelines* 2004.
162. World Health Organization. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. *Guideline* 2015.
163. Perlman J and Kjaer K. Neonatal and Maternal Temperature Regulation During and After Delivery. *Anesth Analg* 2016. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001256.
164. Jani P, Mishra U, Buchmayer J, et al. Thermoregulation and golden hour practices in extremely preterm infants: an international survey. *Pediatr Res* 2022. DOI: 10.1038/s41390-022-02297-0.
165. Dionne JM. Determinants of Blood Pressure in Neonates and Infants. *American Heart Association* 2021; 77: 781-787.

166. Dempsey EM. What Should We Do about Low Blood Pressure in Preterm Infants. *Neonatology* 2017. DOI: 10.1159/000460603.
167. Dilli D, Soylu H and Tekin N. Neonatal hemodynamics and management of hypotension in newborns. *Turk pediatri arsivi* 2018. DOI: 10.5152/turkpediatriars.2018.01801.
168. Subhedar NV and Shaw NJ. Dopamine versus dobutamine for hypotensive preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003. DOI: 10.1002/14651858.CD001242.
169. Batton B, Li L, Newman NS, et al. Use of antihypotensive therapies in extremely preterm infants. *Pediatrics* 2013. DOI: 10.1542/peds.2012-2779.
170. Abiramalatha T, Ramaswamy VV, Bandyopadhyay T, et al. Delivery Room Interventions for Hypothermia in Preterm Neonates: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2021. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2021.0775.
171. Ramasethu J. Prevention and treatment of neonatal nosocomial infections. *Matern Health Neonatol Perinatol* 2017. DOI: 10.1186/s40748-017-0043-3.
172. Thatrimontrichai A, Rujeerapaiboon N, Janjindamai W, et al. Outcomes and risk factors of ventilator-associated pneumonia in neonates. *World Journal of Pediatrics* 2017. DOI: 10.1007/s12519-017-0010-0.
173. Cernada M, Brugada M, Golombek S, et al. Ventilator-associated pneumonia in neonatal patients: an update. *Neonatology* 2014. DOI: 10.1159/000355539.
174. Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2009, device-associated module. *Am J Infect Control* 2011. DOI: S0196-6553(11)00373-7 [pii].
175. Rosenthal VD, Bijie H, Maki DG, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. *Am J Infect Control* 2012. DOI: 10.1016/j.ajic.2011.05.020.
176. Tan B, Zhang F, Zhang X, et al. Risk factors for ventilator-associated pneumonia in the neonatal intensive care unit: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Pediatr* 2014. DOI: 10.1007/s00431-014-2278-6.

177. Anonymous Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 1997.
178. Aelami MH, Lotfi M and Zingg W. Ventilator-associated pneumonia in neonates, infants and children. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 2014. DOI: 10.1186/2047-2994-3-30.
179. Ciuffini F, Robertson CF and Tingay DG. How best to capture the respiratory consequences of prematurity?. *EUROPEAN RESPIRATORY REVIEW* 2018. DOI: 10.1183/16000617.0108-2017.
180. Jobe AH and Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001. DOI: 10.1164/ajrccm.163.7.2011060.
181. Simpson SJ, Hall GL and Wilson AC. Lung function following very preterm birth in the era of 'new' bronchopulmonary dysplasia. *Respirology* 2015. DOI: 10.1111/resp.12503.
182. Miller JD and Carlo WA. Pulmonary complications of mechanical ventilation in neonates. *Clin Perinatol* 2008. DOI: 10.1016/j.clp.2007.11.004.
183. Hillman NH, Moss TJM, Kallapur SG, et al. Brief, large tidal volume ventilation initiates lung injury and a systemic response in fetal sheep. *Am J Respir Crit Care Med* 2007. DOI: 200701-051OC [pii].
184. Ambalavanan N and Carlo WA. Ventilatory strategies in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006. DOI: S0146-0005(06)00071-1 [pii].
185. Cummings JJ, D'Eugenio DB and Gross SJ. A controlled trial of dexamethasone in preterm infants at high risk for bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1989. DOI: 10.1056/NEJM198906083202301.
186. Yeh TF, Lin YJ, Lin HC, et al. Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 2004. DOI: 350/13/1304 [pii].
187. Filippone M, Nardo D, Bonadies L, et al. Update on Postnatal Corticosteroids to Prevent or Treat Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Perinatol* 2019. DOI: 10.1055/s-0039-1691802.

188. Onland W, Cools F, Kroon A, et al. Effect of Hydrocortisone Therapy Initiated 7 to 14 Days After Birth on Mortality or Bronchopulmonary Dysplasia Among Very Preterm Infants Receiving Mechanical Ventilation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019. DOI: 10.1001/jama.2018.21443.
189. Litmanovitz I and Carlo WA. Expectant management of pneumothorax in ventilated neonates. *Pediatrics* 2008. DOI: 10.1542/peds.2008-1269.
190. Apiliogullari B, Sunam GS, Ceran S, et al. Evaluation of Neonatal Pneumothorax. *J Int Med Res* 2011. DOI: 10.1177/147323001103900645.
191. Klinger G, Ish-Hurwitz S, Osovsky M, et al. Risk factors for pneumothorax in very low birth weight infants. *Pediatr Crit Care Med* 2008. DOI: 10.1097/PCC.0b013e31816c6e55.
192. Jeng M, Lee Y, Tsao P, et al. Neonatal air leak syndrome and the role of high-frequency ventilation in its prevention. *J Chin Med Assoc* 2012. DOI: S1726-4901(12)00204-3 [pii].
193. Hadzic D, Skokic F, Husaric E, et al. Risk Factors and Outcome of Neonatal Pneumothorax in Tuzla Canton. *Materia socio-medica* 2019. DOI: 10.5455/msm.2019.31.66-70.
194. Santos Silva I, Flôr-de-Lima F, Rocha G, et al. Pneumothorax in neonates: a level III Neonatal Intensive Care Unit experience. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine* 2016.
195. Kim E, Jung J, Lee S, et al. Neonatal Pneumothorax in Late Preterm and Full-Term Newborns with respiratory Distress: A Single-Center Experience. *Neonatal Medicine* 2022. DOI: 10.5385/nm.2022.29.1.18.
196. Evans N. Shunts in patients with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1993.
197. Rozé JC, Storme L, Zupan V, et al. Echocardiographic investigation of inhaled nitric oxide in newborn babies with severe hypoxaemia. *Lancet* 1994. DOI: S0140-6736(94)91341-2 [pii].
198. Lakshminrusimha S and Keszler M. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Neoreviews* 2015. DOI: 10.1542/neo.16-12-e680.

199. Tworetzky W, Bristow J, Moore P, et al. Inhaled nitric oxide in neonates with persistent pulmonary hypertension. *Lancet* 2001. DOI: S0140-6736(00)03548-0 [pii].
200. Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T, et al. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev* 2017. DOI: 10.1002/14651858.CD000399.pub3.
201. Stenger MR, Slaughter JL, Kelleher K, et al. Hospital variation in nitric oxide use for premature infants. *Pediatrics* 2012. DOI: 10.1542/peds.2011-1809.
202. Schreiber MD, Gin-Mestan K, Marks JD, et al. Inhaled nitric oxide in premature infants with the respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003. DOI: 349/22/2099 [pii].
203. Van Meurs KP, Wright LL, Ehrenkranz RA, et al. Inhaled nitric oxide for premature infants with severe respiratory failure. *N Engl J Med* 2005. DOI: 353/1/13 [pii].
204. Baquero H, Soliz A, Neira F, et al. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study. *Pediatrics* 2006. DOI: 117/4/1077 [pii].
205. Helwich E, Rutkowska M, Bokinić R, et al. Intraventricular hemorrhage in premature infants with Respiratory Distress Syndrome treated with surfactant: incidence and risk factors in the prospective cohort study. *Dev Period Med* 2017. DOI: evperiodmed.20172104.328335 [pii].
206. Almeida BA, Rios LT, Araujo Júnior E, et al. Antenatal corticosteroid treatment for the prevention of peri-intraventricular haemorrhage in preterm newborns: a retrospective cohort study using transfontanelle ultrasonography. *J Ultrason* 2017. DOI: 10.15557/JoU.2017.0012.
207. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res* 2010. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181c1b176.
208. Robinson S. Neonatal posthemorrhagic hydrocephalus from prematurity: pathophysiology and current treatment concepts. *J Neurosurg Pediatr* 2012. DOI: 10.3171/2011.12.PEDS11136.

209. Sajjadian N, Fakhrai H and Jahadi R. Incidence of intraventricular hemorrhage and post hemorrhagic hydrocephalus in preterm infants. *Acta Med Iran* 2010. DOI: 16205 [pii].
210. Hamrick SEG and Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics* 2010. DOI: 10.1542/peds.2009-3506.
211. Liu C, Zhu X, Li D, et al. Related Factors of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis . *Frontiers in Pediatrics* 2021. DOI: 10.3389/fped.2020.605879.
212. Mezu-Ndubuisi OJ, Agarwal G, Raghavan A, et al. Patent ductus arteriosus in premature neonates. *Drugs* 2012. DOI: 10.2165/11632870-000000000-00000.
213. Parkerson S, Philip R, Talati A, et al. Management of Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants in 2020. *Front Pediatr* 2021. DOI: 10.3389/fped.2020.590578.
214. Koduri P. Preventive Issues for All Gravidas. In: Berghella V (ed) *Preterm Birth*. USA: Wiley and Blackwell Publishing Ltd, 2010, p.89.
215. Zhao D, Zou L, Lei X, et al. Gender Differences in Infant Mortality and Neonatal Morbidity in Mixed-Gender Twins. *Sci Rep* 2017. DOI: 10.1038/s41598-017-08951-6.
216. Hitchings L, Kearney M, Kattan G, et al. 667: The association of race and gender with respiratory distress syndrome at caesarian deliveries. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2015. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.10.873.
217. Seaborn T, Simard M, Provost PR, et al. Sex hormone metabolism in lung development and maturation. *Trends. Endocrinology & Metabolism* 2010. DOI: 10.1016/j.tem.2010.09.001.
218. Trotter A, Hilgendorff A, Kipp M, et al. Gender-related effects of prenatal administration of estrogen and progesterone receptor antagonists on VEGF and surfactant-proteins and on alveolarisation in the developing piglet lung. *Early Hum Dev* 2009. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2008.12.013.
219. Raoul W, Bernadette Chailley-Heu, Anne-Marie Barlier-Mur, et al. Effects of vascular endothelial growth factor on isolated fetal alveolar type II cells. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 2004. DOI: 10.1152/ajplung.00157.2003.

220. Dammann CEL, Ramadurai SM, McCants DD, et al. Androgen Regulation of Signaling Pathways in Late Fetal Mouse Lung Development*. *Endocrinology* 2000. DOI: 10.1210/endo.141.8.7615.
221. Benzouina S, Boubkraoui ME, Mrabet M, et al. Fetal outcome in emergency versus elective cesarean sections at Souissi Maternity Hospital, Rabat, Morocco. *Pan Afr Med J* 2016. DOI: 10.11604/pamj.2016.23.197.7401.
222. Ramachandrappa A and Jain L. Elective cesarean section: its impact on neonatal respiratory outcome. *Clin Perinatol* 2008. DOI: 10.1016/j.clp.2008.03.006.
223. Gouyon J, Ribakovsky C, Ferdynus C, et al. Severe respiratory disorders in term neonates. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2007.00875.x.
224. Alfarwati TW, Alamri AA, Alshahrani MA, et al. Incidence, Risk factors and Outcome of Respiratory Distress Syndrome in Term Infants at Academic Centre, Jeddah, Saudi Arabia. *Med Arch* 2019. DOI: 10.5455/medarh.2019.73.183-186.
225. Phaloprakarn C, Tangjitgamol S and Manusirivithaya S. Timing of elective cesarean delivery at term and its impact on maternal and neonatal outcomes among Thai and other Southeast Asian pregnant women. *J Obstet Gynaecol Res* 2016. DOI: 10.1111/jog.13016.
226. Pirjani R, Afrakhteh M, Sepidarkish M, et al. 'Elective caesarean section at 38-39 weeks gestation compared to > 39 weeks on neonatal outcomes: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018. DOI: 10.1186/s12884-018-1785-2.
227. Morrison JJ, Rennie JM and Milton PJ. Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery at term: influence of timing of elective caesarean section. *Br J Obstet Gynaecol* 1995. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1995.tb09060.x.
228. Mostafa Hefny S, Mohammed Taher Hashem A, Ahmed Abdel-Razek A, et al. The neonatal respiratory outcome in relation to timing of elective cesarean section at 38 versus 39week gestation: A single center based study. *Egyptian Pediatric Association Gazette* 2013. DOI: 10.1016/j.epag.2013.06.001.
229. Doan E, Gibbons K and Tudehope D. The timing of elective caesarean deliveries and early neonatal outcomes in singleton infants born 37-41 weeks' gestation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2014. DOI: 10.1111/ajo.12220.

230. Razaz N, Cnattingius S and Joseph KS. Association between Apgar scores of 7 to 9 and neonatal mortality and morbidity: population based cohort study of term infants in Sweden. *BMJ* 2019. DOI: 10.1136/bmj.11656.
231. Lai S, Flatley C and Kumar S. Perinatal risk factors for low and moderate five-minute Apgar scores at term. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017. DOI: S0301-2115(17)30008-8 [pii].
232. Salustiano EMA, Campos JADB, Ibidi SM, et al. Low Apgar scores at 5 minutes in a low risk population: maternal and obstetrical factors and postnatal outcome. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2012. DOI: S0104-42302012000500017 [pii].
233. Thorngren-Jerneck K and Herbst A. Low 5-minute Apgar score: a population-based register study of 1 million term births. *Obstet Gynecol* 2001. DOI: S0029784401013709 [pii].
234. Bouzada MCF, Nogueira Reis ZS, Brum NFF, et al. Perinatal risk factors and Apgar score ≤ 3 in first minute of life in a referral tertiary obstetric and neonatal hospital. *J Obstet Gynaecol* 2020. DOI: 10.1080/01443615.2019.1673708.
235. Padula MA, Dewan ML, Shah SS, et al. Risk factors associated with laboratory-confirmed bloodstream infections in a tertiary neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2014. DOI: 10.1097/INF.0000000000000386.
236. Hornik CP, Fort P, Clark RH, et al. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev* 2012. DOI: 10.1016/S0378-3782(12)70019-1.
237. Turhan EE, Gürsoy T and Ovalı F. Factors which affect mortality in neonatal sepsis. *Turk Pediatri Ars* 2015. DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2015.2627.
238. Wynn JL and Wong HR. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clin Perinatol* 2010. DOI: 10.1016/j.clp.2010.04.002.
239. Rocha G, Soares P, Gonçalves A, et al. Respiratory Care for the Ventilated Neonate. *Can Respir J* 2018. DOI: 10.1155/2018/7472964.
240. Steinhorn RH. Neonatal pulmonary hypertension. *Pediatr Crit Care Med* 2010. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3181c76cdc.
241. Nair J and Lakshminrusimha S. Update on PPHN: mechanisms and treatment. *Semin Perinatol* 2014. DOI: S0146-0005(13)00133-X [pii].

242. Lai M, Chu S, Lakshminrusimha S, et al. Beyond the inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Neonatol* 2018. DOI: S1875-9572(17)30480-1 [pii].
243. Chowdhury O and Greenough A. Neonatal ventilatory techniques - which are best for infants born at term?. *Arch Med Sci* 2011. DOI: 10.5114/aoms.2011.23400.
244. Carolin JJ, Wee BL and Cheo LY. Nosocomial Infections (Late Onset Sepsis) in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU). *Proceedings of Singapore Healthcare* 2012. DOI: 10.1177/201010581202100404.
245. Jiang S, Yang Z, Shan R, et al. Neonatal Outcomes Following Culture-negative Late-onset Sepsis Among Preterm Infants. *Pediatr Infect Dis J* 2020. DOI: 10.1097/INF.0000000000002558.
246. Grosso A, Neves de Faria RI, Bojke L, et al. Cost-effectiveness of strategies preventing late-onset infection in preterm infants. *Arch Dis Child* 2020. DOI: 10.1136/archdischild-2019-317640.
247. Resende DS, Peppe ALG, dos Reis H, et al. Late onset sepsis in newborn babies: epidemiology and effect of a bundle to prevent central line associated bloodstream infections in the neonatal intensive care unit. *Braz J Infect Dis* 2015. DOI: S1413-8670(14)00204-9 [pii].
248. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, et al. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. *Pediatr Neonatol* 2016. DOI: S1875-9572(15)00175-8 [pii].
249. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002. DOI: 10.1542/peds.110.2.285.
250. Alcock G, Liley HG, Cooke L, et al. Prevention of neonatal late-onset sepsis: a randomised controlled trial. *BMC Pediatr* 2017. DOI: 10.1186/s12887-017-0855-3.
251. Deshpande S, Suryawanshi P, Ahya K, et al. Surfactant Therapy for Early Onset Pneumonia in Late Preterm and Term Neonates Needing Mechanical Ventilation. *J Clin Diagn Res* 2017. DOI: 10.7860/JCDR/2017/28523.10520.

252. Herting E, Gefeller O, Land M, et al. Surfactant treatment of neonates with respiratory failure and group B streptococcal infection. Members of the Collaborative European Multicenter Study Group. *Pediatrics* 2000. DOI: 10.1542/peds.106.5.957.
253. Morris R and Sharma A. Mechanism of action of inotropes in neonates. *Paediatrics and Child Health* 2019. DOI: 10.1016/j.paed.2019.03.001.
254. Burns ML and Lang AM. The authors reply. *Pediatr Crit Care Med* 2017. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001023.
255. Noori S and Seri I. Neonatal blood pressure support: the use of inotropes, lusitropes, and other vasopressor agents. *Clin Perinatol* 2012. DOI: 10.1016/j.clp.2011.12.010.
256. Burns ML, Stensvold HJ, Risnes K, et al. Inotropic Therapy in Newborns, A Population-Based National Registry Study*. *Pediatric Critical Care Medicine* 2016.
257. Dempsey E and Rabe H. The Use of Cardiotonic Drugs in Neonates. *Clin Perinatol* 2019. DOI: S0095-5108(19)30021-1 [pii].
258. Calkins KL, Venick RS and Devaskar SU. Complications associated with parenteral nutrition in the neonate. *Clin Perinatol* 2014. DOI: S0095-5108(14)00016-5 [pii].
259. Course C and Chakraborty M. Management of Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants In Wales: A Full Audit Cycle of a Quality Improvement Project. *Scientific Reports* 2020. DOI: 10.1038/s41598-020-60091-6.
260. Moon K, Athalye-Jape GK, Rao U, et al. Early versus late parenteral nutrition for critically ill term and late preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2020. DOI: 10.1002/14651858.CD013141.pub2.
261. Dassios T and Hayes K. Nutrition in Neonates with Respiratory Disorders. *Current Nutrition & Food Science* 2013. DOI: 10.2174/1573401311309010003.
262. Kim D. Transfusion practice in neonates. *Korean Journal of Pediatrics* 2018. DOI: <https://doi.org/10.3345/kjp.2018.06849>.
263. Goel R and Josephson CD. Recent advances in transfusions in neonates/infants. *F1000Res* 2018. DOI: F1000 Faculty Rev-609 [pii].

264. Anonymous Red blood cell transfusions in newborn infants: Revised guidelines. *Paediatr Child Health* 2002. DOI: pch07553 [pii].
265. Korean Society of Neonatology. *Manual of neonatal care* 3rd edition 2014: 303.
266. New HV, Berryman J, Bolton-Maggs P, et al. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. *Br J Haematol* 2016. DOI: 10.1111/bjh.14233.
267. Jacob J, Kamitsuka M, Clark RH, et al. Etiologies of NICU deaths. *Pediatrics* 2015. DOI: 10.1542/peds.2014-2967.
268. Carvalho CG, Procianoy RS, Neto EC, et al. Preterm Neonates with Respiratory Distress Syndrome: Ventilator-Induced Lung Injury and Oxidative Stress. *J Immunol Res* 2018. DOI: 10.1155/2018/6963754.
269. Macones GA. Chapter 14 - Prematurity: Causes and Prevention. *Avery's Diseases of the Newborn (Eighth Edition)* 2005: 139-145.
270. Kalikkot Thekkevedu R, Dankhara N, Desai J, et al. Outcomes of multiple gestation births compared to singleton: analysis of multicenter KID database. *Maternal Health, Neonatology and Perinatology* 2021. DOI: 10.1186/s40748-021-00135-5.
271. Heino A, Gissler M, Hindori-Mohangoo AD, et al. Variations in Multiple Birth Rates and Impact on Perinatal Outcomes in Europe. *PLoS ONE* 2016.
272. Wadhawan R, Oh W, Vohr BR, et al. Neurodevelopmental Outcomes of Triplets or Higher-Order Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 2011. DOI: 10.1542/peds.2010-2646.
273. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, et al. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr* 2001. DOI: S0022347601516017 [pii].
274. Forsblad K, Källén K, Marsál K, et al. Apgar score predicts short-term outcome in infants born at 25 gestational weeks. *Acta Paediatr* 2007. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2007.00099.x.
275. Chong DSY and Karlberg J. Refining the Apgar score cut-off point for newborns at risk. *Acta Paediatr* 2004.

276. Forsblad K, Källén K, Marsal K, et al. Short-term outcome predictors in infants born at 23-24 gestational weeks. *Acta Pædiatrica* 2008. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2008.00737.x.
277. Boyle EM, Johnson S, Manktelow B, et al. Neonatal outcomes and delivery of care for infants born late preterm or moderately preterm: a prospective population-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015. DOI: 10.1136/archdischild-2014-307347.
278. Finer NN, Horbar JD and Carpenter JH. Cardiopulmonary resuscitation in the very low birth weight infant: the Vermont Oxford Network experience. *Pediatrics* 1999. DOI: 10.1542/peds.104.3.428.
279. Bajaj M, Natarajan G, Shankaran S, et al. Delivery Room Resuscitation and Short-Term Outcomes in Moderately Preterm Infants. *J Pediatr* 2018. DOI: S0022-3476(17)31595-0 [pii].
280. Consortium on Safe Labor, Hibbard JU, Wilkins I, et al. Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA* 2010. DOI: 10.1001/jama.2010.1015.
281. Jiang S, Lyu Y, Ye XY, et al. Intensity of delivery room resuscitation and neonatal outcomes in infants born at 33 to 36 weeks' gestation. *J Perinatol* 2016. DOI: 10.1038/jp.2015.156.
282. Yazdani S, Yosofniyapasha Y, Nasab BH, et al. Effect of maternal body mass index on pregnancy outcome and newborn weight. *BMC Research Notes* 2012. DOI: 10.1186/1756-0500-5-34.
283. Bhattacharya S, Campbell DM, Liston WA, et al. Effect of Body Mass Index on pregnancy outcomes in nulliparous women delivering singleton babies. *BMC Public Health* 2007. DOI: 1471-2458-7-168 [pii].
284. Vats H, Saxena R, Sachdeva MP, et al. Impact of maternal pre-pregnancy body mass index on maternal, fetal and neonatal adverse outcomes in the worldwide populations: A systematic review and meta-analysis. *Obes Res Clin Pract* 2021. DOI: S1871-403X(21)00141-1 [pii].
285. Wang L, Mao Q and Yang L. Effect of pulmonary surfactant combined with mechanical ventilation on oxygenation functions and expressions of serum transforming growth factor-beta1 (TGF- β 1) and bone morphogenetic protein 7

(BMP-7) of neonatal respiratory distress syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017. DOI: 13507 [pii].

286. Rojas-Reyes MX, Morley CJ and Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012. DOI: 10.1002/14651858.CD000510.pub2.

287. Newnham JP, Dickinson JE, Hart RJ, et al. Strategies to prevent preterm birth. *Front Immunol* 2014. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00584.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ: ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ

1	Αριθμός ερωτηματολογίου		
2	Αριθμός Μητρώου νεογνού		
3	Αριθμός Μητρώου μητέρας		
4	Τηλέφωνα επικοινωνίας		
5	Ηλικία κύησης (σε εβδομάδες)/40	
6	Πρόωρο	ΝΑΙ	ΟΧΙ
7	Τελειωμένο	ΝΑΙ	ΟΧΙ
8	Βάρος γέννησης		
9	Φύλο	ΑΡΡΕΝ	ΘΗΛΥ
10	Πολυδυμη κύηση	ΝΑΙ	ΟΧΙ
11	Δίδυμη κύηση	ΝΑΙ	ΟΧΙ
12	Δίδυμο α	ΝΑΙ	ΟΧΙ
13	Δίδυμο β	ΝΑΙ	ΟΧΙ
14	ΣΑΔ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
15	Παροδική ταχύπνοια	ΝΑΙ	ΟΧΙ
16	Διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΝΝ μέρες		
17	Ηλικία μητέρας κατά το τοκετό		
18	Εθνικότητα	ΕΛΛΗΝΟΚΥΠΡΙΑ	ΑΛΛΟΔΑΠΗ
ΕΠΙΠΕΔΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΤΗΣ ΜΗΤΕΡΑΣ			
19	Απόφοιτος δημοτικού/γυμνασίου	ΝΑΙ	ΟΧΙ
20	Απόφοιτος λυκείου	ΝΑΙ	ΟΧΙ
21	Απόφοιτος κολλεγίου	ΝΑΙ	ΟΧΙ
22	Απόφοιτος Πανεπιστημίου	ΝΑΙ	ΟΧΙ
23	Κάτοχος μεταπτυχιακού ή διδακτορικού τίτλου	ΝΑΙ	ΟΧΙ
ΣΩΜΑΤΟΜΕΤΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΜΗΤΕΡΑΣ			
24	Ύψος μητέρας σε εκατοστόμετρα		
25	Βάρος μητέρας σε κιλά πριν την εγκυμοσύνη		

26	Συνολική πρόσληψη βάρους κατά την κύηση σε κιλά		
27	Κάπνισμα πριν την κύηση	ΝΑΙ	ΟΧΙ
28	Κάπνισμα κατά την κύηση	ΝΑΙ	ΟΧΙ
29	Διακοπή καπνίσματος κατά την κύηση	ΝΑΙ	ΟΧΙ
ΑΤΟΜΙΚΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΜΗΤΕΡΑΣ			
30	Σακχαρώδης διαβήτης προ της κύησης	ΝΑΙ	ΟΧΙ
31	Σακχαρώδης διαβήτης κύησης	ΝΑΙ	ΟΧΙ
32	Σακχαρώδης διαβήτης κύησης υπό ινσουλίνη	ΝΑΙ	ΟΧΙ
33	Αρρυθμιστος ΣΔ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
34	Σακχαρώδης Διαβήτης κύησης υπό δίαιτα	ΝΑΙ	ΟΧΙ
35	Θυρεοειδοπάθεια	ΝΑΙ	ΟΧΙ
36	Υποθυρεοειδισμός υπό αγωγή	ΝΑΙ	ΟΧΙ
37	Υπερθυρεοειδισμός υπό αγωγή	ΝΑΙ	ΟΧΙ
38	Καρδιοπάθεια μητέρας	ΝΑΙ	ΟΧΙ
39	Θρομβοφιλία	ΝΑΙ	ΟΧΙ
ΜΑΙΕΥΤΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΜΗΤΕΡΑΣ			
40	Αριθμός τόκων		
41	Τόκος στη σειρά (πρώτος, δεύτερος κτλ)		
42	Ιστορικό αποβολών	ΝΑΙ	ΟΧΙ
43	Προηγηθείσα καισαρική τομή	ΝΑΙ	ΟΧΙ
44	Χρονικό μεσοδιάστημα του παρόντα τοκετού από τον προηγούμενο σε μήνες ή έτη		
45	Ιστορικό προηγούμενου πρόωρου τοκετού	ΝΑΙ	ΟΧΙ
46	Επισκέψεις στο γυναικολόγο		
47	Ανά μήνα		

48	Ανά τρίμηνο		
49	Σπάνια		
50	Η κύηση ήταν αποτέλεσμα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής	ΝΑΙ	ΟΧΙ
51	Καλλιέργεια κολπικού επιχρίσματος	ΝΑΙ	ΟΧΙ
52	Ουρολοίμωξη κατά την κύηση	ΝΑΙ	ΟΧΙ
53	Διενεργήθηκε καμπύλη σακχάρου	ΝΑΙ	ΟΧΙ
54	Καμπύλη σακχάρου	Φυσιολογική	Παθολογική
55	Παρουσία ενδομήτριας υπολειπόμενης ανάπτυξης του εμβρύου	ΝΑΙ	ΟΧΙ
56	Χοριοαμνιονίτιδα κατά την κύηση	ΝΑΙ	ΟΧΙ
57	Ολιγάμνιο	ΝΑΙ	ΟΧΙ
58	Πολυδράμνιο	ΝΑΙ	ΟΧΙ
59	Πρόωρη ρήξη εμβρυικών υμένων	ΝΑΙ	ΟΧΙ
60	Παρατεταμένη ρήξη υμένων	ΝΑΙ	ΟΧΙ
61	Ιδιοπαθής πρόωρος τοκετός	ΝΑΙ	ΟΧΙ
62	Πρόωρος τοκετός κατόπιν ιατρικών ενδείξεων	ΝΑΙ	ΟΧΙ
63	Αιτία πρόωρου τοκετού	Αναφέρεται παρακαλώ	
64	Κολπική Αιμορραγία κατά την κύηση	ΝΑΙ	ΟΧΙ
65	Αποκόλληση πλακούντα	ΝΑΙ	ΟΧΙ
66	Προδρομικός πλακούντας	ΝΑΙ	ΟΧΙ
67	Προεκλαμψία κύησης/εκλαμψία	ΝΑΙ	ΟΧΙ
68	Υπέρταση κύησης	ΝΑΙ	ΟΧΙ
69	Προγεννητική χορήγηση στεροειδών	ΝΑΙ	ΟΧΙ
70	Πλήρης συνεδρία στεροειδών	ΝΑΙ	ΟΧΙ
71	Ατελής συνεδρία στεροειδών	ΝΑΙ	ΟΧΙ

75	Παρουσία άγχους ή στρες κατά την κύηση	ΝΑΙ	OXI
76	Κατάθλιψη κατά την κύηση διαγνωσμένη από ιατρό	ΝΑΙ	OXI
77	Χρήση ναρκωτικών κατά την κύηση	ΝΑΙ	OXI
78	Χρήση αλκοόλ κατά την κύηση	ΝΑΙ	OXI
ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ			
79	Τόπος γέννησης (κυκλώστε)		
	A. Νοσοκομείο Αρχιεπίσκοπος ΙΙΙ		
	B. Δημόσιο Νοσοκομείο της επαρχίας		
16.1	Γ. Ιδιωτική κλινική		
80	Φυσιολογικός-Κολπικός τοκετός	ΝΑΙ	OXI
81	Υποβοηθούμενος φυσιολογικός τοκετός; (χρήση εμβρυουλκίας ή συκιουλκίας)	ΝΑΙ	OXI
82	Καισαρική τομή	ΝΑΙ	OXI
83	Ιατρική ένδειξη καισαρικής τομής	ΝΑΙ	OXI
84	Αιτία της καισαρικής τομής		
85	Εκλεκτική καισαρική τομή	ΝΑΙ	OXI
86	Argar Score		
87	Στο πρώτο λεπτό		
88	Στο πέμπτο λεπτό		
89	Πλακούντας (όπως περιγράφεται στον ιατρικό φάκελο)		
90	Φυσιολογικός		
91	Παθολογικός		
92	Κεχρωσμένο αμνιακό υγρό	ΝΑΙ	OXI
93	Αέρια αίματος κατά την εισαγωγή στη MENN		
94	Φλεβικό		

95	Αρτηριακό											
96	PH=		PO ₂ =		PCO ₂ =		BE=		HCO ₃ =		Γαλακτικό οξύ	
97	Υποξαιμική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια							NAI		OXI		
98	Ανάνηψη στην αίθουσα τοκετού							NAI		OXI		
99	Υποθερμία νεογνού κατά την εισαγωγή							NAI		OXI		
100	Πυρετός κατά την εισαγωγή							NAI		OXI		
101	Υπογλυκαιμία κατά την εισαγωγή							NAI		OXI		
102	Συμπτώματα και σημεία από το αναπνευστικό νεογνού κατά την εισαγωγή							NAI		OXI		
103	Ταχύπνοια							NAI		OXI		
104	Κυάνωση							NAI		OXI		
105	Απνοιες							NAI		OXI		
106	Γογγυσμός							NAI		OXI		
107	Εισολκές θωρακικού τοιχώματος							NAI		OXI		
108	Αναπέταση ρινικών πτερυγίων							NAI		OXI		
109	Πνευμονική αιμορραγία							NAI		OXI		
110	Θετικά ακτινολογικά ευρήματα							NAI		OXI		
111	Παροδική ταχύπνοια							NAI		OXI		
112	Αντιμετώπιση της παροδικής ταχύπνοιας με διαρρινικό CPAP							NAI		OXI		
113	Διασωλήνωση και Μηχανικός αερισμός							NAI		OXI		
114	Διάρκεια που παρέμεινε διασωληνωμένο στον αναπνευστήρα σε μέρες											
115	Αριθμός χορηγούμενων δόσεων επιφανειοδραστικού παράγοντα											
116	Παρουσία πνευμοθώρακα ή διαφυγή αέρα							NAI		OXI		

117	Χρήση CPAP μετά την αποσωλήνωση	ΝΑΙ	ΟΧΙ
118	Αν ΝΑΙ ημέρες που εφαρμόστηκε		
119	Χορήγηση διάχυτου οξυγόνου μετά την αποσωλήνωση	ΝΑΙ	ΟΧΙ
120	Αν ΝΑΙ ημέρες που χορηγήθηκε		
121	Ακτινολογική εικόνα πνευμονίας επί εισόδου	ΝΑΙ	ΟΧΙ
122	Εισρόφηση μηκωνίου	ΝΑΙ	ΟΧΙ
123	Παθολογική CRP	ΝΑΙ	ΟΧΙ
124	Λευκοκυττάρωση	ΝΑΙ	ΟΧΙ
125	Λευκοπενία	ΝΑΙ	ΟΧΙ
126	Θρομβοπενία	ΝΑΙ	ΟΧΙ
127	Καλλιέργεια αίματος επί εισόδου	ΘΕΤΙΚΗ	ΑΡΝΗΤΙΚΗ
128	Έλεγχος πηκτικότητας αίματος	ΕΓΙΝΕ	ΔΕΝ ΕΓΙΝΕ
129	Έλεγχος πηκτικότητας	Παθολογικός	Φυσιολογικός
130	Αντιβιοτική αγωγή επί εισόδου (σχήμα χορηγούμενων αντιβιοτικών)		
131	Διάρκεια σε μέρες αντιβιοτικής αγωγής		
	Μεταγγίσεις με παράγωγα του αίματος κατά τη νόσηση με ΣΑΔ		
132	Φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα	ΝΑΙ	ΟΧΙ
133	Συμπυκνωμένα ερυθροκύτταρα	ΝΑΙ	ΟΧΙ
134	Μετάγγιση με Αιμοπετάλια	ΝΑΙ	ΟΧΙ
135	Μέση αρτηριακή πίεση κατά την εισαγωγήmmHg	
136	Παρουσία υπότασης το πρώτο εικοσιτετράωρο ζωής	ΝΑΙ	ΟΧΙ
137	Χορήγηση όγκων για αποκατάσταση της κυκλοφορίας	ΝΑΙ	ΟΧΙ

138	Υποστήριξη της κυκλοφορίας με ινότροπα φάρμακα (ντοπαμίνη, ντομπουταμίνη)	ΝΑΙ	ΟΧΙ
139	Ντοπαμίνη	ΝΑΙ	ΟΧΙ
140	Ντομπουταμίνη	ΝΑΙ	ΟΧΙ
141	Συνολική διάρκεια χορήγησης ινοτρόπων φαρμάκων (σε μέρες)		
142	Πνευμονική υπέρταση	ΝΑΙ	ΟΧΙ
143	Κλινικά και υπερηχογραφικά σημεία πνευμονικής υπέρτασης	ΝΑΙ	ΟΧΙ
144	Πρώιμη νεογνική λοίμωξη κλινική υποψία ή εργαστηριακά επιβεβαιωμένη)	ΝΑΙ	ΟΧΙ
145	Κλινική υποψία πρώιμης νεογνικής λοίμωξης	ΝΑΙ	ΟΧΙ
146	Εργαστηριακά επιβεβαιωμένη λοίμωξη	ΝΑΙ	ΟΧΙ
147	Όψιμη νεογνική λοίμωξη	ΝΑΙ	ΟΧΙ
148	Υπερηχογράφημα εγκεφάλου	Φυσιολογικό	Παθολογικό
149	Εγκεφαλικό οίδημα	ΝΑΙ	ΟΧΙ
150	Εγκεφαλική αιμορραγία	ΝΑΙ	ΟΧΙ
151	Μεθαιμορραγικός υδροκέφαλος	ΝΑΙ	ΟΧΙ
152	Περικοιλιακή λευκομαλακία	ΝΑΙ	ΟΧΙ
153	Νεκρωτική Εντεροκολίτιδα (NEK)	ΝΑΙ	ΟΧΙ
154	Τοποθέτηση ομφαλικών καθετήρων	ΝΑΙ	ΟΧΙ
155	Αν ΝΑΙ χρονικό διάστημα από τη μέρα τοποθέτησης τους μέχρι τη μέρα αφαίρεσής τους		
156	Τοποθέτηση κεντρικού περιφερικού καθετήρα	ΝΑΙ	ΟΧΙ
157	Τοποθέτηση Hickman	ΝΑΙ	ΟΧΙ

158	Βρογχοπνευμονική δυσπλασία	ΝΑΙ	ΟΧΙ
159	Οστεοπενία προωρότητας	ΝΑΙ	ΟΧΙ
160	Διάρκεια σε ημέρες που το νεογνό έλαβε ολική παρεντερική διατροφή		
161	Χορηγήση μητρικού γάλακτος	ΝΑΙ	ΟΧΙ
162	Παρουσία επιπλοκής Ανοικτού Βοταλείου πόρου	ΝΑΙ	ΟΧΙ
163	Παρουσίασε αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας	ΝΑΙ	ΟΧΙ
164	Φυσιοθεραπεία στη ΜΕΝΝ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
165	Βάρος βρέφους στην έξοδο από τη ΜΕΝΝ(γραμμάρια)	
166	Αναιμία προωρότητας	ΝΑΙ	ΟΧΙ
167	Παθολογικά υπερηχογραφικά ευρήματα καρδιάς προ εξιτηρίου	ΝΑΙ	ΟΧΙ
168	Χορήγηση καφεΐνης στα πρόωρα	ΝΑΙ	ΟΧΙ