

**ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**Διευθυντής: Καθηγητής Πνευμονολογίας Κωνσταντίνος Γουργουλιάνης**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**Η ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΤΗΝ ΣΧΟΛΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ ΠΑΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΝΕΩΝ  
ΕΝΗΛΙΚΩΝ ΠΟΥ ΕΙΧΑΝ ΒΡΟΓΧΟΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ: ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ  
ΤΟΥ ΡΙΝΙΚΟΥ CPAP.**

**Υπό**

**ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥΝΑΚΟΥ ΠΟΛΥΤΙΜΗ**

MSc Νοσηλεύτρια

Υποδιευθύντρια Νοσηλευτικής Υπηρεσίας

Γ.Ν.ΝΙΚΑΙΑΣ «Άγιος Παντελεήμων»

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Διδακτορικού Διπλώματος

**ΛΑΡΙΣΑ 2019**







ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγητής Πνευμονολογίας Κωνσταντίνος Γουργουλιάνης

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Η ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΤΗΝ ΣΧΟΛΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ ΠΑΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΝΕΩΝ  
ΕΝΗΛΙΚΩΝ ΠΟΥ ΕΙΧΑΝ ΒΡΟΓΧΟΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ: ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ  
ΤΟΥ ΡΙΝΙΚΟΥ CPAP.

Υπό

ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥΝΑΚΟΥ ΠΟΛΥΤΙΜΗ

MSc Νοσηλεύτρια

Υποδιευθύντρια Νοσηλευτικής Υπηρεσίας

Γ.Ν.ΝΙΚΑΙΑΣ «Άγιος Παντελεήμων»

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Διδακτορικού Διπλώματος

---

Παναγιωτουνάκου Πολυτίμη

**Εγκρίθηκε από τα Μέλη Της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής(1<sup>η</sup>/18-09-2019 ΓΣ)**

- 1<sup>ος</sup> Εξεταστής      Κωνσταντίνος Γουργουλιάνης (Επιβλέπων)**  
Καθηγητής Πνευμονολογίας  
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 2<sup>ος</sup> Εξεταστής      Αντώνιος Γούναρης**  
Ομότιμος Καθηγητής Νεογνολογίας  
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 3<sup>ος</sup> Εξεταστής      Ζωή Δανιήλ**  
Καθηγήτρια Πνευμονολογίας  
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 4<sup>ος</sup> Εξεταστής      Γεώργιος Συρογιαννόπουλος**  
Καθηγητής Παιδιατρικής  
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 5<sup>ος</sup> Εξεταστής      Ιωάννα Γριβέα**  
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής και Νεογνολογίας  
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 6<sup>ος</sup> Εξεταστής      Νίκος Σκεντέρης**  
Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής - Κοινωνικής & Αναπτυξ.  
Παιδιατρικής Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 7<sup>ος</sup> Εξεταστής      Εμμανουήλ Αλεξόπουλος**  
Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής - Παιδοπνευμονολογίας  
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

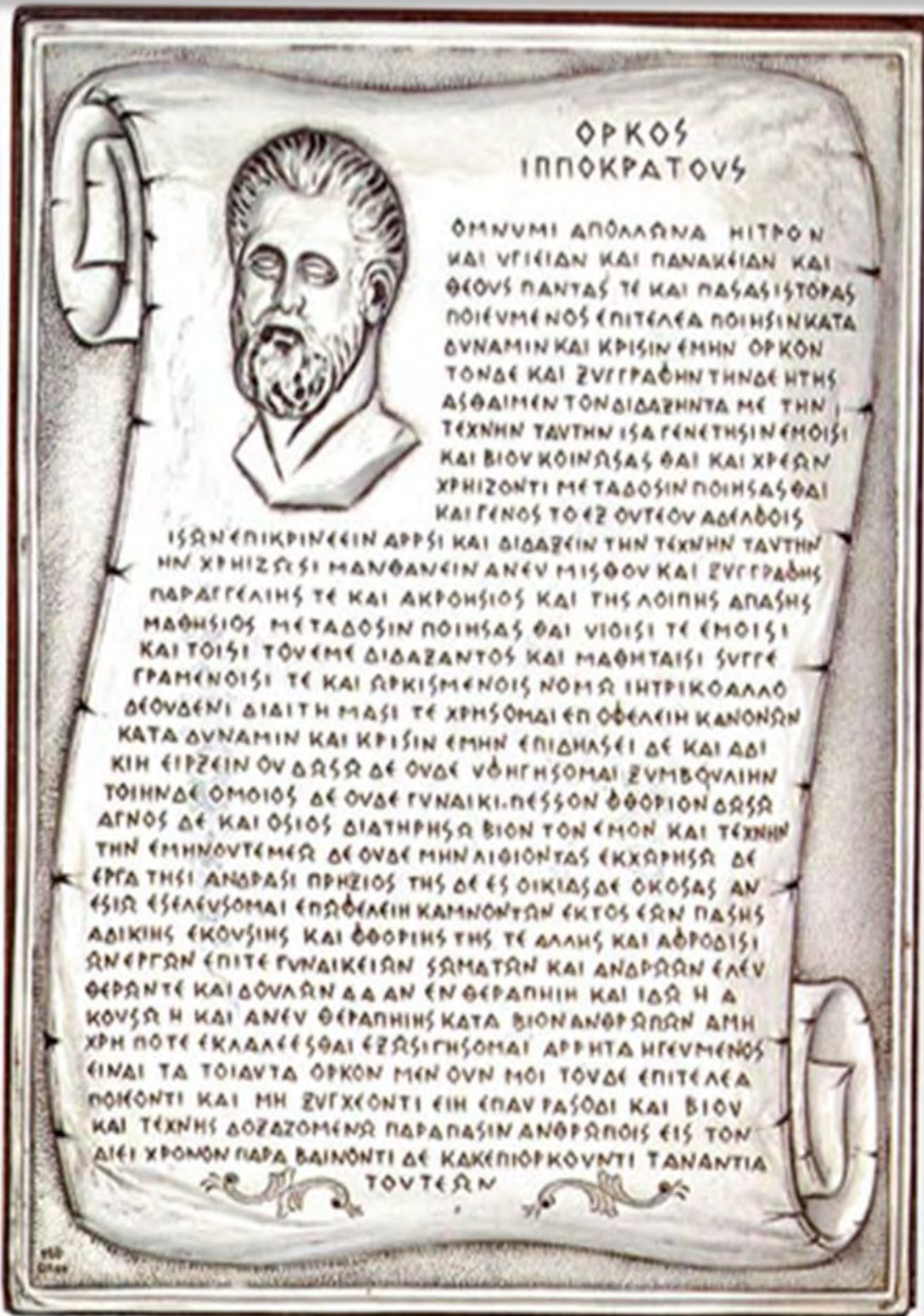
**« Η ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΤΗΝ ΣΧΟΛΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ ΠΑΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΝΕΩΝ ΕΝΗΛΙΚΩΝ ΠΟΥ ΕΙΧΑΝ ΒΡΟΓΧΟΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ: ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΡΙΝΙΚΟΥ CPAP. »**

**ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥΝΑΚΟΥ ΠΟΛΥΤΙΜΗ**

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2019

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

1. **Γουργουλιάνης Κωνσταντίνος** Καθηγητής Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (επιβλέπων)
2. **Γούναρης Αντώνης** Ομότιμος Καθηγητής Νεογνολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
3. **Δανιήλ Ζωή** Καθηγήτρια Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας



Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα ( σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν.5343/1932).

## ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΕΠΩΝΥΜΟ: ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥΝΑΚΟΥ

ΟΝΟΜΑ: ΠΟΛΥΤΙΜΗ

ΠΑΤΡΩΝΥΜΟ: ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ

ΗΜ. ΓΕΝΝΗΣΗΣ: 5-3-1967

ΥΠΗΚΟΟΤΗΤΑ: ΕΛΛΗΝΙΚΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ : Πραξιτέλους 48 Νίκαια  
Ηλεκτρονικό ταχυδρομείο: rrrpolytimi04@gmail.com

ΤΗΛΕΦΩΝΟ : 2104911895

6930357387



## **ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ**

**ΣΧΟΛΗ: Τ.Ε.Ι ΑΘΗΝΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ Β**

ΗΜ. ΛΗΨΗΣ ΠΤΥΧΙΟΥ : 1992

ΒΑΘΜΟΣ ΠΤΥΧΙΟΥ: ΚΑΛΩΣ

**ΤΙΤΛΟΣ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑΣ: ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ**  
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ «ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ» 1994- 1995

### **ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ**

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ:

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ –ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**  
**ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Γ. ΧΡΟΥΣΟΣ**

«ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ- ΕΡΕΥΝΑ»  
ΗΜ.ΛΗΨΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ: 24-3-10

ΒΑΘΜΟΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ : ΑΡΙΣΤΑ

### **ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ:**

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΤΟΥ ΕΙΔΟΥΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ ΠΡΩΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ ΜΕ ΒΡΟΓΧΟΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ (ΒΠΔ)

### **ΥΠΟΨΗΦΙΑ ΔΙΔΑΚΤΩΡ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

ΘΕΜΑ: Η ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΤΗΝ ΣΧΟΛΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ ΠΑΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΝΕΩΝ ΕΝΗΛΙΚΩΝ ΠΟΥ ΕΙΧΑΝ ΒΡΟΓΧΟΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΔΥΣΠΑΣΙΑ:ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΡΙΝΙΚΟΥ CPAP 29-1-2014.

**ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ : ΑΓΓΛΙΚΑ**

### **ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ**

**10/10/ 1988- 26/3/2019** ΜΕΝ ΝΕΟΓΝΩΝ Γ.Ν.ΝΙΚΑΙΑΣ.

**03/1/2013 έως 26/3/2019** ΤΜΗΜΑΤΑΡΧΗΣ ΜΕΝ ΝΕΟΓΝΩΝ.

**26/3/2019 έως σήμερα** ΥΠΟΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΥΠΗΡΕΣΙΑΣ.

### **ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ:**

**2001 - 2006** Τ.Ε.Ι ΑΘΗΝΑΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΣΥΝΕΡΓΑΤΗΣ ΣΤΗΝ ΣΧΟΛΗ Ε.Υ.Π ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ – ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ.

2010-2011 Τ.Ε.Ι ΑΘΗΝΑΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΣΥΝΕΡΓΑΤΗΣ ΣΤΗΝ ΣΧΟΛΗ Ε.Υ.Π ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ  
ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ – ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ.

#### ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ:

##### ΔΙΑΛΕΞΕΙΣ

1. **ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΣΕ ΝΕΟΓΝΑ ΜΕ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΑ ΧΑΜΗΛΟ ΒΑΡΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ ( ΒΓ< 1000 ΓΡ). Παναγιωτουνάκου Π**  
2<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας, 4-6 Απριλίου 2008 ΑΘΗΝΑ.

##### ΒΡΑΒΕΥΣΕΙΣ

- 1 .**ΚΕΝΤΡΙΚΟΙ ΚΑΘΗΤΗΡΕΣ ΑΠΟ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΦΛΕΒΑ (ΚΚΠΦ-long lines): ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΘΕΣΗ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗΣ. Παναγιωτουνάκου Π., Παπαδάκης Σ., Τσαντίλα Κ., Αντωνογεώργιος Γ., Ημερίδου Ε., Κολέτση Α., Παυλίδου Α., Γούναρης Α. 3<sup>ο</sup>**  
Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας.16-18 Απριλίου.2010 ΑΘΗΝΑ.

##### ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΞΕΝΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. **PERIPHERALLY INSERTED CENTRAL VENOUS CATHETER: FREQUENCY OF COMPLICATIONS IN PREMATURE NEWBORN DEPENDS ON THE INSERTION SITE**  
**P. Panagiotounakou** ,G Antonogeorgos , E. Gounari , S Papadakis , J Labadaridis and A Gounaris. Journal of Perinatology 2014, 1-3
2. **CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIA AND DOUBLE-OUTLET RIGHT VENTRICLE: ELEMENTS OF TRISOMY 18?**  
Kollia M., Sokou R., Patsouras G., **Panagiotounakou P.**, Iacovidou N., Konstantinidi K. Case Reports in Perinatal Medicine, 2017: 7(1), pp. -. Retrieved 21 Jul. 2018, from doi:10.1515/crpm--0028
3. **UMBILICAL VENOUS CATHETERS AND PERIPHERALLY INSERTED CENTRAL CATHETERS: ARE THEY EQUALLY SAFE IN VLBW INFANTS: A NON –RANDOMIZED SINGLE CENTER STUDY**  
Konstantinidi k., Sokou R., **Panagiotounakou P.**, Lampidou M., Parastatidou S., Tsantila A., Gounari E., Gounaris A. Medicina 2019,doi:10.3390/medicina 55080442.
4. **VERY PRETERM NEONATES RECEIVING "AGGRESSIVE" NUTRITION AND EARLY NCPAP HAD SIMILAR LONG-TERM RESPIRATORY OUTCOMES AS TERM NEONATES.**  
**Panagiotounakou P**, Sokou R, Gounari E, Konstantinidi A, Antonogeorgos G, Grivea IN, Daniil

Z, Gourgouliannis KI, Gounaris A. *Pediatr Res.* 2019 Aug 7. doi: 10.1038/s41390-019-0514-5.

[Epub ahead of print]

#### ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

**1. ΧΡΗΣΗ ΚΕΝΤΡΙΚΩΝ ΚΑΘΗΤΡΩΝ ΑΠΟ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΦΛΕΒΑ ΣΕ ΠΡΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΜΕΘΟΔΟΥ–ΟΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ.** Α. Γούναρης, Κ. Κωνσταντινίδου, Κ. Μητσάκης, Μ. Θεοδωράκη, Π. Παναγιωτσουνάκου, Ν. Αλεξίου, *Παιδιατρική* 2004;67:119

**2. ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΟΥΛΕΣ ΣΤΑ ΝΕΟΓΝΑ, ΑΠΟΤΟΚΕΣ ΤΗΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ.** Μ. Λαμπρίδου, Σ. Παπαδάκης, Π. Παναγιωτσουνάκου, Κ. Βαζάκα, Ε. Αντωνοπούλου, Α. Γούναρης, Ν. Αλεξίου, *Νοσηλευτική* 2005;44:238

#### ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΕΣ ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

##### **1. ΑΝΤΙΠΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΒΠΔ ΜΕ ΡΙΝΙΚΟ CPAP : ΟΙ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ ΤΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΑΝ Η ΟΧΙ ΒΠΔ.**

Γούναρης Α., Τσαντίλα Κ., Σώκου Ρ., Παπαδοπούλου Μ., Παναγιωτσουνάκου Π., Αντωνογιώργος Γ., Φαλαΐνα Β., Κωνσταντινίδη Κ. *Περιγεννητική Ιατρική και Νεογνολογία* (Συμπληρωματικό .τεύχος – Απρίλιος 2010)

##### **2. ΚΕΝΤΡΙΚΟΙ ΦΛΕΒΙΚΟΙ ΚΑΘΗΤΡΕΣ ΣΕ ΠΧΒΓ ΝΕΟΓΝΑ - ΟΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ: LONG LINES ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΟΜΦΑΛΙΚΟΥΣ ΦΛΕΒΙΚΟΥΣ.**

Λαμπρίδου Μ, Παναγιωτσουνάκου Π, Σώκου Ρ, Παπαδάκης Σ, Αντωνογιώργος Γ, Παυλίδου Ν, Τσαντίλα Κ, Γούναρης Α. *Περιγεννητική Ιατρική και Νεογνολογία* (Συμπληρωματικό .τεύχος – Απρίλιος 2010)

##### **3. ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΣΙΤΙΣΗ ΠΧΒΓ ΝΕΟΓΝΩΝ ΜΕ ΚΑΘΗΤΡΑ ΟΜΦΑΛΙΚΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΣ (ΟΑΚ) ΚΑΙ Η ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΝΕΚ**

Φαλαΐνα Β, Σώκου Ρ, Παναγιωτσουνάκου Π, Λαμπρίδου Μ, Τάντρος Σ, Αντωνογιώργος Γ, Λαμπαδαρίδης Γ, Γούναρης Α. *Περιγεννητική Ιατρική και Νεογνολογία* (Συμπληρωματικό .τεύχος – Απρίλιος 2010)

##### **4. ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΜΕΘΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟΣ ΥΔΡΟΚΕΦΑΛΟΣ – ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΑ ΣΕ ΕΔΑΦΟΣ ΕΜΒΡΥΙΚΗΣ ΙΣΘΑΝΟΣΗΣ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑΣ (ΙΘΠ).**

Σώκου Ρ., Σπανού Σ., Βαρχαλαμά Ε., Παναγιωτσουνάκου Π., Γκάντσεβα Σ., Ισιδώρου Μ Λαμπαδαρίδης Ι. *Περιγεννητική Ιατρική και Νεογνολογία* (Τόμος 6. τεύχος 3. Ιούλιος - Σεπτέμβριος 2011)

##### **5. ΘΡΟΜΒΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ ΣΕ ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ ΝΕΟΓΝΩΝ. ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΜΕΝ ΝΕΟΓΝΩΝ ΤΟΥ ΓΝ ΝΙΚΑΙΑΣ.**

Ρ. Σώκου, Α. Κωνσταντινίδη, Κ. Νεονάκη, Σ. Λιόση, Χ. Στριμπάκος, Π. Παναγιωτσουνάκου, Μ. Θεοδωράκη, Ι. Λαμπαδαρίδης *Περιγεννητική Ιατρική και Νεογνολογία* (Τόμος .τεύχος)

##### **6. ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΣΕ ΜΕΝ ΝΕΟΓΝΩΝ ΤΗΝ ΠΕΡΙΟΔΟ 2008-2013.**

Α. Κωνσταντινίδη, Ρ. Σώκου, Ζ. Νικητάκη, Μ. Θεοδωράκη, Π. Παναγιωτσουνάκου, Χ. Αντωνίου, Λ. Φουντουλάκη, Ι. Λαμπαδαρίδης *Περιγεννητική Ιατρική και Νεογνολογία* (Τόμος 9. τεύχος 1. Ιανουάριος-Μάρτιος 2014) .

##### **7. ΟΜΦΑΛΙΚΟΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΟΣ ΚΑΘΗΤΡΑΣ ΣΕ ΠΟΛΥ ΧΑΜΗΛΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ ΝΕΟΓΝΑ: ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΣΙΤΙΣΗ Η ΟΧΙ.**

Ρ. Σώκου, Α. Κωνσταντινίδη, Π. Παναγιωτσουνάκου, Μ. Λαμπρίδου, Β. Φαλαΐνα, Ε. Ισαακίδου, Μ. Θεοδωράκη, Α. Γούναρης *Περιγεννητική Ιατρική και Νεογνολογία* (Τόμος 1. τεύχος 1. Ιανουάριος-

Απρίλιος 2016)

**8. Η ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ ΜΕ ΒΡΟΓΧΟΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ: ΑΠΩΤΕΡΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΠΟ ΤΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ.**

Π.Παναγιωτουνάκου, Ρ.Σώκου, Μ.Λαμπρίδου, Α.Κωνσταντινίδη, Μ.Θεοδωράκη, Α.Γούναρης. Περιγεννητική Ιατρική και Νεογνολογία (Τόμος 1.τεύχος 1.Ιανουάριος-Απρίλιος 2016.

**9.Η ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ ΠΧΒΓ, ΤΟ ΡΙΝΙΚΟ CPAP ΚΑΙ Η ΝΕΑ ΒΡΟΓΧΟΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ:ΟΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΣΧΟΛΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ.**

Γούναρης Α., Παναγιωτουνάκου Π., Σώκου Ρ., Κωνσταντινίδη Α., Θεοδωράκη Μ., Δανιήλ Ζ., Γουργουλιάνης Κ.

19<sup>ο</sup> Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρίας Περιγεννητικής Ιατρικής , 13-15 Οκτώβριου 2017 Αθήνα.

**10.ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΔΙΑΦΡΑΓΜΑΤΟΚΛΗΗ ΚΑΙ ΔΙΠΛΟΕΞΟΔΟΣ ΔΕΞΙΑ ΚΟΙΛΙΑ ( DORV) ΣΥΝΟΔΕΣ ΤΡΙΣΩΜΙΑΣ18.**

Κόλλια Μ., Σώκου Ρ., Πατσούρας Γ., Παναγιωτουνάκου Π., Μπούτσικου Θ., Ιακωβίδου Ν., Θεοδωράκη Μ., Κωνσταντινίδη Α.

19<sup>ο</sup> Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρίας Περιγεννητικής Ιατρικής , 13-15 Οκτώβριου 2017 Αθήνα.

**11. SNAP-PE SCORE : ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗ ΜΕΝΝ.**

Κωνσταντινίδη Α., Σώκου Ρ., Λαμπροπούλου Κ., Μητρόπουλος Κ., Ταβουλάρη Ε., Κατσάρας Γ., Παναγιωτουνάκου Π., Πατσούρας Γ.,

7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας, 18-20 Μαΐου 2018 Αθήνα.

**12. Η ΕΚΒΑΣΗ ΤΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ ΠΟΥ ΜΕΤΑΦΕΡΘΗΚΑΝ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΜΑΣ ΤΟ 2016.**

Κωνσταντινίδη Α., Σώκου Ρ., Ταβουλάρη Ε., Λαμπροπούλου Κ., Κατσάρας Γ., Παναγιωτουνάκου Π., Θεοδωράκη Μ.

7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας, 18-20 Μαΐου 2018 Αθήνα.

**13. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΣΤΗΝ ΣΧΟΛΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ ΠΑΙΔΙΩΝ ΠΟΥ ΗΤΑΝ ΠΟΛΥ ΠΡΩΡΑ ΜΕ Η ΧΩΡΙΣ ΒΡΟΓΧΟΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ .**

Παναγιωτουνάκου Π, Σώκου Ρ., Κωνσταντινίδη Α., Δανιήλ Ζ., Γουργουλιάνης Κ., Γούναρης Α., 27<sup>ο</sup> Πνευμονολογικό Αθήνα.

**ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΕΣ ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ**

**1. NASAL CPAP IN THE TREATMENT OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA.** A. Gounaris, K. Tsantila,

P. Panagiotounakou, K. Fotiou, Th. Efstathopoulos, K. Konstadinidou, N. Alexiou. Proceedings,

European Congress of Perinatal Medicine 2004; 257-259

**2. PORENCEPHALY CONGENITAL POSTHAEMORRHAGIC HYDROCEPHALUS –IN THE GROUND OF FETAL ISOIMMUNE THROMBOCYTOPENIA. (ITP)**

Neonatal Department – NICU General Hospital of Nikaia “Ag. Panteleimon”.

Sokou R., Konstantinidi A., Isidorou M., Karavana G., Panagiotounakou P., Theodoraki M., Labadaridis J. Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine 2015;4(1):e040103 doi: 10.7363/040103

**3. BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA AND ITS LONG GROWTH OF PRETERM NEONATES WITH TERM IMPLICATIONS IN RESPIRATORY FUNCTION.**

Sokou R2., Panagiotounakou P2., Bleco D3., Papadopoulou M2 Labadaridis J2. Gounaris A1. Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine 2015 ;4(1):e040103 doi:

10.7363/040103

#### 4. CONGENITAL POSTHAEMORRHAGIC HYDROCEPHALUS –IN THE GROUND OF FETAL ISOIMMUNE THROMBOCYTOPENIA (ITP)

Sokou R., Konstantinidi A., Isidorou M., Karavana G., Panagiotounakou P., Theodoraki M., Labadaridis J. J. Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine 2015; 4(1):e040103 doi: 10.7363/040103

#### ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

##### 1. DOMPERIDONE AND GASTRIC EMPTYING IN PREMATURE WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX.

N Alexiou, A. Gounaris, L. Barchalama, P. Kokkori, **P. Panagiotounakou**, K. Tsantila, C. Costalos. XIX European Congress of Perinatal Medicine, ATHENS, 13-16/10/2004

##### 2. THE INFLUENCE OF NCPAP ON THE PROGNOSIS OF LBW NEWBORNS WITH BPD.

Gounaris, K. Tsantila, **P. Panagiotounakou**, M. Theodoraki, N. Alexiou .  
European Society for Pediatric Research SIENA, Italy August 31-September 3 2005.

##### 3. NASAL CPAP USED IN NEWBORNS WITH NASAL CPAP USED IN NEWBORNS WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA (BPD): 5 YEARS FOLLOW UP OF RESPIRETRY TRACT DISEASE .M. Theodoraki, A. Tsadila, **P.Panagiotounakou**, G. Triantafyllidis, V. Makri, A.

Gounaris. 2<sup>o</sup> Congress of the European Academy of Paediatrics-EAPS . Nice, FRANCE October 24-28, 2008.

##### 4. DEVELOPMENTAL CARE AND FREQUENCY OF INTERVENTIONS INVOLVING POSITIONING AND HANDLING OF NEONATES IN THE GREEK NEONATAL INTENSIVE CARE UNITS.

**P .Panagiotounakou** , G.Triantafyllidis , S Papadakis , S Tandros , A Pavlidou , A Gounaris. 50<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Research 9-12 October 2009, Hamburg , Germany.

##### 5. THE SURVIVAL RATE AND EARLY MORBIDITY OF VLBW NEWBORNOS DURING THE YEARS 2006-2009 IN A SINGLE NICU IN GREECE.

A.Tsantila, A.Konstantinidi, V.Makri, **P .Panagiotounakou**, M.Papadopoulou, I.Labadaridis, A Gounaris. 3<sup>o</sup> Congress of the European Academy of Pediatric Societies-EAPS . October 23-26 2010, Copenhagen,Denmark.

##### 6. 6th UMEMPS Congress, 1-3 October 2015, Athens - Greece Oral Presentation Umbilical venous catheters and peripherally inserted central catheters: correlation of complications

**in very low birth weight infants. Complications of central catheters in very low birth weight infants: peripherally inserted versus umbilical venus catheters.**

**Polytimi Panagioutounakou<sup>1</sup>**, Roseta Sokou<sup>2</sup>, Maria Lampridou<sup>3</sup>, Katerina Tsantila<sup>4</sup>, John Labadaridis<sup>5</sup>, Antonios K. Gounaris<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Chief nurse MsC, NICU General Hospital “Agios Panteleimon”, Pireaus

## **7. The Development of Neonatal with Bronchopulmonary Dysplasia: Long- Term impact of Bronchopulmonary Dysplasia on Pulmonary Function.**

A. Konstantinidi,<sup>1</sup>**P.Panagioutounakou.**<sup>1</sup> R.Sokou.,<sup>1</sup> M.Lampridou.,<sup>1</sup> M.Theophanopoulou.,<sup>1</sup> M.Theodoraki.,<sup>1</sup> A.Gounaris<sup>2</sup>

1.NICU, GENERAL HOSPITAL OF NIKEA PIRAEUS . 2 NICU UNIVERSITY HOSPITAL OF LARISA.

GREECE. 6<sup>th</sup> ICCN International conference on clinical neonatology. TURIN September 22- 24 2016.

## **ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ**

### **1.ΥΠΕΡΗΧΟΤΟΜΟΓΡΑΦΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΚΑΙ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΚΕΝΩΣΗΣ ΔΥΟ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΩΝ ΣΕ ΘΕΡΜΙΔΕΣ ΓΑΛΑΤΩΝ ΣΤΑ ΠΡΩΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ.**

Βαρχαλαμά, Φ. Κόκορη, Β. Βέλλα, **Π. Παναγιωτουνάκου**, Ι. Δερμιτζάκης, Α. Γούναρης, Χ. Κώσταλος, 5<sup>η</sup> Επιστημονική διανοσοκομειακή συνάντηση Ιατρών ΠΓΝΝ 15-18 Οκτωβρίου 1996 ΠΕΙΡΑΙΑ.

### **2. Η ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ LONG-LINES ΣΕ ΜΕΝΝ. Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΤΡΙΩΝ ΧΡΟΝΩΝ.**

Κ. Κωνσταντινίδη, Κ. Μητσάκης, Ν. Αλεξίου, Δ. Μερμίρη, **Π. Παναγιωτουνάκου**, Γ. Ουζούνη, Ι. Λαμπαδαρίδης, Α. Γουνάρης  
11<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής 3-4 Μαρτίου 2001 ΑΘΗΝΑ.

### **3. ΟΥΛΕΣ ΣΤΑ ΝΕΟΓΝΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΙΑ.**

Μ. Λαμπρίδου, Σ. Παπαδάκης, **Π. Παναγιωτουνάκου**, Κ. Βαζάκα, Ε. Αντωνοπούλου, Α. Γούναρης, Ν. Αλεξίου.  
12<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής 4-6 Απριλίου 2003, ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ.

### **4. ΘΗΛΑΣΜΟΣ ΣΤΗΝ ΜΕΝ ΝΙΚΑΙΑΣ ΤΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑ ΧΡΟΝΙΑ.**

Φ. Καρβέλα, **Π. Παναγιωτουνάκου**, Ε. Ημερίδου, Μ. Οικονόμου, Ν. Παυλίδου, Ν. Αλεξίου, Α. Γούναρης  
12<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής 4-6 Απριλίου 2003, ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ.

### **5. ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΗΝ ΕΘΝΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΤΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ ΕΝΟΣ 3<sup>ο</sup> ΒΑΘΜΙΟΥ ΚΕΝΤΡΟΥ ΤΗΝ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑ ΔΕΚΑΕΤΙΑ.**

Ε. Μόσχαρη, **Π. Παναγιωτουνάκου**, Κ. Βαζάκα, Ν. Αλεξίου, Α. Γούναρης,  
15<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Κοινωνικής Παιδιατρικής 10-13 Απριλίου 2003, ΛΑΡΙΣΑ.

### **6. ΕΙΣΑΓΩΓΕΣ ΝΕΟΓΝΩΝ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ ΠΡΟΣΦΥΓΩΝ ΣΕ ΜΕΝΝ. ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΤΩΝ ΕΤΩΝ 1990-2000.**

Ν. Αλεξίου, **Π. Παναγιωτουνάκου**, Κ. Βαζάκα, Μ. Λαμπρίδου, Ε. Μόσχαρη, Κ. Κωνσταντινίδη, Α. Γούναρης,  
41<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο 13-15 Ιουνίου 2003, ΡΟΔΟΣ.

**7. ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΕ ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΜΟΝΑΔ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ, ΕΠΙΠΡΟΣΘΕΤΟ ΚΟΣΤΟΣ.**

Ε. Αποστολοπούλου, Μ. Λαμπρίδου, Π. Νικολούδη, Π. Παναγιωτουνάκου, 31<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Νοσηλευτικό συνέδριο 3-6 Μαΐου 2004, ΑΘΗΝΑ

**8. ΕΠΙΤΗΡΗΣΗ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗΣ ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑΣ ΣΕ ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.**

Ε. Αποστολοπούλου, Μ. Λαμπρίδου, Π. Νικολούδη, Π. Παναγιωτουνάκου, 31<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Νοσηλευτικό συνέδριο 3-6 Μαΐου 2004, ΑΘΗΝΑ.

**9. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗΣ ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑΣ ΣΕ ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.**

Ε. Αποστολοπούλου, Μ. Λαμπρίδου, Π. Νικολούδη, Π. Παναγιωτουνάκου 31<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Νοσηλευτικό συνέδριο 3-6 Μαΐου 2004, ΑΘΗΝΑ.

**10. Η ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ ΜΕ ΒΡΟΓΧΟΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ: Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΕΦΑΡΜΟΖΟΜΕΝΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

Α. Γούναρης, Κ.Τσαντίλα, Π. Παναγιωτουνάκου, Μ. Θεοδωράκη, Ν. Αλεξίου, 13<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής 13-15 Μαΐου 2005, ΙΩΑΝΝΙΝΑ.

**11. ΚΟΙΝΩΝΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΣΕ Μ.Ε.Ν ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ.**

Ν. Αλεξίου, Ε. Μόσχαρη, Π. Χατζημυελάκης, Π. Παναγιωτουνάκου, Μ. Λαμπρίδου, Κ. Κωνσταντινίδη, Α. Παυλίδου  
13<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής 13-15 Μαΐου 2005, ΙΩΑΝΝΙΝΑ.

**12. ΕΙΣΑΓΩΓΕΣ ΝΕΟΓΝΩΝ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ ΣΤΗΝ Μ.Ε.Ν. ΤΟΥ Π.Γ.Ν. Νικαίας. Ν.**

Αλεξίου, Π. Παναγιωτουνάκου, Σ. Ανδρέου, Κ. Βαζάκα, Ε. Χριστοφορίδου, Ρ. Καλαμιώτη, Λ. Κάκκος  
13<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής 13-15 Μαΐου 2005, ΙΩΑΝΝΙΝΑ.

**13. ΤΟ ΡΙΝΙΚΟ CPAP ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΒΡΟΧΟΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑΣ.**

Κ. Τσαντίλα, Θ. Ευσταθόπουλος, Κ. Φωτίου, Π. Παναγιωτουνάκου, Ν. Αλεξίου, Γ. Λιόσης, Α. Γούναρης, Δ.Κωνσταντίνου  
43<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο 17-19 Ιουνίου 2005, ΚΩΣ.

**14. ΚΟΙΝΩΝΙΚΟΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΓΕΝΗΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ**

Ε. Μόσχαρη, Π. Χατζημυελάκης, Π. Παναγιωτουνάκου, Μ. Λαμπρίδου, Ε. Ημερίδου, Κ. Κωνσταντινίδη, Ν. Αλεξίου,  
13<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο 17-19 Ιουνίου 2005, ΚΩΣ.

**15. ΑΠΩΤΕΡΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΝΕΟΓΝΩΝ ΜΕ ΝΕΚΡΩΤΙΚΗ ΕΝΤΕΡΟΚΟΛΙΤΙΔΑ**

Ν. Αλεξίου, Χ. Τζιοβάρα, Π. Παναγιωτουνάκου, Κ. Κουλόπουλος, Κ. Σκαναβής, Ν. Καλαντζή, Α. Γούναρης.  
26<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Παίδων 16-18 Σεπτεμβρίου 2005, ΣΑΝΤΟΡΙΝΗ.

**16. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ Rh(-) ΕΓΚΥΩΝ – ΕΚΒΑΣΗ ΤΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ ΤΟΥΣ**

Ν. Αλεξίου, Ε. Καψαμπέλη, Κ. Κωνσταντινίδη, Λ. Κάκκος, Π. Παναγιωτουνάκου, Α. Παπαδημητρίου, Α. Γούναρης  
1<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας 7-9 Απριλίου 2006, ΑΘΗΝΑ.

**17. ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΝΕΟΓΝΩΝ ΜΗΤΕΡΩΝ ΦΟΡΕΩΝ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β**

Ν. Αλεξίου, Κ. Βαζάκα, Π. Παναγιωτουνάκου, Σ. Τσιομπανίδου, Λ. Κάκκος, Ε. Καψαμπέλη, Α. Γούναρης  
1<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας 7-9 Απριλίου 2006 ΑΘΗΝΑ.

**18. ΠΕΡΙΓΕΝΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΩΝ ΦΟΡΕΩΝ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β**

Λ. Κάκκος, Ν. Αλεξίου, Π. Παναγιωτουνάκου, Ε. Καψαμπέλη, Κ. Βαζάκα, Κ. Παπαθεοδώρου, Α.

Παπαδημητρίου

10<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής –Γυναικολογίας 25-28 Μαΐου 2006 ΠΑΤΡΑ.

#### **19. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ Rh(-) ΕΓΚΥΩΝ**

Λ. Κάκκος, Ν. Αλεξίου, Ε. Καψαμπέλη, Κ. Κωνσταντινίδη, Π. Παναγιωτουνάκου, Α. Γούναρης, Ν. Γεωργογιάννης, Α. Παπαδημητρίου .

10<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής –Γυναικολογίας 25-28 Μαΐου 2006 ΠΑΤΡΑ.

#### **20. ΧΡΗΣΗ ΚΕΝΤΡΙΚΩΝ ΚΑΘΗΤΡΩΝ ΑΠΟ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΦΛΕΒΑ (ΠΚΚ, LONG LINE) ΣΕ ΠΡΩΩΡΑ. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΔΥΟ ΧΡΟΝΙΚΩΝ ΠΕΡΙΟΔΩΝ (2000-2001 και 2005-2006).**

Παναγιωτουνάκου Π, Παπαδάκης Σ, Μόσχαρα Ε, Λαμπρίδου Μ, Σκορδίλη Κ, Τριανταφυλλίδης Γ, Κωνσταντινίδου Κ, Γούναρης Α.

14 Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής Μάρτιος 2007 ΑΘΗΝΑ.

#### **21. ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΝΕΟΓΝΩΝ ΤΗΣ ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΤΟΥ ΓΕΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΝΙΚΑΙΑΣ <<ΑΓΙΟΣ ΠΑΝΤΕΛΕΗΜΩΝ>>.**

Χατζίκου Μ, Γείτονα Μ., Παναγιωτουνάκου Π. ,Λαμπρίδου Μ., Θεοδωράκη Μ., Παυλίδου Α. 14<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής Μάρτιος 2007 ΑΘΗΝΑ.

#### **22. ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΝΕΟΓΝΩΝ ΤΗΣ ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΤΟΥ ΓΕΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΝΙΚΑΙΑΣ <<ΑΓΙΟΣ ΠΑΝΤΕΛΕΗΜΩΝ>>.**

Χατζίκου Μ, Γείτονα Μ., Παναγιωτουνάκου Π. ,Λαμπρίδου Μ., Τσιομπανίδου Σ, Βαλλιάνου Δ, Παυλίδου Α. 34<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Νοσηλευτικό Συνέδριο 7-10 Μαΐου 2007 ΧΑΝΙΑ.

#### **23. Η ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΡΙΝΙΚΟΥ CPAP ΣΤΗΝ ΒΡΟΓΧΟΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ (ΒΠΔ) ΚΑΙ Η ΠΡΟΓΝΩΣΗ.**

Παναγιωτουνάκου Π., Τσαντίλα Κ, Θεοδωράκη Μ., Τριανταφυλλίδης Γ., Λαμπρίδου Μ., Γούναρης Α. 2<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας, 4-6 Απριλίου 2008 ΑΘΗΝΑ.

#### **24. Η ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΜΕΧΡΙ ΤΗΝ ΕΞΟΔΟ ΑΠΟ ΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΤΗΝ ΔΩΔΕΚΑΕΤΙΑ 1997-2008 , ΝΕΟΓΝΩΝ ΜΕ ΒΓ <1500 ΓΡ ΚΑΙ ΗΚ <32 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ , ΣΤΗΝ ΜΕΝ ΝΙΚΑΙΑΣ.**

Γούναρης Α., Θεοδωράκη Μ., Κωνσταντινίδη Κ., Παυλίδου Α., Καλαμιώτη Ρ., Παναγιωτουνάκου Π., Λαμπαδαρίδης Ι. 15<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής. Σεπτέμβριος 2009 ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ.

#### **25. ΠΡΩΙΜΗ ΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΚΑΙ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΩΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΑ ΤΜΗΜΑΤΑ.**

Παναγιωτουνάκου Π., Τριανταφυλλίδης Γ., Παπαδάκης Σ., Τάντρος Σ., Παυλίδου Α., Γούναρης Α. 15<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής. Σεπτέμβριος 2009 ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ

#### **26. ΚΕΝΤΡΙΚΟΙ ΚΑΘΗΤΡΕΣ ΑΠΟ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΦΛΕΒΑ (ΚΚΠΦ-long lines): ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΘΕΣΗ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗΣ.**

Παναγιωτουνάκου Π., Παπαδάκης Σ., Τσαντίλα Κ., Αντωνογεώργιος Γ., Ημερίδου Ε., Κολέτση Α., Παυλίδου Α., Γούναρης Α. 3<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας. 16-18 Απριλίου. 2010 ΑΘΗΝΑ.

#### **27. Η ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΣΙΤΙΣΗ ΠΧΒΓ ΝΕΟΓΝΩΝ ΜΕ ΚΑΘΗΤΡΑ ΟΜΦΑΛΙΚΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΣ (ΟΑΚ) ΚΑΙ Η ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΝΕΚ.**

Φαλαινά Β., Σώκου Ρ., Παναγιωτουνάκου Π., Λαμπρίδου Μ., Τάντρος Σ., Αντωνογεώργιος Γ., Λαμπαδαρίδης Ι., Γούναρης Α. . 3<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας. 16-18 Απριλίου. 2010 ΑΘΗΝΑ.

#### **28. ΚΕΝΤΡΙΚΟΙ ΦΛΕΒΙΚΟΙ ΚΑΘΗΤΡΕΣ ΣΕ ΠΧΒΓ ΝΕΟΓΝΑ-ΟΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ: LONG-LINES ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΟΜΦΑΛΙΚΟΥΣ ΦΛΕΒΙΚΟΥΣ ΚΑΘΗΤΡΕΣ.**

Λαμπρίδου Μ., Παναγιωτουνάκου Π., Σώκου Ρ., Παπαδάκης Σ., Αντωνογιώργος Γ., Παυλίδου Α., Τσαντίλα Κ., Γούναρης Α. 3<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας. 16-18 Απριλίου. 2010 ΑΘΗΝΑ.



**29. Η ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΚΑΙ Η ΠΡΩΙΜΗ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΝΕΟΓΝΩΝ ΜΕ ΒΓ <1500 ΓΡ. ΚΑΙ ΗΚ <32 ΕΒΔ, ΤΑ ΕΤΗ 2006-2009 ΣΤΗΝ ΜΕΝ ΝΕΟΓΝΩΝ, ΓΝΝ << ΑΓΙΟΣ ΠΑΝΤΕΛΕΗΜΩΝ >>.**

Τσαντίλα Κ., Κωνσταντινίδη Κ., Παυλίδου Α., Καλαμιώτη Ρ., Παναγιωτουνάκου Π., Θεοδωράκη Μ., Λαμπαδαρίδης Ι., Γούναρης Α. 3<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας. 16-18 Απριλίου.2010 ΑΘΗΝΑ.

**30. Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΑ ΒΠΔ ΜΕ ΡΙΝΙΚΟ CPAP: ΟΙ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ ΤΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΑΝ Η ΟΧΙ ΒΠΔ.**

Γούναρης Α. , Τσαντίλα Κ., Σώκου Ρ., Παπαδοπούλου Μ., Παναγιωτουνάκου Π., Αντωνογεώργιος Γ., Φαλαϊνά Β., Κωνσταντινίδη Κ., 3<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας.16-18 Απριλίου.2010 ΑΘΗΝΑ.

**31. ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΜΕΘΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟΣ ΥΔΡΟΚΕΦΑΛΟΣ – ΠΟΡΕΓΚΕΦΑΛΙΑ ΣΕ ΕΔΑΦΟΣ ΙΣΟΑΝΟΣΗΣ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑΣ (ΙΘΠ)**

Σώκου Ρ., Σπανού Σ., Βαρχαλαμά Β., Παναγιωτουνάκου Π., Γκάντσεβα Σ., Ισιδώρου Μ., Λαμπαδαρίδης Ι. 16 Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής.2011 ΑΘΗΝΑ

**32. ΧΟΡΗΓΗΣΗ ANIDULAFUNGIN ΣΕ ΠΡΩΡΟ ΝΕΟΓΝΟ ΜΕ ΕΠΙΜΕΝΟΥΣΑ ΚΑΝΤΙΝΑΙΜΙΑ**

Φαλαϊνα Β., Κωνσταντινίδη Α. ,Παναγιωτουνάκου Π., Σαμαράς Γ., Βελεγράκη Α.,Συριοπούλου Β., Λαμπαδαρίδης Ι. 16 Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής.2011 ΑΘΗΝΑ.

**33. ΟΜΦΑΛΙΚΟΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΟΣ ΚΑΘΕΤΗΡΑΣ ΣΕ ΠΟΛΥ ΧΑΜΗΛΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ ΝΕΟΓΝΑ :**

**ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΣΙΤΙΣΗ Η ΟΧΙ .** Ρ.Σώκου, Α.Κωνσταντινίδη, Π.Παναγιωτουνάκου, Μ.Λαμπρίδου, Β.Φαλαϊνά, Ε.Ισαακίδου, Μ.Θεοδωράκη, Α.Γούναρης 1.Νεογνολογικό Τμήμα-MENN ΓΝΝ «Άγιος Παντελεήμων» 2.Νεογνολογική Κλινική-MENN Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας. 6<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας, Αθήνα, 21 Μαΐου 2016

**34. Η ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ ΜΕ ΒΡΟΓΧΟΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ: ΟΙ ΑΠΩΤΕΡΕΣ**

**ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΣΤΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ** 1.ΜΕΝΝ ΓΝΝ «Άγιος Παντελεήμων» 2.ΜΕΝΝ ΠΓΝ Λάρισας Π.Παναγιωτουνάκου, Ρ.Σώκου, Μ.Λαμπρίδου, Α.Κωνσταντινίδη, Μ.Θεοδωράκη, Α.Γούναρης. 6<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας, Αθήνα, 21 Μαΐου 2016

**35. Η ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ ΠΧΒΓ, ΤΟ ΡΙΝΙΚΟ CPAP ΚΑΙ Η ΝΕΑ ΒΡΟΓΧΟΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ: ΟΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΣΧΟΛΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ.**

Γούναρης Α., Παναγιωτουνάκου Π., Σώκου Ρ., Κωνσταντινίδου Α., Θεοδωράκη Μ., Δανιήλ Ζ., Γουργουλιάνης Κ. 19ο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Περιγεννητικής Ιατρικής . 13 - 15 Οκτωβρίου 2017. ΑΘΗΝΑ.

**ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

**1. BRONCHOPULMONARY DYSLASIA AND ITS LONG GROWTH OF PRETERM NEONATES WITH TERM IMPLICATIONS IN RESPIRATORY FUNCTION.**

Gounaris A , Sokou R., Panagiotounakou P., Bleco D., Papadopoulou M Labadaridis J. 4<sup>th</sup> International Congress of European Neonatal and Perinatal Societies, (UENPS ) Athens, Greece December 11th-14th,2014

**2. CONGENITAL POSTHAEMORRHAGIC HYDROCEPHALUS –IN THE GROUND OF FETAL ISOIMMUNE THROMBOCYTOPENIA (ITP). Sokou R., Konstantinidi A., Isidorou M., Karavana G., Panagiotounakou P., Theodoraki M., Labadaridis J.**

4<sup>th</sup> International Congress of European Neonatal and Perinatal Societies, (UENPS ) Athens, Greece December 11th-14th,2014

**3. UMBILICAL VENOUS CATHETERS AND PERIPHERALLY INSERTED CENTRAL CATHETERS: CORRELATION OF COMPLICATION IN VERY LOW BIRTH WEIGHT INFANTS. COMPLICATIONS OF CENTRAL CATHETERS IN VERY LOW BIRTH WEIGHT INFANTS: PERIPHERALLY INSERTED VERSUS UMBILICAL VENUS CATHETERS.**

**Polytimi Panagiotounakou**, Roseta Sokou, Maria Lampridou, Katerina Tsantila, John Labadaridis, Antonios K. Gounaris  
36th UMEMPS Congress, 1-3 October 2015, Athens – Greece

**4. THE DEVELOPMENT OF NEONATES WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA: LONG-TERM IMPACT OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA ON PULMONARY FUNCTION.**

Konstantinidi, **P. Panagiotounakou**, R. Sokou, M. Lampridou, A. Theophanopoulou, M. Theodoraki, A. Gounaris.  
6<sup>th</sup> ICCN International Conference on Clinical Neonatology 22-24 September 2016 Turin

**5. THROMBOELASTOMETRY. REFERENCE VALUES IN PRETERM AND TERM NEONATES.**

**R. Sokou**, A. Konstantinidi, S. Parastatidou I. Labadaridis, S. Valsami, A. Gounaris, N. Iacovidou, A. Tsantes.

2<sup>nd</sup> International Workshop Intensive Care Of The Newborn, 8th to 10th March 2018, Verona M. Kollia, **R. Sokou**, G. Patsouras, **P. Panagiotounakou**, T. Boutsikou, N. Iacovidou, M. Theodoraki, A. Konstantinidi.

3<sup>rd</sup> Summer Conference on Neonatology. Avignon (France), September 6-9, 2017.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	20
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	21
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	22
<b>I. ΒΡΟΓΧΟΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ</b>	<b>23</b>
1. Εισαγωγή	23
2. Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας στα νεογνά	24
3. Βρογχοπνευμονική Δυσπλασία	24
4. Παλαιά και νέα ΒΠΔ	26
5. Ορισμός	27
6. Στάδια ανάπτυξης των πνευμόνων κατά την ενδομήτρια ζωή	28
7. Αιτιοπαθογένεια	29
8. Κλινικά και ακτινογραφικά χαρακτηριστικά	32
9. Συχνότητα	34
<b>II. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΒΡΟΓΧΟΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑΣ</b>	<b>35</b>
1. Τρόποι μηχανικής υποστήριξης και επίδραση στην συχνότητα της ΒΠΔ	35
2. Αναπνευστική υποστήριξη με ρινικό CPAP	36
3. Θεραπεία	37
4. Θερμικά ουδέτερο περιβάλλον	37
5. Χορήγηση οξυγόνου	38
6. Επαρκής σίτιση	38
6.1. Καθυστερημένη ανάπτυξη και επίδραση στους πνεύμονες των ΠΧΒΓ νεογνών	39
6.2. Η επίδραση της περιορισμένης διατροφής στην ανάπτυξη και εξέλιξη των πνευμόνων	39
6.3. Οι επιπτώσεις της κακής διατροφής στην λειτουργία των αναπνευστικών μυών	40
6.4. Οι επιπτώσεις της κακής διατροφής στην λειτουργία των πνευμόνων	41
6.5. Οι επιπτώσεις στο σύστημα αντιοξειδωτικών ουσιών	42
6.6. Οι επιπτώσεις στην ευπάθεια των λοιμώξεων	42
6.7. Επαρκής διατροφή για την υποστήριξη της πνευμονικής ανάπτυξης και λειτουργίας	43
6.7.1. Ενέργεια	43
6.7.2. Υγρά – Όγκος	44
6.7.3. Πρωτεΐνες	44
6.7.4. Υδατάνθρακες	45
6.7.5. Λίπη	45

7.Φάρμακα	46
7.1.Διουρητικά	46
7.2.Μεθυλοξανθίνες	47
7.3.Βρογχοδιασταλτικά	47
7.4.Στεροειδή	48
7.5.Αντιξειοδωτικά	49
7.5.1.Βιταμίνη Α	49
7.5.2.Βιταμίνη Ε	50
7.6 Φάρμακα σε ερευνητικό στάδιο	50
7.6.1 21-αμινοστεροειδές	50
7.6.2 Ν-ακετυλοκυστεΐνη (NAC)	50
7.6.3 Πεντοξιφυλλίνη	51
7.6.4 17-α-υδροπρογεστερόνη	51
<b>III. ΠΡΟΓΝΩΣΗ</b>	52
1. Μακροχρόνια πρόγνωση από το αναπνευστικό	52
1.1. Προ του επιφανειοδραστικού παράγοντα εποχή	52
1.2 Μετά το επιφανειοδραστικό παράγοντα εποχή	53
1.3 Πνευμονική λειτουργία στην εφηβεία και την πρώιμη ενήλικη ζωή	54
1.4 Η ενωρίς χορήγηση του επιφανειοδραστικού παράγοντα	56
1.5 Ποιές είναι οι επιπτώσεις του καπνίσματος	56
2. Μακροχρόνια παρακολούθηση για πόσο	57
3. Αναπνευστικά επακόλουθα σε όψιμα πρόωρα (Η.Κ 32-36+6 εβδ.)	57
4. Νευροαναπτυξιακά προβλήματα σε πολύ πρόωρα με ΒΠΔ	58
5. Νέες πολιτικές στην Νεογνολογία και η επίδραση τους στην ΒΠΔ	58
5.1 Βλαστοκύτταρα και ΒΠΔ	59
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	60
<b>I. ΣΚΟΠΟΣ-ΥΠΟΘΕΣΗ</b>	61
<b>II. ΑΣΘΕΝΕΙΣ-ΜΕΘΟΔΟΙ</b>	62
<b>III. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ</b>	68
<b>IV.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b>	69
<b>V. ΣΥΖΗΤΗΣΗ</b>	90
<b>VI. ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b>	94
<b>1. ΕΛΛΗΝΙΚΗ</b>	94
<b>2. ΑΓΓΛΙΚΗ</b>	96

<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b>	98
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ</b>	115

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

IPPV – IMV = ενδοτραχειακός διαλείπων αερισμός με εφαρμογή θετικής πίεσης

CPAP= συνεχής θετική τελοεκπνευστική πίεση

NAC= N-ακετυλοκυστεΐνη

RDS =σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας

FEV1=forced expiratory volume in 1 second

FVC= forced vital capacity

NO= μονοξείδιο του αζώτου

VEGF = ενδοθηλιακός αγγειακός παράγοντας αύξησης

ROS= δραστικές ρίζες οξυγόνου

HFOV= υψίσυχνος αερισμός

RSV= αναπνευστικός συγκυτιακός ιός

CMV= κυτταρομεγαλιός

PVL= περικοιλιακή λευκομαλάκυνση

IVH= ενδοκοιλιακή-εγκεφαλική-αιμορραγία

ROP= αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας

PDA = ανοικτός βοτάλλειος πόρος

LCPUFAS= πολυακόρεστα μακράς αλυσίδας

MDI= Mental Developmental Index

MSC=Μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα

ΒΓ = βάρος γέννησης

ΒΠΔ= βρογχοπνευμονική δυσπλασία

γρ= γραμμάρια

ΔΗ= διορθωμένη ηλικία

εβδ= εβδομάδων

ΕΧΒΓ= εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης

ΗΚ= ηλικία κύησης

ΚΚΠΦ= κεντρικός καθετήρας περιφερικής φλέβας

ΛΟ= λιπαρά οξέα

ΝΕΚ= νεκρωτική εντεροκολίτιδα

ΜΕΝΝ= μονάδα εντατικής νοσηλείας νεογνών

ΠΚ= περίμετρος κεφαλής

ΠΧΒΓ= πολύ εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης

ΣΑΔ= σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η εκπόνηση της διδακτορικής αυτής διατριβής πραγματοποιήθηκε στην Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών του Γ.Ν.Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων» το χρονικό διάστημα 2014-2018 με την συνεργασία της Πνευμονολογικής Κλινικής και της Νεογνολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Θεσσαλίας.

Από την θέση αυτή θέλω να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, Καθηγητή κ.Κωνσταντίνο Γουργουλιάνη, Καθηγητή κ.Αντώνη Γούναρη και την Καθηγήτρια κ. Ζωή Δανιήλ για την ανάθεση και επίβλεψη του θέματος αυτής της μελέτης.

Θέλω ιδιαίτερα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή κ.Κωνσταντίνο Γουργουλιάνη Διευθυντή της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Θεσσαλίας, που υπήρξε ο επιβλέπων, της μελέτης και να εκφράσω την μεγάλη μου ευγνωμοσύνη για την καθοδήγηση και την ουσιαστική βοήθειά του στην διαμόρφωση του θέματος.

Η επιστημονική καθοδήγηση και η αμέριστη υποστήριξη του αποτέλεσαν τον κύριο άξονα της πορείας μου. Η εργασία αυτή δεν θα ήταν δυνατόν να περαιωθεί χωρίς την πολύτιμη βοήθεια καθώς και τις εύστοχες υποδείξεις του.

Ευχαριστώ θερμά τον Ομότιμο Καθηγητή Νεογνολογίας Πανεπιστήμιου Θεσσαλίας κ. Αντώνη Γούναρη κατ'αρχήν για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και μου παραχώρησε το υλικό για την μελέτη μου,στη συνέχεια για την επιμονή και συνεχή παρότρυνση του καθώς και την απεριόριστη υπομονή του, μπροστά στις όποιες δυσκολίες ανέκυψαν στην πορεία διεξαγωγής της μελέτης.

Επίσης στην Καθηγήτρια Πνευμονολογίας κ.Ζωή Δανιήλ επιθυμώ να εκφράσω τις ευχαριστίες μου για τις εύστοχες παρατηρήσεις και συστάσεις της.

Ευχαριστώ θερμά την κ. Σώκου Ροζέτα Επιμελήτρια Α της Μονάδας Νεογνών του Γ.Ν.Νίκαιας, η οποία μου συμπαραστάθηκε ενεργά στην πορεία διεξαγωγής της μελέτης .Η συμβολή της στην περαίωση αυτής της μελέτης ήταν καθοριστική.

Επιπρόσθετα, θα ήταν παράληψη να μην ευχαριστήσω την Διευθύντρια του τμήματος κ.Κατερίνα Κωνσταντινίδη για την καταλυτική συμβολή σε κάθε σημείο της έρευνας.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα τον κ. Γιώργο Αντωνογιώργο για την πολύτιμη συμβολή του στη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης.

Επιπλέον, τις ειλικρινείς ευχαριστίες μου θα ήθελα να εκφράσω στον κ.Βιορέλη Δούγκα υπεύθυνο τεχνικό της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας, για την αμέριστη βοήθεια και την απεριόριστη υπομονή που έδειξε κατά τις μετρήσεις της αναπνευστικής λειτουργίας των παιδιών.

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

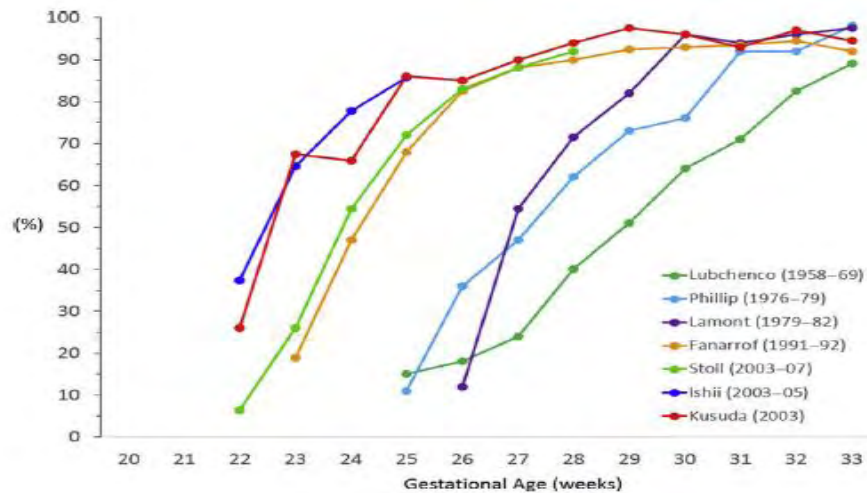


## ΒΡΟΓΧΟΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ (Β.Π.Δ)

### 1. Εισαγωγή

Οι πρόωρες γεννήσεις είναι ένα αυξανόμενο πρόβλημα υγείας στον αναπτυσσόμενο κόσμο. Το ποσοστό των πρόωρων γεννήσεων αυξάνεται τις τελευταίες δεκαετίες, στις ΗΠΑ αγγίζει το 12%, [1] ενώ η πλειοψηφία αυτών σε ποσοστό πάνω από 80%, αποτελείται από μέτρια και μεγάλα πρόωρα, όπως καλούνται αυτά με ηλικίες κύησης από 32 έως 33<sup>+6</sup> εβδομάδες και 34 έως 36<sup>+6</sup> αντίστοιχα .

Η ραγδαία επιστημονική και τεχνολογική πρόοδος στον τομέα της περιγεννητικής φροντίδας και ιδιαίτερα της νεογνολογίας, επέφερε σημαντική βελτίωση της επιβίωσης των πολύ πρόωρων νεογνών στις νεογνικές μονάδες. Τα ποσοστά επιβίωσης για τα πρόωρα νεογνά, ειδικά εκείνων που είχαν γεννηθεί πολύ μικρά, (ΗΚ<32 εβδομάδων), έχουν αυξηθεί εξαιτίας της ανάπτυξης τεχνολογικών και θεραπευτικών μεθόδων όπως η χορήγηση προ του τοκετού κορτικοστεροειδών και η εξωγενώς χορήγηση του επιφανειοδραστικού παράγοντα (surfactant) μετά τον τοκετό, σε συνδυασμό με μεγαλύτερη δυνατότητα να προσφερθεί εντατική φροντίδα πριν και μετά την γέννηση. Δυστυχώς, τα πρόωρα νεογνά λόγω ανωριμότητας είναι πιο επιρρεπή σε νοσηρότητα συγκριτικά με τα τελειόμηνα και οι πνεύμονες τους είναι πιο ευάλωτοι στις διάφορες μεθόδους αναπνευστικής υποστήριξης [2].



Σχήμα1: Οι αλλαγές στην επιβίωση σε σχέση με την ηλικία κύησης (Mercer 2017)

Η βελτίωση της επιβίωσης είχε ως αποτέλεσμα να αυξηθεί σημαντικά η συχνότητα της βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας ή χρόνιας πνευμονοπάθειας των νεογνών (Chronic lung disease).

Η βρογχοπνευμονική δυσπλασία είναι μια επίκτητη χρόνια πνευμονοπάθεια, η οποία παρατηρείται

συνήθως σε πολύ χαμηλού βάρους γέννησης (ΠΧΒΓ) νεογνά (ΒΓ<1500 γρ, ΗΚ<32 εβδ.), που χρειάστηκαν για την αντιμετώπιση του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ) μηχανική υποστήριξη της αναπνοής και οξυγόνο [3,4].

Παρατηρείται σε εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης (ΕΧΒΓ) νεογνά (ΒΓ<1000 γρ) που δεν παρουσίασαν ΣΑΔ και είχαν ελάχιστα αρχικά κλινικά ευρήματα από το αναπνευστικό, που στην συνέχεια αύξησαν τις ανάγκες τους για Ο<sub>2</sub>. Σε τελειόμηνα επίσης νεογνά που χρειάστηκαν παρατεταμένη μηχανική υποστήριξη για κάποια σοβαρή πάθηση, όπως η παραμένουσα πνευμονική υπέρταση [5].

## 2. Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας στα νεογνά

Το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας αποτελεί την συχνότερη αιτία αναπνευστικής δυσχέρειας στα νεογνά και κατά συνέπεια την πιο συχνή αιτία για ΒΠΔ. Αρχικά το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (Respiratory Distress Syndrome) στα πρόωρα νεογνά ονομάστηκε «ιδιοπαθές RDS» καθώς δεν γνώριζαν τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που ήταν υπεύθυνοι για αυτήν την σοβαρή διαταραχή.

Το 1960 νεογνά που νοσηλεύτηκαν σε νοσοκομεία του Τορόντο είχαν ποσοστό θνησιμότητας 50% και το ΣΑΔ ήταν υπεύθυνο για το 30% όλων των θανάτων [6].

Το 1959 ο Avery και Mead ανακάλυψαν σε παθολογοανατομικά ευρήματα από πνεύμονες νεογνών που πέθαναν από ΣΑΔ, αυξημένη επιφανειακή τάση αέρα-υγρού και ότι υπήρχε έλλειμμα στην δυπαλμιτική λεκιθίνη.

Παρόλο που ακολούθησαν κλινικές μελέτες και δοκιμές με την χρήση εισπνεόμενης λεκιθίνης δεν ανταποκρίθηκαν τα νεογνά [4].

Χρειάστηκαν δυο δεκαετίες έρευνας για τον προσδιορισμό των λόγων αυτής της αποτυχίας και για την ανακάλυψη του επιφανειοδραστικού παράγοντα, και των συστατικών αυτού, ώστε να δημιουργηθεί στο εργαστήριο ο επιφανειοδραστικός παράγοντας. Η εξωγενής χορήγηση του μετά το 1990 θεράπευε την ανεπάρκεια της επιφανειοδραστικής ουσίας που χαρακτηρίζει το ΣΑΔ.

Κατά την διάρκεια αυτών των 2 δεκαετιών τα νεογνά αυτά αύξησαν την επιβίωσή τους, καθώς δημιουργήθηκαν για πρώτη φορά οι Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας και άρχισαν να υποστηρίζονται με αναπνευστικά μηχανήματα.

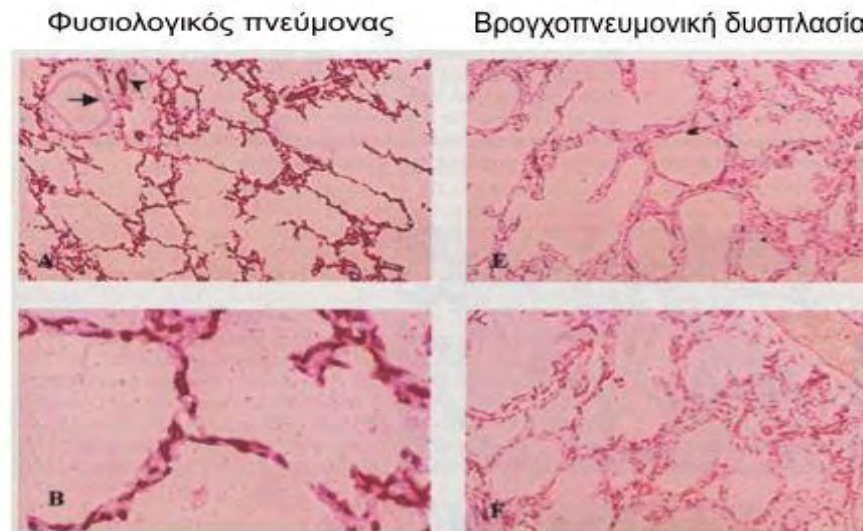
## 3. Βρογχοπνευμονική Δυσπλασία

Το 1967 για πρώτη φορά χρησιμοποιείται ο όρος ΒΠΔ από τον Northway και τους συνεργάτες του για να περιγράψει τα κλινικά, ακτινογραφικά και ιστολογικά ευρήματα των πρόωρων νεογνών με ΣΑΔ που επιβίωσαν και τα οποία στην συνέχεια εμφάνισαν χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια μετά την παρατεταμένη εφαρμογή σε αυτά μηχανικού αερισμού και οξυγόνου [7].

Το μέσο βάρος γέννησης των νεογνών που επιβίωσαν ήταν 2300 γρ. και η μέση ηλικία

κύησης 34 εβδομάδες .

Η αρχική περιγραφή της ΒΠΔ συνέβη την εποχή που ο μηχανικός αερισμός μόλις είχε αρχίσει να χρησιμοποιείται σε πρόωρα νεογνά, και ελάχιστα από αυτά με ΒΓ μικρότερο των 1000 γρ. κατάφεραν να επιζήσουν [7].



Bhatt, et al., AJRCCM, 164:1971, 2001

Τα νεογνά με ΒΠΔ μετά την έξοδο τους από το νοσοκομείο χρειάζονταν για αρκετούς μήνες οξυγονοθεραπεία στο σπίτι λόγω της χρόνιας αναπνευστικής ανεπάρκειας με κύριο χαρακτηριστικό την υπερκαπνία [8,9].

Η κλινική τους πορεία ήταν πολύ σύνθετη. Έπασχαν από χρόνια πνευμονοπάθεια, αντιδραστική νόσο των αεραγωγών και σημαντική καθυστέρηση της ανάπτυξης [10].

Τα νεογνά αυτά βελτιώνονταν συνήθως κατά την διάρκεια των πρώτων χρονών ζωής τους. Θεωρείται ότι, τουλάχιστον εν μέρει, η βελτίωση αυτή πιθανόν οφείλονταν στην συνέχιση της κυψελιδοποίησης που συμβαίνει στον ανθρώπινο πνεύμονα μετά την γέννηση. Τα υγιή τελειόμηνα νεογνά έχουν έως 50 εκατομμύρια κυψελίδες και ο αριθμός αυτός αυξάνετε σε περίπου 300-600 εκατομμύρια κατά την βρεφική και παιδική ηλικία.

Παρόλο που οι ασθενείς με ΒΠΔ βελτιώνονταν, μελέτες στις αρχές της δεκαετίας του 1990, έδειξαν ότι είχαν σημαντική υπολειμματική πνευμονική νόσο. Η πλειοψηφία είχε σημαντική απόφραξη των αεραγωγών και παρ'ότι υπήρχε βρογχική υπερδραστηριότητα, το μεγαλύτερο μέρος του ελλείμματος στο FEV1 δεν ήταν αναστρέψιμο με βρογχοδιασταλτικά [4].

Η κλινική έρευνα κατά τις δεκαετίες του 1970 και του 1980 οδήγησε σε μεγάλες βελτιώσεις στην αντιμετώπιση των νεογνών με ΣΑΔ. Εκτός από την βελτίωση στην εντατική νοσηλεία (μηχανική υποστήριξη, βελτίωση της θρέψης), οι σημαντικότερες παρεμβάσεις σε σχέση με τους πνεύμονες θα μπορούσαν να συνοψιστούν ως εξής:

1) η βελτιωμένη κατανόηση της ορμονικής ρύθμισης της ωρίμανσης των εμβρυϊκών πνευμόνων, που οδήγησε στη χρήση προγεννητικών κορτικοστεροειδών για την ωρίμανση τους,

2) η ταυτοποίηση των διαφόρων συστατικών του επιφανειοδραστικού παράγοντα και των ιδιοτήτων τους που οδήγησαν στην παραγωγή του και στην συνήθη χρήση του σαν εξωγενή θεραπεία,

3) η αναγνώριση ότι οι πιέσεις των αεραγωγών που χρησιμοποιούνται συνήθως κατά την διάρκεια του μηχανικού αερισμού προκαλούν τραυματισμό στον πνεύμονα,

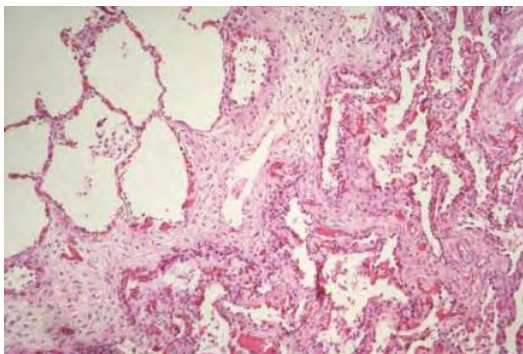
4) η καλύτερη κατανόηση των φυσιολογικών επιδράσεων του PH του  $\text{PaCO}_2$  και του  $\text{PaO}_2$ .

Όλα αυτά οδήγησαν σε λιγότερη υπεροξία λιγότερο τραυματισμό του πνεύμονα και τελικά σε μια μείωση της ΒΠΔ όπως την είχε περιγράψει Northway στα νεογνά που γεννιόντουσαν με ΗΚ 30-36 εβδομάδων.

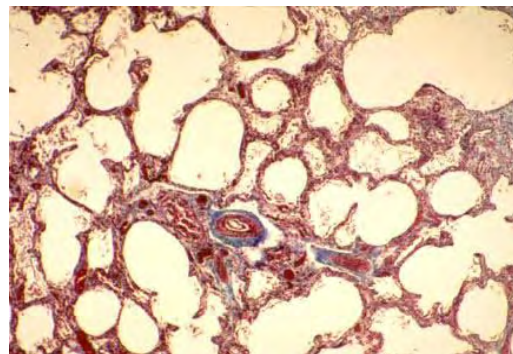
#### 4. Παλαιά και νέα ΒΠΔ

Στην μετά επιφανειοδραστικού παράγοντα εποχή στις αρχές της δεκαετίας του 90, οι εξελίξεις στη νεογνική φροντίδα, όπως η προγεννητική χορήγηση στεροειδών στην μητέρα, η χορήγηση επιφανειοδραστικού παράγοντα, οι νεότεροι τρόποι μηχανικού αερισμού, η βελτίωση της θρέψης, η πρώιμη αντιμετώπιση του ανοικτού αρτηριακού πόρου κτλ, είχαν σαν αποτέλεσμα την βελτίωση της θνητότητας και νοσηρότητας των νεογνών από το ΣΑΔ [11,12]. Έτσι στην αρχικά περιγραφείσα από τον Northway ΒΠΔ, που χαρακτηριζόταν από διάχυτη ινώδη υπερπλασία των πνευμόνων φλεγμονή των αεραγωγών διάμεσο και κυψελιδικό οίδημα εναλλαγή περιοχών υπεραερισμού με περιοχές ατελεκτασίας, δηλαδή η «**παλαιά ΒΠΔ**», εμφανίστηκε στην μετά surfactant εποχή μια νέα μορφή πιο ήπια που ονομάστηκε «**νέα ΒΠΔ**». Αυτή χαρακτηρίζεται κυρίως από διαταραχές στην περιφερική ανάπτυξη των πνευμόνων, δηλαδή από καθυστέρηση της ανάπτυξης των κυψελίδων ελάττωση της αναπνευστικής επιφάνειας και μείωση της αγγείωσης[13].(εικόνα 2)

**Παλαιά ΒΠΔ**



**Νέα ΒΠΔ**



**Εικόνα 2:** Παθολογοανατομικά ευρήματα στην παλαιά και την νέα ΒΠΔ.

Οι εξελίξεις αυτές δεν είχαν καμιά επίπτωση στην συνολική συχνότητα της ΒΠΔ, η οποία παραμένει υψηλή, όμως τροποποίησαν τη σοβαρότητά της, καθώς και τον πληθυσμό των προώρων στα οποία εμφανίζεται και που σήμερα είναι νεογνά με ΒΓ < 1500 γρ και ΗΚ < 32 εβδομάδες [14].

Η «νέα ΒΠΔ» παρατηρείται εκτός από τα νεογνά με ΣΑΔ και σε πολύ ανώριμα νεογνά που τις πρώτες ημέρες ζωής έχουν ελάχιστα προβλήματα από το αναπνευστικό, αλλά στην συνέχεια εμφανίζουν αυξημένες ανάγκες σε οξυγόνο και τα οποία μπορεί να χρειαστούν ακόμη και μηχανική υποστήριξη της αναπνοής τους. Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται οι διαφορές παλαιάς και νέας ΒΠΔ.

**Πίνακας 1: Διαφορές παλαιάς και νέας ΒΠΔ.**

	Παλαιά	Νέα
Νεογνό	Μεγαλύτερο, πιο ώριμο	ΠΧΒΓ κυρίως ΒΓ<1000γρ
Βλάβη αεραγωγών	Σοβαρή	Ήπια ή καθόλου
Ίνωση	Σοβαρή	Ελάχιστη
Κυψελίδες	Αναπτύσσονται σε περιοχές χωρίς ίνωση	Διακοπή ανάπτυξης κυψελίδων
Αίτια	O <sub>2</sub> , μηχανικός αερισμός	O <sub>2</sub> , μηχανικός αερισμός Καθυστέρηση ανάπτυξης

Παρόλο που τα περισσότερα πολύ πρόωρα νεογνά που έχουν επιβιώσει δεν παρουσίασαν ΒΠΔ, η πορεία της κατάστασης των πνευμόνων κατά την διάρκεια της ζωής τους φαίνεται να είναι επηρεασμένη , διότι αυτά τα νεογνά είναι πιο επιρρεπή σε αναπνευστικά προβλήματα υγείας κατά την παιδική είτε κατά την ενήλικη ζωή τους .

## 5. Ορισμός

Ως ΒΠΔ ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία απαιτείται συνεχής αναπνευστική υποστήριξη ή χορήγηση οξυγόνου για τουλάχιστον 28 ημέρες από την γέννηση ή έως την 36 εβδομάδα ΗΚ από τη σύλληψη των νεογμών [2].

Το 2001 η ομάδα εργασίας για την ΒΔΠ του National Heart, Lung and Blood Institute των ΗΠΑ θέσπισε καινούργια διαγνωστικά κριτήρια για την ΒΠΔ ανάλογα με την ηλικία κύησης (<36 εβδ. και >36 εβδ. ) και την βαρύτητα της νόσου (ανάγκες σε οξυγόνο) διαχωρίζοντας την σε ήπια, μέτρια και σοβαρή [15,16].(πίνακας 2,3)

---

**Πίνακας 2 : Η βαρύτητα της ΒΠΔ σε νεογνά με ΗΚ<32εβδ σε σχέση με τις ανάγκες για O<sub>2</sub> στις 36 εβδομάδες ηλικία κύησης**

Ανάγκη για O<sub>2</sub> >28 ημέρες +

Οι ανάγκες του νεογνού για οξυγόνο σε ηλικία κύησης 36 εβδομάδων

Ήπια: Χωρίς ανάγκες οξυγόνου

Μέτρια: Ανάγκες για O<sub>2</sub><30%

Σοβαρή: Ανάγκες για O<sub>2</sub>>30% ή σε αναπνευστική υποστήριξη

**NICHD 2001**

**Πίνακας 3 : Η βαρύτητα της ΒΠΔ σε νεογνά με ΗΚ>32εβδ σε σχέση με τις ανάγκες για O<sub>2</sub> στις 36 εβδομάδες ηλικία κύησης**

Ανάγκη για O<sub>2</sub> >28 ημέρες +

Οι ανάγκες του νεογνού για οξυγόνο σε ηλικία κύησης 56 ημερών ζωής

Ήπια : Χωρίς ανάγκες οξυγόνου

Μέτρια: Ανάγκες για O<sub>2</sub><30%

Σοβαρή: Ανάγκες για O<sub>2</sub>>30% ή σε αναπνευστική υποστήριξη (η CPAP, IPPV)

**Jobe HA, Bancalari E. Am J Respir care Med 2001**

**6. Στάδια ανάπτυξης των πνευμόνων κατά την ενδομήτρια ζωή**

Η ΒΠΔ είναι μια πολυπαραγοντική νόσος. Ο βασικός όμως παράγοντας είναι η ανωριμότητα των πνευμόνων. Για να κατανοηθεί η αιτιοπαθογένεια της νόσου είναι σημαντικό να περιγραφούν τα στάδια ανάπτυξης των πνευμόνων του εμβρύου.

Το κατώτερο αναπνευστικό αναπτύσσεται ενωρίς, από την τέταρτη εβδομάδα κύησης. Ο πνεύμονας προέρχεται από επιθηλιακή προβολή του πρωτογενούς εντέρου. Σε ηλικία 22 έως 26 ημέρες μετά την γονιμοποίηση, οι πρωτόγονοι πνεύμονες και οι δύο κύριοι βρόγχοι είναι παρόντες.

Η ανάπτυξη του πνεύμονα διαιρείται σε 3 στάδια.

1) Το ψευδομεμβρανώδες στάδιο που φθάνει έως την 16<sup>η</sup> εβδομάδα ηλικία κύησης, όπου χαρακτηρίζεται από έντονη ανάπτυξη βρογχικής μάζας, συνδετικού ιστού και καταλήγει στο σχηματισμό όλων των κλάδων των αεραγωγών και την εμφάνιση λοβιακών σχηματισμών.

2) Το στάδιο της αυλοποίησης που καλύπτει την ηλικία κύησης μεταξύ 17<sup>η</sup>–23<sup>η</sup> εβδομάδας, όπου γίνεται η διχοτόμηση των βρογχικών κλάδων και η ανάπτυξη τελικών και αναπνευστικών βρογχιολίων.

3) το στάδιο της ανάπτυξης του τελικού σάκου από την 24<sup>η</sup> έως 40<sup>η</sup> εβδομάδα ηλικία κύησης, όπου έχουμε επέκταση της αυλοποίησης μέχρι τα τελικά σημεία του πνεύμονα, αύξηση της επιφάνειας με πολλαπλασιασμό των κυψελίδων (από επιφάνεια 1-2 m<sup>2</sup> στις 30-32 εβδομάδες ΗΚ, στα 3-4 m<sup>2</sup> στις 40 εβδομάδες ΗΚ) και εμφάνιση τριχοειδών. Ο αριθμός των κυψελίδων φθάνει έως 50 εκατομμύρια (εύρος 10-70) [17].

Οι μηχανισμοί σύνθεσης και παραγωγής του επιφανειοδραστικού παράγοντα παρουσιάζονται την 25-26<sup>η</sup> εβδομάδα ΗΚ και ωριμάζουν πλήρως περί την 36<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης.

Από τα παραπάνω, εύκολα κατανοείται γιατί ο πρόωρος τοκετός συνδέεται με σοβαρά αναπνευστικά προβλήματα.

## 7. Αιτιοπαθογένεια

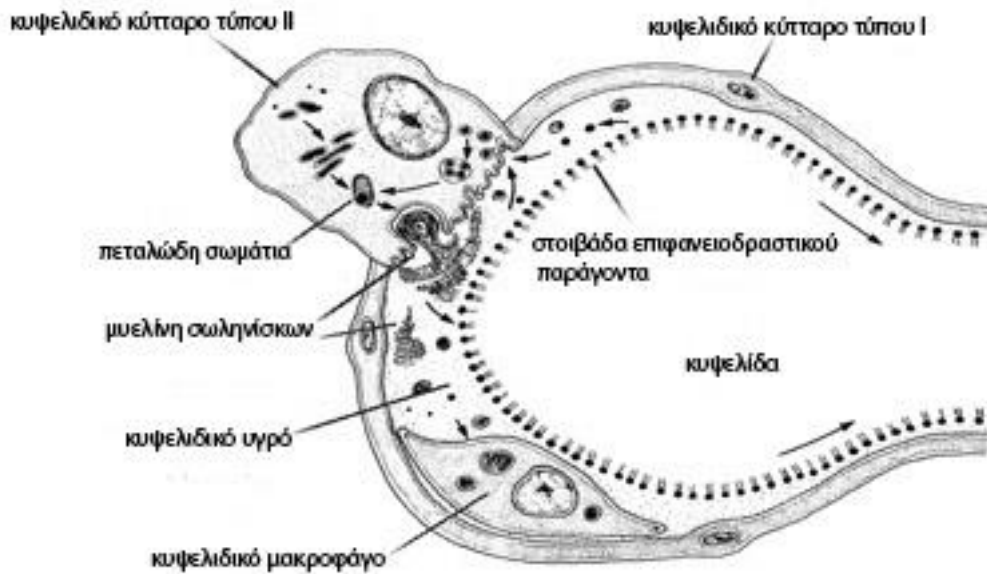
Οι πνεύμονες των πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών, έχουν ελάχιστα ανεπτυγμένο το αναπνευστικό δέντρο με μικρό αριθμό κυψελίδων και ανωριμότητα του μηχανισμού παραγωγής του επιφανειοδραστικού παράγοντα. Η γενικότερη μειωμένη ικανότητα των αντιοξειδωτικών μηχανισμών του πρόωρου, κάνει τους πνεύμονες ευάλωτους στην αναπνευστική υποστήριξη και την χορήγηση οξυγόνου.

Παρά τα τεράστια βήματα που έχουν γίνει στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας του ΣΑΔ και ειδικότερα στον αιτιολογικό ρόλο που παίζει ο επιφανειοδραστικός παράγοντας (Surfactant ), το ΣΑΔ παραμένει ακόμα το πρόβλημα που απαντάται συχνότερα στις νεογνικές μονάδες. Γενικά υπολογίζεται ότι το 10-15% των νεογνών με βάρος γέννησης < 2,5 Kg παρουσιάζουν ΣΑΔ. Η συχνότητα του ΣΑΔ ξεπερνά το 70% στα νεογνά με ηλικία κύησης < 28 εβδομάδων. Στο σύνολο των γεννημένων ζώντων νεογνών, η συχνότητα του ΣΑΔ υπολογίζεται σε 1% περίπου.

Η βασική λοιπόν αιτιολογία του ΣΑΔ είναι η καθολική ανωριμότητα των πνευμόνων και πιο πολύ του συστήματος που παράγει τον επιφανειοδραστικό παράγοντα [5,18].

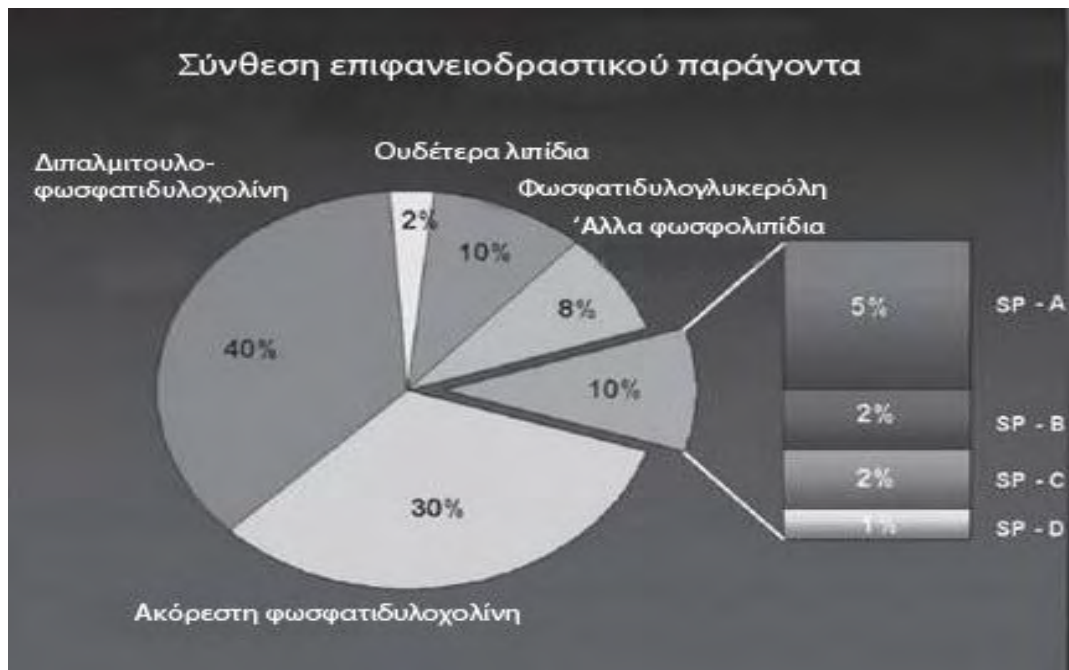
Η προωρότητα αποτελεί τον πιο σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του ΣΑΔ. Επιπλέον όμως η προωρότητα προδιαθέτει σε άπνοιες, υποξία, υπόταση και υποθερμία, που με την σειρά τους ελαττώνουν τη σύνθεση του επιφανειοδραστικού παράγοντα.

Ο επιφανειοδραστικός παράγοντας συντίθεται και αποθηκεύεται στα τύπου II πνευμονοκύτταρα. Τα κύτταρα αυτά είναι κυβοειδή, έχουν διάμετρο 10 μm και βρίσκονται συνήθως στις γωνίες των αεροφόρων οδών. Αν και αποτελούν το 15% του αριθμού των πνευμονοκυττάρων, καλύπτουν μόνο το 2% της κυψελιδικής επιφάνειας.(εικόνα 3)



Εικόνα 3: Παραγωγή και λειτουργία του επιφανειοδραστικού παράγοντα.

Ο επιφανειοδραστικός παράγοντας αποτελείται κυρίως από φωσφολιπίδια, λίπη και πρωτεΐνες. Τα φωσφολιπίδια αποτελούν το 90% του επιφανειοδραστικού παράγοντα ενώ 10% περίπου είναι οι πρωτεΐνες. Οι πρωτεΐνες είναι υδρόφιλες (Sp-A, Sp-D) και υδρόφοβες (Sp-B, Sp-C). Μεγαλύτερο ρόλο στη λειτουργία του παράγοντα έχουν οι υδρόφοβες [18].(εικόνα 4)



Εικόνα 4: Σύνθεση του επιφανειοδραστικού παράγοντα.



Οι ουσίες αυτές βρίσκονται στην επιφάνεια των κυψελίδων και δρουν έτσι ώστε να ελαττώνουν την επιφανειακή τάση που ασκείται σε αυτές, αποτρέποντας τη σύμπτυξη των κυψελίδων στην εκπνοή. Με τον τρόπο αυτό το νεογνό καταφέρνει να σταθεροποιήσει αμέσως μετά την γέννηση τη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα των πνευμόνων του. Η σύμπτυξη των κυψελίδων που προκαλείται από την έλλειψη του επιφανειοδραστικού παράγοντα οδηγεί σε ατελεκτασία ολόκληρων τμημάτων του πνεύμονα. Σε αυτές τις μη καλά αερισμένες ατελεκτασιακές περιοχές, έχουμε αρτηριοφλεβική επικοινωνία με αποτέλεσμα ανάμειξη του αρτηριακού με φλεβικό αίμα, πράγμα που επιδεινώνει ακόμα περισσότερο την ήδη υπάρχουσα λόγω του υποαερισμού υποξαιμία. Η υποξαιμία και η υπερκαπνία με τη σειρά τους ελαττώνουν την παραγωγή επιφανειοδραστικού παράγοντα. Η μηχανική των πνευμόνων παρουσιάζει σημαντικές διαταραχές που οφείλονται κυρίως στην έλλειψη του επιφανειοδραστικού παράγοντα και δευτερευόντως στην κατασκευή του ανώριμου πνεύμονα. Η χαμηλή ενδοτικότητα του πνεύμονα είναι το χαρακτηριστικό γνώρισμα του ΣΑΔ και οφείλεται στη μεγάλη επιφανειακή τάση των κυψελίδων. Για να αντισταθμίσει ο οργανισμός, δημιουργεί ταχύπνοια, χωρίς όμως αύξηση του αναπνεόμενου όγκου. Η ταχύπνοια προκαλεί αύξηση της αντίστασης των πνευμόνων και σε συνδυασμό με την ελαττωμένη διατασιμότητα των πνευμόνων, αυξάνει το έργο της αναπνοής που οδηγεί σε μεγάλη κατανάλωση θερμίδων.

Επίσης ο μηχανικός αερισμός προκαλεί οξειδωτικό τραύμα (πιεσότραυμα, ογκότραυμα, ατελέτραυμα), ενώ στο πρόωρο υπάρχει σημαντική ανεπάρκεια αμυντικών αντιοξειδωτικών μηχανισμών για να προλάβουν τη βλάβη [19].

Οι μηχανισμοί που ενοχοποιούνται για την πρόκληση τραύματος του πνεύμονα εξαιτίας του μηχανικού αερισμού είναι πολύπλοκοι. Αρχικά, θεωρήθηκε ότι η αιτία ήταν η εφαρμοζόμενη πίεση στις κυψελίδες, από όπου και ο όρος πιεσότραυμα [20,21].

Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι όχι μόνο η αυξημένη πίεση, αλλά κυρίως ο αυξημένος όγκος εισπνεόμενου αέρα είναι υπεύθυνος για τον τραυματισμό του πνεύμονα, το ογκότραυμα [22,23].

Ο τραυματισμός αυτός αναπτύσσεται στο έδαφος του ανώριμου νεογνικού πνεύμονα, η διατασιμότητα του οποίου όπως έχει ήδη αναφερθεί είναι περιορισμένη [24]. Ο όρος ατελέτραυμα χρησιμοποιήθηκε για να περιγράψει το τραύμα από την διάνοιξη μίας ατελεκτατικής περιοχής του πνεύμονα και την εκ νέου σύμπτυξη των κυψελίδων στο τέλος της εκπνοής [25]. Ο τραυματισμός του πνεύμονα μπορεί να συμβεί είτε στην αρχή ή στο τέλος κάθε αναπνοής του αναπνευστήρα.

Όλα τα παραπάνω, που η αναπνευστική υποστήριξη προκαλεί σε συνδυασμό με την μειωμένη ανάπτυξη του πρόωρου νεογνού που συνήθως επισυμβαίνει λόγω της εντατικής νοσηλείας (αδυναμία εντερικής σίτισης του προώρου), έχουν σαν αποτέλεσμα, την καθυστέρηση ή και την διακοπή της κυψελιδοποίησης.

Η διακοπή αυτή της κυψελιδοποίησης είναι υπεύθυνη για την δημιουργία του νέου τύπου ΒΠΔ. Σημειωτέον η δημιουργία νέων κυψελίδων είναι φυσιολογικά ιδιαίτερα έντονη μετά την 24<sup>η</sup> εβδομάδα ΗΚ.

Ένα επιπλέον πρόβλημα στην ΒΠΔ είναι η πνευμονική υπέρταση που παρατηρείται. Η ανάπτυξη του αγγειακού δένδρου των πνευμόνων γίνεται ταυτόχρονα με την κυψελιδοποίησή τους. Άρα η επιβράδυνση της τελευταίας που παρατηρείται στην ΒΠΔ οδηγεί σε μειωμένο αριθμό πνευμονικών αγγείων [26].

Ένας παράγοντας που ευνοεί τη δημιουργία των πνευμονικών αγγείων και βελτιώνει την κυψελιδική ανταλλαγή αερίων είναι ο ενδοθηλιακός αγγειακός παράγοντας αύξησης VEGF (vascular endothelial growth factor) που δρα μέσω του μηχανισμού αύξησης του ενδοκυττάρου μονοξειδίου του αζώτου (NO) [27].

Μελέτες σε πειραματόζωα δείχνουν ότι η φυσιολογική ανάπτυξη των πνευμονικών αγγείων εξαρτάται από έναν πολύπλοκο μηχανισμό μετάδοσης σημάτων, μεταξύ του κυψελιδικού επιθηλίου και των πνευμονικών τριχοειδών αγγείων[28]. Τα επιθηλιακά κύτταρα των κυψελίδων εκκρίνουν τον παράγοντα VEGF, προάγοντας έτσι την μετανάστευση και την διαφοροποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων. Σε έμβρυα προβάτων φαίνεται πως η συγκέντρωση του VEGF αυξάνει προοδευτικά στον πνεύμονα στο τελευταίο ήμισυ της κύησης, οπότε και συντελείται ο σχηματισμός του αγγειακού δικτύου. Στους πνεύμονες πρόωρων νεογνών που είχαν ΒΠΔ και απεβίωσαν βρέθηκε πως η έκφραση του VEGF ήταν μειωμένη [29].

Άλλοι παράγοντες που πρόσφατα επιβεβαιώθηκε ότι συμμετέχουν στην πρόκληση της βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας είναι οι λοιμώξεις κατά την κύηση (χοριοαμνιονίτιδα). Μελέτες δείχνουν πως το 80% των γυναικών που γεννούν πριν την 30<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης παρουσιάζουν ιστολογικά ευρήματα συμβατά με χοριοαμνιονίτιδα[30]. Σε αρκετές περιπτώσεις, η αμνιακή κοιλότητα έχει αποικισθεί από *Ureaplasma urealyticum*[31]. Τα αυξημένα επίπεδα προφλεγμονώδων κυτταροκινών στο αμνιακό υγρό, αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΒΠΔ [32].

Επίσης οι πρώιμες νοσοκομειακές λοιμώξεις, ο ανοικτός βοττάλειος πόρος καθώς και η χορήγηση οξυγόνου, σχετίζονται με την ΒΠΔ[33]. Σε νεογνά που προσβλήθηκαν από νοσοκομειακές λοιμώξεις, έχουν ανιχνευθεί αγγειοδραστικοί μεσολαβητές, όπως η 6-κετοπροσταγλαδίνη F<sub>1α</sub>, που φαίνεται πως παράγονται από φλεγμονώδη κύτταρα και εμποδίζουν τη σύγκλιση του αρτηριακού πόρου επιδεινώνοντας την κλινική εικόνα της ΒΠΔ[34]. Τα πρόωρα νεογνά λόγω έλλειψης του επιφανειοδραστικού παράγοντα, εκτίθεται σε μεγάλες συγκεντρώσεις οξυγόνου, όπως επίσης έχουν λιγότερη αποτελεσματική άμυνα απέναντι σε οξειδωτικούς παράγοντες. Βέβαια δεν αποκλείεται η συμβολή γενετικής προδιάθεσης και ιδιοσυστασιακών παραγόντων.

Η ΒΠΔ είναι το αποτέλεσμα της βλάβης των πνευμόνων στη φάση ανάπτυξης. Η πολυπλοκότητα στην παθοφυσιολογία της ΒΠΔ φαίνεται και από την δυσκολία της πρόληψης ή ελάττωσής της συχνότητας της, παρά τις εξελίξεις στη νεογνική φροντίδα.

## 8. Κλινικά και ακτινογραφικά ευρήματα

Τα νεογνά με ΒΠΔ έχουν αυξημένο έργο αναπνοής και εμφανίζουν επεισόδια κυάνωσης και

παράταση της εκπνοής με προϋούσα επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας, αύξηση των αναγκών σε χορήγηση οξυγόνου και μπορεί να χρειαστούν έως μηχανική υποστήριξη της αναπνοής<sup>6</sup>. Η θρέψη τους δεν είναι ικανοποιητική, λόγω των αυξημένων ενεργειακών αναγκών και των επαναλαμβανόμενων επεισοδίων υποξίας. Στα αέρια αίματος έχουμε χαμηλό pH και PO<sub>2</sub> και αυξημένο PCO<sub>2</sub>.

Στα ακτινολογικά ευρήματα στα νεογνά με παλαιά ΒΠΔ έχουμε εικόνα θολού ακτινοσκιερού παρεγχύματος στα πνευμονικά πεδία, που σταδιακά εξελίσσεται σε φυσαλιδώδη-κυστική μορφή, ενώ τελικά γίνεται εμφανής η παρουσία ανομοιογένειας με εναλλασσόμενες ατελεκτασικές και εμφυσηματικές περιοχές [18,35].

Σύμφωνα με την ταξινόμηση του Northway η ακτινολογική της παλαιάς εικόνα της ΒΠΔ διακρίνεται σε 4 στάδια (εικόνα 5):

Στάδιο 1: Εικόνα ΣΑΔ.

Στάδιο 2: Πυκνωτικές εστίες ανώμαλου σχήματος που περιέχουν μικρές φυσαλίδες.

Στάδιο 3: Κυστικές βλάβες, ατελεκτασίες, υπερδιαυγάσεις.

Στάδιο 4: Εμφυσηματικοί πνεύμονες με υπερδιαύγαση στις βάσεις γραμμοειδείς σκιάσεις στα ανώτερα τμήματα.



**Εικόνα 5: Ακτινογραφικά ευρήματα παλαιάς ΒΠΔ: Υπεραερισμός και ανομοιογένεια του πνευμονικού παρεγχύματος, πυκνωτικές περιοχές που εκτείνονται στην περιφέρεια, ατελεκτασίες, κυστικές βλάβες και υπερδιαυγάσεις**

Σήμερα στα νεογνά με «**νέα ΒΠΔ**» τα ακτινολογικά ευρήματα έχουν διαφοροποιηθεί με κύριο χαρακτηριστικό την διάχυτη θολερότητα στους πνεύμονες (εικόνα 6).

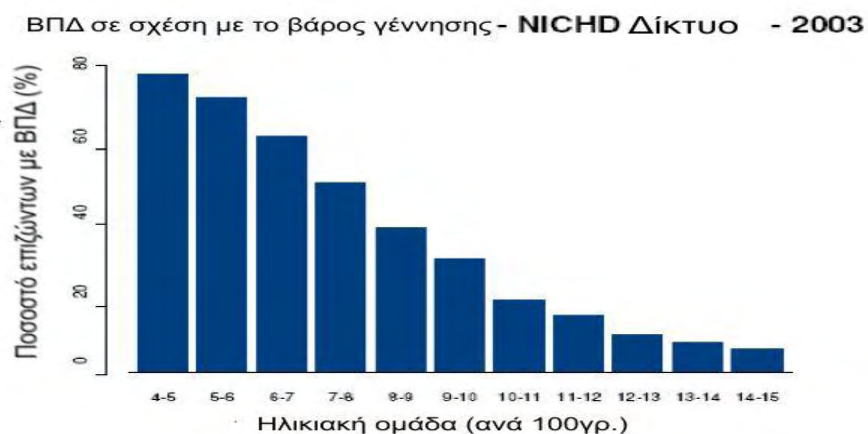
Νέα ΒΠΔ Παλαιά ΒΠΔ



Εικόνα 6. Αριστερά ακτινογραφία νέας ΒΠΔ με διάχυτη θολερότητα και η διαφορά σε σχέση με την ακτινογραφία παλαιάς ΒΠΔ.

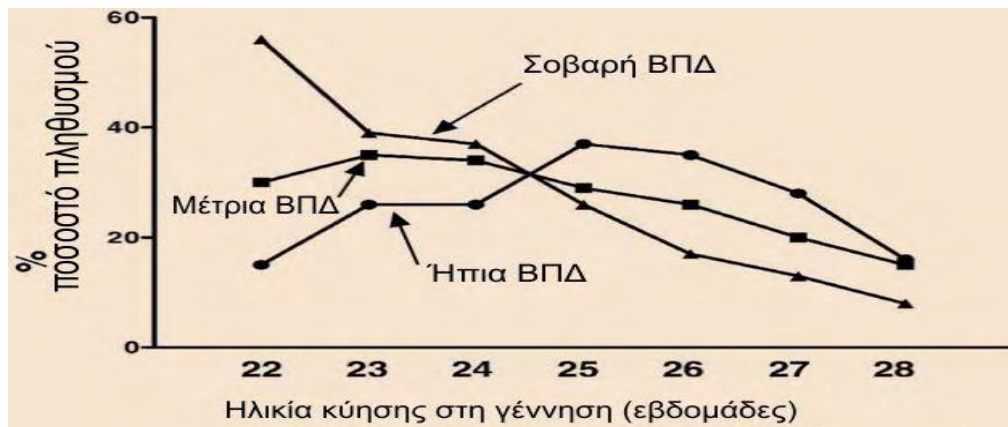
## 9. Συχνότητα

Η συχνότητα της ΒΠΔ αυξάνεται λόγω της συνεχούς βελτίωσης της επιβίωσης των ΕΧΒΓ νεογνών τα τελευταία χρόνια. Εξαρτάται από το βάρος γέννησης των ΠΧΒΓ νεογνών. Σε σχετική έρευνα που έγινε από το Εθνικό Ινστιτούτο Ανάπτυξης και Υγείας του Παιδιού στις ΗΠΑ, βρέθηκε ότι η μέση συχνότητα της ΒΠΔ ήταν 80% στα νεογνά με ΒΓ 500-750γρ, 60% στα νεογνά με ΒΓ 750-1000γρ, για να κατέλθει σε 22% στα νεογνά με ΒΓ 1000-1250γρ και λιγότερο από 10% στα νεογνά με ΒΓ 1250-1500γρ[36]. Στο σχήμα (2) παρουσιάζεται η συχνότητα της ΒΠΔ στις ΗΠΑ σε σχέση με το ΒΓ.



Σχήμα 2: Η συχνότητα σε σχέση με το ΒΓ.

Η βαρύτητα της ΒΠΔ έχει διαφοροποιηθεί στις τελευταίες 3 δεκαετίες με σημαντική μείωση της σοβαρής ΒΠΔ, αλλά η γενική συχνότητα εξακολουθεί να κυμαίνεται γύρω στο 40% και η ΗΚ να συνεχίζει να έχει σημαντικό ρόλο. (Σχήμα 3)



Σχήμα 3: Οι μεταβολές στην βαρύτητα της ΒΠΔ σε σχέση με την ΗΚ.

Η χοριοαμνιονίτιδα και η σηψαιμία του νεογνού φαίνεται να αυξάνουν την συχνότητα της ΒΠΔ κατά τρεις φορές. Η συχνότητα της ΒΠΔ είναι αντιστρόφως ανάλογη με το Β.Γ και την Η.Κ, αλλά σχετίζεται και με την επιβίωση των ΕΧΒΓ νεογνών στην ΜΕΝ και τις πολιτικές που εφαρμόζουν σε αυτές [37].

## II. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ Β.Π.Δ

### 1. Τρόποι μηχανικής υποστήριξης και επίδραση στην συχνότητα της ΒΠΔ

Καθώς όλο και περισσότερα νεογνά είναι δυνατό να επιβιώσουν ως πρόωρα ακόμη και στην ηλικία 24-26 εβδομάδων, είναι δύσκολο για τους ανώριμους πνεύμονες του νεογνού να προσαρμοστούν στο εξωμήτριο περιβάλλον, σε σχέση με τη φυσιολογική λειτουργικότητα που θα είχαν οι πνεύμονες ενός τελειόμηνου νεογνού.

Επομένως είναι πιο συχνή η χρήση μηχανικού αερισμού και η χορήγηση οξυγόνου. Οι παράγοντες αυτοί σε συνάρτηση με την διάρκεια τους, έχει διαπιστωθεί ότι παίζουν ρόλο στην εμφάνιση της ΒΠΔ [38].

Συγκεκριμένα, το τραύμα λόγω της πίεσης (πιεσότραυμα), το τραύμα λόγω του αυξημένου όγκου αέρα που ωθείται στους πνεύμονες (ογκότραυμα) και η ατελεκτασία που προκαλείται κατά την εκπνοή, εξαιτίας της σύμπτυξης των κυψελίδων που δεν έχουν επαρκή επιφανειοδραστικό παράγοντα, είναι οι κύριοι μηχανισμοί που οδηγούν στην εμφάνιση της νόσου κατά την μηχανική υποστήριξη.

Συνεπώς, η εφαρμογή μηχανικού αερισμού πρέπει να αποβλέπει όχι μόνο στην πρόληψη της βλάβης του πνεύμονα αλλά και στη δυνατότητα φυσιολογικής ανάπτυξης του [39].

Ο ενδοτραχειακός διαλείπων αερισμός με εφαρμογή θετικής πίεσης (IMV, IPPV) ενέχει επιπρόσθετους κινδύνους για το νεογνό. Εκτός από τις βλάβες που προκαλεί η παρατεταμένη

διάρκεια αερισμού, υπάρχει κίνδυνος μόλυνσης από τον ενδοτραχειακό σωλήνα[40,41].

Μελέτες έδειξαν πως η ΒΠΔ απαντάται συχνότερα σε νεογνά, των οποίων οι αεραγωγοί έχουν αποικισθεί με Gram θετικούς κόκκους και Gram αρνητικά βακτήρια, σε σχέση με αυτά στα οποία βρέθηκαν μόνο Gram θετικοί κόκκοι [42].

Στα νεογνά που αερίζονται μηχανικά και αποικίζονται από Gram αρνητικά βακτήρια, η εξέλιξη της ΒΠΔ είναι βαρύτερη[43]. Επίσης ο αποικισμός των πνευμόνων με κυτταρομεγαλιό (CMV) έχει σχετισθεί με την ανάπτυξη ΒΠΔ[44], ενώ η συγγενής λοίμωξη με αδενοϊό, επίσης ενοχοποιείται[45].

Οι μεγάλες περίοδοι εναλλαγής υπεραερισμού/υποαερισμού, με την χρήση IMV και IPPV ξεπεράστηκαν με την εφαρμογή του υψίσυχνου αερισμού (HFOV), όπου μικροί όγκοι αέρα ή οξυγόνου χορηγούνται με πολύ ταχύτερους ρυθμούς[46]. Βέβαια και η εφαρμογή του υψίσυχνου αερισμού δεν μείωσε σημαντικά την συχνότητα της νόσου [47,48].

Σε έλλειψη του VEGF, όπως στα πρόωρα νεογνά, χρήσιμη φαίνεται η χορήγηση εισπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου (NO) στην ανάπτυξη του πνευμονικού δένδρου[49]. Σε μικρές δόσεις άλλωστε είναι αντιοξειδωτικό και αγγειοδιασταλτικό, γεγονός που ενισχύει τη θέση των υποστηρικτών της χρήσης του[50]. Βέβαια απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να διευκρινιστεί ο ρόλος του στην πρόληψη της ΒΠΔ καθώς επίσης χρειάζεται να καθοριστεί η δόση, ο χρόνος έναρξης και η διάρκεια θεραπείας [51].

Πρόσφατη έρευνα έδειξε ότι το εισπνεόμενο NO που χορηγείται σε νεογνά στον αναπνευστήρα και αρχίζει μετά την 7 ημέρα ζωής, σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με νεογνά που δεν έλαβαν NO. Η συνολική χρήση NO σε διασωληνωμένα νεογνά μειώθηκε το 2011 σε σχέση με τα έτη 2008-2010 στις ΗΠΑ [52].

Σε άλλη μελέτη η χορήγηση εισπνεόμενου NO (10 ppm ή placebo) σε EXBG νεογνά, έως τις 30 εβδομάδες ΗΚ, που δεν ήταν σε αναπνευστήρα αλλά ελάμβαναν O<sub>2</sub>, δεν ελάττωσε την συχνότητα και την βαρύτητα της ΒΠΔ, δεν μείωσε την ανάγκη για μηχανικό αερισμό, δεν διαφοροποίησε την κλινική πορεία [53].

## **2. Αναπνευστική υποστήριξη με ρινικό CPAP**

Είναι αναγκαίο να χρησιμοποιούνται συσκευές μηχανικού αερισμού, που να επιτρέπουν την πιο σύντομη απομάκρυνση του νεογνού από τον αναπνευστήρα [54].

Η πιο σύγχρονη και με τα πιο θετικά αποτελέσματα μέθοδος είναι η εφαρμογή συνεχούς θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης από την μύτη (ρινικό CPAP) πολύ νωρίς από την γέννηση του νεογνού, σε συνδυασμό με την αύξηση των επιτρεπόμενων ορίων υπερκαπνίας (PaCO<sub>2</sub>>52 mm Hg) [55,56].

Έχει αποδειχθεί μετά από μελέτες σε σύγκριση με τις πιο συμβατικές μεθόδους μηχανικού αερισμού, ότι το ρινικό CPAP είναι η λιγότερο επεμβατική μέθοδος, με τις λιγότερες επιπλοκές και αυτή που επιτρέπει την πιο γρήγορη αποδέσμευση του νεογνού από την αναπνευστική υποστήριξη[57]. Επίσης μειώνει τη χρήση των μετά την γέννηση στεροειδών και είναι συνδεδεμένη με την αύξηση βάρους των νεογνών χωρίς να αυξάνονται οι επιπλοκές [58].

Η χρήση συνεχούς θετικής πίεσης αερισμού στοχεύει στην αποφυγή της κυψελιδικής σύμπτυξης και της εξασφάλισης επαρκούς έκπτυξης των πνευμόνων για την επιθυμητή ανταλλαγή αερίων και τη μείωση του αναπνευστικού έργου του νεογνού [59].

Οι ελάχιστες εισπνευστικές πιέσεις, οι πολλές και συγχρονισμένες αναπνοές, η αποδεκτή υπερκαπνία, η γρήγορη αποσωλήνωση και η εφαρμογή πρώιμα του ρινικού CPAP, έχει βρεθεί ότι βοηθούν στον περιορισμό της βλάβης από την εφαρμογή μηχανικού αερισμού [60].

Η χορήγηση επειφανειοδραστικού παράγοντα πολύ νωρίς μετά την γέννηση του πρόωρου νεογνού σε συνδυασμό με ρινικό CPAP φαίνεται να έχει καλύτερα αποτελέσματα συγκριτικά με την χορήγηση του σε συνδυασμό με συνεχόμενο διαλείποντα ενδοτραχειακό αερισμό [61-63].

### 3. Θεραπεία

Επειδή πολλοί παράγοντες προδιαθέτουν στην εμφάνιση της ΒΠΔ, η πρόληψη και η αντιμετώπιση της πρέπει να εστιάζεται στον καθένα από αυτούς προκειμένου, να μειωθεί ουσιαστικά η θνητότητα και η νοσηρότητα των νεογνών από την ΒΠΔ.

Στην αντιμετώπιση του νεογνού με ΒΠΔ δεν θα πρέπει να υποτιμήσουμε τη σημασία της υποστηρικτικής θεραπείας ιδιαίτερα στα νεογνά με εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης <1000gr[5,18]. Πρέπει να εξασφαλιστούν η ελάχιστη παρενόχληση των νεογνών, η ρύθμιση των υγρών και ηλεκτρολυτών τους, η διατήρηση της θερμοκρασίας τους και της αρτηριακής τους πίεσης στα επιθυμητά επίπεδα, όπως και της αιμοσφαιρίνης σε επίπεδα > 12gr/dl[64]. Τα νεογνά αυτά χρειάζονται ιδιαίτερη προσοχή διότι δεν έχουν αναπτυγμένους τους ομοιοστατικούς τους μηχανισμούς, ώστε να διατηρηθούν οι παραπάνω ζωτικοί παράμετροι σταθεροί [5,18].

Λόγω των ανωριμοτήτων τους παρουσιάζουν ιδιαίτερα προβλήματα νοσηλευτικής φροντίδας. Οι παρεμβάσεις πρέπει να είναι όσο το δυνατόν λιγότερες για την μείωση των επιπτώσεων του στρες. Οι επιπλοκές και η ανωριμότητα πρέπει να αντιμετωπιστούν σωστά, ώστε το EXBG νεογνό να συνεχίσει να αναπτύσσεται με τους ενδομήτριους ρυθμούς αύξησης.

### 4. Θερμικά ουδέτερο περιβάλλον

Η περίθαλψη των νεογνών αυτών σε κατάλληλο θερμικό περιβάλλον αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την επιβίωση τους. Τα πολύ πρόωρα νεογνά είναι ετερόθερμοι οργανισμοί δηλαδή δεν έχουν καθόλου ή έχουν ανώριμους μηχανισμούς θερμορύθμισης. Κατά συνέπεια η προσπάθεια να διατηρηθεί σταθερή η θερμοκρασία του EXBG νεογνού με την μικρότερη δυνατή κατανάλωση ενέργειας πρέπει να αποτελεί στόχο υψηλής προτεραιότητας. Η αίθουσα πρέπει να έχει θερμοκρασία 23- 25° C, ενώ σε αναμενόμενο πολύ πρόωρο τοκετό η θερμοκρασία της αίθουσας πρέπει να είναι 26-27° C.

Τα νεογνά με ΗΚ<32εβδ και ΒΓ<1500gr αμέσως περιβάλλονται (χωρίς στέγνωμα) από τον λαιμό και κάτω με μεμβράνη πολυαιθυλενίου καλύπτεται το κεφάλι τους και μετά τοποθετούνται κάτω από την θερμική πηγή. Μένουν τυλιγμένα κατά την μεταφορά και μέσα στην θερμοκοιτίδα

τους. Η μεμβράνη αφαιρείται όταν βεβαιωθούμε για τη καλή θερμοκρασία τους και όταν η θερμοκοιτίδα τους έχει την κατάλληλη θερμοκρασία (36-36,5 C) και υγρασία (85%) [65].

## 5. Χορήγηση οξυγόνου

Η χορήγηση οξυγόνου αποτελεί τη συχνότερη θεραπευτική παρέμβαση στα νεογνά με ΒΠΔ. Ο στόχος είναι να επιτευχθεί επαρκής ιστική οξυγόνωση, χωρίς οξειδωτικό στρες και χωρίς τοξικότητα στα μάτια και τους πνεύμονες [66].

Είναι απαραίτητη η χορήγηση οξυγόνου είτε ελεύθερου είτε μέσω αναπνευστήρα, προκειμένου να αποφευχθεί η υποξαιμία που οδηγεί σε κυανωτικές ή απνοϊκές κρίσεις λόγω σπασμού των πνευμονικών αγγείων. Η χορήγηση του στα νεογνά με ΒΠΔ αποβλέπει στην πρόληψη της πνευμονικής υπέρτασης και της πνευμονικής καρδιάς [67].

Παρόλο που όλοι συμφωνούν ότι το οξυγόνο πρέπει να χορηγείται και να ελέγχεται σαν φάρμακο, εντούτοις σήμερα δεν έχουν τεκμηριωθεί τα ασφαλή όρια του κορεσμού του στα πρόωρα νεογνά και ιδιαίτερα στα εξαιρετικά χαμηλού βάρους αμέσως μετά τη γέννηση. Το κενό αυτό στις γνώσεις πιθανά να καλυφθεί από μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη. Οι μελέτες αυτές αφορούν νεογνά με ΗΚ<28εβδομάδων και ο στόχος είναι να διατηρούν κορεσμό οξυγόνου 85%-89% ή υψηλότερα 91%-95% το πρώτο 24ωρο ζωής [68,69].

Στον πίνακα 4 αναφέρονται τα αποδεκτά σήμερα όρια κορεσμού οξυγόνου σε σχέση με την Η.Κ.

**Πίνακας 4: Κορεσμός οξυγόνου – στόχοι στα νεογνά**

ΝΕΟΓΝΑ	PaO <sub>2</sub> (kPa)	Εύρος κορεσμού(Sat%)
ΠΡΟΩΡΑ<32 εβδομάδων	6.5-9.0	88-92%
ΠΡΟΩΡΑ≥32 εβδομάδων	8.0-10.0	90-95%
ΒΠΔ και 36 εβδομάδες ΗΚ	8.0-10.0	90-95%

Askie LM et al N Engl J Med 2003

## 6. Επαρκής σίτιση

Η έλλειψη επαρκών θερμίδων, λευκωμάτων, βιταμινών και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων επηρεάζει άμεσα την πορεία της ΒΠΔ αφού δυσχεραίνει τη λειτουργία των αναπνευστικών μυών, την



άμυνα του οργανισμού, την εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών οξυγόνου και την αποκατάσταση της βλάβης του αναπνευστικού επιθηλίου. Έτσι είναι αναγκαία η έγκαιρη και επαρκής εντερική ή παρεντερική σίτιση[70]. Οι θερμιδικές ανάγκες των νεογνών με ΒΠΔ είναι αυξημένες κατά 30%. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στη χορήγηση ιχνοστοιχείων, βιταμίνης Α (επουλωτική δράση στο επιθήλιο) και Ε (αντιοξειδωτική δράση), χωρίς παράλληλα να επιβαρυνθεί το νεογνό με υπερβολική ποσότητα υγρών[71]. Απαραίτητη είναι επίσης και η αποφυγή της αναιμίας η οποία επιδεινώνει την υπάρχουσα υποξαιμία.

### **6.1. Καθυστερημένη ανάπτυξη και επίδραση στους πνεύμονες των ΠΧΒΓ νεογνών**

Η «εξωμήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη» ορίζεται ως ανάπτυξη μικρότερη ή ίση με την 10<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση της αναμενόμενης ενδομήτριας ανάπτυξης με βάση την εκτιμώμενη ηλικία κύησης για τα πρόωρα νεογνά κατά την έξοδο από το νοσοκομείο[72]. Η καθυστερημένη ανάπτυξη στα πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά, είναι αποτέλεσμα περίπλοκων αλληλεπιδράσεων πολλών παραγόντων συμπεριλαμβανόμενων νοσηροτήτων που επηρεάζουν τις διατροφικές απαιτήσεις, ενδοκρινών διαταραχών και χορήγησης φαρμάκων που επηρεάζουν τον μεταβολισμό των θρεπτικών συστατικών [73].

Οι επιδράσεις της υπολειπόμενης ανάπτυξης δεν είναι πλήρως γνωστές κυρίως διότι είναι δύσκολο να διαχωριστούν από τις επιπτώσεις πολλών άλλων παράλληλων προβλημάτων λόγω της προωρότητας (π.χ νεκρωτική εντεροκολίτιδα, ΒΠΔ, περικοιλιακή-ενδοκοιλιακή αιμορραγία) [74].

Η ανάλυση της ταχύτητας της ανάπτυξης κατά την εντατική νοσηλεία των ΠΧΒΓ νεογνών δείχνει ότι, τα χαμηλά ποσοστά αύξησης βάρους (πιθανώς από την μη βέλτιστη σίτιση) επιδρούν με ένα ξεχωριστό και ανεξάρτητο τρόπο στα αποτελέσματα της νευρολογικής ανάπτυξης (εγκεφαλική παράλυση και αναπτυξιακοί δείκτες) σε διορθωμένη ηλικία των 18 με 22 μηνών [75,76].

Οι επιπτώσεις της κακής διατροφής εντούτοις δεν περιορίζονται στον εγκέφαλο. Μπορεί να επηρεάσει ολόκληρο το σώμα, ενώ οι επιπτώσεις για το αναπνευστικό σύστημα είναι ουσιώδεις. Κατά την ανάπτυξη των ΠΧΒΓ νεογνών, οι πιθανές επιπτώσεις της κακής διατροφής είναι πολυάριθμες [77].

### **6.2. Η επίδραση της περιορισμένης διατροφής στην ανάπτυξη και εξέλιξη των πνευμόνων**

Η ανάπτυξη, ιδιαίτερα η αύξηση του βάρους, είναι παραδοσιακά το προτιμώμενο μέσο για να αξιολογηθεί η επάρκεια της διατροφικής υποστήριξης. Μια αύξηση βάρους μετά την γέννηση της τάξης των 15 με 20 gr/kg/ ημέρα, είναι συνηθεστέρα αποδεκτή για το πρόωρο νεογνό, αφού είναι περίπου η αύξηση που θα είχε ενδομήτρια.

Ο τελικός σκοπός της επαρκούς αύξησης βάρους είναι η σύνθεση ενός σώματος αντιστοίχου με ενός υγιούς τελειόμηνου με την κατάλληλη κατανομή της μυϊκής μάζας σώματος και της μάζας λίπους. Η ανάπτυξη αυτή της μεταβολικά ενεργής μάζας σώματος, χρειάζεται την απαραίτητη

επιφάνεια πνευμόνων για να ικανοποιήσει τις σχετικές με την ανταλλαγή αερίων ανάγκες της.

Στους ανθρώπους αυτό επιτυγχάνετε για την ανάπτυξη των πνευμόνων μέσω αύξησης του αριθμού των κυψελίδων μέχρι την πρώιμη παιδική ηλικία[78,79]και αργότερα μέσω αύξησης του μεγέθους /διαστάσεων των κυψελίδων.

Διαφορετικά εμβρυικά και μεταγεννητικά μοντέλα κακής διατροφής σε πειραματόζωα βρέθηκε να επηρεάζουν την σωματική και την πνευμονική ανάπτυξη[80]. Η κακή διατροφή σε έμβρυα προβάτων και σε ώριμα και ανώριμα ποντίκια [81,82],αρουραίους [83,84] και κουνέλια [85] προκάλεσαν απώλεια των κυψελίδων ή διόγκωση τους, η οποία ονομάζεται και διατροφικό εμφύσημα[86]. Επίσης ίδια ευρήματα παρουσιάζονται και σε ενήλικες ανθρώπους με κακή διατροφή. Η παρουσία του διατροφικού εμφυσημάτος έχει ομοιότητες με την κυψελιδική υποπλασία που εμφανίζεται στην ΒΠΔ.

Επίσης οι αργοί ρυθμοί ανάπτυξης μετά την γέννηση σε πρόωρα πρόβατα είχαν ως αποτέλεσμα μικρότερους αριθμούς κυψελίδων και ελαττωμένη επιφάνεια για την ανταλλαγή των αερίων σε σχέση με τους πνεύμονες πρόωρων προβάτων με κανονικούς ρυθμούς ανάπτυξης, ενώ αυτό συνεχίστηκε ακόμα και στην ενηλικίωση τους [87].

Η παρουσία εμβρυικής υπολειπόμενης ανάπτυξης αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης χρόνιας πνευμονοπάθειας[88], με τα ΠΧΒΓ νεογνά που μεγαλώνουν στην χαμηλότερη εκατοστιαία θέση[76], να εμφανίζουν ΒΠΔ πολύ συχνότερα συγκριτικά με άλλα νεογνά. Επειδή η εξωμήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη μπορεί να είναι ανάλογη της ενδομήτριας η καθυστέρηση αυτή μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ΒΠΔ.

Η παθογένεση της ΒΠΔ είναι πολυπαραγοντική όπως έχει ήδη αναφερθεί, αλλά είναι επίσης δυνατόν η ανεπαρκής ενέργεια δευτερευόντως να περιορίσει τον πολλαπλασιασμό, την διαφοροποίηση και την ανάπτυξη των κυττάρων καθώς και την συγκέντρωση των δομικών εξωκυτταρίων πρωτεϊνών. Αυτή η πιθανότητα μπορεί να εξηγήσει την ύπαρξη της ΒΠΔ σε κάποια πρόωρα νεογνά, τα οποία είχαν την ελάχιστη δυνατή έκθεση σε παράγοντες που θεωρούνται ότι οδηγούν στην ΒΠΔ όπως το οξυγόνο, ο μηχανικός αερισμός και η λοίμωξη/φλεγμονή [89,90].

Ενώ η ΒΠΔ συσχετίζεται με πτωχή σωματική ανάπτυξη, αυτή μπορεί να είναι απλά ένας δείκτης της σοβαρότητας της ασθένειας διότι νεογνά που εμφανίζουν ΒΠΔ παρουσιάζουν νοσηρότητες και είναι μικρότερα[91,92]. Αντιστρόφως, η χαμηλή ανάπτυξη θα μπορούσε να είναι το αποτέλεσμα των υψηλότερων μεταβολικών αναγκών, που δημιουργούν η αυξημένη κόπωση κατά την αναπνοή και τα επεισόδια υποξαιμίας τα οποία μπορεί να είναι περιοριστικά για την ανάπτυξη [75].

Σε περιορισμένη ανάπτυξη των πνευμόνων και αναπνευστική επιφάνεια[93], η χορήγηση O<sub>2</sub> μπορεί να είναι ελαττωμένη διαιωνίζοντας τον περιορισμό της ανάπτυξης ακόμα περισσότερο [94].

### **6.3. Οι επιπτώσεις της κακής διατροφής στην λειτουργία των αναπνευστικών μυών**

Η πηγή ενέργειας των μυών είναι είτε το γλυκογόνο είτε τα λιπαρά οξέα (Λ.Ο), από τις εσωτερικές αποθήκες ή από την γλυκόζη και τα ελεύθερα Λ.Ο. που κυκλοφορούν.

Το διάφραγμα είναι ο κυριότερος μύς της αναπνευστικής λειτουργίας αξιοποιώντας το 10% του βασικού μεταβολικού ρυθμού στα υγιή πρόωρα νεογνά[95]. Όταν η παροχή ενέργειας είναι περιορισμένη η συσταλτικότητα των μυών μπορεί να κινδυνεύσει με πιθανά αποτελέσματα την αναποτελεσματική λειτουργία ή στην περίπτωση του διαφράγματος την αναπνευστική ανεπάρκεια. Σε ενήλικες ασθενείς χωρίς πνευμονοπάθεια που η σίτιση τους ήταν ανεπαρκής, η δύναμη των μυών του αναπνευστικού, ο μέγιστος αερισμός και η ζωτική χωρητικότητα μειώνονται[96]. Η κακή σίτιση προκαλεί μείωση της δύναμης και αντοχής του διαφράγματος εν μέρει σαν αποτέλεσμα της μείωσης της μυϊκής μάζας[96-98]. Επιπλέον δυο μελέτες σε αρουραίους έδειξαν ότι η ανεπαρκής σίτιση επάγει μια σημαντική μείωση στην μιτοχονδριακή κατανάλωση οξυγόνου[99] και η ελάττωση του παράγοντα ανάπτυξης IGF-1 στους μύς, συσχετίζεται με ατροφία μυϊκών ινών[100]. Τα αμινοξέα διακλαδισμένης αλυσίδας έχουν αποδειχτεί ότι βελτιώνουν την λειτουργία του διαφράγματος in vitro και όταν τα διαλύματα παρεντερικών πρωτεϊνών εμπλουτίστηκαν με τέτοιου είδους αμινοξέα, τα επεισόδια άπνοιας σε πρόωρα νεογνά μειώθηκαν [101].

#### **6.4. Οι επιπτώσεις της κακής διατροφής στην λειτουργία των πνευμόνων**

Η εξωκυττάρια ουσία των πνευμόνων, η οποία αποτελείτε κυρίως από κολλαγόνο και ίνες ελαστίνης παρέχει την βάση για την φυσιολογική αρχιτεκτονική επάνω στην οποία βασίζεται η αποτελεσματική ανταλλαγή των αερίων. Επιπλέον η οργάνωση και η ποσότητα της εξωκυττάριας ουσίας είναι υπεύθυνες για το μεγαλύτερο μέρος της μηχανικής συμπεριφοράς του πνευμονικού παρεγχύματος κατά την διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου. Κατά την διάρκεια της ανάπτυξης του πνεύμονα είναι μεγάλης σημασίας η εναπόθεση νεοσύστατου συνδετικού ιστού στο σκελετό από συνδετικό ιστό. Η διατήρηση αυτού του πολύπλοκου ικρίωματος από συνδετικό ιστό εξαρτάται από την ικανότητα του πνεύμονα να αποτρέπει την ενζυματική διαταραχή των συστατικών πρωτεϊνών της εξωκυττάριας ουσίας. Συγκεκριμένα η ακεραιότητα του φυσιολογικού σκελετού του συνδετικού ιστού του πνεύμονα καθορίζεται από την διατήρηση της ισορροπίας μεταξύ πρωτεασών, ικανών να διασπάσουν αυτά τα δομικά υλικά και ορισμένων ανασταλτικών ένζυμων πρωτεασών[102]. Η κακή θρέψη επηρεάζει την διάσπαση των ινών του συνδετικού ιστού η οποία τελικά οδηγεί σε εμφύσημα. Σε έρευνα με αρουραίους που υποσιτιζόντουσαν τα επίπεδα ελαστίνης βρέθηκαν μειωμένα, με την συσχετιζόμενη απώλεια ελαστικών δυνάμεων του ιστού να είναι εμφανής στις καμπύλες πίεσης – όγκου[98-103]. Επιπλέον του σκελετού από συνδετικό ιστό ο οποίος συνεισφέρει στη λειτουργία των πνευμόνων, ο επιφανειοδραστικός παράγοντας συμβάλλει σε πολύ σημαντικό βαθμό. Ο παράγοντας μειώνει την επιφανειακή τάση στις κυψελίδες, παρέχει σταθερότητα στους πνεύμονες και μειώνει τον κίνδυνο λοίμωξης. Περιέχει περίπου στο 80% φωσφολιπίδια, 10% ουδέτερα λίπη και περίπου 10% πρωτεΐνες[104]. Οι κύριες κατηγορίες των φωσφολιπιδίων είναι οι κορεσμένες και ακόρεστες ενώσεις φωσφατιδυλοχολίνης, η φωσφατιδυλογλυκερόλη και η φωσφατιδυλινοσίτολη. Οι ρίζες Λ.Ο των φωσφολιπιδίων μπορεί να προέρχονται από κυκλοφορούντα ελεύθερα Λ.Ο μακράς αλυσίδας ή

μέσω εκ νέου σύνθεσης από γλυκόζη[105]. Σε διάφορα πειραματόζωα που υποσιτίζονταν παρουσιάστηκαν διαταραχές στα πνευμονικά κύτταρα τύπου II [98] και μειωμένη περιεκτικότητα του εκπλύματος του πνεύμονα σε φωσφατιδυλοχολίνη. Παρά την μείωση των συστατικών του surfactant οι αλλαγές στη μηχανική του πνεύμονα ήταν ανεπαίσθητες. Ο θωρακικός κλωβός περιέχει τους πνεύμονες και μαζί με τους μυς του αναπνευστικού συστήματος δημιουργεί την απαραίτητη αρνητική πίεση και την ελαστική επαναφορά για τον αερισμό[106]. Η συχνή εμφάνιση οστεοπενίας στα πρόωρα νεογνά επηρεάζει την φυσιολογική συγκέντρωση ασβεστίου στα οστά και την εκ τούτου συνεπαγόμενη ακαμψία τους. Η ανεπαρκής οστεοποίηση του οστέινου σκελετού, είναι συχνή σε ένα πρόωρο νεογνό. Ένα εύκολα παραμορφώσιμο και εύπλαστο θωρακικό τοίχωμα σε συνδυασμό με πτωχή διατασιμότητα και με σημαντική πνευμονοπάθεια, καθιστούν το νεογνό επιρρεπές σε αναποτελεσματικό αερισμό. Η μεταβολική οστεοπάθεια είναι μια συχνή επιπλοκή των πρόωρων, σαν αποτέλεσμα της ανεπαρκούς λόγω της προωρότητας, προγεννητικής συσσώρευσης ασβεστίου και φωσφόρου. Συνυπάρχει και μειωμένη παροχή τους στην διατροφή μετά τον τοκετό, σε συνδυασμό με την έκθεση σε φάρμακα που επηρεάζουν τα επίπεδα του ασβεστίου, όπως η φουροσεμίδα και τα γλυκοκορτικοειδή [107].

#### **6.5. Οι επιπτώσεις στο σύστημα αντιοξειδωτικών ουσιών.**

Η ισορροπία μεταξύ της παραγωγής δραστικών ριζών οξυγόνου (ROS= reactive oxygen species) και του αντιοξειδωτικού συστήματος άμυνας είναι σημαντική για την ομοιόσταση. Αναπτυξιακά η αύξηση των ποικίλων αντιοξειδωτικών ενζύμων και αντιοξειδωτικών ουσιών, συμβαίνει προς το τέλος της κύησης ώστε να προετοιμάσει το νεογνό για την γέννηση και την έκθεση του στο πλούσιο σε οξειδωτικά περιβάλλον[108]. Η ανωριμότητα του αντιοξειδωτικού συστήματος άμυνας στα πρόωρα νεογνά οδηγεί αυτήν την ισορροπία προς την αύξηση των ROS, προκαλώντας οξειδωτικό στρες το οποίο εντείνεται ακόμη περισσότερο από την συχνή έκθεση σε συνθήκες που προκαλούν την παραγωγή ROS, όπως είναι η φλεγμονή και η υπεροξία. Η παροχή οξυγόνου συνεχίζει να αποτελεί παράγοντα ζωτικής σημασίας για την νεογνική φροντίδα, παρόλο που η χρήση του πρέπει να γίνεται πιο συνετά, διότι έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση νοσηροτήτων, όπως την αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας και την ΒΠΔ [109,110]. Υψηλές συγκεντρώσεις οξυγόνου προκαλούν φλεγμονές στους πνεύμονες οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε χρόνια ίνωση στην ανατομία των πνευμόνων. Σε μοντέλα ενήλικων ζώων, η νηστεία αύξησε την ευαισθησία για βλάβες των πνευμόνων κατά την υπεροξία[111]. Σε άλλη μελέτη με υποσιτισμένους νεογέννητους αρουραίους κατά την διάρκεια υπεροξικής έκθεσης ο υποσιτισμός είχε μια επιπλέον επιβλαβή επίπτωση στην σωματική και πνευμονική ανάπτυξη, την θνησιμότητα [80].

#### **6.6 Οι επιπτώσεις στην ευπάθεια των λοιμώξεων**

Είναι γνωστό ότι η κακή διατροφή μεταβάλλει τους μηχανισμούς άμυνας των πνευμόνων,

επηρεάζοντας την ακεραιότητα των επιθηλιακών κυττάρων επιτρέποντας έτσι την είσοδο παθογόνων. Ως εκ τούτου μειώνεται η ικανότητα του πνεύμονα να εξαλείψει τα παθογόνα. Έτσι η κακή διατροφή προδιαθέτει σε λοιμώξεις του αναπνευστικού. Τα υποσιτισμένα παιδιά υποκύπτουν συχνά σε λοιμώξεις του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού[112,113]. Νεογέννητοι αρουραίοι, που τους έχει στερηθεί η επαρκής πρόσληψη πρωτεϊνών πριν την γέννηση τους αποδείχτηκε, ότι ανέπτυξαν μειωμένη λειτουργία κυψελιδικών μακροφάγων, κάτι που μπόρεσε να αντιμετωπιστεί μέσω της παροχής πρωτεϊνών μετά την γέννηση[114]. Μεμονωμένα συστατικά του επιφανειοδραστικού παράγοντα συγκεκριμένα οι επιφανειοδραστικές πρωτεΐνες A και D έχουν σημαντικό ρόλο στην εγγενή ανοσοβιολογική απόκριση και στην άμυνα ενάντια στα μικρόβια[115]. Όπως έχει ήδη αναφερθεί ο υποσιτισμός επιδρά στον επιφανειοδραστικό παράγοντα αν και δεν είναι γνωστό εάν έχει συγκεκριμένο αντίκτυπο στις επιφανειοδραστικές πρωτεΐνες.

## **6.7. Επαρκής διατροφή για την υποστήριξη της πνευμονικής ανάπτυξης και λειτουργίας**

### **6.7.1. Ενέργεια**

Η ενέργεια είναι απαραίτητη για την σωματική λειτουργία και την ανάπτυξη και λαμβάνεται από την διατροφή. Σε ένα πρόωρο νεογνό με μηδενικές έως αμελητέες αποθήκες ενέργειας, η ενέργεια λαμβάνεται μέσω της χορήγησης παρεντερικής ή εντερικής σίτισης[116-118]. Θεωρείται ότι η ημερήσια πρόσληψη περίπου 120 με 130 kcal/kg είναι επαρκής για την κάλυψη των μεταβολικών απαιτήσεων ενός υγιούς πρόωρου νεογνού και για να επιτρέψει ρυθμούς ανάπτυξης συγκρίσιμους με αυτούς κατά την κύηση[119]. Μια μελέτη που αφορά την πρόσληψη θρεπτικών συστατικών σε ένα πληθυσμό πρόωρων νεογνών έδειξε ότι για κάθε αύξηση 1kcal/ημέρα της συνολικής πρόσληψης ενέργειας, υπήρξε μια αύξηση του βάρους κατά 0,34g/ημέρα, του μήκους κατά 0,003 cm/ημέρα και της περιμέτρου κεφαλής κατά 0,002 cm/ημέρα[120]. Είναι άγνωστο το κατά πόσο αυτές οι εκτιμήσεις για την πρόσληψη ενέργειας είναι εφαρμόσιμες σε άρρωστα και ασταθή νεογνά με μικρή ηλικία κύησης. Είναι επίσης ασαφές το κατά πόσο η κατανάλωση ενέργειας αλλάζει κατά την διάρκεια παθήσεων του αναπνευστικού. Η σοβαρότητα της ασθένειας δεν βρέθηκε να έχει συσχέτιση με την κατανάλωση ενέργειας σε μελέτες πρόωρων νεογνών με αναπνευστική υποστήριξη[117,118]. Αλλά και σε άλλες μελέτες παρατηρήθηκαν υψηλοί μεταβολικοί ρυθμοί[121]. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες μετρήσεις σε νεογνά χωρίς μηχανική αναπνευστική υποστήριξη αλλά με αναπνευστική δυσχέρεια, επομένως η προσαρμογή της ενέργειας στην περίπτωση αναπνευστικής δυσχέρειας δεν είναι προσδιορισμένη. Αφού τα νεογνά που πάσχουν από ΒΠΔ έχουν υψηλότερη κατανάλωση ενέργειας και μικρότερους ρυθμούς αύξησης βάρους[92], οι στόχοι για την πρόσληψη ενέργειας είναι συνήθως αυξημένοι. Αυτό που είναι ξεκάθαρο είναι το γεγονός ότι η αναπνευστική διαδικασία απαιτεί ενέργεια και η ανεπαρκής πρόσληψη ενέργειας έχει αρνητικές επιπτώσεις στην

αναπνοή και μπορεί να προκαλέσει αναπνευστική ανεπάρκεια. Η πλεονάζουσα πρόσληψη μπορεί να αυξήσει το αποθηκευμένο λίπος.

### 6.7.2. Υγρά-όγκος

Η διαδικασία της ανάπτυξης απαιτεί την πρόσληψη του νερού στους νέους ιστούς και τα κύτταρα. Η ιδανική αύξηση βάρους των 15 - 20g/ημέρα (δημιουργία νέου ιστού) αποτελείται στο 65% έως 80% από όγκο νερού[122]. Το νερό είναι το κύριο στοιχείο της εντερικής και παρεντερικής διατροφής. Η καθημερινή συνιστάμενη πρόσληψη ποικίλει ανάλογα με την ηλικία κύησης, την μεταγεννητική ηλικία και το ισοζύγιο υγρών. Οι προσλήψεις είναι περιορισμένες κατά τις πρώτες ημέρες ζωής, όταν συμβαίνουν φυσιολογικά οι εναλλαγές των υγρών και η μείωση του βάρους. Μεγάλη αναδρομική μελέτη έδειξε ότι υψηλότερη πρόσληψη υγρών και μικρότερη απώλεια βάρους κατά τις πρώτες 10 ημέρες ζωής είχαν σχέση με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΒΠΔ[123]. Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας ανοικτού βοτάλλειου πόρου και αυξημένου κινδύνου για ΒΠΔ. Οι πνευμονικές επιπτώσεις του ανοικτού βοτάλλειου πόρου περιλαμβάνουν πνευμονικό οίδημα επιδεινούμενη μηχανική του πνεύμονα και χειρότερηση της ανταλλαγής των αερίων με αποτέλεσμα την υποξία και την υπερκαπνία[124]. Μια μετά-ανάλυση έδειξε ότι ο περιορισμός των υγρών μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο για ανοικτό βοτάλλειο πόρο και υπήρχε μια τάση μείωσης της συχνότητας της ΒΠΔ[125]. Επομένως, η συνήθης κλινική πρακτική είναι να περιορίζεται η παρεντερική πρόσληψη υγρών όταν υπάρχει υποψία για ανοικτό βοτάλλειο πόρο ή όταν υπάρχει διάγνωση ΒΠΔ.

### 6.7.3 Πρωτεΐνες

Οι ανάγκες για πρωτεΐνες στα νεογνά είναι αντιστρόφως ανάλογες της ηλικίας κύησης και του βάρους σώματος ως αποτέλεσμα των ταχύτερων ρυθμών ανάπτυξης και των μεγαλύτερων πρωτεϊνικών απωλειών[126]. Στα μικρότερα πρόωρα νεογνά η χορήγηση πρωτεϊνών εντός των πρώτων ωρών αμέσως μετά την γέννηση είναι κρίσιμη για την απόκτηση θετικής ισορροπίας και αυτό γιατί χάνουν καθημερινά 1% των αποθηκευμένων πρωτεϊνών τους[127]. Σχετικές μελέτες προτείνουν ότι 1g/kg/ημέρα αμινοξέων μπορεί να μειώσει τον καταβολισμό[128]. Οι σημερινές επιθετικές στρατηγικές πρόσληψης πρωτεϊνών περιλαμβάνουν την έναρξη τους σε κατάλληλους ρυθμούς ανάλογα με την ηλικία κύησης: 3,5-4,5g/kg/ημέρα για νεογνά με Η.Κ <30 εβδ., 2,5-3,5 g/kg/ημέρα για νεογνά με Η.Κ 30 έως 36 εβδ και 2,5g/kg/ημέρα για νεογνά με Η.Κ >36 εβδ[126]. Μελέτες έχουν δείξει ότι η έγκαιρη και επιθετική χορήγηση πρωτεϊνών και επαρκούς μη- πρωτεϊνικής ενέργειας τις πρώτες ημέρες ζωής είναι ασφαλής και αποτελεσματική για να παρέχει πρωτεΐνες που να καλύπτουν τις ανάγκες συσσώρευσης τους και για να προάγουν τους ρυθμούς ανάπτυξης που θα είχε το νεογνό ενδομήτρια[129]. Επιπροσθέτως η σύνθεση της αλβουμίνης αυξάνεται ταχέως εάν τα αμινοξέα χορηγούνται αμέσως μετά την γέννηση[130]. Η αλβουμίνη είναι στοιχείο-κλειδί στη ρύθμιση της ογκωτικής πίεσης του πλάσματος και έχει αντιοξειδωτική δραστηριότητα[131]. Είναι απαραίτητο να

αποφευχθεί η υπερβολική πρόσληψη πρωτεϊνών, η οποία έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί μεταβολικό στρες, μειωμένα νευροαναπτυξιακά αποτελέσματα και υπολειπόμενη ανάπτυξη [132].

#### 6.7.4 Υδατάνθρακες

Η γλυκόζη είναι η κυριότερη πηγή ενέργειας. Η γλυκόζη είναι το τελικό μονοπάτι του μεταβολισμού και της οξείδωσης για όλους τους υδρογονάνθρακες. Επίσης μια σημαντική πηγή άνθρακα, για την εκ νέου σύνθεση αμινοξέων και λιπαρών οξέων. Τα ποσοστά ενδογενούς ηπατικής παραγωγής γλυκόζης είναι 8 έως 9mg/kg/min στα πρόωρα νεογνά και 5mg/kg/min στα τελειόμηνα[133] . Αυτά τα επίπεδα θεωρούνται αρκετά για την κάλυψη των περισσότερων ενεργειακών απαιτήσεων μονάχα του εγκεφάλου. Τα επίπεδα που απαιτούνται για τις ενεργειακές ανάγκες συν την ανάπτυξη μπορεί να φτάσουν μέχρι και τα 12 έως 13 mg/kg/min. Η οξείδωση των υδατανθράκων έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερα ποσοστά παραγωγής διοξειδίου του άνθρακα για το ίδιο ποσό καταναλισκόμενου οξυγόνου σε σύγκριση με τα λίπη και τις πρωτεΐνες[134]. Έτσι η χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων γλυκόζης πρέπει να γίνεται προσεκτικά σε καταστάσεις στις οποίες υπάρχει δυσκολία στην ανταλλαγή του διοξειδίου (ΒΠΔ, αναπνευστική ανεπάρκεια). Επίσης η υψηλή πρόσληψη υδατανθράκων επάνω από το ποσό που μπορεί να οξειδωθεί για ενέργεια και να αποθηκευτεί ως γλυκογόνο οδηγεί μόνο σε αυξημένη λιπογένεση και παχυσαρκία[135]. Θα πρέπει να διατηρείται ο σωστός λόγος μη-πρωτεϊνικής ενέργειας προς την πρωτεϊνική ενέργεια, ώστε να αποφευχθεί να γίνει αύξηση βάρους λόγω αύξησης της μάζας λίπους αντί της μάζας του σώματος και ακόμα να αποφευχθεί η χρήση των πρωτεϊνών ως πηγών ενέργειας και όχι για πρωτεϊνική ανάπτυξη, κάτι που μπορεί να προκύψει όταν οι μη πρωτεϊνούχες θερμίδες (γλυκόζη, λίπος) είναι <60kcal/kg/ημέρα [136].

#### 6.7.5 Λίπη

Τα λιπίδια παρέχουν συμπυκνωμένη μορφή ενέργειας και τροφοδοτούν τον οργανισμό με λιπαρά οξέα τα οποία είναι αναγκαία για την φυσιολογική ανάπτυξη και εξέλιξη του νευρικού συστήματος, του αμφιβληστροειδούς και του ανοσοποιητικού συστήματος. Τα ενδοφλέβια λιπίδια τα οποία συχνά χρησιμοποιούνται αποτελούνται από φυτικά έλαια γαλακτοποιημένα με φωσφολιπίδια αυγού και γλυκερόλη. Η χορήγηση 0,5 έως 1 gr/kg λίπους την πρώτη ημέρα ζωής από ένα διάλυμα 20% ενδοφλέβιων λιπών παρεμποδίζει την ανεπάρκεια των απαραίτητων λιπαρών οξέων, παρέχοντας συγχρόνως μια σημαντική ποσότητα θερμίδων. Η ποσότητα αυξάνεται κατά 0,5 έως 1g/kg/ημέρα έως ένα μέγιστο 3g/kg/ημέρα. Ταχεία έγχυση μεγάλων δόσεων διαλύματος λιπών έχει συσχετιστεί με επιπλοκές σε ενήλικες. Για τον παραπάνω κίνδυνο η χορήγηση γίνεται σε 24 ώρες[137]. Πολυακόρεστα μακράς αλυσίδας( LCPUFAS=Long –Chain Polyunsaturated Fatty Acids) τα οποία περιέχονται στο διάλυμα του λίπους εύκολα ενσωματώνονται στην κυτταρική μεμβράνη φωσφολιπιδίων καθώς και σε άλλους ιστούς. Τα κυριότερα LCPUFAS είναι τα ω-6 και ω-3. Οι

διαμεσολαβητές που προκύπτουν από τα ω-6 έχουν πρωτίστως προ-φλεγμονώδη επίδραση, ενώ αυτοί που προκύπτουν από τα ω-3 είναι λιγότερο δραστικοί[138]. Έτσι το εικοσιδυεξονικό οξύ και το εικοσαπενταενοϊκό οξύ στην οικογένεια των ω-3 παρεμβαίνουν στην λειτουργία του αραχινοδικού οξέος (ω-6 Λ.Ο.) και υποβαθμίζουν τα σχετικά με την φλεγμονή εικοσανοειδή οξέα καθιστώντας το πηλίκο ω6/ω3 ένα σημαντικό δείκτη της ρύθμισης των διαμεσολαβητών της φλεγμονής. Τα φυτικά έλαια είναι πλούσια σε ω-6, αλλά όχι σε ω-3[139]. Σε έρευνα με νεογέννητους αρουραίους που δημιουργήθηκε πνευμονική βλάβη από υπεροξία, οι μητέρες που είχαν μια δίαιτα πλούσια σε λίπη (ω-6) παρήγαγαν αρουραίους με υψηλά επίπεδα πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στους πνεύμονες και παρουσίασαν εξαιρετική προστασία ενάντια στην τοξικότητα του οξυγόνου[140]. Σε ένα διαφορετικό μοντέλο πειραματόζωων, η διατροφή με ω-3 Λ.Ο οδήγησε σε μειωμένο οξειδωτικό στρες στο ήπαρ το οποίο σχετίστηκε με χαμηλή δραστηριότητα της δυσμουτάσης και της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης[141]. Σήμερα χρησιμοποιούνται νέα ενδοφλέβια διαλύματα λιπών με βάση ιχθυέλαια. Θεωρείται ότι με αυτά θα αποφευχθούν οι προ-φλεγμονώδεις ιδιότητες των ω-6 Λ.Ο στα οποία είναι πλούσια τα έλαια με βάση τη σόγια [142].

## 7. Φάρμακα

### 7.1. Διουρητικά

Τα νεογνά με ΒΠΔ συχνά παρουσιάζουν διάμεσο και περιβρογχικό οίδημα, με συνέπεια τη μείωση της διατασιμότητας και την αύξηση των αντιστάσεων στις αεροφόρους οδούς[71]. Η κατακράτηση αυτή επιδεινώνει την υποξία και την υπερκαπνία. Η χορήγηση διουρητικών αποσκοπεί στην αντιμετώπιση του πνευμονικού οιδήματος. Προκαλεί ελάττωση των πνευμονικών αντιστάσεων και βελτιώνει τη διατασιμότητα[143]. Σε σχετική μελέτη βρέθηκε ότι τα διουρητικά που χορηγούνται σε πρόωρα νεογνά με ΒΠΔ μετά τις 3 εβδομάδες, είτε σε προσωρινή είτε σε χρόνια χορήγηση, φαίνεται να βελτιώνουν την μηχανική του πνεύμονα. Τα παραπάνω αποτελέσματα πρέπει να αξιολογούνται με προσοχή, κατά τους συγγραφείς, αφού ήταν μικρός ο αριθμός των ασθενών που μελετήθηκαν [144].

Η φουροσεμίδη είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο διουρητικό[145]. Για τη χρόνια χορήγησή της συνιστάται να συνεκτιμώνται τα οφέλη και οι επιπλοκές, όπως ηλεκτρολυτικές διαταραχές, η νεφρασβέστωση, η οστεοπενία και η ηπατοτοξικότητα. Οι θειαζίνες και η σπιρονολακτόνη συνήθως χρησιμοποιούνται μαζί για τον έλεγχο του πνευμονικού οιδήματος στα νεογνά με ΒΠΔ. Αρχικά χορηγείτε φουροσεμίδη, κάθε δεύτερη ημέρα iv ή με εισπνοές υπό μορφή εκνεφωμάτος[146]. Αφού περάσει η οξεία φάση χορηγείτε συνδυασμός υδροχλωροθειαζίνης και σπιρονολακτόνης. Φαίνεται ότι είναι ο πιο ασφαλής συνδυασμός για μακροχρόνια χορήγηση, χωρίς όμως να έχει αποδειχθεί η θετική τους επίδραση σε μακράς διάρκειας παρακολούθησης, γεγονός που έρχεται σε αντίθεση με την ευρέως διαδεδομένη χρήση τους στα EXBG νεογνά [147].

Σε σχετική έρευνα που έγινε στις ΗΠΑ βρέθηκε ότι το 86% των νεογνών με ΒΠΔ λαμβάνουν



διουρητικά. Από αυτά το 83% λαμβάνει σύντομη θεραπεία (<5 ημέρες).

Κυρίως χορηγείται φουροσεμίδη (85%). Όταν χορηγείται η χλωροθειαζίδη, συνήθως σε συνδυασμό με σπειρονολακτόνη, η διάρκεια της χορήγησης είναι μεγαλύτερη (μέση τιμή 21 ημέρες, εύρος 8-46) [148].

## 7.2. Μεθυλοξανθίνες

Οι μεθυλοξανθίνες (αμινοφυλλίνη και καφεΐνη ) χρησιμοποιούνται περισσότερο από τρεις δεκαετίες για την αντιμετώπιση των απνοιών της προωρότητας, την αποσωλήνωση του νεογνού και την θεραπεία της ΒΠΔ [149].

Η καφεΐνη χορηγείται ενδοφλέβια ή από το στόμα με δόση εφόδου 20mg-25mg/kg αργά σε 30' και 5mg-10mg/kg ανά 24ωρο[150,151]. Η αμινοφυλλίνη χορηγείται ενδοφλέβια ή από το στόμα με δόση εφόδου 8mg/kg αργά σε 30' και 1,5mg-3mg/kg ανά12ωρο[152,153]. Σε μεγάλη πολυκεντρική έρευνα που χορηγήθηκε καφεΐνη για την αντιμετώπιση της άπνοιας (caffeine for apnoea of prematurity 2006), διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση καφεΐνης είχε θετική επίπτωση στο χρόνο χορήγησης οξυγόνου και μηχανικής υποστήριξης ή εφαρμογής nCPAP. Παρατηρήθηκε επίσης, θετική επίπτωση στη συχνότητα της ΒΠΔ και του αιμοδυναμικά σημαντικού αρτηριακού πόρου. Σχετικά με τις μακροχρόνιες επιπτώσεις στη νευροανάπτυξη διαπιστώθηκε ότι σε ηλικία 18-21 μηνών, τα νεογνά που τους χορηγήθηκε καφεΐνη είχαν λιγότερα νευροαναπτυξιακά προβλήματα σε σχέση με μάρτυρες[154]. Σε αναδρομική έρευνα βρέθηκε ότι η χορήγηση καφεΐνης ενωρίς (<3ημέρα ζωής) σε πρόωρα νεογνά με ΒΓ<1250gr μείωσε την συχνότητα της ΒΠΔ, του ανοικτού πόρου και του θανάτου [155].

Σε μεγάλη πρόσφατη αναδρομική έρευνα βρέθηκε ότι η ενωρίς χορήγηση της καφεΐνης (<3 ημέρες), σε σχέση με χορήγηση από 3-10 ημέρες, σχετιζόταν σημαντικά με μείωση της συχνότητας της ΒΠΔ. Στην ενωρίς χορήγηση βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος για ΝΕΚ (OR 1.41, P=0.027)[156]. Σε άλλη αναδρομική έρευνα, η ενωρίς χορήγηση καφεΐνης συνδυάστηκε με χαμηλότερη συχνότητα ΒΠΔ (23.1% vs 30.7%, OR 0.68) υψηλότερη συχνότητα θανάτων (4.5% vs 3.7%, OR 1.23)[157]. Φαίνεται ότι η καφεΐνη και ιδιαίτερα η ενωρίς χορήγηση της, έχει επίδραση στη συχνότητα της ΒΠΔ.

## 7.3. Βρογχοδιασταλτικά

Χρησιμοποιούνται κυρίως για την ελάττωση της αντίστασης των αεραγωγών και του βρογχόσπασμου[143]. Στα νεογνά δοκιμάστηκαν τα β-συμπαθητικομιμητικά φάρμακα (ισοπροτερενόλη, τελβουταμίνη, αλμπουτερόλη, σαλβουταμόλη) τα αντιχολινεργικά (ατροπίνη , ιπατρόπιο ) σε συνδυασμό με τις μεθυλοξανθίνες.

Η ανταπόκριση των νεογνών με ΒΠΔ στα εισπνεόμενα ποικίλλει. Πιθανολογείται ότι είτε η ανταπόκριση έχει γενετικό υπόβαθρο είτε η εναπόθεση των φαρμάκων στον πνεύμονα είναι ανομοιογενής. Δεν έχει διευκρινιστεί εάν επηρεάζουν την μακροχρόνια έκβαση[149].

Σε διασωληνωμένα νεογνά με ΒΠΔ η θεραπεία με σαλβουταμόλη, ή σε συνδυασμό με

μπεκλομεθαζόνη δεν βοήθησε στον περιορισμό ή την πρόληψη της νόσου[158]. Παρ' όλα αυτά στις ΗΠΑ χρησιμοποιούνται συχνά εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά (33%), ιδιαίτερα όταν επιμηκύνεται η διάρκεια της αναπνευστικής υποστήριξης [159].

#### 7.4. Στεροειδή

Μια πολύ διαδεδομένη στρατηγική αντιμετώπισης της ΒΠΔ, η οποία όμως αρχίζει να χάνει έδαφος, είναι η χρήση κορτικοστεροειδών, έναντι της φλεγμονώδους διαδικασίας[160]. Αν και υπάρχει η βραχυπρόθεσμη θετική επίδραση των μεταγεννητικών χορηγούμενων στεροειδών, πολλές σύγχρονες μελέτες αποδεικνύουν τα αποθαρρυντικά μακροπρόθεσμα αποτελέσματα στην νευρολογική και σωματική ανάπτυξη των παιδιών [161].

Η πρώτη χρήση των κορτικοστεροειδών δημοσιεύτηκε το 1956. Οι ανησυχίες για τις μακροπρόθεσμες συνέπειες νευροαναπτυξιακών προβλημάτων προέκυψαν στα τέλη της δεκαετίας του 1990, όταν η παρακολούθηση των τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών ανέφεραν αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικής παράλυσης με την χορήγηση κατά την νοσηλεία των νεογνών Δεξαμεθαζόνης [162,163].

Πράγματι μετά από αρκετές δεκαετίες εφαρμογής των κορτικοστεροειδών στη φροντίδα των νεογνών με ΒΠΔ, είναι αναμφισβήτητο γεγονός ότι βελτιώνουν την επιβίωση τους, αυξάνουν την υπολειπόμενη λειτουργική χωρητικότητα και την ενδοτικότητα των πνευμόνων και μετριάζουν την παραμονή τους στον αναπνευστήρα[164]. Οι παρενέργειες από την χορήγησή τους, όπως η υπεργλυκαιμία, η υπέρταση, η καρδιομυοπάθεια και οι διατρήσεις του πεπτικού δεν θεωρήθηκαν αρκετά ανησυχητικές συγκρινόμενες με τα πλεονεκτήματα από το αναπνευστικό[165]. Συγχρόνως, όμως υπάρχουν πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες όσον αφορά τη φυσιολογική ανάπτυξη του βρέφους. Η χρήση κορτικοστεροειδών θα πρέπει να περιορίζεται σε εξαιρετικές περιπτώσεις όπως, όταν ένα νεογνό μετά την δεύτερη εβδομάδα δεν βελτιώνεται στον αναπνευστήρα και δεν μπορεί να αποδεσμευτεί. Αν χορηγηθούν κορτικοστεροειδή θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί η μικρότερη δόση για σύντομο χρονικό διάστημα [166].

Είναι άγνωστος ο μηχανισμός με τον οποίο τα κορτικοστεροειδή επιβραδύνουν το ρυθμό και επεμβαίνουν στη φυσιολογική πορεία ανάπτυξης των βρεφών. Πιθανολογείται ότι η δεξαμεθαζόνη μειώνει την έκφραση ενός νευροτρόπου παράγοντα, που προέρχεται από τον εγκέφαλο και προκαλεί φυσιολογικά την ανάπτυξη σημαντικών γνωσιακών περιοχών του εγκεφάλου όπως ο υπόκαμπος. Οπότε στα πρόωρα νεογνά που ήδη δεν έχουν αρκετό από τον νευροτρόπο παράγοντα, η χορήγηση δεξαμεθαζόνης επιβαρύνει την νευρολογική τους ανάπτυξη.

Πρόσφατη μετανάλυση με 21 μελέτες με 1424 νεογνά έδειξε ότι η χορήγηση κορτικοειδών >7 ημέρες σε νεογνά υψηλού κινδύνου για ΒΠΔ, έχει οφέλη και κινδύνους. Είναι φρόνιμο τα στεροειδή να χρησιμοποιούνται μόνο σε νεογνά που δεν μπορούμε να αποσωληνώσουμε με την μικρότερη δυνατή δόση και διάρκεια [167].

Δεν πρέπει να χορηγείται η υδροκορτιζόνη για την θεραπεία και την πρόληψη της ΒΠΔ, αφού

δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες, που να υποστηρίζουν και να δικαιολογούν την χρήση της υδροκορτιζόνης για την αποσωλήνωση νεογνών με ΒΠΔ [168].

Όσον αφορά τα εισπνεόμενα στεροειδή σχετική μετανάλυση έδειξε ότι η χορήγηση τους για 1 έως 4 εβδομάδες, σε νεογνά με ΒΠΔ που είναι σε αναπνευστική υποστήριξη, βοηθούν στην αποσωλήνωση τους, χωρίς να αυξάνουν την συχνότητα της σηψαιμίας. Σε νεογνά με ΒΠΔ που δεν είναι διασωληνωμένα, δεν έχει αποδειχτεί θετική επίδραση των εισπνεόμενων στην πορεία της ΒΠΔ [169].

Επίσης τα εισπνεόμενα κορτικοειδή δεν έχει βρεθεί να έχουν διαφορά σε σχέση με συστηματικά χορηγούμενα κορτικοειδή στην αποτελεσματικότητα ή τις ανεπιθύμητες δράσεις [170].

Η χορήγηση στεροειδών πριν τη γέννηση σε επαπειλούμενο πρόωρο τοκετό, για την ανάπτυξη των πνευμόνων και την πρόληψη της ΒΠΔ, έχει ήδη ερευνηθεί αλλά τα αποτελέσματα αναφέρονται και πάλι σε καθυστέρηση στη νευρολογική ανάπτυξη των παιδιών και στην εμφάνιση επιπλοκών όπως η περικοιλιακή λευκομαλακία [165].

## **7.5. Αντιοξειδωτικά**

### **7.5.1 Βιταμίνη Α**

Αναμφισβήτητος παράγοντας που οδηγεί στην εμφάνιση της ΒΠΔ είναι το οξειδωτικό στρες το οποίο ξεπερνάει την ικανότητα του οργανισμού του νεογνού να αντιδράσει με τους ανώριμους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς [171].

Η Βιταμίνη Α είναι ένα λιποδιαλυτό μικροθρεπτικό συστατικό που συμμετέχει στην αύξηση των επιθηλιακών ιστών. Επηρεάζει την ομαλή αύξηση και διαφοροποίηση των επιθηλιακών κυττάρων ρυθμίζοντας τη δομή και λειτουργία στις μεμβράνες τους. Η ρετινόλη είναι η κυριότερη μορφή της που κυκλοφορεί στο σύστημα και η πρωτεΐνη που προσδέεται στην ρετινόλη είναι η μεταφορική πρωτεΐνη.

Με στόχο την ενίσχυση των αντιοξειδωτικών παραγόντων μελετάται η χρήση ρετινοϊκού οξέος, ενός αντιοξειδωτικού που είναι το δραστικό παράγωγο της βιταμίνης Α. Σε μια μελέτη ,τα νεογνά που παρουσίασαν ΒΠΔ σημειώθηκε ότι είχαν χαμηλές τιμές ρετινόλης στο πλάσμα κατά την γέννηση τους και για εβδομάδες μετά παρά το γεγονός ότι έλαβαν την συνιστώμενη δόση [172].

Έρευνες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η δράση του ως αντιοξειδωτικό έχει μάλλον θετικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της ΒΠΔ στα νεογνά που λαμβάνουν συμπληρωματικό οξυγόνο, αφού αυξάνει τον κυψελιδικό αερισμό και μειώνει την φλεγμονώδη διαδικασία που οδηγεί σε ίνωση [173]. Επιπρόσθετα, η προφυλακτική χορήγηση βιταμίνης Α σε νεογνά με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης μετά από μελέτες έδειξε ότι έχει μια μικρή θετική επίπτωση στην συχνότητα της ΒΠΔ.

Σε μεγάλη πολυκεντρική έρευνα η χορήγηση βιταμίνης Α, σε ΕΧΒΓ νεογνά που ήταν σε μηχανικό αερισμό ή σε οξυγόνο τις πρώτες 24 ώρες ζωής (5000 IU, 3 φορές την εβδομάδα IM, για 4 εβδομάδες), μείωσε σημαντικά την ΒΠΔ και τον θάνατο στις 36 εβδομάδες ΗΚ (55% αντί 62%, OR 0.89; CI 0.80-0.99) [174].

Σε πρόσφατη έρευνα η θεραπεία με βιταμίνη Α βρέθηκε ότι μειώνει την συχνότητα της ΒΠΔ αλλά και της συνολικής πρόγνωσης ΒΠΔ + θάνατος σε νεογνά με ΒΓ 750-1000γρ. Επίσης στην έρευνα βρέθηκε να βελτιώνει την νευροαντίληψη τον πρώτο χρόνο ζωής στα νεογνά με ΒΓ 500-750γρ.[175]. Σε μεγάλη πρόσφατη, προοπτική, πολυκεντρική έρευνα (NeoVitaA) η χορήγηση βιταμίνης Α σε ΕΧΒΓ νεογνά μείωσε την συχνότητα της ΒΠΔ και του θανάτου στις 36 εβδομάδες ΗΚ. Χορηγόσαν 5000 IU βιταμίνης Α/kg/ημέρα για 28 ημέρες [176].

### 7.5.2. Βιταμίνη Ε

Η βιταμίνη Ε είναι λιποδιαλυτή πρωτεΐνη η οποία έχει οκτώ φυσικά ισομερή, μπορεί να ενσωματωθεί στις μεμβράνες του κυττάρου ανάλογα με το περιεχόμενο τους σε πολυακόρεστα Λ.Ο κάνοντας έτσι το κύτταρο πιο ανθεκτικό σε τραυματισμούς που μπορούν να προκληθούν από το οξυγόνο.

Όντας αποθηκευμένη στο ήπαρ, στον λιπώδη ιστό και στους σκελετικούς μύες, η βιταμίνη Ε ενσωματώνεται στα σταγονίδια λιπιδίων και στις μεμβράνες του κυττάρου σε κυτταρικό επίπεδο. Περιορισμένη αναλογία του λιπώδους ιστού στα πρόωρα νεογνά περιορίζει τα συνολικά επίπεδα βιταμίνης Ε στο σώμα. Η πιθανότητα να παίζει η βιταμίνη Ε κάποιο ρόλο στην αποτροπή οξειδωτικών βλαβών στις μεμβράνες των πνευμονικών κυττάρων έδωσε έναυσμα για κλινικές δοκιμές που περιλαμβάνουν την χορήγηση της. Εντούτοις, η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης Ε σε πρόωρα νεογνά δεν αποτρέπει την εμφάνιση της ΒΠΔ. Μελετήθηκε ευρέως στα πρόωρα νεογνά για την πρόληψη του οξειδωτικού στρες . Σε μετα-αναλύσεις δεν διαπιστώθηκε ότι η χορήγησή της έχει επίπτωση στην ΒΠΔ [177].

## 7.6. Φάρμακα σε ερευνητικό στάδιο

### 7.6.1. 21-αμινοστεροειδές

Άλλο ένα αντιοξειδωτικό υπό διερεύνηση είναι ένα ισχυρό 21- αμινοστεροειδές αντιοξειδωτικό που εφαρμόστηκε σε μοντέλο ποντικού με οξύ τραύμα μετά την χορήγηση 95% οξυγόνου και μετρήθηκε η 8-ισοπροστάνη. Βρέθηκε ότι η 8-ισοπροστάνη μειώθηκε στους υπεροξικούς πνεύμονες που ήταν υπό αγωγή με αυτό το αντιοξειδωτικό. Θα μπορούσε το φάρμακο αυτό να σταματήσει τη διάχυση μακροφάγων στον πνεύμονα και μερικώς να αναστρέψει τη διακοπή της κυψελιδικής ανάπτυξης στα υπεροξικά ποντίκια, καθαρίζοντας τις ρίζες υδροξυλίου και τα υπεροξειδία λιπιδίων [178].

### 7.6.2. Ν-ακετυλοκυστεΐνη (NAC)

Επίσης είχε βρεθεί ότι η χρήση Ν-ακετυλοκυστεΐνης θα μπορούσε να βελτιώσει την λειτουργία της γλουταθειόνης (αντιοξειδωτικού) στους ανώριμους πνεύμονες. Όμως μετά από μελέτες με μετρήσεις της πνευμονικής λειτουργίας σε πολύ πρόωρα νεογνά που είχαν λάβει ΝΑC επί

έξι μέρες μετά την γέννησή τους, αποδείχθηκε ότι δεν είχε βελτιωθεί η ενδοτικότητα και η αναπνευστική λειτουργία των πνευμόνων σε σχέση με ομάδα νεογνών που δεν είχαν λάβει NAC, για το λόγο αυτό δεν χρησιμοποιείτε πλέον [179,180].

### **7.6.3. Πεντοξιφυλλίνη**

Η φλεγμονώδης διαδικασία, η εναπόθεση ινώδους εξωαγγειακά και το οίδημα είναι ιστοπαθολογικές διαδικασίες που συμμετέχουν στην ΒΠΔ. Θα ήταν πολύ ωφέλιμο να βρεθούν ουσίες που θα αναστέλλουν τη δράση των διαμεσολαβητών και θα σταματούν τον καταρράκτη διεργασιών που οδηγεί σε φλεγμονή και ίνωση. Μετά από πειραματικές μελέτες σε ποντικούς που εκτέθηκαν σε τραύμα οξυγόνου, αποδείχθηκε ότι η πεντοξιφυλλίνη φαίνεται να είναι χρήσιμη σε αυτόν τον τομέα[181]. Το παράγωγο αυτό της μεθυλοξανθίνης είναι ένας αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης και μέσω αυτής της δράσης αναστέλλει τις φλεγμονώδεις διεργασίες που προκαλούν την συγκέντρωση ουδετερόφιλων στους πνεύμονες, έξοδο ινώδους στο παρέγχυμα και σταματά την παραγωγή ριζών οξυγόνου. Βέβαια πρέπει να γίνουν και άλλες έρευνες μέχρι την εφαρμογή της πεντοξιφυλλίνης στο θεραπευτικό σχήμα της ΒΠΔ.

### **7.6.4. 17-α-υδροξυπρογεστερόνη**

Η πρωταρχική κατάσταση που θα πρέπει να αντιμετωπισθεί ώστε να μειωθεί η επίπτωση της ΒΠΔ είναι η ίδια η προωρότητα των νεογνών. Η μείωση της προωρότητας δυστυχώς δεν είναι εύκολη, σε κάποιο βαθμό θα μπορούσε να γίνει με την έγκαιρη θεραπεία των όποιων μολύνσεων της ουρογεννητικής οδού της κυοφορούσας γυναίκας. Τελευταία παρουσιάζει ενδιαφέρον η χρήση της 17-α-υδροξυπρογεστερόνης όταν χορηγείται εβδομαδιαία σε γυναίκες με υψηλό κίνδυνο για πρόωρο τοκετό. Εντούτοις και μέχρι να γίνουν γνωστοί οι όλοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που διακόπτουν τη φυσιολογική εγκυμοσύνη είναι δύσκολο να προληφθεί με επιτυχία η προωρότητα των νεογνών [182].

### III. ΠΡΟΓΝΩΣΗ

#### 1. Μακροχρόνια πρόγνωση από το αναπνευστικό

##### 1.1. Προ του επιφανειοδραστικού παράγοντα εποχή

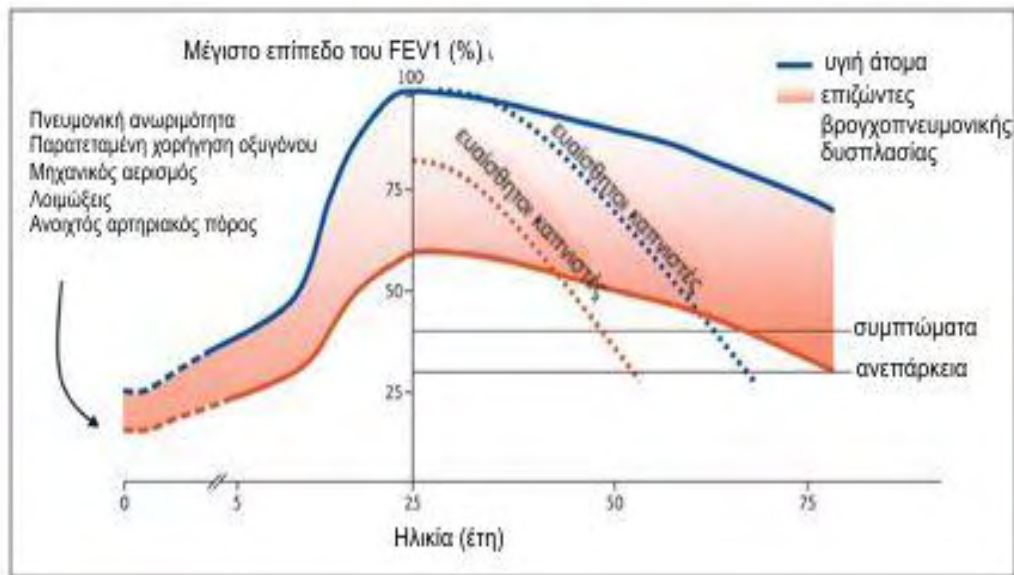
Τα παιδιά που γεννηθήκαν πολύ πρόωρα σ αυτή την περίοδο και ιδιαίτερα αυτά με την «παλαιά» ΒΠΔ που έχουν επιβιώσει από την εφαρμογή της νεογνικής φροντίδας προ του 1990 δηλαδή προ της ευρείας διάδοσης της θεραπείας με προγεννητικά κορτικοστεροειδή και της χορήγησης του επιφανειοδραστικού παράγοντα, εμφανίζουν περισσότερα προβλήματα στην πνευμονική λειτουργία κατά την παιδική ηλικία ,σε σχέση με τα τελειόμηνα βρέφη.

Εμφανίζουν παθήσεις του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού συστήματος και ιδιαίτερα αυτά που έπασχαν από ΒΠΔ. Το άσθμα η και ο επαναλαμβανόμενος συριγμός είναι τα επικρατέστερα.

Μάλιστα η επίμονη υποξαιμία αποτελεί επίσης συχνή όψιμη επιπλοκή της ΒΠΔ. Τα παιδιά αυτά παρουσιάζουν επεισόδια υποξαιμίας στη διάρκεια του ύπνου[183] ή της σίτισης[184]. Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι τα παιδιά με ιστορικό ΒΠΔ, μακροχρόνια έχουν διαταραχές στην αναπνευστική τους λειτουργία. Όσον αφορά την πρόγνωση έχει βρεθεί ότι 50% των νεογνών αυτών μετά την έξοδο τους από το νοσοκομείο εμφανίζει συχνές λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού τα δύο πρώτα χρόνια ζωής και μπορεί να χρειαστούν εισαγωγή σε νοσοκομείο, ενώ έως 20% μπορεί να πεθάνουν είτε αιφνίδια ή σαν συνέπεια επιπλοκών της πάθησης [8,9].

Αν και θεωρείται νόσος των προώρων νεογνών, προκύπτει ότι τα επακόλουθα της ΒΠΔ επιμένουν στην παιδική ηλικία, ακόμα και στην ενήλικη ζωή. Τα παιδιά αυτά έχουν δηλαδή μειωμένη αναπνευστική λειτουργία σε σχέση με τελειόμηνα νεογνά ή πρόωρα που δεν εμφάνισαν ΒΠΔ. Τα άτομα που είχαν ΒΠΔ είναι αργότερα περισσότερο ευπαθή σε λοιμώξεις του αναπνευστικού, κυρίως πνευμονία, παρουσιάζουν υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών, υπερδιάταση των πνευμόνων και άλλα σημεία ανώμαλης πνευμονικής λειτουργίας, όπως συριγμό και παρατεταμένη εκπνοή σε ηρεμία, βήχα, ρόγχο, κυάνωση [10].

Στο σχήμα 4 φαίνονται οι διαφορές της FEV1 σε φυσιολογικά νεογνά και νεογνά πρόωρα με διάφορου βαθμού βαρύτητας της ΒΠΔ.



Σχήμα 4: Baraldi E, Filippone M. N Engl J Med 2007.

Μια ενδιαφέρουσα μελέτη για την επίπτωση της ΒΠΔ στην αναπνευστική λειτουργία έγινε από τους Northway και συν, οι οποίοι παρακολούθησαν ασθενείς με ΒΠΔ μέχρι την ενηλικίωση τους[185]. Η ομάδα αξιολόγησε την αναπνευστική λειτουργία σε έφηβους και νέους ενήλικες μερικοί από τους οποίους περιλαμβάνονταν στην από τον Northway αρχική περιγραφή της ΒΠΔ το 1967. Από τους 25 ασθενείς που μελετήθηκαν, το 68% είχαν κάποια ήπια αναπνευστική δυσλειτουργία, ωστόσο το 24% είχε μέτρια έως σοβαρή απόφραξη του κατώτερου αναπνευστικού.

Ο Bader και συν[186] και ο Blayney και συν[187] διαπίστωσαν εμμονή των αναπνευστικών συμπτωμάτων και μειωμένη αναπνευστική λειτουργία σε παιδιά ηλικίας 7 και 10 ετών σε σχέση με τελειόμηνα και πρόωρα που δεν είχαν ΒΠΔ.

### 1.2. Μετά τον επιφανειοδραστικό παράγοντα εποχή

Μετά το 1990, η πνευμονική λειτουργία των πολύ πρόωρων νεογνών που είχαν επιζήσει, συνέχιζε να είναι χειρότερη σε σχέση με τα τελειόμηνα. Εντούτοις τα επιζήσαντα νεογνά αυτής της εποχής είναι κατά μέσο όρο πιο ανώριμα από αυτά της προηγούμενης εποχής και έτσι εξακολουθεί να υπάρχει ο κίνδυνος για προβλήματα στην πνευμονική τους λειτουργία. Υπήρξε βελτίωση σε σχέση με την προηγούμενη εποχή λόγω της χορήγησης των προγεννητικών κορτικοστεροειδών και του επιφανειοδραστικού παράγοντα.

Τα παιδιά που είχαν τη «νέα» ΒΠΔ έχουν ακόμη μείωση στην ανταλλαγή του αέρα και παγίδευση, όπως είχε παρατηρηθεί προηγούμενα κατά την προ επιφανειοδραστικού παράγοντα εποχή. Επίσης μια έρευνα που αφορούσε τις επανεισαγωγές στις 6 πρώτες εβδομάδες μετά την έξοδο βρεφών που είχαν γεννηθεί μεταξύ 1997 και 2001 στον Καναδά, η πρωρότητα, αποτελούσε σημαντικό παράγοντα κίνδυνου για τις επανεισαγωγές στο νοσοκομείο, με βάση το βάρος γέννησης

και την ηλικία κύησης. Τα βρέφη που επανεισάγονταν είχαν γεννηθεί μεταξύ 32-36 εβδομάδες[188]. Συνηθέστερη αιτία επανεισαγωγής ήταν οι παθήσεις του αναπνευστικού(22%) και ήταν δυο φορές περισσότερη από την δεύτερη αιτία.

Παρά τη πρόοδο στην φροντίδα των νεογνών τα αναπνευστικά προβλήματα παραμένουν η σημαντικότερη αιτία θνησιμότητας στα εξαιρετικά πρόωρα νεογνά (ΗΚ<28 εβδομάδων ) στην μετά surfactant εποχή[189]. Από αυτά που επιβιώνουν τη νεογνική περίοδο μερικά εμφανίζουν ΒΠΔ νέας[2] μορφής και σπανιότερα παλαιάς[7] η οποία απαιτεί παρατεταμένη χορήγηση οξυγόνου σε κάποιες περιπτώσεις για μακρό χρονικό διάστημα. Τα περισσότερα νεογνά που δεν παρουσίασαν ΒΠΔ, είναι κι αυτά επιρρεπή σε αναπνευστικά προβλήματα κατά την παιδική τους ηλικία και κατά την ενήλικη ζωή τους.

Η λειτουργία των πνευμόνων τους κατά την διάρκεια της ζωής τους, πρέπει να παρακολουθείται. Σε πρόσφατες μελέτες βρέθηκε ότι παρόλη την βελτίωση της νοσηλευτικής φροντίδας και τα ΕΧΒΓ νεογνά που παρουσίασαν νέα ΒΠΔ, είχαν διαταραχές στην αναπνευστική τους λειτουργία όταν επανεξετάστηκαν σε ηλικία 3 και 5 ετών σε σχέση με πρόωρα νεογνά που είχαν την ίδια ΗΚ και ΒΓ που δεν παρουσίασαν ΒΠΔ [190].

Σε πιο πρόσφατες μελέτες ο Fawk και οι συνεργάτες του μέτρησαν δεδομένα της λειτουργίας των πνευμόνων σε παιδιά ηλικίας 11 ετών από το 59% των επιβιωσάντων που είχαν γεννηθεί πρόωρα μικρότερα από 26 εβδομάδες στο Ηνωμένο Βασίλειο το 1995[191]. Κατά τις μετρήσεις βρέθηκαν μεγάλες διαφορές στην απόφραξη των αεραγωγών μεταξύ των πρόωρων και των τελειόμηνων. Εν τούτοις, οι διαφορές ήταν ευρύτερες μεταξύ των πρόωρων νεογνών και των τελειόμηνων σε σχέση με τις διαφορές που αναφέρθηκαν σε άλλη μελέτη με πρόωρα νεογνά που είχαν γεννηθεί περί το 1990 και αξιολογήθηκαν σε ηλικία των 8-9 ετών [192].

### 1.3. Πνευμονική λειτουργία στην εφηβεία και την πρώιμη ενήλικη ζωή

Αρκετές μελέτες αναφέρονται σε δεδομένα για την πνευμονική λειτουργία κατά την 2<sup>η</sup> και 3<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής των πολύ πρόωρων νεογνών [185,193].

Ο Northway και οι συνεργάτες του[185] κάνουν αναφορά στην αναπνευστική λειτουργία για μέση ηλικία 18,3 ετών σε άτομα που είχαν γεννηθεί μεταξύ 1964 και 1973, τα οποία στην νεογνική ηλικία παρουσίασαν την παλαιά ΒΠΔ[7]. Χρειάστηκαν αναπνευστική υποστήριξη και είχαν ανάγκες οξυγόνου για 28 ημέρες μετά την γέννηση, επίσης είχαν κυστικές βλάβες στις ακτινογραφίες θώρακος. Τα δεδομένα αυτά συγκρίθηκαν με 26 άτομα στην αντίστοιχη ηλικία, που είχαν το ίδιο βάρος και ηλικία κύησης (33,2-34,5 εβδ. ) τα οποία δεν χρειάστηκαν αναπνευστική υποστήριξη ως νεογνά και με 53 άτομα που είχαν γεννηθεί τελειόμηνια. Μετά την σύγκριση εκείνα που παρουσίασαν ΒΠΔ στην νεογνική ηλικία είχαν μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας μεταξύ των οποίων και παγίδευση αέρα σε αντίθεση με τα πρόωρα χωρίς ΒΠΔ και τα τελειόμηνια.

Σε μια μελέτη 147 επιζήσαντων νεογνών με βάρος γέννησης μικρότερου 1501gr γεννημένα μεταξύ 1977 έως 1982 στην Μελβούρνη τα οποία εξετάστηκαν για την αναπνευστική λειτουργία τους σε



μέση ηλικία 18,9 ετών και είχαν παλαιά ΒΠΔ παρουσίασαν σημαντική μείωση στις σχετικές μεταβολές οι οποίες αφορούσαν την ροή του αέρα. Πολλά άτομα από αυτά είχαν μείωση της ροής του αέρα σε κλινικά σημαντική διαφορά σε σύγκριση με τα 114 πρόωρα που δεν παρουσίασαν ΒΠΔ. Συγκρινόμενα με τελειόμηνα, τα πρόωρα χωρίς ΒΠΔ είχαν επίσης σημαντικά μειωμένες μεταβλητές όσον αφορά τις ροές [194].

Ο Vrijlandt και οι συνεργάτες του [195] μελέτησαν 42 παιδιά στην ηλικία των 19 ετών, τα όποια είχαν γεννηθεί πριν τις 32 εβδομάδες κύησης ή με βάρος γέννησης μικρότερο των 1500gr το 1983 στην Ολλανδία και συνέκριναν τα αποτελέσματα με 48 τελειόμηνα νεογνά. Η αναπνευστική λειτουργία των παιδιών που είχαν γεννηθεί πρόωρα βρίσκονταν σε φυσιολογικά κυρίως επίπεδα (FEV1 95,4% με τυπική απόκλιση 15,9), αλλά στα τελειόμηνα ήταν καλύτερη από το αναμενόμενο (FEV1 109,6% με τυπική απόκλιση 13,4).

Στην Νορβηγία σε έρευνα που έγινε μεταξύ 1982 και 1985 ο Halvorsen και οι συνεργάτες του [193], έκαναν αξιολόγηση της αναπνευστικής λειτουργίας μεταξύ των οποίων και της παγίδευσης του αέρα 46 ατόμων μέσης ηλικίας 17,7 χρονών που είχαν βάρος γέννησης μικρότερο από 1001gr ή ηλικία κύησης < 29 εβδομάδων. 12 από αυτά τα άτομα (26%) είχαν μέτρια ή σοβαρή ΒΠΔ, 24 (52%) ήπια ΒΠΔ και 10 (22%) δεν παρουσίασαν. Σε σύγκριση με 46 τελειόμηνα η ομάδα των πρόωρων είχε μείωση στις μεταβλητές που αφορούν τις ροές του αέρα οι οποίες ήταν ακόμη χαμηλότερες όσο αύξανε η σοβαρότητα της ΒΠΔ.

Επίσης ο Wong και οι συνεργάτες του [196] αναφέρονται στο αποτέλεσμα 21 νεογνών με ΒΠΔ και βάρος γέννησης μικρότερο των 1500gr που είχαν νοσηλευτεί σε νοσοκομείο της δυτικής Αυστραλίας μεταξύ 1980 και 1987 και αξιολογήθηκαν σε ηλικίες 18 έως 26 ετών. Σε αυτή την έρευνα δεν υπήρχαν πρόωρα χωρίς ΒΠΔ ή τελειόμηνα και εκείνα που συμμετείχαν, αντιπροσώπευαν μόνο το 16% όλων των νεογνών που επιβίωσαν και χρειάστηκαν οξυγόνο στην διορθωμένη ηλικία των 36 εβδομάδων. Επιπλέον, 19 άτομα αυτής της μελέτης είχαν υποβληθεί σε αξονική τομογραφία πνευμόνων, η οποία έδειξε μεταβολές χαρακτηριστικές του εμφυσήματος σε 16 από αυτά (84%). Σε αντιπαράθεση με τις παραπάνω έρευνες, μια μελέτη, σε 58 άτομα που γεννήθηκαν πρόωρα κατά την προ surfactant εποχή τα όποια συγκριθήκαν με 48 τελειόμηνα, έδειξε μη σημαντικές διαφορές της FEV1, της δυναμικής ζωτικής χωρητικότητας FVC στην ηλικία των 21 ετών [197]. Καθώς τα άτομα που είχαν γεννηθεί πρόωρα είχαν μέση ηλικία κύησης 31,5 εβδομάδων θα πρέπει να περιλάμβαναν όψιμα πρόωρα ή ακόμα και τελειόμηνα, διότι το εύρος της ηλικίας κύησης ήταν από 27 έως 37 εβδομάδες. Σε αυτή την μελέτη η μέση Z-τιμή της FEV1 παρουσίαζε πτώση από την παιδική στην ενήλικη ζωή [198].

Σε άλλη μελέτη περιγράφηκαν δεδομένα από ηλικίες 8 και 18 έως 22 ετών σε 129 άτομα που είχαν βάρος γέννησης μικρότερο από 1501gr, 29 από αυτά είχαν ΒΠΔ. Σε σύγκριση με την αναπνευστική λειτουργία που μετρήθηκε στην ηλικία των 8 χρόνων, η μόνη μεταβλητή με στατιστικά σημαντική μεταβολή με την πάροδο του χρόνου, σε άτομα με ΒΠΔ ήταν μια μεγαλύτερη πτώση στο λόγο FEV1/FVC μεταξύ των ηλικιών 8 έως 18 ετών σε σύγκριση με τα πρόωρα χωρίς ΒΠΔ [194].

#### 1.4. Η ενωρίς χορήγηση του επιφανειοδραστικού παράγοντα

Η επίδραση του επιφανειοδραστικού παράγοντα, όταν χορηγείται σύντομα μετά τον τοκετό στην ύστερη αναπνευστική λειτουργία, σε μελέτες που όμως περιελάμβαναν μικρούς αριθμούς παιδιών, έχει αναφερθεί ως πιθανώς ωφέλιμη [199,200]. Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει ότι η συχνότητα και η βαρύτητα της ΒΠΔ δεν έχει μεταβληθεί σημαντικά στην περίοδο μετά την εμφάνιση του επιφανειοδραστικού παράγοντα σε σχέση με την περίοδο που ο επιφανειοδραστικός παράγοντας δεν ήταν διαθέσιμος [192,201].

Σε μια έρευνα τα 34 νεογνά με ΒΠΔ είχαν χαμηλότερη FEV1 στην ηλικία των 7 έως 8 ετών σε σχέση με 34 ΠΧΒΓ και που δεν χρειάστηκαν οξυγόνο και 34 τελειόμηνα [201]. Επίσης σε μελέτη που έγινε σε παιδιά γεννημένα στην Αυστραλία, η αναπνευστική λειτουργία μετρήθηκε σε 240 παιδιά, τα οποία είχαν γεννηθεί είτε πριν τις 28 εβδομάδες είτε με βάρος γέννησης μικρότερο από 1000gr σε μέση ηλικία 8,7 έτη και σε 208 τελειόμηνα σε μέση ηλικία 8,9 ετών [192].

Μερικές από τις μεταβλητές που αφορούσαν την ροή του αέρα ήταν χαμηλότερες στα πρόωρα παιδιά με ΒΠΔ σε σχέση με τα πρόωρα που δεν παρουσίασαν ΒΠΔ και με παιδιά που γεννήθηκαν τελειόμηνα. Οι διαφορές δεν ήταν μικρότερες σε σχέση με την προ surfactant εποχή.

#### 1.5. Ποιες είναι οι επιπτώσεις του καπνίσματος

Η αναπνευστική λειτουργία σε άτομα που γεννήθηκαν με βάρος μικρότερο των 1000gr και κάπνιζαν στην πρώιμη ενήλικη ζωή, έχει αναφερθεί ότι ήταν χειρότερη σε σχέση με αυτών που δεν κάπνιζαν. Ο Doyle και οι συνεργάτες [202] του ανέφεραν τα αποτελέσματα της αναπνευστικής λειτουργίας σε μέση ηλικία 20,2 ετών ενός πληθυσμού 44 επιζώντων από 60, γεννημένων που είχαν βάρος γέννησης μικρότερο των 1000gr, κατά την περίοδο 1977 έως 1980 στην Μελβούρνη.

Η αναπνευστική λειτουργία επίσης είχε μετρηθεί σε 42 από τα 44 άτομα και στην ηλικία των 8 ετών. Η αναπνευστική λειτουργία συγκρίθηκε στους 14 καπνιστές και τους 30 μη καπνιστές. Αρκετές μεταβλητές της αναπνευστικής λειτουργίας που αντικατόπτριζαν την ροή του αέρα ήταν σημαντικά ελαττωμένες στους καπνιστές.

Η κλινικά σημαντική μείωση στη ροή του αέρα ( $FEV1 / FVC < 75\%$ ) ήταν υψηλότερη στους καπνιστές (64%) σε σχέση με τους μη καπνιστές (20%). Επίσης υπήρξε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση στον λόγο  $FEV1/FVC$  μεταξύ των ηλικιών 8 και 20 ετών στους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές. Ο ρυθμός μείωσης της αναπνευστικής λειτουργίας ήταν ταχύτερος, στους καπνιστές με βάρος γέννησης μικρότερο των 1000gr. έως την ηλικία των 20 χρόνων. Σ αυτό αν προστεθεί το γεγονός ότι το κάπνισμα είναι επιβλαβές για την αναπνευστική λειτουργία σε όλα τα άτομα κατά την ενήλικη ζωή, οι πρόωρα γεννημένοι ενήλικες δεν θα πρέπει να καπνίζουν και στην περίπτωση που καπνίζουν θα πρέπει να ελέγχουν την αναπνευστική τους λειτουργία καθ όλη την διάρκεια της

ενήλικης ζωής τους. Είναι πιθανόν η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια να εξελιχτεί ραγδαία και σε μικρότερες ηλικίες [203,204].

## **2. Μακροχρόνια παρακολούθηση: για πόσο**

Το χαμηλό βάρος γέννησης συνδέεται με παθήσεις της αναπνευστικής λειτουργίας στην ενήλικη ζωή, συμπεριλαμβανόμενων υψηλότερων ποσοστών θανάτου από χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, όπως αναφέρθηκε από τον Barker και τους συνεργάτες του σε μια μελέτη παρακολούθησης 5718 ανδρών γεννημένων στην Αγγλία από το 1911 έως το 1930[205]. Η περίοδος παρακολούθησης των πρόωρων νεογνών της σύγχρονης περιγεννητικής και νεογνικής εντατικής φροντίδας, έχει φτάσει μέχρι την τρίτη δεκαετία ζωής και σαφώς είναι πολύ σύντομη για την ανίχνευση υψηλών ποσοστών της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας η οποία τυπικά εμφανίζεται πολύ αργότερα. Όποτε απαιτείται παρακολούθηση για αρκετά χρόνια κατά την ενήλικη ζωή των γεννημένων και επιζήσαντων πρόωρων νεογνών.

## **3. Αναπνευστικά επακόλουθα σε όψιμα πρόωρα (HK 32-36+6εβδ)**

Ο Colin και οι συνεργάτες του[206] έκαναν μια ανασκόπηση στην αναπνευστική νοσηρότητα για τα όψιμα πρόωρα που γεννηθήκαν μεταξύ 2000 έως 2009. Στις έρευνες που ανέφεραν αποτελέσματα μετά την νοσηλεία στο νοσοκομείο δινόταν έμφαση στην αναπνευστική νοσηρότητα, η οποία προκαλούνταν από αναπνευστικό συγκυτιακό ιό (RSV) σε βρέφη, με τις σχετικές επανεισαγωγές να είναι περισσότερες στην παιδική ηλικία των όψιμων προώρων νεογνών σε σχέση με την αντίστοιχη ηλικία των τελειόμηνων νεογνών. Υπάρχουν σχετικά λίγες αναφορές αποτελεσμάτων πέραν της βρεφικής ηλικίας, στις οποίες να υπάρχει σύγκριση είτε της αναπνευστικής νοσηρότητας είτε της πνευμονικής λειτουργίας, στα όψιμα πρόωρα σε σχέση με αυτά που έχουν γεννηθεί πριν τις 32 εβδομάδες.

Στις έρευνες που αξιολογήθηκε η αναπνευστική λειτουργία υπήρχαν περισσότερες αποδείξεις για απόφραξη των αεραγωγών στα όψιμα πρόωρα σε σχέση με τα τελειόμηνα. Όσον αφορά την αναπνευστική νοσηρότητα, μια κλινική μελέτη το 2010 χρησιμοποίησε δεδομένα από την Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III,1988-1994) συνδεδεμένα με τα πιστοποιητικά γέννησης των ΗΠΑ, για να προσδιορίσουν εάν η γέννηση των όψιμων πρόωρων, σχετιζόταν με την διάγνωση του άσθματος στην πρώιμη ηλικία[207]. Τα δεδομένα αυτά προέρχονταν από 6187 δείγματα παιδιών με ηλικία κύησης 34 έως 41 εβδομάδες, τα οποία ήταν από 2 έως 83 μηνών, κατά την περίοδο της έρευνας. Τα 537 που ήταν πρόωρα 34-36 εβδομάδων, είχαν σχετικά υψηλότερα ποσοστά άσθματος σε σχέση με 5650 παιδιά που ήταν τελειόμηνα, αλλά η αύξηση δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Επίσης σε έρευνα που έγινε στην Βραζιλία η οποία αναφερόταν σε 26 βρέφη με μέση ηλικία κύησης τις 32,7 εβδομάδες τα οποία δεν χρειάστηκαν στην νεογνική ηλικία αναπνευστική υποστήριξη, δεν τους χορηγήθηκε επιφανειοδραστικός παράγοντας, είτε οξυγόνο έστω για λιγότερες από 48 ώρες, ο έλεγχος της αναπνευστικής τους λειτουργίας ο οποίος έγινε σε

μέση ηλικία 10 εβδομάδων και επαναλήφθηκε στις 46 εβδομάδες έδειξε μεγαλύτερη απόφραξη των αεραγωγών σε σύγκριση με 24 τελειόμηνα βρέφη[208] χωρίς μάλιστα να υπάρξει βελτίωση στην δεύτερη μέτρηση. Τα όψιμα πρόωρα είναι φανερό από τα παραπάνω ότι πρέπει να παρακολουθούνται στην παιδική τους ηλικία και αργότερα κατά την ενήλικη ζωή.

#### **4. Νευροαναπτυξιακά προβλήματα σε πολύ πρόωρα με ΒΠΔ**

Επίσης παιδιά με ιστορικό ΒΠΔ έχουν αυξημένο κίνδυνο για νευροαναπτυξιακά προβλήματα. Μελέτες έχουν δείξει ότι έχουν αυξημένη αναπτυξιακή καθυστέρηση σε σύγκριση με παιδιά που δεν είχαν ΒΠΔ [209,210]. Σε μελέτη που παρακολουθήθηκαν νεογνά με ΒΠΔ μέχρι 2 ετών διορθωμένη ηλικία, βρέθηκε ότι είχαν σοβαρή καθυστέρηση στην ανάπτυξη σε τελειόμηνη ηλικία (40 εβδομάδες), με μέσο βάρος σώματος και ύψος κάτω από την 3<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση. Η ανάπτυξη τους άρχισε να βελτιώνεται όταν βελτιώθηκε η αναπνευστική τους λειτουργία. Στα 2 χρόνια το βάρος σώματος για τα αγόρια και τα κορίτσια ήταν μεταξύ της 3<sup>ης</sup> –10<sup>ης</sup> εκατοστιαίας θέσης, ενώ το ύψος για τα αγόρια ήταν μεταξύ της 10<sup>ης</sup> –25<sup>ης</sup> και για τα κορίτσια στην 25<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση [211].

Η υπέρταση είναι ένα ακόμα πρόβλημα των παιδιών που σαν νεογνά παρουσίασαν ΒΠΔ, χωρίς να είναι γνωστός ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο προκύπτει[212]. Γενικά, τα βρέφη και τα παιδιά που σαν όψιμη επιπλοκή της ΒΠΔ παρουσίασαν υπέρταση, ανταποκρίνονται καλά στην αντιυπερτασική θεραπεία. Είναι φανερό ότι για να μειώσουμε τις συνέπειες από την νόσο πρέπει να γίνουν παρεμβάσεις στην κατεύθυνση της ελάττωσης της συχνότητας και της βαρύτητας της ΒΠΔ.

#### **5. Νέες πολιτικές στην Νεογνολογία και η επίδραση τους στην ΒΠΔ**

Από τις αρχές της δεκαετίας του 2000 υπήρξε η προοδευτική επικράτηση ενός νέου τρόπου σίτισης των ΠΧΒΓ νεογνών καθώς και η αντιμετώπιση τους με λιγότερο επεμβατικές μεθόδους αναπνευστικής υποστήριξης.

Η «επιθετική» σίτιση των ΠΧΒΓ νεογνών, βασίστηκε στην λογική ότι το νεογνό πρέπει ή δυνατόν από την 1<sup>η</sup> ημέρα να λαμβάνει το λεύκωμα κυρίως αλλά και τις θερμίδες στην ποσότητα που τις λαμβάνει για την δεδομένη ΗΚ από την μητέρα του δια του πλακούντα[213]. Η «επιθετική» χορήγηση λευκώματος και θερμίδων από τα πρώτα 24ωρα, η οποία βρέθηκε ότι δεν αυξάνει τον κίνδυνο επιπλοκών, βοηθάει να μην υπάρξει κατά το δυνατόν εξωμήτρια καθυστέρηση στην ανάπτυξη τα αρνητικά αποτελέσματα της οποίας έχουν πλέον τεκμηριωθεί.

Το ίδιο διάστημα επιβεβαιώθηκε ότι λιγότερο επεμβατικές μέθοδοι αναπνευστικής υποστήριξης όπως το ρινικό CPAP που έτυχαν ευρύτατης εφαρμογής, δεν επηρέασαν αρνητικά την πρόγνωση των ΠΧΒΓ νεογνών, ενώ υπήρξαν και μελέτες που έδειξαν μείωση της συχνότητας της ΒΠΔ[214]. Στην επικράτηση της εφαρμογής με διάφορους τρόπους του ρινικού CPAP (nCPAP, nIPPV, SnIPPV) βοήθησε και το ότι η επιτρεπόμενη υπερκαπνία (permissive hypercapnia), που εφαρμόστηκε στα ΠΧΒΓ νεογνά δεν είχε σαν αποτέλεσμα την αύξηση των επιπλοκών, αλλά είχε θετική επίδραση στα διάφορα συστήματα. Έως σήμερα η αξιολόγηση του αναπνευστικού των ΠΧΒΓ νεογνών με ή

χωρίς ΒΠΔ όπως αποτυπώνεται στις δημοσιεύσεις δεν έχει γίνει λαμβάνοντας υπ όψιν τις δύο νέες πολιτικές στην Νεογνολογία, αφού η ευρεία και παράλληλη εφαρμογή τους καθυστέρησε [215]. Είναι φανερό ότι για να μειώσουμε τις συνέπειες από την νόσο που εξακολουθεί 3 δεκαετίες τώρα να έχει την ίδια συχνότητα, πρέπει να γίνουν παρεμβάσεις στην κατεύθυνση της ελάττωσης της συχνότητας και της βαρύτητας της ΒΠΔ και είναι ενδιαφέρον να εξεταστεί αν η εφαρμογή αυτών των 2 πολιτικών θα έχει κάποια επίδραση.

### 5.1. Βλαστοκύτταρα (MSCs) και ΒΠΔ

Στους στόχους του μέλλοντος για την θεραπεία της ΒΠΔ περιλαμβάνετε και η δυνατότητα χρησιμοποίησης βλαστοκυττάρων. Τα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα (MSCs) είτε τα παράγωγα τους φαίνεται να συμβάλουν στην επέκταση των πνευμονικών κυψελίδων και στην ολοκλήρωση του πνευμονικού δένδρου. Οι περισσότερες μελέτες έχουν διεξαχθεί σε ένα μοντέλο πνευμονικής βλάβης, που προκαλείται από υπεροξία σε πειραματόζωα ποντίκια, η οποία μιμείται τα περισσότερα μορφολογικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά της "νέας" ΒΠΔ. Μεγάλες μελέτες που αξιολογούν την κλινική σκοπιμότητα αυτής της θεραπείας βρίσκονται σε εξέλιξη. Τα αποτελέσματα των προ κλινικών μελετών, από την πειραματική χρήση βλαστοκυττάρων, έχουν δείξει ότι βελτιώνουν σε πειραματόζωα αποτελεσματικά την ΒΠΔ όταν χορηγούνται σε μια προληπτική ή θεραπευτική προσέγγιση [216]. Μάλιστα η χορήγηση βλαστοκυττάρων από θήλα πειραματόζωα έδειξε σε σχετική έρευνα μεγαλύτερη θεραπευτική αποτελεσματικότητα σε σχέση με βλαστοκύτταρα προερχόμενα από άρρενα. Η βελτίωση ήταν μεγαλύτερη όταν, τα από τα θήλα προερχόμενα βλαστοκύτταρα, χορηγούντο σε άρρενα πειραματόζωα με πνευμονική βλάβη και συνυπήρχε πνευμονική υπέρταση [217].

Αυτές οι παρατηρήσεις οδήγησαν σε πειραματικές κλινικές δοκιμές σε νεογνά, όπου βλαστοκύτταρα από το αίμα του ομφάλιου λώρου χορηγήθηκαν σε νεογνά που ήταν υψηλού κινδύνου για να αναπτύξουν ΒΠΔ. Ο Chang και οι συνεργάτες του χορήγησαν MSCs σε εννέα πρόωρα νεογνά που γεννήθηκαν μεταξύ 24+0 και 26+4 εβδομάδων κύησης. Τα κύτταρα χορηγήθηκαν ενδοτραχειακά μεταξύ της 5ης και της 14ης ημέρας της ζωής χωρίς να παρουσιαστούν σημεία τοξικότητας από τη δόση ή σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε σύγκριση με μια ομάδα μαρτύρων αντίστοιχης ηλικίας, παρατηρήθηκε μια τάση προς μείωση της σοβαρής ΒΠΔ [218].

Στην επανεξέταση των παιδιών αυτών σε ΔΗ ηλικία 2 χρόνων βρέθηκε ότι η χορήγηση βλαστοκυττάρων ήταν ασφαλής και δεν προκάλεσε ανεπιθύμητες εκδηλώσεις από το αναπνευστικό, την ανάπτυξη και την νευροανάπτυξη σε σχέση τους μάρτυρες [219].

Ωστόσο, αυτές οι θεραπείες είναι πειραματικές και πρέπει να γίνουν γνωστά πολύ περισσότερα για τον μηχανισμό δράσης των MSCs. Απαιτείται περαιτέρω βασική έρευνα, ιδίως όσον αφορά τον ποιοτικό έλεγχο των κυτταρικών θεραπειών, πριν να ξεκινήσουν προσεκτικά σχεδιασμένες κλινικές μελέτες.

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## I. Σκοπός- Υπόθεση

**Κύριος σκοπός** της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η ανάπτυξη των πολύ πρόωρων νεογνών κατά την διάρκεια της νοσηλείας τους σαν αποτέλεσμα της επιθετικής σίτισης και της έγκαιρης χρήσης του ρινικού CPAP και να συσχετιστεί με την αναπνευστική τους λειτουργία, κάνοντας σπιρομέτρηση στην σχολική ηλικία (8-10 χρόνων), τόσο στα πολύ πρόωρα όσο και σε τελειόμηνους μάρτυρες. Επίσης να διερευνηθεί αν τα πολύ πρόωρα νεογνά με ΒΠΔ έχουν σημαντική διαφορά στην αξιολόγηση του αναπνευστικού τους σε σχέση με τα αυτά χωρίς ΒΠΔ και τα τελειόμηνα.

**Δευτερεύοντες σκοποί** ήταν να αξιολογηθούν στα πολύ πρόωρα νεογνά με η χωρίς ΒΠΔ σε σχέση με τους τελειόμηνους μάρτυρες 1) η ανάπτυξη τους στην ηλικία των 2 και των 8 έως 10 χρόνων 2) η ενδιάμεση νοσηρότητα από το αναπνευστικό όπως αυτή εκφράζεται από: α) την συχνότητα των λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού και την χρήση αντιβιοτικών ή εισπνεόμενων β) τις επανεισαγωγές στο νοσοκομείο για προβλήματα του αναπνευστικού έως τα 2 χρόνια ζωής διορθωμένη ηλικία (ΔΗ), από τα 2 έως 5 χρόνια και από τα 6 έως και κατά τον έλεγχο της αναπνευστικής τους λειτουργίας.

**Υπόθεση** Η μελέτη σχεδιάστηκε να διερευνήσει, αν η με συνέπεια εφαρμογή των πολιτικών, της επιθετικής σίτισης και της έγκαιρης χρήσης ρινικού CPAP στα πολύ πρόωρα νεογνά της ΜΕΝΝ του νοσοκομείου «Άγιος Παντελεήμων» επηρέασε την ανάπτυξη τους και αν είχε οποιαδήποτε επίδραση και σε πιο βαθμό στην αναπνευστική λειτουργία έως την σχολική ηλικία.

## II. ΑΣΘΕΝΕΙΣ – ΜΕΘΟΔΟΙ

### ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Μελετήθηκαν 108 πρόωρα νεογνά με Β.Γ <1500 γρ. και Η.Κ <32 εβδ. (πολύ πρόωρα) και 70 τελειόμηνα που νοσηλεύτηκαν στην ΜΕΝ νεογνών του Γενικού Νοσοκομείου «Άγιος Παντελεήμων» την περίοδο 2007-2009.

Το αρχικό υλικό αποτέλεσαν 152 πολύ πρόωρα νεογνά και 70 τελειόμηνα που είχαν νοσηλευτεί κυρίως για νεογνικό ίκτερο και δεν παρουσίασαν πρόβλημα από το αναπνευστικό. Από τα παραπάνω 12 πρόωρα νεογνά απεβίωσαν, ενώ οι οικογένειες 18 πρόωρων νεογνών οικονομικών προσφύγων επέστρεψαν στην Χώρα τους (κυρίως Αλβανία) λόγω της οικονομικής κρίσης που ξέσπασε στην Ελλάδα και ως εκ τούτου χάθηκε η επικοινωνία μαζί τους και ήταν αδύνατον να ερωτηθούν και να συμμετάσχουν στην μελέτη. Επίσης 14 νεογνά δεν συμμετείχαν.

Πληροφορίες από το ιστορικό νοσηλείας συλλέξαμε τελικά αναδρομικά για 108 πολύ πρόωρα νεογνά(ομάδα Α) και 70 τελειόμηνα (ομάδα Β) που οι γονείς μετά από επικοινωνία δέχτηκαν να συμμετάσχουν στην έρευνα.

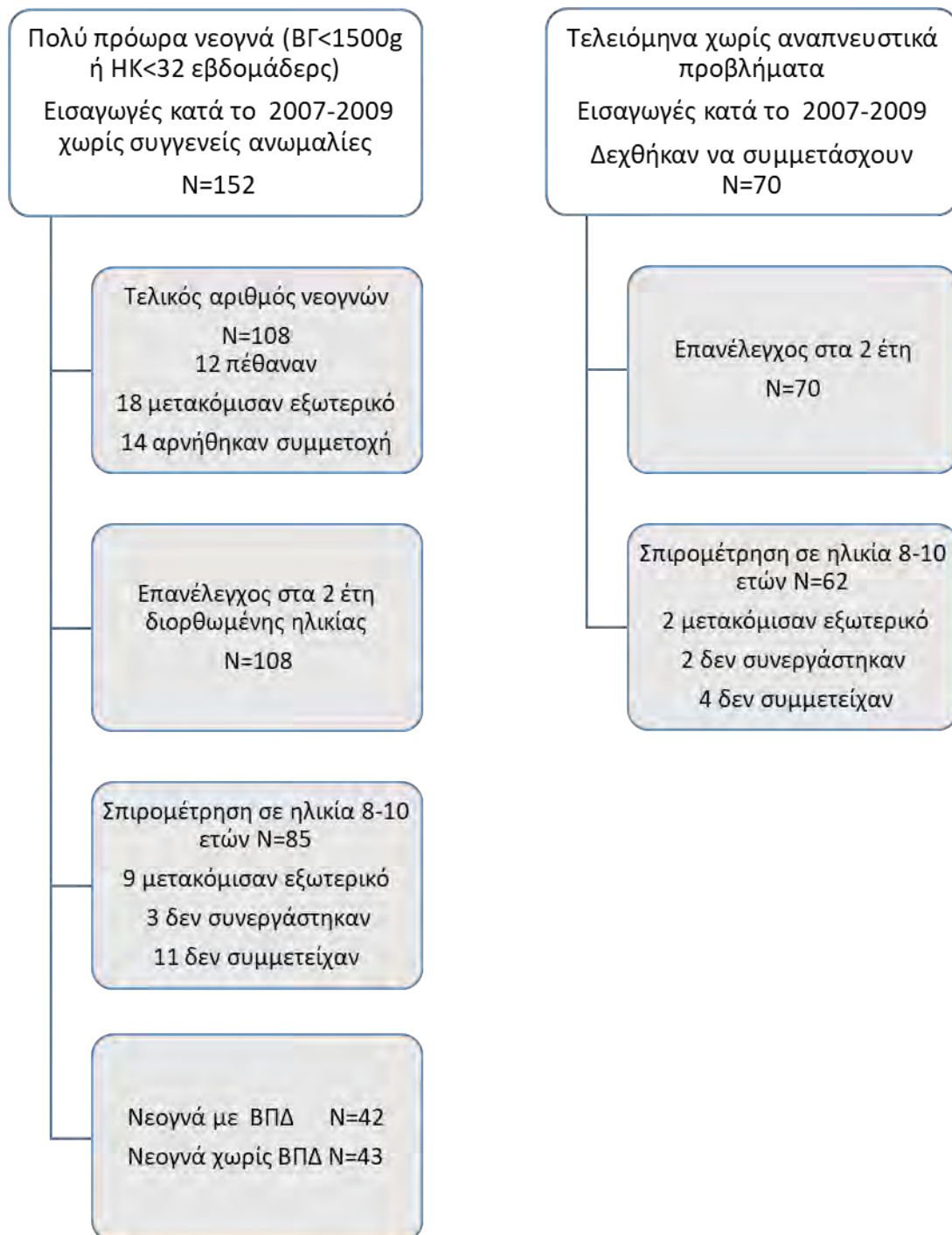
Τα πολύ πρόωρα νεογνά χωρίστηκαν σε 2 υποομάδες, την Α1 που περιελήφθησαν τα νεογνά με ΒΠΔ και την Α2 με αυτά δεν παρουσίασαν ΒΠΔ.

Για όλα τα νεογνά πρόωρα και τελειόμηνα καταγράφηκαν αναδρομικά και προοπτικά πληροφορίες όσο αφορά την ανάπτυξη τους και την αναπνευστική τους λειτουργία με σπιρομέτρηση.

Σπιρομέτρηση στην ηλικία των 8-10 χρονών πραγματοποιήθηκε σε 85 παιδιά που είχαν γεννηθεί πολύ πρόωρα, 42 με ΒΠΔ και 43 χωρίς ΒΠΔ, όπως επίσης και σε 62 παιδιά που γεννήθηκαν τελειόμηνα.



Στο σχήμα παρουσιάζετε το υλικό της μελέτης όπως διαμορφώθηκε ως και την ηλικία των 8 έως 10 χρόνων.



\*ΒΠΔ : ΒΡΟΓΧΟΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ

## Μέθοδοι

Για την μελέτη χρησιμοποιήθηκαν :

- Τα ιστορικά των νεογνών κατά την νοσηλεία τους στην μονάδα.
- Τα αρχεία του ιατρείου μακροχρόνιας παρακολούθησης (Follow up).
- Πληροφορίες που πάρθηκαν από τις απαντήσεις των γονιών σε συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο.
- Αξιολόγηση (κλινική εξέταση-ανάπτυξη) την ημέρα της συνέντευξης .
- Σπιρομέτρηση.

Από το ιστορικό νοσηλείας και τα αρχεία του ιατρείου μακροχρόνιας παρακολούθησης καταγράφηκαν:

### **Νεογνά με ΒΓ<1500γρ και Η.Κ<32 εβδ. ( ομάδα Α)**

- Τα σωματομετρικά στοιχεία (ΗΚ,ΒΓ,ΠΚ) κατά την γέννηση και την έξοδο από την ΜΕΝΝ
- Ημέρες νοσηλείας
- Ημέρες οξυγονοθεραπείας ( IPPV, nCPAP, O<sub>2</sub> διάχυτο)
- Χορήγηση κορτιζόνης προγεννητικά
- ΣΑΔ ( σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας)
- ΒΠΔ (βρογχοπνευμονική δυσπλασία)
- Χορήγηση καφεΐνης και κορτικοειδών κατά την νοσηλεία
- ΡΔΑ (ανοικτός βοτάλλειος πόρος )
- ΙΝΗ ( ενδοκοιλιακή εγκεφαλική αιμορραγία)
- ΡVΛ ( περικοιλιακή λευκομαλάκυνση)
- ΝΕΚ ( νεκρωτική εντεροκολίτιδα)
- Επεισόδια πλώιμης και όψιμης σηψαιμίας
- ROP (αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας)
- Τα σωματομετρικά στην διορθωμένη ηλικία των 2 χρόνων

### **Τελειόμηνα νεογνά (ομάδα Β)**

- Τα σωματομετρικά στοιχεία κατά την γέννηση
- Αιτία εισαγωγής

Από το ειδικό ερωτηματολόγιο και το βιβλιάριο υγείας καταγράφηκαν:

- Τα πολύ πρόωρα νεογνά που χορηγήθηκε το εμβόλιο (synagis) για τον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό (RSV)
- Τα σωματομετρικά, των πολύ προώρων στην ηλικία των 8 χρόνων και στα τελειόμηνα σε ηλικία των 2 χρόνων και κατά την σπιρομέτρηση
- Τα επεισόδια λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού από την έξοδο έως τα 2 χρόνια, 2-5 και από τα 6 έως την σπιρομέτρηση σε ηλικία 8-10 χρόνων σε όλα τα παιδιά της μελέτης
- Οι επανεισαγωγές όλων των παιδιών για λοιμώξεις του αναπνευστικού
- Αλλεργίες γονέων και κάπνισμα
- Ηλικία που πήγαν τα παιδιά σε παιδικό σταθμό

Σπιρομέτρηση

Στην ΜΕΝ νεογνών του Γενικού Νοσοκομείου «Άγιος Παντελεήμων», που αποτελεί το περιγεννητικό κέντρο και νοσηλεύει τα νεογνά που γεννιούνται στην Δυτική Περιφέρεια της Αττικής και στις νήσους του Αιγαίου, από το 2006 είχαν εφαρμοστεί με την μεγαλύτερη δυνατή συνέπεια οι πολιτικές της «επιθετικής σίτισης»[213,220] και της εφαρμογής ενωρίς και με επιμονή water-seal ρινικού CPAP με επιτρεπόμενη υπερκαπνία [221].

Οι πολιτικές που αναφέρθηκαν και είχαν εφαρμοστεί το διάστημα εκείνο σε όλα τα πολύ πρόωρα νεογνά που νοσηλεύτηκαν στην ΜΕΝ περιλάμβαναν τα παρακάτω.

Στο νεογνό χορηγείτο από την γέννηση ολική παρεντερική διατροφή με αρχικό λεύκωμα 2.5γρ/kg/ημέρα και τελικό 3.5 έως 4.5γρ/kg/ημέρα ανάλογα με την ΗΚ εντός των πρώτων 5 ημερών ζωής. Λίπος χορηγείτο από την 2<sup>η</sup> ημέρα με τελική ποσότητα 3γρ/kg/ημέρα. Για την απρόσκοπτη χορήγηση της παρεντερικής διατροφής τοποθετούσαν από την πρώτη ημέρα κεντρικό αγγείο δηλαδή ομφαλική φλέβα ή ΚΚΠΦ.

Στα πολύ πρόωρα νεογνά γάλα χορηγείτο από την 1<sup>η</sup> ή την 2<sup>η</sup> ημέρα κυρίως μητρικό ή σε αδυναμία της μητέρας πχ γέννηση σε άλλη πόλη, τροποποιημένο γάλα

(Nestle stage 1 με λεύκωμα 2.9γρ./100ml) σαν ελάχιστη διατροφή για 1 έως 3 ημέρες και μετά αυξάνονταν με ρυθμό 24-36 ml/kg/ημέρα, ενώ η ποσότητα στην πλήρη εντερική σίτιση έφτανε τα 200ml/kg/ημέρα. Στο μητρικό γάλα προστίθετο ενισχυτής (Nutricia fortifier με λεύκωμα 1.1 γρ./100ml) όταν η ημερήσια ποσότητα έφτανε τα 100ml/kg.

Στα νεογνά με ενδομήτρια καθυστέρηση η εντερική σίτιση ξεκινούσε αργότερα, με διαφορά 1 έως 2 ημερών, αυξανόταν με την μικρότερη ποσότητα και βραδύτερα. Αν η αύξηση του πολύ πρόωρου νεογνού, ιδιαίτερα της ΠΚ δεν ήταν ικανοποιητική η ημερήσια ποσότητα του γάλατος αυξανόταν σταδιακά έως τα 220-240ml/kg.

Η μέτρηση του ΒΣ γινόταν καθημερινά και της ΠΚ κάθε 3 ημέρες.

Αν το νεογνό ήταν σε nCPAP η μέτρηση της ΠΚ γινόταν κάθε εβδομάδα. Οι μετρήσεις καταγράφονταν κάθε εβδομάδα στα διαγράμματα εκατοστιαίων θέσεων. Η προσπάθεια επικεντρωνόταν στο να μην παρουσιάσουν σημαντική καθυστέρηση στην ανάπτυξη ή στην περίπτωση καθυστέρησης να επιτευχθεί η καλλίτερη δυνατή αύξηση αναπλήρωσης εντός των 40 έως 44 εβδομάδων ΔΗ.

Μετά την έξοδο από την MENN το βρέφος συνέχιζε να λαμβάνει μητρικό γάλα με ενισχυτή ή ειδικό γάλα για μετά την έξοδο (postdischarge) τουλάχιστον έως τις 44 ΔΗ ή έως η ΠΚ να φτάσει την 25<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση.

Τα πολύ πρόωρα νεογνά τοποθετούνταν εντός της 1<sup>ης</sup> ώρας μετά την γέννηση, με την εισαγωγή τους στην MEN ή αμέσως μετά την αποσωλήνωση τους, σε αναπνευστικό μηχάνημα water-seal nCPAP. Στα πολύ πρόωρα νεογνά που είχαν μεταφερθεί στην MEN από άλλο σημείο της Περιφέρειας η CPAP εφαρμοζόταν αμέσως μετά την εισαγωγή τους.

Σε 19 νεογνά υπήρξε καθυστέρηση έως 7 ωρών, αφού χρειάστηκε να μεταφερθούν από νησιά του Αιγαίου Πελάγους. Τα νεογνά παρέμεναν σε η CPAP όσο συνεχιζόταν το αναπνευστικό πρόβλημα, εφαρμόζοντας συγχρόνως την πολιτική της επιτρεπόμενης υπερκαπνίας (PaCO<sub>2</sub><70mm Hg)[222]. Μετά 2 εβδομάδες άρχιζαν προσπάθειες απογαλακτισμού (weaning). Αν το νεογνό παρουσίαζε ταχύπνοια (αναπνοές>50/1'), ανάγκες για FiO<sub>2</sub>>0.25 ή άπνοιες τοποθετούνταν εκ νέου σε nCPAP και επαναλαμβάνονταν η προσπάθεια για weaning μετά από 48 ή 72 ώρες. Τα νεογνά παρέμεναν σε nCPAP έως την 33-34εβδομάδα ΔΗ ή έως να βγουν σε αέρα ή FiO<sub>2</sub><0.25.

Η παραμονή του νεογνού στο nCPAP διευκόλυνε στην σταθερή σίτιση για την όσο το δυνατόν καλλίτερη ανάπτυξη του, αφού μείωνε τις πιθανότητες για άπνοιες προωρότητας, αναπνευστική δυσχέρεια.

Σαν ΒΠΔ θεωρήθηκε η ανάγκη για O<sub>2</sub> μετά τις 28 ημέρες ζωής, ενώ η βαρύτητα ορίστηκε σαν ήπια, μέτρια ή σοβαρή σε σχέση με τις ανάγκες του νεογνού για O<sub>2</sub> ή αναπνευστική υποστήριξη στις 36εβδ ΔΗ [33].

Σε 22 πολύ πρόωρα νεογνά χορηγήθηκε καφεΐνη μετά την 3<sup>η</sup> ημέρα ζωής. Από αυτά τα 19 νεογνά είχαν ΒΠΔ και έλαβαν καφεΐνη για 6,9 ημέρες (μέση τιμή 10,1 και εύρος 1-36) και σε 3 νεογνά χωρίς ΒΠΔ για 1, 10 και 18 ημέρες αντίστοιχα. Σε 5 πολύ πρόωρα νεογνά χρειάστηκε να δοθεί σχήμα κορτικοειδών για να αποσωληνωθούν.

Σε κανένα νεογνό με ΒΠΔ δεν χορηγήθηκε για την πρόληψη ή την θεραπεία της, IV ή εισπνεόμενα κορτικοειδή. Μετά την έξοδο σε όλα τα νεογνά με ΒΠΔ και τα πολύ πρόωρα με HK<29εβδ χορηγήτο πλήρες σχήμα Synagis. Έγινε αναδρομική καταγραφή των σωματομετρικών και το ΒΣ και η ΠΚ κάθε νεογνού της μελέτης τοποθετήθηκε εκ νέου στις πρόσφατες καμπύλες ανάπτυξης του Fenton [223].

Στα πολύ πρόωρα νεογνά που είχαν αντιμετωπιστεί με αυτές τις πολιτικές καταγράφηκαν αναδρομικά, το ΒΣ και η ΠΚ στην γέννηση και οι εκατοστιαίες θέσεις τους, καθώς και το ΒΣ και η ΠΚ στην έξοδο και οι αντίστοιχες εκατοστιαίες θέσεις. Υπολογίστηκε ο ημερήσιος ρυθμός αύξησης του

ΒΣ και της ΠΚ (ΒΣ γρ./ημέρα και ΠΚ σε εκ/εβδ ) από την είσοδο στην ΜΕΝΝ έως την έξοδο. Καταγράφηκαν νεογνά που το ΒΣ και η ΠΚ ήταν <10<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση κατά την γέννηση και κατά την έξοδο. Επίσης η διάρκεια παραμονής σε nCPAP μετά την 7<sup>η</sup> ημέρα ζωής, η διάρκεια χορήγησης O<sub>2</sub>, η διάγνωση και η βαρύτητα της ΒΠΔ.

Μετά την έξοδο σ όλα τα ΠΧΒΓ νεογνά, καταγράφηκαν στα περισσότερα σε προοπτική βάση το ΒΣ, το ύψος και η ΠΚ σε διορθωμένη ηλικία 2 χρόνων καθώς και κατά την σπιρομέτρηση σε ηλικία 8-10 χρόνων. Επίσης καταγράφηκαν τα επεισόδια λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού (ανάγκη για πλήρες σχήμα αντιβίωσης ή εισπνεόμενα >3 ημέρες) και οι επανεισαγωγές με αιτία το αναπνευστικό σε 3 χρονικές περιόδους.

Αρχικά έως τα 2 χρόνια όπου οι πληροφορίες συλλέγονταν στα πλαίσια των τακτικών ανά τρίμηνο επισκέψεων για την μακροχρόνια παρακολούθηση τους.

Στην δεύτερη περίοδο, από τα 2 χρόνια έως και τα 5 η καταγραφή γινόταν μετά από τακτική επικοινωνία επιφορτισμένου μέλους της ομάδας με τους γονείς, την συμπλήρωση ειδικού ερωτηματολογίου και από πληροφορίες που υποχρεωτικά είχε καταγράψει ο παιδίατρος του στο βιβλιάριο υγείας του.

Η τρίτη περίοδος από τα 6 έως την σπιρομέτρηση στα 8-10 χρόνια με τον ίδιο τρόπο. Στα τελειόμνηνα νεογνά που συμμετείχαν σαν μάρτυρες στην μελέτη καταγράφηκαν τα ίδια στοιχεία στις ίδιες 3 περιόδους και η σπιρομέτρηση έγινε μεταξύ 8 και 10 χρόνων.

Για την σπιρομέτρηση χρησιμοποιήθηκε σπιρόμετρο Spirolab της εταιρίας Mir. Οι μετρήσεις έγιναν σε ποσοστό 90% στο εξωτερικό ιατρείο της ΜΕΝ νεογνών του νοσοκομείου «Άγιος Παντελεήμων» σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Θώρακος και της Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας[224,225]. Το 90% των μετρήσεων έγινε από τον ίδιο τεχνικό ο οποίος είναι ο επίσημος τεχνικός της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας και πραγματοποιεί > 2000 μετρήσεις/έτος. Η αναπνευστική λειτουργία εκφράστηκε σαν ποσοστό των προβλεπόμενων τιμών για το ύψος, το ΒΣ και το φύλο.

Καμπύλες ροής-όγκου λαμβάνονταν ώστε να αξιολογηθεί η Forced Vital Capacity (FVC), η Forced Expiratory Volume in 1 sec (FEV<sub>1</sub>) σε κάθε παιδί.

Στα παιδιά (πολύ πρόωρα και τελειόμνηνα) που οι τιμές της σπιρομέτρησης ήταν <70% των προβλεπόμενων επαναλαμβάνονταν η μέτρηση σε 3 έως 6 μήνες, θεωρώντας ότι η συνεργασία του παιδιού δεν ήταν η αναμενόμενη.

### III. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι ποσοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσες τιμές +/- τυπικές αποκλίσεις (ΤΑ) εάν ακολουθούν την κανονική κατανομή, ενώ οι μεταβλητές που δεν κατανέμονται κανονικά παρουσιάζονται ως διάμεσος και ενδοτεταρτομοριακή απόκλιση. Οι κατηγορικές τιμές παρουσιάζονται ως απόλυτες τιμές και σχετικές συχνότητες (%). Ο στατιστικός έλεγχος student's t-test και η Ανάλυση Διακύμανσης ( Analysis of Variance-ANOVA) εφαρμόστηκε για τον έλεγχο της διαφοράς στις μέσες τιμές μεταξύ ποσοτικών και κατηγορικών μεταβλητών με 2 ή περισσότερες κατηγορίες αν ισχύει η υπόθεση της κανονικής κατανομής ενώ ο στατιστικός έλεγχος Mann-Whitney και Kruskal-Wallis για τις μεταβλητές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή. Όλες οι αναφερόμενες p-τιμές ( p-values) βασίζονται σε αμφίπλευρους ελέγχους και συγκρίνονται σε επίπεδο σημαντικότητας  $\alpha=0,05$ . Το στατιστικό πρόγραμμα SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp) χρησιμοποιήθηκε για όλες τις αναλύσεις της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

#### IV. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τον πληθυσμό της μελέτης αποτέλεσαν 108 πρόωρα νεογνά με Β.Γ< 1500 γρ. και Η.Κ <32 εβδ. (πολύ πρόωρα) και 70 τελειόμηνα που νοσηλεύτηκαν στην ΜΕΝ νεογνών του Γ.Ν.Νίκαιας την περίοδο 2007-2009. Τα κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά των νεογνών που συμπεριλήφθησαν στην μελέτη παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Στον έλεγχο σύγκρισης των μετρήσεων της σπιρομέτρησης που έγινε σε ηλικία 8-10 ετών, μεταξύ των των πολύ πρόωρων και τελειόμηνων, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά όσο αφορά την **FEV1**  $p= 0.418$  και την **FVC**  $p=0.962$  αντίστοιχα. Επίσης δεν διαπιστώθηκε καμιά στατιστικά σημαντική διαφορά στα πρόωρα με ΒΠΔ και τα πρόωρα χωρίς ΒΠΔ κατά την σύγκριση των **FEV1**  $p=0.285$  και **FVC**  $p=0.759$ . (πίνακας 2, γραφήματα 1-5)

Επίσης συγκρίθηκαν και οι τρεις ομάδες των νεογνών όσο αφορά την αναπνευστική τους λειτουργία στις ηλικίες των 8-10 ετών . Στον σχετικό έλεγχο που έγινε δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων **FEV1**  $p=0.447$  και **FVC**  $p=0.956$ . (γράφημα 6)

Στην σύγκριση μεταξύ των πολύ πρόωρων νεογνών και των τελειομήνων όσο αφορά την ανάπτυξη τους, στις ηλικίες των 2 και 8 ετών βρέθηκε σημαντικά στατιστική μείωση στα πολύ πρόωρα νεογνά στο ΒΓ, στην ΠΚ και στο ΜΣ, εκτός από την ΠΚ στην σχολική ηλικία  $p=0.09$ .

Επίσης δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην ανάπτυξη μεταξύ των πρόωρων νεογνών με ή χωρίς ΒΠΔ παρά το γεγονός ότι τα πρόωρα με ΒΠΔ ήταν μικρότερα σε ΗΚ, ΒΓ και εμφάνισαν περισσότερες επιπλοκές κατά την διάρκεια νοσηλείας τους στην ΜΕΝ. (πίνακας 3, γραφήματα 7-18)

Δεν βρέθηκε σημαντικά στατιστική διαφορά κατά την σύγκριση των δύο ομάδων πρόωρων και τελειομήνων στις περιόδους που μελετήθηκαν όσο αφορά τις λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού. (πίνακας 4, γραφήματα 19-24)

Στην σύγκριση μεταξύ των πολύ πρόωρων νεογνών και τελειομήνων όσο αφορά τις εισαγωγές σε νοσοκομείο, με αιτία εισαγωγής λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού, δε υπήρξε σημαντική διαφορά στις περιόδους που μελετήθηκαν. Όπως σημαντική διαφορά δεν βρέθηκε μεταξύ πολύ προώρων με ή χωρίς ΒΠΔ. (πίνακας 5, γραφήματα 25-30)

**Πίνακας 1. Σωματομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά των νεογνών της μελέτης**

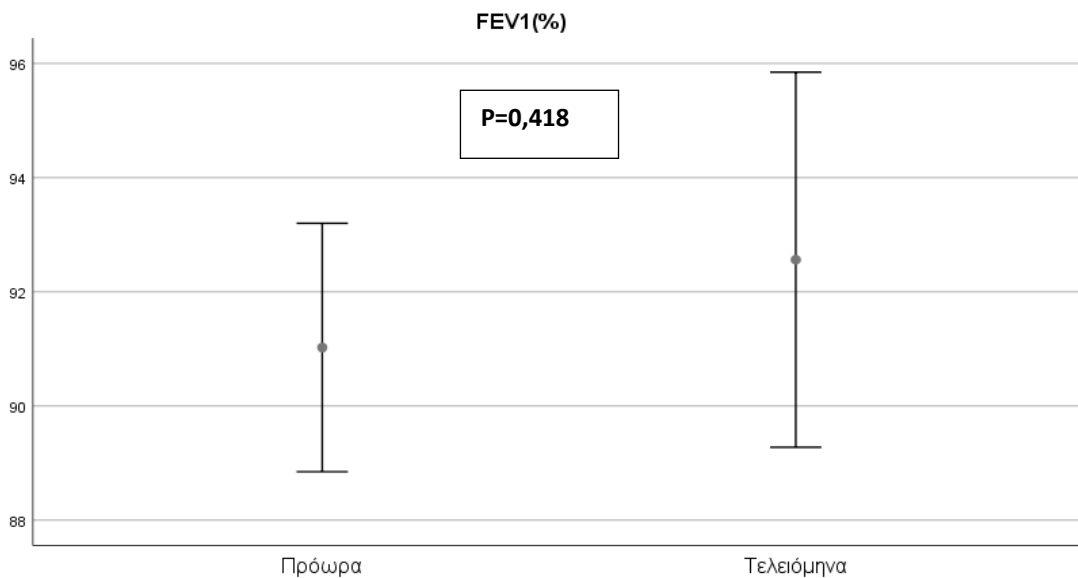
	Τελειόμηνα	Πρόωρα	Πρόωρα με ΒΠΔ* (Π-ΒΠΔ)	Πρόωρα χωρίς ΒΠΔ* (Π χωρίς ΒΠΔ)	P-τιμή (Π με ΒΠΔ vs Π χωρίς ΒΠΔ)
Ηλικία κυήσεως (εβδ)			27.6 (1.7)	30.9 (1.2)	<0.001
Βάρος γέννησης (g)			1003.8 (186.2)	1346.6 (284.2)	<0.001
Περίμετρος κεφαλής (cm)			25.2 (1.7)	27.9 (1.7)	<0.001
Φύλο (Άρρεν/Θήλυ)	39/31	63/45	29/20	34/25	
Βάρος γέννησης < 10 <sup>η</sup> ΕΘ** N (%)	-	8 (7.4)	0(0.0)	8 (13.6)	0.007
Περίμετρος Κεφαλής < 10 <sup>η</sup> ΕΘ N (%)		9 (8.3)	1 (2)	8(13.6)	0.039
Περίμετρος Κεφαλής < 10 <sup>η</sup> ΕΘ στην έξοδο από το μαιευτήριο N (%)		5 (4.6)	2 (4.1)	3 (5.1)	0.805
Βάρος < 10 <sup>η</sup> ΕΘ στην έξοδο από το μαιευτήριο N (%)		27 (25)	9 (18.4)	18 (30.5)	0.109
Προγεννητικά χορήγηση κορτικοστεροειδών N (%)	-	55 (50.9)	24 (49)	31 (52.5)	0.748
Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας N (%)		81 (75)	49 (100)	32 (54.2)	<0.001
ΒΠΔ N (%)	-	49 (45.3)	49 (100)	-	
Ήπια		17 (15.7)	17 (34.7)	-	
Μέτρια		12 (11.1)	12 (24.5)		
Σοβαρή		20 (18.5)	20 (40.8)		
Χορήγηση nCPAP (διάμεσος/εύρος) σε ημέρες			28(64)	2(17)	<0.001
Χορήγηση Κορτικοστεροειδών για αποσωλήνωση N (%)	-	5 (4.6)	5 (10.2)	-	
Σημαντικά Ανοιχτός Αρτηριακός Πόρος -N (%)	-	17 (15.7)	15 (30.6)	2 (3.4)	<0.001
Συντηρητική θεραπεία		12 (11.1)	10 (20.4)	2 (3.4)	
Θεραπεία με ιβουπροφένη		4 (3.7)	4 (8.1)	-	
Χειρουργική θεραπεία		1 (0.9)	1 (2)	-	
Νεκρωτική εντεροκολίτιδα (στάδιο IIB-χειρουργική αποκατάσταση) N (%)	-	1 (0.9)	1 (2)	-	
Ενδοκράνια αιμορραγία στάδιο III-IV N (%)	-	9 (8.3)	8 (16.3)	1 (1.7)	0.012
Σηψαιμία N (%)	-	36 (33.3)	25 (51)	11(18.6)	0.004
Αμφιβληστροειδοπάθεια προωρότητας – θεραπεία με laser N (%)	-	33 - 8 (30.5 - 7.4)	28 – 8 (57.1 - 16.3)	5 – 0 (8.5 - 0)	<0.001



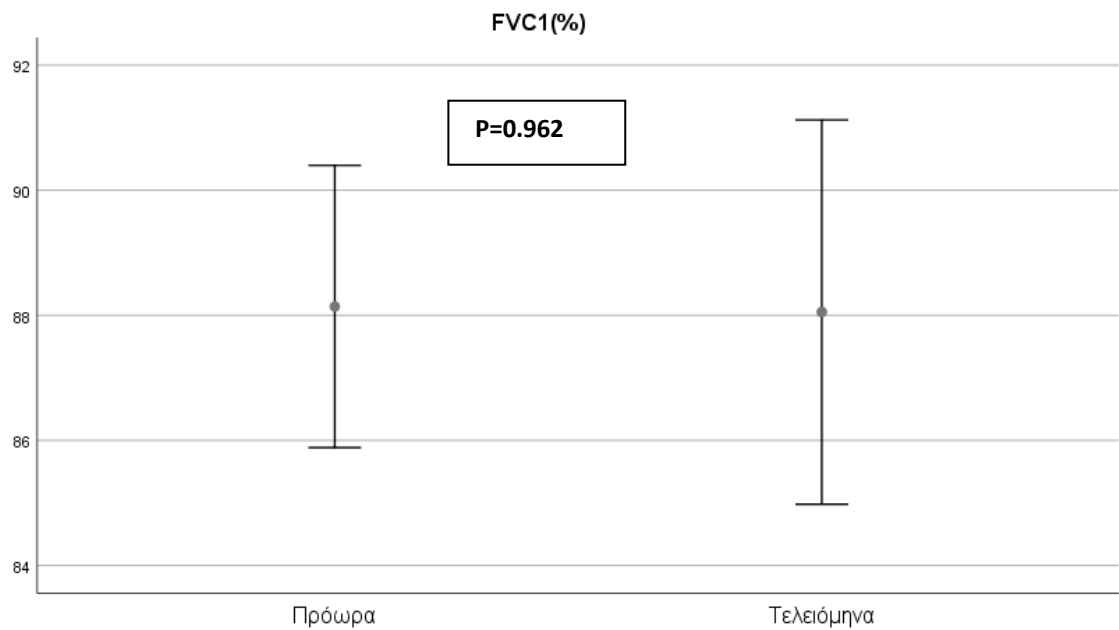
**Πίνακας 2.** Κατανομή των FEV1 και FVC των συμμετεχόντων παιδιών της μελέτης ανά ηλικία κυήσεως (πρόωρα vs. τελειόμηνα) και ανά κατηγορία παρουσίας βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας (ΒΠΔ) των πρόωρων παιδιών της μελέτης

	Πρόωρα	Τελειόμηνα	Πρόωρα με ΒΠΔ	Πρόωρα χωρίς ΒΠΔ	P τιμή	
					Πρόωρα vs Τελειόμηνα	Πρόωρα με ΒΠΔ vs Πρόωρα χωρίς ΒΠΔ
<b>FEV1 (%) (Μέση τιμή -τυπική απόκλιση)</b>	91.0(10.1)	92.6 (12.38)	89.8 (9.2)	92.2 (10.9)	0.418	0.285
<b>FVC (%) (Μέση τιμή -τυπική απόκλιση)</b>	88.1 (10.5)	88.1(11.6)	87.8 (9.3)	88.5 (11.6)	0.962	0.759

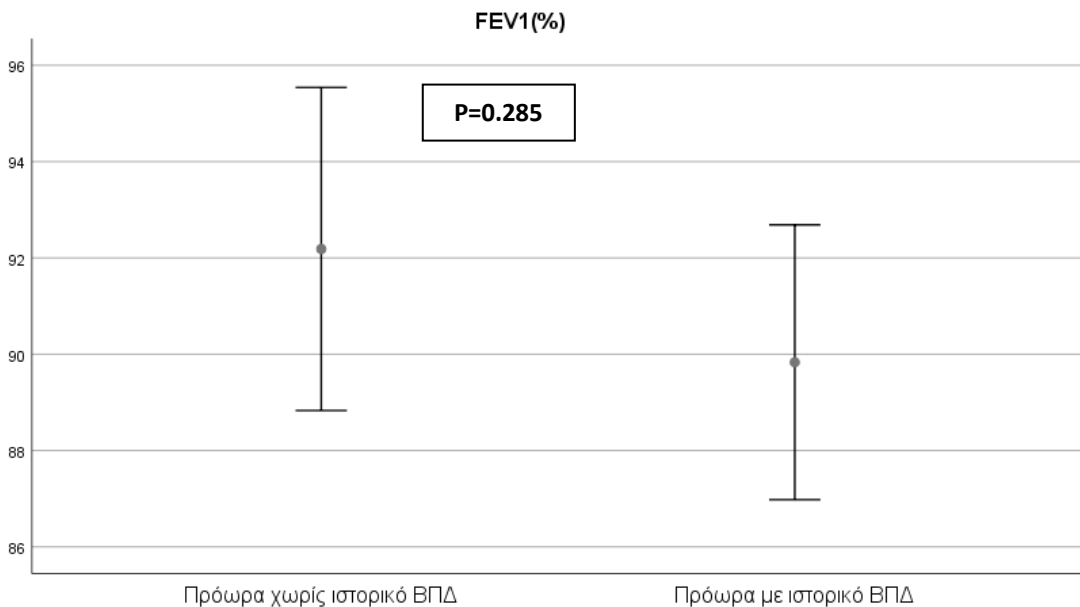
**Γράφημα 1.** Μέση τιμή και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης του FEV1 ανά κατηγορία ηλικίας κυήσεων παιδιών της μελέτης



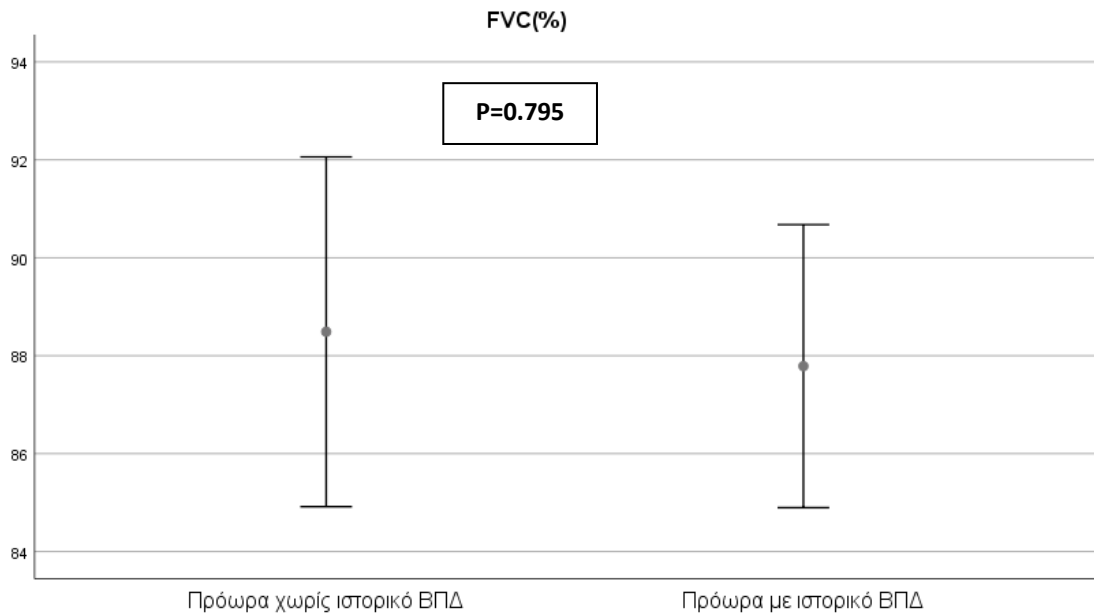
**Γράφημα 2. Μέση τιμή και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης του FVC ανά κατηγορία ηλικίας κυήσεων των παιδιών της μελέτης**



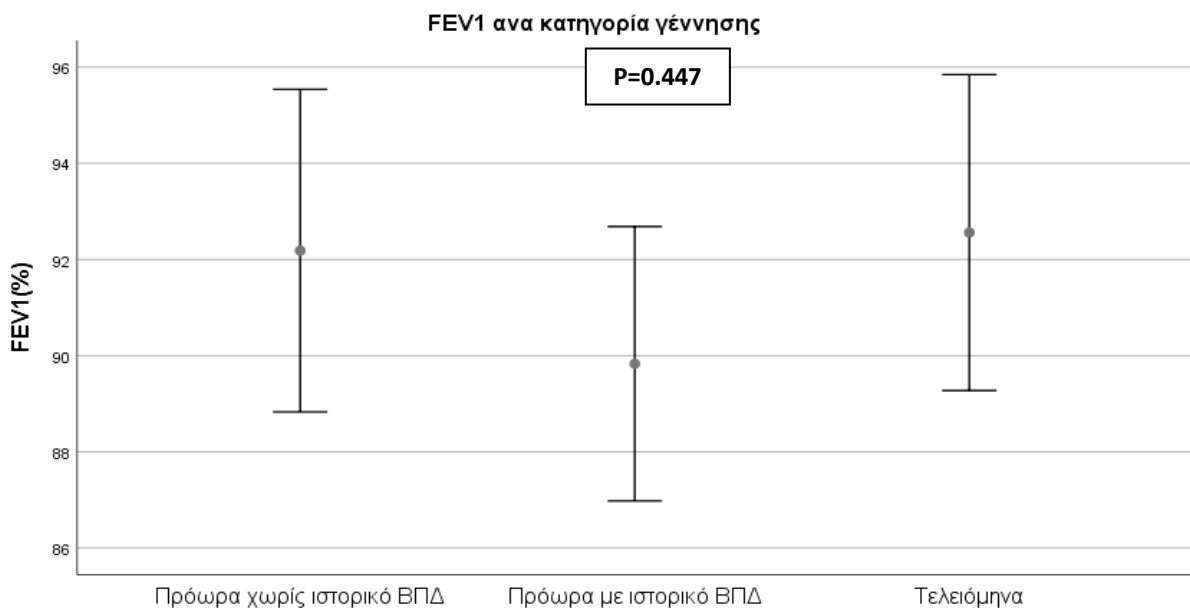
**Γράφημα 3. Μέση τιμή και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης του FEV1 ανά κατηγορία παρουσίας βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας (ΒΠΔ) των παιδιών της μελέτης με ιστορικό προωρότητας**



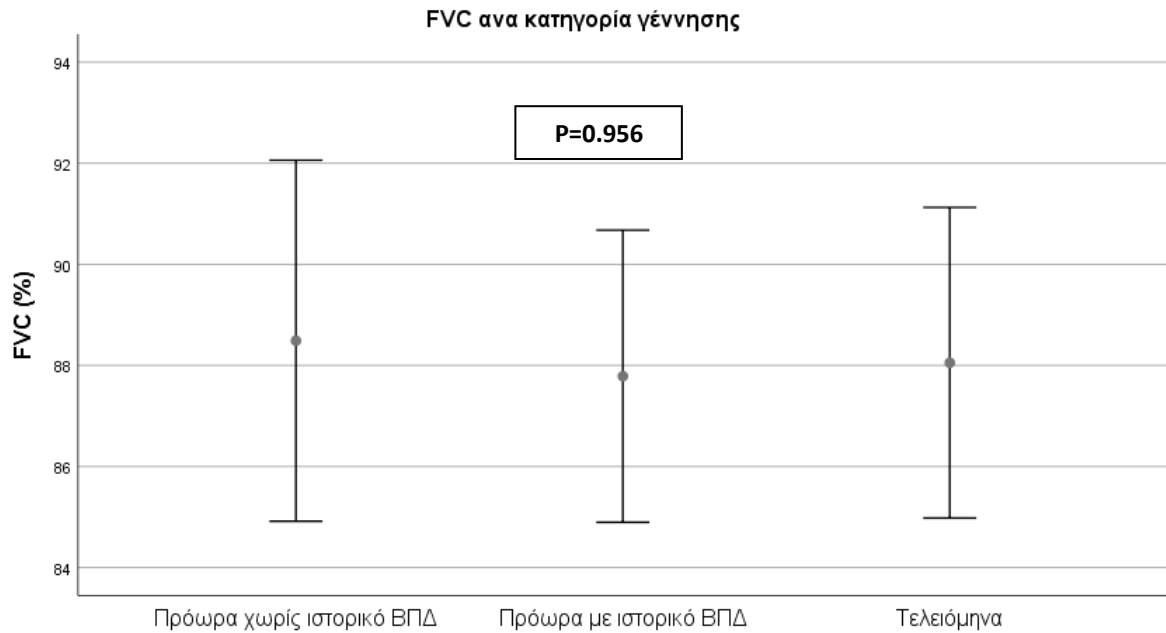
**Γράφημα 4. Μέση τιμή και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης του FVC ανά κατηγορία παρουσίας βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας (ΒΠΔ) των παιδιών της μελέτης με ιστορικό προωρότητας .**



**Γράφημα 5. Μέση τιμή και 95% διάστημα εμπιστοσύνης της FEV1 των παιδιών της μελέτης ανα κατηγορία γέννησης (Πρόωρα νεογνά χωρίς ιστορικό ΒΠΔ, πρόωρα με ιστορικό ΒΠΔ και τελειόμηνα νεογνά)**



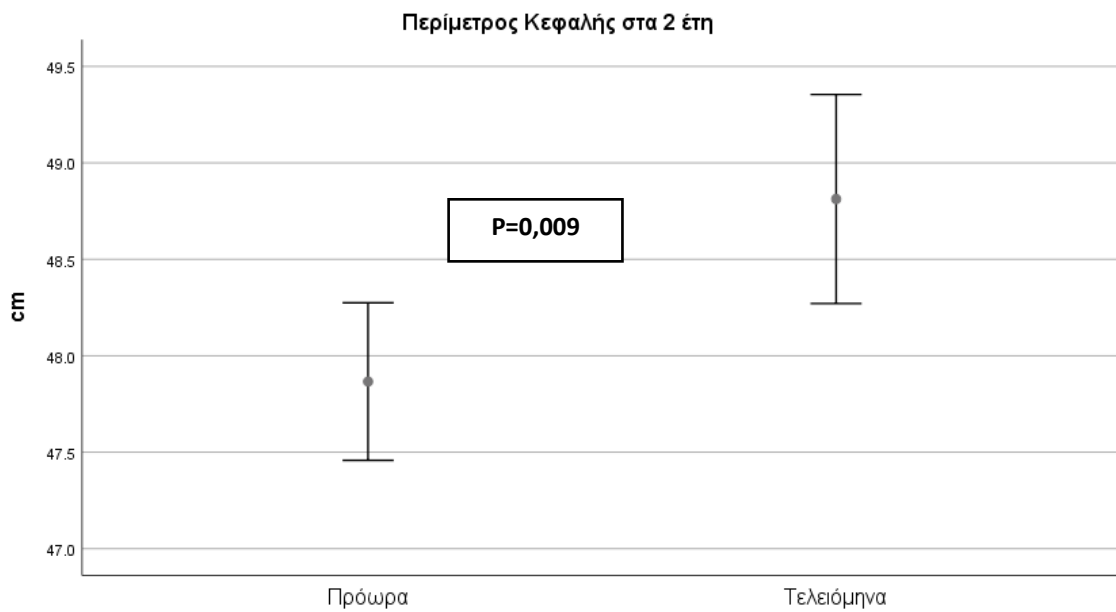
**Γράφημα 6.** Μέση τιμή και 95% διάστημα εμπιστοσύνης της FVC των παιδιών της μελέτης ανα κατηγορία γέννησης (Πρόωρα νεογνά χωρίς ιστορικό βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας (ΒΠΔ), πρόωρα με ιστορικό ΒΠΔ και τελειόμηνα νεογνά)



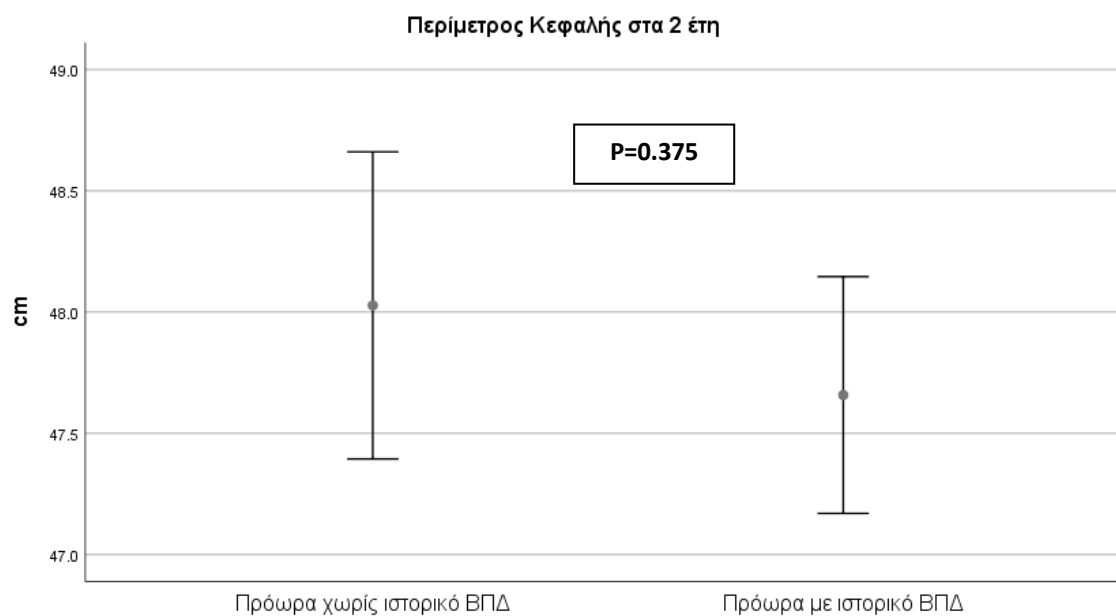
**Πίνακας 3. Κατανομή των σωματομετρικών χαρακτηριστικών (βάρος-ύψος-περίμετρος κεφαλής) των συμμετεχόντων παιδιών της μελέτη στα 2 και 8 χρόνια ανά ηλικία κυήσεως (πρόωρα vs. τελειόμηνα) και ανά κατηγορία παρουσίας ΒΠΔ των προώρων παιδιών της μελέτης**

	Τελειόμηνα	Πρόωρα	Πρόωρα με ΒΠΔ	Πρόωρα χωρίς ΒΠΔ	P τιμή	
					Πρόωρα vs Τελειόμηνα	Πρόωρα με ΒΠΔ vs Πρόωρα χωρίς ΒΠΔ
Περίμετρος κεφαλής (στα 2 έτη) (cm) (Μέση τιμή -τυπική απόκλιση)	48.8 (1.5)	47.9 (1.7)	47.7 (1.3)	48.0 (2.0)	0.009	0.375
Βάρος γέννησης (kg) (στα 2 έτη) (Μέση τιμή -τυπική απόκλιση)	12.8 (1.5)	11.7 (1.8)	11.7 (1.5)	11.7 (2.0)	0.002	0.913
Ύψος (cm) (στα 2 έτη) (Μέση τιμή -τυπική απόκλιση)	90.1 (5.5)	86.2 (5.2)	86.4 (4.8)	86.0 (5.6)	<0.001	0.727
Περίμετρος κεφαλής (cm) (στα 8 έτη) (Μέση τιμή -τυπική απόκλιση)	52.8 (1.7)	52.3 (1.6)	52.0 (1.4)	52.6 (1.8)	0.09	0.138
Βάρος γέννησης (kg) (στα 8 έτη) (Μέση τιμή -τυπική απόκλιση)	32.3 (8.2)	28.9 (6.4)	28.9 (6.7)	28.9 (6.3)	0.006	0.941
Ύψος (cm) (στα 8 έτη) (Μέση τιμή -τυπική απόκλιση)	133.5 (8.0)	130.1 (6.9)	129.1 (6.7)	131.1 (7.0)	0.007	0.204

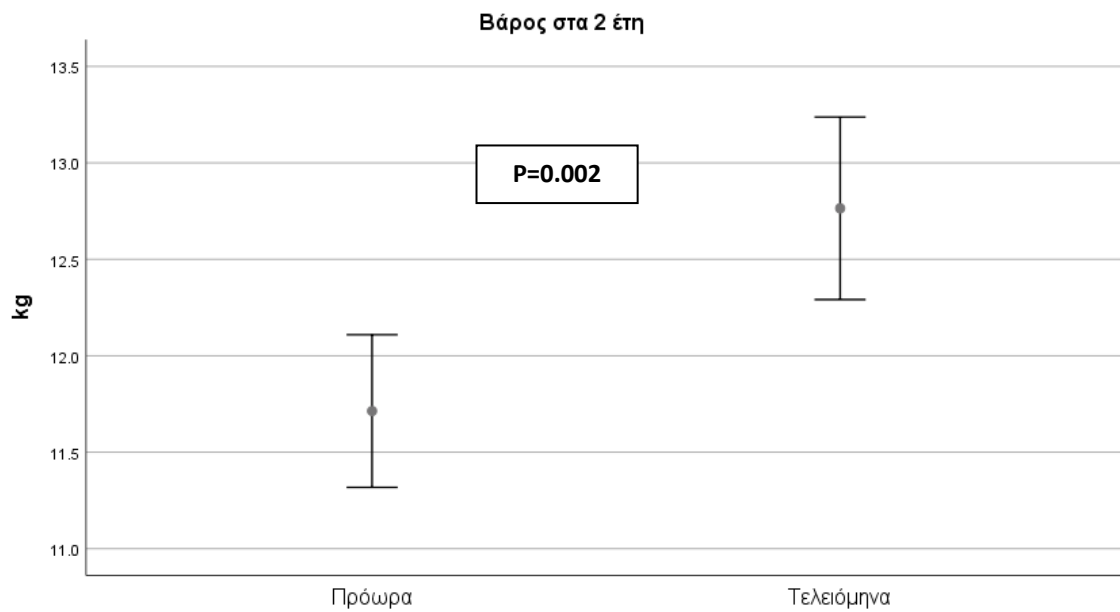
**Γράφημα 7. Μέση τιμή και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης της περιμέτρου κεφαλής στα 2 έτη ανά κατηγορία ηλικίας κυήσεων των παιδιών της μελέτης**



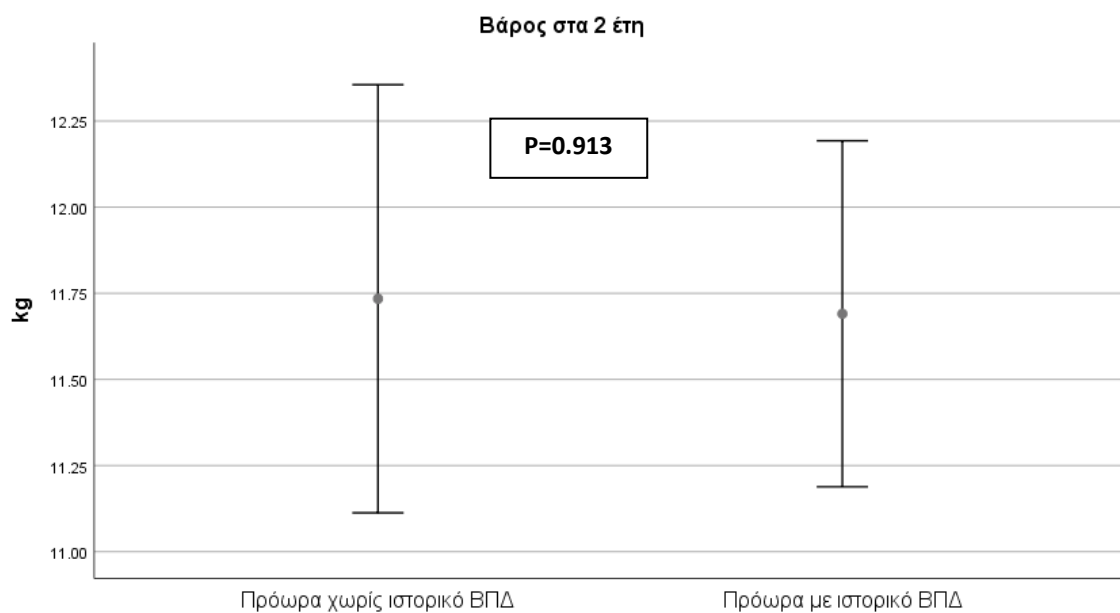
**Γράφημα 8. Μέση τιμή και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης της περιμέτρου κεφαλής στα 2 έτη ανά κατηγορία παρουσίας βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας (ΒΠΔ) των παιδιών της μελέτης με ιστορικό προωρότητας**



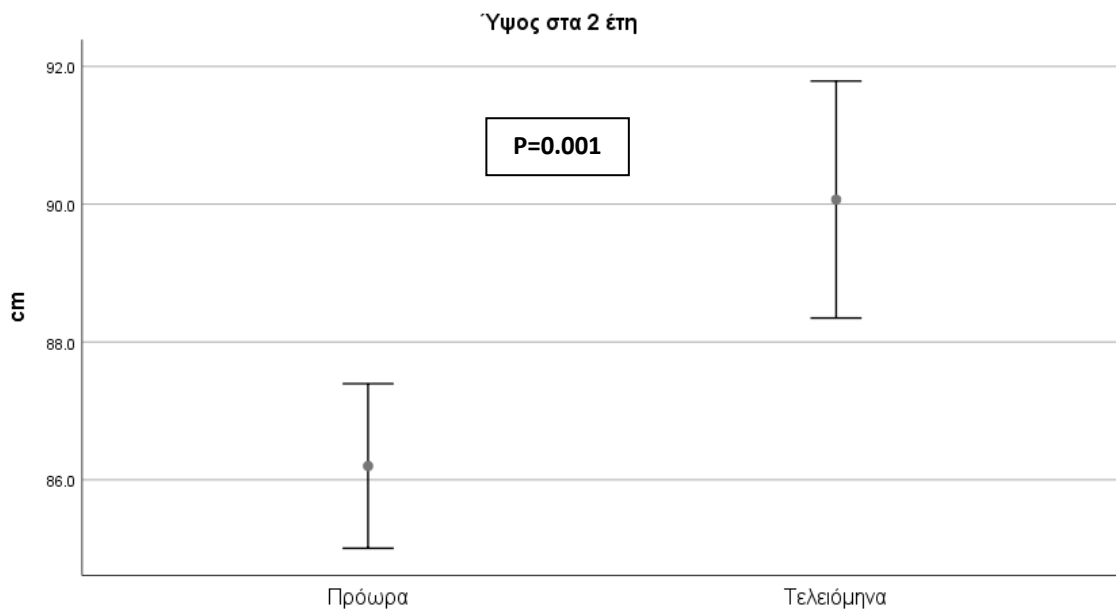
**Γράφημα 9. Μέση τιμή και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης του βάρους γέννησης στα 2 έτη ανά κατηγορία ηλικίας κυήσεων των παιδιών της μελέτης**



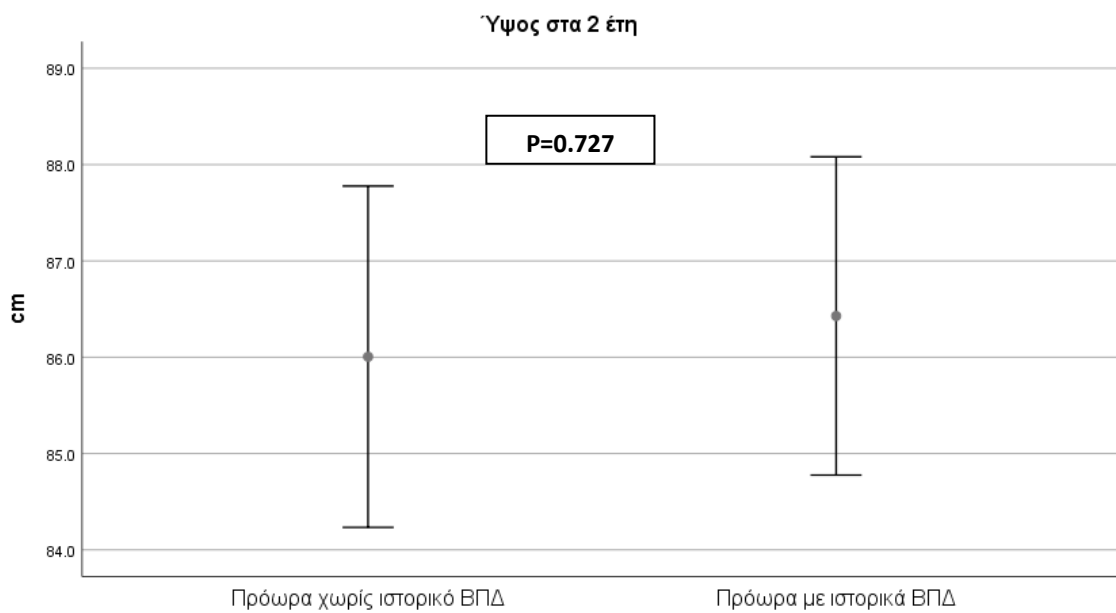
**Γράφημα 10. Μέση τιμή και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης του βάρους γέννησης στα 2 έτη ανά κατηγορία παρουσίας βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας (ΒΠΔ) των παιδιών της μελέτης με ιστορικό προωρότητας**



**Γράφημα 11. Μέση τιμή και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης του ύψους στα 2 έτη ανά κατηγορία ηλικίας κυήσεων των παιδιών της μελέτης**

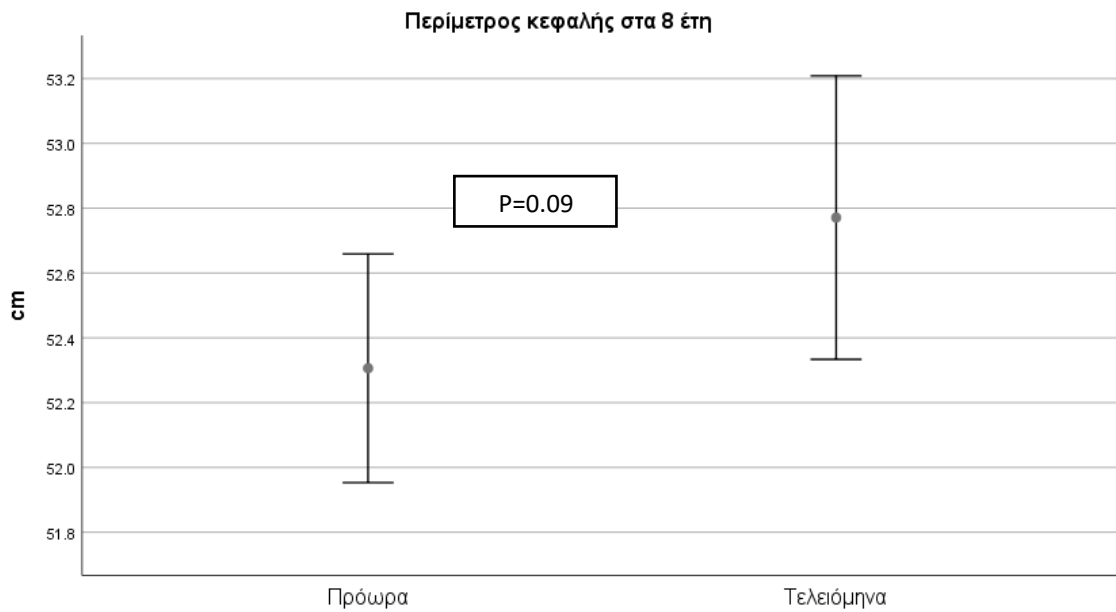


**Γράφημα 12. Μέση τιμή και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης του ύψους στα 2 έτη ανά κατηγορία παρουσίας βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας (ΒΠΔ) των παιδιών της μελέτης με ιστορικό προωρότητας**

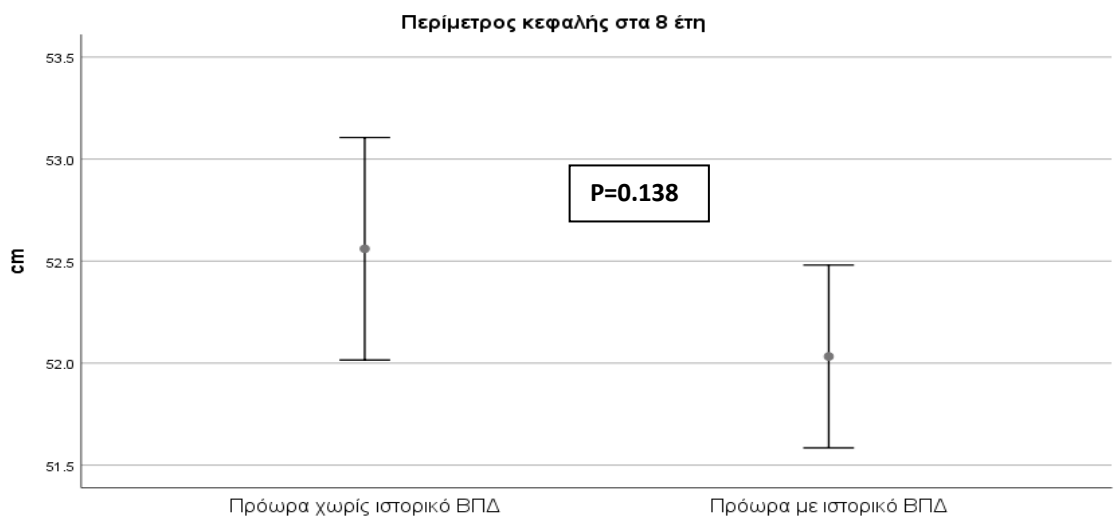




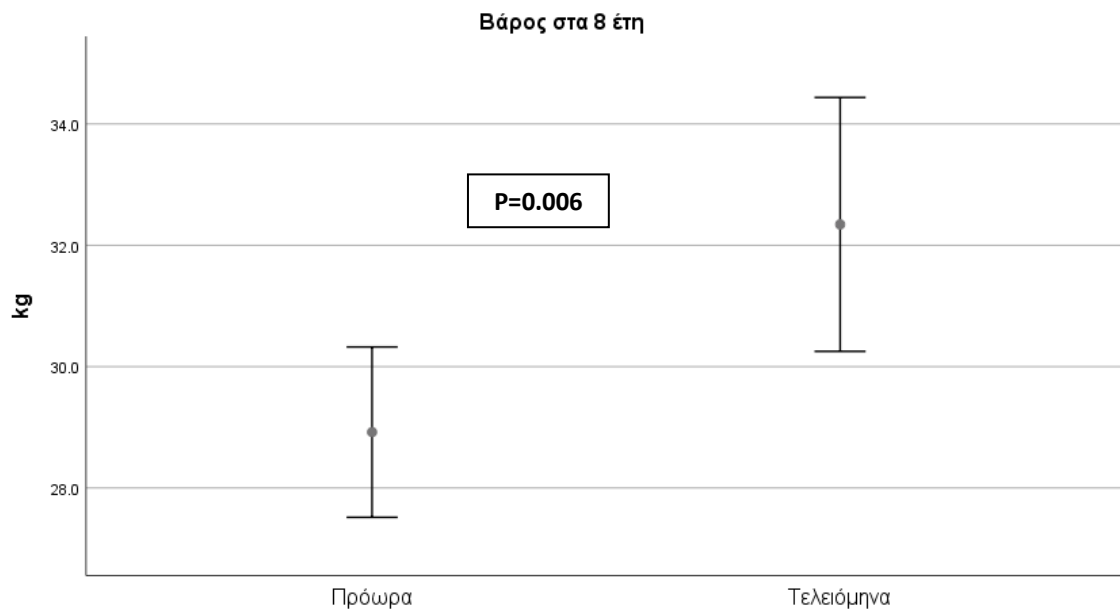
**Γράφημα 13.** Μέση τιμή και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης της περιμέτρου κεφαλής στα 8 έτη ανά κατηγορία ηλικίας κυήσεων των παιδιών της μελέτης



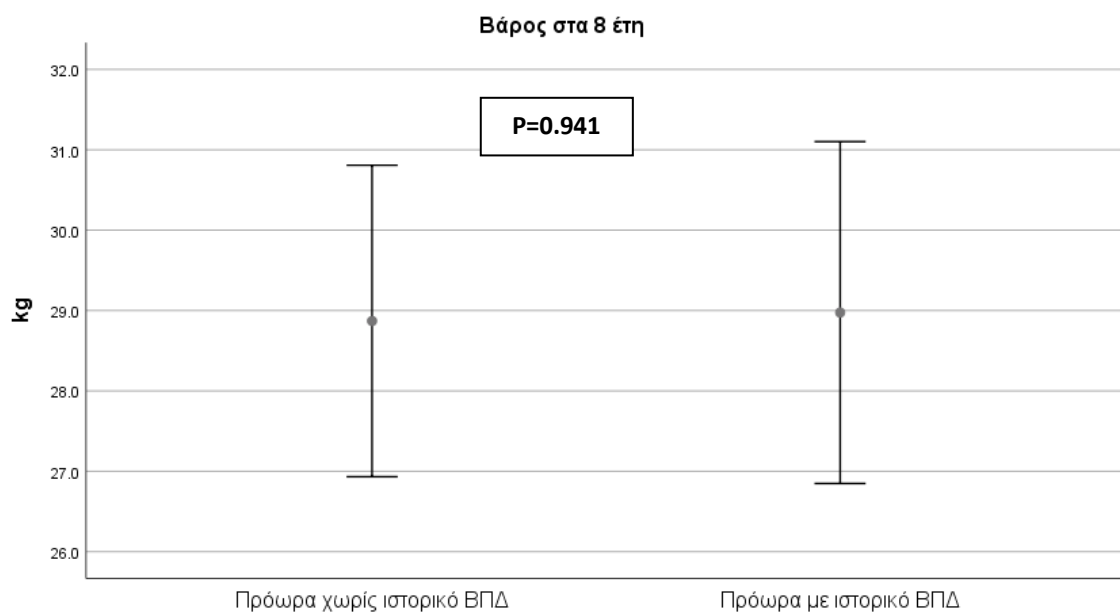
**Γράφημα 14.** Μέση τιμή και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης της περιμέτρου κεφαλής στα 8 έτη ανά κατηγορία παρουσίας βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας (ΒΠΔ) των παιδιών της μελέτης με ιστορικό προωρότητας



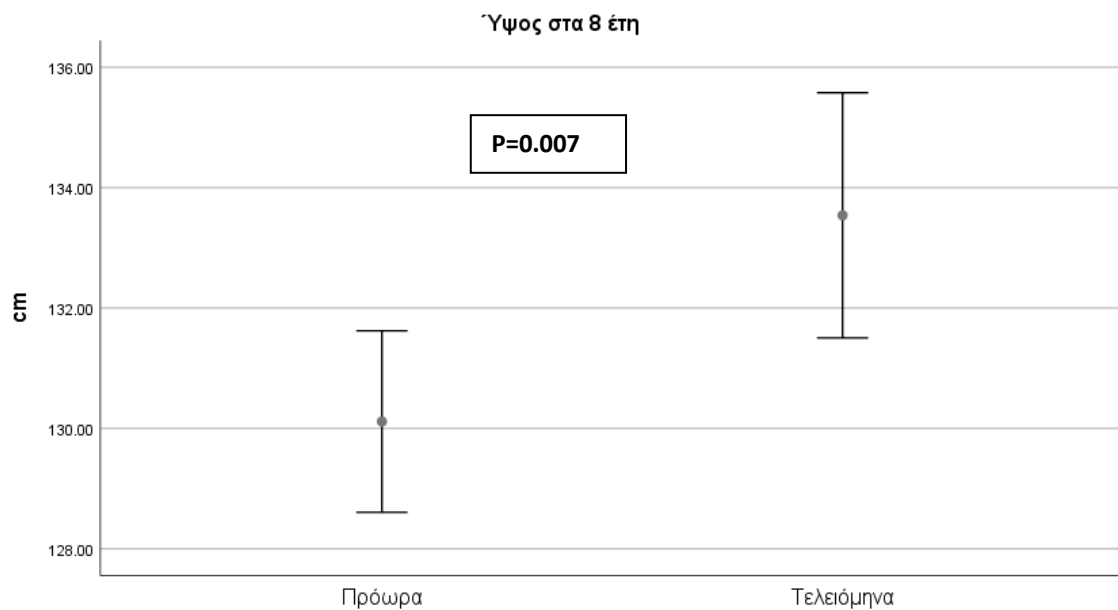
**Γράφημα 15. Μέση τιμή και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης του βάρους γέννησης στα 8 έτη ανά κατηγορία ηλικίας κυήσεων των παιδιών της μελέτης**



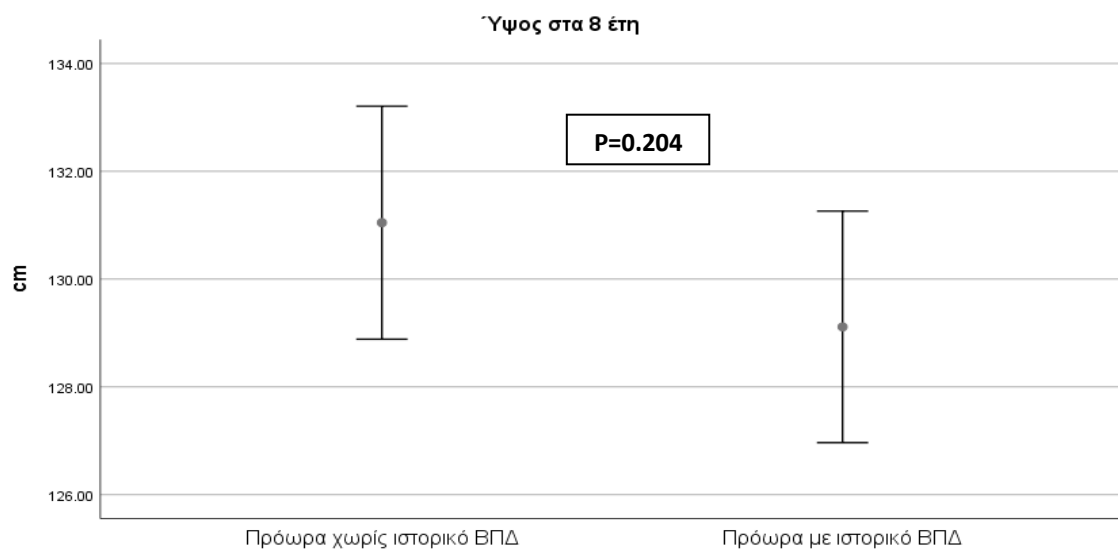
**Γράφημα 16. Μέση τιμή και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης του βάρους γέννησης στα 8 έτη ανά κατηγορία παρουσίας βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας (ΒΠΔ) των παιδιών της μελέτης με ιστορικό προωρότητας**



**Γράφημα 17.** Μέση τιμή και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης του ύψους στα 8 έτη ανά κατηγορία ηλικίας κυήσεων των παιδιών της μελέτης



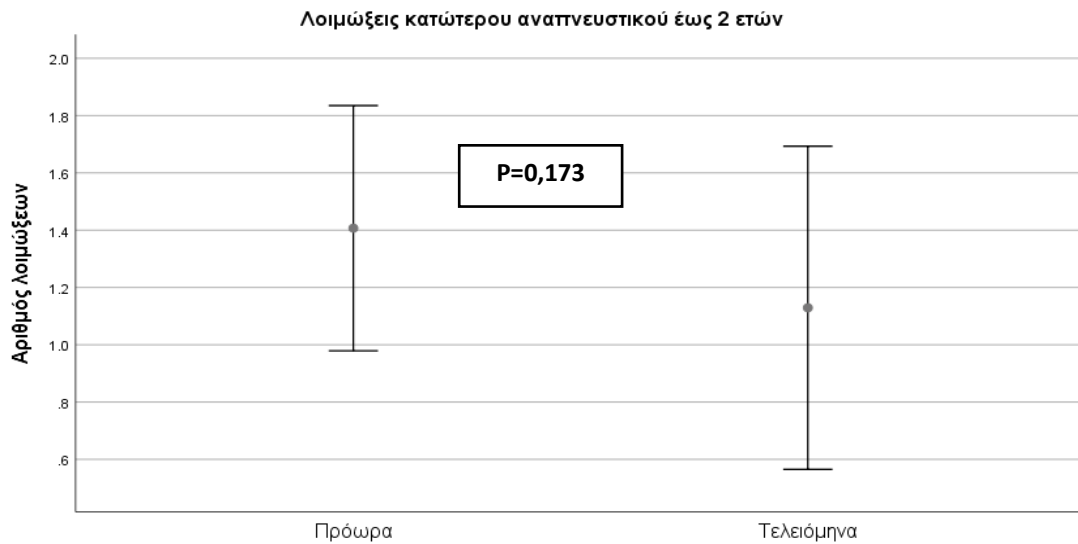
**Γράφημα 18.** Μέση τιμή και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης του ύψους στα 8 έτη ανά κατηγορία παρουσίας βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας (ΒΠΔ) των παιδιών της μελέτης με ιστορικό προωρότητας



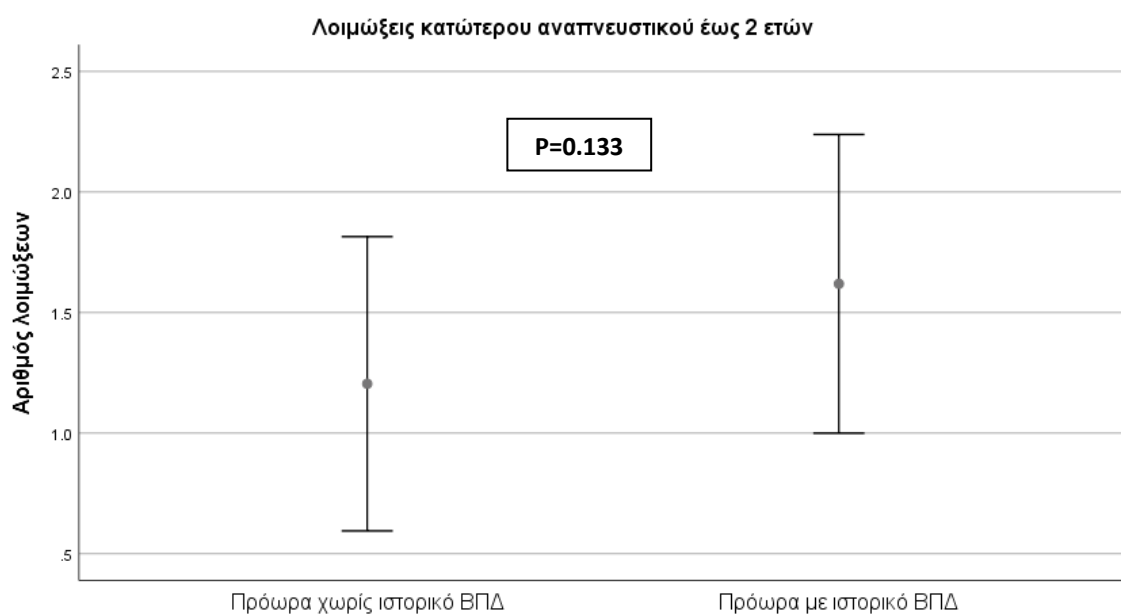
**Πίνακας 4. Κατανομή της συχνότητας εμφάνισης λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού των συμμετεχόντων παιδιών της μελέτη στις διάφορες κατηγορίες ηλικίας (0-2, 2-5 και 6-8 έτη) ανά ηλικία κυήσεως (πρόωρα vs. τελειόμηνα) και ανά κατηγορία παρουσίας ΒΠΔ των προώρων παιδιών της μελέτης**

	Τελειόμηνα	Πρόωρα	Πρόωρα με ΒΠΔ	Πρόωρα χωρίς ΒΠΔ	P τιμή	
					Πρόωρα vs Τελειόμηνα	Πρόωρα με ΒΠΔ vs Πρόωρα χωρίς ΒΠΔ
Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού από 0 έως 2 ετών (διάμεσος - ενδοτεταρτημοριακή απόκλιση)	0.0 (10)	0.0 (8)	1.0 (8)	0.0 (7)	0.173	0.133
Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού από 2 έως 5 ετών (διάμεσος - ενδοτεταρτημοριακή απόκλιση)	0.0 (10)	0.0 (6)	0.0 (5)	0.0 (6)	0.035	0.977
Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού από 6 έως 8 ετών (διάμεσος - ενδοτεταρτημοριακή απόκλιση)	0.0 (5)	0.0 (5)	0.0 (5)	0.0 (3)	0.154	0.418

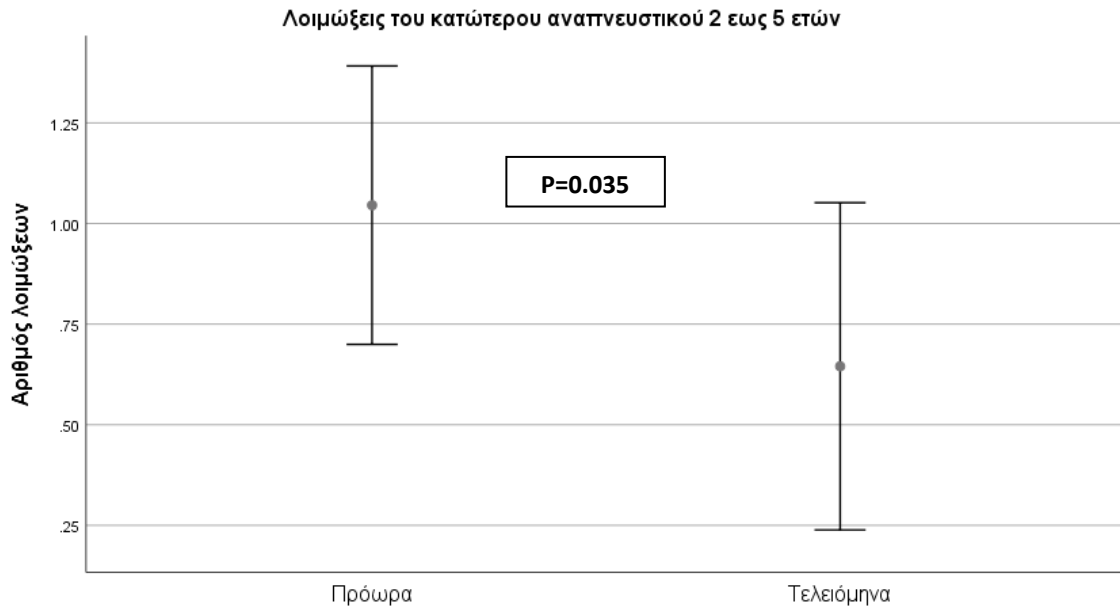
**Γράφημα 19.** Μέση τιμή και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης του αριθμού λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού παιδιών 0 έως 2 ετών ανά κατηγορία ηλικίας κυήσεων των παιδιών της μελέτης



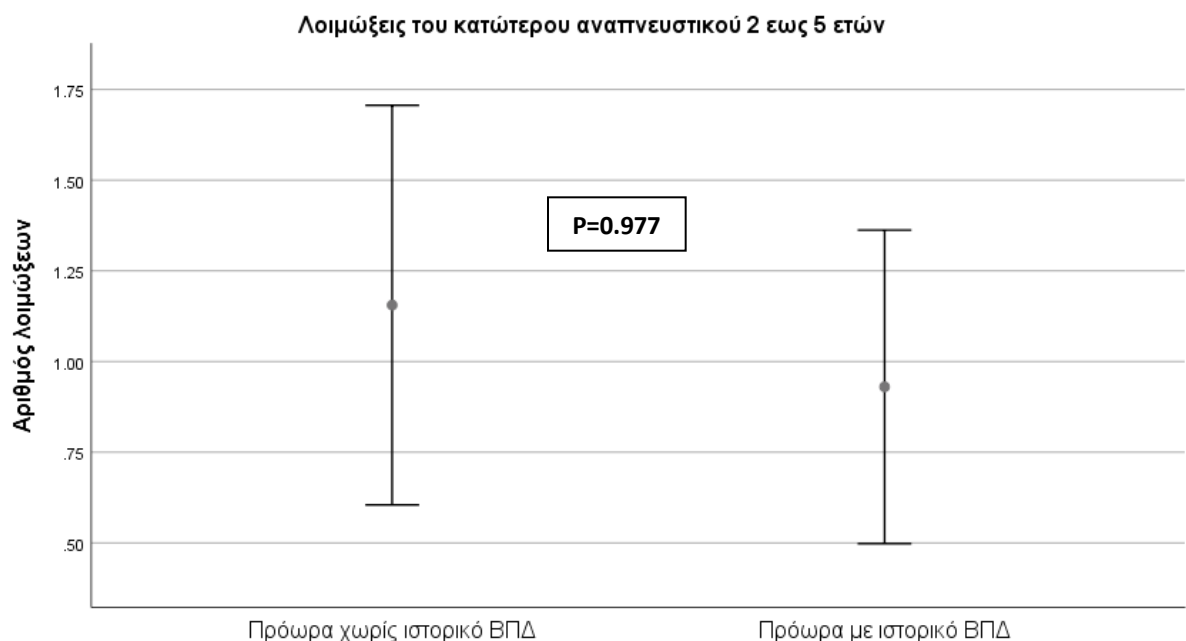
**Γράφημα 20.** Μέση τιμή και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης του αριθμού λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού παιδιών 0 έως 2 ετών ανά κατηγορία παρουσίας βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας (ΒΠΔ) των παιδιών της μελέτης με ιστορικό προωρότητας



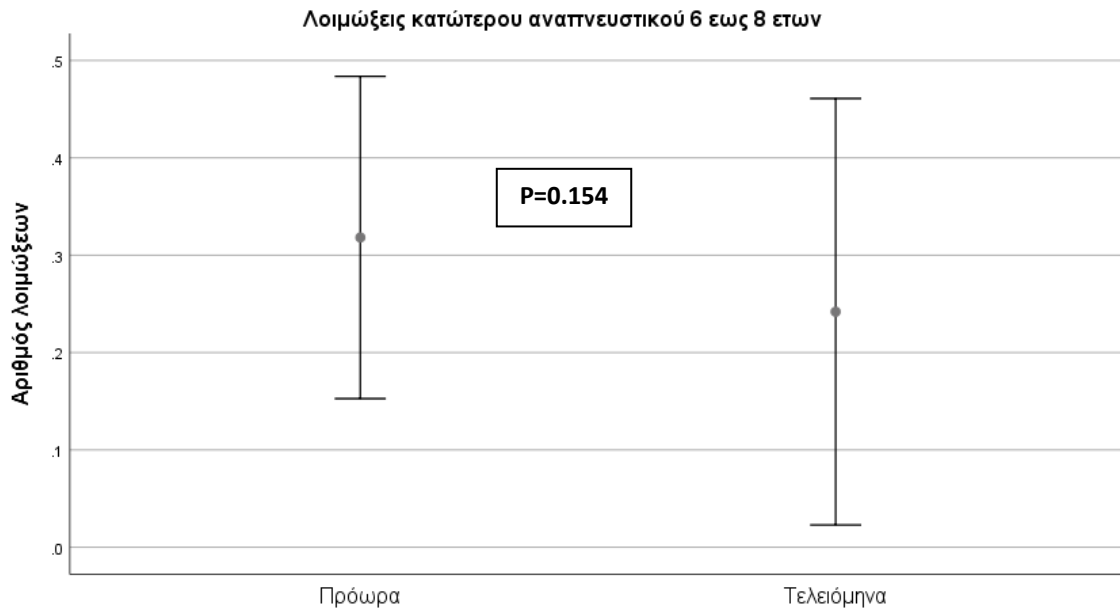
Γράφημα 21. Μέση τιμή και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης του αριθμού λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού παιδιών 2 έως 5 ετών ανά κατηγορία ηλικίας κυήσεων των παιδιών της μελέτης



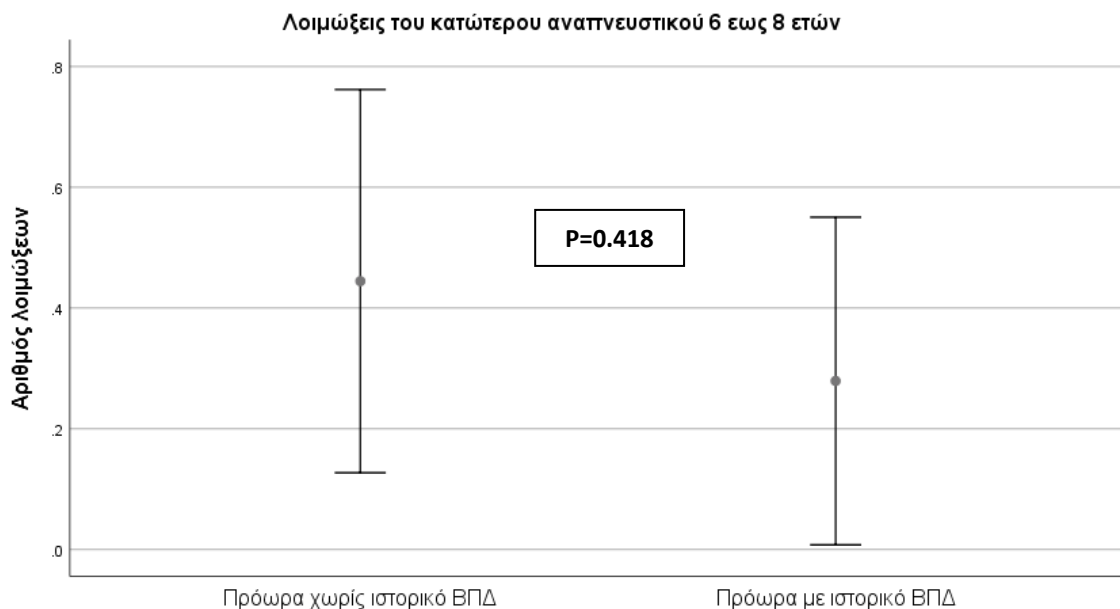
Γράφημα 22. Μέση τιμή και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης του αριθμού λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού παιδιών 2 έως 5 ετών ανά κατηγορία παρουσίας ΒΠΔ των παιδιών της μελέτης με ιστορικό προωρότητας



**Γράφημα 23.** Μέση τιμή και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης του αριθμού λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού παιδιών 6 έως 8 ετών ανά κατηγορία ηλικίας κυήσεων των παιδιών της μελέτης



**Γράφημα 24.** Μέση τιμή και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης του αριθμού λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού παιδιών 6 έως 8 ετών ανά κατηγορία παρουσίας ΒΠΔ των παιδιών της μελέτης με ιστορικό προωρότητας

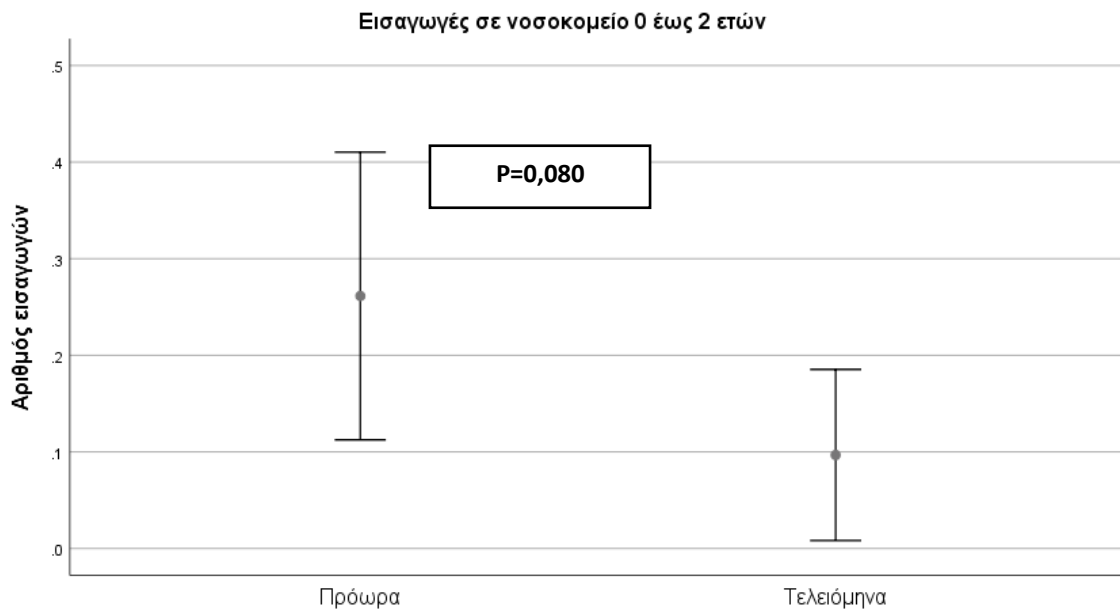


**Πίνακας 5. Κατανομή της συχνότητας νοσηλείας σε νοσοκομείο των συμμετεχόντων παιδιών της μελέτης στις διάφορες κατηγορίες ηλικίας (0-2, 2-5 και 6-8 έτη) ανά ηλικία κήσεως (πρόωρα vs. τελειόμηνα) και ανά κατηγορία παρουσίας ΒΠΔ των προώρων.**

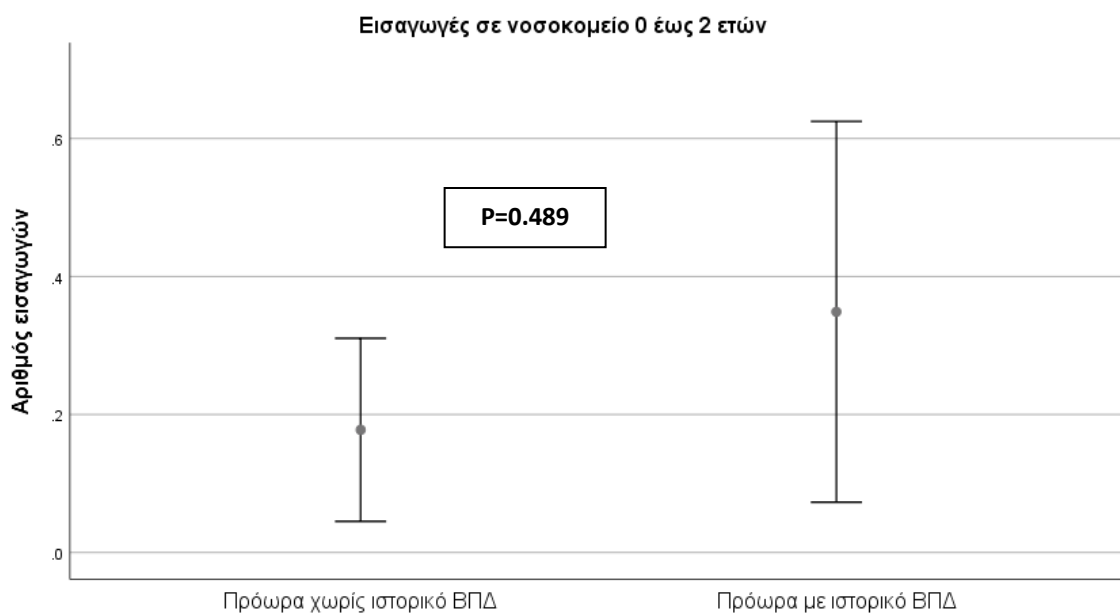
	Τελειόμηνα	Πρόωρα	Πρόωρα με ΒΠΔ	Πρόωρα χωρίς ΒΠΔ	P τιμή	
					Πρόωρα vs Τελειόμηνα	Πρόωρα με ΒΠΔ vs Πρόωρα χωρίς ΒΠΔ
Εισαγωγές σε νοσοκομείο από 0 έως 2 ετών (διάμεσος - ενδοτεταρτημοριακή απόκλιση)	0.0 (2)	0.0 (4)	0.0 (4)	0.0 (2)	0.080	0.489
Εισαγωγές σε νοσοκομείο από 2 έως 5 ετών (διάμεσος - ενδοτεταρτημοριακή απόκλιση)	0.0 (1)	0.0 (5)	0.0 (1)	0.0 (5)	0.089	0.233
Εισαγωγές σε νοσοκομείο από 6 έως 8 ετών (διάμεσος - ενδοτεταρτημοριακή απόκλιση)	0.0 (0.0)	0.0 (1)	0.0 (1)	0.0 (1)	0.234	0.974



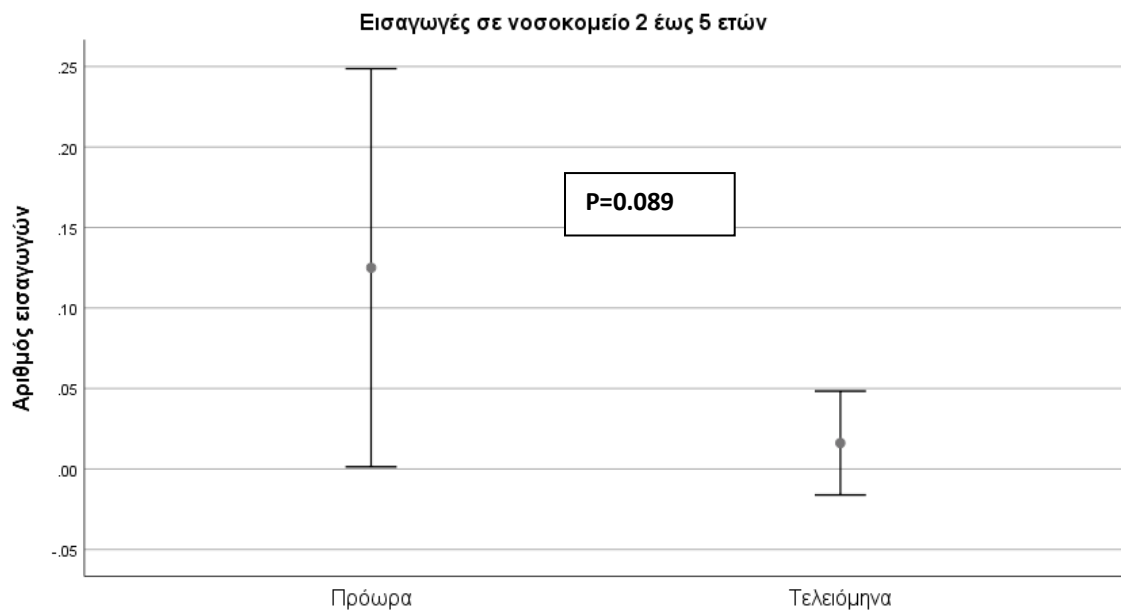
**Γράφημα 25.** Μέση τιμή και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης της συχνότητας νοσηλείας σε νοσοκομείο παιδιών 0 έως 2 ετών ανά κατηγορία ηλικίας κυήσεων των παιδιών της μελέτης



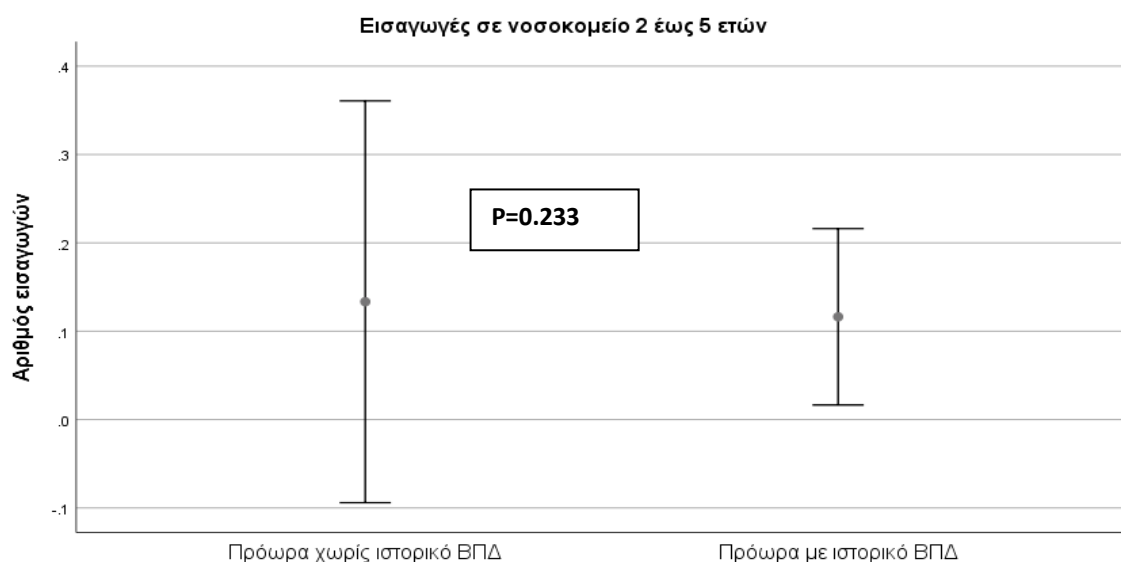
**Γράφημα 26.** Μέση τιμή και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης της συχνότητας νοσηλείας σε νοσοκομείο παιδιών 0 έως 2 ετών ανά κατηγορία παρουσίας ΒΠΔ των παιδιών της μελέτης με ιστορικό προωρότητας



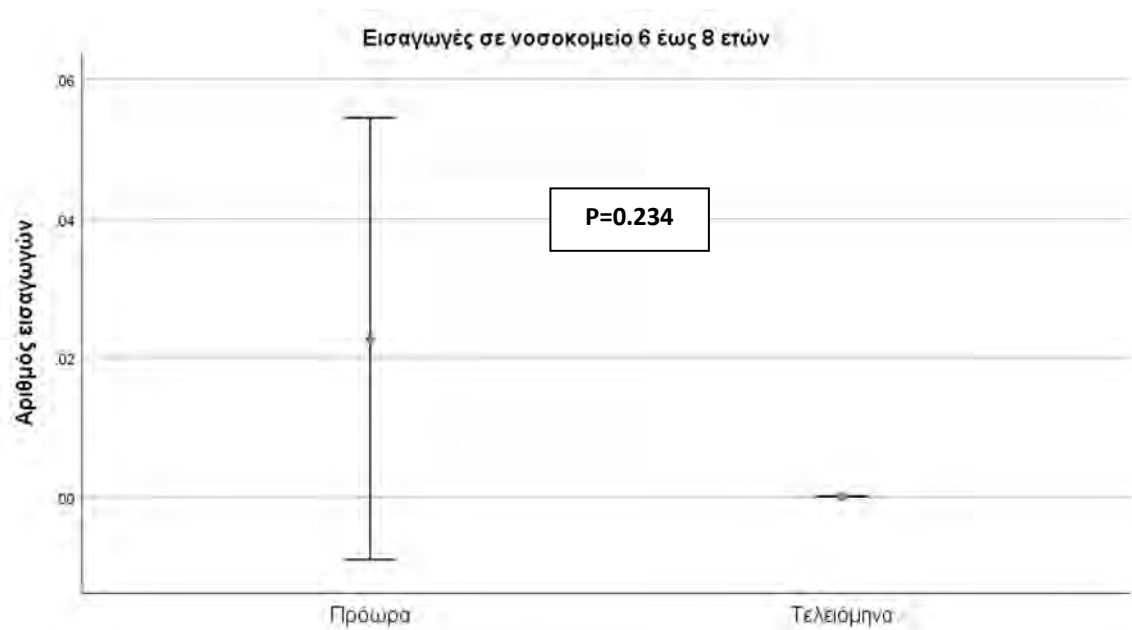
**Γράφημα 27.** Μέση τιμή και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης της συχνότητας νοσηλείας σε νοσοκομείο παιδιών 2 έως 5 ετών ανά κατηγορία ηλικίας κυήσεων των παιδιών της μελέτης



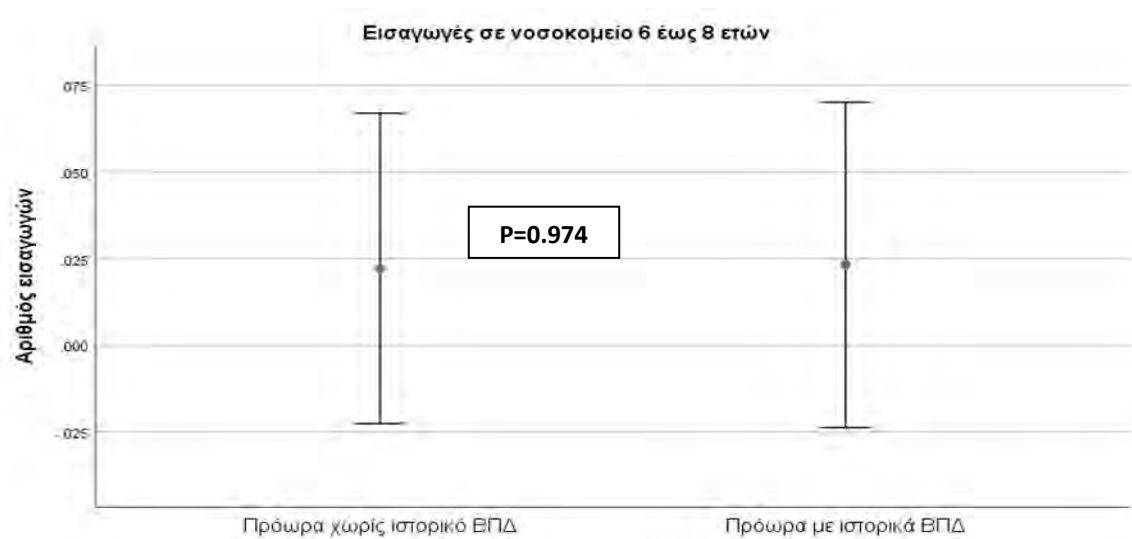
**Γράφημα 28.** Μέση τιμή και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης της συχνότητας νοσηλείας σε νοσοκομείο παιδιών 2 έως 5 ετών ανά κατηγορία παρουσίας ΒΠΔ των παιδιών της μελέτης με ιστορικό προωρότητας



Γράφημα 29. Μέση τιμή και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης της συχνότητας νοσηλείας σε νοσοκομείο παιδιών 6 έως 8 ετών ανά κατηγορία ηλικίας κήσεων των παιδιών της μελέτης



Γράφημα 30. Μέση τιμή και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης της συχνότητας νοσηλείας σε νοσοκομείο παιδιών 6 έως 8 ετών ανά κατηγορία παρουσίας ΒΠΔ των παιδιών της μελέτης με ιστορικό προωρότητας



## V. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα τελευταία 40 χρόνια η ΒΠΔ αποτελεί την κύρια μακροχρόνια επιπλοκή από το αναπνευστικό. Όλες οι προσπάθειες που έγιναν για την πρόληψη ή για την μείωση της συχνότητας της δεν είχαν ουσιαστικό αποτέλεσμα, αφού η συχνότητα της εξακολουθεί έως σήμερα να φτάνει το 40% των ΠΧΒΓ νεογνών. Τα χαρακτηριστικά της άλλαξαν και η «νέα ΒΠΔ» αφορά πολύ μικρότερα νεογνά από παλιότερα, φτάνοντας η συχνότητα της έως το 80% των νεογνών με ΗΚ<28εβδ.

Η συχνότητα της παρέμεινε σταθερή μεταξύ 1995 και 2006 στα νεογνά με ΗΚ<26εβδ που γεννήθηκαν στο Ην. Βασίλειο[226]. Αύξηση της συχνότητας της ΒΠΔ υπήρχε στα νεογνά με Η.Κ 26 και 27 εβδ στην χρονική περίοδο μεταξύ 2009 και 2012 [227].

Τα αποτελέσματα από την σύγκριση των απώτερων αναπνευστικών προβλημάτων των ΠΧΒΓ νεογνών με ή χωρίς ΒΠΔ στην προ και μετά surfactant εποχή είναι αμφιλεγόμενα[228]. Σε σχετική δημοσίευση βρέθηκε ότι υπάρχει σημαντική βελτίωση στην αναπνευστική λειτουργία των πολύ πρόωρων νεογνών σε σχέση με αυτά που είχαν νοσηλευτεί την προ-surfactant εποχή περίοδο[229], παραμένοντας όμως σημαντική πάντοτε η αρνητική διαφορά σε σχέση με τελειόμηνα. Σε άλλη δημοσίευση τα ΕΧΒΓ νεογνά που νοσηλεύτηκαν το 2005 είχαν χειρότερη αναπνευστική πρόγνωση στην ηλικία των 8 χρόνων σε σχέση με ΕΧΒΓ νεογνά που είχαν νοσηλευτεί το 1991-92 και 1997 αντίστοιχα [230].

Η μεγάλη βελτίωση της επιβίωσης από τις αρχές της δεκαετίας του 90[227], είχε σαν αποτέλεσμα εκτός από το να διατηρηθεί ή ακόμη και να αυξηθεί η συχνότητα της ΒΠΔ, να γίνει σαφές ότι απώτερα προβλήματα από το αναπνευστικό δεν έχουν μόνο τα πρόωρα με ΒΠΔ, αλλά και τα ΠΧΒΓ νεογνά και ιδιαίτερα τα ΕΧΒΓ χωρίς ΒΠΔ, σε σχέση με τελειόμηνους μαρτυρες [231].

Τα ΠΧΒΓ νεογνά ακόμη και αυτά χωρίς ΒΠΔ[232] και ιδιαίτερα τα ΕΧΒΓ νεογνά[191] στην μετά τον παράγοντα εποχή παρουσίασαν απώτερες επιπλοκές από το αναπνευστικό (στην σχολική ηλικία). Ακόμη και πιο πρόσφατη δημοσίευση[233] βρίσκει σημαντική διαφορά στην αναπνευστική λειτουργία παιδιών που γεννήθηκαν τελειόμηνα, σε σχέση με παιδιά που γεννήθηκαν ΠΧΒΓ και δεν παρουσίασαν ΒΠΔ. Η περαιτέρω βελτίωση της επιβίωσης μετά το 2000 [234] έχει αυξήσει σημαντικά τα ΠΧΒΓ νεογνά που επιβιώνουν με ή χωρίς ΒΠΔ, διευρύνοντας πολύ την δεξαμενή των πολύ πρόωρων που χρειάζονται μακροχρόνια παρακολούθηση του αναπνευστικού τους.

Η αλλαγή μετά το 2000 του τρόπου σίτισης των πολύ πρόωρων νεογνών και η χρήση λιγότερο επεμβατικών αναπνευστικών μεθόδων, αποτελούν μια νέα νεογνολογική πραγματικότητα και ουσιαστικά μια νέα εποχή. Τα αποτελέσματα μας στην νέα αυτή εποχή για πρώτη φορά παρουσιάζουν ελπιδοφόρα μηνύματα για την μακροχρόνια πρόγνωση του αναπνευστικού στα πολύ πρόωρα νεογνά ακόμη και σε αυτά με ΒΠΔ. Η εφαρμογή με τον πιο πιστό κατά το δυνατόν τρόπο της «επιθετικής» σίτισης με κύρια προσπάθεια να αποφευχθεί η εξωμήτρια καθυστέρηση ή να επιτευχθεί αύξηση αναπλήρωσης μέσα στις 40-44εβδ ΗΚ και της πολιτικής του ενωρίς nCPAP που εφαρμόστηκε σαν Columbia Method από της αρχές δεκαετίας 2000 [214], είχε σαν αποτέλεσμα μια

καλλίτερη πορεία του αναπνευστικού, όλων των ΠΧΒΓ νεογνών που νοσηλεύτηκαν στην ΜΕΝΝ του Νοσοκομείου «Άγιος Παντελεήμων» την περίοδο 2007-2009, όπως αυτή αξιολογήθηκε στην ηλικία των 8-10 χρόνων.

Η ανάπτυξη κατά την νοσηλεία τους με τις πολιτικές που εφαρμόστηκαν, είχε σαν αποτέλεσμα στην έξοδο τους από την μονάδα το 25% των πολύ προώρων να βρίσκεται <math>10^1</math> ΕΘ για το ΒΣ και το 4,6% <math>10^1</math> ΕΘ για την ΠΚ. Τα αποτελέσματα δείχνουν βελτιωμένη ανάπτυξη σε σχέση με προηγούμενες έρευνες, που το 97% των ΠΧΒΓ νεογνών κατά την έξοδο τους από την μονάδα είχαν ΒΣ <math>10^1</math> Ε.Θ την περίοδο 1995-1996 (36) και το 44% των ΠΧΒΓ που είχαν Β.Σ <math>10^1</math> την περίοδο 2010-2014 [235].

Η ανάπτυξη μετά την έξοδο όπως μετρήθηκε με το Β.Σ, Π.Κ και το ύψος δεν είχε σημαντική διαφορά μεταξύ πολύ προώρων με ή χωρίς ΒΠΔ, στην διορθωμένη ηλικία των 2 χρόνων και στα 8 χρόνια ζωής. Αντίθετα η ανάπτυξη των πολύ πρόωρων νεογνών με ή χωρίς ΒΠΔ υστερούσε σημαντικά τόσο στα 2 όσο και στα 8 χρόνια ζωής όσο αφορά το ΒΣ και το ύψος, σε σχέση με νεογνά που γεννήθηκαν τελειόμηνα, εκτός από την ΠΚ όπου στα 2 χρόνια η διαφορά ήταν σημαντική ενώ στα 8 χρόνια η υπάρχουσα διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Παρά την καθυστερημένη ανάπτυξη, των προώρων σε σχέση με τα τελειόμηνα η επίπτωση στο αναπνευστικό, όπως προσδιορίστηκε από τις λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού και τις εισαγωγές για το αναπνευστικό στο Νοσοκομείο έως την ηλικία 8 χρόνων, δεν ήταν σημαντική τόσο μεταξύ των πολύ προώρων νεογνών με ΒΠΔ και χωρίς ΒΠΔ, όσο μεταξύ των δυο υποομάδων και των τελειομήνων μαρτύρων. Τα αποτελέσματα διαφέρουν σημαντικά από αυτά που δημοσιεύτηκαν από τον Lamarque και τους συνεργάτες του [236], τα οποία έδειξαν σημαντική διαφορά στις επανεισαγωγές μεταξύ προώρων με ΒΠΔ και χωρίς ΒΠΔ και τελειομήνων, αλλά δεν διαφέρουν από τα αποτελέσματα του Prumane [237] που έδειξαν στις συγκρίσεις ότι δεν υπήρχε διαφορά στην πρόγνωση του αναπνευστικού (βήχας –εισπνεόμενα –επανεισαγωγές) μεταξύ πολύ πρόωρων νεογνών με ή χωρίς ΒΠΔ.

Τα παραπάνω αποτελεσματα μας επιβεβαιώθηκαν και από την αξιολόγηση του αναπνευστικού με σπιρομέτρηση που έγινε στα 8 χρόνια, όπου για πρώτη φορά δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στην FEV1 και στην FVC μεταξύ πολύ προώρων και τελειομήνων, μεταξύ προώρων με ή χωρίς ΒΠΔ και μεταξύ των 2 υποομάδων προώρων και των τελειομήνων.

Παρότι η αιτιοπαθογένεια της ΒΠΔ είναι πολυπαραγοντική και είναι ενδεχόμενο ακόμη και σήμερα άγνωστος παράγοντας να επεμβαίνει, τα αποτελέσματα μας μπορούν να ερμηνευτούν από την συνδυασμένη δράση της επιθετικής σίτισης και παρατεταμένης χρήσης του nCPAP που εφαρμόστηκαν στα πολύ πρόωρα νεογνά της μελέτης.

Από πολύ παλιά έχει βρεθεί ότι η κακή διατροφή εμβρύων πειραματόζωων επηρεάζει την αναπνευστική λειτουργία μακροχρόνια, προκαλώντας εμφύσημα κυψελίδων, βλάβη που προσομοιάζει με αυτή που δημιουργείται στο βρέφος με ΒΠΔ [84]. Ίδια αποτελέσματα έδειξαν και έρευνες σε πειραματόζωα μετά το 2000, όπου η καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης είχε

μακροχρόνια επίδραση στην δομή του πνεύμονα[238], ενώ επηρέασαν αρνητικά την αναπνευστική λειτουργία μετά την γέννηση, η κακή διατροφή και η υπεροξία [85].

Από την δεκαετία του 90 ο Lucas A και συν είχαν διαπιστώσει σημαντική βελτίωση στην ψυχοκινητική εξέλιξη και το IQ πολύ πρόωρων νεογνών στην ηλικία των 7 χρόνων, που λάμβαναν γάλα με περισσότερο λεύκωμα έως και 4 εβδομάδες μετά την έξοδο από την MENN, σε σχέση με νεογνά που λάμβαναν το γάλα της εποχής εκείνης. Από τα ευρήματα τους κατέληξαν στην θεωρία ότι «η σίτιση στις περιόδους αυτές είναι εξαιρετικά σημαντική και μπορεί επεμβαίνοντας να επηρεάσει την ενήλικο ζωή του ατόμου»[239].

Η καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης ήταν ο μόνος παράγοντας που έχει ενοχοποιηθεί για αύξηση της συχνότητας της ΒΠΔ σε δημοσίευση που προσπάθησαν να συσχετίσουν ενδομήτριους και περιγεννητικούς παράγοντες σε κυήσεις με την απώτερη πρόγνωση από το αναπνευστικό[240]. Η πολιτική σίτισης που εφαρμόζονταν έως και την δεκαετία του 90 είχε σαν αποτέλεσμα τα ΠΧΒΓ νεογνά να παρουσιάζουν εξωμήτρια καθυστέρηση στην ανάπτυξη και το 97% να είναι κάτω από την 10<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση στις 36εβδ ΔΗ [36,75].

Η καθυστέρηση στην ανάπτυξη, όπως εκφράζεται από το ΒΣ και την ΠΚ, κατά την διάρκεια της νοσηλείας, σχετίστηκε με καθυστέρηση σε σημαντικό βαθμό της ψυχοκινητικής εξέλιξης των ΕΧΒΓ νεογνών[76]. Είναι φανερό από τα παραπάνω ότι η καθυστερημένη ανάπτυξη τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ΠΧΒΓ νεογνά επηρεάζει την αναπνευστική λειτουργία και την ψυχοκινητική εξέλιξη.

Από τις αρχές του 2000 που καθιερώθηκε για την αντιμετώπιση της εξωμήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης η χορήγηση από την παρεντερική διατροφή ακόμη περισσότερου λευκώματος και θερμίδων τα δεδομένα άλλαξαν [129].

Η θετική επίδραση της «επιθετικής» σίτισης στην αύξηση έως την έξοδο από την MENN και ιδιαίτερα στο διάστημα μεταξύ 26-34εβδ. βελτίωσε σημαντικά την ψυχοκινητική εξέλιξη και το IQ, όπως επιβεβαίωσαν μελέτες[241-3], ενώ η αύξηση τους 4 πρώτους μήνες μετά την έξοδο δεν βρέθηκε να έχει επίδραση στην ψυχοκινητική εξέλιξη[242]. Η μελέτη παλαιότερων ΠΧΒΓ νεογνών έδειξε ότι αυτά που λάμβαναν από την γέννηση περισσότερη ενέργεια και σιτίζονταν με μητρικό γάλα είχαν στα 25 χρόνια τους καλλίτερη νευροαντίληψη[244]. Είναι ενδεχόμενο η θετική αυτή επίδραση του νέου τρόπου σίτισης μετά το 2000 στην ψυχοκινητική εξέλιξη των πολύ πρόωρων νεογνών να αντανakλά και σε βελτίωση της ανάπτυξης του αναπνευστικού συστήματος.

Η υιοθέτηση της πολιτικής του ενωρίς nCPAP επίσης μπορεί να δικαιολογεί τα αποτελέσματα για τους παρακάτω λόγους. Σε πειραματόζωα έχει βρεθεί ότι η χρήση nCPAP προκαλεί αύξηση του όγκου, του βάρους, της πρωτεΐνης και του DNA των πνευμόνων[245]. Πρόσφατα η ημερήσια χρήση nCPAP σε πειραματόζωα σε υπεροξία είχε σαν αποτέλεσμα σημαντικά καλλίτερη μηχανική του πνεύμονα (αντίσταση, ενδοτικότητα), αυξημένη κυψελιδοποίηση και μειωμένη διήθηση μακροφάγων σε σχέση με αυτά που δεν είχαν αντιμετωπιστεί με nCPAP[246]. Σε άλλη έρευνα σε πειραματόζωα που γεννήθηκαν με και χωρίς ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης, η υπεροξία επηρέασε την ανατομία του πνεύμονα και στις δύο περιπτώσεις, με ευρήματα παρόμοια με αυτά της

ΒΠΔ[247].

Σε νεογνά η πολιτική της ενωρίς εφαρμογής nCPAP είχε σαν αποτέλεσμα την μείωση της συχνότητας της ΒΠΔ στα ΠΧΒΓ νεογνά, ενώ είχαν και καλλίτερη ανάπτυξη σε σχέση με τους μάρτυρες[243]. Οι 3 τελευταίες μετά αναλύσεις διαπιστώνουν μια μικρή αλλά σημαντική επίδραση του nCPAP στην μείωση της συχνότητας της ΒΠΔ[248-50]. Από τα παραπάνω σε πειραματόζωα και σε νεογνά το nCPAP φαίνεται να έχει θετική δράση στην πρόγνωση της ΒΠΔ. Η πολιτική της επιτρεπόμενης υπερκάπνιας που επίσης εφαρμόστηκε στα νεογνά της μελέτης πιθανόν να έχει και αυτό κάποιο θετικό ρόλο στα αποτελεσμά μας[55,56]. Σίγουρα δεν έχει αρνητική επίπτωση αφού σε σχετική πρόσφατη δημοσίευση δεν βρέθηκε η εφαρμογή της να επηρεάζει αρνητικά την πρόγνωση των πολύ πρόωρων νεογνών.[251]

Το nCPAP επίσης είναι γνωστό ότι βελτιώνει την γαστρική κένωση στα ΠΧΒΓ νεογνά και πιθανόν η χρήση του, να βοηθά στην σταθερή εντερική σίτιση και κατά συνέπεια στην ανάπτυξη των πολύ προώρων νεογνών που παραμένουν σε nCPAP[252].

Ενδιαφέρουσα είναι η έρευνα που υποστηρίζει ότι η κυψελιδοποίηση συνεχίζεται έως την εφηβική τουλάχιστον ηλικία[253]. Παρ' ότι 2 δημοσιεύσεις δείχνουν επιδείνωση της μηχανικής του πνεύμονα σε ΠΧΒΓ νεογνά στην ηλικία μεταξύ 8 και 12 χρόνων η πρώτη και μεταξύ 6 και 13-17 χρόνια η δεύτερη, τα αποτελέσματά τους θα πρέπει να ειδωθούν με σκεπτικισμό αφού αφορούν παιδιά που γεννήθηκαν πριν και γύρω στο 2000 εποχή που δεν είχαν επικρατήσει οι νέες πολιτικές, ιδίως της επιθετικής σίτισης [254].

**Συμπερασματικά** η εφαρμογή στα πολύ πρόωρα νεογνά μας των πολιτικών σίτισης και αναπνευστικής υποστήριξης που καθιερώθηκαν μετά το 2000 είχε πολύ θετικά αποτελέσματα στην επίπτωση του αναπνευστικού τους αφού δεν παρουσίασαν διαφορά σε σχέση με τους τελειόμηρους μάρτυρες. Επειδή για πρώτη φορά παρουσιάζονται τόσο αισιόδοξα αποτελέσματα, που αφορούν την μακροχρόνια έκβαση πολύ πρόωρων νεογνών και ιδιαίτερα αυτών με ΒΠΔ, είναι αναγκαίο άλλες και μεγαλύτερες έρευνες να επιβεβαιώσουν τα παραπάνω.

## VI. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Από την πρώτη περιγραφή, το 1967 από τον Northway, η ΒΠΔ εξακολουθεί να αποτελεί την σημαντικότερη αιτία επιπλοκών από το αναπνευστικό σύστημα στα πολύ πρόωρα νεογνά τόσο κατά τα πρώτα χρόνια ζωής όσο και σε μεγαλύτερες ηλικίες. Οι πρώιμες και απώτερες επιπτώσεις της ΒΠΔ από το αναπνευστικό διαφοροποιήθηκαν στις 3 τελευταίες δεκαετίες αλλά εξακολουθούν έως σήμερα να υφίστανται. Η ίδια η μεγάλη προωρότητα αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα, για την πρώιμη και μακροχρόνια πρόγνωση του αναπνευστικού συστήματος. Σε όλες τις μελέτες που έγινε αξιολόγηση του αναπνευστικού στην σχολική ηλικία τα πολύ πρόωρα νεογνά χωρίς ΒΠΔ παρουσίασαν μειωμένη αναπνευστική λειτουργία που ήταν αντίστοιχη με αυτή των νεογνών με ΒΠΔ, σε σχέση με τελειόμηνους μάρτυρες.

Από τις αρχές της δεκαετίας του 2000 δυο αλλαγές στις εφαρμοζόμενες πολιτικές στις ΜΕΝΝ, μπορεί να θεωρήσουμε ότι μας έβαλαν σε μια νέα εποχή. Η «επιθετική» σίτιση, που βρέθηκε ότι δεν αυξάνει τις επιπλοκές και η έγκαιρη χρήση ρινικού CPAP (early nCPAP) σαν μια λιγότερη επεμβατική μέθοδο μαζί με την πολιτική της επιτρεπόμενης υπερκαπνίας διαμόρφωσαν νέα δεδομένα. Στα μέσα της δεκαετίας του 2000 αποδείχτηκε, ότι η βελτίωση του ρυθμού ανάπτυξης κατά την νοσηλεία των πολύ πρόωρων, όπως εκφράζεται από το ΒΣ και την ΠΚ, επηρεάζει σημαντικά θετικά την ψυχοκινητική εξέλιξη.

### ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να αξιολογήσουμε την εφαρμογή της έγκαιρης χρήσης του ρινικού CPAP και την αύξηση των πολύ πρόωρων κατά την διάρκεια της νοσηλείας τους και να την συσχετίσουμε με την αναπνευστική τους λειτουργία, κάνοντας σπιρομέτρηση στην σχολική ηλικία (8-10χρόνων), τόσο στα πολύ πρόωρα όσο και σε τελειόμηνους μάρτυρες. Επίσης την αναπνευστική λειτουργία των νεογνών με ΒΠΔ σε σχέση με τα πολύ πρόωρα χωρίς ΒΠΔ, καθώς και να αξιολογηθεί η ανάπτυξη των πολύ πρόωρων έως τα 8-10 χρόνια.

### ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ

Καταγράψαμε αναδρομικά από το 2010, από το ιστορικό νοσηλείας και τα αρχεία του ιατρού μακροχρόνιας παρακολούθησης, τα στοιχεία όλων των νεογνών με ΒΓ<1500γρ και ΗΚ<32εβδ (πολύ πρόωρα) που νοσηλεύτηκαν στην ΜΕΝΝ το διάστημα 2007-2009 και στα οποία είχαν εφαρμοστεί με την μεγαλύτερη δυνατή συνέπεια οι πολιτικές του ενωρίς water-seal ρινικού CPAP με επιτρεπόμενη υπερκαπνία και της «επιθετικής» σίτισης. Επίσης σε προοπτική βάση καταγράφηκε με κατάλληλο ερωτηματολόγιο, προσωπική εξέταση και σπιρομέτρηση, η πορεία του αναπνευστικού τους τα πρώτα 8-10 χρόνια ζωής. Έγινε ανάλυση των ευρημάτων 108 πολύ πρόωρων νεογνών, που είχαν εισαχθεί το συγκεκριμένο διάστημα (ομάδα Α) και 70 τελειόμηνων νεογνών (ομάδα Β) που δεν είχαν αναπνευστικό πρόβλημα και είχαν νοσηλευτεί κυρίως για νεογνικό ίκτερο. Τα πολύ πρόωρα νεογνά



χωρίστηκαν σε 2 υποομάδες (ομάδα A1= ΒΠΔ, ομάδα A2= χωρίς ΒΠΔ). Μετά την έξοδο σε όλα τα ΠΧΒΓ νεογνά, καταγράφηκαν στα περισσότερα σε προοπτική βάση το ΒΣ, το ύψος και η ΠΚ σε διορθωμένη ηλικία 2 χρόνων καθώς και κατά την σπειρομέτρηση σε ηλικία 8-10 χρόνων. Επίσης καταγράφηκαν τα επεισόδια λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού και οι επανεισαγωγές με αιτία το αναπνευστικό.

#### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κατά τον έλεγχο της αναπνευστικής λειτουργίας με σπειρομέτρηση στην σχολική ηλικία δεν ευρέθη στατιστικά σημαντική διαφορά τόσο στο FEV1 όσο και στο FVC ανάμεσα στα πρόωρα και τελειόμνη νεογνά ( $P = 0.418$ ,  $P = 0.962$  αντίστοιχα). Η σπειρομέτρηση στην σχολική ηλικία, δεν έδειξε σημαντική διαφορά ανάμεσα στα ΠΧΒΓ με ή χωρίς ΒΠΔ ( $P = 0.285$ ,  $P = 0.735$ ) και επίσης ούτε μεταξύ των τριων ομάδων ( $P = 0.447$ ,  $P = 0.956$ ). Στην σύγκριση μεταξύ των πολύ πρόωρων νεογνών και τελειομήνων όσο αφορά την ανάπτυξη στις ηλικίες των 2 και 8 ετών βρέθηκε σημαντικά στατιστική μείωση στα πολύ πρόωρα στο ΒΣ, ΠΚ και ΜΣ, εκτός από την ΠΚ στην σχολική ηλικία ( $P = 0,09$ ). Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην ανάπτυξη μεταξύ των πρόωρων νεογνών με ή χωρίς ΒΠΔ παρά το γεγονός ότι τα πρόωρα νεογνά με ΒΠΔ ήταν μικρότερα σε ΗΚ, ΒΓ και εμφάνισαν περισσότερες επιπλοκές κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στη ΜΕΝΝ. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στις λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού και στις εισαγωγές για τον ίδιο λόγο σε νοσοκομείο μεταξύ των 2 ομάδων, στις περιόδους που μελετήθηκαν.

#### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Τα αποτελέσματα μας στην νέα αυτή 3<sup>η</sup> εποχή για πρώτη φορά παρουσιάζουν ελπιδοφόρα μηνύματα για την μακροχρόνια πρόγνωση του αναπνευστικού στα ΠΧΒΓ νεογνά ακόμη και σε αυτά με ΒΠΔ. Η εφαρμογή με τον πιο πιστό κατά το δυνατόν τρόπο επιθετικής σίτισης με κύρια προσπάθεια να αποφευχθεί η εξωμήτρια καθυστέρηση ή να επιτευχθεί αύξηση αναπλήρωσης μέσα στις 40-44εβδ ΗΚ και της πολιτικής του ενωρίς nCPAP που εφαρμόστηκε σαν μέθοδος Columbia στις αρχές της δεκαετίας 2000, είχε σαν αποτέλεσμα μια καλλίτερη πορεία του αναπνευστικού όλων των ΠΧΒΓ νεογνών που νοσηλεύτηκαν στην ΜΕΝΝ του Νοσοκομείου «Άγιος Παντελεήμων» την περίοδο 2007-2009, όπως αυτή αξιολογήθηκε στην ηλικία των 8 χρόνων σε σχέση με τελειόμηνους μάρτυρες.. Τα αποτελέσματα μας μπορούν να ερμηνευτούν από την συνδυασμένη δράση των δυο παραπάνω πολιτικών.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Since it was first described by Northway in 1967 BPD it remains the predominant cause of respiratory complications in very preterm neonates both in the early and late childhood and sometimes later in life. Early and late respiratory complications of BPD were recognized in the last three decades and they largely remain the same today. Extreme prematurity in itself adversely affects early and long term prognosis of the respiratory system. In all the studies evaluating respiratory function at school age, very preterm neonates without BPD showed differences from term controls which were often comparable in severity with those of neonates with BPD. From the early 2000s two policy changes have placed us in a new era. “Aggressive” nutrition and early use of nasal CPAP as a less invasive method along with permissive hypercapnia have created new developments. From the mid 2000s established that increased growth velocity during hospitalization as expressed by weight and head circumference significantly and positively affects psychomotor development.

**OBJECTIVE:** The primary outcome of this study was to evaluate growth of very preterm neonates during their admission and to correlate that with respiratory function at school-age ( 8-10 years) by performing spirometry in both in ex preterm neonates and term controls. A further primary outcome was whether neonates with BPD have significant differences in their respiratory evaluation compared to very premature neonates without BPD and term babies and the growth of very preterm neonates.

**MATERIAL- METHOD:** For this purpose we retrospectively collected from the admission history and the outpatient long term follow up files, data on all the neonates with BW < 1500 gr and GA< 32 weeks ( very preterm) admitted to NICU between 2007-2009, in witch we has implemented consistently the policies of “aggressive” nutrition and early and persistent use of water seal nasal CPAP with permissive hypercapnia . In a prospective basis we followed up their respiratory course in the first 8-10 years of life with the use of an appropriate questionnaire, clinical examination and spirometry. The study material was data from 108 very preterm neonates admitted during the study period (group A) and 70 term neonates ( group B) who were admitted for causes other than respiratory, mostly for neonatal jaundice. Very premature neonates were divided into two subgroups ( subgroup A1= BPD, subgroup A2= without BPD). Post discharge we prospectively recorded for all VLBW neonates, weight, height and HC at corrected age of 2 years and during the spirometry at age of 8 about years. We also recorded lower respiratory tract infections and hospital readmissions due to respiratory causes.

**RESULTS:** In this follow-up study, we found no significant difference in FEV1 and FVC between preterm and term neonates (P = 0.418, P = 0.962 respectively) at 8 years of age. There was no statistical difference neither between premature neonates with or without BPD (P = 0.285, P = 0.735), nor between the three study groups (P = 0.447, P = 0.956). Growth of very premature neonates

compared to term infants was significantly delayed at the age of two years and 8 years, except for HC at school age ( $P = 0.09$ ). There was no significant difference in growth between premature neonates with or without BPD despite the fact that premature neonates with BPD were smaller and experienced more complications during their hospitalization. Lower respiratory tract infections and hospital admissions up to the age of 8 years, was not significantly different between the above mentioned groups.

**CONCLUSION:** Our results in this new 3th era for the first time represent a positive message for the long term prognosis of the respiratory system in very preterms neonates, even those with BPD. The consistent use of 'aggressive' nutrition, aiming at avoiding significant post natal growth retardation or achieving catch up growth within 40 to 44 weeks corrected gestational age, and the use of early nCPAP as the Columbia method in early 2000, resulted in a better respiratory progress for all very preterms neonates admitted in the "Agios Panteleimon" NICU in the period 2007-2009 as evaluated at 8 years of age and compared with term controls. Our results can be interpreted as a combined effect of these two policies.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 **Goldenberg RL, Culhane JF, Romeno R.** *Epidemiology and causes of preterm birth.* Lancet. 2008; 371:75-84.
- 2 **Jobe, A.H. and E. Bancalari.** *Bronchopulmonary dysplasia.* Am J Respir Crit Care Med, 2001. 163(7): p. 1723-9.
- 3 **O' Brodovich H, Mellis RB.** *Bronchopulmonary dysplasia: Unresolved neonatal acute lung injury.* Am Rev Respir Crit Dis 132:694-709, 1985.
- 4 **Κώσταλος Χ.** Νεογνολογία. Τόμος Α. Εκδόσεις Λίτσα Αθήνα:1996
- 5 **Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claire N, Pool C, Silva-Neto G.** *Changing trends in epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease.* J Pediatr. 126:605-610, 1995.
- 6 **Hanley WB, Braudo M, Swyer PR.** *Neonatal respiratory distress: experience at the Hospital for Sick Children, Toronto, 1960-1961.* Can Med Assoc J. 1963; 89 :375-81.
- 7 **Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY.** *Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia.* Engl J Med 276:357-368, 1967.
- 8 **Jacob SJ, Coates AL, Lands LC, Mac Neish CF et al.** *Long – term pulmonary sequelae of severe bronchopulmonary dysplasia.* J Pediatr 133:193-200, 1998.
- 9 **Giacioia GP, Venkataraman PS, West- Wilson KI, Faulkner MJ.** *Follow up of school-age children with bronchopulmonary dysplasia.* J Pediatr 1997; 130:400-8.
- 10 **Dusick AM.** *Medical outcomes in preterm infants.* Semin Perinatol 1997; 21(3):164-77.
- 11 **Hutchison AA, Bignall S.** *Non-invasive positive pressure ventilation in the preterm neonate: reducing endotrauma and the incidence of bronchopulmonary dysplasia.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2008; 93(1):F64-F68.
- 12 **Parker TA, Abman SH.** *The pulmonary circulation in bronchopulmonary dysplasia.* Semin Neonatol 2003; 8: 51-62.
- 13 **Jobe AJ.** *The new BPD: an arrest of lung development.* Pediatr Res 1999; 46: 641-3.
- 14 **Cerny L, Torda JS, Rehan VK.** *Prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia: contemporary status and future outlook.* Lung 2008; 186(2):75-89.
- 15 **Bancalari E, Claire N.** *Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary.* Semin Perinatol, 2006 Aug; 30 (4):44-52.
- 16 **Jobe AH, Bancalari E.** *Bronchopulmonary dysplasia* AmJ Respir Crit Care Med. 2001 Jun; 163(7):1723-9.
- 17 **Coalson JJ.** *Pathology of new bronchopulmonary dysplasia.* Semin Neonatol 2003; 8:73-81.
- 18 **Κώσταλος Χ.** Νεογέννητο υψηλού κινδύνου. Εκδόσεις Λίτσα. Αθήνα: 2005.
- 19 **Dreyfuss D, Martin –Lefevre L, Saumon G.** *Hyperinflation-induced lung during alveolar*

*flooding in rats: effect of per fluorocarbon instillation.* Am J Respir Crit Care Med 1999; 159:1752-1757.

20 Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. *Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model.* J Clin Invest 1997; 99:944-952.

21 Vlahakis NE, Schroeder MA, Limper AH, Hubmayr RD. *Stretch induces cytokine release by alveolar epithelial cells in vitro.* Am J Physiol 1999; 277:167- 173 .

22 Dreyfuss D, Saumon G. *Barotrauma is volutrauma, but which volume is the one responsible?* Intensive Care Med 1992; 18:139-141.

23 Dreyfuss D, Saumon G. *Role of tide volume, FRC, and end-inspiratory volume in development of pulmonary edema following mechanical ventilation.* Am Rev Respir Dis 1993; 148:1194-1203.

24 Dreyfuss D, Saumon G. *Ventilator – induced lung injury: lessons from experimental studies.* Am J Respir Crit care Med 1998; 157: 294-323.

25 Slutsky AS. *Lung injury caused by mechanical ventilation.* Chest 1999; 116 (1 Suppl): S9-S15.

26 Hislop AA, Haworth SG. *Pulmonary vascular damage and the development of cor pulmonale following hyaline membrane disease.* Pediatr Pulmonol 1990; 9:152-61.

27 Albertine KH, Sun J, Dahl MJ, Sweeley J, Carlton DP, Bland RD. *Lung abundance of vascular endothelial growth factor and its receptor, fetal liver kinase-1, proteins coincides with perinatal changes of pulmonary capillary surface density in sheep.* Pediatr Res 2002; 51(4):63A.

28 Bhatt AJ, Pryhuber GS, Huyck H, Watkins RH, Metlay LA, Maniscalco WM. *Disrupted pulmonary vasculature and decreased vascular endothelial growth factor, Flt-1, and TIE-2 in human infants dying with bronchopulmonary dysplasia.* Am J Respir Crit Care Med 2001; 164:1.971-80.

29 Kasahara Y, Tuder RM, Taraseviciene- Stewart L, LeCras TD, Abman S, Hirth PK et al. *Inhibition of VEGF receptors causes lung cell apoptosis and emphysema.* J Clin Invest 2000; 106:1.311-9.

30 Goldenberg RL, Andrews WW. *Intrauterine infection and why preterm prevention programs have failed.* Am J Public Health 1996; 86:781-83.

31 Yoon BH, Romero R, Jun JK, Park KH, Park JD, Ghezzi F. *Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-1 $\beta$  and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia.* Am J Obstet Gynecol 1997; 177:825-30.

32 Schmidt B, Cao L, Mackensen-Haen S, Kendziorra H, Klingel K, Speer CP. *Chorioamnionitis and inflammation of the fetal lung.* Am J Obstet Gynecol 2001; 194:173-7.

33 Jobe AH, Bancalari E. *Bronchopulmonary dysplasia.* NICHD-NHLBI-ORD Workshop. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:1.723-9.

34 Gonzalez A, Sosenko IRS, Chandar J, Hummler H, Claire N, Bancalari E. *Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighting 1000 grams or less.* J Pediatr 1996; 128:470-8.

- 35 **Bancalari E, Claire N, Sosenko IRS.** *Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition.* Semin Neonatol 2003; 8:63-71.
- 36 **Lemons JA, Bauer GR, Oh W, Konores SB, Papile LA, Stoll BJ, Verter J, Temprosa M, Wright LL, Ehrenkranz RA, Fanaroff AA, Stark A, Carlo W, Tyson JE, Donovan EF, Shankaran S, Stevenson DK.** *Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996.* NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics. 2001 Jan;107:E1.
- 37 **Van Marter LJ<sup>1</sup>, Dammann O, Allred EN, Leviton A, Pagano M, et al.** *Developmental Epidemiology Network Investigators Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants.* J Pediatr. 2002 Feb; 140(2):171-66.
- 38 **Henry L. Halliday.** *Prevention Strategies of Chronic Lung Disease.* Pediatric Pulmonology. 2004, Supplement 26:103-105.
- 39 **Peroni DG, Boner AL.** *Persistent atelectasis in bronchopulmonary dysplasia .* Paediatr Respir Rev. 2000 Sep;1(3):294-5,299.
- 40 **Milberg JA, Davis DR, Steinberg KP, Hudson LD.** *Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983-1993.* JAMA 1995;273-309.
- 41 **Ranieri VM, Zhang H.** *Respiratory mechanics in acute respiratory distress syndrome: relevance to monitoring and therapy of ventilator – induced lung injury.* Curr Opin Crit Care 1999; 5:17-20.
- 42 **Delemos RA, Coalson JJ.** *The contribution of experimental models to our understanding of the pathogenesis and treatment of bronchopulmonary dysplasia.* Clin Perinatol 1992; 19:521-39.
- 43 **Cordero L, Ayers LW, Davis K.** *Neonatal airway colonization with Gram-negative bacilli: association with severity of bronchopulmonary dysplasia.* Pediatr Infect Dis J 1997; 16:18-23.
- 44 **Sawyer MH, Edwards DK, Spector SA.** *Cytomegalovirus infection and bronchopulmonary dysplasia in premature infants.* Am J Dis Child 1987; 141:303-5.
- 45 **Couroucli XI, Welty SE, Ramsay PL, Wearden ME, Fuentes-Garcia FJ et al.** *Detection of microorganisms in the tracheal aspirates of preterm infants by polymerase chain reaction: association of adenovirus infection with bronchopulmonary dysplasia.* Pediatr Res 2000; 47:225-32.
- 46 **Keszler M, Donn SM, Bucciarelli RL, Alverson DC, Hart M, Lunyong V et al.** *Multicenter controlled trial comparing high-frequency jet ventilation and conventional mechanical ventilation in newborn infants with pulmonary intestinal emphysema.* J Pediatr 1991;119:85-93.
- 47 **Clark RH, Gerstmann DR, Null DM Jr, Delemos RA.** *Prospective randomized comparison of high-frequency oscillatory and conventional ventilation in respiratory distress syndrome.* Pediatrics 1992;89:5-12.
- 48 **Thoma U, Kossel H, Lipowsky G, Porz F, Furste HO, Genzel-Boroviczeny O et al.** *Randomized comparison of high-frequency ventilation with high-rate intermittent positive pressure ventilation*

- in preterm infants with respiratory failure.* J Pediatr 1999; 135 :39-46.
- 49 **Tang JR, Markham NE, Lin YJ, Mcmurtry IF, Maxey A, Kinsella JP, Abman SH.** *Inhaled nitric oxide attenuates pulmonary hypertension and improves lung growth in infant rats after neonatal treatment with a VEGF receptor inhibitor.* Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2004 Aug;287(2):L344-51.
- 50 **Schmect J, Krafft P, Groschler A, Heller A, Neuhof H, van Ackern K et al.** *Characterization and distribution of endothelin receptors in the pulmonary circulation: of isolated, perfused, and ventilated rabbit lungs.* Shock 1999;12:247-254.
- 51 **Lorch SA, Banks BA, Christi J, Merrill JD, Althaus J, Schmidt K, Ballard PL, Ischiropoulos H, Ballard RA.** *Plasma 3-nitrotyrosine and outcome in neonates with severe bronchopulmonary dysplasia after inhaled nitric oxide.* Free Radic Biol Med. 2003 may 1 ;(9):1146-52.
- 52 **Truog WE<sup>1</sup>, Nelin LD<sup>2</sup>, Das A, et al.** *Inhaled nitric oxide usage in preterm infants in the NICHD Neonatal Research Network: inter-site variation and propensity evaluation.* J Perinatol 2014 Nov;34(11):842-6.
- 53 **Kinsella JP<sup>1</sup>, Cutter GR<sup>2</sup>, Steinhorn RH<sup>3</sup> et al.** *Noninvasive inhaled nitric oxide does not prevent bronchopulmonary dysplasia in premature newborns.* J Pediatr 2014 Dec;165(6):1104-1108
- 54 *International consensus conference in intensive care medicine. Ventilator-associated lung injury in ARDS .American Thoracic Society, European Society of Intensive Care Medicine, Societe de Reanimation Langue Francaise.* Intensive Care Med 1999;25: 1444-1452.
- 55 **Narendran V, Donovan EF, Hoath SB, Akinb HT, Steichen JJ, Jobe AH.** *Early bubble CPAP and outcomes in ELBW preterm infants.* Journal of Perinatology 2003; 23:195-199.
- 56 **Finer NN, Carlo WA, Duara S, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, Kandefer S, Pool WK.** *Delivery room continuous positive airway pressure/positive end-expiratory pressure in extremely low birth weight infants: a feasibility trial.* Pediatrics.2004 Sept;114(3):651-7.
- 57 **Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, Sanocha U, Parad R, Moore M et al.** *Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease?* The Neonatology Committee for the Developmental Network. Paediatrics 2000;105: 1194-1201.
- 58 **Kumar P, Kiran PS.** *Changing trends in the management of respiratory distress syndrome (RDS).* Indian J Pediatr.2004 Jan;71(1):49-54.
- 59 **Kamper J, Wulff K, Larsen C, Lindeguist S.** *Early treatment with nasal continuous positive airway pressure in very low-birth weight infants .* A Peadiatr 1993; 82:193-197.
- 60 **Avery ME, Tooley WH, Keller JB, Hurd SS, Brayon MH, Cotton RB et al.** *Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers.* Pediatrics 1987; 79:26-30.
- 61 **Bjorklund LJ, Ingimarsson J, Curstedt T, John j, Robertson B, Werner O, et al.** *Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent*

- surfactant replacement in immature lambs. Pediatr Res 1997;42:348-355.*
- 62 **Thomson MA.** *Continuous positive airway pressure and surfactant; combined data from animal experiments and clinical trials. Bio Neonatal 2002 ; 81(suppl 1): 16-19.*
- 63 **Thomson MA, Yober BA, Winter VT, Martin H Catland D, Siler-Khodr TM, Coalson JJ.** *Treatment of immature baboons for 28 days with early nasal continuous positive airway pressure. Am J Respir Crit Care Med. 2004 May 1;169(9):1054-62.*
- 64 **Sosenko IR, Kinter M, Roberts RS:** *Nutritional issues in chronic lung disease of premature infants; in Bland RD, Coalson JJ (eds): Chronic Lung Disease in Early infancy. New York, Marcel Dekker, 1999,pp 285-294.*
- 65 **Richmond S, Wyllie J.** *European Resuscitation Council-Guidelines for Resuscitation 2010 Section 7. Resuscitation of babies at birth. Resuscitation 2010; 81:1389-99)*
- 66 **Weinberger B, Laskin DL, Heck DE, Laskin JD:** *Oxygen toxicity in premature infants. Toxicol Appl Pharmacol 2002; 181: 60-67.*
- 67 **Askie LM, Henderson – Smart DJ, Simpson JM.** *Oxygen – saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. N Engl J Med 2003; 349:959-6.*
- 68 **Tin W, Gupta S:** *Optimum oxygen therapy in preterm babies. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007;92: F143-F147.*
- 69 **Higgins RD, Bancalari E, Willinger M, Raju TNK:** *Executive summary of the workshop on oxygen in neonatal therapies: controversies and opportunities for research. Pediatrics 2007; 119: 790-796.*
- 70 **Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, Pagno M, Kuban KC.** *Hydration during the first days of life and the risk of bronchopulmonary dysplasia in low birth weight infants. J Pediatr 1990; 116 :942-9.*
- 71 **Gerhardt T, Bancalari E.** *Lung compliance in newborns with patent ductus arteriosus before and after surgical ligation. Biol Neonate 1980; 38:96-105.*
- 72 **Clark RH, Thomas P, Peabody J.** *Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. Pediatrics. 2003 May; 111:986-90.*
- 73 **De Curtis M<sup>1</sup>, Rigo J.** *Extrauterine growth restriction in very-low-birthweight infants. Acta Paediatr. 2004 Dec; 93(12):1563-8.*
- 74 **Heird WC<sup>1</sup>.** *Determination of nutritional requirements in preterm infants, with special reference to 'catch-up' growth. Semin Neonatol. 2001 Oct;6(5):365-75.*
- 75 **Ehrenkranz RA<sup>1</sup>, Younes N, Lemons JA, et al.** *Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. Pediatrics 1999 Aug;104(2 Pt 1):280-9.*
- 76 **Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, et al.** *Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. Pediatrics. 2006 Apr;117(4):1253-61.*
- 77 **Thureen P, Hay W.** *Conditions requiring special nutritional management. In:Tsang RC, Uauy*



- R,Koletzko B, Zlotkin S, eds. Nutrition of the Preterm Infant: Scientific Basis and Practical Guidelines. 2<sup>nd</sup> ed. Cincinnati, OH:Digital Educational Publishing; 2005 :383-411.
- 78 Rao L<sup>1</sup>, Tiller C, Coates C, Kimmel R, Applegate KE, Granroth-Cook J, Denski C, Nguyen J, Yu Z, Hoffman E, Tepper RS. *Lung growth in infants and toddlers assessed by multi-slice computed tomography*. Acad Radiol. 2010 Sep; 17(9):1128-1135.
- 79 Balinotti JE<sup>1</sup>, Tiller CJ, Llapur CJ, et al. *Growth of the lung parenchyma early in life*. Am J Respir Crit Care Med. 2009 Jan 15; 179(2):134-7.
- 80 Frank L, Groseclose E. *Oxygen toxicity in newborn rats: the adverse effects of undernutrition*. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol. 1982 Nov; 53(5):1248-55.
- 81 Massaro D<sup>1</sup>, Massaro GD, Baras A, Hoffman EP, Clerch LB. *Calorie -related rapid onset of alveolar loss, regeneration, and changes in mouse lung gene expression*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2004 May; 286(5):L896-906.
- 82 Das RM. *The effects of intermittent starvation on lung development in suckling rats*. Am J Pathol. 1984 Nov;117(2):326-32.
- 83 Sahebajami H, Wirman JA. *Emphysema -like changes in the lungs of starved rats*. Am Rev Respir Dis. 1981 Nov;124(5):619-24.
- 84 Kerr JS, Riley DJ, Lanza-Jacoby S. *Nutritional emphysema in the rat. Influence of protein depletion and impaired lung growth*. Am Rev Respir Dis. 1985 Apr;131(4):644-50.
- 85 Mataloun MM<sup>1</sup>, Rebello CM, Mascaretti RS et al. *Pulmonary responses to nutritional restriction and hyperoxia in premature rabbits*. J Pediatr (Rio J). 2006 May-Jun; 82(3):179-85.
- 86 Coxson HO<sup>1</sup>, Chan IH, Mayo JR, et al. *Early emphysema in patients with anorexia nervosa*. Am J Respir Crit Care Med. 2004 Oct 1; 170(7):748-52.
- 87 Maritz G<sup>1</sup>, Probyn M, De Matteo R, Snibson K, Harding R. *Lung parenchyma at maturity is influenced by postnatal growth but not by moderate preterm birth in sheep*. Neonatology. 2008;93(1):28-35.
- 88 Bose C, Van Marter LJ, Laughon M, et al. *Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation*. Pediatrics. 2009 Sep; 124(3):e450-8.
- 89 Kinsella JP<sup>1</sup>, Greenough A, Abman SH. *Bronchopulmonary dysplasia*. Lancet. 2006 Apr 29; 367(9520):1421-31
- 90 Laughon M<sup>1</sup>, Bose C, Allred EN, et al. *Antecedents of chronic lung disease following three patterns of early respiratory disease in preterm infants*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2011 Mar; 96(2):F114-20.
- 91 Markestad T, Fitzhardinge PM. *Growth and development in children recovering from bronchopulmonary dysplasia*. J Pediatr. 1981 Apr; 98(4):597-602.
- 92 Kurzner SI<sup>1</sup>, Garg M, Bautista DB, et al. *Growth failure in infants with bronchopulmonary dysplasia: nutrition and elevated resting metabolic expenditure*. Pediatrics. 1988 Mar; 81(3):379-84.

- 93 **Kurzner SI<sup>1</sup>, Garg M, Bautista DB, et al.** *Growth failure in bronchopulmonary dysplasia: elevated metabolic rates and pulmonary mechanics.* J Pediatr. 1988 Jan; 112(1):73-80.
- 94 **Groothuis JR, Rosenberg AA.** *Home oxygen promotes weight gain in infants with bronchopulmonary dysplasia.* Am J Dis Child. 1987 Sep; 141(9):992-5.
- 95 **Guslits BG, Gaston SE, Bryan MH, et al.** *Diaphragmatic work of breathing in premature human infants.* J Appl Physiol (1985). 1987 Apr; 62(4):1410-5.
- 96 **Arora NS, Rochester DF.** *Respiratory muscle strength and maximal voluntary ventilation in undernourished patients.* Am Rev Respir Dis. 1982 Jul; 126(1):5-8.
- 97 **Dias CM<sup>1</sup>, Pássaro CP, Cagido VR, et al.** *Effects of undernutrition on respiratory mechanics and lung parenchyma remodeling.* J Appl Physiol. 2004 Nov; 97(5):1888-96.
- 98 **Dias CM<sup>1</sup>, Pássaro CP, Antunes MA, et al.** *Effects of different nutritional support on lung mechanics and remodelling in undernourished rats.* Respir Physiol Neurobiol. 2008 Jan 1; 160(1):54-64.
- 99 **Matecki S<sup>1</sup>, Py G, Lambert K, et al.** *Effect of prolonged undernutrition on rat diaphragm mitochondrial respiration.* Am J Respir Cell Mol Biol. 2002 Feb; 26(2):239-45.
- 100 **Lewis MI<sup>1</sup>, Li H, Huang ZS, et al.** *Influence of varying degrees of malnutrition on IGF-I expression in the rat diaphragm.* J Appl Physiol (1985). 2003 Aug; 95(2):555-62.
- 101 **Blazer S<sup>1</sup>, Reinersman GT, Askanazi J, et al.** *Branched-chain amino acids and respiratory pattern and function in the neonate.* J Perinatol. 1994 Jul-Aug; 14(4):290-5.
- 102 **Parks WC<sup>1</sup>, Shapiro SD.** *Matrix metalloproteinases in lung biology.* Respir Res. 2001; 2(1):10-9.
- 103 **Sahebjami H, MacGee J.** *Effects of starvation on lung mechanics and biochemistry in young and old rats.* J Appl Physiol. 1985; 58: 778-784.
- 104 **Jobe AH<sup>1</sup>.** *Pulmonary surfactant therapy.* N Engl J Med. 1993 Mar 25; 328(12):861-8.
- 105 **Batenburg JJ<sup>1</sup>.** *Surfactant phospholipids: synthesis and storage.* Am J Physiol. 1992 Apr; 262(4 Pt 1):L367-85.
- 106 **Gerhardt T, Bancalari E.** *Chestwall compliance in full-term and premature infants.* Acta Paediatr Scand. 1980 May; 69(3):359-64.
- 107 **Rigo J<sup>1</sup>, De Curtis M, Pieltain C, et al.** *Bone mineral metabolism in the micropremie.* Clin Perinatol. 2000 Mar; 27(1):147-70.
- 108 **Dobashi K<sup>1</sup>, Asayama K, Hayashibe H, et al.** *Immunohistochemical study of copper-zinc and manganese superoxide dismutases in the lungs of human fetuses and newborn infants: developmental profile and alterations in hyaline membrane disease and bronchopulmonary dysplasia.* Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol. 1993; 423(3):177-84.
- 109 **Bancalari E<sup>1</sup>, Claire N, Sosenko IR** *Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition.* Semin Neonatol. 2003 Feb; 8(1):63-71.
- 110 **Jobe AH.** *The new BPD.* New Reviews 2006; 7 :e531-e544.

- 111 **Deneke SM, Lynch BA, Fanburg BL.** *Effects of low protein diets or feed restriction on rat lung glutathione and oxygen toxicity.* J Nutr. 1985 Jun;115(6):726-32.
- 112 **Zaman K<sup>1</sup>, Baqui AH, Yunus M, et al.** *Malnutrition, cell-mediated immune deficiency and acute upper respiratory infections in rural Bangladeshi children.* Acta Paediatr. 1997 Sep;86(9):923-7.
- 113 **Cunha AL<sup>1</sup>.** *Relationship between acute respiratory infection and malnutrition in children under 5 years of age.* Acta Paediatr. 2000 May;89(5):608-9.
- 114 **Schuit KE, Krebs RE, Rohn D, Steele V.** *Effect of fetal protein malnutrition on the postnatal structure and function of alveolar macrophages.* J infect 1982 Oct; 146(4):498-505.
- 115 **Sano H<sup>1</sup>, Kuroki Y.** *The lung collectins, SP-A and SP-D, modulate pulmonary innate immunity.* Mol Immunol. 2005 Feb; 42(3):279-87.
- 116 **Hulzebos CV<sup>1</sup>, Sauer PJ.** *Energy requirements.* Semin Fetal Neonatal Med. 2007 Feb;12(1):2-10.
- 117 **Bauer K<sup>1</sup>, Laurenz M, Ketteler J, Versmold H.** *Longitudinal study of energy expenditure in preterm neonates <30 weeks' gestation during the first three postnatal weeks.* J Pediatr. 2003 Apr;142(4):390-6.
- 118 **DeMarie MP<sup>1</sup>, Hoffenberg A, Biggerstaff SL, et al.** *Determinants of energy expenditure in ventilated preterm infants.* J Perinat Med. 1999;27(6):465-72.
- 119 **Kashyap S, Schulze KF.** *Energy requirements and protein-energy metabolism and balance in preterm and .In: Thureen P, Hay W, eds. Neonatal Nutrition and metabolism , UK: Cambridge University Press;2006:134-146.*
- 120 **Collins CT<sup>1</sup>, Gibson RA, Miller J, et al.** *Carbohydrate intake is the main determinant of growth in infants born <33 weeks' gestation when protein intake is adequate.* Nutrition. 2008 May; 24(5):451-7.
- 121 **Gatto CW, Boros SJ, Mammel MC, et al.** *Metabolic response of preterm infants to variable degrees of respiratory illness.* J Pediatr. 1994 Feb; 124(2):283-8.
- 122 **Costarini ATJ, Baumgart, S** *Water as nutrition. In: Tsang RC, Lukas A, Uauy R, Zlotkin , eds. Nutritional Needs of the Preterm Infant: Scientific Basis and Practical Guidelines . New York: Williams & Wilkins; 1993:1-14.*
- 123 **Oh W<sup>1</sup>, Poindexter BB, Perritt R, et al .** *Association between fluid intake and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants.* J Pediatr. 2005 Dec;147(6):786-90.
- 124 **Bancalari E<sup>1</sup>, Claude N, Gonzalez A.** *Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants.* Biol Neonate. 2005;88(3):192-201.
- 125 **Bell EF<sup>1</sup>, Acarregui MJ.** *Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and*

- mortality in preterm infants.* Cochrane Database Syst Rev. 2008 :CD000503.
- 126 **Hay WW<sup>1</sup>, Thureen P.** *Protein for preterm infants: how much is needed? How much is enough? How much is too much?* *Pediatr Neonatol.* 2010 Aug; 51(4):198-207.
- 127 **Denne SC<sup>1</sup>, Poindexter BB.** *Evidence supporting early nutritional support with parenteral amino acid infusion.* *Semin Perinatol.* 2007 Apr;31(2):56-60.
- 128 **Thureen PJ<sup>1</sup>, Hay WW Jr.** *Intravenous nutrition and postnatal growth of the micropremie.* *Clin Perinatol.* 2000 Mar; 27(1):197-219.
- 129 **Poindexter BB, Langer JC, Dusick AM, et al.** *Early provision of parenteral amino acids in extremely low birth weight infants: relation to growth and neurodevelopmental outcome.* National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr.* 2006 Mar;148(3):300-305
- 130 **Van den Akke<sup>1</sup>, Te Braake FW, Schierbeek H et al.** *Albumin synthesis in premature neonates is stimulated by parenterally administered amino acids during the first days of life.* *Am J Clin Nutr.* 2007 Oct;86(4):1003-8.
- 131 **Roche M<sup>1</sup>, Rondeau P, Singh NR, et al.** *The antioxidant properties of serum albumin.* *FEBS Lett.* 2008 Jun 11;582(13):1783-7
- 132 **Kalhoff H<sup>1</sup>, Manz F, Kiwull P, Kiwull-Schöne H.** *Food mineral composition and acid-base balance in preterm infants.* *Eur J Nutr.* 2007 Jun;46(4):188-95.
- 133 **Parimi P, Kalhan SC.** *Carbohydrates including oligosaccharides and inositol.* In: *Tsang RC, Uauy R, Koletzko B, Zlotkin S, eds. Nutrition of the Preterm Infant: Scientific Basis and Practical Guidelines.* 2nd ed. Cincinnati, OH: Digital Education Publishing; 2005:81-95
- 134 **Sauer PJ, Van Aerde JE, Pencharz PB, et al.** *Glucose oxidation rates in newborn infants measured with indirect calorimetry and [U-13 C]glucose.* *Clin Sci (Lond).* 1986 Jun;70(6):587-93.
- 135 **Van Aerde JE<sup>1</sup>, Sauer PJ, Pencharz PB et al.** *Effect of replacing glucose with lipid on the energy metabolism of newborn infants.* *Clin Sci (Lond).* 1989 Jun;76(6):581-8.
- 136 **Duffy B, Gunn T, Collinge J, Pencharz P.** *The effect of varying protein quality and energy intake on the nitrogen metabolism of parenterally fed very low birthweight (less than 1600 g) infants.* *Pediatr Res.* 1981 Jul;15(7):1040-4.
- 137 **Brans YW, Dutton EB, Andrew DS, et al.** *Fat emulsion tolerance in very low birth weight neonates: effect on diffusion of oxygen in the lungs and on blood pH.* *Pediatrics.* 1986 Jul;78(1):79-84.
- 138 **Waitzberg DL, Torrinhas RS.** *Fish oil lipid emulsions and immune response: what clinicians need to know.* Review. *Nutr Clin Pract.* 2009 Aug-Sep;24(4):487-99.
- 139 **Bakewell L, Burdge GC, Calder PC.** *Polyunsaturated fatty acid concentrations in young men and women consuming their habitual diets.* *Br J Nutr.* 2006 Jul;96(1):93-9.
- 140 **Sosenko IR, Innis SM, Frank L.** *Intralipid increases lung polyunsaturated fatty acids and*

- protects newborn rats from oxygen toxicity.* *Pediatr Res.* 1991 Nov;30(5):413-7.
- 141 **Yeh SL, Chang KY, Huang PC, Chen WJ.** *Effects of n-3 and n-6 fatty acids on plasma eicosanoids and liver antioxidant enzymes in rats receiving total parenteral nutrition.* *Nutrition.* 1997 Jan;13(1):32-6.
- 142 **Simopoulos AP.** *Summary of the NATO advanced research workshop on dietary omega 3 and omega 6 fatty acids: biological effects and nutritional essentiality.* *J Nutr.* 1989 Apr;119(4):521-8. Review.
- 143 **Barrington KJ, Finer NN.** *Treatment of broncho-pulmonary dysplasia. A review.* *Clin Perinatol* 1998; 25(1): 177-202.
- 144 **Stewart A<sup>1</sup>, Brion LP, Soll R.** *Diuretics for respiratory distress syndrome in preterm infants.* *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Dec 7 ;(12):CD001454.
- 145 **Brion LP, Primhak RA:** *Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease .* *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1:CD001453.
- 146 **Brion LP, Primhak RA:** *Aerosolized diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease.* *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD001694.69.
- 147 **Brion LP, Primhak RA, Ambrosio-Perez I:** *Diuretics acting on the distal tubule for preterm infants ( or developing) chronic lung disease.* *Cochrane Database Syst Rev* 2002;1: CD001817
- 148 **Slaughter JL, Stenger MR, Reagan PB.** *Variation in the use of diuretic therapy for infants with bronchopulmonary dysplasia.* *Pediatrics.* 2013 Apr; 131(4):716-23.
- 149 **Baveja R, Christou H.** *Pharmacological strategies in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia.* *Semin Perinatol.*2006 Aug ;30(4):209-18.
- 150 **Erenberg A, Leff RD, Haack DG, et al:** *Caffeine citrate for the treatment of apnea of prematurity: double-blind, placebo-controlled study.* *Pharmacotherapy* 2000;20:644-652.
- 151 **Steer P, Flenaly V, Shearman A, et al:** *High dose caffeine citrate for extubation of preterm infant: a randomized controlled trial.* *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2004; 89:F499-F503.
- 152 **Lim DS, Kulik TJ, Kim DW:** *Aminophylline for the prevention of apnea during prostaglandin E infusion.* *Pediatrics* 2003; 112:e27-e29.
- 153 **Carnielli VP, Verlato G, Benini F, et al:** *Metabolic and respiratory effects of theophylline in the preterm infant.* *Arch Dis Child Fetal Neonatal.*Ed 2000;83: F39-F43.
- 154 **Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W:** *Long- term effects of caffeine for apnea prematurity.* *N Engl J Med* 2007;357: 1893-1902.
- 155 **Patel RM<sup>1</sup>, Leong T, Carlton DP, Vyas-Read S.** *Early caffeine therapy and clinical outcomes in extremely preterm infants.* *J Perinatol* 2013 Feb;33(2):134-40.
- 156 **Taha D<sup>1</sup>, Kirkby S, Nawab U, et al** *Early caffeine therapy for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants..* *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014 Nov; 27(16):1698-702.
- 157 **Dobson NR<sup>1</sup>, Patel RM<sup>2</sup>, Smith PB<sup>3</sup> , et al.** *Trends in caffeine use and association between clinical outcomes and timing of therapy in very low birth weight infants.* *J Pediatr* 2014 May;

164(5):992-998.e3.

158 **Denjean A<sup>1</sup>, Paris-Llado J, Zupan V, et al.** *Inhaled salbutamol and beclomethasone for preventing broncho-pulmonary dysplasia: a randomised double-blind study.* Eur J Pediatr. 1998 Nov;157(11):926-31.

159 **Slaughter JL<sup>1</sup>, Stenger MR<sup>2</sup>, Reagan PB<sup>3</sup>, Jadcherla SR<sup>4</sup>.** *Inhaled bronchodilator use for infants with bronchopulmonary dysplasia.* J Perinatol 2015 Jan;35(1):61-6

160 **Roberson AF.** Reflections on errors in neonatology III. The experienced 1970-f

161 **Kaplan M.** *Steroid therapy and the treatment of bronchopulmonary dysplasia: an error in neonatology, or an unavoidable therapeutic intervention?* J, Perinatol.2004 Feb; 24(2):127-128; author reply 128-9. comment on: J, Perinatol. 2004 Apr-May;23(3):240-9.

162 **Crowley P.** *Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials- 1972-1994.* Am J Obstet Gynecol 1995; 173:322-335.

163 **Yeh TF, Lin YJ, Huang CC, et al.** *Early dexamethasone therapy in preterm infants: a follow-up study.* Pediatrics 1998; 101:917 abstract. (Also available at <http://www.Pediatrics.org/cgi/content/full/101/5/e7>.)

164 **Watterberg KL, Gerdes JS, Gifford KL, Lin HM.** *Prophylaxis against early adrenal insufficiency to prevent chronic lung disease in premature infants.* Pediatrics 1999; 104:1.258-63.

165 American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn; Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. *Prostnatal Cocorticosteroids to Treat or Prevent Chronic Lung Disease in Preterm infants.* Pediatrics 2002; 109:330.

166 **Yeh TF, Lin YJ, Lin, HC, Huang CC, Hsieh WS, Lin CH, Tsai CH.** *Outcomes at school age after prostanatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity.* N Engl J Med. 2004 Jun 24; 350(26):2715-8.

167 **Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL.** *Late (> 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants.* The Cochrane database of systematic reviews. Oct 24 2017;10:Cd001145.

168 **Raghuram K<sup>1</sup>, Dunn M<sup>1,2</sup>, Jangaard K<sup>3</sup>, Reilly M<sup>2</sup>, et al.** *Inhaled corticosteroids in ventilated preterm neonates: a non-randomized dose-ranging study.* BMC Pediatr 2018 May 7; 18(1):153.

169 **Clouse BJ<sup>1</sup>, Jadcherla SR<sup>1,2,3</sup>, Slaughter JL<sup>1,2,3</sup>.** *Systematic Review of Inhaled Bronchodilator and Corticosteroid Therapies in Infants with Bronchopulmonary Dysplasia: Implications and Future Directions.* PLoS One 2016 2016 Feb 3; 11(2):e0148188.

170 **Pitkanen OM, Hallman M.** *Evidence for increased oxidative stress in preterm infants eventually developing chronic lung disease.* Semin Neonatol 1998; 3:199-205.

171 **Hustead VA, Gutcher GR, Anderson SA, et al.** *Relationship of vitamin A (retinol) status to lung disease in the preterm infant.* J Pediatr. 1984 Oct; 105(4):610-5.

172 **Ozer EA, Kumaral A, Ozer E, Duman N, Yilmaz O, Ozkal S, Ozkan H.** *Effect of retinoic acid on oxygen-induced lung injury in the newborn rat.* Pediatr Pulmonol.2005 Jan; 39(1):35-40.

- 173 **Mento AM.** *Vitamin A and bronchopulmonary dysplasia: research, issues, and clinical practice.* Neonatal Netw.2004 Jul-Aug; 23(4): 19-23.
- 174 **Tyson JE<sup>1</sup>, Wright LL, Oh W et al.** *Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network.* Engl J Med. 1999 Jun 24; 340(25):1962-8.
- 175 **Gadhia MM<sup>1</sup>, Cutter GR<sup>2</sup>, Abman SH<sup>3</sup>, Kinsella JP<sup>4</sup>.** *Effects of early inhaled nitric oxide therapy and vitamin A supplementation on the risk for bronchopulmonary dysplasia in premature newborns with respiratory failure.* J Pediatr 2014 Apr; 164(4):744-8..
- 176 **Meyer S<sup>1</sup>, Gortner L<sup>2</sup>, Monz D<sup>2</sup>, Maurer E<sup>3</sup>, Nohr D<sup>4</sup>, Biesalski HK<sup>4</sup>.** NeoVitaA Study Group. *Vitamin A administration using nasogastric tubes.* Early Hum Dev. 2014 Oct; 90(10):625-6.
- 177 **Amin SB, Laroia N, Sinkin RA, Kending JW.** *Effect of dexamethasone therapy on serum vitamin E concentrations in premature infants with bronchopulmonary dysplasia.* J Perinatol. 2003Oct; 23(7): 552-5.
- 178 **Ahola T, Fellman V, Kjellmer I, Raivio KO, Lapatto R.** *Plasma 8-isoprostane is increased in preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia or periventricular leukomalakia.* Pediatr Res.2004 Jul; 56(1):88-93.
- 179 **Ahola T, Lapatto R, Selander B, Stingor L, Jonsson B, et al.** *N- acetylcysteine does not prevent bronchopulmonary dysplasia in immature infants: a randomized controlled trial.* J Pediatr. 2003 Dec; 143(6):697-8.
- 180 **Sandberg K, Fellman V, Stingso L, Thiringer K, Hjalmarson O.** *N- acetylcysteine administration during the first week of life does not improve lung function in extremely low birth weight infants.* Biol Neonatal. 2004; 86(4): 275-9.
- 181 **Horst SA, Wagenaar GT, de Boer E, van Gastelen MA, Meijers JC, Biemond BJ, Poorthuis BJ, Walther FJ.** *Pentoxifylline reduces fibrin deposition and prolongs survival in neonatal hyperoxic lung injury.* J Appl Physiol. 2004 Nov; 97(5): 2014-9.
- 182 **Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, Spong CY, et al.** *Nasional Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Untis Network. Prevention of recurrent preterm delivery by 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate.* N Engl J Med. 2003 Jun 12; 348(24):2379-85.
- 183 **Singer L, Martin RJ, Hawkins SW et al.** *Oxygen desaturation complicates feeding in infants with bronchopulmonary dysplasia after discharge.* Pediatrics 1992; 90:380-382.
- 184 **Moyer-Mileur LJ, Nielson DW, Pfeffer KD et al.** *Eliminating sleep associated hypoxemia improves growth in infants with bronchopulmonary dysplasia.* Pediatrics 1996; 98:779-83.
- 185 **Northway WH, Moss RB, Carlisle KB et al.** *Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia.* N Engl J Med 1990; 323:1.793-99.
- 186 **Bader D, Ramos AD, Lew CD, Platzer AC, Stabile MW, Keens TG.** *Childhood sequelae of*

*infant lung disease: exercise and pulmonary function abnormalities after bronchopulmonary dysplasia.* J Pediatr. 1987 May ; 110(5): 693-9.

187 **Blayney M, Kerem E, Whyte H, O’Brodivich H.** *Bronchopulmonary dysplasia: improvement in lung function between 7 and 10 yaers of age.* J Pediatr.1991.Feb; 118(2):201-6.

188 **Martens PJ, Derksen S, Gupta S.** *Predictors of hospital readmission of Manitoba newborns within six weeks post birth discharge: a population – based study.* Pediatrics. 2004;114:708-713.

189 **Doyle LW, Gultom E, Chuang SL, et al.** *Changing mortality and causes of death in infants 23-27 weeks gestational age ..J Peadiatr Child Health.* 1999; 35:255-259.

190 **Vrijlandt EJ, Boezen HM, Gerritsen J, Stremmelaar EF, Duiverman EJ.** *Respiratory health in prematurely born preschool children with out bronchopulmonary dysplasia.* J Pediatr 2007 Mar; 150(3): 256-61.

191 **Fawke J<sup>1</sup>, Lum S, Kirkby J, et al.***Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm: the EPICure study.* Am J Respir Crit Care Med. 2010 Jul 15; 182 (2):237-45.

192 **Doyle LW;** Victorian Infant Collaborative Study Group. *Respiratory function at age 8-9 years in extremely low birthweight/very preterm children born in Victoria in 1991-1992.* Pediatr Pulmonol. 2006 Jun;41(6):570-6.

193 **Halvorsen T<sup>1</sup>, Skadberg BT, Eide GE, et al.** *Pulmonary outcome in adolescents of extreme preterm birth: a regional cohort study.* Acta Paediatr. 2004 Oct;93(10):1294-300.

194 **Doyle LW, Faber B, Callanan C, et al.** *Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence.* Pediatrics. 2006 Jul;118(1):108-13.

195 **Vrijlandt EJ<sup>1</sup>, Gerritsen J, Boezen HM, et al.** *Lung function and exercise capacity in young adults born prematurely.* Am J Respir Crit Care Med. 2006 Apr 5; 173(8):890-6.

196 **Wong PM<sup>1</sup>, Lees AN, Louw J, et al.** *Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia.* Eur Respir J. 2008 Aug; 32(2):321-8.

197 **Narang I, Rosenthal M, Cremonesini D,et al.***Longitudinal evaluation of airway function 21 years after preterm birth.* Am J Respir Crit Care Med. 2008 Jul 1; 178(1):74-80.

198 **Chambers DC.***Lung function in ex-preterm adults.* Am J Respir Crit Care Med. 2009 Mar 15;179(6):517

199 **Gappa M, Berner MM, Hohenschild S, et al.***Pulmonary function at school-age in surfactant-treated preterm infants.* Pediatr Pulmonol. 1999 Mar; 27(3):191-8.

200 **Pelkonen AS<sup>1</sup>, Hakulinen AL, et al.***Effect of neonatal surfactant therapy on lung function at school age in children born very preterm.* Pediatr Pulmonol. 1998 Mar; 25(3):182-90.

201 **Korhonen P<sup>1</sup>, Laitinen J, Hyödynmaa E, Tammela O.** *Respiratory outcome in school-aged, very-low-birth-weight children in the surfactant era.* Acta Paediatr. 2004 Mar; 93(3):316-21.



- 202 Doyle LW, Olinsky A, Faber B, et al. *Adverse effects of smoking on respiratory function in young adults born weighing less 1000 grams.* Pediatrics. 2003;112:565-569
- 203 Higgins MW, Enright PL, Kronmal RA, et al. *Smoking and lung function in elderly men and women. The Cardiovascular Health Study.* JAMA. 1993; 269:2741-2748.
- 204 Dochery DW, Speizer FE, Ferris BGJ, et al. *Cumulative and reversible effects of lifetime smoking on simple tests of lung function in adults.* Am Rev Respir Dis . 1988; 137:286-292.
- 205 Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, et al. *Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease.* Brit Med J. 1991; 303:671-675.
- 206 Colin AA, McEvoy C, Castile RG . *Respiratory morbidity and lung function in preterm infants of 32 to 36 weeks gestational age.* Pediatrics. 2010; 126:115-128.
- 207 Abe K, Shapiro-Mendoza CK, Hall LR, Satten GA. *Late preterm birth and risk of developing asthma.* J Pediaatr.2010;157 :74-78.
- 208 Friedrich L, Pitrez PM, Stein RT, et al. *Growth rate of lung function in healthy preterm infants.* Am J Respir Crit Care Med. 2007; 176:1269-1273.
- 209 Eber E and Zach MS. *Long – term sequelae of pulmonary (chronic lung disease of infancy).* Thorax 36:317-323, 2001.
- 210 Vrlenich LA, Bozynski MEA, Shyr Y, Schork MA et al. *The effect of bronchopulmonary dysplasia on growth at school age.* Pediatrics 1995; 95: 855-9.
- 211 Walsh MC, Morris BH ,Wrape LA, et al. *Extremely low birth weight neonates with protracted ventilation: mortality and 18-month neurodevelopmental outcomes.* J Pediaatr 2005; 146:798.
- 212 Ad Elman RD. *The hypertensive neonate.* Clin Perinatol 1988; 15:567-85.
- 213 Ziegler E. E., Thyreen P. J.,Carlson S. J. *Aggressive nutrition of the very low birth weight infant.* Clin Perinatol 2002 : 29
- 214 Aly Z H et al. *Nasal Prongs Continues Positive Airway Pressure : A simple yet powerful tool.* Pediatrics 2001 vol 108 ; 3 September 20-1;
- 215 Ronkainen E, Dunder T, Peltoniemi O et al. *New BPD predicts lung function at school age: follow up study and meta-analysis.* Pediatric Pulmonology 2015; 50: 1090-1098.
- 216 Pierro M, Ciarmoli E, Thebaud B. *Bronchopulmonary dysplasia and chronic lung disease: stem cell therapy.* Clin Perinatol. 2015; 42 (4):889-910.
- 217 Sammour I, Somashekar S, Huang J, Batlahally S,n Breton M, Valasaki K,et al. *The effect of gender on Mesenchymal stem cell efficacy in neonatal hyperoxian induced lung injury.* PLoS One 2016 Oct 6; 11.
- 218 Chang YS, Ahn SY, Yoo HS, Sung SI, Choi SJ, Oh WI, Park WS. *Mesenchymal stem cells for bronchopulmonary dysplasia: phase 1 dose-escalation clinical trial.* J Pediaatr. 2014; 164(5):966–972.
- 219 Ahn SY Chang YS, Kim JH, Sung SI, Park WS. *Two year follow up outcome of premature*

- infants enrolled in the phase I trial of MSC transplantation for BPD. *J Pediatr* 2017 ;185:49-54.
- 220 **Wilson DC<sup>1</sup>, Cairns P, Halliday HL, Reid M, McClure G, Dodge JA.** *Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infants.* *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997 Jul ;77(1):F4-11.
- 221 **Aly H<sup>1</sup>, Milner JD, Patel K, El-Mohandes AA.** *Does the experience with the use of nasal continuous positive airway pressure improve over time in extremely low birth weight infants?* *Pediatrics.* 2004 Sep; **114**(3):697-702.
- 222 **Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al.** *European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome-2016 Update.* *Neonatology.*2017; 111(2):107-25.
- 223 **Fenton TR, Kim JH.** *A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants.* *BMC Pediatr.*2013; 13:59.
- 224 **Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al.** *General considerations for lung function testing.* *Eur Respir J.* 2005; 26(1):153-61.
- 225 **Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al.** *Standardisation of spirometry.* *Eur Respir J.* 2005; 26(2):319-38.
- 226 **Costeloe KL<sup>1</sup>, Hennessy EM, Haider S, Stacey F, Marlow N, Draper ES.** *Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies).* *BMJ.* 2012 Dec 4; 345 :e7976.
- 227 **Stoll BJ<sup>1</sup>, et al.** *Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012.* *JAMA,*2015 Sep 8;314(10):1039-51.
- 228 **Islam, J.Y., et al.** *Understanding the Short- and Long-Term Respiratory Outcomes of Prematurity and Bronchopulmonary Dysplasia.* *Am J Respir Crit Care Med,* 2015. 192(2): p. 134-56.
- 229 **Vollsaeter, M., et al.** *Children Born Preterm at the Turn of the Millennium Had Better Lung Function Than Children Born Similarly Preterm in the Early 1990s.* *PLoS One,* 2015. 10(12): p. e0144243.
- 230 **Segerer, F.J. and C.P. Speer,** [**Lung Function in Childhood and Adolescence: Influence of Prematurity and Bronchopulmonary Dysplasia**]. *Z Geburtshilfe Neonatol,* 2016. 220(4): p. 147-54.
- 231 **Halvorsen T<sup>1</sup>, Skadberg BT, Eide GE, Røksund OD, Markestad T.** *Better care of immature infants; has it influenced long-term pulmonary outcome?* *Acta Paediatr.* 2006 May; 95(5):547-54.
- 232 **Kotecha, SJ, et al.** *Effect of preterm birth on later FEV1: a systematic review and meta-analysis.* *Thorax* 2013 68(8):760-6
- 233 **Maritz, G.S., et al.** *Fetal growth restriction has long-term effects on postnatal lung structure in sheep.* *Pediatr Res,* 2004. **55**(2): p. 287-95.

- 234 **Patel, R.M., et al.** *Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011.* N Engl J Med, 2015.372(4):331-40.
- 235 **Zozaya C<sup>1</sup>, Díaz C<sup>1</sup>, Saenz de Pipaón M<sup>1,2</sup>** . *How Should We Define Postnatal Growth Restriction in Preterm Infants?* Neonatology. 2018;114(2):177-180.
- 236 **Lamarche-Vadel A et al.** *Re-hospitalization in infants younger than 29 weeks' gestation in the EPIPAGE cohort.* Acta Paediatr. 2004 Oct; 93(10):1340-5.
- 237 **Pramana LA, et al.** *Respiratory symptoms in preterm infants burden of disease in the first year of life.* Fur J Med Res , 2011. 16(5): p 223-30.
- 238 **Bose, C., et al.** *Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation.* Pediatrics, 2009. 124(3): p. e450-8.
- 239 **Lucas A<sup>1</sup>, Morley R, Cole T.** *Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotie.* BMJ. 1998 Nov 28; 317(7171):1481-7.
- 240 **Belfort, M.B., et al.** *Infant growth before and after term: effects on neurodevelopment in preterm infants.* Pediatrics, 2011. 128(4): p. e899-906.
- 241 **Franz, A.R., et al.** *Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support.* Pediatrics, 2009. **123**(1): p. e101-9.
- 242 **Sammallahti, S., et al.** *Nutrition after preterm birth and adult neurocognitive outcomes.* PLoS One, 2017. 12(9): p. e0185632.
- 243 **Isaacs EB<sup>1</sup>, Morley R, Lucas A.** *Early diet and general cognitive outcome at adolescence in children born at or below 30 weeks gestation.* J Pediatr,2009.155(2):p 229-34
- 244 **Zhang, S., V. Garbutt, and J.T. McBride,** *Strain-induced growth of the immature lung.* J Appl Physiol (1985), 1996. **81**(4): p. 1471-6.
- 245 **Reyburn, B., et al.** *The Effect of Continuous Positive Airway Pressure in a Mouse Model of Hyperoxic Neonatal Lung Injury.* Neonatology, 2016. 109(1): p. 6-13.
- 246 **Gortner, L., et al.** *Bronchopulmonary dysplasia in a double-hit mouse model induced by intrauterine hypoxia and postnatal hyperoxia: closer to clinical features?* Ann Anat, 2013. 195(4): p. 351-8.
- 247 **Schmolzer, G.M., et al.** *Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis.* Bmj, 2013. 347: p. f5980.
- 248 **Fischer, H.S. and C. Buhrer.** *Avoiding endotracheal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis.* Pediatrics, 2013. 132(5): p. e1351-60.
- 249 **Subramaniam, P., J.J. Ho, and P.G. Davis.** *Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants.* Cochrane Database Syst Rev, 2016(6): p. Cd001243.
- 250 **Gounaris, A., et al.** *Gastric emptying in very-low-birth-weight infants treated with nasal*

*continuous positive airway pressure*. J Pediatr, 2004. 145(4): p. 508-10.

251 **Thome, UH., et al.** *Neurodevelopmental outcomes of extremely low birthweight infants randomised to different PCO2 targets: the PHELBI follow –up study*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2017.102(5):p. F376-f382.

252 **Narayanan, M., et al.** *Alveolarization continues during childhood and adolescence: new evidence from helium-3 magnetic resonance*. Am J Respir Crit Care Med, 2012. 185(2): p. 186-91.

253 **Hirata, K., et al.** *Longitudinal impairment of lung function in school-age children with extremely low birth weights*. Pediatr Pulmonol, 2017. 52(6): p. 779-786.

254 **Um-Bergstrom, P., et al.** *Lung function development after preterm birth in relation to severity of Bronchopulmonary dysplasia*. BMC Pulm Med, 2017. 17(1): p.97.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

### Ερωτηματολόγιο μελέτης

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ: .....

ΟΝΟΜΑ ΠΑΤΕΡΑ: .....

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ: .....

ΤΗΛ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ: .....

ΦΥΛΟ: ..... ΗΛΙΚΙΑ (σήμερα):.....

ΗΛΙΚΙΑ ΜΕΤΡΗΣΗΣ: .....

ΤΙΜΗ ΜΕΤΡΗΣΗΣ: .....

ΟΜΑΔΑ 1) ΝΕΟΓΝΑ ΠΧΒΓ ΜΕ ΒΠΔ, 2) ΠΧΒΓ ΝΕΟΓΝΑ, 3) ΤΕΛΕΙΟΜΗΝΑ

### ΑΤΟΜΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Η Κ Β Γ ΗΚ ( στα 2 kg ΒΣ) ΗΚ (στο ΒΣ εξόδου)

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΟΞΥΓΟΝΟΥ:

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ:

ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΥΝΑΓΙΣ ΔΟΣΕΙΣ ΧΡΟΝΙΑ

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΛΛΕΡΓΙΑΣ ΟΧΙ ΝΑΙ

ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΣΤΟ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΟΧΙ ΝΑΙ

ΕΝΑΡΞΗ ΠΑΙΔΙΚΟΥ ΣΤΑΘΜΟΥ (ΗΛΙΚΙΑ) .....

ΈΧΕΙ ΑΝΑΓΚΑΣΤΕΙ ΝΑ ΠΕΡΙΟΡΙΣΕΙ ΤΙΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥ ΓΙΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΟ

---

Παναγιωτουνάκου Πολυτίμη

ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ; ΟΧΙ ΝΑΙ

ΒΗΧΑΣ ΜΕ ΕΠΙΔΕΙΝΩΣΗ ΤΗ ΝΥΧΤΑ ΟΧΙ ΝΑΙ

**ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΑΤΩΤΕΡΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ Ή ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ ΑΣΘΜΑΤΟΣ**

**ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΣΤΟ ΣΠΙΤΙ**

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ (εισπνεόμενα)

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ: κανένα/ανά χρόνο 1-5 επεισόδια >5 επεισόδια

ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΧΡΟΝΟ ΖΩΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ 1<sup>ο</sup> ΕΩΣ ΚΑΙ ΤΟΝ 5<sup>ο</sup>

1<sup>ος</sup> χρόνος ζωής

2<sup>ος</sup> χρόνος ζωής

3<sup>ος</sup> χρόνος ζωής

4<sup>ος</sup> χρόνος ζωής

5<sup>ος</sup> χρόνος ζωής

**ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΑΤΩΤΕΡΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ Η CURRENT ASTHMA STATUS**

**ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ**

ΔΙΑΓΝΩΣΗ: ΔΙΑΡΚΕΙΑ: ΦΑΡΜΑΚΑ:

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ: κανένα/ανά χρόνο 1-5 εισαγωγές >5 εισαγωγές

ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΕΙΣΑΓΩΓΩΝ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΧΡΟΝΟ ΖΩΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ 1<sup>ο</sup> ΕΩΣ ΚΑΙ ΤΟΝ 5<sup>ο</sup>

1<sup>ο</sup> χρόνο ζωής

2<sup>ο</sup> χρόνος ζωής

---

Παναγιωτουνάκου Πολυτίμη

3<sup>ο</sup> χρόνος ζωής

4<sup>ο</sup> χρόνος ζωής

5<sup>ο</sup> χρόνος ζωής

**ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ για ΑΣΘΜΑ ΟΧΙ ΝΑΙ**

ΦΑΡΜΑΚΟ: ΔΙΑΡΚΕΙΑ: ΧΟΡΗΓΗΣΗ: εισπνεόμενα στόμα

**ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΑΥΞΗΣΗΣ**

2 χρονών (ΔΗ) 5 χρονών κατά την μέτρηση

ΒΣ :

ΠΚ:

ΥΨΟΣ:







## CLINICAL RESEARCH ARTICLE OPEN

# Very preterm neonates receiving “aggressive” nutrition and early nCPAP had similar long-term respiratory outcomes as term neonates

Polytimi Panagioutounakou<sup>1</sup>, Rozeta Sokou<sup>1</sup>, Eleni Gounari<sup>2</sup>, Aikaterini Konstantinidi<sup>1</sup>, George Antonogeorgos<sup>1</sup>, Ioanna N. Grivea<sup>3</sup>, Zoi Daniil<sup>4</sup>, Konstantinos I. Gourgouliannis<sup>4</sup> and Antonios Gounaris<sup>3</sup>

**BACKGROUND:** The impact of the consistent implementation of “aggressive” nutrition by means of intensive early neonatal nutritional support up to 40–44 weeks postmenstrual age and the use of nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) within the first hour of life on the respiratory function of very premature neonates (VPN) at school age is unclear.

**METHOD:** Respiratory function was evaluated in 108 VPN and 70 term controls. Growth, frequency of lower respiratory tract infections, re-hospitalization, and spirometry were recorded up to 8–10 years of age. Comparison was carried out between the two study groups.

**RESULTS:** There was no significant difference in forced expiratory volume in 1 s and forced vital capacity at 8 years of age, and also in lower respiratory tract infections and re-hospitalization due to them, up to 8 years of age between preterm and term neonates. No significant difference was found in spirometry measurements neither between premature neonates with and without BPD nor between the two subgroups of preterms and term neonates.

**CONCLUSION:** “Aggressive” nutrition, persistent nCPAP use, and their impact on early postnatal growth probably positively affect the respiratory function of our study population. These very encouraging results need to be confirmed by larger studies.

*Pediatric Research* \_\_\_\_\_; <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0514-5>

## INTRODUCTION

Respiratory system immaturity is the main cause of morbidity and mortality in very preterm infants, while bronchopulmonary dysplasia (BPD) represents a significant cause of long-term morbidity. In the “pre-surfactant era,” very preterm neonates with BPD would demonstrate increased airway obstruction compared to healthy term controls at school age.<sup>1</sup> In the “post-surfactant era,” the survival rates improved significantly even for extremely premature neonates and led to high incidence of BPD<sup>2</sup> and long-term respiratory complications during school age.<sup>3</sup> Meta-analysis on very preterm neonates with and without BPD, born between 2000 and 2003, showed pulmonary function to be reduced when evaluated at 8–10 years compared to term controls.<sup>4,5</sup> Feeding policies of very low birth weight (VLBW) neonates hospitalized up until early 2000s resulted in significant postnatal growth retardation. Lemons, et al.<sup>6</sup> reported that 97% of VLBW neonates born in 1995–1996 were below 10th percentile at 36 weeks postmenstrual age (PMA). From the early 2000s, two policy changes have determined a new era in neonatology. In 2002, Ziegler et al.<sup>7</sup> reported that “aggressive” nutrition, with early increased quantity of protein and calories, resulted in better growth. At the same time, early use of water-seal nasal continuous positive airway pressure (nCPAP)<sup>8</sup> even in extremely low birth weight (ELBW) neonates resulted in decreased frequency and duration of invasive ventilatory support, reducing incidence of BPD and increasing weight gain.<sup>9</sup> In the mid-2000s, Ehrenkranz et al.<sup>10</sup> established that

growth velocity, as expressed by weight and head circumference (HC), significantly affects psychomotor development. These are observations that support the hypothesis that nutritional interventions early in life probably decrease the risk of pulmonary complications (BPD) of very preterm neonates.<sup>11</sup>

Taking into account all the above data, we hypothesized that “aggressive” nutrition by means of intensive early neonatal nutritional support during neonatal period as well as early and persistent nCPAP in very preterm neonates would probably affect their short- and long-term respiratory outcome. The primary aim of the study was to evaluate respiratory function of very preterm neonates at school age by performing spirometry and to compare these measurements with term controls. As a secondary aim, it was decided to assess the growth and long-term pulmonary outcome as expressed with the frequency of lower respiratory tract infections and hospital readmissions up to 8–10 years of age. Furthermore, the impact of the presence of BPD on lung function in school age was investigated.

## METHODS

### Subjects

A short not validated questionnaire was developed, and in 2012 after approval of the hospital Ethical Committee and obtaining parental consent, the data for the study were collected. Data from the admission file and the outpatient long-term follow-up files of

<sup>1</sup>NICU General Hospital “Agiou Panteleimon”, Piraeus, Greece; <sup>2</sup>Royal Alexandra Children’s Hospital, Brighton, UK; <sup>3</sup>NICU, University Hospital of Larissa, Larissa, Greece and <sup>4</sup>Respiratory Medicine Department, University of Thessaly School of Medicine, University Hospital of Larissa, Larissa, Greece  
Correspondence: Antonios Gounaris (angounaris@med.uth.gr)

Received: 19 February 2019 Revised: 27 June 2019 Accepted: 29 June 2019

Published online: 07 August 2019

all study neonates admitted to our Neonatal Intensive Care Unit (NICU) between 2007 and 2009 were retrospectively collected. After 2012, data regarding the respiratory course of study neonates in the first 8–10 years of life were collected prospectively with the use of the questionnaire, clinical examination, and spirometry. The initial study population consisted of very preterm neonates with birth weight (BW) <1500 g and gestational age (GA) <32 weeks, without congenital abnormalities, admitted to our NICU during the study period (group A) and term neonates hospitalized in level 1 NICU for maximum 4 days in the same period (group B). Effort was made to avoid selection bias by including a sample of term neonates with minor medical problems, such as feeding difficulties during the 2 first days of life or neonatal jaundice, and excluding participants with major clinical entities, considered as confounding factors. Term neonates with congenital anomalies, respiratory problems, suspected or confirmed sepsis, and also small for gestational age were excluded. Data from 108 very preterm neonates and 70 term neonates were collected. Very premature neonates were divided into two subgroups: preterms with BPD (P-BPD) and preterms without BPD (P-non-BPD). As shown in the flow chart (Fig. 1), the families of 29 neonates were economical immigrants who returned to their countries (mainly Albania) in the aftermath of the Greek financial crisis and therefore lost to follow-up and were unable to participate in the study.

**Protocol**

The Regional General Hospital “Agios Panteleimon” NICU—which is the regional perinatal center for neonates born in the West of Attica and the Aegean islands—has consistently implemented since 2006 the policies of “aggressive” nutrition and early and persistent use of water-seal nCPAP with permissive hypercapnia. Our interventions were aimed at trying to avoid significant postnatal growth retardation or, in the case of poor growth, at

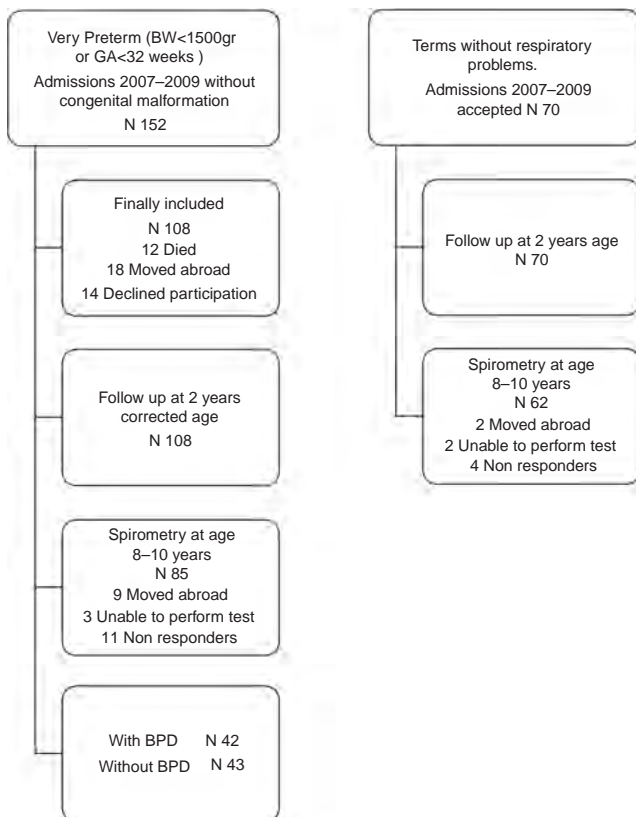
achieving the best optimal catch-up growth within 40–44 weeks PMA. The policies implemented are detailed below.

Every very preterm neonate received from birth total parenteral nutrition (TPN) with initial protein content of 2.5 g/kg/day and final protein content of 3.5–4.5 g/kg/day according to the GA in the first 5 days of life. Fat was added from the second day of life with final amount of 3 g/kg/day. For the uninterrupted administration of TPN, a central line catheter was inserted on day 1 of life, either umbilical venous catheter or peripherally inserted central catheter. In very premature neonates, milk feeds were introduced from the first or second day of life, mainly maternal milk or, if not available, preterm formula (Nestle Stage 1 with protein content 2.9 g/100 ml) as trophic feeds for 1–3 days, then increasing the amount with a rate of 24–36 ml/kg/day until achieving full enteral feeding at 200 ml/kg/day. Breast milk fortifier (Nutricia fortifier, protein 1.1 g/100 ml of milk) was added at 100 ml/kg/day of enteral feeds. If the growth rate achieved was unsatisfactory, especially of the HC, milk feeds were gradually increased up to 220–240 ml/kg/day. Very preterm neonates continued to receive fortified breast milk or post-discharge preterm formula after their discharge from NICU up until 44 weeks PMA or until HC reaches the 25th percentile.

Our respiratory policy was based on the introduction of early nCPAP.<sup>9</sup> Very preterm neonates were started on water-seal nCPAP on admission to NICU within the first hour of life or the ones requiring intubation right after extubation. Very preterm neonates transferred from peripheral hospitals were started on nCPAP on admission to NICU. In 19 cases, there was a delay of up to 7 h as these neonates were transferred from islands of the Aegean Sea. Neonates remained on bubble nCPAP for the whole duration of their respiratory symptoms, while applying permissive hypercapnia (PaCO<sub>2</sub> up to 70 mm Hg, as long as pH >7.22). Weaning attempts started after 2 weeks. Neonates developing tachypnea (respiratory rate >50/min), apneas, or FiO<sub>2</sub> requirement >0.25 after discontinuation were placed back on nCPAP and further weaning was attempted after 48–72 h. Neonates remained on bubble nCPAP up until 33–34 weeks PMA (weight 1300–1400 g) or until they were in air or FiO<sub>2</sub> <0.25. The prolonged use of nCPAP facilitated stable nutrition. BPD was defined as the need for O<sub>2</sub> after 28 days of life and its severity was defined as mild, moderate, or severe according to the needs for O<sub>2</sub> or respiratory support at 36 weeks PMA.<sup>12</sup> Neonates with BPD and very preterm neonates <29 weeks GA received full course of palivizumab (Synagis).

**Measurements**

Data regarding the duration of nCPAP after seventh day of life, duration of O<sub>2</sub> administration, diagnosis, and severity of BPD were collected. The BW and HC of every preterm neonate of the study were retrospectively plotted on the Fenton Preterm Growth Charts<sup>13</sup> and the mean growth of HC and body weight from birth to discharge (HC in cm/week and weight in g/day) were recorded. The very preterm neonates with BW and HC <10th percentile at birth and at discharge were noted. For all preterm neonates, weight, height, and HC at corrected age of 2 years and at the age of 8 years were recorded. Data regarding lower respiratory tract infections (need for antibiotics course or use of inhaled medication >3 days) and hospital admissions due to respiratory causes at 3 intervals were obtained. Initially and up to 2 years of age, data from their routine 3 monthly outpatient clinic follow-up appointments were collected. The second interval was between 2 and 5 years of age and the third between 6 and 8–10 years of age when spirometry was performed. During these periods, a dedicated member of the team was in regular contact with the parents and collected data via a questionnaire and from the mandatory pediatrician entries in the child’s health care record. For term controls, the same data for growth and respiratory infections and readmissions at the same intervals were documented.



**Fig. 1** Flow chart of the study population

**Table 1.** Clinical characteristics of the neonates

	Term	Preterm	Preterm with BPD (P-BPD)	Preterm without BPD (P-non-BPD)	P value (P-BPD vs P-non-BPD)
GA (months), mean (SD) range			27.6 (1.7) 23 <sup>+5</sup> –32	30.9 (1.2) 29–32	<0.001
BW (g), mean (SD)			1003.8 (186.2)	1346.6 (284.2)	<0.001
Head circumference (cm), mean (SD)			25.2 (1.7)	27.9 (1.7)	<0.001
Gender, male (%)	39 (62.9)	63 (58.3)	29 (59.2)	34 (57.6)	
Birth weight <10th percentile, N (%)	–	8 (7.4)	0 (0.0)	8 (13.6)	0.007
Head circumference at birth <10th percentile, N (%)		9 (8.3)	1 (2)	8 (13.6)	0.039
Head circumference <10th percentile at discharge, N (%)		5 (4.6)	2 (4.1)	3 (5.1)	0.805
Body Weight <10th percentile at discharge, N (%)		27 (25)	9 (18.4)	18 (30.5)	0.109
Antenatal corticosteroids, N (%)	–	55 (50.9)	24 (49)	31 (52.5)	0.748
RDS, N (%)		81 (75)	49 (100)	32 (54.2)	<0.001
BPD, N (%)	–	49 (45.3)	49 (100)	–	
Mild		17 (15.7)	17 (34.7)	–	
Moderate		12 (11.1)	12 (24.5)	–	
Severe		20 (18.5)	20 (40.8)	–	
nCPAP (median/range) in days			28 (64)	2(17)	<0.001
Postnatal corticosteroids for extubation, N (%)	–	5 (4.6)	5 (10.2)	–	
PDA significant, N (%)	–	17 (15.7)	15 (30.6)	2 (3.4)	<0.001
Conservative treatment		12 (11.1)	10 (20.4)	2 (3.4)	
Ibuprofen treatment		4 (3.7)	4 (8.1)	–	
Surgical ligation		1 (0.9)	1 (2)	–	
NEC (stage IIB–surgical), N (%)	–	1 (0.9)	1 (2)	–	
IVH grade III–IV, N (%)	–	9 (8.3)	8 (16.3)	1 (1.7)	0.012
Sepsis, N (%)	–	36 (33.3)	25 (51)	11 (18.6)	0.004
ROP–laser, N (%)	–	33–8 (30.5–7.4)	28–8 (57.1–16.3)	5–0 (8.5–0)	<0.001

BPD bronchopulmonary dysplasia, BW birth weight, GA gestational age, IVH intraventricular hemorrhage, nCPAP nasal continuous positive airway pressure, NEC necrotizing enterocolitis, PDA patent ductus arteriosus, RDS respiratory distress syndrome, ROP retinopathy of prematurity

The Spirolab spirometer of Mir technology was used for the spirometry. Ninety percent of all the measurements were performed at the neonatal outpatient clinic of the “Agios Panteleimon” Hospital according to the American Thoracic Society and the European Respiratory Society guidelines<sup>14</sup> by the same technician who is an official technician of the Hellenic Respiratory Society and performs >2000 measurements/year. Respiratory function was expressed as the percentage of predicted values for height, weight, and sex. Flow–volume curves were obtained. Only forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume in 1 s (FEV1) in each neonate of the two groups were recorded. Children with spirometry values <70% predicted repeated the measurements in 3–6 months, assuming an issue with the child’s cooperation with the procedure.

**Data analysis**

Prior to the implementation of the study design, sample size calculation was performed. An estimated sample size of at least 64 participants in each of the two study groups (preterm vs term neonates) was necessary in order to detect standardized differences between the means of the two groups of 0.5 z-score points, with statistical power 80%, using a significance level  $\alpha = 0.05$ . All the continuous variables are presented as mean and standard deviation (SD), if normally distributed, or as median and range, otherwise. Categorical variables are presented as absolute and relative frequencies. Associations between continuous and

categorical variables were assessed with *t* test (for mean comparison between two groups, aka full-term infants with all-born infants and preterm infants with and without BPD) and analysis of variance (for three group mean comparison), if the assumptions were met, or with Wilcoxon signed-rank test, if not. Chi-Square test, or Fisher’s exact test, where applicable, was used in order to assess possible relations between preterm vs term infants or in preterm infants between infants with BPD or not (non-BPD) with several anthropometric (weight, height, HC) or medical history characteristics (number of respiratory infections and hospital admissions) from birth up to 2 years, from 2 to 5 years, and from 6 to 8 years. All reported probability values (*P* values) were based on two-sided tests and compared to a statistically significant level of 5%. STATA 15 software was used for all the calculations (STATA Corp., College Station, TX).

**RESULTS**

Table 1 shows the characteristics of the neonates participating in the study. Very premature neonates with BPD had significantly lower BW and HC ( $P < 0.001$ ,  $P < 0.001$ ) and developed more severe complications such as patent ductus arteriosus, sepsis, necrotizing enterocolitis stage IIB–surgical, retinopathy of prematurity requiring laser therapy, and intraventricular hemorrhage grade >II during their NICU hospitalization compared to the rest of the premature neonates.

**Table 2.** Spirometry, growth, respiratory infections, and admissions between groups

	Term	Preterm	P-BPD	P-non-BPD	P value		
					Term vs preterm	P-BPD vs P-non-BPD	Term vs P-BPD
FEV1 <sup>a</sup>	92.6 (12.38)	91.0 (10.1)	89.8 (9.2)	92.2 (10.9)	0.418	0.285	0.231
FVC <sup>a</sup>	88.1 (11.6)	88.1 (10.5)	87.8 (9.3)	88.5 (11.6)	0.962	0.759	0.902
Head circumference (age 2 years) <sup>a</sup>	48.8 (1.5)	47.9 (1.7)	47.7 (1.3)	48.0 (2.0)	0.009	0.375	0.002
Weight (age 2 years) <sup>a</sup>	12.8 (1.5)	11.7 (1.8)	11.7 (1.5)	11.7 (2.0)	0.002	0.913	0.002
Height (age 2 years) <sup>a</sup>	90.1 (5.5)	86.2 (5.2)	86.4 (4.8)	86.0 (5.6)	<0.001	0.727	0.003
Head circumference (age 8 years) <sup>a</sup>	52.8 (1.7)	52.3 (1.6)	52.0 (1.4)	52.6 (1.8)	0.09	0.138	0.025
Weight (age 8 years) <sup>a</sup>	32.3 (8.2)	28.9 (6.4)	28.9 (6.7)	28.9 (6.3)	0.006	0.941	0.032
Height (age 8 years) <sup>a</sup>	133.5 (8.0)	130.1 (6.9)	129.1 (6.7)	131.1 (7.0)	0.007	0.204	0.005
Respiratory infections (age 0–2 years) <sup>b</sup>	0.0 (0–10)	0.0 (0–8)	1.0 (0–8)	0.0 (0–7)	0.173	0.133	0.048
Hospital admissions (age 0–2 years) <sup>b</sup>	0.0 (0–2)	0.0 (0–4)	0.0 (0–4)	0.0 (0–2)	0.080	0.489	0.056
Respiratory infections (age 2–5 years) <sup>b</sup>	0.0 (0–10)	0.0 (0–6)	0.0 (0–5)	0.0 (0–6)	0.035	0.977	0.061
Hospital admissions (age 2–5 years) <sup>b</sup>	0.0 (0–1)	0.0 (0–5)	0.0 (0–1)	0.0 (0–5)	0.089	0.233	0.03
Respiratory infections (age 6–8 years) <sup>b</sup>	0.0 (0–5)	0.0 (0–5)	0.0 (0–5)	0.0 (0–3)	0.154	0.418	0.407
Hospital admissions (6–8 years) <sup>b</sup>	0.0 (0–0.0)	0.0 (0–1)	0.0 (0–1)	0.0 (0–1)	0.234	0.974	0.230

BPD bronchopulmonary dysplasia, FEV1 forced expiratory volume in 1 s, FVC forced vital capacity

<sup>a</sup>Mean (SD)

<sup>b</sup>Median (range)

Preterm neonates with BPD received mechanical ventilation for more days than those without BPD [days 9.5 (13.9) vs 0.91 (1.46),  $P = 0.000$ ] and their hospital stay was longer [days 76.5 (27.77) vs 40.37 (15.13),  $P = 0.000$ ]. The PMA of preterm neonates with BPD at discharge from the NICU was 38.6 (3.98) weeks, while preterm neonates without BPD were discharged at 36.2 (2.34) weeks ( $P = 0.001$ ).

At birth, 7.4% of very premature neonates of our study had BW <10th percentile and 8.3% had HC <10th percentile. At discharge from NICU, 25% of very preterms had body weight <10th percentile and only 4.6% had HC <10th percentile. There were no significant differences at discharge regarding the percentage of very preterm neonates <10th percentile for body weight and HC between the two subgroups of very premature neonates. Neonates with BPD increased their body weight (mean, SD) from birth up to discharge by 21.8 (3.8)g/day, whereas neonates without BPD increased their weight by 21.1 (5.7)g/day ( $P = 0.515$ ) and the HC by 0.81 (0.18)cm/week and by 0.82 (0.29)cm/week, respectively ( $P = 0.727$ ).

Twenty-two very preterm neonates received caffeine after third day of life, 19 newborns with BPD for mean (SD) 6.9 (10.1) days, (median 19, range 1–36 days) and 3 newborns without BPD for 1, 10, and 18 days. Five very preterm neonates received corticosteroid therapy to aid extubation. None of the neonates with BPD received any corticosteroids for the prevention or treatment of BPD.

Growth of very premature neonates compared to term infants was significantly delayed at the age of 2 and 8 years as shown in Table 2, except for HC at school age ( $P = 0.09$ ). The growth of very premature neonates with BPD compared to term infants was also significantly delayed at the age of 2 and 8 years (Table 2). There was no significant difference in growth between premature neonates with or without BPD at discharge, at 2 and 8 years of age, despite the fact that premature neonates with BPD were smaller and experienced more complications during their hospitalization.

Table 2 shows that there were no significant differences between subgroups P-BPD, P-non-BPD and group B in lower respiratory tract infections and respiratory admissions at the 3 periods checked except for lower respiratory tract infections at the

age of 2–5 years, while when P-BPD were compared to term neonates the only statistically significant difference recorded was with regard to hospital admissions at the age of 2–5 years ( $P = 0.03$ ).

Statistical analysis of respiratory function at the mean age of 8.4 years (SD 0.8 years) for preterm and 8.3 years (SD 1.2 years) for term showed no significant difference in FEV1 and FVC between preterm and term neonates, preterm neonates with and without BPD, and the two subgroups of premature neonates and term neonates (Table 2, Fig. 2).

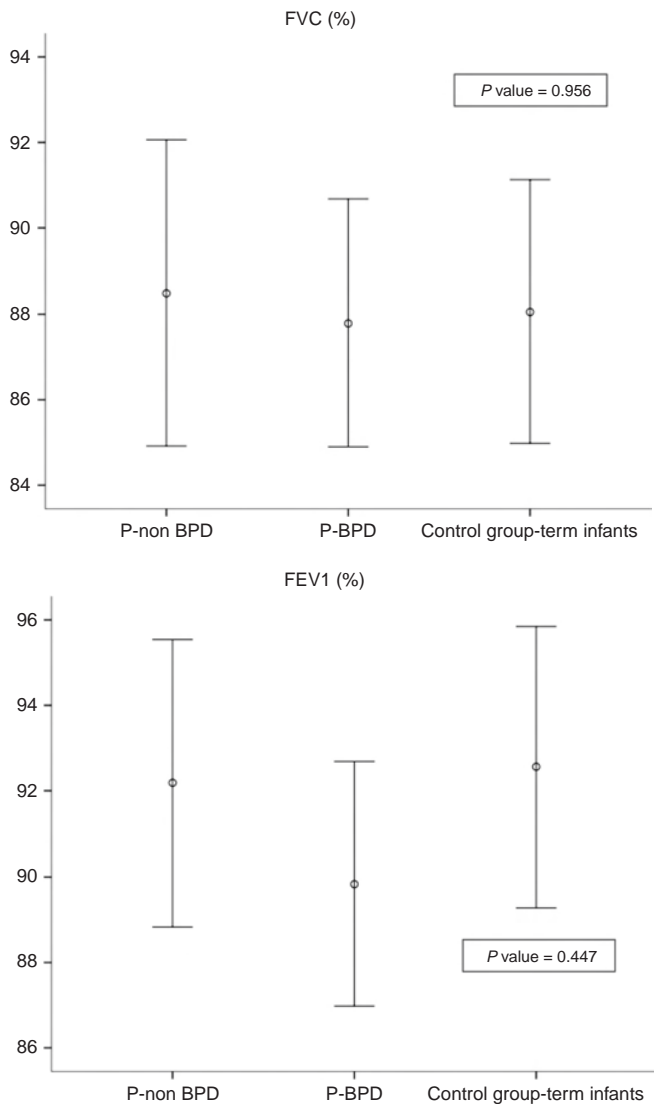
## DISCUSSION

In this follow-up study, no statistical difference in pulmonary function was found regarding FEV1 and FVC of school age children who were born very preterm when compared with term controls. Lower respiratory tract infections and hospital admissions up to the age of 8 years were not significantly different between the above-mentioned groups.

Since it was first described, BPD has remained the main long-term respiratory complication in preterm neonates over the past 40 years. Efforts to prevent or reduce its incidence had no meaningful effect and BPD still affects 40% of very preterm neonates. Its characteristics have shifted and "new BPD" affects smaller neonates than before. Its incidence has virtually been unchanged in neonates <26 weeks gestation born in the UK in 1995 and 2006.<sup>2</sup>

Comparison of long-term respiratory outcomes of VLBW neonates with or without BPD in the pre- and post-surfactant era has yielded inconsistent results.<sup>15</sup> There are studies showing considerable improvement in respiratory function in the post-surfactant era<sup>16</sup> although that still remains considerably below that of term neonates. In another study, ELBW neonates born in 2005 had worse respiratory prognosis at 8 years of age compared to ELBW neonates born in 1991–92 and 1997.<sup>17</sup>

Improving survival rates from the beginning of the nineties resulted in maintaining or even increasing the incidence of BPD. At the same time, it was made clear that long-term respiratory problems are not only affecting preterm neonates with BPD but also VLBW and ELBW without BPD. In the post-surfactant era,



**Fig. 2** Comparison of forced vital capacity and forced expiratory volume in 1 s between the study groups

respiratory evaluation at school age for very preterm neonates showed values significantly reduced compared to term controls, even for those without BPD.<sup>3–5</sup> Halverson et al.<sup>18</sup> in a study showed that very preterm neonates without BPD had differences from term controls, which were often comparable in severity with those of neonates with BPD.

Segerer et al.<sup>19</sup> in a more recent study reaffirms the significant difference in respiratory function for VLBW and especially ELBW neonates not diagnosed with BPD and term controls. Further improvements in survival after the year 2000<sup>20</sup> increased the numbers of VLBW neonates who survive without BPD and have expanded the pool of very premature neonates who need long-term respiratory monitoring.

The change in feeding modality after 2000 and the use of less invasive ventilation methods are the new norms in neonatology and effectively a new third era. Our results in this new era for the first time represent a positive message for the long-term prognosis of the respiratory system in VLBW neonates, even those with BPD. The multifactorial etiology of BPD makes it inherently difficult to precisely determine the factors that affect its natural history as some may still remain unknown. Despite that, the consistent use of “aggressive” nutrition, aiming at avoiding significant postnatal growth retardation or achieving catch-up

growth within 40–44 weeks PMA, and the use of early bubble nCPAP, pioneered in early 2000 (Columbia Method),<sup>8</sup> resulted in a better respiratory prognosis for all very preterm neonates admitted to the “Agiros Panteleimon” NICU in the period 2007–2009 as evaluated at 8 years of age.

In our study, 25% of very premature neonates were <10th percentile for weight at discharge vs 7.6% at birth and 4.6% were <10th percentile for HC at discharge vs 8.3% at birth, with figures for weight at discharge improved compared to 97% in the NICH neonatal research network 1995–1996 data<sup>6</sup> and to 44.05% at 36 weeks in a retrospective study of VLBW infants born during 2010–2014.<sup>21</sup> The apparent close correlation of “aggressive” nutrition with neurodevelopment did not allow us to feed our very preterm neonates in a different way, so a group of preterms not subjected to “aggressive” nutrition could not be included in the study. Post-discharge growth was not significantly different between very premature neonates with or without BPD at 2 and 8 years, whereas it was significantly delayed compared to term infants, with the exception of HC at school age. Our results differ from those of Schmalisch et al.,<sup>22</sup> who noted that the extent of somatic growth of very preterm infants with previous BPD lags behind those of preterm infants without BPD for the first 15 months of life.

Despite later delayed growth, the effect on the respiratory system, as determined by lower respiratory tract infections and hospital admissions up to the age of 8 years, was not significantly different both between the two subgroups of premature neonates and between them and the group of term neonates. These results differ significantly from those reported by Lamarche-Vadel et al.<sup>23</sup> but are well in line with Pramana et al.,<sup>24</sup> who showed no significant difference between the pulmonary outcomes (cough, wheezing, inhalation therapy, and re-hospitalization) of VLBW infants with and without BPD.

Our results were confirmed by the respiratory evaluation at 8 years of age and showed no significant difference in FEV1 and FVC between very premature and term neonates, very premature neonates with or without BPD, and between the two subgroups of premature and term neonates. These results can be interpreted as a combined effect of the “aggressive” nutrition and early nCPAP policies.

Since the nineties, Lucas et al.<sup>25</sup> had noted significant improvement in the intelligence quotient (IQ) and neurodevelopment at the age of 7 years of very premature neonates receiving milk feeds with increased protein in up to 4 weeks after NICU discharge compared to neonates receiving the standard formula of that era. These findings led them to the theory that “early nutrition during critical windows in early life may have “programming” effects on long-term outcomes.”

Feeding policies up to 2000 resulted in significant postnatal growth retardation, as expressed by body weight, and HC during hospitalization was significantly correlated with adverse neurodevelopment outcomes in ELBW neonates.<sup>10</sup>

The situation changed in early 2000s after the introduction of increased protein and calorific intake through TPN<sup>26</sup> and “aggressive” nutrition<sup>7</sup> for the prevention of postnatal growth retardation. According to many studies, the positive impact of “aggressive” nutrition on growth up to discharge from NICU but especially between 26 and 34 weeks PMA results in significant improvement in IQ and neurodevelopment.<sup>27,28</sup> Early aggressive parenteral and enteral nutritional support was associated with lower rates of death and short-term morbidities and improved growth and neurodevelopmental outcomes.<sup>29</sup> That is likely to reflect improved alveolarization and respiratory function.

Nutrition influences prenatal lung development, directly affecting mechanisms of lung growth, but this also continues in postnatal life, especially in early infancy.

It has been long known through animal studies even after 2000 that intrauterine growth retardation showed to have long-term

effect on the pulmonary structure. In neonates, intrauterine growth retardation was the sole factor implicated in the increased incidence of BPD in a study correlating intrauterine and perinatal factors with long-term respiratory prognosis.<sup>30</sup> The postnatal undernutrition negatively affects lung maturation as this has been reported in rodent models, disrupting alveolarization and development of the bronchiolar epithelium.<sup>31</sup> To what extent these experimental findings can be translated to humans is not known, but there is some evidence indicating that nutritional management of prematurely born infants may be involved in the pathogenesis of BPD and in greater long-term consequences on lung development as alveolarization continues until at least 2 years of age.<sup>32</sup> Filbrun et al.<sup>33</sup> concluded that “infants with BPD above average somatic growth showed significant greater improvement in respiratory tests ( $P < 0.05$ ) than their peers.”

The early nCPAP implementation in our babies using the “Columbia method”<sup>8</sup> and its duration in some preterms with unstable respiratory system until the 33–34 weeks PMA<sup>34</sup> helped the uneventful continuation of enteral nutrition and possibly affect lung function through mechanisms already proven in animal models. The use of nCPAP for 2 weeks in an animal study has shown to increase the volume, weight, protein, and DNA content of the lungs comparing with controls ( $P < 0.01$ ).<sup>35</sup> More recently, daily CPAP use in newborn mice exposed to hyperoxia resulted in better respiratory mechanics (resistance, compliance), increased alveolarization, and reduced macrophage infiltration compared to the ones not on daily CPAP.<sup>36</sup>

In VLBW neonates, the early use of nCPAP for extended periods of time during respiratory instability and tolerance of higher PaCO<sub>2</sub> levels during nCPAP resulted in decreased incidence of BPD, and in addition, these neonates had improved growth compared to controls.<sup>9</sup> These results confirmed a recent meta-analysis as well as some previous ones that show a small but significant effect of nCPAP in the reduction of the incidence of BPD.<sup>37</sup> nCPAP is known to improve gastric emptying in VLBW neonates and this mechanism potentially promotes feeding stability and growth of very premature neonates who remain on nCPAP.<sup>38</sup>

Permissive hypercapnia, the policy used during the nCPAP support in our study, is well documented as safe. It is considered appropriate for the weaning of intubated very preterm neonates from the ventilator.<sup>39</sup> Also permissive hypercapnia does not increase the incidence of early complications and does not influence neurodevelopment at 18–22 months of corrected age of intubated neonates GA <29 weeks even in levels of PaCO<sub>2</sub> up to 75 mm Hg.<sup>40</sup>

Limitations of the present study are its observational and retrospective design, the limited number of participants, and data from one single NICU. Strength of the study: single-center data ensure the consistent use of the policies and data recorded regarding growth, respiratory infections, hospital admissions, and spirometry up to 8 years.

In conclusion, although it is difficult to precisely determine the factors that affect the long-term outcome of BPD, due to its multifactorial nature, it appears likely that the “aggressive nutrition” of very premature neonates, the persistent use of nCPAP, and their impact on the achievement of early postnatal growth up to 40–44 weeks corrected age played an important role in the results of this single-center study. To the best of our knowledge, this is the first time that such encouraging results are shown regarding the long-term respiratory prognosis of very premature neonates (with or without BPD), although further large-scale comparative studies are necessary to verify these findings.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

A.G. and P.P. contributed to the conception of the study. A.G., P.P., R.S., and K.I.G. contributed to the design of the study. P.P., R.S., A.G., A.K., and I.N.G. conducted the work and collected data. G.A. and R.S. carried out the statistical analysis. All authors

contributed to the interpretation of results for the work. A.G., P.P., R.S., E.G., K.I.G., Z.D., and A.K. drafted the manuscript. All authors critically revised the paper for important intellectual content and approved the final version to be published.

#### ADDITIONAL INFORMATION

**Competing interests:** The authors declare no competing interests.

**Publisher’s note:** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

#### REFERENCES

- Kennedy, J. D. et al. Effects of birthweight and oxygen supplementation on lung function in late childhood in children of very low birth weight. *Pediatr. Pulmonol.* **30**, 32–40 (2000).
- Costeloe, K. L. et al. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ* **345**, e7976 (2012).
- Fawke, J. et al. Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm: the EPICure study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **182**, 237–245 (2010).
- Kotecha, S. J. et al. Effect of preterm birth on later FEV1: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* **68**, 760–766 (2013).
- Ronkainen, E. et al. predicts lung function at school age: follow-up study and meta-analysis. *Pediatr. Pulmonol.* **50**, 1090–1098 (2015).
- Lemons, J. A. et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* **107**, E1 (2001).
- Ziegler, E. E., Thureen, P. J. & Carlson, S. J. Aggressive nutrition of the very low birthweight infant. *Clin. Perinatol.* **29**, 225–244 (2002).
- Aly, H. Z. Nasal prongs continuous positive airway pressure: a simple yet powerful tool. *Pediatrics* **108**, 759–761 (2001).
- Aly, H., Milner, J. D., Patel, K. & El-Mohandes, A. A. Does the experience with the use of nasal continuous positive airway pressure improve over time in extremely low birth weight infants? *Pediatrics* **114**, 697–702 (2004).
- Ehrenkranz, R. A. et al. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* **117**, 1253–1261 (2006).
- Underwood, M. A., Wedgwood, S., Lakshminrusimha, S. & Steinhorn, R. H. Somatic growth and the risks of bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension: connecting epidemiology and physiology (1). *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **4**, 1–9 (2018).
- Jobe, A. H. & Bancalari, E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **163**, 1723–1729 (2001).
- Fenton, T. R. & Kim, J. H. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* **13**, 59 (2013).
- Miller, M. R. et al. General considerations for lung function testing. *Eur. Respir. J.* **26**, 153–161 (2005).
- Islam, J. Y., Keller, R. L., Aschner, J. L., Hartert, T. V. & Moore, P. E. Understanding the short- and long-term respiratory outcomes of prematurity and bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **192**, 134–156 (2015).
- Vollsaeter, M. et al. Children born preterm at the turn of the millennium had better lung function than children born similarly preterm in the early 1990s. *PLoS ONE* **10**, e0144243 (2015).
- Doyle, L. W. et al. Ventilation in extremely preterm infants and respiratory function at 8 years. *New Engl. J. Med.* **377**, 329–337 (2017).
- Halvorsen, T., Skadberg, B. T., Eide, G. E., Roksund, O. D. & Markestad, T. Better care of immature infants; has it influenced long-term pulmonary outcome?. *Acta Paediatr.* **95**, 547–554 (2006).
- Segerer, F. J. & Speer, C. P. [Lung function in childhood and adolescence: influence of prematurity and bronchopulmonary dysplasia]. *Z. Geburtshilfe Neonatol.* **220**, 147–154 (2016).
- Patel, R. M. et al. Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011. *New Engl. J. Med.* **372**, 331–340 (2015).
- Zozaya, C., Diaz, C. & Saenz de Pipaon, M. How should we define postnatal growth restriction in preterm infants? *Neonatology* **114**, 177–180 (2018).
- Schmalisch, G., Wilitzki, S., Roehr, C. C., Proquitte, H. & Buhner, C. Development of lung function in very low birth weight infants with or without bronchopulmonary dysplasia: longitudinal assessment during the first 15 months of corrected age. *BMC Pediatr.* **12**, 37 (2012).
- Lamarche-Vadel, A. et al. Re-hospitalization in infants younger than 29 weeks’ gestation in the EPiPAGE cohort. *Acta Paediatr.* **93**, 1340–1345 (2004).

24. Pramana, I. A. et al. Respiratory symptoms in preterm infants: burden of disease in the first year of life. *Eur. J. Med. Res.* **16**, 223–230 (2011).
25. Lucas, A., Morley, R. & Cole, T. J. Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *BMJ (Clin. Res. Ed.)* **317**, 1481–1487 (1998).
26. Poindexter, B. B., Langer, J. C., Dusick, A. M. & Ehrenkranz, R. A. Early provision of parenteral amino acids in extremely low birth weight infants: relation to growth and neurodevelopmental outcome. *J. Pediatr.* **148**, 300–305 (2006).
27. Isaacs, E. B., Morley, R. & Lucas, A. Early diet and general cognitive outcome at adolescence in children born at or below 30 weeks gestation. *J. Pediatr.* **155**, 229–234 (2009).
28. Belfort, M. B. et al. Infant growth before and after term: effects on neurodevelopment in preterm infants. *Pediatrics* **128**, e899–e906 (2011).
29. Ehrenkranz, R. A. et al. Early nutrition mediates the influence of severity of illness on extremely LBW infants. *Pediatr. Res.* **69**, 522–529 (2011).
30. Maritz, G. S., Cock, M. L., Louey, S., Suzuki, K. & Harding, R. Fetal growth restriction has long-term effects on postnatal lung structure in sheep. *Pediatr. Res.* **55**, 287–295 (2004).
31. Bose, C. et al. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. *Pediatrics* **124**, e450–e458 (2009).
32. Arigliani, M., Spinelli, A. M., Liguoro, I. & Cogo, P. Nutrition and lung growth. *Nutrients*. **10**, 919 (2018).
33. Filbrun, A. G., Popova, A. P., Linn, M. J., McIntosh, N. A. & Hershenson, M. B. Longitudinal measures of lung function in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Pulmonol.* **46**, 369–375 (2011).
34. Bamat, N., Jensen, E. A. & Kirpalani, H. Duration of continuous positive airway pressure in premature infants. *Semin. Fetal Neonatal Med.* **21**, 189–195 (2016).
35. Zhang, S., Garbutt, V. & McBride, J. T. Strain-induced growth of the immature lung. *J. Appl. Physiol.* (1985) **81**, 1471–1476 (1996).
36. Reyburn, B. et al. The effect of continuous positive airway pressure in a mouse model of hyperoxic neonatal lung injury. *Neonatology* **109**, 6–13 (2016).
37. Subramaniam, P., Ho, J. J. & Davis, P. G. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD001243 (2016).
38. Gounaris, A. et al. Gastric emptying in very-low-birth-weight infants treated with nasal continuous positive airway pressure. *J. Pediatr.* **145**, 508–510 (2004).
39. Reiterer, F. et al. Lung-protective ventilatory strategies in intubated preterm neonates with RDS. *Paediatr. Respir. Rev.* **23**, 89–96 (2017).
40. Thome, U. H. et al. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birthweight infants randomised to different PCO2 targets: the PHELBI follow-up study. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **102**, F376–F382 (2017).



**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2019