



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΣΤΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ

Κατεύθυνση: Προαγωγή Υγείας Παιδιών και Εφήβων – Σχολική Υγιεινή
ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΟ ΕΤΟΣ 2018-2020

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

«Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΜΗΤΡΙΚΟΥ ΘΗΛΑΣΜΟΥ ΣΤΑ ΠΡΩΩΡΑ
ΝΕΟΓΝΑ ΠΟΛΥ ΧΑΜΗΛΟΥ ΚΑΙ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΑ ΧΑΜΗΛΟΥ
ΒΑΡΟΥΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ»

ΜΗΠΤΟΥΝΗ ΠΟΛΥΞΕΝΗ

ΑΜ: MDY18035

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ: ΝΑΪΡ-ΤΩΝΙΑ ΒΑΣΙΛΑΚΟΥ, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

Αθήνα, Μάρτιος 2023



**UNIVERSITY OF WEST ATTICA SCHOOL
DEPARTMENT OF PUBLIC HEALTH POLICY**

MSc in PUBLIC HEALTH

**Specialization: Health Promotion of Children and Adolescents – School
Health**

2018-2020

Postgraduate MSc Thesis

**«THE IMPORTANCE OF BREASTFEEDING FOR VERY LOW AND
EXTREMELY LOW BIRTH WEIGHT PRETERM INFANTS»**

BITOUNI POLYXENI

Registration Number: MDY18035

SUPERVISOR: NAIR-TONIA VASSILAKOU, PROFESSOR

Athens, March 2023



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΣΤΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ

Κατεύθυνση: Προαγωγή Υγείας Παιδιών και Εφήβων – Σχολική Υγιεινή
ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΟ ΕΤΟΣ 2018-2020

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

«Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΜΗΤΡΙΚΟΥ ΘΗΛΑΣΜΟΥ ΣΤΑ ΠΡΩΩΡΑ
ΝΕΟΓΝΑ ΠΟΛΥ ΧΑΜΗΛΟΥ ΚΑΙ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΑ ΧΑΜΗΛΟΥ
ΒΑΡΟΥΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ»

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής:

Η μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή

A/α	ΟΝΟΜΑ/ΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
1.	ΒΑΣΙΛΑΚΟΥ ΝΑΪΡ-ΤΩΝΙΑ	ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	
2.	ΚΟΡΝΑΡΟΥ ΕΛΕΝΗ	ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	
3.	ΣΕΡΓΕΝΤΑΝΗΣ ΘΕΟΔΩΡΟΣ	ΕΠΙΚ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Μπιτούνη Πολυξένη του Αλεξίου, με αριθμό μητρώου MDY18035, φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Προαγωγή Υγείας Παιδιών και Εφήβων-Σχολική Υγιεινή, του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας, της Σχολής Δημόσιας Υγείας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Επιθυμώ την απαγόρευση πρόσβασης στο πλήρες κείμενο της εργασίας μου μέχρι 12 μήνες και έπειτα από αίτηση μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση του επιβλέποντα καθηγητή.

Ναΐρ-Τώνια Βασιλάκου, Καθηγήτρια

Η Δηλούσα

Ψηφιακή Υπογραφή



Copyright © Μπιτούνη Πολυξένη, 2023

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved. Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των απαιτήσεων του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Ειδίκευσης στην Προαγωγή Υγείας Παιδιών κι Εφήβων – Σχολική Υγιεινή του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής. Η έγκρισή της δεν υποδηλώνει απαραίτητως και την αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής.

Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές που αναφέρω έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά όπου απαιτείται και έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας.

Υπογραφή:

A handwritten signature in blue ink, consisting of stylized, cursive letters that appear to be 'M. K.' or similar, with a horizontal line underneath.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Ο πρόωρος τοκετός έχει υψηλή επίπτωση παγκοσμίως με συνακόλουθα υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας των πρόωρων νεογνών. Το μητρικό γάλα είναι η ιδανική τροφή για το πρόωρο νεογνό και αποτελεί μέσο πρόληψης αλλά και θεραπευτικό όπλο έναντι των επιπλοκών της προωρότητας, αυξάνοντας έτσι την επιβίωση και βελτιώνοντας την έκβαση της ευάλωτης αυτής πληθυσμιακής ομάδας. **Σκοπός:** Η αποτύπωση των ωφελειών που παρέχει το μητρικό γάλα στα πρόωρα νεογνά, ειδικά στα νεογνά πολύ χαμηλού και εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης, τα οποία παρουσιάζουν και τις περισσότερες επιπλοκές λόγω της προωρότητας. Στο πλαίσιο αυτό, θα συζητηθούν οι επιπλοκές λόγω της προωρότητας και θα αναλυθεί η ευεργετική δράση του μητρικού θηλασμού. Παράλληλα, θα μελετηθούν οι ιδιαιτερότητες της σύστασης του γάλακτος μητέρων πρόωρων νεογνών, οι προκλήσεις της χορήγησης μητρικού γάλακτος, η ανάγκη ενίσχυσης του γάλακτος σε πρωτεΐνη και τα οφέλη της χορήγησης γάλακτος από μητέρα δότρια. **Υλικό και Μέθοδος:** Πραγματοποιήθηκε συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση πρωτογενών μελετών που αναζητήθηκαν στη βάση αναζήτησης PubMed, στο διάστημα από 01/01/2000 έως και 31/12/2022. **Αποτελέσματα:** Από τα 266 άρθρα που ταυτοποιήθηκαν στη βάση δεδομένων PubMed, 35 εντάχθηκαν και αξιολογήθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση. Ειδικότερα, εντάχθηκαν 12 ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, 1 συγχρονική μελέτη, 2 μελέτες ασθενών-μαρτύρων και 20 μελέτες κοόρτης. Διαπιστώθηκε ότι το μητρικό γάλα δρα προστατευτικά έναντι νεκρωτικής εντεροκολίτιδας σε 13/22 μελέτες, έναντι της σήψης όψιμης έναρξης σε 6/16 μελέτες και έναντι της αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας σε 5/11 μελέτες. Ως προς την αύξηση βάρους σώματος σε 8/16 μελέτες δεν διαπιστώθηκε διαφορά κατά τη σύγκριση μητρικού γάλακτος και υποκατάστατου τροποποιημένου γάλακτος. Ως προς τη νευρο-αναπτυξιακή έκβαση των πρόωρων νεογνών σε 3/4 μελέτες διαπιστώνεται δυσμενέστερη έκβαση σε νεογνά που έλαβαν παστεριωμένο μητρικό γάλα σε σχέση με τα νεογνά που έλαβαν μητρικό γάλα ή φόρμουλα. Τέλος, σε 3/4 μελέτες διαπιστώνεται μεγαλύτερη αντιρροπιστική αύξηση (catch up growth) σε νεογνά που λαμβάνουν φόρμουλα, αυξάνοντας συνεπώς τον κίνδυνο για εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου στην μετέπειτα ζωή. **Συμπεράσματα:** Η χορήγηση μητρικού γάλακτος έχει πολλαπλά οφέλη για το πρόωρο νεογνό, άμεσα και μακροπρόθεσμα: μεταβολικά, ανοσολογικά και νευρο-αναπτυξιακά.

Λέξεις – κλειδιά: προωρότητα, μητρικός θηλασμός, μητρικό γάλα, νεογνό πολύ χαμηλού βάρους γέννησης, νεογνό εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης

ABSTRACT

Introduction: Preterm birth occurs at high incidence worldwide and results to subsequent risk of high neonatal morbidity and mortality. Human milk is the optimal food for the premature neonate and has a major prophylactic and therapeutic role against the complications of prematurity. As a result, breast milk promotes infant survival and improves health outcome. **Aim:** The objective of this study is to analyze the benefits of human milk and breastfeeding for very low and extremely low birth weight premature neonates. The investigation focuses on this specific subgroup of premature infants, due to the higher incidence of prematurity – related complications among these neonates. In this context, neonatal complications following preterm birth will be discussed and the beneficial effect of breastfeeding will be analyzed. Furthermore, other issues that will be studied are the composition of human milk obtained from mothers of premature infants, the challenges of human milk nutrition, the need for milk fortification and the benefits of donor milk administration. **Methodology:** A systematic literature review of primary studies that were searched has been performed in the PubMed database, during the period from 01/01/2000 until 31/12/2022. **Results:** Out of the 266 articles identified in the PubMed database, 35 were included and evaluated in this review. Specifically, 12 controlled randomized clinical trials, 1 cross sectional study, 2 case-control studies and 20 cohort studies were included. It was found that breast milk has a protective effect against necrotizing enterocolitis in 13/22 studies, against late-onset sepsis in 6/16 studies, and against retinopathy of prematurity in 5/11 studies. Regarding body weight gain, no difference was observed in 8/16 studies when comparing breast milk to modified formula. With regards to the neurodevelopmental outcome of preterm infants, 3/4 studies reported worse outcomes in infants who received pasteurized breast milk compared to those who received breast milk or formula. Finally, 3/4 studies showed a greater catch-up growth in infants who were fed formula, thus increasing the risk for metabolic syndrome in later life. **Conclusions:** The administration of breast milk has multiple benefits for the premature newborn, immediate and long-term: metabolic, immune and neurodevelopmental.

Keywords: prematurity, breastfeeding, breastmilk, very low birth weight, extremely low birth weight

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με αφορμή την παρούσα διπλωματική εργασία, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα Καθηγήτρια μου Δρ. Βασιλάκου Ναΐρ-Τώνια, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε εξ αρχής, αναθέτοντας μου το συγκεκριμένο θέμα, καθώς και για την επιστημονική της καθοδήγηση, τις υποδείξεις και το αμείωτο ενδιαφέρον που έδειξε καθόλα τα στάδια εκπόνησης της εργασίας.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στην Καθηγήτρια κ. Μεράκου, η συμβολή της οποίας ήταν καθοριστική για την ολοκλήρωση των σπουδών μου, μέσω της διδασκαλίας στα γνωστικά αντικείμενα, αλλά και της συνεχούς παρουσίας και υποστήριξης.

Θα ήταν παράλειψη να μην ευχαριστήσω τον κ. Λιόση (Παιδιάτρο-Νεογνολόγο, τ. Υπεύθυνο της Μονάδας Προαγωγής Μητρικού Θηλασμού-Τράπεζας Γάλακτος Μαιευτηρίου Ε.Ε. Βενιζέλου), καθότι το διάστημα της εξειδίκευσης μου στη ΜΕΝΝ του Μαιευτηρίου «Ελενα Βενιζέλου», με δίδαξε την αξία του μητρικού θηλασμού.

Οφείλω ακόμα να ευχαριστήσω τη φίλη και συνάδελφο Μαρία Ζαχαροπούλου, για τη συνεχή συμπαράσταση, τις πολύτιμες συμβουλές της και τις εποικοδομητικές παρατηρήσεις της καθ' όλη τη διάρκεια της ερευνητικής εργασίας.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου προς τη μητέρα μου, για την υποστήριξη και κατανόηση, καθώς και τον σύζυγο μου και τους γιους μου, που είναι η έμπνευσή μου και η κινητήριος δύναμη σε κάθε μου προσπάθεια.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	i
ABSTRACT	iii
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	iv
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	vii
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	ix
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	1
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	2
Κεφάλαιο 1 ^ο : Προωρότητα.....	4
1.1 Πρόωρος τοκετός - Ορισμός.....	4
1.2 Πρόωρος τοκετός - Επιδημιολογία	5
1.3 Πρόωρος τοκετός -Αιτιολογία.....	9
1.4 Άμεσες Επιπλοκές της Προωρότητας.....	10
1.4.1 Αναπνευστικό Σύστημα	10
1.4.2 Καρδιαγγειακό Σύστημα	12
1.4.3 Γαστρεντερικό σύστημα	13
1.4.4 Αμφιβληστροειδοπάθεια της Προωρότητας.....	14
1.4.5 Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ).....	15
1.4.6 Ευπάθεια σε Λοιμώξεις.....	15
1.4.7 Ανεπάρκεια Αύξησης	16
1.5 Απώτερες Επιπλοκές της Προωρότητας	18
1.5.1 Αναπνευστικά προβλήματα και συχνές νοσηλείες.....	18
1.5.2 Υπέρταση και Καρδιαγγειακά Νοσήματα.....	19
1.5.3 Νεφρική Νόσος.....	19
1.5.4 Μεταβολικά Νοσήματα.....	20
1.5.5 Νευρο-αναπτυξιακά προβλήματα	21
Κεφάλαιο 2 ^ο : Μητρικός θηλασμός	22
2.1 Οφέλη μητρικού θηλασμού	22
2.2 Σύσταση Μητρικού Γάλακτος	22
2.2.1 Θρεπτικά συστατικά ΜΓ.....	23
2.2.2 Ανοσολογικοί Παράγοντες του Μητρικού Γάλακτος.....	29
2.3 Διατροφικές ανάγκες πρόωρων νεογνών	31
2.4 Τράπεζες Μητρικού Γάλακτος.....	33
2.5 Η Σημασία του Kangaroo Care στη ΜΕΝΝ.....	34
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	35

Κεφάλαιο 3^ο : Σκοπός της εργασίας.....	36
Κεφάλαιο 4^ο : Μεθοδολογία συστηματικής ανασκόπησης.....	37
Κεφάλαιο 5^ο : Αποτελέσματα	41
5.1 Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές.....	57
5.2 Συγχρονικές μελέτες.....	63
5.3 Μελέτες ασθενών-μαρτύρων	64
5.4 Μελέτες κοόρτης	65
Κεφάλαιο 6^ο : Συζήτηση	75
Κεφάλαιο 7^ο: Συμπεράσματα και Προτάσεις.....	79
7.1 Συμπεράσματα.....	79
7.2 Προτάσεις.....	80
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	81
ΙΣΤΟΣΕΛΙΔΕΣ	89

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1 Ορισμός προωρότητας βάσει της ηλικίας κύησης	4
Πίνακας 2 Ορισμός προωρότητας βάσει του βάρους γέννησης.....	5
Πίνακας 3 Σύσταση ώριμου μητρικού και αγελαδινού γάλακτος ανά 100 ml.....	26
Πίνακας 4 Participants, Intervention, Comparison, Outcomes, Study design (PICOS).....	37
Πίνακας 5 Στρατηγική Αναζήτησης στο PubMed.....	39
Πίνακας 6 Βασικά χαρακτηριστικά τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (RCT) που συμπεριελήφθησαν στη συστηματική ανασκόπηση.....	42
Πίνακας 7 Βασικά χαρακτηριστικά συγχρονικών μελετών που συμπεριελήφθησαν στη συστηματική ανασκόπηση.....	45
Πίνακας 8 Βασικά χαρακτηριστικά μελετών ασθενών-μαρτύρων που συμπεριελήφθησαν στη συστηματική ανασκόπηση.....	46
Πίνακας 9 Βασικά χαρακτηριστικά μελετών κοόρτης που συμπεριελήφθησαν στη συστηματική ανασκόπηση.....	47
Πίνακας 10 Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (Rob2)	54
Πίνακας 11 Συγχρονικές μελέτες (NOS).....	55
Πίνακας 12 Μελέτες ασθενών-μαρτύρων (NOS).....	55
Πίνακας 13 Μελέτες κοόρτης (NOS)	55

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1 Εκτιμώμενη συχνότητα πρόωρου τοκετού για το 2020	6
Εικόνα 2 Πρόωροι τοκετοί ανά ΔΚ και περιοχή για το έτος 2020.....	7
Εικόνα 3 Τάσεις στον αριθμό των πρόωρων γεννήσεων ετησίως ανά περιοχή, 2010-2020	8
Εικόνα 4 Ποσοστό των πρόωρων γεννήσεων που κατέληξαν σε νεογνικό θάνατο ανά περιοχή το 2020.....	9
Εικόνα 5 Αιτιολογία Πρόωρου Τοκετού	10
Εικόνα 6 Ήπια εικόνα ΣΑΔ σε πρόωρο νεογνό 34 +2 εβδομάδων	12
Εικόνα 7 Βατός Αρτηριακός Πόρος	13
Εικόνα 8 Fenton Growth Chart.....	17
Εικόνα 9 Prisma Flow Diagram.....	41

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

CMV: Κυτταρομεγαλοϊός

DHA: Δοκοσαεξανοϊκό οξύ

ELBW: Εξαιρετικά Χαμηλού Βάρους Γέννησης

EMBA: Ευρωπαϊκή Ένωση Τράπεζας Μητρικού Γάλακτος

EPO: Ερυθροποιητίνη

FOAD: Fetal Origins of Adult Disease

HMO: Ολιγοσακχαρίτες Μητρικού Γάλακτος

IGF-1: Ινσουλινόμορφος Αυξητικός Παράγοντας 1

IUGR: Ενδομήτρια Καθυστέρηση της Ανάπτυξης

IVH: Ενδοκοιλιακή Αιμορραγία

LCFA: Λιπαρά οξέα μακράς αλύσου

NOS: Newcastle Ottawa Scale

PDA: Ανοιχτός Αρτηριακός Πόρος

RoB-2: Risk of Bias 2

ROP: Αμφιβληστροειδοπάθεια της Προωρότητας

RSV: Αναπνευστικός Συγκυτιακός Ιός

RCT: Τυχαιοποιημένη Ελεγχόμενη δοκιμή

VEGF: Αγγειακός Ενδοθηλιακός Αυξητικός Παράγοντας

VLBW: Πολύ Χαμηλού Βάρους Γέννησης

BΓ: Βάρος Γέννησης

ΒΠΔ: Βρογχοπνευμονική Δυσπλασία

ΒΣ: Βάρος Σώματος

ΔΚ: Διάρκεια Κύησης

ΕΠ: Επιφανειοδραστικός Παράγοντας

ΕΧΒΓ: Εξαιρετικά Χαμηλού Βάρους Γέννησης

ΗΚ: Ηλικία Κύησης

ΚΝΣ: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

ΜΓ: Μητρικό Γάλα

ΜΕΝΝ: Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών

ΝΕΚ: Νεκρωτική Εντεροκολίτιδα

ΠΜΓ: Παστεριωμένο μητρικό γάλα

ΠΧΒΓ: Πολύ Χαμηλού Βάρους Γέννησης

ΣΑΔ: Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας

ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης

ΧΒΓ: Χαμηλού Βάρους Γέννησης

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών Δημόσιας Υγείας, του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας, του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, υπό την επίβλεψη της Καθηγήτριας κα Βασιλάκου *Ναϊρ-Τώνιας*.

Η προωρότητα είναι μείζον θέμα για τη Δημόσια Υγεία σε παγκόσμιο επίπεδο, καθώς συνοδεύεται από υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα και είναι το κύριο αίτιο θανάτου σε παιδιά μικρότερα των 5 ετών. Βάσει του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, στις αναπτυσσόμενες χώρες, ένα στα δύο νεογνά με διάρκεια κύησης <32 εβδομάδων καταλήγει, λόγω της έλλειψης εφαρμογής απλών μέτρων, όπως η παροχή ζεστού περιβάλλοντος, η υποστήριξη του αναπνευστικού συστήματος και η χορήγηση μητρικού γάλακτος. Από την άλλη πλευρά, σε ανεπτυγμένες χώρες μεσαίου εισοδήματος, τα πρόωρα νεογνά επιβιώνουν μεν σε μεγάλο ποσοστό, αλλά παρουσιάζουν υψηλή νοσηρότητα και μακροπρόθεσμα αναπηρίες, επιβαρύνοντας τα συστήματα υγείας.

Από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας συστήνεται όλα τα βρέφη να θηλάζουν αποκλειστικά μέχρι την ηλικία τουλάχιστον των 6 μηνών. Το μητρικό γάλα είναι ένα βιολογικό υγρό πλούσιο σε λιπίδια, σάκχαρα, πρωτεΐνες, αντισώματα και βιοενεργά μόρια. Η μοναδική αυτή σύσταση του μητρικού γάλακτος έχει πολλαπλά οφέλη για όλα τα νεογνά, πόσο μάλλον για την ευάλωτη πληθυσμιακή ομάδα των πρόωρων νεογνών. Πολλαπλές μελέτες έχουν διενεργηθεί, στις οποίες φαίνεται ότι εξασφαλίζοντας ανθρώπινο γάλα στα πρόωρα νεογνά, μειώνεται η νοσηρότητα και αυξάνεται η επιβίωση.

Αυτός λοιπόν είναι και ο σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας. Γίνεται συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, ώστε να διερευνηθεί πώς επιδρά η χορήγηση ανθρώπινου γάλακτος (παστεριωμένου ή μη, από την ίδια τη μητέρα του πρόωρου νεογνού ή από μητέρα δότρια) στη νοσηρότητα των πρόωρων νεογνών. Εξετάζεται ακόμα αν η σχέση αυτή είναι δοσοεξαρτώμενη.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ραγδαία ανάπτυξη των Μονάδων Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN) τα τελευταία χρόνια, έχει συμβάλει στην αυξημένη επιβίωση των πρόωρων νεογνών, ακόμη και των εξαιρετικά πρόωρων και εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών. Τα νεογνά αυτά, όμως, έρχονται αντιμέτωπα με πλήθος περιγεννητικών επιπλοκών: εξωμήτρια δυστροφία, λοιμώξεις, νεκρωτική εντεροκολίτιδα, αναπνευστική δυσχέρεια, εγκεφαλική αιμορραγία και αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας. Ακόμα όμως και μετά την έξοδο τους από τη MENN, είναι ομάδα υψηλού κινδύνου για απώτερες επιπλοκές: κινητικές αναπηρίες, νευρολογικά ελλείμματα, μαθησιακές διαταραχές, συχνές λοιμώξεις και μεταβολικές διαταραχές. Προτεραιότητα στα νεογνά αυτά είναι να επιτευχθεί η βέλτιστη διατροφή που θα εξασφαλίσει έναν καλό ρυθμό αύξησης και θα μειώσει τη νοσηρότητα¹.

Το ανθρώπινο γάλα είναι η ενδεικνυόμενη διατροφή για τα τελειόμηνα αλλά και για τα πρόωρα νεογνά. Συχνά όμως, οι μητέρες δεν καταφέρνουν να χορηγήσουν την απαραίτητη ποσότητα γάλακτος που απαιτείται για την κατάλληλη θρέψη τους, με αποτέλεσμα να απαιτείται συχνά ως συμπλήρωμα είτε υποκατάστατο γάλακτος είτε παστεριωμένο γάλα από μητέρα δότρια. Η ύπαρξη όμως Τράπεζας Μητρικού Γάλακτος σε κάθε MENN, δεν είναι ο κανόνας.

Η παρούσα μελέτη είναι μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που διενεργήθηκε με σκοπό να εκτιμηθεί στα πρόωρα νεογνά πολύ χαμηλού και εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης, τυχόν όφελος από τη χορήγηση μητρικού γάλακτος ως προς την αύξηση του βάρους σώματος τους, την επίπτωση της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας, την επίπτωση της σήψης όψιμης έναρξης, την επίπτωση αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας, τη νευροαναπτυξιακή έκβασή τους και τον κίνδυνο ανάπτυξης μεταβολικού συνδρόμου. Ειδικότερα, διερευνάται αν μια διατροφή βασισμένη αποκλειστικά σε ανθρώπινο γάλα επιδρά στη μείωση της νοσηρότητας των επιπλοκών αυτών, έναντι μιας διατροφής βασισμένης αποκλειστικά σε υποκατάστατο μητρικού γάλακτος και εξετάζεται αν η χορήγηση οποιασδήποτε ποσότητας μητρικού γάλακτος είναι προστατευτική. Ακόμη, εκτιμάται αν υπάρχει δοσοεξαρτώμενο όφελος, δηλαδή αν η μεγαλύτερη ποσότητα μητρικού γάλακτος που έλαβε το πρόωρο νεογνό, παρέχει μεγαλύτερη προστασία.

Επιπλέον, είναι γνωστό ότι η παστερίωση του μητρικού γάλακτος, αδρανοποιεί τις ανοσοπροστατευτικές ιδιότητες του μητρικού γάλακτος¹. Από την άλλη πλευρά όμως, η χορήγηση φρέσκου γάλακτος δότριας πιθανώς θα αύξανε τον κίνδυνο λοίμωξης, ειδικά της

περιγεννητικής λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό (CMV)¹. Επομένως, στην ανασκόπηση αυτή διερευνάται η σχέση της χορήγησης παστεριωμένου μητρικού γάλακτος από μητέρα δότρια, με τις μελετώμενες εκβάσεις.

Στη διεθνή βιβλιογραφία, σε αρκετές μελέτες φαίνεται ότι η χορήγηση μητρικού γάλακτος στα πρόωρα νεογνά, δρα προστατευτικά έναντι της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας και έναντι των λοιμώξεων, ενώ φαίνεται ότι βελτιώνει και τη νευροαναπτυξιακή έκβαση¹. Ως προς τις άλλες υπό μελέτη εκβάσεις της παρούσας εργασίας, δεν είναι ακόμα σαφής η ενδεχόμενη ευεργετική δράση του μητρικού γάλακτος, ενώ ελάχιστες μελέτες υπάρχουν σχετικά με την πιθανή προστατευτική δράση του μητρικού γάλακτος έναντι του μεταβολικού συνδρόμου στα πρόωρα. Συνεπώς, η παρούσα διπλωματική εργασία στοχεύει να επιβεβαιώσει τα ήδη γνωστά δεδομένα και να συνεισφέρει στη περαιτέρω διερεύνηση των ευεργετικών δράσεων του μητρικού γάλακτος.

Το γενικό μέρος της εργασίας, περιλαμβάνει δύο κεφάλαια. Στο πρώτο κεφάλαιο, γίνεται αναφορά στον ορισμό, στα επιδημιολογικά δεδομένα, στην αιτιολογία και στις επιπλοκές της προωρότητας, ενώ το δεύτερο κεφάλαιο πραγματεύεται τα οφέλη και τη σύσταση του μητρικού γάλακτος, τη λειτουργία των Τραπεζών Μητρικού Γάλακτος και την εφαρμογή της τεχνικής Kangaroo Care στις ΜΕΝΝ. Το ειδικό μέρος της εργασίας, περιλαμβάνει τον σκοπό και τη μεθοδολογία της έρευνας, τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα.

Κεφάλαιο 1^ο: Προωρότητα

1.1 Πρόωρος τοκετός - Ορισμός

Πρόωρος τοκετός ονομάζεται ο τοκετός που πραγματοποιείται πριν τη συμπλήρωση της 37^{ης} εβδομάδας κύησης.

Τα πρόωρα νεογνά ταξινομούνται περαιτέρω βάσει της ηλικίας κύησης (ΗΚ) αλλά και βάσει του βάρους γέννησης (ΒΓ). Συγκεκριμένα διακρίνονται σε:

A. Βάσει της ηλικίας κύησης

Πίνακας 1 Ορισμός προωρότητας βάσει της ηλικίας κύησης

Κατηγορία	Ηλικία Κύησης
Όψιμα πρόωρο νεογνό (late preterm)	34 – 37 εβδομάδων
Μετρίως πρόωρο νεογνό (moderate preterm)	32 – 34 εβδομάδων
Πολύ πρόωρο νεογνό (very preterm)	28-31 εβδομάδων
Εξαιρετικά πρόωρο νεογνό (extremely preterm)	<28 εβδομάδων

Πηγή: Gomella T. (2013), Neonatology 7th Edition¹

B. Βάσει του βάρους γέννησης

Πίνακας 2 Ορισμός προωρότητας βάσει του βάρους γέννησης

Κατηγορία	Βάρος Γέννησης
Νεογνά χαμηλού βάρους γέννησης (Low Birth Weight, LBW)	<2500 gr
Νεογνά πολύ χαμηλού βάρους γέννησης (Very Low Birth Weight, VLBW)	<1500 gr
Νεογνά εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης (Extremely Low Birth Weight, ELBW)	<1000 gr

Πηγή: Gomella T. (2013), *Neonatology 7th Edition*¹

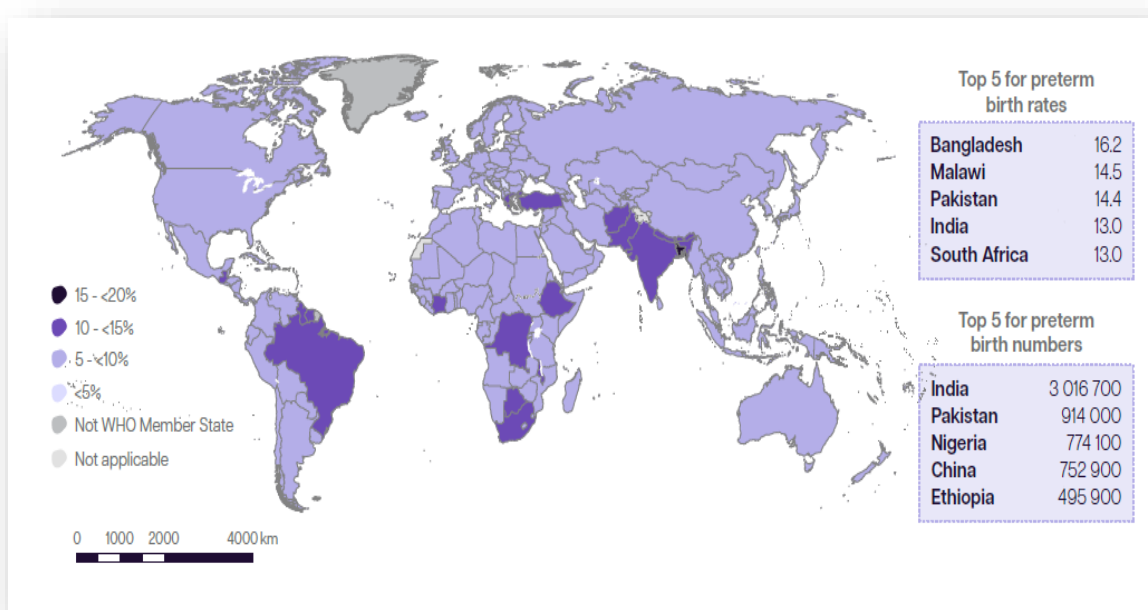
Επιπλέον, κατά τη γέννηση πρέπει να συνεκτιμάται το βάρος γέννησης με βάση την ηλικία κύησης, και να αποτυπώνεται στις καμπύλες ενδομήτριας ανάπτυξης. Με αυτόν τον τρόπο, και ιδανικά σε συνδυασμό με υπερηχογραφικούς προγενετικούς ελέγχους μπορεί να διαπιστωθεί αν κάποια νεογνά παρουσιάζουν ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (Intrauterine Growth Restriction, IUGR νεογνά). Τα νεογνά αυτά, έχουν βάρος γέννησης < 10^η εκατοστιαία θέση στις καμπύλες αύξησης, και διατρέχουν κίνδυνο αυξημένης περιγεννητικής θνησιμότητας¹.

1.2 Πρόωρος τοκετός - Επιδημιολογία

Διεθνώς, βάσει του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, η συχνότητα του πρόωρου τοκετού κυμάνθηκε στις διάφορες χώρες από 4% έως 16% κατά το έτος 2020, ενώ συνολικά 13,4 εκατομμύρια νεογνά γεννήθηκαν πρόωρα. Οι επιπλοκές λόγω της προωρότητας είναι η κύρια αιτία θανάτου σε παιδιά μικρότερα των 5 ετών και για το έτος 2021 ήταν υπεύθυνες

για περίπου 900.000 θανάτους. Ο απόλυτος αριθμός των πρόωρων γεννήσεων μειώθηκε από 13,8 εκατομμύρια το 2010 σε 13,4 εκατομμύρια το 2020. Η πανδημία COVID-19 αφενός αποτέλεσε παράγοντα κινδύνου για πρόωρο τοκετό, αφετέρου όμως σε χώρες υψηλού εισοδήματος συνέβαλε στη μείωση της συχνότητας άλλων λοιμώξεων και στη μείωση των επιπέδων του μητρικού στρες, συμβάλλοντας πιθανώς τελικά στη μείωση του απόλυτου αριθμού των πρόωρων γεννήσεων στις χώρες αυτές².

Εικόνα 1 Εκτιμώμενη συχνότητα πρόωρου τοκετού για το 2020

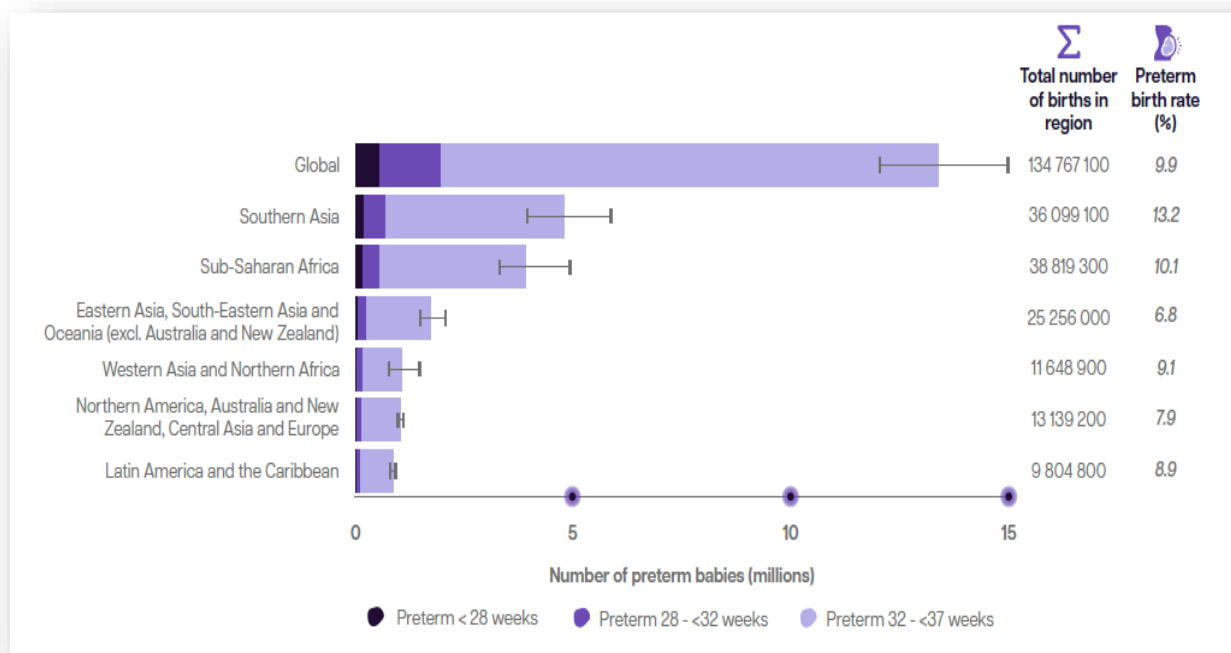


Πηγή: *Unicef and WHO preterm estimates, Ohuma et al, Estimated national preterm birth rates and numbers in 2020²*

Τα πρόωρα νεογνά που επιβιώνουν είναι σε υψηλό κίνδυνο για άμεσες και μακροπρόθεσμες επιπλοκές όπως: αναπνευστική δυσχέρεια, βρογχοπνευμονική δυσπλασία, νεκρωτική εντεροκολίτιδα, λοιμώξεις, ενδοκοιλιακή εγκεφαλική αιμορραγία και περικοιλιακή λευκομαλακία, εγκεφαλική παράλυση, σπασμούς, προβλήματα σίτισης, υποξαιμική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια, κώφωση και τύφλωση¹. Ο πρόωρος τοκετός συνεπώς, επιβαρύνει σημαντικά την οικονομία των συστημάτων υγείας και επιφέρει ακόμα υψηλό οικονομικό και ψυχολογικό φορτίο στις ίδιες τις οικογένειες. Αν και η νοσηρότητα και η θνητότητα είναι πιο υψηλή στα πρόωρα νεογνά με ΔΚ<34 εβδομάδων, τα όψιμα

πρόωρα με ΔΚ 34-37 εβδομάδων είναι περισσότερα αριθμητικά και παρουσιάζουν πολύ συχνά επιπλοκές, οπότε και αυτά ευθύνονται σε μεγάλο ποσοστό για την επιβάρυνση των συστημάτων υγείας³. Στην παρακάτω εικόνα, αναλύεται το ποσοστό των πρόωρων τοκετών ανάλογα με τη διάρκεια κύησης και ανά περιοχή.

Εικόνα 2 Πρόωροι τοκετοί ανά ΔΚ και περιοχή για το έτος 2020



Πηγή: Unicef and WHO preterm estimates, Ohuma et al, Preterm birth by gestational age and region in 2020²

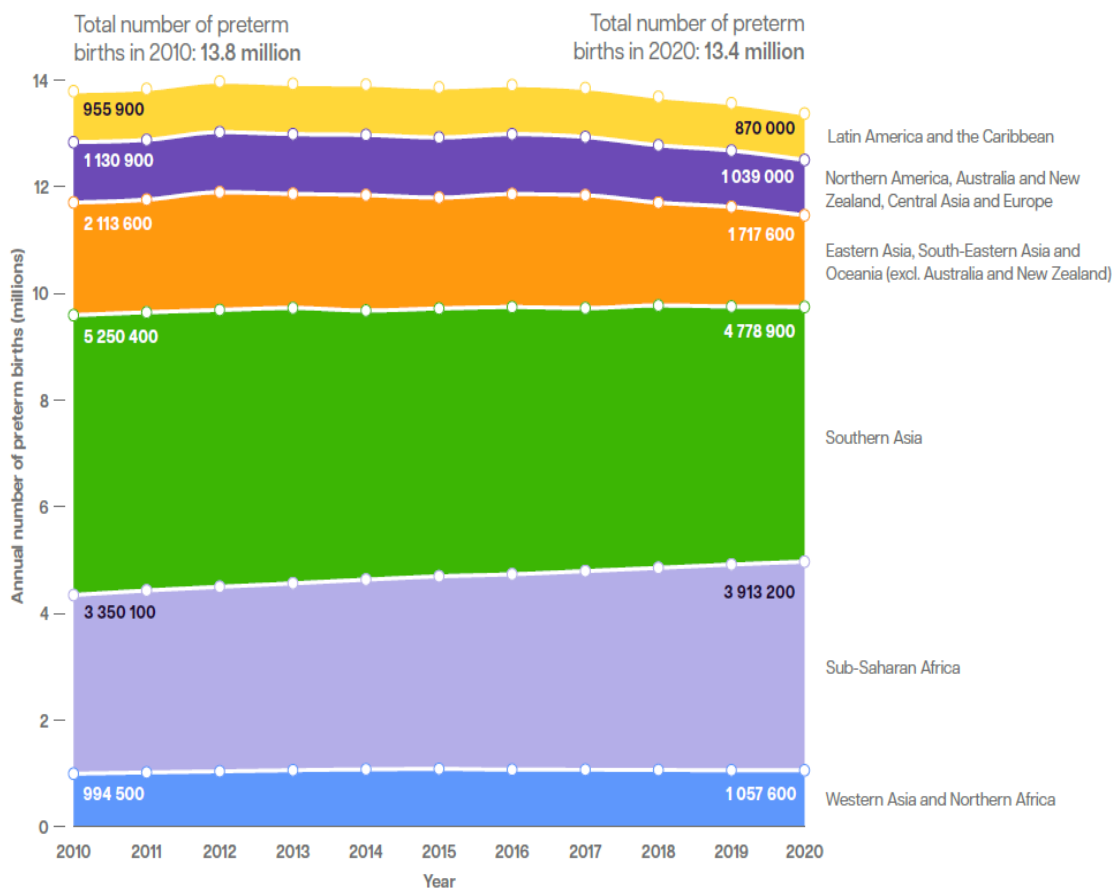
Όπως φαίνεται στις εικόνες, υπάρχει σημαντική διακύμανση της συχνότητας του πρόωρου τοκετού παγκοσμίως. Το Bangladesh παρουσιάζει την υψηλότερη συχνότητα πρόωρων γεννήσεων σε ποσοστό 16.2% και ακολουθεί το Malawi της Αφρικής με 14.5% και το Pakistan με 14.4%. Αν και η συχνότητα είναι μεγαλύτερη σε χώρες με μικρό ή με μεσαίο εισόδημα, υψηλή επίπτωση παρουσιάζεται και σε χώρες υψηλού εισοδήματος, όπως στην Ελλάδα (11.6%) και στις ΗΠΑ (10.0%). Τέλος, σε 5 χώρες συμβαίνει το 45% όλων των πρόωρων τοκετών παγκοσμίως: στην Ινδία, το Πακιστάν, τη Νιγηρία, την Κίνα και την Αιθιοπία⁴.

Το 2020, υπολογίζεται ότι 1,2 εκατομμύρια νεογνά γεννήθηκαν πρόωρα στις 10 πιο ευάλωτες περιοχές που πλήττονται από ανθρωπιστικές κρίσεις (Afghanistan, Chad, Central

African Republic, Democratic Republic of the Congo, Myanmar, Somalia, South Sudan, Sudan, Syria and Yemen)⁵. Επιπλέον, φαίνεται ότι μητέρες που ανήκουν στη μαύρη φυλή, κινδυνεύουν περισσότερο να γεννήσουν πρόωρα. Συγκεκριμένα, στις ΗΠΑ το 2021, 1 στα 10 νεογνά (10.5% των ζώντων νεογνών) γεννήθηκε πρόωρα με τα νεογνά της μαύρης φυλής να παρουσιάζουν την υψηλότερη συχνότητα προωρότητας (14.4%)⁶. Αξιοσημείωτο είναι ακόμα ότι στις ΗΠΑ οι πολύδυμες κήσεις είχαν 7 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να καταλήξουν σε πρόωρο τοκετό σε σχέση με τις μονήρεις κήσεις το 2021⁶.

Στην παρακάτω εικόνα, φαίνεται η διαχρονική τάση των πρόωρων γεννήσεων ανά περιοχή, από το 2010 έως το 2020.

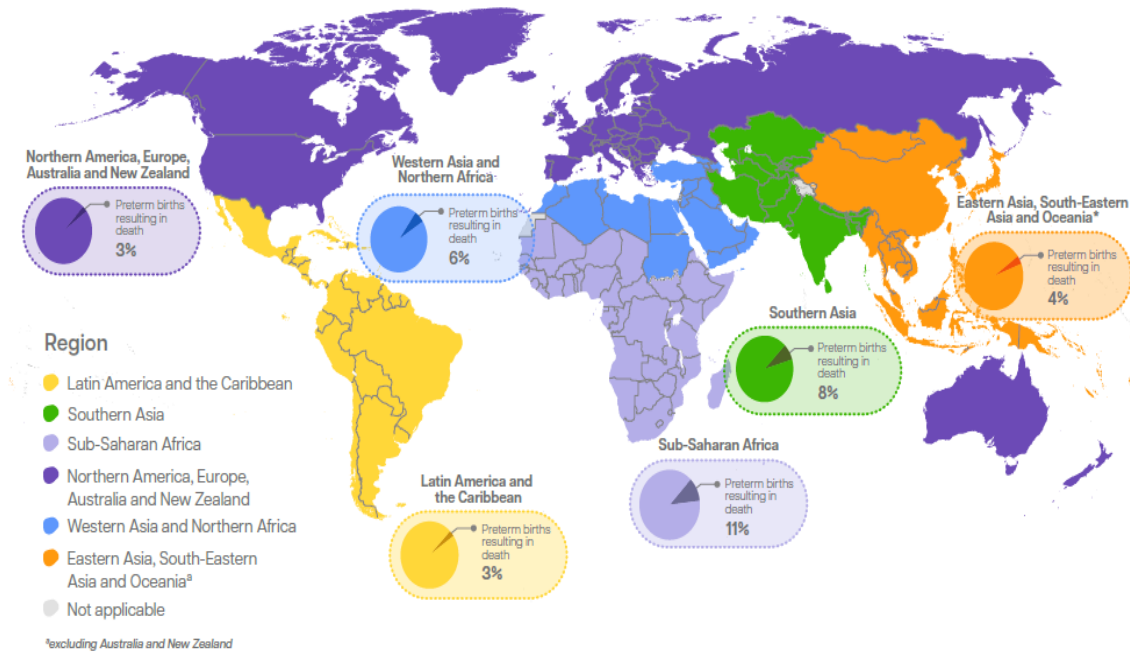
Εικόνα 3 Τάσεις στον αριθμό των πρόωρων γεννήσεων ετησίως ανά περιοχή, 2010-2020



Πηγή: Unicef and WHO preterm estimates, Ohuma et al, Trends in annual number of preterm births by SDG region, 2010-2020²

Τέλος, στην επόμενη εικόνα φαίνεται στον παγκόσμιο χάρτη το ποσοστό των νεογνικών θανάτων λόγω προωρότητας ανά περιοχή για το 2020.

Εικόνα 4 Ποσοστό των πρόωρων γεννήσεων που κατέληξαν σε νεογνικό θάνατο ανά περιοχή το 2020



Πηγή: Unicef and WHO preterm estimates, Ohuma et al, Regional variation in the proportion of preterm births resulting in neonatal death in 2020²

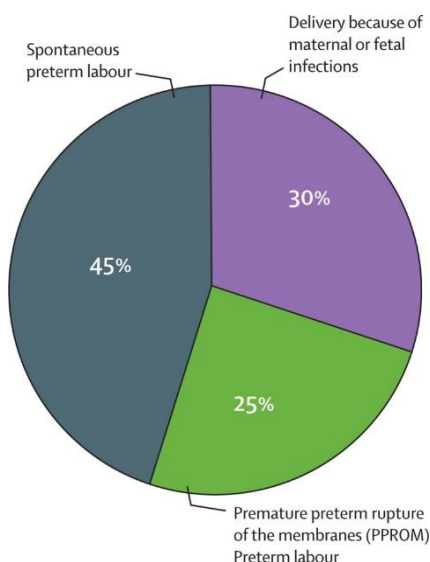
1.3 Πρόωρος τοκετός - Αιτιολογία

Η αιτιολογία του πρόωρου τοκετού είναι πολυπαραγοντική και διακρίνεται σε:

- Προκλητό πρόωρο τοκετό που αφορά επιπλεγμένες κήσεις, με συνήθη αίτια την προεκλαμψία και την ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης.
- Πρόωρο τοκετό μετά από πρόωρη ρήξη των υμένων (Premature Rupture of Membranes, PROM), συνήθως σε έδαφος φλεγμονώδους διεργασίας στο γεννητικό κανάλι. Είναι σοβαρή κατάσταση που μπορεί να οδηγήσει σε χοριοαμνιονίτιδα και συνεπώς σε σοβαρή λοίμωξη στο έμβryo αλλά και στη μητέρα.
- Αυτόματος πρόωρος τοκετός, έναρξη δηλαδή συσπάσεων με ανέπαφες τις εμβρυομητρικές μεμβράνες. Τα αίτια είναι ποικίλα, είτε μητρικά (χρόνιο νόσημα,

χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, παθήσεις μήτρας και τραχήλου) είτε λόγω προβλημάτων του πλακούντα (αποκόλληση, προδρομικός πλακούντας) είτε εμβρυικά (συγγενείς και γενετικές ανωμαλίες, υπολειπόμενη ανάπτυξη)⁷.

Εικόνα 5 Αιτιολογία Πρόωρου Τοκετού



Πηγή: *Epidemiology and causes of preterm birth, Robert et al, Lancet 2008*⁷

1.4 Άμεσες Επιπλοκές της Προωρότητας

1.4.1 Αναπνευστικό Σύστημα

Τα πρόωρα νεογνά παρουσιάζουν δομικά ανωριμότητα στο αναπνευστικό τους σύστημα. Επιπλέον, έχουν ανεπαρκή επίπεδα επιφανειοδραστικού παράγοντα (ΕΠ), ένα μείγμα φωσφολιπιδίων και πρωτεϊνών, ο οποίος δρα μειώνοντας την επιφανειακή τάση στο τοίχωμα των κυψελίδων, εμποδίζοντας έτσι τη σύμπτυξη των κυψελίδων στη φάση της εκπνοής. Ως αποτέλεσμα, τα πρόωρα νεογνά κινδυνεύουν άμεσα μετά την γέννηση να εκδηλώσουν το **Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ΣΑΔ)**¹.

Η επίπτωση του ΣΑΔ αυξάνεται όσο μειώνεται η ηλικία κύησης (ΗΚ). Αφορά το 91% νεογνών με ΗΚ 23-25 εβδομάδων, το 88% σε ΗΚ 26-27 εβδομάδων, το 74% σε ΗΚ 28-29 εβδομάδων και το 52% σε ΗΚ 30-31 εβδομάδων. Κλινικά εκδηλώνεται τις πρώτες ώρες μετά τη γέννηση με σημεία αναπνευστικής δυσχέρειας (ταχύπνοια, γογγυσμός, εισολκές

μεσοπλεύριων μυών, αναπέταση ρινικών πτερυγίων, κυάνωση και χαμηλό κορεσμό οξυγόνου), ενώ η ακτινολογική εικόνα είναι χαρακτηριστική του συνδρόμου¹.

Η επίπτωση και η βαρύτητα του ΣΑΔ, μπορεί να μειωθούν με τη χορήγηση προγενετικά στη μητέρα κορτικοειδών, αλλά και με τη χορήγηση στο νεογνό εξωγενούς επιφανειοδραστικού παράγοντα⁸. Υποστηρικτικά, μπορεί να χρειαστεί η εφαρμογή μηχανικού αερισμού.

Ορισμένα από τα νεογνά που απαιτούν μηχανική υποστήριξη της αναπνοής και έχουν παρατεταμένες ανάγκες σε οξυγόνο, θα αναπτύξουν πιθανώς μια χρόνια πνευμονοπάθεια, τη **βρογχοπνευμονική δυσπλασία** (ΒΠΔ). Η ΒΠΔ είναι μια νοσολογική οντότητα με χαρακτηριστικές ιστολογικές αλλοιώσεις. Οφείλεται κυρίως στην τοξική επίδραση του χορηγούμενου οξυγόνου. Σε καταστάσεις υπεροξίας, οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου προάγουν το οξειδωτικό stress και την οξειδωτική βλάβη του DNA, προκαλώντας έτσι ποικίλες βλάβες στο αναπνευστικό επιθήλιο. Η διάγνωση της ΒΠΔ τίθεται σε ένα νεογνό που εξακολουθεί να έχει ανάγκες σε οξυγόνο την 28^η ημέρα ζωής του και όπως είναι αναμενόμενο, η συχνότητα της αυξάνεται όσο μειώνεται η ΗΚ¹.

Εικόνα 6 Ήπια εικόνα ΣΑΔ σε πρόωρο νεογνό 34 +2 εβδομάδων



Πηγή: COVID-19 with severe acute respiratory distress in a pregnant woman leading to preterm caesarean section: A case report, Paramanathan et al, Case Reports on Women's Health, 2021⁹

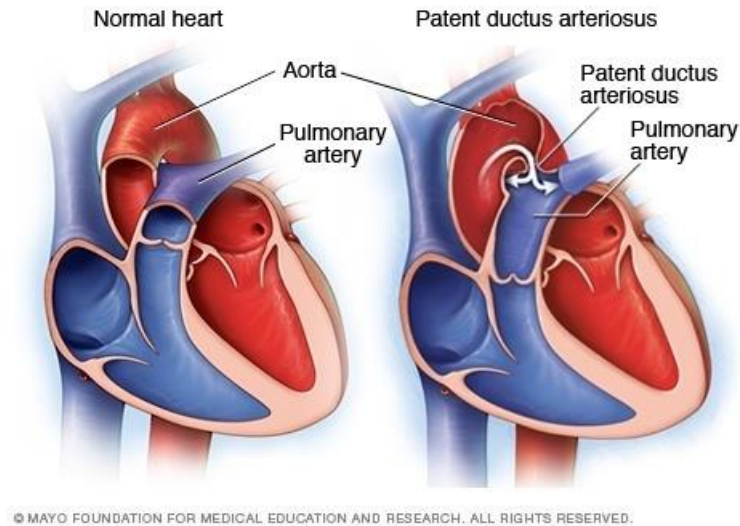
1.4.2 Καρδιαγγειακό Σύστημα

Το πιο συχνό πρόβλημα στα πρόωρα νεογνά αναφορικά με το καρδιαγγειακό σύστημα, είναι η **παραμονή ανοιχτού αρτηριακού πόρου** (Patent Ductus Arteriosus, **PDA**). Ο αρτηριακός πόρος είναι ένα αγγείο το οποίο κατά την εμβρυική περίοδο συνδέει την πνευμονική αρτηρία με την κατιούσα αορτή. Αμέσως μετά τη γέννηση, γίνεται μετάβαση από την εμβρυική στη νεογνική κυκλοφορία και φυσιολογικά σε τελειόμηνα νεογνά, τις πρώτες ώρες ή μέρες μετά τη γέννηση, ο αρτηριακός πόρος συγκλίνει αυτόματα¹.

Στα πρόωρα νεογνά, η συχνότητα της παραμονής ανοιχτού αρτηριακού πόρου αυξάνει όσο μειώνεται η ΗΚ και το ΒΓ. PDA ανευρίσκεται στο 45% των νεογνών με ΒΓ < 1750 γραμμάρια και στο 80% των νεογνών με ΒΓ < 1000 γραμμάρια. Κλινικά εκδηλώνεται με συστολικό φύσημα, πτώση της αρτηριακής πίεσης, δραστήριο προκάρδιο, επεισόδια άπνοιας και επιδείνωση της αναπνευστικής δυσχέρειας. Τελικά χωρίς θεραπεία είναι δυνατόν να εξελιχθεί σε καρδιακή ανεπάρκεια και πνευμονικό οίδημα. Η αρχική αντιμετώπιση του PDA είναι συντηρητική (υποστήριξη της αναπνευστικής λειτουργίας, περιορισμός των προσλαμβανομένων υγρών) και, εφόσον χρειαστεί, υπάρχουν

φαρμακευτικά μέσα που προάγουν τη σύγκλειση (ινδομεθακίνη, ιβουπροφαίνη) ή στις πιο επίμονες περιπτώσεις μπορεί να απαιτηθεί χειρουργική σύγκλειση¹.

Εικόνα 7 Βατός Αρτηριακός Πόρος



Πηγή: Patent Ductus Arteriosus, Mayo Clinic¹⁰

1.4.3 Γαστρεντερικό σύστημα

Τα πρόωρα νεογνά λόγω ανωριμότητας του πεπτικού συστήματος παρουσιάζουν συχνά γαστρεντερικές διαταραχές. Η συχνότερη επιπλοκή από το γαστρεντερικό σύστημα που παρουσιάζουν τα πρόωρα νεογνά είναι η **νεκρωτική εντεροκολίτιδα (NEK)**. Η NEK είναι πολυπαραγοντική νόσος που προκαλεί οξεία ισχαιμία στο λεπτό ή στο παχύ έντερο. Η συχνότητά της μεταξύ των νεογνών πολύ χαμηλού βάρους γέννησης κυμαίνεται από 6-10%. Η ανωριμότητα του γαστρεντερικού σε συνδυασμό με το χαμηλό βάρος γέννησης είναι προδιαθεσικοί παράγοντες για ανάπτυξη NEK. Άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η σίτιση με υποκατάστατο μητρικού γάλακτος και ο αποικισμός του εντέρου με βακτήρια¹.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της NEK συνήθως ξεκινούν μεταξύ 14^{ης}-20^{ης} ημέρας ζωής ή σε διορθωμένη ΗΚ 30-32 εβδομάδων. Το νεογνό μπορεί να παρουσιάζει διαταραχές στην πέψη, γαστρικό υπόλειμμα τροφής (εφόσον σιτίζεται με στοματογαστρικό καθετήρα), τυμπανισμό κοιλίας, εμέτους -ιδίως χολώδεις- και κενώσεις με πρόσμιξη αίματος. Επιπλέον

μπορεί να παρουσιάζει μη ειδικά σημεία όπως επεισόδια άπνοιας και βραδυκαρδίας, διαταραχές στη θερμορύθμιση ή και υπόταση.

Η διάγνωση τίθεται κλινικά σε συνδυασμό με τα εργαστηριακά και απεικονιστικά ευρήματα. Η αντιμετώπιση είναι αρχικά συντηρητική (διακοπή σίτισης, αντιβιοτική αγωγή και παρακολούθηση), ενώ σε προχωρημένες περιπτώσεις μπορεί να απαιτηθεί χειρουργική επέμβαση. Η θνητότητα στα νεογνά που θα χρειαστούν χειρουργείο κυμαίνεται μεταξύ 20 - 40%¹.

1.4.4 Αμφιβληστροειδοπάθεια της Προωρότητας

Μία ακόμα νόσος που σχετίζεται με την προωρότητα είναι η αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας (retinopathy of prematurity, ROP). Η αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας αφορά κυρίως πρόωρα νεογνά με βάρος γέννησης < 1250 g και εβδομάδων κύησης < 32 και σχετίζεται μεταξύ άλλων παραγόντων και με τη λήψη οξυγόνου στην μονάδες εντατικής θεραπείας νεογνών. Η ROP σε αρχικό στάδιο μπορεί να είναι αναστρέψιμη, εάν διαγνωσθεί και αντιμετωπιστεί εγκαίρως, αλλά πλέον η αυξημένη συχνότητα επιβίωσης πρόωρων νεογνών με όλο και πιο χαμηλό βάρος γέννησης και ηλικία κύησης έχει οδηγήσει στην αύξηση της συχνότητάς της¹.

Η πάθηση αυτή χαρακτηρίζεται από ανώμαλη ανάπτυξη των αμφιβληστροειδικών αγγείων και του ινώδους συνδετικού ιστού, που σε προχωρημένο στάδιο ακολουθείται από υαλοαμφιβληστροειδική έλξη και αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς. Η παθογένειά της είναι σύνθετη και αναπτύσσεται σε δύο φάσεις¹¹.

Η διάπλαση των αμφιβληστροειδικών αγγείων αρχίζει από τη θηλή του οπτικού νεύρου την 16η εβδομάδα της κύησης, αναπτύσσεται περιφερικά έως την 36η εβδομάδα της κύησης και έχει πλήρως ολοκληρωθεί στα τελειόμηνα νεογνά. Η πρόωρη γέννηση είναι δυνατόν να εκτρέψει τη φυσιολογική αυτή πορεία αγγείωσης και να προκαλέσει την εμφάνιση της ROP σε ποσοστό 10-16% των περιπτώσεων. Το πρώτο στάδιο της ROP αρχίζει πριν από την 34^η εβδομάδα κύησης και ορίζεται από σχετική υπεροξία και διακοπή της αγγειοποίησης του αμφιβληστροειδούς. Το στάδιο αυτό χαρακτηρίζεται από μειωμένα επίπεδα αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF, Vascular Endothelial Growth Factor), ερυθροποιητίνης (EPO, erythropoietin) και ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα 1 (IGF-1, insulin-like Growth Factor 1), ενώ κατά την οφθαλμοσκόπηση εντοπίζεται ανάγγειος ζώνη στον αμφιβληστροειδή χιτώνα. Η δεύτερη φάση συμβαίνει μετά

από τις 34 εβδομάδες και χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα VEGF, EPO και IGF-1 με συνοδό ανάπτυξη νεοαγγείωσης¹².

Επιπλοκή της ROP είναι η αποκόλληση αμφιβληστροειδούς, που μπορεί να οδηγήσει σε μερική ή ολική τύφλωση. Συνεπώς είναι καίριας σημασίας, ο τακτικός προληπτικός έλεγχος των πρόωρων νεογνών, ιδίως αυτών με ΒΓ < 1500 γραμμάρια και ΗΚ < 32 εβδομάδων, καθώς και η έγκαιρη αντιμετώπιση της ROP με φωτοπηξία^{1,11,12}.

1.4.5 Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ)

Η συχνότερη νευρολογική επιπλοκή σε ένα πρόωρο νεογνό είναι η **ενδοκοιλιακή αιμορραγία** (Intraventricular hemorrhage, **IVH**). Παράγοντες κινδύνου εκτός από την ίδια την προωρότητα είναι η οξέωση, η περιγεννητική ασφυξία, το ΣΑΔ, οι απότομες μεταβολές στις συστηματικές πιέσεις της κυκλοφορίας και η υποξία.

Η επίπτωση της IVH είναι περίπου 13-15% σε νεογνά με ΒΓ < 1500 γραμμάρια. Τα νεογνά με ΒΓ < 750 γραμμάρια διατρέχουν το μεγαλύτερο κίνδυνο για IVH. Κλινικά το νεογνό μπορεί να είναι ασυμπτωματικό ή να παρουσιάζει προπέτεια πηγής,, άπνοια, βραδυκαρδία ή και σπασμούς. Η διάγνωση της αιμορραγίας τίθεται με υπερηχογραφικό έλεγχο¹.

Η επιβίωση των νεογνών με IVH εξαρτάται από το ΒΓ, την ΗΚ και από την βαρύτητα της αιμορραγίας. Μακροπρόθεσμα, τα νεογνά αυτά ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου για νευρολογικά κατάλοιπα και αναπτυξιακές διαταραχές^{1,13}.

1.4.6 Ευπάθεια σε Λοιμώξεις

Είναι γνωστό ότι τα πρόωρα νεογνά είναι ευπαθή σε λοιμώξεις. Η πρώτη γραμμή άμυνας, η μη ειδική ανοσία (δέρμα και βλεννογόνοι), είναι υπεύθυνη για να εμποδίσει την είσοδο παθογόνων στον οργανισμό. Τα τελειόμηνα νεογνά έχουν στο δέρμα τους το εμβρυικό σμήγμα (vernix caseosa), μια λιπαρή, κολλώδη ουσία πλούσια σε αντιμικροβιακές πρωτεΐνες και πεπτίδια που ενυδατώνει και προστατεύει το δέρμα. Τα πρόωρα νεογνά συχνά δεν έχουν εμβρυικό σμήγμα, η ανάπτυξη του οποίου λαμβάνει χώρα κατά το 3^ο τρίμηνο της

κύησης. Συνεπώς, έχουν ατελή επιδερμικό φραγμό και είναι πιο εύκολο να διεισδύσει ένα παθογόνο, επομένως βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο λοίμωξης λόγω των συχνών φλεβοκεντήσεων και της τοποθέτησης κεντρικού φλεβικού καθετήρα. Επιπλέον, ο βλεννογονικός φραγμός στους πνεύμονες και στο πεπτικό σύστημα, είναι ιδιαίτερα σημαντικός στο να αποτρέπει τη διείσδυση μικροβίων και στα πρόωρα νεογνά η ανάπτυξη του είναι ελλιπής¹.

Ως προς την ειδική ανοσία (κυτταρική και χυμική), η διαπλακουντιακή μεταφορά των μητρικών IgG αντισωμάτων που μπορεί να προστατέψει το νεογνό εξαρτάται από τη διάρκεια κύησης, από τον εμβολιασμό ή την ενδεχόμενη φυσική νόσηση της μητέρας και από το χρόνο ημίσειας ζωής των αντισωμάτων. Νεογνά με διάρκεια κύησης < 32 εβδομάδων, έχουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα αντισωμάτων IgG συγκρινόμενα με νεογνά διάρκειας κύησης 32 – 34 εβδομάδων. Το ανοσοποιητικό σύστημα των πρόωρων νεογνών μπορεί να καταστέλλεται επιπλέον από παράγοντες που σχετίζονται με τον ίδιο τον πρόωρο τοκετό, όπως η χορήγηση κορτιζόνης στην επίτοκο μητέρα που διενεργείται για την επιτάχυνση της ωρίμανσης του αναπνευστικού συστήματος των εμβρύων. Ακόμα, τα πρόωρα νεογνά παρουσιάζουν μειωμένο αριθμό μονοκυττάρων και πολυμορφοπύρηνων με ταυτόχρονη μειωμένη ικανότητα αυτών των κυττάρων να εξουδετερώσουν παθογόνα μικρόβια, καθώς επίσης και μειωμένα επίπεδα συμπληρώματος^{1,14}.

1.4.7 Ανεπάρκεια Αύξησης

Τα πρόωρα νεογνά είναι υψηλού κινδύνου για ανεπάρκεια αύξησης λόγω του ότι παρουσιάζουν¹:

- Αυξημένες θερμιδικές ανάγκες και αυξημένο βασικό μεταβολισμό
- Δυσκολίες στη σίτιση
- Εντερική Ανωριμότητα

Η σίτιση των πρόωρων νεογνών γίνεται¹:

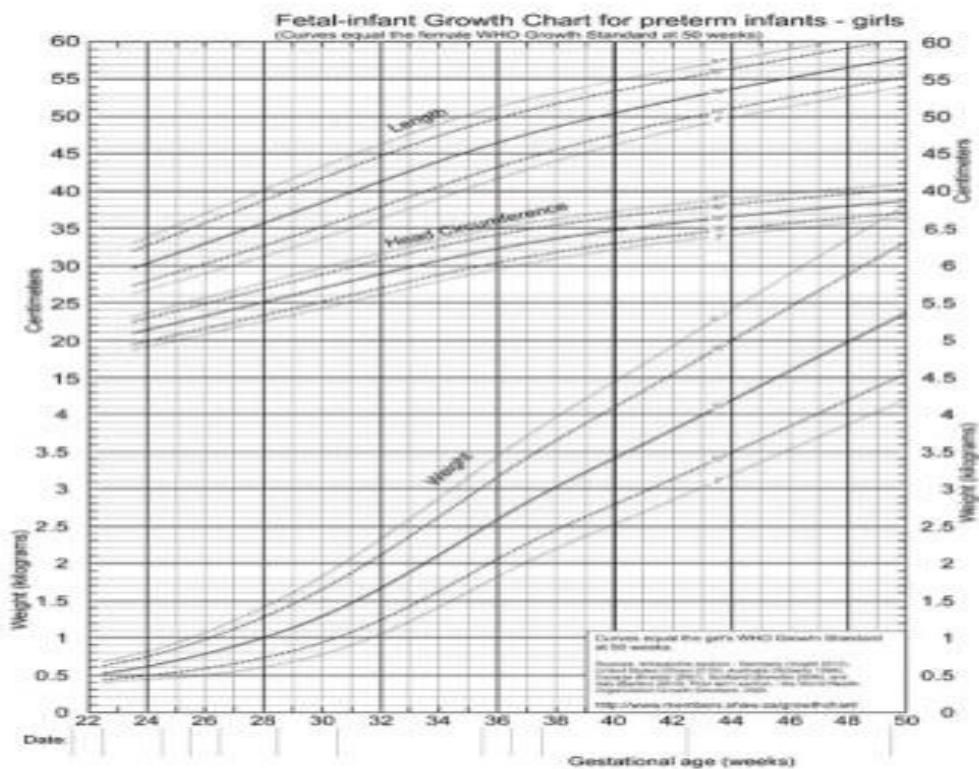
- I. Με παρεντερική διατροφή. Απαιτείται συχνά σε πρόωρα νεογνά VLBW και ELBW καθώς και σε νεογνά με δυσκολίες στη σίτιση και αναπνευστικά προβλήματα. Οι

υψηλές ενεργειακές απαιτήσεις αντισταθμίζονται με τη χορήγηση ορού πλούσιου σε γλυκόζη, λιπίδια και πρωτεΐνες.

- II. Με μητρικό γάλα το οποίο συχνά δεν επαρκεί για να καλύψει τις θερμιδικές ανάγκες ενός πρόωρου νεογνού. Συχνά είναι αναγκαία η ενίσχυσή του με επιπρόσθετα θρεπτικά συστατικά όπως πρωτεΐνη, φώσφορο και ασβέστιο, με ειδικούς ενισχυτές σε μορφή σκόνης ή σε υγρή μορφή (Human Milk Fortifiers).
- III. Εναλλακτικά, χορηγείται ειδική φόρμουλα για πρόωρα νεογνά, θερμιδικά ενισχυμένη.

Για την επαρκή ανάπτυξή τους απαιτείται ημερησίως ενεργειακή πρόσληψη 110 έως 130 kcal/kg Βάρους Σώματος¹. Η ιδανική διατροφή του πρόωρου νεογνού είναι αυτή που θα εξασφαλίσει ρυθμό αύξησης, παρόμοιο με το ρυθμό της ενδομήτριας αύξησης ενός φυσιολογικού εμβρύου. Για την παρακολούθηση του βάρους των πρόωρων νεογνών, χρησιμοποιούνται τα διαγράμματα αύξησης Fenton Preterm Growth Charts.

Εικόνα 8 Fenton Growth Chart



Πηγή: A Systematic Review and Meta-analysis to revise the Fenton Growth Chart for preterm infants, Fenton et al, BMC Pediatrics 2013¹⁵

Συχνά μετά τη γέννηση των πρόωρων νεογνών, κυρίως των VLBW και ELBW, υπάρχει μια περίοδος πτωχής αύξησης την οποία διαδέχεται μια αντιρροπιστική φάση ταχείας αύξησης (catch-up growth). Αφενός, η επίτευξη του catch-up growth σχετίζεται με καλύτερη νευροαναπτυξιακή έκβαση, αφετέρου όμως σχετίζεται και με αυξημένο κίνδυνο για ινσουλινοαντίσταση και μεταβολικό σύνδρομο κατά την εφηβεία και ενήλικο ζωή^{1,16,17}.

1.5 Απώτερες Επιπλοκές της Προωρότητας

1.5.1 Αναπνευστικά προβλήματα και συχνές νοσηλείες

Η βρογχοπνευμονική δυσπλασία (ΒΠΔ) αποτελεί ένα χρόνια αναπνευστικό νόσημα, κυρίως των πρόωρων νεογνών που παρέμειναν διασωληνωμένα για μεγάλο χρονικό διάστημα στις ΜΕΝΝ. Ορίζεται ως παραμένουσα εξάρτηση από οξυγόνο στις 28 ημέρες ζωής ή πέραν των 36 εβδομάδων μετά τη σύλληψη. Τα νεογνά που πάσχουν από ΒΠΔ κατά την έξοδο τους από τη ΜΕΝΝ, συχνά απαιτούν φαρμακευτική αγωγή με διουρητικά και επιπρόσθετες θερμίδες στη διατροφή τους, ενώ η συμπληρωματική χορήγηση οξυγόνου μπορεί να συνεχιστεί για μήνες¹.

Η ΒΠΔ αποτελεί έδαφος συχνών λοιμώξεων του αναπνευστικού, οδηγώντας σε υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα και σε μεγαλύτερης διάρκειας νοσηλείες στο νοσοκομείο¹⁸. Επιπλέον, τα πολύ πρόωρα νεογνά και κυρίως αυτά που πάσχουν από ΒΠΔ, παρουσιάζουν κατά τη σχολική ηλικία, σε μεγάλο ποσοστό, διαταραχή στην αναπνευστική λειτουργία του τύπου της αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, η οποία και εκδηλώνεται κλινικά ως άσθμα¹⁹.

Σε μια έρευνα που διεξήχθη²⁰ μελετήθηκαν τα αρχεία των παιδιατρικών ασθενών (Νοσοκομείο της Καλιφόρνια, έτη 1992-2000) με διάρκεια κύησης < 36 εβδομάδων και εκτιμήθηκε η ενδεχόμενη επανεισαγωγή τους. Διαπιστώθηκε ότι 15% των νεογνών αυτών χρειάστηκε να νοσηλευτούν εκ νέου κατά τη διάρκεια του 1^{ου} έτους ζωής τους, ενώ μεγαλύτερο ποσοστό επανεισαγωγής (31%) και μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας (12 ημέρες), παρουσίαζαν τα νεογνά με ΔΚ < 25 εβδομάδες. Συχνότερο αίτιο νοσηλείας ήταν η λοίμωξη αναπνευστικού από αναπνευστικό συγκυτιακό ιό RSV.

Σε μια άλλη αναδρομική μελέτη²¹, μελετήθηκαν τα αρχεία νεογνών με ΔΚ < 33 εβδομάδες (Νοσοκομείο της Καλιφόρνια, έτη 1995-1999) και με διάγνωση ΒΠΔ. Διαπιστώθηκε ότι κατά το 1^ο έτος ζωής τους, 49% των ασθενών αυτών επανανοσηλεύτηκαν.

1.5.2 Υπέρταση και Καρδιαγγειακά Νοσήματα

Η προωρότητα και το χαμηλό βάρος γέννησης έχουν συσχετιστεί με αυξημένη επίπτωση για καρδιαγγειακά νοσήματα στην ενήλικη ζωή. Ειδικότερα, οι ενήλικες παρουσιάζουν υψηλότερη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, καθώς και διάφορες δομικές αλλαγές στο καρδιαγγειακό σύστημα όπως αύξηση του πάχους των αρτηριακών τοιχωμάτων με συνοδό ελάττωση της ενδοτοκικότητάς τους, καθώς και αλλαγές στο μέγεθος και το σχήμα των καρδιακών κοιλοτήτων. Επιπλέον, έχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν μεταβολικό σύνδρομο, το οποίο είναι και παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία νόσο¹⁹.

Η διαφορά αυτή στην αρτηριακή πίεση μεταξύ των παιδιών που έχουν γεννηθεί πρόωρα με ΗΚ < 28 εβδομάδων και των παιδιών μαρτύρων, διαπιστώνεται ήδη από την ηλικία των 2,5 ετών. Σε μετά-αναλύσεις φαίνεται ότι κατά την μετάβαση από την παιδική στη νεαρή ενήλικη ζωή η συστολική αρτηριακή πίεση αυξάνεται κατά 3,8 – 4,6 mmHg και η διαστολική κατά 2,6 mmHg. Αυτό είναι εξαιρετικά σημαντικό διότι αύξηση της πίεσης κατά 4 mmHg συσχετίζεται με αύξηση της θνησιμότητας από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο κατά 20% και με αύξηση της θνησιμότητας από άλλη καρδιαγγειακή νόσο κατά 15%¹⁹.

1.5.3 Νεφρική Νόσος

Ακόμα είναι υπό διερεύνηση η συσχέτιση πιθανής νεφρικής νόσου και της προωρότητας. Σε ορισμένες μελέτες έχει βρεθεί ότι το πλήθος των νεφρώνων, το οποίο είναι σημαντικό για τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, είναι μειωμένο μετά από έναν πρόωρο τοκετό. Σε άλλες μελέτες, φαίνεται ότι παιδιά που είχαν γεννηθεί πρόωρα, και ειδικά αυτά που παρουσίασαν ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, έχουν χαμηλότερο ρυθμό σπειραματικής διήθησης¹⁹.

Σε όλα τα πρόωρα νεογνά θα πρέπει να καταγράφονται οι παράγοντες κινδύνου για χρόνια νεφρική νόσο (ιστορικό οξείας νεφρικής βλάβης, IUGR νεογνό, υπερηχογραφικά παθολογικά ευρήματα στους νεφρούς) και να παρακολουθούνται συστηματικά με μέτρηση της αρτηριακής πίεσης σε κάθε παιδιατρική επίσκεψη¹⁹.

1.5.4 Μεταβολικά Νοσήματα

Έχει διαπιστωθεί ότι ο πρόωρος τοκετός συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων και σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ), ανεξάρτητα από την ύπαρξη IUGR. Σε διάφορες μελέτες, διαπιστώνεται ότι τα παιδιά που γεννιούνται πρόωρα παρουσιάζουν από την βρεφική ηλικία έως την ενήλικη ζωή, αντίσταση στην ινσουλίνη. Επιπλέον, φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο η αύξηση του σωματικού βάρους στην ηλικία 1 – 12 ετών. Ειδικότερα, διαπιστώνεται ότι υπάρχει υψηλός κίνδυνος για αντίσταση στην ινσουλίνη και υψηλή αρτηριακή πίεση στα πρόωρα νεογνά που σε αυτή την ηλικιακή φάση έχουν τα εξής χαρακτηριστικά: υπερβολικό βάρος σώματος (ΒΣ), υψηλό ποσοστό λιπώδους ιστού, μεγάλη περίμετρο μέσης¹⁹.

Πρώτος ο Barker²² επισήμανε ότι τα ΧΒΓ νεογνά έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου κατά την ενηλικίωση (σύνδρομο μικρού μωρού, small baby syndrome). Η γνωστή ως υπόθεση του Barker εισήγαγε την έννοια της εμβρυικής προέλευσης της νόσου των ενηλίκων (fetal origins of adult disease, FOAD) και υποστηρίζει ότι τα συμβάντα τα οποία επέρχονται κατά τα πρώτα στάδια ανάπτυξης στην εμβρυική ζωή έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην μετέπειτα υγεία του ατόμου και συγκεκριμένα στην πιθανότητα ανάπτυξης νοσημάτων φθοράς κατά την ενήλικη ζωή. Το χαμηλό βάρος γέννησης, το οποίο αποτελεί σημαντικό δείκτη ελλιπούς εμβρυικής ανάπτυξης και θρέψης, φαινόταν να σχετίζεται με την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου, αρτηριακής υπέρτασης, παχυσαρκίας και αντίστασης στην ινσουλίνη στην ενήλικη ζωή²³. Η FOAD είναι αποτέλεσμα κάποιων επιγενετικών διεργασιών οι οποίες προσαρμόζουν τον φαινότυπο του ατόμου στο να είναι πιο κατάλληλος για το περιβάλλον της εξωμήτριας ζωής²⁴.

1.5.5 Νευρο-αναπτυξιακά προβλήματα

Τα πρόωρα νεογνά αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου για δυσμενή νευρο-αναπτυξιακή έκβαση. Σοβαρές νευρο-αναπτυξιακές επιπλοκές των πρόωρων νεογνών είναι η εγκεφαλική παράλυση, η νοητική υστέρηση και αισθητηριακές διαταραχές (τύφλωση, κώφωση). Άλλες επιπλοκές μικρότερης βαρύτητας είναι οι διαταραχές συμπεριφοράς, οι μαθησιακές δυσκολίες και ήπιες κινητικές διαταραχές. Στο σύνολο τους, επηρεάζουν τη λειτουργικότητα του ατόμου και την μετέπειτα ακαδημαϊκή και κοινωνική εξέλιξή του²⁵. Αισιόδοξο είναι ότι τα τελευταία χρόνια και με τη βελτίωση της περιγεννητικής φροντίδας στις ΜΕΝΝ, υπάρχει τάση μείωσης της συχνότητας των νευρο-αναπτυξιακών διαταραχών¹.

Οι διαταραχές αυτές αποδίδονται στην επιβλαβή επίδραση κάποιου παράγοντα (λοίμωξη, υποξία, ισχαιμία) που προκαλεί δομική βλάβη στον ανώριμο εγκέφαλο του πρόωρου νεογνού. Αξιοσημείωτο είναι ότι, ο πρόωρος τοκετός αναφέρεται στο 42–47% των παιδιών με εγκεφαλική παράλυση, στο 27% των παιδιών με νοητική υστέρηση και στο 37% και 23% με τύφλωση και κώφωση, αντιστοίχως. Όσο μικρότερη η ηλικία κύησης και το βάρος γέννησης, τόσο αυξάνει ο κίνδυνος για σοβαρές νευρο-αναπτυξιακές διαταραχές²⁶.

Κεφάλαιο 2^ο:Μητρικός θηλασμός

2.1 Οφέλη μητρικού θηλασμού

Από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας συστήνεται όλα τα βρέφη να θηλάζουν αποκλειστικά μέχρι την ηλικία των 6 μηνών. Το μητρικό γάλα είναι ένα βιολογικό υγρό πλούσιο σε λιπίδια, σάκχαρα, πρωτεΐνες, αντισώματα και βιοενεργά μόρια. Προάγει τη θρέψη και την αύξηση των βρεφών, θωρακίζοντας παράλληλα την ανοσοπροστασία τους. Επιπλέον, ο μητρικός θηλασμός ενισχύει το δεσμό μητέρας – παιδιού και δρα προστατευτικά στην υγεία της θηλάζουσας μητέρας, μειώνοντας το ποσοστό νόσησης από καρκίνο του μαστού και των ωθηκών²⁷. Αξιοσημείωτο είναι ακόμα ότι ο θηλασμός συμβάλλει σημαντικά στην εξοικονόμηση πόρων στην οικογένεια αλλά και στα συστήματα υγείας, καθώς και στην προστασία του περιβάλλοντος²⁸.

Το μητρικό γάλα έχει κυρίαρχο ρόλο στην προστασία από αλλεργίες και χρόνια νοσήματα. Περιέχει παράγοντες που μετέχουν στις ακόλουθες επιγενετικές διεργασίες: μεθυλίωση του DNA, τροποποίηση ιστονών, αναδιαμόρφωση χρωματίνης και δράση των microRNAs²⁹. Μέσω αυτής της επιγενετικής δράσης στο γενετικό υλικό των νεογνών γίνεται τροποποίηση στον μεταβολισμό, στην παραγωγή ορμονών και στην ευαισθησία των ιστών. Πολλές ερευνητικές μελέτες επιβεβαιώνουν ότι ο μητρικός θηλασμός δρα προστατευτικά έναντι νοσημάτων που αφορούν την ενήλικη ζωή όπως παχυσαρκία, καρδιαγγειακή νόσο, σακχαρώδη διαβήτη και υπέρταση³⁰.

Τα οφέλη αυτά του μητρικού θηλασμού είναι πολύ σημαντικά, ιδιαίτερα για τα πρόωρα νεογνά που είναι ομάδα υψηλού κινδύνου για πολλαπλές επιπλοκές άμεσα μετά τη γέννηση αλλά και μακροπρόθεσμα.

2.2 Σύσταση Μητρικού Γάλακτος

Το μητρικό γάλα (ΜΓ) είναι ένα πολυσύνθετο βιολογικό υγρό που έχει εξελιχθεί ανά τους αιώνες με σκοπό τη θρέψη και την ανοσολογική προστασία των βρεφών. Το γάλα κάθε μητέρας είναι διαφορετικό και εξατομικευμένο για να ικανοποιήσει τις ανάγκες του δικού της παιδιού. Το γάλα μεταβάλλεται ακόμα και μεταξύ των γευμάτων μέσα στο 24ωρο αλλά και κατά τη διάρκεια του ίδιου του γεύματος. Η σύνθεση του ΜΓ είναι η εξής³¹⁻³³:

2.2.1 Θρεπτικά συστατικά ΜΓ

Νερό

Το 87% του ΜΓ είναι νερό και αυτό συμβάλλει στη θερμορύθμιση του νεογνού.

Λιπίδια

Τα λιπίδια είναι η κύρια πηγή ενέργειας παρέχοντας το 40%-55% της ενέργειας. Ως προς την ποσότητα, είναι το δεύτερο κυρίαρχο συστατικό του ΜΓ (μετά το νερό) και η περιεκτικότητά του είναι 3,5-4,5 gr/dl, ενώ αυξάνεται στο τέλος του γεύματος. Το λίπος του ΜΓ είναι πιο εύπεπτο σε σχέση με το αγελαδινό. Στο ΜΓ υπάρχουν τριγλυκερίδια (90-98% του ΜΓ), διγλυκερίδια, μονογλυκερίδια, ελεύθερα λιπαρά οξέα, φωσφολιπίδια, γλυκολιπίδια, στερόλες και εστέρες. Τα ακόρεστα λιπαρά οξέα, που παίζουν σημαντικό ρόλο και ως προς την απορρόφηση του ασβεστίου και του λίπους, υπερέχουν σε σχέση με αυτά του αγελαδινού γάλακτος. Το ΜΓ ακόμα είναι μοναδικό ως προς τη σύσταση του λόγω της λιπάσης που και αυτή βοηθά στην απορρόφηση του λίπους. Επιπλέον, το ΜΓ περιέχει ω-3 λιπαρά οξέα, δεκαεξανοϊκό οξύ (DHA) και άλλα λιπαρά οξέα μακράς αλυσού (LongChainFattyAcids –LCFA), που είναι σημαντικά για την ανάπτυξη του εγκεφάλου και του αμφιβληστροειδούς.

Πρωτεΐνες

Το ΜΓ περιέχει περισσότερες από 400 πρωτεΐνες οι οποίες παίζουν ρόλο στη θρέψη, στην ανοσολογική προστασία και στην απορρόφηση άλλων ουσιών. Αποτελούνται από δύο κυρίως ομάδες: την ομάδα των πρωτεϊνών της καζεΐνης (30%) και την ομάδα των πρωτεϊνών του ορού του ΜΓ (70%). Ειδικότερα, οι πρωτεΐνες του ορού του ΜΓ είναι κυρίως η λακταλβουμίνη που συνιστά τμήμα ενζύμου για τη σύνθεση της λακτόζης, η λακτοφερίνη που έχει βακτηριοστατική δράση και οι ανοσοσφαιρίνες με κυρίαρχη την εκκριτική sIgA. Η καζεΐνη του ΜΓ είναι πιο εύπεπτη σε σχέση με αυτή του αγελαδινού γάλακτος με την οποία διαφέρει δομικά, και ο κύριος ρόλος της είναι να σχηματίζει σύμπλοκα με ασβέστιο και φώσφορο, αυξάνοντας έτσι τη συγκέντρωσή τους στο ΜΓ. Επίσης, στην καλύτερη πέψη του ΜΓ βοηθά και ότι ο λόγος α-λακταλβουμίνη/καζεΐνη είναι υψηλότερος σε σχέση με το αγελαδινό γάλα, στο οποίο η καζεΐνη αποτελεί το 82% του πρωτεϊνικού του κλάσματος.

Η περιεκτικότητά του ΜΓ σε πρωτεΐνες με την πάροδο του χρόνου, μειώνεται σταδιακά. Έτσι, τη 2^η εβδομάδα ζωής, οι πρωτεΐνες βρίσκονται σε επίπεδα 1.3%, ενώ στο

τέλος του 2^{ου} με 3^{ου} μήνα, είναι 0.9%. Η συνολική περιεκτικότητα του ΜΓ σε πρωτεΐνες είναι χαμηλότερη σε σχέση με το αγελαδινό γάλα, κι αυτό δικαιολογείται από το γεγονός ότι ο άνθρωπος παρουσιάζει βραδύτερο ρυθμό αύξησης.

Τα βρέφη που θηλάζουν προσλαμβάνουν ποσότητα πρωτεΐνης 1,5 gr/kg βάρους σώματος, ενώ τα νεογνά που διατρέφονται με υποκατάστατα μητρικού γάλακτος προσλαμβάνουν 2.7 gr πρωτεϊνών/kg βάρους σώματος. Ακόμα, τα αμινοξέα που ανιχνεύονται στο πλάσμα και στα ούρα των βρεφών που διατρέφονται με υποκατάστατα μητρικού γάλακτος, είναι σε υψηλότερα επίπεδα (εκτός της κυστίνης και της ταυρίνης). Αυτό στην πράξη πιθανώς σημαίνει ότι τα βρέφη αυτά λαμβάνουν πρωτεΐνη σε μεγαλύτερη ποσότητα από αυτή που απαιτεί ο οργανισμός τους, προκαλώντας μεταβολικό stress³³. Αυτό μπορεί να είναι ιδιαίτερα επιβαρυντικό για τα νεογνά χαμηλού βάρους γέννησης τις πρώτες μέρες ζωής.

Άλλα αζωτούχα συστατικά του ΜΓ

Το μη πρωτεϊνικό κλάσμα του αζώτου αφορά το 25% περίπου του συνολικού αζώτου του ΜΓ. Σε αυτήν την κατηγορία, υπάγονται ουσίες όπως νουκλεοτίδια, ελεύθερα αμινοξέα, η ταυρίνη, η καρνιτίνη και ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας. Οι ουσίες αυτές έχουν εξειδικευμένο ρόλο, ο οποίος ακόμα μελετάται. Για παράδειγμα, τα νουκλεοτίδια μετέχουν σε μεταβολικά μονοπάτια ενεργοποιώντας ένζυμα, ενώ είναι και σημαντικά για την ανάπτυξη και ωρίμανση του γαστρεντερικού σωλήνα καθώς και για το σχηματισμό του μικροβιώματός του³³.

Επιπλέον, για τα αμινοξέα είναι γνωστό ότι περιέχονται στο ΜΓ στα επίπεδα που χρειάζεται το ίδιο το βρέφος. Ειδικότερα, η φαινυλαλανίνη είναι σε χαμηλά επίπεδα, προστατεύοντας έτσι το νεογνό από δυνητικά επιβλαβή για τον εγκέφαλό του υψηλά επίπεδα. Από την άλλη, η κυστίνη και η ταυρίνη, δύο αμινοξέα που το νεογνό δε μπορεί να συνθέσει μόνο του, είναι σε υψηλά επίπεδα. Η ταυρίνη, η συγκέντρωση της οποίας είναι 30-40 φορές υψηλότερη στο ΜΓ σε σχέση με το αγελαδινό, προάγει την ωρίμανση του εγκεφάλου και του αμφιβληστροειδούς και συμβάλει στην σταθερότητα των κυτταρικών μεμβρανών.

Υδατάνθρακες

Ο κύριος υδατάνθρακας που περιέχει το ΜΓ είναι η λακτόζη, ένας δισακχαρίτης που διασπάται με τη δράση της λακτάσης, σε γαλακτόζη και γλυκόζη. Η λακτόζη είναι πηγή ενέργειας, αυξάνει την απορρόφηση ασβεστίου και μαγνησίου και προάγει την ομαλή ανάπτυξη της εντερικής χλωρίδας.

Ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει στους ολιγοσακχαρίτες του ΜΓ (HMO). Οι ολιγοσακχαρίτες αποτελούνται από 3-22 μόρια μονοσακχαριτών και ο ρόλος τους είναι σημαντικός στην ανοσολογική προστασία των βρεφών. Αρχικά, δρουν ως πρεβιοτικά, προάγοντας την αύξηση ωφέλιμων βακτηρίων στον εντερικό σωλήνα, όπως το *Bifidobacterium Infantis*, προστατεύοντας έτσι τον αποικισμό του εντέρου από άλλα παθογόνα μικρόβια. Επιπλέον, η παρουσία των HMO στον εντερικό σωλήνα του βρέφους, εμποδίζει τη σύνδεση παθογόνων μικροοργανισμών με τα κύτταρα του εντερικού επιθηλίου και τους απομακρύνει από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Τέλος, οι HMO προάγουν την ισορροπημένη απόκριση των λεμφοκυττάρων Th1/Th2.

Λιποδιαλυτές βιταμίνες

Το ΜΓ είναι πλούσιο σε βιταμίνη Α και τα επίπεδά της επηρεάζονται από τη διατροφή της μητέρας. Η βιταμίνη αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική για την διάπλαση του εντερικού και αναπνευστικού επιθηλίου του βρέφους. Τα επίπεδα της ενεργού μορφής της βιταμίνης D είναι χαμηλά στο ΜΓ. Τα επίπεδά της επηρεάζονται από τις διατροφικές συνήθειες της μητέρας αλλά και από την έκθεση της στον ήλιο. Για αυτό το λόγο, όλα τα νεογνά μετά τη γέννηση και μέχρι τουλάχιστον την ηλικία των 6 μηνών, χρειάζονται συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D, σε δόση 400 IU/ημέρα. Εξάλλου, συστήνεται αποφυγή της έκθεσης του βρέφους στον ήλιο μέχρι την ηλικία των 6 μηνών. Ως προς την βιταμίνη Ε, τα επίπεδά της είναι επαρκή στο ΜΓ. Η βιταμίνη αυτή βοηθά στην αποφυγή δημιουργίας υπεροξειδίων από τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Ανεπάρκεια αυτής της βιταμίνης σε πρόωρα βρέφη, μπορεί να οδηγήσει σε αιμολυτική αναιμία. Τέλος, η περιεκτικότητα του ΜΓ σε βιταμίνη Κ είναι 2 μg/L, σε αντίθεση με το αγελαδινό που έχει 30 φορές περισσότερη βιταμίνη Κ. Η βιταμίνη αυτή παίζει σημαντικό ρόλο στον καταρράκτη της πήξης και η ανεπάρκειά της μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγική νόσο του νεογνού. Για αυτό τον λόγο, χορηγείται σε όλα τα νεογνά άμεσα μετά τη γέννηση ενδομυϊκά βιταμίνη Κ.

Υδατοδιαλυτές βιταμίνες

Τα επίπεδα των βιταμινών αυτών στο ΜΓ επηρεάζονται από τη διατροφή της μητέρας και από το αν λαμβάνει συμπληρώματα διατροφής. Συνήθως είναι σε επαρκή επίπεδα, με εξαίρεση την βιταμίνη B12 που μπορεί να ανευρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα σε μητέρες χορτοφάγους. Σε αυτή την περίπτωση λοιπόν πρέπει να λαμβάνει συμπλήρωμα και η μητέρα και το βρέφος.

Ανόργανα στοιχεία

Το ΜΓ περιέχει κάλιο, νάτριο, ασβέστιο, φώσφορο και χλώριο σε επαρκή ποσότητα. Σε χαμηλά επίπεδα ανευρίσκεται ο σίδηρος, ο χαλκός και το μαγγάνιο, και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αναιμία στο τέλος του πρώτου χρόνου ζωής, ειδικά σε βρέφη που δεν έχουν προσθέσει έγκαιρα στη διατροφή τους στερεές τροφές. Πάντως, ο σίδηρος του ΜΓ απορροφάται καλύτερα σε σχέση με το αγελαδινό γάλα. Τέλος, το ΜΓ περιέχει σε χαμηλή συγκέντρωση ψευδάργυρο, μαγνήσιο, αλουμίνιο, ιώδιο, χρώμιο, σελήνιο και φθόριο.

Πίνακας 3 Σύσταση ώριμου μητρικού και αγελαδινού γάλακτος ανά 100 ml

Σύσταση ώριμου μητρικού και αγελαδινού γάλακτος		
Στα 100ml	Μητρικό γάλα	Γάλα αγελάδας
Νερό(ml)	87.1	87.2
Ενέργεια	65-75	65
Πρωτεΐνες	1.2-1.4	3,4
% της ολικής πρωτεΐνης καζεΐνη	40	82
Πρωτεΐνη ορού	60	18
Απαραίτητητα Αμινοξέα (mg)		
Ιστιδίνη	22	95

Ισολευκίνη	68	228
Λευκίνη	100	350
Λυσίνη	73	277
Μεθειονίνη	25	88
Φαινυλαλανίνη	48	172
Θρεονίνη	50	164
Τρυπτοφάνη	18	49
Βαλίνη	70	245
Μη απαραίτητα αμινοξέα (mg)		
Αργινίνη	45	129
Αλανίνη	35	75
Ασπαρτικό	116	166
Κυστίνη	22	32
Γλουταμικό	230	680
Γλυκίνη	0	11
Προλίνη	80	250
Σερίνη	69	160
Τυροσίνη	61	179
Λιπίδια (g)	3.7-4.8	3.9
Υδατάνθρακες (g)	7.1-7.8	4.6
Μέταλλα και Ιχνοστοιχεία		
Ασβέστιο (mg)	32-36	124
Φώσφορος (mg)	14-15	98
Νάτριο (mg)	11-20	52

Κάλιο (mg)	57-62	15
Μαγνήσιο (mg)	2.6-3	12
Σίδηρος (μg)	62-93	50
Χαλκός (μg)	400	300
Ψευδάργυρος (mg)	3-5	3-5
Σελήνιο (μg)	13-50	5-50
Βιταμίνες		
Βιταμίνη Α (μg)	40-76	40
Βιταμίνη D (IU)	2.2	1.4
Βιταμίνη Κ (μg)	1.5	6
Βιταμίνη Ε (mg)	0.29-0.39	0.09
Βιταμίνη Β (μg)	13-21	40
Βιταμίνη Β2 (μg)	31	200
Βιταμίνη Β12 (μg)	0.01	0.3
Φυλλικό οξύ (μg)	3.1-6.2	5
Βιταμίνη C (mg)	3.1-4.5	1.5

Πηγή: Ζαμπέλας Α. «Η διατροφή στα στάδια της Ζωής», 2017³³

Ιδιαιτερότητες Μητρικού γάλακτος μητέρων που γέννησαν πρόωρα

Το φρέσκο ΜΓ μητέρων που γέννησαν πρόωρα είναι η καταλληλότερη διατροφή για τα νεογνά ΠΧΒΓ και ΕΧΒΓ. Το γάλα αυτό έχει υψηλότερη περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες, λίπος, sIgA, νάτριο, χλώριο, μαγνήσιο, σίδηρο, χαλκό και ψευδάργυρο, ενώ έχει και υψηλότερη θερμιδική αξία. Παρόλα αυτά, αν η αύξηση του βάρους του νεογνού δεν είναι η επιθυμητή, μπορεί να απαιτηθεί εμπλουτισμός του μητρικού γάλακτος με πρωτεΐνη^{33, 34,35}.

2.2.2 Ανοσολογικοί Παράγοντες του Μητρικού Γάλακτος

Το μητρικό γάλα περιέχει ακόμα ποικίλους ανοσολογικούς παράγοντες οι οποίοι ενισχύουν την άμυνα του ανοσοποιητικού συστήματος των νεογνών, προστατεύοντας από ποικίλα νοσήματα και μειώνοντας τη βαρύτητά τους³¹⁻³³.

Κύτταρα

Στο ΜΓ ανευρίσκονται μακροφάγα, πολυμορφοπύρρηνα και λεμφοκύτταρα, κυρίως Τ λεμφοκύτταρα. Τα κύτταρα αυτά δεν επηρεάζονται από την οξύτητα και το pH του στομάχου. Αντιθέτως, μπορεί εύκολα να καταστραφούν κατά την παστερίωση. Ο αριθμός τους μειώνεται σημαντικά μετά τον πρώτο μήνα.

Ανοσοσφαιρίνες

Οι ανοσοσφαιρίνες που ανευρίσκονται στο ΜΓ είναι οι: IgA, IgM, IgG, IgD και IgE με κυρίαρχη την IgA που αποτελεί το 90%. Η σταδιακή μείωση των ανοσοσφαιρινών στο ΜΓ αντανακλά τη μείωση των αναγκών του βρέφους, καθώς όσο μεγαλώνει το ανοσοποιητικό του σύστημα γίνεται πιο ισχυρό.

Η παρουσία των εκκριτικών ανοσοσφαιρινών sIgA και sIgM στον εντερικό βλεννογόνο είναι ιδιαίτερα σημαντική για την αποτροπή της διείσδυσης παθογόνων μικροβίων. Η sIgA, η συγκέντρωση της οποίας είναι εξαιρετικά υψηλή στο πρωτόγαλα, χρησιμεύει ως πρώτη γραμμή άμυνας στην προστασία του εντερικού και αναπνευστικού επιθηλίου από τοξίνες και μικροοργανισμούς. Ακόμα, έχει την ικανότητα να αντιμετωπίζει άμεσα λοιμογόνους παράγοντες, να επηρεάζει τη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος και να προάγει την παρουσία των αντιγόνων στα δενδριτικά κύτταρα του λεμφικού ιστού. Τέλος, έχει προστατευτική δράση έναντι τροφικών αλλεργικών αντιδράσεων.

Γαλακτοβάκιλλοι

Το ΜΓ ευνοεί την εγκατάσταση του γαλακτοβάκιλλου (*Lactobacillus Bifidus*) στο γαστρεντερικό σωλήνα και αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό Gram αρνητικών βακτηριδίων. Τελικά προστατεύει από λοιμώξεις του γαστρεντερικού από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο, σιγκέλα και πρωτόζωα.

Αντι-σταφυλοκοκκικός Παράγοντας

Προστατεύει το νεογνό από σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις.

Λακτοπεροξειδάση

Καταστρέφει τον στρεπτόκοκκο και εντερικά βακτήρια.

Λακτοφερρίνη

Η λακτοφερρίνη είναι η κυρίαρχη πρωτεΐνη στον ορό του μητρικού γάλακτος και θεωρείται ότι παίζει κυρίαρχο ρόλο στην προστασία του νεογνού από λοιμώξεις. Ειδικότερα, η λακτοφερρίνη:

- Έχει άμεσες αντιμικροβιακές ιδιότητες
- Προάγει την ωρίμανση των T και B κυττάρων, αυξάνει τα επίπεδα IgG και IgA
- Ενισχύει την ανάπτυξη του μικροβιώματος του εντέρου
- Προάγει την ωρίμανση της λειτουργικότητας του εντέρου και μειώνει την διαπερατότητα του
- Δεσμεύει το σίδηρο και μειώνει έτσι τη διαθεσιμότητα του, σε περίπτωση ανάπτυξης παθολόγου στην εντερική χλωρίδα

Λυσοζύμη

Η συγκέντρωση του ενζύμου αυτού είναι χαμηλή στο ΜΓ, επομένως δε θεωρείται ότι έχει θρεπτική αξία. Βοηθά όμως στην εξουδετέρωση παθογόνων μικροοργανισμών με άμεση λύση του κυτταρικού τους τοιχώματος. Τα επίπεδα της στο ΜΓ αυξάνουν με την πάροδο του χρόνου: το πρώτο τρίμηνο ζωής είναι χαμηλά και κατόπιν αυξάνονται μέχρι τον πρώτο χρόνο ζωής.

Γαλακτογενείς τροφικοί παράγοντες ή διαμορφωτές αύξησης

- Ορμόνες και τροφικά πεπτίδια: Σε αυτά περιλαμβάνονται η αυξητική ορμόνη, η ινσουλίνη, ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας (IGF-1), ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF) και ο παράγοντας απελευθέρωσης της αυξητικής ορμόνης (GHRF). Οι ορμόνες αυτές προάγουν την αύξηση και διαφοροποίηση των ιστών του βρέφους, ενώ πιθανώς ασκούν και ανοσοπροστατευτική δράση.

- Νουκλεοτίδια, νουκλεοσίδια και μεταβολίτες αυτών: πρόκειται για πρόδρομες ουσίες των νουκλεϊκών οξέων, με πολλαπλές δράσεις. Οι ουσίες αυτές μετέχουν ρυθμιστικά σε μεταβολικά μονοπάτια, προάγουν την αύξηση και διαφοροποίηση ιστών και οργάνων, αυξάνουν την παραγωγή των ανοσοσφαιρινών, βελτιώνουν την ανοσοαπόκριση στα εμβόλια και αυξάνουν την ανοχή σε τροφικά αντιγόνα.
- Πολυαμίνες: ακόμα μελετάται η ευεργετική δράση αυτών των ουσιών αλλά έρευνες που έχουν διενεργηθεί σε θηλαστικά ζώα, δείχνουν ότι δρουν ανοσοπροστατευτικά, καθώς και ότι προάγουν την αύξηση και διαφοροποίηση του γαστρεντερικού συστήματος³³.

Μικροχλωρίδα μητρικού γάλακτος

Το μητρικό γάλα περιέχει και μικροοργανισμούς, οι οποίοι συνιστούν την χλωρίδα του. Οι μικροοργανισμοί αυτοί προέρχονται από το δέρμα της μητέρας, από το έντερό της και από το στόμα του νεογνού και συμβάλλουν στον ευεργετικό ενοφθαλμισμό μικροοργανισμών στο έντερο του βρέφους.

Άλλα

Το ΜΓ περιέχει ακόμα ποικίλα βιομόρια με αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ικανότητες, όπως είναι οι ιντερλευκίνες, ο μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας (TGF), ο αναστολέας εκκριτικής πρωτεάσης λευκοκυττάρων (SLPI), η ντεφενσίνη 1 και microRNAs. Τέλος, το ΜΓ περιέχει παράγοντες όπως ο επιδερμικός αυξητικός, που συνδέονται με τις διαμεμβρανικές πρωτεΐνες Toll like receptors, επάγοντας ανοσολογικές απαντήσεις.

2.3 Διατροφικές ανάγκες πρόωρων νεογνών

Το μητρικό γάλα, ειδικά για την ευάλωτη αυτή ομάδα των πρόωρων νεογνών, αποτελεί ιδανική τροφή για τις εξατομικευμένες ανάγκες τους. Πολλαπλές είναι οι μελέτες που έχουν διενεργηθεί και εκτιμούν τα οφέλη του μητρικού θηλασμού στα πρόωρα νεογνά. Ειδικότερα, έχει διαπιστωθεί ότι η σίτιση με τροποποιημένο γάλα αυξάνει τον κίνδυνο για νεκρωτική εντεροκολίτιδα 6-10 φορές. Σε πολλές Μονάδες Νεογνών πλέον έχουν δημιουργηθεί τράπεζες γάλακτος προκειμένου να μπορεί να συλλεχθεί το πολύτιμο αυτό

βιολογικό υγρό και να χορηγηθεί με ασφάλεια στα νεογνά που λόγω ανωριμότητας δε μπορούν να θηλάσουν απευθείας από τη μητέρα τους.

Η σίτιση των πρόωρων νεογνών πρέπει να γίνεται με σταδιακή αύξηση του όγκου των γευμάτων, εφόσον τα γεύματα γίνονται ανεκτά από το βρέφος. Οι συνολικές ανάγκες σε υγρά είναι 96-200 ml/kg/ημέρα, ενώ οι ενεργειακές απαιτήσεις είναι 110-135 kcal/kg/ημέρα, ανάλογα με την ημέρα ζωής που διανύει το νεογνό. Ανάλογα με το βάρος γέννησης των νεογνών, η συνιστώμενη πρόσληψη πρωτεΐνης είναι 4-4.5 gr/kg/ημέρα για βρέφη με ΒΓ<1000 γραμμάρια και 3.5-4 gr/kg/ημέρα για βρέφη με ΒΓ 1000-1800 γραμμάρια.

Πολύ σημαντική για τη σίτιση των πρόωρων νεογνών είναι η χορήγηση λίπους. Το λίπος εξασφαλίζει μεγάλο μέρος των ενεργειακών απαιτήσεων, συμβάλει στην απορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών, ενώ τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου είναι απαραίτητα για τη σύνθεση του αμφιβληστροειδούς χιτώνα και της φαιάς ουσίας του εγκεφάλου. Η ελάχιστη συνιστώμενη δόση λίπους είναι 4.8 gr/kg/ημέρα.

Ακόμα, απαραίτητη είναι και η χορήγηση υδατανθράκων με ελάχιστη συνιστώμενη δόση 10.5 γραμμάρια γλυκόζης ανά 100 kcal. Η κατάλληλη χορήγηση γλυκόζης εξασφαλίζει τις ενεργειακές απαιτήσεις του εγκεφάλου, περιορίζει τη νεογλυκογένεση και προλαμβάνει την κέτωση. Ως προς την χορήγηση βιταμινών, οι ακριβείς ανάγκες των πρόωρων νεογνών δεν είναι απολύτως γνωστές, αλλά είναι βέβαιο ότι έχουν υψηλές ανάγκες σε βιταμίνη D προκειμένου να προληφθεί η οστεοπενία, σε βιταμίνη Α, ικανοποιητικά επίπεδα της οποίας σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο για βρογχοπνευμονική δυσπλασία και σε φυλλικό οξύ, που είναι απαραίτητο για τη σύνθεση DNA και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό.

Τέλος, ως προς τα ανόργανα στοιχεία, είναι σημαντικό ο λόγος ασβεστίου/φωσφόρου να είναι 2:1, προκειμένου να επιτευχθεί η βέλτιστη απορρόφηση ασβεστίου. Ιδιαίτερα σημαντικό είναι ακόμα, να χορηγείται προφυλακτικά σίδηρος 2 με 4 εβδομάδες μετά τη γέννηση και έως την ηλικία των 6-12 μηνών³³.

2.4 Τράπεζες Μητρικού Γάλακτος

Βασικός στόχος της δημιουργίας τραπεζών μητρικού γάλακτος είναι η παροχή του πολύτιμου αυτού βιολογικού υγρού στα νεογνά υψηλού κινδύνου που νοσηλεύονται στις Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών. Τα νεογνά που γεννιούνται πριν τη συμπλήρωση των 34 εβδομάδων διάρκειας κύησης, έχουν ανεπαρκείς θηλαστικές κινήσεις και αδυναμία συντονισμού θηλαστικών κινήσεων – κατάποσης – αναπνοής. Ειδικά για τα νεογνά αυτά, το γάλα που συλλέγεται από τη μητέρα τους ή από μια άλλη μητέρα – δότρια, μπορεί να τους χορηγηθεί με ρινογαστρικό καθετήρα μέχρι να είναι ώριμα αρκετά να θηλάσουν από τη μητέρα τους.

Προκειμένου να εξασφαλιστεί ότι το γάλα αυτό είναι ελεύθερο παθογόνων μικροβίων, γίνονται οι ακόλουθες διεργασίες³⁶:

1. Τοποθέτηση του μητρικού γάλακτος στην κατάψυξη στους -20°C για μερικές ημέρες. Είναι η λιγότερο επιβλαβής μέθοδος για τις θρεπτικές και ανοσολογικές ιδιότητες του μητρικού γάλακτος.
2. Παστερίωση στους $62,5^{\circ}$ για 30 λεπτά (Holder Pasteurization).
3. Παστερίωση του μητρικού γάλακτος σε υψηλή θερμοκρασία για σύντομο χρονικό διάστημα (στους 72°C για 5 sec).

Ανά τακτά χρονικά διαστήματα, είναι επιθυμητή η χρήση αναλυτή προκειμένου να γίνονται μετρήσεις στο γάλα ως προς την περιεκτικότητα σε σάκχαρα, λιπίδια, πρωτεΐνες, αλλά και ως προς τη θερμιδική του αξία.

Υπάρχει διχογνωμία στην επιστημονική κοινότητα ως προς το αν η σίτιση των πρόωρων νεογνών πρέπει να γίνεται με φρέσκο γάλα από τη μητέρα τους ή αν το γάλα πρέπει να υποστεί πρώτα παστερίωση. Το φρέσκο γάλα έχει όλες τις θρεπτικές και ανοσοβιολογικές ιδιότητες του, αλλά μόνο κατόπιν επεξεργασίας με τις προαναφερθείσες μεθόδους εξουδετερώνονται ιοί και βακτήρια δυνητικά επικίνδυνα για το ανώριμο ανοσοποιητικό σύστημα του νεογνού³⁷.

Τα VLBW νεογνά έχουν υψηλές ενεργειακές ανάγκες για να επιτύχουν την επιθυμητή αύξηση. Το μητρικό γάλα που τους παρέχεται, θα πρέπει να ενισχύεται θρεπτικά και κυρίως με πρωτεΐνη, ασβέστιο και φώσφορο. Υπάρχουν διαθέσιμα στο εμπόριο διάφορα προϊόντα

που ενισχύουν το μητρικό γάλα και που περιέχουν ιχνοστοιχεία, ηλεκτρολύτες, βιταμίνες, λιπίδια, πρωτεΐνες και υδατάνθρακες³⁸.

Η Ευρωπαϊκή Ένωση Τράπεζας Μητρικού Γάλακτος (EMBA), συστήνει τα εξής³⁹:

- Το μητρικό γάλα είναι η βέλτιστη διατροφή για τα πρόωρα νεογνά και τα προστατεύει από διάφορες επιπλοκές της προωρότητας.
- Το μη ενισχυμένο μητρικό γάλα, αδυνατεί να καλύψει τις διατροφικές ανάγκες των πρόωρων νεογνών. Προκειμένου να αποφευχθούν η ελλιπής αύξηση που συνδέεται με πτωχή νευρο-αναπτυξιακή έκβαση και τα διατροφικά ελλείμματα, συστήνεται η ενίσχυση του μητρικού γάλακτος.
- Η βέλτιστη αύξηση επιτυγχάνεται με την εξατομικευμένη ενίσχυση του γάλακτος για το συγκεκριμένο πρόωρο νεογνό κάθε φορά.

2.5 Η Σημασία του Kangaroo Care στη MENN

Ο πρόωρος τοκετός και η νοσηλεία στη MENN είναι μια στρεσογόνος εμπειρία για το νεογνό, το οποίο καλείται να ολοκληρώσει την ανάπτυξή του στην θερμοκοιτίδα, σε ένα περιβάλλον με φώτα και ήχους, ενώ ταυτόχρονα υποβάλλεται σε πολλαπλούς επεμβατικούς χειρισμούς. Όλα αυτά έρχονται σε αντιδιαστολή με το υγρό και ζεστό περιβάλλον της μήτρας που το φιλοξενούσε. Η μέθοδος «Kangaroo Care» είναι η επαφή δέρμα με δέρμα της μητέρας με το νεογνό, η οποία έχει πολλαπλά οφέλη για το πρόωρο βρέφος.

Σε μελέτες φαίνεται ότι το μητρικό Kangaroo Care, σχετίζεται με καλύτερες τιμές των ζωτικών σημείων του πρόωρου νεογνού (σφύξεις, αρτηριακή πίεση, διαδερμικό κορεσμό οξυγόνου) και με καλύτερη σίτιση (μειωμένο γαστρικό υπόλειμμα). Επιπλέον, με τη μέθοδο αυτή μειώνεται η θνησιμότητα και η θνητότητα σε νεογνά χαμηλού βάρους γέννησης⁴⁰. Σε μια πρόσφατη μελέτη, διαπιστώθηκε ότι υπάρχουν και μακροπρόθεσμα οφέλη από την επαφή δέρμα με δέρμα: μεγαλύτερο ποσοστό επίτευξης μητρικού θηλασμού, καλύτερη σωματική αύξηση και καλύτερη νευρο-αναπτυξιακή έκβαση⁴¹.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 3^ο : Σκοπός της εργασίας

Από τη διεθνή βιβλιογραφία, φαίνεται ότι το μητρικό γάλα έχει πολλαπλά οφέλη για το πρόωρο νεογνό. Εκτενέστερα, έχει μελετηθεί το θέμα της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας και της λοίμωξης, όπου τα περισσότερα δεδομένα δείχνουν ότι όντως ο μητρικός θηλασμός προστατεύει από αυτές τις επιπλοκές. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προκειμένου να διαπιστωθεί αν η χορήγηση μητρικού γάλακτος δρα προστατευτικά στα πρόωρα νεογνά με ΒΓ < 1500 γραμμάρια, ως προς τα εξής:

- Αύξηση βάρους,
- Νεκρωτική εντεροκολίτιδα,
- Λοίμωξη όψιμης έναρξης (late onset sepsis, LOS)
- Αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας,
- Νευρο-αναπτυξιακή έκβαση
- Μεταβολικό σύνδρομο.

Επιπλέον, σκοπός είναι να διερευνηθεί αν υπάρχει αντίστοιχο όφελος και από τη χορήγηση παστεριωμένου γάλακτος από μητέρα δότρια, αν το όφελος είναι ανάλογο της ποσότητας του μητρικού γάλακτος που έλαβε το πρόωρο νεογνό και αν υπάρχει μεγαλύτερο όφελος χορηγώντας φρέσκο μητρικό γάλα, καθώς όπως προαναφέρθηκε η παστερίωση επιφέρει και αδρανοποίηση πολλαπλών ανοσοπροστατευτικών παραγόντων του μητρικού γάλακτος.

Κεφάλαιο 4^ο : Μεθοδολογία συστηματικής ανασκόπησης

Κριτήρια ένταξης μελετών στη συστηματική ανασκόπηση

Τα κριτήρια ένταξης μελετών στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση βιβλιογραφίας, βασίστηκαν σε αυτά του ακρωνύμιου PICOS (Participants, Intervention, Comparison, Outcomes, Study design).

Πίνακας 4 Participants, Intervention, Comparison, Outcomes, Study design (PICOS)

Participant s	Intervention	Comparison	Outcomes	Study design
Πρόωρα νεογνά πολύ χαμηλού ή εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης	Χορήγηση ΜΓ (παστεριωμένου ή μη, από την ίδια τη μητέρα του πρόωρου νεογνού ή από μητέρα δότρια) είτε αποκλειστικά είτε σε συνδυασμό με ειδική φόρμουλα γάλακτος	Σύγκριση 1: αποκλειστικά ΜΓ έναντι αποκλειστικά φόρμουλας, Σύγκριση 2: μικτή σίτιση έναντι αποκλειστικά φόρμουλας, Σύγκριση 3: ΜΓ σε υψηλή έναντι σε χαμηλή δόση, Σύγκριση 4: ΠΜΓ έναντι μη ΠΜΓ	Αύξηση βάρους, νεκρωτική εντεροκολίτιδα, λοίμωξη όψιμης έναρξης, αμφιμβληστροειδοπάθεια της προωρότητας, νευροαναπτυξιακή έκβαση, μεταβολικό σύνδρομο	Πειραματικές μελέτες και μελέτες παρατήρησης

Συγκεκριμένα, τα κριτήρια ένταξης των άρθρων που χρησιμοποιήθηκαν για την πραγματοποίηση της συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας σχετικά με το θέμα της εργασίας είναι τα εξής:

- Τα άρθρα που συμπεριλήφθηκαν στην εκπόνηση της ανασκόπησης είναι άρθρα από πειραματικές μελέτες και μελέτες παρατήρησης που δημοσιεύθηκαν κατά το διάστημα 01/01/2000 έως και 31/12/2022.
- Όλα τα άρθρα είναι γραμμένα ή μεταφρασμένα στην αγγλική γλώσσα και έχουν δημοσιευθεί σε έγκυρα επιστημονικά περιοδικά.

Κριτήρια αποκλεισμού

Άρθρα τα οποία πληρούσαν τα παρακάτω κριτήρια αποκλείστηκαν από την ανασκόπηση:

- Μελέτες περίπτωσης (case studies)
- Μελέτες που δεν περιέχουν πρωτογενή δεδομένα.
- Μελέτες γραμμένες σε γλώσσα διαφορετική από την αγγλική
- Μελέτες σε ζώα
- Μελέτες που δημοσιεύτηκαν πριν από το 2000

Τέλος, στην περίπτωση που μια μελέτη κρινόταν ως δυνητικά επιλέξιμη βάσει τίτλου και περίληψης, τότε γινόταν ανάκτηση του πλήρους κειμένου.

Αναζήτηση και επιλογή μελετών

Για την αναζήτηση μελετών σχετικών με το θέμα χρησιμοποιήθηκαν όροι στα αγγλικά για τα πρόωρα νεογνά πολύ χαμηλού και εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης, για το μητρικό γάλα, καθώς και για τις υπό μελέτη επιπλοκές της προωρότητας. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στη βάση δεδομένων PubMed, από 01/01/2000 έως και 31/12/2022. Η στρατηγική αναζήτησης στο PubMed παρουσιάζεται στον Πίνακα 4. Τα αποτελέσματα από την αναζήτηση της βιβλιογραφίας εισήχθησαν στο σύστημα διαχείρισης βιβλιογραφίας Mendeley. Οι αναφορές ελέγχθηκαν αρχικά σε επίπεδο τίτλου και περίληψης. Από τις αναφορές που δεν απορρίφθηκαν έγινε ανάγνωση του πλήρους κειμένου και αυτές που πληρούσαν τα κριτήρια επιλεξιμότητας συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση.

Πίνακας 5 Στρατηγική Αναζήτησης στο PubMed

Results: 266	
#1	preterm OR "very low birth weight" OR "extremely low birth weight"
#2	breastfeeding OR "breast milk" OR "human milk"
#3	"weight gain" OR "necrotizing enterocolitis" OR "late onset sepsis" OR "retinopathy of prematurity" OR "neurodevelopmental outcome" OR "neurocognitive outcome" OR "developmental outcome" OR "metabolic syndrome" OR "insulin resistance"
#4	#1 AND #2 AND #3
#4 Filters	Clinical study, Clinical trial, Observational study, Randomized controlled trial, Humans, English, 2000/1/1 – 2022/12/31

Διαδικασία συλλογής στοιχείων

Τα στοιχεία κάθε μελέτης εξήχθησαν και περιλάμβαναν τα εξής: το είδος της μελέτης, τον υπό μελέτη πληθυσμό, το είδος της παρέμβασης (σίτιση με φρέσκο ή παστεριωμένο μητρικό γάλα (ΠΜΓ), παστεριωμένο γάλα από μητέρα δότρια, υποκατάστατο μητρικού γάλακτος) και η σύγκριση των παρεμβάσεων στην κάθε μελέτη (Σ1: σίτιση αποκλειστικά με ανθρώπινο γάλα έναντι σίτισης αποκλειστικά ειδικής φόρμουλας για πρόωρα νεογνά, Σ2: μικτή σίτιση έναντι αποκλειστικά ειδικής φόρμουλας για πρόωρα νεογνά, Σ3: ανθρώπινο γάλα σε υψηλή δόση έναντι χαμηλής δόσης, Σ4: παστεριωμένο έναντι μη παστεριωμένου ανθρώπινου γάλακτος), η διάρκεια της μελέτης, η μελετώμενη έκβαση και τέλος δυνητικούς συγχυτικούς παράγοντες.

Συμμόρφωση με Αρχές Βιοηθικής

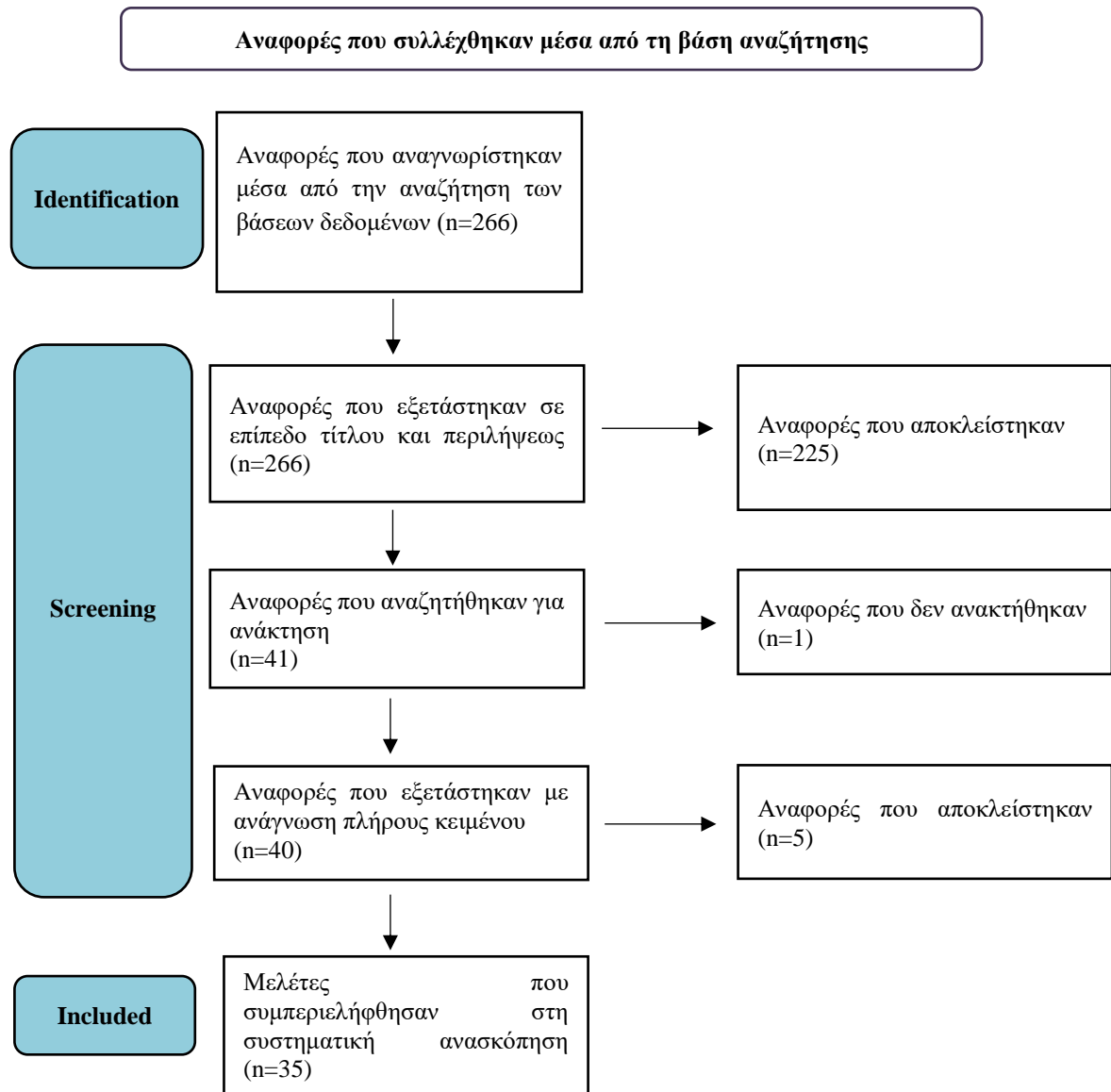
Η εργασία πραγματοποιήθηκε σε συμφωνία με τις κατευθυντήριες οδηγίες Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA).

Αποτελέσματα Αναζήτησης

Με τη μέθοδο αναζήτησης που περιγράφεται παραπάνω εντοπίστηκαν 266 αναφορές, οι οποίες και μελετήθηκαν αρχικά σε επίπεδο τίτλου και περίληψης. Με τον τρόπο αυτόν, αποκλείστηκαν 225 άρθρα. Από τις υπόλοιπες 41 μελέτες μία δεν μπόρεσε να ανακτηθεί. Από τις υπόλοιπες 40, οι 5 δεν πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στη συστηματική ανασκόπηση, οπότε και τελικά συμπεριελήφθησαν 35 μελέτες.

Κεφάλαιο 5^ο : Αποτελέσματα

Εικόνα 9 Prisma Flow Diagram



Πηγή: Prisma, 2019⁴²

Πίνακας 6 Βασικά χαρακτηριστικά τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (RCT) που συμπεριελήφθησαν στη συστηματική ανασκόπηση

No	Μελέτη	Τύπος μελέτης	Υπό μελέτη πληθυσμός	Παρέμβαση - Σύγκριση σίτισης 1: Αποκλειστικά ΜΓ έναντι αποκλειστικά φόρμουλα προώρων 2: Μικτή σίτιση έναντι αποκλειστικά φόρμουλα προώρων 3: ΜΓ σε υψηλή έναντι σε χαμηλή δόση 4: Φρέσκο ΜΓ έναντι παστεριωμένου ΜΓ	Διάρκεια	Μελετούμενη Έκβαση	Περιορισμοί
1	Schanler (2005) ⁴³	RCT	243 εξαιρετικά πρόωρα νεογνά με ΔΚ 23-29 εβδομάδων	<ul style="list-style-type: none"> Ομάδα 1: ΜΓ μητέρας προώρου Ομάδα 2: ΠΜΓ δότριας Ομάδα 3: Φόρμουλα 	Από την 4 ^η ημέρα ζωής έως την 90 ^η ή μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο	<ul style="list-style-type: none"> Σήψη όψιμης έναρξης NEK (Bell stage ≥ 2) 	
2	Sullivan (2010) ⁴⁴	RCT	207 νεογνά με ΒΓ < 1250 γραμμάρια	<ul style="list-style-type: none"> Ομάδα 1, 2: ΠΜΓ Ομάδα 3: Μικτή σίτιση 	Έως την έξοδο από το μαιευτήριο ή έως την 91 ^η ημέρα ζωής ή έως την επίτευξη της δια του στόματος σίτισης > 50% των γευμάτων	<ul style="list-style-type: none"> Πρόσληψη βάρους NEK (Bell stage ≥ 2) Σήψη όψιμης έναρξης ROP 	Έλλειψη επαρκούς τυφλοποίησης
3	Cooke (2010) ⁴⁵	RCT	164 νεογνά με ΒΓ < 1750 γραμμάρια	<ul style="list-style-type: none"> Ομάδα 1-3: φόρμουλα Ομάδα 4: ΜΓ 	Αμέσως πριν την έξοδο από το μαιευτήριο και έως	<ul style="list-style-type: none"> Εναπόθεση λίπους 	Ελλιπής αξιολόγηση αν πρόκειται για υποδόριο ή σπλαγγχνικό λίπος

την διορθωμένη ηλικία των 12 μηνών							
4	Cossey (2012) ⁴⁶	RCT	303 πρόωρα νεογνά με ΔΚ < 32 εβδομάδων και ΒΓ < 1500 γραμμάρια	<ul style="list-style-type: none"> Ομάδα 1: ΠΜΓ Ομάδα 2: Φρέσκο ΜΓ 	Οι πρώτες 8 εβδομάδες ζωής	<ul style="list-style-type: none"> Σήψη όψιμης έναρξης NEK 	Έλλειψη επαρκούς τυφλοποίησης
5	Cristofalo (2013) ⁴⁷	RCT	53 πρόωρα νεογνά με ΒΓ 500-1250 γραμμάρια	<ul style="list-style-type: none"> Ομάδα 1: Φόρμουλα Ομάδα 2: ΠΜΓ δότριας ενισχυμένο με fortifier ανθρώπινης σύστασης 	Έως την έξοδο από το μαιευτήριο ή έως την 91 ^η ημέρα ζωής ή έως την επίτευξη της δια του στόματος σίτισης > 50% των γευμάτων	<ul style="list-style-type: none"> NEK (Bell stage ≥ 2) Σήψη όψιμης έναρξης ROP 	
6	Marseglia (2015) ⁴⁸	RCT	172 πρόωρα νεογνά με ΒΓ 500-2000 γραμμάρια	<ul style="list-style-type: none"> Ομάδα 1: ΜΓ Ομάδα 2: Φόρμουλα πρόωρων 	Έως την έξοδο από το μαιευτήριο	<ul style="list-style-type: none"> Αύξηση βάρους 	Δεν μετρήθηκε η πρωτεΐνη στο ΜΓ
7	Corpeleijn (2016) ⁴⁹	RCT	373 πρόωρα νεογνά ΠΧΒΓ	<ul style="list-style-type: none"> Ομάδα 1: ΜΓ και ΠΜΓ δότριας Ομάδα 2: ΜΓ και Φόρμουλα 	Οι πρώτες 10 ημέρες ζωής	<ul style="list-style-type: none"> ROP NEK (Bell stage ≥ 2) Λοίμωξη 	

8	Trang (2018) ⁵⁰	RCT	363 νεογνά ΠΧΒΓ	<ul style="list-style-type: none"> Ομάδα 1: ΜΓ δότριας Ομάδα 2: Φόρμουλα 	Έως τον 18 ^ο μήνα ζωής	<ul style="list-style-type: none"> NEK (Bell stage ≥ 2) Σήψη όψιμης έναρξης ROP Νευροαναπτυξιακή έκβαση 	Διενέργεια της μελέτης σε ένα μόνο κέντρο
9	Toftlund (2018) ⁵¹	RCT	281 βρέφη με $\Delta K \leq 32$ εβδομάδων	<ul style="list-style-type: none"> Ομάδα 1: ΜΓ Ομάδα 2: Φόρμουλα 	Έως την ηλικία των 4 μηνών	<ul style="list-style-type: none"> Σημεία μεταβολικού συνδρόμου στην ηλικία των 6 ετών 	Ελλιπής προσέλευση στο follow up, δεν έγινε πλήρης καταγραφή των γευμάτων από γονείς
10	Li (2019) ⁵²	RCT	133 νεογνά με $\Delta K < 31$ εβδομάδων	<ul style="list-style-type: none"> Ομάδα 1: Αποκλειστικά ΜΓ Ομάδα 2: Κυρίως ΜΓ (ΜΓ 51-99%) Ομάδα 3: Κυρίως φόρμουλα (ΜΓ $\leq 50\%$) 	Έως την ηλικία των 34 εβδομάδων	<ul style="list-style-type: none"> Αύξηση βάρους και εναπόθεση λιπώδους ιστού 	Μη ακριβής σίτιση μετά την ηλικία των 34 εβδομάδων
11	Nandakumar (2020) ⁵³	RCT	112 νεογνά με $\Delta K 27-32$ εβδομάδων και ΒΓ < 1500 γραμμάρια	<ul style="list-style-type: none"> Ομάδα 1: Αποκλειστικά ΜΓ Ομάδα 2: Μικτή σίτιση 	Έως την έξοδο από το μαιευτήριο	<ul style="list-style-type: none"> NEK (Bell stage ≥ 2) Αύξηση βάρους σώματος ROP 	Μικρό δείγμα

12	Lapidaire (2022) ⁵⁴	RCT	926 πρόωρα νεογνά με ΒΓ < 1800 γραμμάρια	<ul style="list-style-type: none"> Ομάδα 1: Φόρμουλα προώρων Ομάδα 2: Φόρμουλα τελειόμηνου +/- ΜΓ Ομάδα 3: ΠΜΓ δότριας +/- ΜΓ 	Έως την ημέρα εξόδου από το μαιευτήριο ή μέχρι τα νεογνά να έχουν ΒΣ 2000 γραμμάρια	<ul style="list-style-type: none"> NEK (Bell stage ≥ 2) Λοίμωξη Νευροαναπτυξιακή έκβαση 	Ελλιπής προσέλευση στο followup
----	---------------------------------------	-----	--	--	---	--	---------------------------------

Πίνακας 7 Βασικά χαρακτηριστικά συγχρονικών μελετών που συμπεριελήφθησαν στη συστηματική ανασκόπηση

No	Μελέτη	Τύπος μελέτης	Υπό μελέτη πληθυσμός	Παρέμβαση - Σύγκριση σίτισης 1: Αποκλειστικά ΜΓ έναντι αποκλειστικά φόρμουλα προώρων 2: Μικτή σίτιση έναντι αποκλειστικά φόρμουλα προώρων 3: ΜΓ σε υψηλή έναντι σε χαμηλή δόση 4: Φρέσκο ΜΓ έναντι παστεριωμένου ΜΓ	Διάρκεια	Μελετούμενη Έκβαση	Περιορισμοί
13	Kim (2017) ⁵⁵	Συγχρονική μελέτη παρατήρησης	132 νεογνά με ΔΚ < 32 εβδομάδων και ΒΓ < 1500 γραμμάρια	<ul style="list-style-type: none"> Ομάδα 1: ΠΜΓ δότριας Ομάδα 2: Μικτή σίτιση (φόρμουλα και ΜΓ ή ΠΜΓ) 	Έως την επίτευξη εντερικής σίτισης στα 130 ml/kg/day	<ul style="list-style-type: none"> Αύξηση βάρους σώματος NEK (Bell stage ≥ 2) Σήψη όψιμης έναρξης ROP 	Μικρό δείγμα στην ομάδα ΠΜΓ από δότρια

Πίνακας 8 Βασικά χαρακτηριστικά μελετών ασθενών-μαρτύρων που συμπεριελήφθησαν στη συστηματική ανασκόπηση

No	Μελέτη	Τύπος μελέτης	Υπό μελέτη πληθυσμός	Παρέμβαση - Σύγκριση σίτισης 1: Αποκλειστικά ΜΓ έναντι αποκλειστικά φόρμουλα προώρων 2: Μικτή σίτιση έναντι αποκλειστικά φόρμουλα προώρων 3: ΜΓ σε υψηλή έναντι σε χαμηλή δόση 4: Φρέσκο ΜΓ έναντι παστεριωμένου ΜΓ	Διάρκεια	Μελετούμενη Έκβαση	Περιορισμοί
14	Alshaikh (2015) ⁵⁶	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	443 νεογνά με ΔΚ < 32 εβδομάδων	<ul style="list-style-type: none"> Ομάδα 1: ΜΓ μητέρας προώρου Ομάδα 2: Φόρμουλα Ομάδα 3: Μικτή σίτιση 	Έως την έξοδο από το μαιευτήριο	<ul style="list-style-type: none"> NEK (Bell stage ≥ 2) ROP 	Ο τύπος της μελέτης (pre-post design), χρήση παρελθοντικών μαρτύρων, μη υπολογισμός της ποσότητας του χορηγούμενου ΜΓ
15	Martinez-Rodriguez (2016) ⁵⁷	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	485 νεογνά Ομάδα 1: ΔΚ 23-27 εβδ. Ομάδα 2: ΔΚ 28-32 εβδ. Ομάδα 3: ΔΚ 33-36 εβδ.	<ul style="list-style-type: none"> Ομάδα 1: ΜΓ Ομάδα 2: Φόρμουλα προώρων 	Έως την έξοδο από το μαιευτήριο	<ul style="list-style-type: none"> NEK (Bell stage ≥ 2) 	

Πίνακας 9 Βασικά χαρακτηριστικά μελετών κοόρτης που συμπεριελήφθησαν στη συστηματική ανασκόπηση

No	Μελέτη	Τύπος μελέτης	Υπό μελέτη πληθυσμός	Παρέμβαση - Σύγκριση σίτισης 1: Αποκλειστικά ΜΓ έναντι αποκλειστικά φόρμουλα προώρων 2: Μικτή σίτιση έναντι αποκλειστικά φόρμουλα προώρων 3: ΜΓ σε υψηλή έναντι σε χαμηλή δόση 4: Φρέσκο ΜΓ έναντι παστεριωμένου ΜΓ	Διάρκεια	Μελετούμενη Έκβαση	Περιορισμοί
16	Sisk (2007) ⁵⁸	Κοόρτης	202 πρόωρα νεογνά με ΒΓ 700-1500 γραμμάρια	<ul style="list-style-type: none"> Ομάδα 1: ΜΓ σε υψηλή δόση (>50%) Ομάδα 2: ΜΓ σε χαμηλή (<50%) δόση 	Πρώτες 14 ημέρες ζωής	<ul style="list-style-type: none"> NEK (Bell stage ≥ 2) Σήψη όψιμης έναρξης ROP 	Συμμετέχοντες από διάφορες περιοχές, μη συναίνεση όλων των μητέρων για συμμετοχή στην έρευνα, διενέργεια της έρευνας σε μια μόνο ΜΕΝΝ
17	Heller (2007) ⁵⁹	Κοόρτης	1057 πρόωρα νεογνά με ΒΓ <1000 γραμμάρια	Μητρικό γάλα σε οποιαδήποτε ποσότητα	Έως την έξοδο από το μαιευτήριο ή έως την ημέρα θανάτου ή έως την 120 ^η ημέρα ζωής	<ul style="list-style-type: none"> ROP 	Απώλεια συμμετεχόντων στο Follow-up
18	Manzoni (2013) ⁶⁰	Κοόρτης	498 πρόωρα νεογνά με ΒΓ < 1500 γραμμάρια	<ul style="list-style-type: none"> Ομάδα 1: Αποκλειστικά ΜΓ Ομάδα 2: Φόρμουλα προώρων 	Έως την έξοδο από το μαιευτήριο ή έως τη διορθωμένη ηλικία των 36 εβδομάδων	<ul style="list-style-type: none"> ROP 	Ελέγχθηκε μόνο αν το ΜΓ είναι προστατευτικό σε δόση ≥ 50 ml/kg/Ημέρα έναντι της χορήγησης

							αποκλειστικά φόρμουλα
19	Stock (2015) ⁶¹	Κοόρτης	323 νεογνά με ΔΚ < 32 εβδομάδων	<ul style="list-style-type: none"> Ομάδα 1: Μη παστεριωμένο ΜΓ Ομάδα 2: ΠΜΓ 	Έως την έξοδο από το μαιευτήριο	<ul style="list-style-type: none"> NEK (Bell stage ≥ 2) Σήψη όψιμης έναρξης 	Δεν ελήφθη υπόψη η μέθοδος παστερίωσης
20	Johnson (2015) ⁶²	Κοόρτης	291 πρόωρα νεογνά ΠΧΒΓ	<ul style="list-style-type: none"> Ομάδα 1: ΜΓ σε οποιαδήποτε ποσότητα Ομάδα 2: Φόρμουλα 	Έως την 14 ^η ημέρα ζωής	<ul style="list-style-type: none"> NEK (Bellstage ≥ 2) 	Μικρό δείγμα
21	Ginovart (2016) ⁶³	Κοόρτης	186 πρόωρα νεογνά ΠΧΒΓ	<ul style="list-style-type: none"> Ομάδα 1: ΜΓ Ομάδα 2: Φόρμουλα προώρων 	Έως την έξοδο από το μαιευτήριο	<ul style="list-style-type: none"> ROP NEK (Bell stage ≥ 2) Σήψη όψιμης έναρξης Αύξηση βάρους 	Παράγοντες που επηρεάζουν τη μητέρα να χορηγήσει ΜΓ
22	Kreissl (2017) ⁶⁴	Κοόρτης	283 πρόωρα νεογνά με ΔΚ < 32 εβδομάδων και ΒΓ < 1500 γραμμάρια	<ul style="list-style-type: none"> Ομάδα 1: ΠΜΓ δότριας Ομάδα 2: Φόρμουλα 	Έως την επίτευξη πλήρους εντερικής σίτισης	<ul style="list-style-type: none"> ROP NEK (Bell stage ≥ 2) Λοίμωξη Αύξηση ΒΣ 	Παρελθοντικοί μάρτυρες

23	Hogewind - Schoonen boom (2017) ⁶⁵	Κοόρτης	174 νεογνά με ΔΚ < 30 εβδομάδων και ΒΓ < 1500 γραμμάρια	Μικτή σίτιση, 3 ομάδες ανάλογα με το ποσοστό χορήγησης μητρικού γάλακτος	Έως την επίτευξη πλήρους εντερικής σίτισης ή έως την 28 ^η ημέρα ζωής	<ul style="list-style-type: none"> • Αύξηση βάρους • Σηψαιμία • NEK (Bell stage ≥ 2) 	Η ανομοιογένεια στη σίτιση σε κάθε ομάδα
24	Madore (2017) ⁶⁶	Κοόρτης	81 πρόωρα νεογνά με μέση ΔΚ 27.1 εβδομάδων και μέσο ΒΓ 914 γραμμάρια	<ul style="list-style-type: none"> • Ομάδα 1: ΠΙΜΓ δότριας (>50%) • Ομάδα 2: Αποκλειστικά ΜΓ μητέρας πρόωρου • Ομάδα 3: Φόρμουλα (>50%) 	Οι πρώτες 30 ημέρες ζωής	<ul style="list-style-type: none"> • Αύξηση βάρους σώματος σε ηλικία 30 ημερών – 60 ημερών – 1 έτους – 2 ετών • Νευροαναπτυξιακή έκβαση σε ηλικία ενός έτους και 2 ετών • NEK (Bell stage ≥ 2) • Σήψη όψιμης έναρξης • ROP 	Μόνο το 69% των συμμετεχόντων προσήλθαν στο follow up, οι μητέρες που πρόσφεραν ΜΓ είχαν καλύτερο κοινωνικοοικονομικό επίπεδο
25	Cortez (2018) ⁶⁷	Κοόρτης	118 νεογνά με ΔΚ < 33 εβδομάδων	<ul style="list-style-type: none"> • Ομάδα 1: Αποκλειστικά ΜΓ μητέρας πρόωρου • Ομάδα 2: Αποκλειστικά φόρμουλα 	Έως την έξοδο από το μαιευτήριο	<ul style="list-style-type: none"> • NEK (Bell stage ≥ 2) • Σήψη όψιμης έναρξης • ROP 	

26	Morlacchi (2018) ⁶⁸	Κοόρτης	32 νεογνά με ΔΚ < 32 εβδομάδων και ΒΓ < 1500 γραμμάρια	<ul style="list-style-type: none"> Ομάδα 1: Αποκλειστικά ΜΓ Ομάδα 2: Αποκλειστικά φόρμουλα προώρων 	Έως την έξοδο από το μαιευτήριο ή έως τη διορθωμένη ηλικία των 36 εβδομάδων	<ul style="list-style-type: none"> Αύξηση βάρους 	Εξαιρέθηκαν από τη μελέτη νεογνά με συννοσηρότητες, το ΒΣ εκτιμήθηκε μόνο σε διορθωμένη τελειόμηνη ηλικία
27	Kiechl-Kohlendorfer (2018) ⁶⁹	Κοόρτης	527 νεογνά με ΔΚ < 32 εβδομάδων	<ul style="list-style-type: none"> Ομάδα 1: ΜΓ Ομάδα 2: Φόρμουλα 	Έως την έξοδο από το μαιευτήριο	<ul style="list-style-type: none"> NEK (Bell stage ≥ 2) Σήψη όψιμης έναρξης ROP Νευροαναπτυξιακή έκβαση 	Ελλιπής προσέλευση στο follow up, μητέρες καπνίστριες αρνήθηκαν να συμμετέχουν στο follow up, σύντομη επανεκτίμηση όπου ακόμα δε θα είναι έκδηλα γνωστικά και ακαδημαϊκά προβλήματα, δεν έγινε τυχαιοποίηση του δείγματος
28	Murthy (2019) ⁷⁰	Κοόρτης	398 πρόωρα νεογνά με EXΒΓ	<ul style="list-style-type: none"> Ομάδα 1: ΜΓ Ομάδα 2: Συνδυασμός ΜΓ και ΠΜΓ δότριας Ομάδα 3: ΠΜΓ δότριας 	Έως την έξοδο από το μαιευτήριο	<ul style="list-style-type: none"> NEK (Bell stage ≥ 2) Νοσοκομειακή λοίμωξη Αύξηση βάρους Νευροαναπτυξιακή έκβαση 	

29	De Waard (2019) ⁷¹	Κοόρτης	2947 νεογνά ΠΧΒΓ από 13 διαφορετικές ΜΕΝΝ	<ul style="list-style-type: none"> Ομάδα 1: Αποκλειστικά φόρμουλα Ομάδα 2: Αποκλειστικά ΜΓ Ομάδα 3: ΜΓ και ΠΜΓ δότριας 	Έως την ηλικία των 37 εβδομάδων ή την έξοδο από το μαιευτήριο	<ul style="list-style-type: none"> ΝΕΚ (Bell stage ≥ 2) Αύξηση βάρους σώματος 	Ετερογένεια στον αποικισμό του εντέρου στα διαφορετικά νοσοκομεία, γενετικοί παράγοντες, διαφορές στα διαγνωστικά κριτήρια, ελλιπής παρακολούθηση νεογνών που μεταφέρθηκαν σε άλλη κλινική ή που παρελήφθησαν κατόπιν επιθυμίας των γονέων
30	Sun (2019) ⁷²	Κοόρτης	221 νεογνά με ΔΚ < 30 εβδομάδων	<ul style="list-style-type: none"> Ομάδα 1: ΜΓ ή ΠΜΓ δότριας Ομάδα 2: Μια φορά την ημέρα, χορήγηση <u>φρέσκου</u> μητρικού γάλακτος 	Έως την ηλικία των 32 εβδομάδων	<ul style="list-style-type: none"> ΝΕΚ (Bell stage ≥ 2) Αύξηση βάρους σώματος 	Καλύτερο μορφωτικό επίπεδο και προγενετικά χορήγηση κορτικοειδών και μαγνησίου, στην ομάδα των θηλαζουσών μητέρων
31	Belfort (2019) ⁷³	Κοόρτης	138,703 νεογνά με ΔΚ 23-29 εβδομάδων και ΒΓ 401-1500 γραμμάρια	<ul style="list-style-type: none"> Ομάδα 1: Αποκλειστικά ΜΓ Ομάδα 2: Μικτή σίτιση Ομάδα 3: Αποκλειστικά φόρμουλα 	Έως την έξοδο από το μαιευτήριο	<ul style="list-style-type: none"> Αύξηση βάρους σώματος 	Ελλιπώς καταγεγραμμένα δεδομένα σίτισης μετά την έξοδο του νεογνού από τη ΜΕΝΝ

32	Canizo Vasquez (2019) ⁷⁴	Κοόρτης	227 νεογνά ΠΧΒΓ	<ul style="list-style-type: none"> Ομάδα 1: ΜΓ και συμπλήρωμα φόρμουλα Ομάδα 2: ΜΓ και συμπλήρωμα ΠΜΓ δότριας 	Έως την έξοδο από το μαιευτήριο	<ul style="list-style-type: none"> NEK (Bell stage ≥ 2) Σήψη όψιμης έναρξης Αύξηση βάρους σώματος 	Μικρό δείγμα, δεν περιλήφθηκε στην ανάλυση η αιτιολογία του πρόωρου τοκετού
33	Lund (2020) ⁷⁵	Κοόρτης	90 πρόωρα νεογνά με ΔΚ < 28 εβδομάδων	<ul style="list-style-type: none"> Ομάδα 1: Φρέσκο ΜΓ < 80% + ΠΜΓ δότριας Ομάδα 2: Φρέσκο ΜΓ $\geq 80\%$ + ΠΜΓ δότριας 	Οι πρώτες 28 ημέρες ζωής	<ul style="list-style-type: none"> Αύξηση βάρους σώματος ROP Σήψη όψιμης έναρξης 	Η διαστρωμάτωση των ομάδων ανάλογα με την ποσότητα ΜΓ που λαμβάνουν δεν είναι η ιδανική, ο υπό μελέτη πληθυσμός προέρχεται από μια RCT που μελετά μια άλλη έκβαση, τα νεογνά για αρκετό χρονικό διάστημα λάμβαναν παρεντερική διατροφή.
34	Carome (2021) ⁷⁶	Κοόρτης	306 πρόωρα νεογνά με ΒΓ < 1000 γραμμάρια	<ul style="list-style-type: none"> Ομάδα 1: ΜΓ ή/και ΠΜΓ ενισχυμένο με fortifier ανθρώπινης σύστασης Ομάδα 2: Φόρμουλα ή/και ΜΓ ενισχυμένο με fortifier 	Έως τη διορθωμένη ηλικία των 34 εβδομάδων	<ul style="list-style-type: none"> NEK (Bell stage ≥ 2) Σήψη 	Η διάρκεια της μελέτης ήταν 5 έτη

πρωτεΐνης αγελαδινού γάλακτος							
35	Kazmi (2022) ⁷⁷	Κοόρτης	210 νεογνά με ΔΚ < 32 εβδομάδων και ΒΓ < 1500 γραμμάρια	<ul style="list-style-type: none"> Ομάδα 1: ΜΓ Ομάδα 2: ΠΜΓ δότριας 	Έως τη διορθωμένη ηλικία των 34 εβδομάδων	<ul style="list-style-type: none"> Αύξηση βάρους σώματος Νευροαναπτυξιακή έκβαση 	Μικρότερο το δείγμα των νεογνών που σιτίζονται με ΠΜΓ δότριας σε σχέση με τα νεογνά που σιτίζονται με ΜΓ, ομοίως διαφορετικό ποσοστό των 2 ομάδων προσήλθαν στο follow up, δεν καταγράφηκαν εργαστηριακοί δείκτες και τυχόν χορήγηση συμπληρωμάτων που μπορεί να επηρέασαν την ανάπτυξη, δεν καταγράφηκαν δημογραφικά και κοινωνικά δεδομένα των μητέρων

Για την εκτίμηση της ποιότητας των μελετών που συμπεριελήφθησαν στη συστηματική ανασκόπηση, χρησιμοποιήθηκαν κατάλληλα εργαλεία αξιολόγησης της συστηματικής μεροληψίας (risk of bias). Ειδικότερα, για τις μελέτες παρατήρησης χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο Newcastle Ottawa Scale (NOS) (https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)⁷⁸ και για τις τυχαιοποιημένες μελέτες χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο Risk of Bias 2 (RoB-2)⁷⁹. Παρακάτω, παρατίθενται οι αντίστοιχοι πίνακες.

Πίνακας 10 Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (Rob2)

	Bias arising from the randomization process	Bias due to deviations from intended interventions	Bias due to missing outcome data	Bias in measurement of the outcome	Bias in selection of the reported result	Overall risk of bias
Schanler et al (2005)	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Sullivan et al (2010)	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Cooke et al (2010)	Low	Some concerns	Low	Some concerns	Low	Some concerns
Cossey et al (2012)	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Cristofalo et al (2013)	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Marseglia et al (2015)	Low	High	Low	Some concerns	Some concerns	High
Corpeleijn et al (2016)	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Trang et al (2018)	Low	Some concerns	Low	Low	Low	Some concerns
Toftlund et al (2018)	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Li et al (2019)	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Nandakumar et al (2020)	Low	Low	Low	Low	Low	Low

Lapidaire et al (2022)	Low	Low	Low	Low	Low	Low
------------------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Πίνακας 11 Συγχρονικές μελέτες (NOS)

	Selection				Comparability		Outcome		Total (10*)
	1	2	3	4	1a	1b	1	2	
Kim et al (2017)	*	-	*	*	*	*	*	**	8

Πίνακας 12 Μελέτες ασθενών-μαρτύρων (NOS)

	Selection				Comparability		Exposure			Total (9*)
	1	2	3	4	1	2	1	2	3	
Alshaikh et al (2015)	*	-	*	-	*	*	*	*	*	7
Martinez-Rodriguez et al (2016)	*	*	*	-	*	*	*	*	-	7

Πίνακας 13 Μελέτες κοόρτης (NOS)

	Selection				Comparability		Outcome			Total (9*)
	1	2	3	4	1	2	1	2	3	
Sisk et al (2007)	-	*	*	*	-	*	*	*	-	6
Heller et al (2007)	*	*	*	-	*	*	*	*	*	8
Manzoni et al (2013)	-	*	*	-	*	*	*	*	*	7
Stock et al (2015)	*	*	*	-	*	*	*	*	*	8

Johnson et al (2015)	*	-	*	*	*	-	*	*	*	7
Ginovart et al (2016)	*	*	*	-	*	*	*	*	*	8
Kreissl et al (2017)	*	-	*	*	*	-	*	-	*	6
Hogewind-Schoonenboom et al (2017)	*	*	*	-	*	*	*	*	*	8
Madore et al (2017)	*	*	*	*	*	*	*	*	-	8
Cortez et al (2018)	-	-	*	*	*	*	*	*	*	7
Morlacchi et al (2018)	-	-	*	*	*	*	*	*	*	7
Kiechl-Kohlendorfer et al (2018)	*	*	*	*	*	*	*	-	-	7
Murthy et al (2019)	*	*	*	*	*	*	*	-	-	7
De Waard et al (2019)	*	*	*	*	*	-	*	*	-	7
Sun et al (2019)	*	*	*	*	*	-	*	-	*	7
Belfort et al (2019)	*	*	*	-	*	*	-	*	-	6
Canizo Vasquez et al (2019)	*	*	*	-	*	-	*	*	*	7
Lund et al (2020)	-	*	*	*	*	*	*	-	-	6
Carome et al (2021)	*	*	*	-	*	-	*	*	*	7
Kazmi et al (2022)	*	*	*	-	*	-	*	*	-	6

5.1 Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές

Η μελέτη 1⁴³ των Schanler et al είναι μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή, που διενεργήθηκε στη MENN του Παιδιατρικού Νοσοκομείου του Τέξας, κατά το χρονικό διάστημα Αύγουστος 1997-Ιούλιος 2001. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν νεογνά με ΔΚ <30 εβδομάδων, οι μητέρες των οποίων επρόκειτο να θηλάσουν. Κατόπιν, χωρίστηκαν τυχαία σε ομάδες, ώστε να λάβουν επί ανεπαρκούς χορήγησης ΜΓ είτε ΠΜΓ από μητέρα δότρια είτε φόρμουλα προώρων. Τελικά, προέκυψαν 3 ομάδες από το συνολικό δείγμα των 243 νεογνών, από τις οποίες η πρώτη (79 νεογνά) έλαβε μόνο μητρικό γάλα, η δεύτερη (81 νεογνά) έλαβε ΜΓ και ΠΜΓ δότριας ως συμπλήρωμα και η τρίτη (92 νεογνά) έλαβε ΜΓ και φόρμουλα ως συμπλήρωμα. Η διάρκεια της μελέτης ήταν από την 4^η ημέρα ζωής έως την 90^η ή μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο, όποια από αυτές επερχόταν νωρίτερα. Από τα 243 νεογνά της μελέτης, τα 7 δε ξεκίνησαν ποτέ σίτιση και 17 νεογνά (21%) λόγω ανεπαρκούς πρόσληψης ΒΣ μετέβησαν από την ομάδα χορήγησης ΠΜΓ στην ομάδα της φόρμουλας. Παρόλα αυτά, κατά την ανάλυση των δεδομένων, παρέμειναν στην αρχική ομάδα εγγραφής τους. Δεν υπήρξαν διαφορές στις ομάδες ως προς τα κλινικά χαρακτηριστικά τους. Υπήρξαν όμως διαφορές ως προς τη χορήγηση προγενετικά κορτικοειδών, οπότε και καταγράφηκε ως συμμεταβλητή κατά την ανάλυση των μελετώμενων εκβάσεων. Ως προς τα αποτελέσματα, τα νεογνά της μελέτης από τις ομάδες ΠΜΓ και φόρμουλας, δεν εμφάνισαν διαφορά στην επίπτωση της σήψης όψιμης έναρξης ή στη ΝΕΚ. Η ομάδα των νεογνών που σιτίζονταν με συμπλήρωμα ΠΜΓ εμφάνισαν βραδύτερο ρυθμό αύξησης σε σχέση με την ομάδα της φόρμουλας. Συγκριτικά όμως με τις ομάδες ΠΜΓ και φόρμουλας, η ομάδα του αποκλειστικού ΜΓ, εμφάνισε λιγότερα επεισόδια σήψης όψιμης έναρξης (OR 0.47), λιγότερες επαναλοιμώξεις και λιγότερες υπότροπες ΝΕΚ (OR 0.18%). Επιπλέον, ο αριθμός των περιστατικών σήψης ή/και ΝΕΚ παρουσίασε αρνητική συσχέτιση σε σχέση με τον χορηγούμενο όγκο ΜΓ.

Η μελέτη 2⁴⁴ των Sullivan et al πραγματοποιείται για να διερευνήσει τα οφέλη που προκύπτουν από τη χορήγηση μιας διατροφής που βασίζεται αποκλειστικά σε μια δίαιτα με συστατικά από ανθρώπινο γάλα. Στην παρούσα τυχαιοποιημένη δοκιμή περιελήφθησαν 207 εξαιρετικά πρόωρα νεογνά με ΒΓ 500-1250 γραμμάρια, από συνολικά 12 MENN, 11 στις ΗΠΑ και 1 στην Αυστρία, των οποίων οι μητέρες χορηγούσαν ΜΓ. Τα βρέφη αυτά χωρίστηκαν σε 3 ομάδες ανάλογα με το πρωτόκολλο σίτισης: η πρώτη και δεύτερη ομάδα

σιτιζόταν με ΜΓ ενισχυμένο με ενισχυτικό ανθρώπινης σύστασης όταν η εντερική σίτιση έφτανε τα 100 ή 40 ml/kg/ημέρα αντιστοίχως και ως συμπλήρωμα ΠΜΓ, ενώ η τρίτη ομάδα σιτιζόταν με ΜΓ ενισχυμένο με ενισχυτικό βόειας προέλευσης όταν η εντερική σίτιση έφτανε σε επίπεδα 100 ml/kg/ημέρα και ως συμπλήρωμα φόρμουλα. Η μελέτη διήρκησε έως την 91^η ημέρα ζωής είτε έως την έξοδο από το νοσοκομείο είτε έως την επίτευξη του 50% των γευμάτων από του στόματος, οτιδήποτε επερχόταν πρώτο από τα ανωτέρω. Κατά την ανάλυση των αποτελεσμάτων, καθότι δεν υπήρχαν διαφορές στην έκβαση μεταξύ της πρώτης και δεύτερης ομάδας, θεωρήθηκαν ως μια ενιαία ομάδα και συγκρίθηκαν με την ομάδα της φόρμουλας. Ως αποτέλεσμα προέκυψε ότι τα νεογνά που σιτίζονταν με ΜΓ ενισχυμένο με ενισχυτικό ανθρώπινης προέλευσης και ΠΜΓ παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά ΝΕΚ και ΝΕΚ για την οποία απαιτήθηκε χειρουργική επέμβαση ($P=0.02$). Διαπιστώθηκε μείωση στην επίπτωση της ΝΕΚ κατά 50% και στην επίπτωση της χειρουργικής ΝΕΚ σχεδόν 90% στα νεογνά που σιτίστηκαν αποκλειστικά με γάλα ανθρώπινης προέλευσης. Δεν προέκυψαν σημαντικές διαφορές στις 3 ομάδες ως προς την επίπτωση των ROP, σήψης όψιμης έναρξης και ως προς την αύξηση των νεογνών.

Η τυχαιοποιημένη μελέτη 3⁴⁵ των Cooke et al, είχε ως σκοπό να διερευνήσει την αύξηση των νεογνών και την εναπόθεση λίπους σε πρόωρα νεογνά πολύ χαμηλού βάρους γέννησης που σιτίζονταν είτε με φόρμουλα (ομάδα 1: εμπλουτισμένη φόρμουλα πρόωρων, ομάδα 2: συνήθης φόρμουλα για τελειόμηνα, ομάδα 3: ο συνδυασμός τους) είτε με ΜΓ (ομάδα 4), κατά την έξοδο από το νοσοκομείο έως και την διορθωμένη ηλικία των 12 μηνών. Στη μελέτη συμμετείχαν 164 νεογνά με ΒΓ <1750 γραμμάρια. Τα βρέφη μετά την έξοδο επανεκτιμήθηκαν σε εξωτερική μονάδα για τη μέτρηση του σωματικού λίπους με DEXA και για την εκτίμηση της ανάπτυξής τους, σε διορθωμένη ηλικία 3, 6 και 12 μηνών. Όλα τα νεογνά παρουσίασαν catch-up growth, αλλά η αύξηση του ΒΣ ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα 1 ($P<0.01$). Η αύξηση αυτή όμως δε συσχετίστηκε με αυξημένη κεντρική εναπόθεση λίπους. Ένα από τα μειονεκτήματα της μελέτης είναι ότι δεν έγινε εκτίμηση της αντίστασης στην ινσουλίνη.

Η μελέτη 4⁴⁶ των Cossey et al είναι μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή η οποία ως σκοπό είχε να ερευνήσει αν η παστερίωση του μητρικού γάλακτος της μητέρας επηρεάζει την επίπτωση και τη σοβαρότητα των περιγεννητικών λοιμώξεων. Η αρχική υπόθεση ήταν πως εφόσον με την παστερίωση του ΜΓ αδρανοποιούνται οι ανοσοβιολογικές του ιδιότητες, τα νεογνά αυτά που σιτίζονται με ΠΜΓ θα εμφανίζουν λοιμώξεις σε μεγαλύτερη συχνότητα και βαρύτητα. Στην εν λόγω μελέτη συμμετείχαν 303 νεογνά με ΔΚ <32 εβδομάδων και ΒΓ

<1500 γραμμάρια, που γεννήθηκαν στο διάστημα Μάρτιος 2006-Δεκέμβριος 2010 και εισήχθησαν στη MENN της Πανεπιστημιακής κλινικής του Λέβεν, στο Βέλγιο. Τα νεογνά αυτά έλαβαν ως σίτιση είτε φρέσκο είτε παστεριωμένο μητρικό γάλα κατά τις πρώτες 8 εβδομάδες ζωής. Το ΠΜΓ ήταν από την ίδια τη μητέρα του νεογνού και όχι από δότρια και ως μέθοδος παστερίωσης, γινόταν θέρμανση του γάλακτος στους 62,5°C για 30 λεπτά. Όσον αφορά το φρέσκο μητρικό γάλα των μητέρων, αν διαπιστωνόταν η ύπαρξη Gram αρνητικού παθογόνου, σταφυλόκοκκου ή εντερόκοκκου, προσωρινά γινόταν διακοπή της χορήγησης και αντικατάσταση από φόρμουλα. Η μελετώμενη κύρια έκβαση ήταν η επίπτωση της σήψης όψιμης έναρξης. Το αποτέλεσμα ήταν ότι δεν υπήρξε στατιστικά μεγάλη διαφορά στην επίπτωση της εργαστηριακά επιβεβαιωμένης σήψης όψιμης έναρξης ανάμεσα στις 2 ομάδες: ομάδα φρέσκου ΜΓ 22/151 (0.15, CI: 0.08– 0.20) και ομάδα ΠΜΓ 31/152 (0.20, CI: 0.14–0.27) με RR 0.71, 95%. Παρόλα αυτά, σημειώνεται μια τάση προς αύξηση των περιστατικών αυτών, στην ομάδα των παιδιών ΠΜΓ. Ως προς τη συχνότητα της ΝΕΚ, δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες, όμως όλα τα σοβαρά περιστατικά ΝΕΚ για τα οποία χρειάστηκε χειρουργική επέμβαση προέρχονταν από την ομάδα του ΠΜΓ. Τέλος, ανάμεσα στα δευτερεύοντα αποτελέσματα που μελετήθηκαν είναι η ROP, η IVH και η περικοιλιακή λευκομαλακία, για τα οποία δεν βρέθηκε διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Η μελέτη ⁵⁴⁷ των Cristofalo et al είναι μια τυχαιοποιημένη μελέτη στην οποία εκτιμήθηκε η νοσηρότητα σε εξαιρετικά πρόωρα νεογνά που σιτίζονταν είτε με ανθρώπινο γάλα είτε με φόρμουλα. Τα 53 νεογνά με ΒΓ 500-1250 γραμμάρια που συμμετείχαν στη μελέτη προήλθαν από 7 διαφορετικές MENN (6 στις ΗΠΑ και 1 στην Αυστρία) και χωρίστηκαν σε 2 ομάδες: η 1^η ομάδα σιτιζόταν αποκλειστικά με φόρμουλα, ενώ η 2^η ομάδα σιτιζόταν με παστεριωμένο ανθρώπινο γάλα από μητέρα-δότρια ενισχυμένο με ενισχυτικό ανθρώπινης προέλευσης. Η κυρίως μελετώμενη έκβαση ήταν η διάρκεια της παρεντερικής διατροφής, αλλά στα δευτερογενή αποτελέσματα εκτιμήθηκε και η αύξηση και η επίπτωση της ΝΕΚ. Προέκυψε τελικά ότι τα νεογνά που ανήκαν στην ομάδα της φόρμουλας παρουσίασαν παρατεταμένες ανάγκες για παρεντερική διατροφή (36 ημέρες έναντι 27 ημέρες για τα νεογνά της ομάδας του ανθρώπινου γάλακτος). Η επίπτωση της ΝΕΚ ήταν 21% στην ομάδα της φόρμουλας και μόνο 3% στην ομάδα του ανθρώπινου γάλακτος (P=0.08). Η επίπτωση της ΝΕΚ για την οποία απαιτήθηκε χειρουργική επέμβαση ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα της φόρμουλας (4 περιπτώσεις έναντι 0 περιπτώσεις στην ομάδα ανθρώπινου γάλακτος, P=0.04). Η αύξηση του ΒΣ ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα

της φόρμουλας αλλά δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά. Η επίπτωση της σήψης όψιμης έναρξης ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της φόρμουλας, 79% έναντι 55% στην ομάδα του ανθρώπινου γάλακτος.

Στην τυχαιοποιημένη μελέτη 6⁴⁸ των Marseglia et al, σκοπός ήταν να εκτιμηθεί η αύξηση των πρόωρων νεογνών ανάλογα με τη διατροφή τους. Συμμετείχαν συνολικά 172 πρόωρα νεογνά με ΒΓ 500-2000 γραμμάρια και ΔΚ 25-34 εβδομάδων από 4 διαφορετικές ΜΕΝΝ, γεννημένα το διάστημα Ιούλιος 2009-Δεκέμβιος 2010. Αποκλείστηκαν νεογνά με υποκείμενο νόσημα ή με παράγοντα κινδύνου που θα προκαλούσε δυσκολίες στη σίτιση. Τα νεογνά χωρίστηκαν σε 2 ομάδες: η πρώτη αποτελούνταν από 97 νεογνά που διατρέφονταν αποκλειστικά με μια νέα φόρμουλα ειδική για πρόωρα και η δεύτερη από 75 νεογνά που σιτίζονταν με ενισχυμένο ΜΓ. Δεν παρατηρηθήκαν σημαντικές διαφορές στην αύξηση του ΒΣ στις 2 ομάδες κατά την έξοδό τους από το μαιευτήριο.

Η μελέτη 7⁴⁹ των Corpeleijn et al είναι μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή μελέτη στην οποία διερευνάται αν μειώνεται η νοσηρότητα και η θνησιμότητα σε πρόωρα νεογνά που λαμβάνουν ΜΓ και στα οποία χορηγείται ως συμπλήρωμα ΠΜΓ δότριας αντί για φόρμουλα, κατά τη διάρκεια των πρώτων 10 ημερών ζωής. Στη μελέτη συμμετείχαν 373 νεογνά με ΒΓ <1500 γραμμάρια από 6 διαφορετικές ΜΕΝΝ της Ολλανδίας, γεννημένα από 30 Μαρτίου 2012 έως τις 17 Αυγούστου 2014. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν τα κάτωθι: χρήση ουσιών από μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης, χρωμοσωμικές ή μείζονες συγγενείς ανωμαλίες, συγγενής λοίμωξη, περιγεννητική ασφυξία και ενδεχόμενη χορήγηση ξένου γάλακτος πριν την τυχαιοποίηση. Όλα τα νεογνά λάμβαναν ΜΓ της μητέρας τους και όταν αυτό δεν επαρκούσε χορηγούνταν ως συμπλήρωμα είτε ΠΜΓ δότριας είτε φόρμουλα, και εντάσσονταν έτσι σε μια εκ των δύο ομάδων: 182 νεογνά στην ομάδα ΠΜΓ και 190 στην ομάδα της φόρμουλας. Δεν χορηγήθηκε σε αυτό το διάστημα κανένα ενισχυτικό του ΜΓ. Οι κύριες εκβάσεις που μελετήθηκαν ήταν: σοβαρή λοίμωξη (σήψη ή μηνιγγίτιδα), ΝΕΚ και η θνησιμότητα κατά τη διάρκεια των πρώτων 60 ημερών ζωής. Στην παρούσα μελέτη δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στις 2 ομάδες για τις υπό μελέτη εκβάσεις. Παρόλα αυτά διαπιστώθηκε μια τάση προς μειωμένο κίνδυνο για σοβαρή λοίμωξη και ΝΕΚ όταν χορηγούνταν ΜΓ από τη μητέρα σε ποσοστό >50% από τον συνολικό όγκο των χορηγούμενων γευμάτων.

Στη μελέτη 8⁵⁰ των Trang et al, οι συγγραφείς διενήργησαν μια προοπτική ανάλυση στο πλαίσιο μιας τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής (“The Donor Milk for Improved

Neurodevelopmental Outcome”) με σκοπό να εκτιμήσουν τη σχέση οικονομικού κόστους-οφέλους από τη χορήγηση ΠΜΓ αντί φόρμουλας. Στη μελέτη συμμετείχαν 363 νεογνά ΠΧΒΓ τα οποία εισήχθησαν στη μελέτη από τον Οκτώβριο του 2010 έως τον Δεκέμβριο του 2012. Τα νεογνά αυτά όταν δεν επαρκούσε το ΜΓ διατρέφονταν είτε με ΠΜΓ είτε με φόρμουλα. Η επίπτωση της ΝΕΚ διέφερε σημαντικά στις 2 ομάδες (ομάδα ΠΜΓ 3.9%, ομάδα της φόρμουλας 11%, $P=0.01$). Αν και η χορήγηση του ΠΜΓ δεν περιορίσε ιδιαίτερα το κόστος, μείωσε την επίπτωση ΝΕΚ, υποστηρίζοντας έτσι την χορήγησή του στα πρόωρα νεογνά.

Η μελέτη 9⁵¹ των Toftlund et al είναι μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, στην οποία οι συγγραφείς με αφορμή βιβλιογραφικά δεδομένα σε τελειόμηνα βρέφη που συσχετίζουν τη σίτιση με φόρμουλα και την πρώιμη ταχεία αύξηση με αυξημένο κίνδυνο για μεταβολικό σύνδρομο και αντιστοίχως, τη σίτιση με μητρικό γάλα με μειωμένο κίνδυνο, θέλησαν να διερευνήσουν αυτή την υπόθεση και σε πρόωρα νεογνά. Η μελέτη αυτή διενεργήθηκε σε 4 νεογνολογικές μονάδες στη Δανία από το 2004 έως το 2008. Συμμετείχαν συνολικά 281 βρέφη με $\Delta K < 32$ εβδομάδων τα οποία είχαν τακτική παρακολούθηση σε εξωτερική βάση έως και την ηλικία των 6 ετών. Τα νεογνά ετέθησαν σε 3 ομάδες ανάλογα με το μοντέλο σίτισης κατά την έξοδό τους από τη ΜΕΝΝ: νεογνά που έλαβαν μη ενισχυμένο μητρικό γάλα, νεογνά που έλαβαν ενισχυμένο μητρικό γάλα και νεογνά που έλαβαν αποκλειστικά φόρμουλα. Η παρέμβαση διήρκεσε έως την διορθωμένη ηλικία των 4 μηνών. Σε ηλικία 6 ετών, εκτιμήθηκαν σωματομετρικοί δείκτες (ΒΣ, ύψος και BMI) ενώ διενεργήθηκε αιμοληψία και DEXA (dual energy X-ray absorptiometry). Συνολικά, 239 παιδιά προσήλθαν στο follow up. Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις ομάδες ΜΓ/φόρμουλας ως προς το BMI και τη συχνότητα παχυσαρκίας. Τα παιδιά που ανήκαν στην ομάδα της φόρμουλας φάνηκε να εμφανίζουν πιο συχνά ταχεία αύξηση ΒΣ σε διορθωμένη ηλικία 34 εβδομάδων έως 2 μηνών (άνοδος στις καμπύλες αύξησης ΒΣ > 1 SD) και η πρώιμα ταχεία αύξηση συσχετίστηκε με μεταβολικές συνιστώσες (εκτιμήθηκαν οι δείκτες: σωματικό λίπος, δείκτης σωματικού λίπους, άλιπη μάζα σώματος, μυική μάζα και κοιλιακό λίπος) που αυξάνουν τον κίνδυνο για μεταβολικό σύνδρομο. Οι μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης δε φάνηκε να διαφέρουν ανάμεσα στις ομάδες ούτε και οι εργαστηριακοί δείκτες, πλην των τριγλυκεριδίων τα οποία ήταν αυξημένα στην ομάδα του ενισχυμένου ΜΓ σε σχέση με την ομάδα της φόρμουλας ($P=0.002$).

Η μελέτη 10⁵² των Li et al διενεργήθηκε και αυτή με σκοπό να διερευνηθεί η επίδραση του ΜΓ στη σωματική σύσταση των πρόωρων νεογνών. Είναι μια ανάλυση δεδομένων μιας

τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης στην οποία συμμετείχαν 4 νοσοκομεία της Αγγλίας από τον Ιούλιο του 2010 έως τον Ιούλιο του 2013 και αφορούσε 133 νεογνά με ΔΚ<31 εβδομάδων. Τα νεογνά αυτά ετέθησαν σε 3 ομάδες ανάλογα με την πρόσληψη του ΜΓ: η πρώτη ομάδα λάμβανε αποκλειστικά ΜΓ, η δεύτερη ομάδα σιτιζόταν με ΜΓ σε ποσοστό 51-99% και η τρίτη ομάδα σιτιζόταν κυρίως με φόρμουλα (ΜΓ≤50%). Η καταγραφή αυτή έγινε μέχρι την ηλικία των 34 εβδομάδων, καθότι σε αυτή την ηλικία τα νεογνά μπορούν πλέον να κάνουν αποδοτικές θηλαστικές κινήσεις και είναι δύσκολο να υπολογιστεί το ποσοστό λήψης ΜΓ. Σε διορθωμένη τελειόμηνη ηλικία (37-44 εβδομάδων) στα βρέφη αυτά πραγματοποιήθηκε ολόσωμη MRI με σκοπό να μετρηθούν ο λιπώδης και ο άλιπος ιστός. Τα 38 βρέφη της ομάδας της φόρμουλας σε σχέση με την ομάδα των 56 αποκλειστικά θηλαζόντων βρεφών ζύγιζαν 283.6 γραμμάρια περισσότερο και είχαν 257.4 γραμμάρια περισσότερο άλιπο ιστό, ενώ είχαν μεγαλύτερο z-score της αύξησης του ΒΣ σε τελειόμηνη ηλικία σε σχέση με το ΒΓ. Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις ομάδες των αποκλειστικά θηλαζόντων και των κυρίως θηλαζόντων.

Η μελέτη 11⁵³ των Nandakumar et al είναι μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη που έλαβε χώρα σε ένα τριτοβάθμιο κέντρο στην Ινδία, από τον Αύγουστο του 2014 έως τον Απρίλιο του 2016. Η μελέτη αυτή αφορούσε πρόωρα νεογνά ΠΧΒΓ με ΔΚ 27-32 εβδομάδων που σιτιζόνταν είτε αποκλειστικά με ΜΓ (54 νεογνά) είτε με μικτή σίτιση (58 νεογνά). Κύριος σκοπός της ήταν να διερευνηθεί η συσχέτιση του είδους διατροφής με την επίπτωση της ΝΕΚ, καθώς και με την αύξηση του ΒΣ, αλλά δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις 2 ομάδες.

Η μελέτη 12⁵⁴ των Lapidaire et al είναι μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή. Συμμετείχαν πρόωρα βρέφη με ΒΓ<1800 γραμμάρια, που εισήχθησαν σε 5 ΜΕΝΝ στην Αγγλία κατά τη διάρκεια των ετών 1985-1987. Τα νεογνά τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδες ανάλογα με τη διατροφή τους: σίτιση αποκλειστικά με φόρμουλα προώρων και σίτιση με φόρμουλα τυπική για τελειόμηνα αποκλειστικά ή ως συμπλήρωμα σε βρέφη που διατρέφονταν με ΜΓ και σίτιση με ΠΜΓ αποκλειστικά ή ως συμπλήρωμα σε νεογνά που λάμβαναν ΜΓ. Διαπιστώθηκε ότι για κάθε 10% αύξηση στην χορήγηση ΜΓ ή ΠΜΓ τράπεζας, μειωνόταν ο κίνδυνος της ΝΕΚ κατά 8-12%. Διενεργήθηκαν IQ τεστ σε ηλικία 7, 15, 20 και 30 ετών. Διαπιστώθηκε ότι η κατά 10% αύξηση στη χορήγηση ΜΓ συσχετίστηκε με 0.7 υψηλότερο συνολικά σκορ IQ σε ηλικία 7 ετών.

Για τον έλεγχο της ποιότητας κάθε ελεγχόμενης τυχαιοποιημένης δοκιμής χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο υπολογισμού του κινδύνου μεροληψίας Cochrane RoB2. Από τις 12 μελέτες, οι εννέα^{43,44,46,47,49,51,52,53,54} κρίθηκαν ως χαμηλού κινδύνου μεροληψίας. Η μελέτη 6⁴⁸ στην οποία αξιολογήθηκε η αύξηση του βάρους των προώρων νεογνών που έλαβαν μια νέα φόρμουλα γάλακτος κρίθηκε ως υψηλού κινδύνου μεροληψίας κυρίως λόγω πιθανής μεροληψίας αναφοράς. Τέλος, σε δύο μελέτες^{45,50} κατά τον υπολογισμό του συνολικού κινδύνου μεροληψίας εκτιμήθηκε ότι υπάρχουν ορισμένες ανησυχίες κυρίως στον τομέα «αποκλίσεις από τις επιδιωκόμενες παρεμβάσεις».

5.2 Συγχρονικές μελέτες

Η μελέτη 13⁵⁵ των Kim et al είναι μια συγχρονική μελέτη στην οποία οι συγγραφείς προσπαθούν να αποσαφηνίσουν τους κινδύνους και το όφελος από τη χρήση ΠΜΓ έναντι της χρήσης φόρμουλας στα πρόωρα νεογνά. Η έρευνα αυτή διενεργήθηκε σε ένα κέντρο στην Κορέα, με νεογνά που εισήχθησαν στη ΜΕΝΝ από τον Ιανουάριο 2011 έως τον Δεκέμβριο του 2016. Συμμετείχαν συνολικά 90 νεογνά με ΒΓ<1500 γραμμάρια και ΔΚ<32 εβδομάδων τα οποία σχημάτισαν 2 ομάδες ανάλογα με τη σίτισή τους: η πρώτη ομάδα αποτελούταν από 36 νεογνά τα οποία σιτιζόνταν αποκλειστικά με ΠΜΓ και η δεύτερη ομάδα από 54 νεογνά τα οποία διατρέφονταν με φόρμουλα και ΜΓ ή ΠΜΓ. Όταν τα νεογνά της ομάδας ΠΜΓ έφταναν σε ποσότητα γάλακτος 130 ml/kg/ημέρα (χρειάστηκαν περίπου 4 εβδομάδες) γινόταν ενίσχυση του ΠΜΓ με ενισχυτικό και προστίθετο και φόρμουλα στη διατροφή τους. Τα περισσότερα περιστατικά ΝΕΚ εκδηλώνονται τις πρώτες 2-4 εβδομάδες ζωής, οπότε η όσιμη ενίσχυση του γάλακτος, περίπου στις 4 εβδομάδες, βοήθησε να μειωθεί ο κίνδυνος για ΝΕΚ. Σημαντικό είναι ότι στην ομάδα της φόρμουλας, η χορήγηση ΜΓ ή ΠΜΓ δεν ξεπέρασε το 10% της συνολικής εντερικής σίτισης. Ως προς τα αποτελέσματα, ένα νεογνό μόνο στην ομάδα ΠΜΓ ανέπτυξε σήψη όσιμης έναρξης ή ΝΕΚ σε σχέση με 21 νεογνά στην ομάδα της φόρμουλας (OR 0.05). Δεν υπήρξαν αξιοσημείωτες διαφορές στην εκδήλωση ROP. Τέλος, αν και η ομάδα του ΠΜΓ φάνηκε να έχει μικρότερο ρυθμό αύξησης ΒΣ από τη γέννηση έως την επίτευξη σίτισης 130 ml/kg/ημέρα, τελικά δεν φάνηκε να υπάρχει σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 2 ομάδες σε ηλικία 60 ημερών.

Για τον έλεγχο της ποιότητας της συγχρονικής μελέτης, χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale. Η μελέτη των Kim et al βαθμολογήθηκε με 8

αστέρια, συνεπώς θεωρείται αξιόπιστη ενώ το κύριο πρόβλημα ήταν το μικρό δείγμα της μελέτης, ειδικά στην ομάδα των νεογνών που σιτίζονταν με ΠΜΓ.

5.3 Μελέτες ασθενών-μαρτύρων

Η μελέτη 14⁵⁶ των Alshaikh et al είναι μια αναδρομική μελέτη, της οποίας σκοπός ήταν να διερευνήσει τα οφέλη που προέκυψαν σε μια MENN ως προς την επίπτωση της NEK, μετά από εφαρμογή τεχνικών βελτίωσης της γαλακτοφορίας των μητέρων των πρόωρων νεογνών με ΔΚ<32 εβδομάδων, ώστε να χορηγηθεί αποκλειστικά ΜΓ αλλά και πρωτόγαλα. Η έρευνα διενεργήθηκε σε μια MENN στον Καναδά και συμμετείχαν πρόωρα νεογνά που γεννήθηκαν μεταξύ 1 Δεκεμβρίου 2009 έως και 31 Μαρτίου 2012. Η μελέτη κατηγοριοποιήθηκε σε 3 χρονικές φάσεις: η πρώτη φάση 12 μήνες πριν την παρέμβαση, η δεύτερη μεταβατική φάση 12 μήνες από την έναρξη της παρέμβασης και η τρίτη φάση 15 μήνες μετά το πέρας της μεταβατικής φάσης. Στην πρώτη φάση συμμετείχαν 189 νεογνά και στην τρίτη φάση συμμετείχαν 254 νεογνά. Η μεταβατική φάση δεν συμπεριλήφθηκε στη σύγκριση των αποτελεσμάτων. Ως προς τα αποτελέσματα, φάνηκε ότι μετά την παρέμβαση τα ποσοστά επιτυχούς χορήγησης ΜΓ αυξήθηκαν και στην ανάλυση παλινδρόμησης διαπιστώθηκε ότι μειώθηκε σημαντικά ο κίνδυνος για NEK (OR 0.32). Ως προς τα περιστατικά σοβαρής ROP και IVH δεν παρατηρήθηκε μείωση της επίπτωσης.

Η μελέτη 15⁵⁷ των Martinez Rodriguez et al είναι μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων στην οποία διερευνήθηκε το είδος της σίτισης σε νεογνά που εκδήλωσαν NEK. Αρχικά αναλύθηκαν τα επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά όλων των πρόωρων νεογνών μιας MENN στην Ισπανία κατά τα έτη 2008-2010, τα οποία και κατηγοριοποιήθηκαν σε 3 ομάδες ανάλογα με τη διάρκεια κύησης: ομάδα 1 ΔΚ 23-27 εβδομάδων, ομάδα 2 ΔΚ 28-32 εβδομάδων, ομάδα 3 ΔΚ 33-36 εβδομάδων. Κατόπιν, διενεργήθηκε μελέτη ασθενών-μαρτύρων, όπου καταγράφηκαν τα δεδομένα σίτισης όλων των πρόωρων που εκδήλωσαν NEK και συγκρίθηκαν με αυτά των μαρτύρων, τα οποία ήταν πρόωρα νεογνά αντίστοιχης ΔΚ και ημερομηνίας γέννησης και δυνητικά, ίδιου φύλου. Τα νεογνά που εισήχθησαν αρχικά στη μελέτη ήταν 485, εκ των οποίων τα 38 είχαν εκδηλώσει NEK, οπότε και προέκυψαν 38 ζεύγη ασθενών-μαρτύρων. Μελετήθηκε το πρότυπο σίτισης (είδος γάλακτος, αύξηση του όγκου των γευμάτων, τυχόν ενίσχυση του ΜΓ ή εμπλουτισμός της φόρμουλας σε βιταμίνες), αλλά δεν προέκυψαν σημαντικές διαφορές στα ζεύγη αυτά. Διαπιστώθηκε

μόνο συχνή αύξηση του όγκου των γευμάτων στους ασθενείς 2-4 μέρες πριν την εκδήλωση της νόσου.

Η αξιολόγηση της μεθοδολογικής ποιότητας αυτών των μελετών έγινε με το εργαλείο Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale. Και οι 2 μελέτες βαθμολογήθηκαν με 7 αστέρια, επομένως κρίνονται αξιόπιστες για τη συμπερίληψη των πληροφοριών τους στην συστηματική ανασκόπηση.

5.4 Μελέτες κοόρτης

Σκοπός της μελέτης 16⁵⁸ των Sisk et al ήταν να διαπιστωθεί αν η χορήγηση ΜΓ σε υψηλή δόση ($\geq 50\%$) κατά τις πρώτες 14 ημέρες ζωής δρα προστατευτικά έναντι της ΝΕΚ. Πρόκειται για μια προοπτική μελέτη κοόρτης, που διενεργήθηκε σε ένα κέντρο κηρύσεων υψηλού κινδύνου στη Βόρεια Καρολίνα των ΗΠΑ. Στην έρευνα αυτή, συμπεριλήφθηκαν 202 νεογνά πολύ χαμηλού βάρους γέννησης με $\Delta K < 30$ εβδομάδων τα οποία γεννήθηκαν κατά το χρονικό διάστημα Μάιος 2001-Αύγουστος 2003 και χωρίστηκαν σε 2 ομάδες ανάλογα με το ποσοστό ΜΓ που λάμβαναν. Τα νεογνά έλαβαν ΜΓ μόνο από τη μητέρα τους και όταν χρειαζόταν χορηγούταν ως συμπλήρωμα φόρμουλα. Επιβεβαιωμένη ΝΕΚ παρουσίασαν 5/46 νεογνά στην ομάδα χαμηλής πρόσληψης ΜΓ και 5/156 νεογνά στην ομάδα υψηλής δόσης ΜΓ. Κατά τη στατιστική ανάλυση έγινε έλεγχος ως προς τη ΔK και το ΒΓ και προέκυψε ότι το ΜΓ σε υψηλή δόση συσχετίζεται με χαμηλό κίνδυνο για ΝΕΚ (OR 0.17). Δεν υπήρχαν διαφορές στις 2 ομάδες ως προς την επίπτωση σήψης όψιμης έναρξης και ROP.

Σκοπός της κοόρτης 17⁵⁹ των Heller et al ήταν να διερευνηθεί η πιθανή συσχέτιση μεταξύ της χορήγησης ΜΓ και της σοβαρής ROP σε εξαιρετικά πρόωρα νεογνά. Πρόκειται για μια δευτερογενή ανάλυση δεδομένων που συλλέχθηκαν από μια μεγάλη RCT μελέτη, συμπληρωματικής χορήγησης γλουταμίνης σε εξαιρετικά πρόωρα νεογνά με ΒΓ < 1000 γραμμάρια (National Institute of Child Health and Human Development, 1999-2001). Από τα 1433 νεογνά της αρχικής έρευνας, μόνο τα 1329 λάμβαναν εντερική σίτιση, εκ των οποίων 272 είχαν ελλιπή στοιχεία για τη μελετώμενη έκβαση (126 πέθαναν, 5 δεν είχαν καταγεγραμμένο οφθαλμολογικό έλεγχο και 141 δεν προσήλθαν στο follow up στους 18 και 30 μήνες). Τελικά, στη μελέτη 3 συμπεριελήφθησαν 1057 νεογνά. Τα πρόωρα αυτά νεογνά, χωρίστηκαν σε 2 ομάδες, αναλόγως αν έλαβαν ΜΓ σε οποιαδήποτε ποσότητα ή καθόλου. Η

μελετώμενη έκβαση ήταν η εκδήλωση σοβαρής ROP για την οποία απαιτήθηκε χειρουργική επέμβαση. Από τα 1057 αυτά βρέφη, τα 163 εκδήλωσαν σοβαρή ROP. Κατά τη διερεύνηση της ύπαρξης συσχέτισης ανάπτυξης σοβαρής ROP σε νεογνά που έλαβαν οποιαδήποτε ποσότητα ΜΓ έναντι νεογνών που δεν έλαβαν καθόλου ΜΓ, το OR ήταν 1.47. Παρόλο που δε φάνηκε στην εν λόγω μελέτη, το ΜΓ να δρα προστατευτικά για τη ROP, συστήνεται από τους συγγραφείς επόμενες αντίστοιχες έρευνες, να μελετήσουν την πιθανή προστατευτική δράση της αποκλειστικής σίτισης με ΜΓ.

Η μελέτη 18⁶⁰ των Manzoni et al είναι μια μελέτη κοόρτης, που σκοπό είχε να διερευνήσει τη συσχέτιση της διατροφής των πρόωρων νεογνών με την εκδήλωση ROP. Πρόκειται για μια δευτερογενή ανάλυση δεδομένων που συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια δύο μεγάλων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών στην Ιταλία σε 11 ΜΕΝΝ. Οι μελέτες αυτές διερευνούσαν την αποτελεσματικότητα της χορήγησης φλουκοναζόλης και της συμπληρωματικής χορήγησης λακτοφερρίνης στην πρόληψη συστηματικής μυκητιασικής νόσου και στην πρόληψη της σήψης όψιμης έναρξης σε νεογνά ΠΧΒΓ, αντιστοίχως. Η αρχική υπόθεση της μελέτης ήταν ότι η σίτιση αποκλειστικά με ΜΓ δρα προστατευτικά για ROP έναντι της σίτισης με φόρμουλα. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν νεογνά για τα οποία δεν υπήρχαν δεδομένα σίτισης και οφθαλμολογικού ελέγχου, καθώς και νεογνά που σιτίζονταν με μικτή σίτιση ή που διατρέφονταν με ΜΓ σε ποσότητα <50 ml/kg/ημέρα. Η μια ομάδα περιλάμβανε 314 νεογνά ΠΧΒΓ που σιτίζονταν αποκλειστικά με ΜΓ και η δεύτερη ομάδα περιλάμβανε 184 νεογνά ΠΧΒΓ που σιτίζονταν με φόρμουλα πρόωρων. Τα νεογνά στις 2 ομάδες δεν διέφεραν ως προς τα δημογραφικά χαρακτηριστικά τους αλλά ούτε και ως προς τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση ROP. Το αποτέλεσμα ήταν ότι η επίπτωση της ROP ήταν σημαντικά μικρότερη στην ομάδα νεογνών ΜΓ (11/314, 3.5%) συγκρινόμενα με τα νεογνά που σιτίζονταν με φόρμουλα (29/184, 15.8%) (RR 0.14, 95%).

Η μελέτη 19⁶¹ των Stock et al είναι μια αναδρομική μελέτη κοόρτης. Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να εκτιμηθεί η πιθανή συσχέτιση της χορήγησης μη παστεριωμένου ΜΓ με α) τη συχνότητα σήψης όψιμης έναρξης και ΝΕΚ και β) με την περιγεννητική CMV λοίμωξη. Το δείγμα ελήφθη από την περιοχή του Τιρόλο της Αυστρίας, κατά το χρονικό διάστημα Ιανουάριος 2008-Ιούλιος 2013. Στη μελέτη συμμετείχαν 323 πρόωρα νεογνά με ΔΚ <32 εβδομάδων στα οποία χορηγούταν ΜΓ και σχημάτισαν 2 ομάδες: η πρώτη ομάδα αποτελούταν από 164 νεογνά που σιτίζονταν με μη παστεριωμένο ΜΓ και η δεύτερη ομάδα από 159 νεογνά που σιτίζονταν με ΠΜΓ. Ως προς τα αποτελέσματα, δεν υπήρξε σημαντική

διαφορά στο ποσοστό περιστατικών σήψης όψιμης έναρξης και NEK ανάμεσα στις 2 ομάδες. Ειδικότερα, το ποσοστό σήψης όψιμης έναρξης ήταν 15.9% στην ομάδα μη παστεριωμένου ΜΓ έναντι 15.1% στην ομάδα ΠΜΓ ($p=0.486$) και για τη NEK 2.4% στην ομάδα του μη παστεριωμένου ΜΓ έναντι 4.4% στην ομάδα ΠΜΓ ($p=0.254$). Παρόλα αυτά, φαίνεται πως υπάρχει μια τάση μειωμένης επίπτωσης της NEK στην ομάδα των νεογνών που σιτίζονταν με μη παστεριωμένο ΜΓ. Από την άλλη πλευρά, ήταν πολύ αυξημένα τα περιστατικά περιγεννητικής CMV λοίμωξης στην ομάδα του φρέσκου μητρικού γάλακτος σε σχέση με την ομάδα του ΠΜΓ ($p=0.008$). Οι συγγραφείς τελικά συμπέραναν ότι τα δυνητικά οφέλη από την χορήγηση του φρέσκου ΜΓ υπερβαίνουν τους κινδύνους της επίκτητης CMV λοίμωξης, όπως φαίνεται από την έρευνά τους, έστω και από τη μη στατιστικά σημαντική μείωση των περιστατικών NEK και σήψης.

Η μελέτη 20⁶² των Johnson et al είναι μια προοπτική μελέτη κοόρτης η οποία είχε ως σκοπό να ερευνηθεί κυρίως τα οικονομικά οφέλη που προκύπτουν από τη μείωση της επίπτωσης και της βαρύτητας περιστατικών NEK μέσω της χορήγηση ΜΓ. Διενεργήθηκε στη MENN μιας πανεπιστημιακής κλινικής στο Σικάγο κατά το χρονικό διάστημα Φεβρουάριος 2008-Ιούνιος 2012. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 291 νεογνά ΠΧΒΓ με ΒΓ <1500 γραμμάρια και ΔΚ <35 εβδομάδων στα οποία χορηγήθηκε αρχικά ΜΓ μη ενισχυμένο από την ίδια την μητέρα τους. Κατόπιν, εξετάστηκαν ως προς τις εξής μεταβλητές: αν έλαβαν οποιαδήποτε ποσότητα φόρμουλα ως συμπλήρωμα τις πρώτες 14 ημέρες ζωής και αν έλαβαν ενισχυτικό βόειας προέλευσης ομοίως τις πρώτες 14 ημέρες ζωής. Από τα 291 νεογνά τα 29 (10%) ανέπτυξαν NEK, 5 εκ των οποίων αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά. Στην ανάλυση παλινδρόμησης διαπιστώθηκε ότι τα νεογνά που έλαβαν φόρμουλα σε οποιαδήποτε ποσότητα κατά την 1^η-14^η ημέρα ζωής είχαν 3.5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης NEK ($p=0.020$).

Σκοπός της μελέτης 21⁶³ των Ginovart et al ήταν να ερευνηθεί η ύπαρξη συσχέτισης της πρόωρης χορήγησης ΜΓ με την επίπτωση της ROP σε νεογνά ΠΧΒΓ. Πρόκειται για μελέτη κοόρτης στην οποία συλλέχθηκαν δεδομένα από μια MENN της Καταλονίας, πριν (1 Οκτωβρίου 2005 έως 31 Μαρτίου 2009) και μετά (1 Ιανουαρίου 2010 έως 31 Μαΐου 2014) την εισαγωγή στο πρωτόκολλο σίτισης με ΠΜΓ. Συμμετείχαν 186 νεογνά και χωρίστηκαν σε 2 ομάδες: 114 νεογνά στην ομάδα ΜΓ και 72 στην ομάδα της φόρμουλας. Και οι 2 ομάδες λάμβαναν ΜΓ, αλλά τα νεογνά της πρώτης ομάδας λάμβαναν ως συμπλήρωμα ΠΜΓ και της δεύτερης ομάδας λάμβαναν φόρμουλα σε οποιαδήποτε ποσότητα. Με τη μέθοδο της διμεταβλητής ανάλυσης διαπιστώθηκε ότι η πρόωμη χορήγηση

ΜΓ συσχετίστηκε με 75% μικρότερη πιθανότητα για ROP σταδίου 2 και 3 (OR 0.25), ενώ μετά από εφαρμογή λογιστικής παλινδρόμησης διαπιστώθηκε ότι η αποκλειστική χορήγηση ΜΓ στην πρώτη ομάδα, ήταν προστατευτική ($p=0.002$). Το ΒΣ κατά την έξοδο ήταν υψηλότερο στην ομάδα ΜΓ ($p=0.02$). Δεν φάνηκε διαφορά στις 2 ομάδες ως προς την επίπτωση της σήψης όψιμης έναρξης.

Η μελέτη 22⁶⁴ των Kreissl et al είναι μια προοπτική μελέτη παρατήρησης, στην οποία συμμετείχαν 133 νεογνά με ΒΓ<1500 γραμμάρια και ΔΚ<32 εβδομάδων. Η μελέτη διενεργήθηκε στη MENN μιας πανεπιστημιακής κλινικής στη Βιέννη, κατά την περίοδο Μάρτιο 2011-Μάρτιο 2013. Τα βρέφη αυτά έλαβαν ΠΜΓ από μητέρα δότρια όταν το ΜΓ δεν επαρκούσε και έως την επίτευξη πλήρους εντερικής σίτισης. Η πλήρης εντερική σίτιση ορίστηκε ως λήψη ποσότητας 140ml/kg/ημέρα. Η περίοδος έκθεσης ήταν από τον Ιούνιο 2012 έως τον Μάρτιο 2013 και ως συγκριτική ομάδα, επιλέχθηκε δείγμα 150 νεογνών που είχαν λάβει υδρολυμένη φόρμουλα πρόωρων όταν το ΜΓ δεν επαρκούσε, από τον Μάρτιο του 2011 έως τον Μάιο 2012. Από τα νεογνά της ομάδας ΠΜΓ: το 49% έλαβε αποκλειστικά ΜΓ, το 22% έλαβε αποκλειστικά ΠΜΓ και το 28% έλαβε ΜΓ και ΠΜΓ. Από τα νεογνά της ομάδας της φόρμουλας: το 48% έλαβε αποκλειστικά ΜΓ, το 28% έλαβε αποκλειστικά φόρμουλα και το 16% έλαβε μικτή σίτιση. Και στις 2 ομάδες 12 νεογνά απεβίωσαν πριν την επίτευξη πλήρους εντερικής σίτισης. Τα νεογνά της ομάδας ΠΜΓ επέτυχαν νωρίτερα πλήρη εντερική σίτιση και είχαν μικρότερη επίπτωση ROP και λοίμωξης ($p<0.01$). Ως προς τη ΝΕΚ, σημειώθηκε μια μη σημαντική τάση προς μείωση της επίπτωσης στην ομάδα του ΠΜΓ (5% έναντι 8% στην ομάδα της φόρμουλας). Ως προς την αύξηση ΒΣ, τα νεογνά στην ομάδα της φόρμουλας είχαν υψηλότερη διάμεση τιμή για το βάρος κατά την έξοδο (2620 γραμμάρια έναντι 2365 γραμμάρια στην ομάδα του ΠΜΓ, $p<0.04$).

Η μελέτη 23⁶⁵ των Hogewind Shoonenboom et al είναι μια μελέτη κοόρτης, που διενεργήθηκε στο Ρότερνταμ, και είχε ως σκοπό να διερευνήσει πώς οι διαφορετικές ποσότητες εντερικής πρόσληψης γάλακτος (είτε ΜΓ είτε φόρμουλας) επηρεάζουν την ανοχή στη σίτιση και την αύξηση των πρόωρων νεογνών. Συμμετείχαν συνολικά 174 νεογνά με ΒΓ<1500 γραμμάρια και ΔΚ<30 εβδομάδων τα οποία κατηγοριοποιήθηκαν ανάλογα με την ποσότητα ΜΓ που λάμβαναν: Η ομάδα 1 (59 νεογνά) λάμβανε 0-57% ΜΓ, η ομάδα 2 (56 νεογνά) λάμβανε 58-96% ΜΓ και η ομάδα 3 (59 νεογνά) λάμβανε 97-100% ΜΓ. Όταν υπήρχε απαίτηση για συμπλήρωμα χορηγούταν φόρμουλα πρόωρων. Στην ομάδα 1 το 37% σιτιζόταν αποκλειστικά με φόρμουλα και στην ομάδα 3 το 64% σιτιζόταν αποκλειστικά με

ΜΓ. Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στο ρυθμό αύξησης του βάρους ($P=0.4$), στην επίπτωση ΝΕΚ ($P=0.706$) και στην επίπτωση σήψης ($P=0.299$) ανάμεσα στις 2 ομάδες.

Η μελέτη 24⁶⁶ των Madore et al είναι μια προοπτική μελέτη κοόρτης που αποσκοπούσε να διερευνήσει την επίδραση της διατροφής όπου κυριαρχείτο ΠΜΓ στην αύξηση και στην νευρο-αναπτυξιακή έκβαση των πρόωρων νεογνών. Η μελέτη αυτή διενεργήθηκε στη ΜΕΝΝ ενός τριτοβάθμιου κέντρου στη Βοστώνη κατά την περίοδο Απρίλιος 2009-Νοέμβριος 2012, και συμμετείχαν 81 πρόωρα νεογνά μέσης ΔΚ 27.1 εβδομάδων και μέσου ΒΓ 914 γραμμάρια (όλα τα βρέφη είχαν ΒΓ<1000 γραμμάρια). Τα νεογνά αυτά εξομοιώθηκαν ως προς το βάρος και την ηλικία τους και κατατάχθηκαν ανάλογα με τη σίτισή τους σε 3 ομάδες: η ομάδα 1 που λάμβανε κυρίως ΠΜΓ (ως συμπλήρωμα όταν δεν επαρκούσε το ΜΓ ή αποκλειστικά) σε ποσότητα >50%, η ομάδα 2 που λάμβανε αποκλειστικά ΜΓ της ίδιας της μητέρας του πρόωρου νεογνού, και η ομάδα 3 της φόρμουλας που λάμβανε κυρίως ξένο γάλα (ως συμπλήρωμα όταν δεν επαρκούσε το ΜΓ ή αποκλειστικά), σε ποσότητα >50%. Τελικά, τα νεογνά της ομάδας που σιτιζόνταν αποκλειστικά με ΠΜΓ και συγκρινόμενα με τις άλλες 2 ομάδες, είχαν μικρότερη αύξηση ΒΣ σε ηλικία 30 ημερών ($P=0.01$). Η διαφορά αυτή πάντως δεν παρέμενε στην ηλικία των 60 ημερών. Επιπλέον, στην ομάδα του ΠΜΓ διαπιστώθηκαν πιο συχνά νευρο-αναπτυξιακά ελλείμματα σε ηλικία 1 και 2 ετών. Ο έλεγχος αυτός έγινε με τη χρήση μιας σταθμισμένης αναπτυξιακής δοκιμασίας, ειδικής για να ανιχνεύει τέτοιες διαταραχές, που ονομάζεται «Bayley Scales of Infant and Toddler Development-III». Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στις 3 ομάδες ως προς την επίπτωση ΝΕΚ, ROP και σήψης όψιμης έναρξης.

Η μελέτη 25⁶⁷ των Cortez et al είναι μια προοπτική μελέτη κοόρτης στην οποία συμμετείχαν 3 νοσοκομεία των ΗΠΑ. Σε αυτή διερευνήθηκε το όφελος της σίτισης αποκλειστικά με ΜΓ έναντι της φόρμουλας ως προς την επίπτωση ΝΕΚ και σήψης όψιμης έναρξης. Στην έρευνα συμμετείχαν νεογνά με ΔΚ<33 εβδομάδων και ΒΓ<1500 γραμμάρια τα οποία διατρέφονταν είτε αποκλειστικά με ΜΓ (63 νεογνά) είτε αποκλειστικά με φόρμουλα (55 νεογνά). Τα νεογνά της ομάδας του ΜΓ επέτυχαν νωρίτερα πλήρη εντερική σίτιση ($P=0.03$) και συνεπώς είχαν κεντρικό φλεβικό καθετήρα για βραχύτερο χρονικό διάστημα. 9 νεογνά στην ομάδα του ΜΓ εμφάνισαν σήψη όψιμης έναρξης σε σχέση με 19 νεογνά στην ομάδα της φόρμουλα ($P=0.05$). Επιπλέον, μόνο ένα νεογνό από την ομάδα του ΜΓ εκδήλωσε ΝΕΚ σε σχέση με 5 νεογνά από την ομάδα της φόρμουλα ($P=0.06$). Περικοιλιακή λευκομαλακία διαπιστώθηκε σε 4 νεογνά της ομάδας της φόρμουλας και σε

κανένα από την ομάδα του ΜΓ (P=0.04). Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στις 2 ομάδες ως προς την επίπτωση της ROP.

Η μελέτη 26⁶⁸ των Morlacchi et al είναι μια προοπτική μελέτη κοόρτης η οποία ως σκοπό είχε την συνεκτίμηση του ισοζυγίου της προσλαμβανόμενης πρωτεΐνης και της σύστασης του σώματος των πρόωρων νεογνών. Συμμετείχαν 32 νεογνά ΠΧΒΓ με ΔΚ<32 εβδομάδες τα οποία γεννήθηκαν από το Νοέμβριο του 2014 έως τον Απρίλιο του 2016 σε μια ΜΕΝΝ στο Μιλάνο. Η ένταξή τους στη μελέτη λάμβανε χώρα κατά την έξοδό τους από τη ΜΕΝΝ και εισάγονταν σε 2 ομάδες: αν από τη γέννηση έως και την έξοδο είχαν λάβει μόνο ΜΓ τίθεντο στην ομάδα ΜΓ, και αν είχαν λάβει μόνο φόρμουλα, τίθεντο στην ομάδα της φόρμουλας (17 έναντι 15, αντιστοίχως). Σε τελειόμηνη διορθωμένη ηλικία, δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στην αύξηση ανάμεσα στις 2 ομάδες, αλλά τα νεογνά της ομάδας του ΜΓ είχαν μεγαλύτερη εναπόθεση άλιπης μάζας ($85.1\% \pm 2.8\%$ η ομάδα του ΜΓ και $80.8\% \pm 3.2\%$ η ομάδα της φόρμουλας, P = 0.002).

Η μελέτη 27⁶⁹ των Kiechl-Kohlendorfer et al είναι μια προοπτική μελέτη κοόρτης που σκοπό είχε να διερευνήσει την επιβίωση, τη νοσηρότητα και την έκβαση των πρόωρων νεογνών σε ηλικία 1 και 2 ετών σε σχέση με τη σίτισή τους. Στη μελέτη συμμετείχαν 527 νεογνά με ΔΚ 23-31 εβδομάδων τα οποία γεννήθηκαν στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Ίνσμπρουκ στην Αυστρία και τα οποία χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Η πρώτη ομάδα σιτιζόταν αποκλειστικά με ΜΓ είτε ΠΜΓ έως την επίτευξη ΒΣ 1500 γραμμάρια. Κατόπιν, επί ανεπάρκειας ΜΓ μπορούσε να χορηγηθεί ως συμπλήρωμα ξένο γάλα. Η δεύτερη ομάδα διατρεφόταν αποκλειστικά με φόρμουλα. Το συνολικό ποσοστό επιβίωσης ήταν 94.6%. Ο επιπολασμός της ΝΕΚ, της ΙVΗ και της ROP ήταν 3.1%, 2.1% και 6.2%, αντιστοίχως. Τα ποσοστά αυτά ήταν χαμηλά σε σχέση με αυτά που αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία και δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις 2 ομάδες. Συνολικά, 442 νεογνά επανεκτιμήθηκαν στο follow up σε ηλικία 1 και 2 ετών. Και πάλι, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη νευρο-αναπτυξιακή έκβαση ανάμεσα στις 2 ομάδες.

Η μελέτη 28⁷⁰ των Murthy et al είναι μια προοπτική μελέτη κοόρτης στην οποία διερευνήθηκε η επίδραση ενός συγκεκριμένου πρωτοκόλλου σίτισης και της αποκλειστικής χορήγησης ανθρωπίνου γάλακτος, στην πρόληψη ΝΕΚ. Η μελέτη διενεργήθηκε σε μια ΜΕΝΝ στη Νέα Υόρκη κατά τα έτη 2010 με 2015 και αφορούσε 398 νεογνά ΕΧΒΓ. Τα νεογνά αυτά έλαβαν ανθρώπινο γάλα είτε ΜΓ είτε ΠΜΓ δότριας, με έναρξη την 7^η ημέρα ζωής σε μικρή και σταδιακά αυξανόμενη ποσότητα (trophic feeding) για τις πρώτες 7-10

μέρες και κατόπιν αύξηση της σίτισης κατά 15 ml/kg/ημέρα έως την επίτευξη λήψης ποσότητας 180 ml/kg/ημέρα. Ενίσχυση με ενισχυτικό πραγματοποιούνταν μόνο όταν η αύξηση του ΒΣ ήταν μικρότερη από 15 γραμμάρια/kg/ημέρα. Μόνο 4 νεογνά (1%) εκδήλωσαν ΝΕΚ. Σήψη όψιμης έναρξης παρατηρήθηκε σε 96 νεογνά (24%). Τα νεογνά ανέκτησαν το ΒΓ σε μέση ηλικία 8 ± 2.8 ημέρες. Κατόπιν, η αύξηση του ΒΣ κυμάνθηκε σε 13 ± 2.5 γραμμάρια/kg/ημέρα. Η μελέτη αυτή ξεχωρίζει γιατί χρησιμοποιήθηκε μόνο ανθρώπινο γάλα. Η αύξηση του ΒΣ δεν ήταν η βέλτιστη, αλλά διαπιστώθηκε σημαντικά χαμηλό ποσοστό ΝΕΚ σε σχέση με άλλα κέντρα. Ως προς την εκτίμηση της νευροαναπτυξιακής έκβασης, 79% είχαν φυσιολογική ανάπτυξη σε ηλικία 6 μηνών και 69% σε ηλικία 21 μηνών.

Η μελέτη 29⁷¹ των De Waard et al είναι μια μελέτη κοόρτης, συνδυαστικά αναδρομικής και προοπτικής (ambidirectional). Ειδικότερα, συλλέχθηκαν τα δεδομένα σίτισης σε νεογνά ΠΧΒΓ από 13 ΜΕΝΝ σε 5 ηπείρους: 5 ΜΕΝΝ στην Κίνα, που κυρίως χρησιμοποιούσαν φόρμουλα ($n = 1366$ νεογνά) και αργή αύξηση σίτισης, και οι υπόλοιπες 8 ΜΕΝΝ σε Ωκεανία, Ευρώπη, ΗΠΑ, Ταιβάν, Αφρική ($n=1581$ νεογνά), όπου χρησιμοποιούσαν κυρίως ανθρώπινο γάλα και πιο γρήγορη αύξηση του όγκου των γευμάτων. Κριτήριο για να εισέλθουν τα νεογνά στη μελέτη ήταν να έχουν ΒΓ<1500 γραμμάρια και να έχουν εισαχθεί στις συμμετέχουσες ΜΕΝΝ κατά το 1^ο 24ωρο της ζωής. Η συλλογή των δεδομένων ξεκίνησε στις 15 Σεπτεμβρίου 2013 με σκοπό να συλλεχθούν τουλάχιστον 100 νεογνά από κάθε ΜΕΝΝ τα οποία να έχουν γεννηθεί κατά το διάστημα 01/01/2011-15/09/2015. Όπως ήταν αναμενόμενο, τα νεογνά στις 5 ΜΕΝΝ της Κίνας, διατρέφονταν αποκλειστικά με ξένο γάλα σε ποσοστό 75% έναντι 5% στις υπόλοιπες ΜΕΝΝ ($P<0.001$). Διαπιστώθηκε ότι στις ΜΕΝΝ της Κίνας όπου τα νεογνά διατρέφονταν κυρίως με φόρμουλα και ήταν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα υπό παρεντερική διατροφή, υπήρξε μεγαλύτερη χρήση αντιβιοτικής αγωγής (17 ημέρες έναντι 11, $P<0.001$) και πιο αργή αύξηση του ΒΣ (8,7 έναντι 10.9 γραμμάρια/kg/ημέρα, $P<0.001$), αλλά όχι μεγαλύτερη συχνότητα ΝΕΚ.

Η μελέτη 30⁷² των Sun et al είναι μια προοπτική μελέτη κοόρτης, η οποία ως σκοπό είχε να μελετήσει τυχόν όφελος από τη χορήγηση φρέσκου ΜΓ, το οποίο να έχει αντληθεί έως 4 ώρες πριν την χορήγησή του. Πρόκειται για μια πολυκεντρική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 4 διαφορετικές ΜΕΝΝ της Κίνας και ως δείγμα είχε 109 μάρτυρες που σιτίζονταν με ΜΓ ή ΠΜΓ δότριας και 98 νεογνά στην ομάδα παρέμβασης, στα οποία χορηγούνταν φρέσκο ΜΓ, τουλάχιστον μια φορά την ημέρα έως και την ηλικία των 32

εβδομάδων. Όλα τα νεογνά είχαν $\Delta K < 30$ εβδομάδων και είχαν γεννηθεί κατά το χρονικό διάστημα 01/01/2016-31/12/2017. Ως αποτέλεσμα, φάνηκε ότι η ομάδα παρέμβασης παρουσίασε χαμηλότερο κίνδυνο για NEK > στάδιο 2 και θνησιμότητα (8% έναντι 20%, $P=0.04$), χαμηλότερο ποσοστό σηψαιμίας (22% έναντι 38%, $P=0.02$), χαμηλότερο ποσοστό ROP (17% έναντι 39%, $P < 0.01$) και χαμηλότερο ποσοστό βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας (32% έναντι 47%, $P < 0.01$) σε σχέση με τους μάρτυρες. Το z-score του ΒΓ ήταν παρόμοιο για τις 2 ομάδες ($P=0.42$) και στις 63 ημέρες μετά τη γέννηση το μέσο ΒΣ ήταν παρόμοιο ($P=0.25$). Τα νεογνά όμως της ομάδας του φρέσκου ΜΓ, είχαν μεγαλύτερο ρυθμό αύξησης, όπως φαίνεται κατά τη σύγκριση των 2 ομάδων στην αλλαγή του z-score ΒΣ στις 63 ημέρες ζωής ($P=0.01$).

Η μελέτη 31⁷³ των Belfort et al είναι μια μεγάλη μελέτη κοόρτης, η οποία είχε ως σκοπό να διερευνήσει διαφορές στην αύξηση μεταξύ πρόωρων νεογνών που σιτιζόνταν είτε με ΜΓ είτε με φόρμουλα. Συλλέχθηκαν δεδομένα από 777 MENN των ΗΠΑ που ανήκαν στο Vermont Oxford Network, ένα δίκτυο συνεργασίας επαγγελματιών υγείας που σκοπό έχει τη βελτίωση της ποιότητας της νεογνικής φροντίδας. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν όλα τα ζώντα νεογνά ($n=138,703$) με ΔK 23-29 εβδομάδων και ΒΓ 401-1500 γραμμάρια που γεννήθηκαν κατά το χρονικό διάστημα 2012-2016, τα οποία και κατηγοριοποιήθηκαν σε 3 ομάδες: η πρώτη ομάδα έλαβε αποκλειστικά ΜΓ, η δεύτερη ομάδα έλαβε μικτή σίτιση (ΜΓ και φόρμουλα ή ενισχυτικό), και η τρίτη ομάδα έλαβε μόνο φόρμουλα. Τελικά, διαπιστώθηκε ότι τα νεογνά της ομάδας του ΜΓ παρουσίασαν χαμηλότερο ρυθμό αύξησης σε σχέση με τα νεογνά της ομάδας της φόρμουλας (z-score ομάδας ΜΓ: -0.88, z-score ομάδας μικτής σίτισης: -0.82, z-score ομάδας φόρμουλα: -0.80, $P < 0.0001$).

Η μελέτη 32⁷⁴ των Canizo Vasquez et al είναι μια αναδρομική μελέτη κοόρτης. Σε αυτή οι συγγραφείς είχαν ως σκοπό να διερευνήσουν τυχόν αλλαγές στην επίπτωση της σήψης όψιμης έναρξης και της NEK, μετά την εισαγωγή ΠΜΓ δότριας στη MENN ενός τριτοβάθμιου κέντρου στην Ισπανία. Επίσης, μελετήθηκε και η αύξηση των νεογνών, ως δευτερεύουσα έκβαση. Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 227 νεογνά με $\Delta K < 32$ εβδομάδων: 99 νεογνά στην πρώτη ομάδα πριν την εισαγωγή του ΠΜΓ (2009-2010), τα οποία επί ανεπάρκειας ΜΓ έλαβαν ως συμπλήρωμα φόρμουλα και 128 νεογνά στη δεύτερη ομάδα, μετά την εισαγωγή του ΠΜΓ δότριας (2012-2013), τα οποία επί ανεπάρκειας ΜΓ έλαβαν ως συμπλήρωμα ΠΜΓ. Η επίπτωση της NEK μειώθηκε στην 2^η ομάδα (9.1 έναντι 3.4%, $P=0.055$) και ειδικά στην υποομάδα με ΔK 28-32 εβδομάδων. Δεν σημειώθηκαν

σημαντικές διαφορές στη συχνότητα σήψης όψιμης έναρξης ανάμεσα στις 2 ομάδες, καθώς και στην αύξηση.

Η μελέτη 33⁷⁵ των Lund et al είναι μια προοπτική μελέτη κοόρτης, στην οποία οι συγγραφείς θέλησαν να διερευνήσουν αν η χορήγηση μη παστεριωμένου μητρικού γάλακτος έναντι της χορηγής ΠΜΓ δότριας, τροποποιεί την αύξηση και τη νοσηρότητα σε εξαιρετικά πρόωρα βρέφη. Η μελέτη διενεργήθηκε σε μια ΜΕΝΝ στο Gothenburg στη Σουηδία και συμμετείχαν 90 νεογνά γεννημένα από το 2013 έως το 2015. Τα διατροφικά δεδομένα συλλέχθηκαν προοπτικά κατά τη διάρκεια των πρώτων 28 ημερών ζωής. Το ΜΓ συσχετίστηκε θετικά με το z-score του ΒΣ στις 28 ημέρες ζωής και σε ηλικία 32 και 36 εβδομάδων. Επιπλέον, νεογνά με πρόσληψη ΜΓ $\geq 80\%$ είχαν ακόμα πιο ευνοϊκή τιμή z-score ΒΣ σε ηλικία 32 (P=0.005) και 36 εβδομάδων (P=0.006). Η πρόσληψη του ΠΜΓ δεν διαπιστώθηκε να παρουσιάζει συσχέτιση με την αύξηση του ΒΣ. Τέλος, νεογνά που δυνόσησαν από ROP είχαν σημαντικά υψηλότερη πρόσληψη ΜΓ την 15^η-28^η ημέρα (P=0.039). Δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης ΜΓ ή ΠΜΓ και της σήψης όψιμης έναρξης.

Η μελέτη 34⁷⁶ των Carome et al είναι μια προοπτική μελέτη παρατήρησης σε μια ΜΕΝΝ της Νέας Υόρκης, στην οποία κύριος σκοπός ήταν να μελετηθεί η επίπτωση IVH και περικοιλιακής λευκομαλακίας σε πρόωρα βρέφη με ΔΚ < 34 εβδομάδων και ΒΓ < 1000 γραμμάρια, ανάλογα με τη σίτισή τους. Συλλέχθηκαν δεδομένα σίτισης πρόωρων βρεφών που εισήχθησαν στη ΜΕΝΝ το χρονικό διάστημα Ιανουάριο 2012-Μάρτιο 2017. Τα νεογνά κατηγοριοποιήθηκαν σε 2 ομάδες: η πρώτη ομάδα σιτιζόταν αποκλειστικά με ΜΓ ή/και με ΠΜΓ δότριας ενισχυμένο με ενισχυτικό ανθρώπινης προέλευσης (127 νεογνά) και η δεύτερη ομάδα σιτιζόταν με φόρμουλα ή με φόρμουλα και ΜΓ ενισχυμένο με ενισχυτικό βόειας προέλευσης (179 νεογνά). Η επίπτωση της IVH/περικοιλιακής λευκομαλακίας ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα που σιτιζόταν αποκλειστικά με ΜΓ/ΠΜΓ (7% έναντι 18%, p < 0.006), όπως και η επίπτωση ΝΕΚ (5% έναντι 17%, P=0.001). Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς την επίπτωση ROP και σήψης ανάμεσα στις 2 ομάδες.

Η μελέτη 35⁷⁷ των Kazmi et al είναι μια αναδρομική μελέτη κοόρτης που αφορά νεογνά με ΔΚ < 32 εβδομάδων και ΒΓ < 1500 γραμμάρια, γεννημένα σε 2 κέντρα της Νέας Υόρκης από τον Ιανουάριο του 2014 έως τον Ιανουάριο του 2018. Σκοπός της μελέτης ήταν να εκτιμηθεί η επίπτωση οστικής μεταβολικής νόσου, ο ρυθμός αύξησης και η νευροαναπτυξιακή έκβαση σε πρόωρα νεογνά τα οποία διατρέφονταν κυρίως (>70% της εντερικής

σίτισης) με ΜΓ ή κυρίως (>70% της εντερικής σίτισης) με ΠΜΓ δότριας. Προέκυψαν έτσι 2 ομάδες με 156 νεογνά στην ομάδα του ΜΓ και 54 νεογνά στην ομάδα του ΠΜΓ. Δεδομένα από το follow up υπήρχαν για 98 παιδιά από την ομάδα του ΜΓ και 23 παιδιά από την ομάδα του ΠΜΓ. Η ομάδα του ΠΜΓ παρουσίασε υψηλότερα επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης τις πρώτες 3 εβδομάδες της ζωής ($P<0.01$). Η αύξηση ήταν παρόμοια και στις 2 ομάδες, ενώ δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στην επίπτωση ΝΕΚ και σήψης. Στην επανεξέταση σε ηλικία 18 μηνών, τα παιδιά που ανήκαν στην ομάδα του ΠΜΓ είχαν χαμηλότερο σκορ στην κλίμακα εκτίμησης νόησης (OR 0.93, $p<0.01$) και γλώσσας (OR 0.95, $p<0.01$). Για την εκτίμηση αυτή χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο Bayley Scales Of Infant and Toddler Development-III.

Η αξιολόγηση της μεθοδολογικής ποιότητας των μελετών κοόρτης έγινε με το εργαλείο Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale. Και οι 20 μελέτες κοόρτης βαθμολογήθηκαν με 6 έως 9 αστέρια. Τρεις μελέτες^{60,67,68} θεωρήθηκαν μέτριας ποιότητας διότι υπήρχε υψηλός κίνδυνος στο πεδίο «Selection» και άλλες δυο^{73,75} θεωρήθηκαν επίσης μέτριας ποιότητας διότι διαπιστώθηκε υψηλός κίνδυνος στο πεδίο «Outcome». Οι υπόλοιπες μελέτες κοόρτης θεωρούνται υψηλής ποιότητας καθότι βαθμολογήθηκαν με 3 ή 4 αστέρια στο πεδίο «Selection», με 1 ή 2 αστέρια στο πεδίο «Comparability» και με 2 ή 3 αστέρια στο πεδίο «Outcome».

Κεφάλαιο 6^ο : Συζήτηση

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση περιλαμβάνονται 35 μελέτες, εκ των οποίων οι 12 είναι ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες δοκιμές, 1 συγχρονική μελέτη, 2 μελέτες ασθενών-μαρτύρων και 20 μελέτες κοόρτης.

Από τις 12 ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες δοκιμές:

- Διαπιστώνεται σε 6 μελέτες ότι η χορήγηση μητρικού γάλακτος (είτε γάλα της ίδιας της μητέρας είτε παστεριωμένο μητρικό γάλα από μητέρα δότρια) δρα προστατευτικά και μειώνει τον κίνδυνο για νεκρωτική εντεροκολίτιδα. Επιπλέον, σε 2 από αυτές τις μελέτες, διαπιστώνεται ότι η προστατευτική αυτή δράση αυξάνεται όσο αυξάνεται ο όγκος του χορηγούμενου μητρικού γάλακτος, ενώ σε μια μελέτη φαίνεται ότι το όφελος υπερέρχει όταν χορηγείται φρέσκο μητρικό γάλα που δεν έχει υποστεί παστερίωση. Σε άλλες 2 μελέτες, δε φαίνεται να μειώνεται η επίπτωση της ΝΕΚ από την χορήγηση μητρικού γάλακτος, αλλά σε μια από αυτές διαπιστώνεται μια τάση μείωσης των περιστατικών.
- Ως προς τον κίνδυνο για σήψη όψιμης έναρξης, σε 2 μελέτες διαπιστώνεται μείωση της επίπτωσης από τη χορήγηση μητρικού γάλακτος, σε άλλες 2 μελέτες διαπιστώνεται τάση μείωσης των περιστατικών και σε μια ακόμα δεν φαίνεται να υπάρχει καμιά προστατευτική δράση. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε μια εκ των μελετών στις οποίες προκύπτει τάση μείωσης του κινδύνου, τα νεογνά σιτίζονται με μη παστεριωμένο ΜΓ έναντι νεογνών που διατρέφονται με ΠΜΓ.
- Σε 2 μελέτες που ερευνάται αν το μητρικό γάλα προστατεύει από αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας, δε φάνηκε να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της χορήγησης ΜΓ και της επίπτωσης ROP.
- Ως προς την αύξηση του ΒΣ, σε 2 μελέτες φαίνεται ότι η αύξηση είναι μεγαλύτερη σε νεογνά που διατρέφονται με ΜΓ, σε άλλες 2 μελέτες φάνηκε η αύξηση να είναι μεγαλύτερη σε νεογνά που διατρέφονται με φόρμουλα και σε άλλες 4 μελέτες, δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ ΒΣ και χορηγούμενου γάλακτος.
- Ως προς τον κίνδυνο για μεταβολικό σύνδρομο, σε 1 μελέτη διαπιστώνεται μεγαλύτερη αντιρροπιστική αύξηση (catch up growth) σε νεογνά που λάμβαναν

φόρμουλα όμως δεν διαπιστώθηκε εναπόθεση λίπους κεντρικού τύπου. Επιπλέον, σε μια μελέτη φάνηκε ότι τα νεογνά της ομάδας του ΜΓ είχαν μεγαλύτερη εναπόθεση μη λιπώδους ιστού σε σχέση με τα νεογνά που έλαβαν φόρμουλα, και τέλος σε μια άλλη μελέτη διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος για εκδήλωση μεταβολικού συνδρόμου είναι μεγαλύτερος σε νεογνά που έλαβαν φόρμουλα σε σχέση με τα νεογνά της ομάδας του ΜΓ.

- Η νευρο-αναπτυξιακή έκβαση μελετήθηκε μόνο σε μια ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη δοκιμή, από την οποία προκύπτει δοσοεξαρτώμενη αύξηση του IQ των παιδιών ανάλογη με την πρόσληψη ΜΓ.

Στην ανασκόπηση, περιλαμβάνεται μια μόνο συγχρονική μελέτη, στην οποία διαπιστώνεται μείωση της επίπτωσης ΝΕΚ και σήψης όψιμης έναρξης από τη χορήγηση ΜΓ ενώ δε βρέθηκε να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του προσλαμβανόμενου γάλακτος και της ROP. Επιπλέον, δε σημειώθηκαν διαφορές στην αύξηση του ΒΣ ανάλογα με το είδος της σίτισης.

Από τις 2 μελέτες ασθενών-μαρτύρων, σε μια διαπιστώνεται μείωση του κινδύνου για ΝΕΚ από τη χορήγηση ΜΓ αλλά δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ ΜΓ και εκδήλωσης ROP και στην άλλη μελέτη, ερευνήθηκε μόνο η επίπτωση ΝΕΚ σε σχέση με το προσλαμβανόμενο γάλα αλλά οι μελετητές δεν κατέληξαν στο ότι το ΜΓ δρα προστατευτικά.

Από τις 20 μελέτες κοόρτης που περιελήφθησαν στην ανασκόπηση:

- Σε 7 μελέτες, διαπιστώνεται σαφώς ότι η χορήγηση ανθρώπινου γάλακτος δρα προστατευτικά και μειώνει τον κίνδυνο για νεκρωτική εντεροκολίτιδα. Ειδικότερα, σε μια από αυτές διαπιστώθηκε όφελος από τη χορήγηση φρέσκου ΜΓ και σε άλλη μια εξ αυτών, διαπιστώθηκε όφελος από τη χορήγηση ΜΓ σε υψηλή ποσότητα (>50% του συνολικού όγκου των γευμάτων). Σε άλλες 2 μελέτες διαπιστώνεται μια τάση μείωσης των περιστατικών ΝΕΚ σε νεογνά που λάμβαναν ΜΓ, ενώ σε 5 μελέτες δεν βρέθηκε να μειώνεται ο κίνδυνος ΝΕΚ σε σχέση με το προσλαμβανόμενο γάλα.
- Ως προς τη σήψη όψιμης έναρξης, υπάρχουν 3 μελέτες στις οποίες φαίνεται ότι το ΜΓ μειώνει την επίπτωση λοίμωξης, ενώ σε 1 μελέτη εξ αυτών, διαπιστώνεται επιπλέον όφελος από τη χορήγηση φρέσκου μητρικού

γάλακτος. Σε 8 μελέτες, δεν διαπιστώνεται συσχέτιση μεταξύ του χορηγούμενου γάλακτος και της σήψης όψιμης έναρξης.

- Ως προς την αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας, σε 6 μελέτες φαίνεται ότι το ΜΓ προστατεύει και μειώνει τον κίνδυνο για ROP. Ειδικότερα, σε 1 εξ αυτών των μελετών φαίνεται ότι το όφελος είναι μεγαλύτερο όταν χορηγείται φρέσκο μητρικό γάλα. Σε άλλες 5 μελέτες, δε φάνηκε να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της χορήγησης ΜΓ και της επίπτωσης ROP.
- Στο θέμα της αύξησης των πρόωρων νεογνών ανάλογα με το είδος της διατροφής, τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα. Σε 4 μελέτες, δεν διαπιστώνονται διαφορές στην αύξηση του ΒΣ σε σχέση με το προσλαμβανόμενο γάλα. Σε 2 μελέτες, φαίνεται να υπερισχύει η φόρμουλα πρόωρων ενώ σε άλλες 2 μελέτες, προκύπτει ότι νεογνά που έλαβαν ΜΓ είχαν καλύτερη αύξηση σε σχέση με την ομάδα της φόρμουλας.
- Σε μια μόνο μελέτη έγινε προσπάθεια να εκτιμηθεί αν το ΜΓ δρα προστατευτικά έναντι του μεταβολικού συνδρόμου. Στη μελέτη αυτή λοιπόν, φάνηκε ότι τα νεογνά της ομάδας του ΜΓ είχαν μεγαλύτερη εναπόθεση μη λιπώδους ιστού σε σχέση με τα νεογνά που έλαβαν φόρμουλα.
- Τέλος, σε 3 μελέτες γίνεται εκτίμηση της νευρο-αναπτυξιακής έκβασης των πρόωρων νεογνών ανάλογα με τη διατροφή. Σε 2 μελέτες φάνηκε ότι τα νεογνά που ανήκαν σε ομάδα ΠΜΓ είχαν πιο συχνά δυσμενή νευρο-αναπτυξιακή έκβαση, σε σχέση με νεογνά που λάμβαναν ΜΓ ή φόρμουλα. Σε μια μελέτη σύγκρισης ΜΓ και φόρμουλας, δεν διαπιστώθηκε διαφορά.

Κατά τη συζήτηση των αποτελεσμάτων των διαφορετικών ειδών μελετών, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη και η ποιότητά τους. Πιο συγκεκριμένα, εκ των 12 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών οι 9 παρουσιάζουν χαμηλό κίνδυνο συστηματικής μεροληψίας, για 2 υπάρχουν ορισμένες ανησυχίες και η 1 είναι υψηλού κινδύνου συστηματικής μεροληψίας. Η μία συγχρονική μελέτη της ανασκόπησης είναι υψηλού κινδύνου συστηματικής μεροληψίας (6/10) ενώ οι 2 μελέτες ασθενών-μαρτύρων είναι υψηλής ποιότητας (7/9). Τέλος, εκ των 20 μελετών κοόρτης, οι 15 είναι υψηλής ποιότητας (>7/9) και οι υπόλοιπες 5 είναι υψηλού κινδύνου συστηματικής μεροληψίας (4-6/9).

Στην ανασκόπηση αυτή, επετεύχθη να εκτιμηθεί η επίδραση του είδους της διατροφής του πρόωρου νεογνού στη νοσηρότητά του, και ειδικότερα σε 6 σημαντικές επιπλοκές με

τις οποίες έρχεται αντιμέτωπο άμεσα περιγεννητικά, αλλά και μακροπρόθεσμα στη μετέπειτα ζωή του. Εκτιμήθηκαν πολλαπλά είδη διατροφής (μητρικό γάλα της ίδιας της μητέρας, παστεριωμένο γάλα από μητέρα δότρια, φρέσκο μητρικό γάλα, αποκλειστικά φόρμουλα, φόρμουλα και παστεριωμένο μητρικό γάλα, φόρμουλα και μητρικό γάλα) και σε διάφορες ποσότητες (μητρικό γάλα σε μικρή έναντι μεγάλης ποσότητας, μητρικό γάλα σε οποιαδήποτε ποσότητα έναντι μηδενικής χορήγησης). Τελικά, προκύπτουν συμπεράσματα που συμβάλλουν στη λήψη αποφάσεων που λαμβάνουν καθημερινά οι νεογνολόγοι στις MENN για το διατροφικό χειρισμό ενός πρόωρου νεογνού.

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση, παρόλα τα ισχυρά της σημεία, είχε τους εξής μεθοδολογικούς περιορισμούς:

1. Η αναζήτηση άρθρων σε μια μόνο βάση δεδομένων (PubMed). Είναι γεγονός ότι η αναζήτηση σε περισσότερες βάσεις δεδομένων θα είχε ως αποτέλεσμα την ένταξη περισσότερων άρθρων στην ανασκόπηση και τη συλλογή περισσότερων πληροφοριών. Παρόλα αυτά, ο αριθμός των άρθρων που εντάχθηκαν στην παρούσα μελέτη (35), είναι αρκετά μεγάλος για να της προσδώσει αξιοπιστία.
2. Ελλιπής τυχαιοποίηση των νεογνών στις μελέτες που περιλήφθηκαν στην ανασκόπηση. Είναι ευνόητο ότι για ηθικούς λόγους, τα νεογνά δε μπορούν να τυχαιοποιηθούν σε ομάδα θηλασμού ή τροποποιημένου γάλακτος, καθότι πάντα γίνεται προσπάθεια να μη στερηθούν τα νεογνά, πόσο μάλλον τα πρόωρα, το πολύτιμο αυτό βιολογικό υγρό της μητέρας τους. Επιπλέον, παρατηρείται ότι οι μητέρες που θηλάζουν, έχουν συνήθως καλύτερη εκπαίδευση και κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο, συνιστώσες οι οποίες μπορεί να επηρεάζουν τις μελετώμενες εκβάσεις.
3. Μεγάλη ετερογένεια στην ποσότητα του μητρικού γάλακτος που λάμβαναν τα νεογνά σε ορισμένες μελέτες. Ειδικότερα, κάποια νεογνά που είχαν τεθεί στην ομάδα του μητρικού γάλακτος, μπορεί να λάμβαναν είτε αποκλειστικά ΜΓ είτε μια μικρή ποσότητα ΜΓ από τη συνολική εντερική σίτιση τους.
4. Δεν περιλήφθηκαν μελέτες που δεν ήταν γραμμένες στην αγγλική γλώσσα.

Κεφάλαιο 7^ο: Συμπεράσματα και Προτάσεις

7.1 Συμπεράσματα

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση της ευεργετικής δράσης του μητρικού γάλακτος στην υγεία των πρόωρων βρεφών. Η λειτουργική και ανατομική ανωριμότητα του πρόωρου νεογνού, το καθιστά ευάλωτο σε ποικίλες επιπλοκές άμεσα μετά τη γέννηση αλλά και στην μετέπειτα ζωή του. Το μητρικό γάλα εκτός από άριστη πηγή ενέργειας και θρεπτικών συστατικών, περιέχει ποικίλους ανοσοβιολογικούς παράγοντες που συμβάλουν στην θωράκιση της υγείας των βρεφών.

Προκειμένου να διερευνηθούν τα οφέλη του μητρικού θηλασμού στα πρόωρα νεογνά, έγινε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στη βάση δεδομένων PubMed, από 01/01/2000 έως και 31/12/2022 και αφορούσε τα πρόωρα νεογνά πολύ χαμηλού και εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης. Εισάγοντας τις κατάλληλες λέξεις-κλειδιά εντοπίστηκαν αρχικά 266 αναφορές εκ των οποίων τελικά 35 μελέτες κρίθηκαν κατάλληλες και περιλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση: 12 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, 1 συγχρονική μελέτη, 2 μελέτες ασθενών μαρτύρων και 20 μελέτες κοόρτης.

Είναι κοινή παραδοχή στην επιστημονική κοινότητα ότι το μητρικό γάλα είναι η ιδανική τροφή για όλα τα βρέφη και ειδικά για τα πρόωρα νεογνά, στα οποία μειώνει τη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Σε αυτή την παραδοχή, συμβάλλει και η παρούσα ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, από την οποία προκύπτουν τελικά τα εξής συμπεράσματα:

- Το μητρικό γάλα δρα προστατευτικά έναντι της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας, έναντι των λοιμώξεων και πιθανώς έναντι της σοβαρής αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας.
- Η σίτιση των πρόωρων βρεφών με μητρικό γάλα συνδέεται με ικανοποιητική αύξηση του βάρους τους.
- Η χορήγηση μητρικού γάλακτος φαίνεται να υπερέχει έναντι της χορήγησης παστεριωμένου μητρικού γάλακτος από μητέρα δότρια στην νευροαναπτυξιακή έκβαση των πρόωρων νεογνών.
- Ως προς τον κίνδυνο για μεταβολικό σύνδρομο, απαιτείται περαιτέρω έρευνα προκειμένου να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

7.2 Προτάσεις

Προκειμένου να προκύψουν περισσότερες απαντήσεις για τις ευεργετικές δράσεις του μητρικού γάλακτος μέσω της ανασκόπησης της βιβλιογραφίας, πρέπει να γίνει αναζήτηση σε περισσότερες βάσεις δεδομένων, να περιληφθούν ακόμα περισσότερες μελετώμενες εκβάσεις αλλά και να γίνει μετα-ανάλυση των δεδομένων της ανασκόπησης. Επιπλέον, απαιτείται περισσότερη διερεύνηση του οφέλους του παστεριωμένου μητρικού γάλακτος και της ενδεχόμενης ανασταλτικής επίδρασης της παστερίωσης στις ευεργετικές του δράσεις.

Η παρούσα ανασκόπηση στοχεύει να γίνει εφαλτήριο για την καλύτερη οργάνωση των νεογνολογικών μονάδων. Κάθε MENN οφείλει να έχει το κατάλληλο προσωπικό που θα προάγει τον μητρικό θηλασμό και την μέθοδο φροντίδας Kangaroo, ώστε να αυξηθούν τα ποσοστά μητρικού θηλασμού. Ακόμα, στη χώρα μας υπάρχουν ήδη 4 Τράπεζες Μητρικού Γάλακτος (<https://europeanmilkbanking.com/map/>) και η προσπάθεια πρέπει να συνεχίζεται διαρκώς ώστε να στελεχωθεί κάθε μαιευτήριο της χώρας με Τράπεζα Γάλακτος. Αν επιτευχθεί αυτό, θα μειωθεί η νοσηρότητα και η θνησιμότητα, βελτιώνοντας την έκβαση των πολύ χαμηλού και εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών, αλλά θα ενισχυθεί και η οικογένεια, που επηρεάζεται δυσμενώς ποικιλοτρόπως από τον ερχομό ενός πρόωρου βρέφους.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gomella T. (2013), Neonatology 7th Edition.
2. World Health Organization (2023), *Preterm Birth*
3. Saifon Chawanpaiboon, Joshua P Vogel, Ann-Beth Moller, Pisake Lumbiganon, Max Petzold, Daniel Hogan, Sihem Landoulsi, Nampet Jampathong, Kiattisak Kongwattanakul, Malinee Laopaiboon, Cameron Lewis, Siwanon Rattanakanokchai, Ditza N Teng, Jadsada Thinkhamrop, Kanokwaroon Watananirun, Jun Zhang, Wei Zhou, A Metin Gülmezoglu (2019), Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *The Lancet*, volume 7, issue 1, E37-E46, January 2019
4. Ohuma E, Moller A-B, Bradley E (in press). National, regional, and worldwide estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2023
5. World Health Organization, United Nations Children’s Fund (UNICEF), United Nations Population Fund (in press). Together for change: for every pregnant woman, every new mother, every newborn. Geneva: World Health Organization; 2023.
6. March of Dimes, Peristats, Preterm Birth, Data for United States (2023)
7. Robert L Goldenberg, Jennifer F Culhane, Jay D Iams, Roberto Romero (2008), Epidemiology and causes of preterm birth, Robert et al, *The Lancet* 5;371(9606):75-84
8. Devender Roberts, Julie Brown, Nancy Medley, Stuart R Dalziel (2017), Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *The Cochrane Database of Systematic reviews* 3(3):CD004454
9. S. Paramanathan, K.J. Kyng, A.L. Laursen, L.D. Jensen, A.M. Grejs, and D. Jain (2021), COVID-19 with severe acute respiratory distress in a pregnant woman leading to preterm caesarean section: A case report. *Case reports in Women’s Health* v30;2021 April

10. Patent Ductus Arteriosus, Mayo Clinic, available at: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/patent-ductus-arteriosus/symptoms-causes/syc-20376145>
11. Hellenstrom A., Smith LE, Dammann O. (2013), Retinopathy of Prematurity. *Lancet Oct 26; 382(9902): 1445-57*
12. Chen J, Smith LE (2007), Retinopathy of Prematurity. *Angiogenesis 10(2): 133-140*
13. Vianney Gilard, Abdellah Tebani, Soumeya Bekri, Stephane Marre (2020), Intraventricular hemorrhage in very preterm infants: A comprehensive review. *Journal of Clinical Medicine 2020 Jul 31;9(8):2447*
14. Collins A., Weitkamp J., Wynn J. (2018), Why are preterms at increased risk of infection? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Jul; 103(4): F391-F394*
15. Tanis R Fenton, Jae H Kim (2013) A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics 2013 April 20;13:59*
16. Corpeleijn W., Kouwenhoven S., Goudoever J. (2013), Optimal growth of preterm infants. *World Review of nutrition and dietetics 106:149-55*
17. Yeung Melinda (2006), Postnatal growth, neurodevelopment and altered adiposity after preterm birth – from a clinical nutrition perspective. *Actapaediatrica August;95(8):909-17*
18. Jensen E., Schmidt B. (2014), Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. Birth defects research. *Part A, Clinical and molecular teratology Mar;100(3):145-57*
19. Thuy Mai Luu, Muhammad Onneb Rehman Mian, Anne Monique Nuyt (2017). Long-term impact of preterm birth: Neurodevelopmental and Physical Health Outcomes. *Clinics in Perinatology Jun;44(2):305-314*
20. MA Underwood, B Danielsen, WM Gilbert (2007). Cost, causes and rates of rehospitalization of preterm infants. *Journal of Perinatology vol. 27, pages 614-619*
21. Vincent C Smith, John AF Zupancic, Marie C McCormick, Lisa A Croen, John Greene, Gabriel J Escobar, Douglas K Richardson (2004), Rehospitalization in the

- first year of life among infants with bronchopulmonary dysplasia, *Journal of Pediatrics* 144(6):799-803
22. Barker DJP et al. (1993) Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension, and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*, 36:62–7.
 23. Calkins K., Devaskar S., (2015), Fetal Origins of Adult Disease, *Current Problems of Pediatric Adolescent Health care*, 41(6): 158–176.
 24. Godfrey KM, et al. (2007), Epigenetic mechanisms and the mismatch concept of the developmental origins of the health and disease, *Pediatric Research*, 61:5R
 25. Arpino C, Compagnone E, Montanaro ML, Cacciatore D, De Luca A, Cerulli et al. (2010) Preterm birth and neurodevelopmental outcome: A review. *Childs Nervous System*, 26:1139–1149
 26. Allen MC. (2008) Neurodevelopmental outcome of preterm infants. *Current Opinion Neurobiology*, 21:123–128
 27. Del Ciampo LA, Del Ciampo IRL (2018), Breastfeeding and the benefits of lactation for women’s health. *Rev Bras Gynecology and Obstetrics* 40 (6):354-359
 28. Binns C, Lee M, Low WY (2016), The long-term public health benefits of breastfeeding. *Asia Pacific Journal of Public Health*, 28 (1): 7-14
 29. Melnik BC, Schmitz G (2017), Milk’s role as an epigenetic regulator in health and disease. *Diseases*, 15;5(1)
 30. Langley-Evans SC (2015), Nutrition in early life and the programming of adult disease: a review. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 1:1-14
 31. Andreas NJ, Kampmann B, Mehring Le-Doare K. (2015), Human breast milk: A review on its composition and bioactivity. *Early human development* 91(11):629-35
 32. Katriona E. Lyons, Anthony Ryan, Eugene M. Dempsey, Paul Ross, Cathrine Stanton (2020), Breast milk, a source of beneficial microbes and associated benefits for infant health. *Nutrients* Apr 9;12(4)1039

33. Ζαμπέλας Α. (2017), *Η Διατροφή στα Στάδια της Ζωής*, 2^η έκδοση
34. Boyce C., Watson M., Lazidis G., Reeve S., Dods K., Simmer K., McLeod G. (2016). Preterm human milk composition: a systematic literature review. *British Journal of Nutrition Sep; 116(6);1033-45*
35. Gidrewicz DA, Fenton TR (2014), A systematic review and meta-analysis of the nutrient content of preterm and term breast milk. *BMC Pediatrics*, 30;14:216
36. Wesolowska A, Sinkiewicz-Darol E, Barbarska O, Bernatowicz-Lojko U, Borszewska-Kornacka MK, van Goudoever JB (2019), Innovative techniques of processing human milk to preserve key components. *Nutrients*, 24;11(5)
37. Arslanoglu S. et al. (2013), Donor human milk for preterm infants: current evidence and research directions. *Journal of Pediatric gastroenterology and nutrition*, 57(4):535-42
38. R Donovan, S G Kelly, P Prazad, P N Talatv, C Lefaiver, M L Hastings, D N Everly (2017), The effects of human milk fortification on nutrients and milk properties. *Journal of Perinatology*, volume 37, pages 42-48
39. Arslanoglu S. et al. (2019), Fortification of human milk for preterm infants: update and recommendations of the European Milk Bank Association (EMBA) working group. *Frontiers in Pediatrics Mar 22;7:76*
40. Delia Cristobal Canadas, Tesifon Parron Carreno, Cristina Sanchez Borja, Antonio Bonillo Perales (2022), Benefits of kangaroo mother care on the physiological stress parameters of preterm infants and mothers in neonatal intensive care. *International Journal of Environmental research and Public Health Jun 11;19(12):7183*
41. Ying Wang, Tingting Zhao, Yiming Zhang, Siying Li, Xiaomei Cong (2021), Positive effects of kangaroo mother care on long term breastfeeding rates, growth and neurodevelopment in preterm infants. *Breastfeeding Medicine Apr;16(4):282-291*

42. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
43. Schanler Richard, Chantal Lau, Hurst Nancy, Elliot O'Brian Smith (2005), Randomized Trial of Donor Human Milk Versus Preterm Formula as Substitutes for mothers' own milk in the Feeding of Extremely Premature Infants. *Pediatrics* (2005)116(2):400-406
44. Sandra Sullivan et al (2010), An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *The Journal of Pediatrics* 2010 Apr;156(4):562-7.e1
45. Richard J Cooke, Ian J Griffin, Kenny McCormick (2010), Adiposity is not altered in preterm infants fed with a nutrient enriched formula after hospital discharge. *Pediatric Research* 2010 Jun;67(6):660-4
46. Cossey V., Vanhole C., Eerdeken A., Rayyan M., Fieuws S., Schuermans A. (2012) Pasteurization of mother's own milk for preterm infants does not reduce the incidence of late onset sepsis. *Neonatology* 2013;103(3):170-6
47. Cristofalo E., Schanler R., Blanco C. et al (2013), Randomized trial of exclusive human milk versus preterm formula diets in extremely premature infants. *The Journal of Pediatrics* 2013 Dec;163(6):1592-1595.e1
48. Marseglia L., Pagano G., Arco A. et al (2015), A new formula for premature infants: effects on growth and nutritional status. *The Journal of maternal-fetal and neonatal Medicine* 2015 Aug;28(12):1482-5
49. Corpeleijn W., de Waard M., Christmann V. et al (2016), Effect of donor milk on severe infections and mortality in very low birth weight infants: The early nutrition study randomized clinical trial. *Jama Pediatrics* 2016 Jul 1;170(7):654-61
50. Trang S., Zupancic J., Unger S. et al (2018), Cost-effectiveness of supplemental donor milk versus formula for very low birth weight infants. *Pediatrics* 2018 Mar;141(3):e20170737

51. Toftlund L., Halken S., Agertoft L., Zachariassen G. (2018), Early nutrition and signs of metabolic syndrome at 6y of age in children born very preterm. *The American Journal of Clinical nutrition* 2018 May 1;107(5):717-724
52. Li Y., Liu X., Modi N., Uthaya S. (2019), Impact of breast milk intake on body composition at term in very preterm babies: secondary analysis of the Nutritional Evaluation and Optimisation in Neonates randomized controlled trial. *Archives of disease in childhood* 2019 May;104(3):F306-312
53. Nandakumar A., Pournami F., Prabhakar J., Nair P, Jain N. (2020), Exclusive breast milk vs. hybrid milk feeding for preterm babies – A randomized controlled trial comparing time to full feeds. *Journal of Tropical Pediatrics* 2020 Feb 1;66(1):38-45
54. Lapidaire W., Lucas A., Clayden J., Clark C., Fewtrell M. (2022), Human milk feeding and cognitive outcome in preterm infants: the role of infection and NEC reduction. *Pediatric Research* 2022 Apr;91(5):1207-1214
55. EunJeong Kim, Na Mi Lee, Sung-Hoon Chung (2017), A retrospective study on the effects of exclusive donor human milk feeding in a short period after birth on morbidity and growth of preterm infants during hospitalization. *Medicine* 2017 Sep;96(35):e7970
56. Alshaikh B., Kostecky L., Blachly N., Yee W. (2015), Effect of a quality improvement project to use exclusive mother's own milk on rate of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Breastfeeding Medicine* 2015 Sep;10(7):355-61
57. Martinez Rodriquez L., Estan J., Bermudez J., Molina A., Hortelano V., Martinez Costa C. (2016), Influence of nutritional variables on the onset of necrotizing enterocolitis in preterm infants: A case control study. *Early Human Development* 2016 Dec;103:193-198
58. P M Sisk, C A Lovelady, R G Dillard, K J Gruber, T M O'Shea (2007), Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Journal of Perinatology* 2007 Jul;27(7):428-33

59. Cherrie D Heller et al (2007), Human milk intake and retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2007 Jul;120(1):1-9
60. Manzoni Paolo, Stolfi Ilaria et al (2013), Human milk feeding prevents retinopathy of prematurity (ROP) in preterm VLBW neonates. *Early Human Development* 2013 Jun;89 Suppl 1:S64-8
61. Stock K., Griesmaier E., Brunner B., Neubauer V., Kiechl-Kohlendorfer U., Trawogger R. (2015), Pausterization of breast milk decreases the rate of postnatally acquired cytomegalovirus infections, but shows a nonsignificant trend to an increased rate of necrotizing enterocolitis in very preterm infants—a preliminary study. *Breastfeeding Medicine* 2015 Mar;10(2):113-7
62. Johnson T., Patel A., Bigger H., Engstrom J., Meier P. (2015), Cost savings of human milk as a strategy to reduce the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Neonatology* 2015;107(4):271-6
63. Ginovart G., Gich I., Verd S. (2016), Human milk feeding protects very low birth weight infants from retinopathy of prematurity: a pre-post cohort analysis. *The Journal of maternal-fetal and neonatal Medicine* 2016 Dec;29(23):3790-5
64. Kreissl A., Sauerzapf E., Repa A., Binder C. et al (2017), Starting enteral nutrition with preterm single donor milk instead of formula affects time to full enteral feeding in very low birth weight infants. *Acta Paediatrica* 2017 Sep;106(9):1460-1467
65. Hogewind-Schoonenboom J., RovekampAbels L. et al (2017), The effect of maternal milk on tolerance and growth in premature infants: A hypothesis-generating study. *The Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2017 Jun;64(6):971-974
66. Madore S., Bora S., Erdei C., Juman T., Dengos A., Sen S. (2017), Effects of donor breastmilk feeding on growth and early neurodevelopmental outcomes in preterm infants: An observational study. *Clinical Therapeutics* 2017 Jun;39(6):1210-1220
67. Cortez J, Makker K, Kraemer D, Sharma R, Hudak M (2018), Maternal milk feedings reduce sepsis, necrotizing enterocolitis and improve outcomes of premature infants. *The Journal of Perinatology*, 2018 Jan;38(1):71-74

68. Morlacchi L., Roggero P., Gianni M. et al (2018), Protein use and weight gain quality in very low birth weight preterm infants fed human milk or formula. *The American Journal of Clinical nutrition* 2018 Feb 1;107(2):195-200
69. Kiechl-Kohlendorfer U., Biermayr M., Peglow U., Griesmaier E. (2018), Outcome of infants born < 32 weeks gestation in a single centre level III neonatology unit – relation to feeding strategy. *The Journal of International Medical Research* 2018 Dec;46(12):5107-5116
70. Murthy S., Parker P., Gross S. (2019), Low rate of necrotizing enterocolitis in extremely low birth weight infants using a hospital based preterm milk bank. *Journal of Perinatology* 2019 Jan;39(1):108-114
71. De Waard M., Li Y., Zhu Y. et al (2019), Time to full enteral feeding for very low birth weight infants varies markedly among hospitals worldwide but may not be associated with incidence of necrotizing enterocolitis: The NEOMUNE-NeoNutriNet Cohort Study. *Journal of Parenteral and enteral nutrition* 2019 Jul;43(5):658-667
72. Sun H., Han S., Cheng R., Hei M., Kakulas F., Lee S. (2019), Testing the feasibility and safety of feeding preterm infants fresh mother's own milk in the NICU: A pilot study. *Scientific Reports* 2019 Jan;30;9(1):941
73. Belfort M., Edwards E., Greenberg L. et al (2019), Diet, weight gain, and head growth in hospitalized US very preterm infants: a 10 year observational study. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2019 May;109(5):1373-1379
74. Debora Canizo Vazquez, Sandra Salas Garcia, Montserrat Izquierdo Renau, Isabel Iglesias-Platas (2019), Availability of donor milk for very preterm infants decreased the risk of necrotizing enterocolitis without adversely impacting growth or rates of breastfeeding. *Nutrients* 2019 Aug 14;11(8):1895
75. Lund A., Lofqvist C., Pivodic A., Lundgren P., Hard A., Hellstrom A., Hansen-Pupp I. (2020), Unpasteurised maternal breast milk is positively associated with growth outcomes in extremely preterm infants. *Acta Paediatrica* 2020 Jun;109(6):1138-1147

76. Carome K., Rahman A., Parvez B. (2021), Exclusive human milk diet reduces incidence of severe intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants. *Journal of Perinatology* 2021 Mar;41(3):535-543
77. Kazmi S., Berman S., Caprio M., Wachtel E. (2022), The impact of donor breast milk on metabolic bone disease, postnatal growth, and neurodevelopmental outcomes at 18 months' corrected age. *Journal of Parenteral and enteral nutrition* 2022 Mar;46(3):600-607
78. GA Wells, B Shea, D O'Connell, J Peterson, V Welch, M Losos, P Tugwell, «The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non-randomised studies in meta-analyses», The Ottawa Hospital Research Institute available at https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
79. Sterne, J. A. C., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., Cates, C. J., Cheng, H.-Y., Corbett, M. S., Eldridge, S. M., Emberson, J. R., Hernán, M. A., Hopewell, S., Hróbjartsson, A., Junqueira, D. R., Jüni, P., Kirkham, J. J., Lasserson, T., Li, T. Higgins, J. P. T. (2019). RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 366, 14898. <https://doi.org/10.1136/bmj.14898>

ΙΣΤΟΣΕΛΙΔΕΣ

<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/patent-ductus-arteriosus/symptoms-causes/syc-20376145>

https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

<https://europeanmilkbanking.com/map/>

<https://doi.org/10.1136/bmj.14898>