



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ

Πτυχιακή Εργασία

Διερεύνηση της θνησιμότητας των πρόωρων νεογνών στα όρια της βιωσιμότητας -
Συσχετίσεις με περιγεννητικούς παράγοντες

Συγγραφέας:

Καπετανίδη Μαρία

ΑΜ: 20681034

Επιβλέπουσα:

Δρ. Μεταλλινού Δήμητρα, Επίκουρη Καθηγήτρια, Τμήμα Μαιευτικής, Πανεπιστήμιο

Δυτικής Αττικής

Ιανουάριος 2025



UNIVERSITY OF WEST ATTICA
SCHOOL OF HEALTH AND CARE SCIENCES
DEPARTMENT OF MIDWIFERY

Diploma Thesis

Investigation of mortality of preterm infants at the limits of viability - Correlations with perinatal factors

Author:

Kapetanidi Maria

Registration Number: 20681034

Supervisor:

Dr. Dimitra Metallinou, Assistant Professor, Department of Midwifery, University of West Attica

January 2025



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ

**Διερεύνηση της θνησιμότητας των πρόωρων νεογνών στα όρια της βιωσιμότητας -
Συσχετίσεις με περιγεννητικούς παράγοντες**

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή

Η πτυχιακή εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

A/α	ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
1	Δελτσίδου Άννα	Καθηγήτρια/Μαία	
2	Νάνου Χριστίνα	Επικ. Καθηγήτρια/Μαία	
3	Μεταλλινού Δήμητρα	Επικ. Καθηγήτρια/Μαία	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ/ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Καπετανίδη Μαρία του Δημητρίου, με αριθμό μητρώου 20681034 φοιτήτρια του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Τμήματος Μαιευτικής, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής 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 αίτησή μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση του επιβλέποντα καθηγητή.

Η Δηλούσα

ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΑ



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ευχαριστίες.....	8
Περίληψη - Abstract	9
Εισαγωγή	12
Συνοτομογραφίες	14
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1. Πρόωρα Νεογνά Στα Όρια Της Βιωσιμότητας	16
1.1. Ορισμός και ιστορική αναδρομή των ορίων βιωσιμότητας στη νεογνολογία ...	16
1.2. Επιδημιολογικά στοιχεία για τα πρόωρα νεογνά στα όρια της βιωσιμότητας ..	16
1.3. Εξελίξεις στη νεογνολογία και τη νεογνική φροντίδα και ο αντίκτυπός τους στην επιβίωση των πρόωρων νεογνών στα όρια της βιωσιμότητας	17
1.4. Συνήθεις νοσηρότητες σε πρόωρα νεογνά στα όρια της βιωσιμότητας.....	18
1.5. Μακροχρόνια νευροαναπτυξιακά αποτελέσματα πρόωρων νεογνών στα όρια της βιωσιμότητας.....	31
2. Ηθικές Και Κοινωνικές Διαστάσεις	33
2.1. Λήψη αποφάσεων στις Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών.....	33
2.2. Γονεϊκή προοπτική και συγκατάθεση μετά από ενημέρωση	34
2.3. Ισότητα στην υγεία και πρόσβαση στη νεογνική περίθαλψη	35
2.4. Νομικά πλαίσια	37

3. Περιγεννητικοί Παράγοντες Κινδύνου Για Πρόωρο Τοκετό Στα Όρια Της Βιωσιμότητας. 38

3.1. Ανεπάρκεια τραχήλου	38
3.2. Πρόωρη ρήξη υμένων.....	40
3.3. Λοίμωξη μητέρας και Χorioαμνιονίτιδα	41
3.4. Ηλικία μητέρας	43
3.5. Προεκλαμψία.....	43
3.6. Ανωμαλίες πλακούντα.....	45
3.7. Κατάχρηση ουσιών, αλκοόλ, κάπνισμα.....	47

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4. Σκοπός Μελέτης	50
5. Υλικό και Μέθοδοι.....	50
6. Στατιστική Ανάλυση.....	50
7. Αποτελέσματα	51
8. Συζήτηση.....	58
9. Συμπεράσματα	61
Βιβλιογραφία.....	63

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την Επιβλέπουσα Καθηγήτριά μου Δρ. Μεταλλινού Δήμητρα, Καθηγήτρια του Τμήματος Μαιευτικής στο Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, για την καθοδήγηση που μου προσέφερε και τον χρόνο που αφιέρωσε δίνοντας χρήσιμες συμβουλές για την συγγραφή της πτυχιακής μου εργασίας. Παράλληλα, επιθυμώ να αποδώσω τις ευχαριστίες μου σε όλους τους Καθηγητές του Τμήματος Μαιευτικής για τη συμβολή τους κατά τα χρόνια φοίτησής μου στο Τμήμα.

Οφείλω επίσης ένα μεγάλο ευχαριστώ στην Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας και στον Διευθυντή της ΜΕΝΝ του νοσοκομείου που ενέκριναν το ερευνητικό μου πρωτόκολλο και συνεπώς συνέβαλαν ουσιαστικά στην υλοποίηση της πτυχιακής μου εργασίας. Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ και σε εκείνους που μου προσέφεραν ψυχολογική υποστήριξη καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της εργασίας μου μέχρι και την ολοκλήρωσή της.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Τα εξαιρετικά πρόωρα νεογνά τα οποία γεννήθηκαν μεταξύ των 22 και 26 εβδομάδων κύησης ανήκουν στην “γκρίζα ζώνη” της βιωσιμότητας και δύνανται να περιπλεχθούν με νεογνικό θάνατο. **Σκοπός:** Η παρούσα μελέτη έχει ως σκοπό τη διερεύνηση της θνησιμότητας των πρόωρων νεογνών στα όρια της βιωσιμότητας και την ανάδειξη συσχετίσεων με περιγεννητικούς παράγοντες. **Υλικό και Μέθοδοι:** Πρόκειται για αναδρομική περιγραφική μελέτη στην οποία εντάχθηκαν πρόωρα νεογνά με ηλικία κύησης μεταξύ 22-26 εβδομάδων. Η μελέτη αφορούσα τα έτη 2017 – 2022 και διεξήχθη σε μια Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών δημοσίου νοσοκομείου της Αττικής. Η συλλογή των δεδομένων έγινε από τα μαιευτικά και νεογνικά ιστορικά που φυλάσσονταν στα αρχεία του νοσοκομείου κατά τη χρονική περίοδο Αύγουστος 2023 - Φεβρουάριος 2024. Η έρευνα έλαβε έγκριση από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του νοσοκομείου. **Αποτελέσματα:** Το δείγμα αποτέλεσαν συνολικά 73 νεογνά και το μεγαλύτερο ποσοστό εξ αυτών είχε γεννηθεί το 2021 (23,3%). Η πλειοψηφία των νεογνών προέρχονταν από φυσιολογικό τοκετό (52,1%) και μητέρα πρωτοτόκο (54,8%). Η μέση ηλικία των μητέρων ήταν τα 31,1 έτη (SD=7,1 έτη). Η διάμεση ηλικία κύησης ήταν 24,3 εβδομάδες (ενδ. εύρος: 22,9 – 25,2 εβδομάδες). Στις περισσότερες περιπτώσεις (82,2%) η κύηση ήταν μονήρης. Το 53,4% των νεογνών ήταν αγόρια ενώ μόνο το 8,2% των μητέρων είχε υποβληθεί σε εξωσωματική γονιμοποίηση. Αναφορικά με την προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών, το 37,4% των κυήσεων έλαβε πλήρη θεραπεία, το 24,7% μερική, ενώ το 38,4% δεν έλαβε καθόλου κορτικοστεροειδή. Το 23,3% των νεογνών είχε καλή έκβαση, το 20,5% χρειάστηκε να μεταφερθεί σε άλλο νοσοκομείο, ενώ το 56,2% κατέληξε σε θάνατο. Από τους περιγεννητικούς παράγοντες, η ηλικία κύησης ($p < 0.001$), το Apgar score του νεογνού στο 5ο λεπτό ($p=0.047$), το βάρος γέννησής του ($p < 0.001$), η διάρκεια της νοσηλείας του ($p < 0.001$) και ο αριθμός των εμβρύων στην παρούσα κύηση ($p=0.042$) βρέθηκαν να σχετίζονται σημαντικά με το νεογνικό θάνατο. Τέλος, αναδείχθηκε πως το βάρος γέννησης του νεογνού ($p=0.029$) και η ηλικία κύησης ($p=0.003$) σχετίζονται σημαντικά με τον νεογνικό θάνατο, ανεξάρτητα από τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά της κύησης και του νεογνού. **Συμπεράσματα:** Η θνησιμότητα των πρόωρων νεογνών στα όρια της βιωσιμότητας στην Ελλάδα αποτελεί ένα κρίσιμο ζήτημα. Η δυσμενής έκβαση των νεογνών συνδέεται σημαντικά με την ηλικία κύησης και το βάρος γέννησής τους. Ο έγκαιρος εντοπισμός των κυήσεων υψηλού κινδύνου, η πρόληψη του πρόωρου τοκετού και οι προσαρμοσμένες κλινικές παρεμβάσεις, είναι ζωτικής σημασίας για τη μείωση των ποσοστών νεογνικής θνησιμότητας. Η διεπιστημονική προσέγγιση και οι εξατομικευμένες στρατηγικές φροντίδας πιθανώς να βελτιώσουν τα αποτελέσματα αυτού του ευάλωτου πληθυσμού.

Λέξεις κλειδιά: πρόωρο νεογνό, όρια της βιωσιμότητας, νεογνικός θάνατος, νεογνική θνησιμότητα, περιγεννητικοί παράγοντες

ABSTRACT

Introduction: Extremely preterm neonates born between 22 and 26 weeks of gestation belong to the "gray zone" of viability and may be complicated by neonatal death. **Objective:** The present study aims to investigate the mortality of preterm neonates at the threshold of viability and to highlight associations with perinatal factors. **Materials and Methods:** This is a retrospective descriptive study in which preterm neonates with gestational age between 22-26 weeks were included. The study covered the years 2017–2022 and was conducted in a Neonatal Intensive Care Unit of a public hospital in Attica. Data collection was performed from obstetric and neonatal records archived in the hospital during the period August 2023 - February 2024. The research was approved by the Ethics Committee of the hospital. **Results:** The sample consisted of 73 neonates, with the largest proportion born in 2021 (23.3%). The majority of the neonates were born via vaginal delivery (52.1%) and the mothers were primiparous (54.8%). The mean age of the mothers was 31.1 years (SD=7.1 years). The median gestational age was 24.3 weeks (IQR: 22.9 – 25.2 weeks). In most cases (82.2%), the pregnancy was singleton. Of the neonates, 53.4% were male, while only 8.2% of the mothers had undergone in vitro fertilization. Regarding prenatal corticosteroid administration, 37.4% of pregnancies received complete treatment, 24.7% received partial treatment, while 38.4% did not receive any corticosteroids. A good outcome was observed in 23.3% of the neonates, 20.5% required transfer to another hospital, while 56.2% resulted in death. Among perinatal factors, the gestational age ($p<0.001$), neonate's Apgar score at 5 minutes ($p=0.047$), birth weight ($p<0.001$), length of hospitalization ($p<0.001$), and number of fetuses in the current pregnancy ($p=0.042$) were significantly associated with neonatal death. Finally, it was highlighted that neonatal birth weight ($p=0.029$) and gestational age ($p=0.003$) were significantly related to neonatal death, independent of other pregnancy and neonatal characteristics. **Conclusions:** The mortality of preterm neonates at the threshold of viability in Greece is a critical issue. Adverse neonatal outcomes are significantly associated with gestational age and birth weight. Early identification of high-risk pregnancies, prevention of preterm labor, and tailored clinical interventions are vital for reducing neonatal mortality rates. A multidisciplinary approach and individualized care strategies are likely to improve the outcomes of this vulnerable population.

Keywords: preterm neonate, limits of viability, neonatal death, neonatal mortality, perinatal factors

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μετάβαση από την ενδομήτρια στην εξωμήτρια ζωή αποτελεί μία από τις σημαντικότερες προκλήσεις που θα πρέπει να ξεπεράσει ένα νεογνό. Ωστόσο, η εβδομάδα κύησης κατά την οποία πραγματοποιήθηκε ο τοκετός επηρεάζει άμεσα την έκβαση του νεογνού, καθώς η ηλικία κύησης είναι ανάλογη με την ωρίμανση των οργανικών του συστημάτων. Ένα κύημα για να μπορεί να χαρακτηριστεί “βιώσιμο” θα πρέπει να έχει ολοκληρώσει τις 22 εβδομάδες κύησης και να έχει βάρος τουλάχιστον 500 γραμμάρια. Σύμφωνα με σύγχρονους ορισμούς που αφορούν τις ανεπτυγμένες χώρες όπως είναι και η Ελλάδα, τα νεογνά που γεννήθηκαν μεταξύ των 22 και 26 εβδομάδων κύησης ανήκουν στα όρια της βιωσιμότητας.

Με την πάροδο των χρόνων, η εξέλιξη της τεχνολογίας συνέβαλε σημαντικά στον τομέα υγείας και στη περίθαλψη των πρόωρων νεογνών μειώνοντας τα όρια βιωσιμότητας από 30 εβδομάδες κύησης που ήταν πριν μερικές δεκαετίες στις 22 εβδομάδες που είναι σήμερα. Όμως, λόγω της εξαιρετικής ανωριμότητας του νεογνού σε αυτή την ηλικία κύησης η μείωση των ορίων συνοδεύεται από βιοηθικά ζητήματα για τις βραχυπρόθεσμες και μακροχρόνιες συνέπειες στην υγεία του, καθώς σύμφωνα με έρευνες οι νευροαναπτυξιακές διαταραχές που αναπτύσσει το πρόωρο νεογνό σε μεγαλύτερες ηλικίες παραμένουν σε υψηλά ποσοστά.

Η πτυχιακή εργασία αποτελείται από δύο κύρια μέρη. Στο πρώτο μέρος (γενικό) αναφέρονται εισαγωγικά στοιχεία για τα πρόωρα νεογνά στα όρια της βιωσιμότητας αλλά και των βιοηθικών ζητημάτων που συνοδεύουν τη νεογνική προωρότητα. Αναλύεται ο ρόλος τόσο του μαιευτικού προσωπικού αλλά και των γονέων στην περίθαλψη του νεογνού. Σημαντική κρίνεται η αναφορά των βασικών ορισμών και συντομογραφιών για την καλύτερη κατανόηση του περιεχομένου. Επιπρόσθετα, γίνεται μία σύντομη αναφορά των ερευνών που έχουν γίνει σε άλλες χώρες για τη φροντίδα των εξαιρετικά πρόωρων νεογνών, συμπεριλαμβανομένου και των νοσηροτήτων κατά τη νεογνική περίοδο και τα πιθανά μακροχρόνια νευροαναπτυξιακά προβλήματα που ενδεχομένως εμφανίζουν τα νεογνά αυτά μετέπειτα. Έτσι γίνεται διακριτή η εξέλιξη της τεχνολογίας και η συμβολή της στη νεογνική φροντίδα, μειώνοντας τις εβδομάδες κύησης που θέτουν τα όρια της βιωσιμότητας. Όταν όμως μία απόφαση καθορίζει την έκβαση ενός ατόμου, τα ηθικά διλήματα και τα νομικά πλαίσια αποτελούν τους γνώμονες για τη λήψη της. Σε αυτό

περιλαμβάνεται και η κατάλληλη ενημέρωση των γονέων ώστε να ληφθεί η ενημερωμένη απόφαση για το μέλλον του νεογνού τους. Τέλος, στο δεύτερο μέρος της εργασίας (ειδικό) παρουσιάζονται αναλυτικά όλες οι λεπτομέρειες της ερευνητικής μελέτης. Δηλαδή γίνεται ανάλυση της μεθοδολογίας της έρευνας που χρησιμοποιήθηκε, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα της μελέτης ενώ συζητούνται και μελλοντικές προοπτικές για το εν λόγω θέμα.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ	ΑΝΑΛΥΣΗ
Αμπ	Αμφιβληστροειδοπάθεια Προωρότητας
ΒΠΔ	Βρογχοπνευμονική Δυσπλασία
ΕΑ	Εγκεφαλική/Ενδοκοιλιακή Αιμορραγία
ΕΝΥ	Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό
ΜΕΝΝ	Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών
ΝΔ	Νευροαναπτυξιακές Διαταραχές
ΝΕΚ	Νεκρωτική Εντεροκολίτιδα
ΟΝΣ	Όψιμη Νεογνική Σηψαιμία
ΠΛ	Περικοιλιακή Λευκομαλακία
ΠΝΣ	Πρώιμη Νεογνική Σηψαιμία
ΠΠΡΥ	Πρώιμη Πρόωρη Ρήξη Υμένων
ΠΡΥ	Πρόωρη Ρήξη Υμένων
ΣΑΔ	Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας
ΥΒΣ	Υποεπενδυματική Βλαστική Στιβάδα

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΠΡΟΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ ΣΤΑ ΟΡΙΑ ΤΗΣ ΒΙΩΣΙΜΟΤΗΤΑΣ

1.1. Ορισμός και ιστορική αναδρομή των ορίων βιωσιμότητας στη νεογνολογία

Η ταξινόμηση των νεογνών μπορεί να επιτευχθεί με βάση το βάρος γέννησης και την ηλικία κύησης. Έχοντας ως γνώμονα την ηλικία κύησης, τα νεογνά χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες: τελειόμηνα, παρατασιακά και πρόωρα. Ως τελειόμηνο ορίζεται το νεογνό που γεννήθηκε μεταξύ 37 - 42 ολοκληρωμένες εβδομάδες κύησης και παρατασιακό αυτό το οποίο γεννήθηκε μετά τις 42 εβδομάδες κύησης. Τα πρόωρα νεογνά μπορούν να ταξινομηθούν στις παρακάτω υποκατηγορίες: όψιμα πρόωρα (34 - 36⁺⁶ εβδομάδες κύησης), μετρίως πρόωρα (32 - 33⁺⁶ εβδομάδες κύησης), πολύ πρόωρα (28 - 31⁺⁶ εβδομάδες κύησης) και εξαιρετικά πρόωρα (22 - 27⁺⁶ εβδομάδες κύησης) [1]. Στην “γκρίζα ζώνη βιωσιμότητας” ανήκουν τα εξαιρετικά πρόωρα νεογνά <26 εβδομάδων κύησης λόγω του υψηλού κινδύνου νοσηρότητας και θνησιμότητας [2].

Εκτός από την ηλικία κύησης η νεογνική βιωσιμότητα εξαρτάται και από περιβαλλοντικές, γενετικές, κοινωνικές και κυρίως τεχνολογικές μεταβλητές. Ειδικότερα, χάρη στη ραγδαία εξέλιξη της τεχνολογίας στη νεογνολογία, τα όρια της βιωσιμότητας από 30 εβδομάδες κύησης που ήταν τη δεκαετία του 1960 μειώθηκαν στις 26 εβδομάδες, έπειτα στις 24 και σήμερα είναι πλέον στις 22 εβδομάδες κύησης [3,4]. Ωστόσο, ενώ τα ποσοστά επιβίωσης των νεογνών με ηλικία κύησης <26 εβδομάδων αυξάνονται, δεν παύουν να ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου για δυσμενείς εκβάσεις όπως ο νεογνικός θάνατος και οι νοσηρότητες, τόσο βραχυπρόθεσμα (κατά τη νεογνική περίοδο) όσο και μακροπρόθεσμα (κατά τα σχολικά χρόνια και την ενήλικη ζωή). Εξαιτίας αυτού, επικρατεί μια συνεχής διαμάχη μεταξύ νεογνολόγων, μαιών/μαιευτών και μαιευτήρων σχετικά με την καταλληλότητα των προσπαθειών ανάνηψης και της εντατικής φροντίδας αυτών των ευάλωτων νεογνών.

1.2. Επιδημιολογικά στοιχεία για τα πρόωρα νεογνά στα όρια της βιωσιμότητας

Στις περισσότερες χώρες οι γονείς έχουν τη δυνατότητα να ζητήσουν να γίνει ανάνηψη του νεογνού τους ακόμα και αν αυτό είναι στα όρια της βιωσιμότητας, δηλαδή όταν γεννήθηκε έχοντας συμπληρώσει λιγότερες από 26 εβδομάδες κύησης. Ωστόσο,

υπάρχουν περιπτώσεις που δεν είναι εφικτή η ενημέρωση των γονέων πριν τον τοκετό ώστε να λάβουν τεκμηριωμένη απόφαση σε σχέση με τη διαχείριση και το πλάνο φροντίδας του νεογνού τους [5].

Όσον αφορά τα νεογνά στα όρια της βιωσιμότητας έχουν διεξαχθεί κάποιες μελέτες προκειμένου να εντοπιστούν συσχετίσεις με μελλοντικά προβλήματα υγείας που απορρέουν από την ανωριμότητά τους. Μία νορβηγική μελέτη κοόρτης που συμπεριέλαβε νεογνά μικρότερων των 31 εβδομάδων κύησης τα οποία γεννήθηκαν μεταξύ του 1967 ως και το 1983, υπέδειξε διαφορές στην ανάπτυξη εγκεφαλικής παράλυσης και διανοητικής καθυστέρησης συγκρίνοντας τις παρακάτω δύο ομάδες, αυτά που γεννήθηκαν μεταξύ 22-27 εβδομάδων με αυτά που γεννήθηκαν μεταξύ 28-31 εβδομάδων. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν υψηλά ποσοστά νευροαναπτυξιακών διαταραχών στα νεογνά της πρώτης ομάδας κατά την ηλικία των σχολικών ετών. Επιπρόσθετα, μία μετα-ανάλυση που δημοσιεύτηκε το 2013 έδειξε πως νεογνά που γεννήθηκαν μεταξύ των 22 και 25 εβδομάδων της κύησης, στην ηλικία των 4-8 ετών, ο κίνδυνος μέτριας έως σοβαρής νευροαναπτυξιακής δυσλειτουργίας μειώθηκε για κάθε επιπλέον εβδομάδα στην ηλικία κύησης. Την ίδια χρονιά οι Poo et al. διερευνώντας τους εξαιρετικά πρόωρους τοκετούς των χρόνων 1994-2005 στη Σιγκαπούρη συμπέραναν σοβαρές αναπηρίες στην ηλικία των 2 ετών σε ποσοστό 100% αν το νεογνό είχε γεννηθεί στις 23 εβδομάδες, 44.4% αν είχε γεννηθεί στις 24 εβδομάδες, 26.7% αν είχε γεννηθεί στις 25 εβδομάδες και 26.1% αν είχε γεννηθεί στις 26 εβδομάδες κύησης. Τέλος, αξιοσημείωτη κρίνεται και μία σύντομη αναφορά στα δεδομένα μίας Σουηδικής μελέτης η οποία ανέδειξε πως η μέτρια ή σοβαρή συνολική αναπηρία είναι αντιστρόφως ανάλογη με την ηλικία κύησης, ενώ το 27% των νεογνών ήταν 22-26 εβδομάδων που μελετήθηκαν και τα οποία στην ηλικία των 6 ετών ανέπτυξαν συμπτώματα αυτισμού [5].

1.3. Εξελίξεις στη νεογνολογία και τη νεογνική φροντίδα και ο αντίκτυπός τους στην επιβίωση των πρόωρων νεογνών στα όρια της βιωσιμότητας

Η εγκυμοσύνη είναι μία περίπλοκη διαδικασία με αντίκτυπο στην ψυχολογική και σωματική υγεία μίας γυναίκας, για αυτό η υγεία του νεογνού αποτελεί προτεραιότητα για τους γονείς. Έτσι, η φροντίδα και η θεραπεία ειδικά των πρόωρων νεογνών, που ανήκουν

στην κατηγορία των βαρέως πασχόντων είναι κρίσιμη και πιο απαιτητική καθώς υπάρχουν και περιπτώσεις, όπως τα εξαιρετικά πρόωρα νεογνά, τα οποία έχουν βάρος λιγότερο του ενός κιλού. Η νοσηλεία στη MENN έχει ως στόχο τη φροντίδα τέτοιων νεογνών που απαιτούν την τακτική παρακολούθηση της θερμοκρασίας, του καρδιακού ρυθμού και της αναπνευστικής συχνότητάς τους. Χάρη στις τεχνολογικές εξελίξεις και την εισαγωγή της θερμοκοιτίδας στη MENN, το μαιευτικό προσωπικό βρίσκεται σε 24ωρη ετοιμότητα για την αντιμετώπιση επειγόντων περιστατικών. Η θερμοκοιτίδα διατηρεί εξειδικευμένα επίπεδα φωτός, θερμοκρασίας, υγρασίας και οξυγόνου προκειμένου να υποστηρίξει την ανάπτυξη του νεογνού. Επιπλέον, θερμοκοιτίδες προηγμένης τεχνολογίας δύνανται να μετρούν το σωματικό βάρος και τη θερμοκρασία του νεογνού συνεχώς [6].

Η πρόοδος αυτή στις MENN, μαζί με τις εξελίξεις στη νεογνολογία οδηγούν στην πιο προηγμένη φροντίδα του πρόωρου νεογνού μειώνοντας τις πιθανότητες για μελλοντικές νοσηρότητες και αντιμετωπίζοντας τις παρούσες. Παραδείγματα ιατρικών εξελίξεων στον τομέα της νεογνολογίας αποτελούν η εισαγωγή θεραπείας με επιφανειοδραστικό παράγοντα και προγεννητικά κορτικοστεροειδή για την ωρίμανση των πνευμόνων του νεογνού και η παρουσίαση ενός βελτιωμένου ελέγχου λοιμώξεων, διατροφικής θεραπείας και τρόπων αερισμού [7]. Συμπερασματικά, ο συνδυασμός της καλύτερης κατανόησης και αντιμετώπισης των νοσηροτήτων των πρόωρων νεογνών κατά τη νεογνική περίοδο με τη εξέλιξη της τεχνολογίας συμβάλλουν ενεργά στην αλλαγή των ορίων βιωσιμότητας προς τις μικρότερες ηλικίες κύησης.

1.4. Συνήθεις νοσηρότητες σε πρόωρα νεογνά στα όρια της βιωσιμότητας

Το κυριότερο πρόβλημα ενός εξαιρετικά πρόωρου νεογνού είναι η ανωριμότητα των συστημάτων του. Όσο μικρότερη η ηλικία κύησης τόσο πιο δύσκολη η προσαρμογή του νεογνού στην εξωμήτρια ζωή, καθώς καθίσταται ευάλωτο τόσο σε προβλήματα υγείας λόγω της ανωριμότητας των οργάνων του όσο και σε εξωτερικούς παράγοντες, όπως είναι οι λοιμώξεις. Αναλυτικότερα, οι συνήθεις νοσηρότητες που επιπλέκουν τα νεογνά στα όρια της βιωσιμότητας είναι οι παρακάτω:

1.4.1. Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας

Το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ) είναι αναπνευστική νόσος που χαρακτηρίζεται από διαταραχή του αερισμού στο επίπεδο των κυψελίδων αποτρέποντας τη σύμπτωση τους κατά την εκπνοή. Ένα πρόωρο νεογνό δεν έχει προλάβει να παράγει επαρκείς ποσότητες επιφανειοδραστικού παράγοντα (μία ουσία που είναι απαραίτητη για την ωρίμανση των πνευμόνων), με αποτέλεσμα την ελάττωση της ενδοτοκότητας, δηλαδή της ικανότητας του πνεύμονα να γεμίζει εύκολα με αέρα και την αύξηση της εισπνευστικής πίεσης που απαιτείται για την έκπτυξη των πνευμόνων με αέρα. Ορισμένα κλινικά συμπτώματα του ΣΑΔ είναι: η ταχυκαρδία, η ταχύπνοια, ο γογγυσμός, η εισολκή, η αναπέταση των ρινικών πτερυγίων, οι μειωμένοι αναπνευστικοί ήχοι και η κυάνωση. Ως αποτέλεσμα, το νεογνό καθίσταται υποξικό και η πνευμονική κυκλοφορία αναποτελεσματική, ενώ καταναλώνεται παραπάνω ενέργεια από την προαπαιτούμενη. Η χορήγηση επιφανειοδραστικού παράγοντα (Surfactant) ενδοτραχειακά αποτελεί τη συνήθη αντιμετώπιση [8,9].

1.4.2. Βρογχοπνευμονική Δυσπλασία

Η βρογχοπνευμονική δυσπλασία (ΒΠΔ) είναι η πιο κοινή χρόνια πνευμονοπάθεια που επηρεάζει τα πρόωρα νεογνά και σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα, αναπνευστική νοσηρότητα, νευροαναπτυξιακή δυσλειτουργία και αυξημένο κόστος περίθαλψης [10,11]. Παράλληλα με την πρόοδο που έχει σημειωθεί στον τομέα της εντατικής θεραπείας νεογνών, ο φαινότυπος της ΒΠΔ έχει εξελιχθεί από μια ινοκυστική νόσο που επηρεάζει τα πρόωρα νεογνά σε μια διαταραχή της παρεγχυματικής ανάπτυξης και απορρυθμισμένης αγγειακής ανάπτυξης που επηρεάζει κυρίως τα νεογνά που έλαβαν υψηλές συγκεντρώσεις οξυγόνου για μεγάλο χρονικό διάστημα [11]. Έχει σημειωθεί πρόοδος στην κατανόηση των παραγόντων υποκίνησης και μετριασμού που οδηγούν είτε σε μακροχρόνια αναπνευστική νοσηρότητα είτε σε πλήρη αποκατάσταση. Η έκθεση σε φλεγμονή, αγγειακή νόσο του πλακούντα, ορμονικές ανεπάρκειες, η γενετική και η επιγενετική επηρεάζουν τη σχετική ευπάθεια ή ανθεκτικότητα του αναπνευστικού συστήματος πριν από τον πρόωρο τοκετό, ενώ συμβάντα που συμβαίνουν κατά τη μεταγεννητική περίοδο, όπως η λοίμωξη όψιμης έναρξης με βακτηριακούς ή ιϊκούς παράγοντες, έχουν δυσμενείς επιπτώσεις στα βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα αποτελέσματα [11]. Η πρόληψη και αντιμετώπιση της ΒΠΔ κρίνεται σημαντική καθώς οι ενήλικες με βρογχοπνευμονική δυσπλασία έχουν βρεθεί

να έχουν μη φυσιολογικές δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας, μειωμένη αντοχή στην άσκηση και μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας. Η αρχική περιγραφή της ΒΠΔ ήταν ως ένα νέο χρόνιας πνευμονικό σύνδρομο που σχετίζεται με τη χρήση αναπνευστήρων διαλείπουσας θετικής πίεσης και υψηλών συγκεντρώσεων οξυγόνου για περισσότερο από 150 ώρες (6 ημέρες) χωρίς να γίνει αναφορά στην ανάγκη ή τη διάρκεια της επακόλουθης οξυγονοθεραπείας. Μεταγενέστεροι ορισμοί περιελάμβαναν την ανάγκη για αερισμό θετικής πίεσης για τουλάχιστον 3 ημέρες κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 εβδομάδων της ζωής, κλινικά συμπτώματα αναπνευστικής ανεπάρκειας, συμπληρωματικές απαιτήσεις οξυγόνου που εκτείνονται πέραν της ηλικίας των 28 ημερών και ακτινογραφία θώρακα με παθολογικά ευρήματα [11].

1.4.3. Διαταραχές Θερμορύθμισης

Η ηλικία κύησης είναι ανάλογη με την ικανότητα θερμορύθμισης. Δηλαδή όσο πιο πρόωρο είναι το νεογνό, τόσο μικρότερη είναι η ικανότητα του να διατηρεί τη θερμική του ισορροπία. Η μαία προκειμένου να αποτρέψει την απώλεια θερμότητας του νεογνού αξιοποιεί έναν αισθητήρα αυτόματου συστήματος ελέγχου της θερμοκρασίας (servo control probe) ώστε να δημιουργήσει ένα θερμικά ουδέτερο περιβάλλον. Άλλες παρεμβάσεις που συντελούν στη θερμορύθμιση του πρόωρου νεογνού περιλαμβάνουν την αύξηση θερμοκρασίας στην αίθουσα τοκετών, την κάλυψη του νεογνού με μία μεμβράνη από πολυαιθυλένιο, την τοποθέτηση του νεογνού σε έναν πλαστικό σάκο που εκτείνεται από τα πόδια μέχρι τους ώμους ή την τοποθέτηση του σε ένα χημικό στρώμα. Ωστόσο, το στρες λόγω ψύχους και οι σοβαρές επιπλοκές που το συνοδεύουν είναι συνήθως αναπόφευκτα [8].

1.4.4. Λοίμωξη

Τα πρόωρα νεογνά έχουν ανώριμη ειδική και μη ειδική ανοσία και για αυτό είναι ευπαθή ενάντια στις λοιμώξεις. Εντός της μήτρας το έμβρυο αποκτά παθητική ανοσία χάρη στις μητρικές ανοσοσφαιρίνες IgG, οι οποίες διαπερνούν τον πλακούντα. Το μεγαλύτερο μέρος, όμως, της παθητικής ανοσίας αποκτάται κατά το τελευταίο τρίμηνο της κύησης. Επομένως το εξαιρετικά πρόωρο νεογνό διαθέτει λίγα αντισώματα κατά την γέννηση. Αυτό συμβάλλει στην υψηλότερη επίπτωση των υποτροπιαζουσών βακτηριακών λοιμώξεων στη

διάρκεια του πρώτου έτους ζωής και στην άμεση νεογνική περίοδο. Η άλλη ανοσοσφαιρίνη που είναι σημαντική για το πρόωρο νεογνό είναι η IgA, η οποία δεν διαπερνά τον πλακούντα αλλά αποκτάται από το μητρικό γάλα. Παρέχει ανοσία στους βλεννογόνους της πεπτικής οδού προστατεύοντας το νεογνό από εντερικές λοιμώξεις όπως αυτές που προκαλούν η *Escherichia Coli* και η *Shigella*. Τέλος, στα εξαιρετικά πρόωρα νεογνά το δέρμα αποφολιδώνεται πολύ εύκολα, το οποίο σε συνδυασμό με τις επεμβατικές τεχνικές που εφαρμόζονται για την περίθαλψη τους, τα καθιστούν ευάλωτα και σε νοσοκομειακές λοιμώξεις [8].

1.4.5. Διαταραχές του πεπτικού συστήματος και νεκρωτική εντεροκολίτιδα

Η ωρίμανση του πεπτικού συστήματος συντελείται σε μεταγενέστερο στάδιο της κύησης, συνεπώς ένα εξαιρετικά πρόωρο νεογνό παρουσιάζει προβλήματα κατάποσης, πέψης και απορρόφησης θρεπτικών ουσιών. Λόγω της ανωριμότητας του πεπτικού συστήματος και κατά συνέπεια του ανεπαρκώς ανεπτυγμένου αντανακλαστικού της εξεμέσεως, του ελαττωμένου τόνου του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα και της κατάποσης, το πρόωρο νεογνό διατρέχει σημαντικό κίνδυνο εισρόφησης. Επιπλέον, λόγω της μικρής χωρητικότητας του στομάχου του, το νεογνό αδυνατεί να καλύψει τις ανάγκες σε θερμίδες και υγρά απαραίτητα για την ανάπτυξη του, ενώ ο μεταβολικός του ρυθμός είναι αυξημένος. Εξαιτίας των ανώριμων νεφρών, το νεογνό αδυνατεί να διαχειριστεί την αυξημένη ωσμωτικότητα της πρωτεΐνης που περιέχεται στη βρεφική φόρμουλα και για αυτό χρειάζεται υψηλότερη συγκέντρωση πρωτεΐνης ορού γάλακτος και όχι καζεΐνης. Βέβαια, επίσης, είναι η έλλειψη ασβεστίου και φωσφόρου καθώς τα 2/3 αυτών των μετάλλων εναποτίθενται στο τελευταίο τρίμηνο, αυξάνοντας την πιθανότητα για ραχίτιδα και απομετάλλωση των οστών. Επιπρόσθετα, το νεογνό θα κληθεί να αντιμετωπίσει διατροφική δυσανεξία και πιθανή νεκρωτική εντεροκολίτιδα, λόγω μειωμένης αιμάτωσης της εντερικής οδού που οφείλεται στο συνδυασμό προωρότητας, της σίτισης με φόρμουλα, τον βακτηριακό αποικισμό και τα συμβάματα υποξαιμίας/ισχαιμίας [8].

Η νεκρωτική εντεροκολίτιδα είναι μία φλεγμονώδης νόσος που συναντάται συχνά στα πρόωρα νεογνά επηρεάζοντας το τελευταίο τμήμα του λεπτού εντέρου (ειλεό) ή το παχύ έντερο. Ο χρόνος εμφάνισης και ο κίνδυνος ανάπτυξης της NEK ποικίλλει αντιστρόφως ανάλογα με την ηλικία κύησης και το βάρος γέννησης του νεογνού αντίστοιχα. Συγκεκριμένα, στα εξαιρετικά πρόωρα νεογνά η NEK εκδηλώνεται συνήθως

κατά την τέταρτη εβδομάδα μετά τη γέννηση, ενώ στα νεογνά που ολοκλήρωσαν περισσότερες εβδομάδες κύησης κατά την πρώτη εβδομάδα μετά τον τοκετό [12]. Συνήθως εμφανίζεται εντός λίγων ημερών από την έναρξη σίτισης με γάλα επειδή τότε είναι πιο πιθανός ο αποικισμός του εντέρου. Η αιτιολογία της NEK δεν είναι πλήρως κατανοητή, αλλά θεωρείται πως είναι αποτέλεσμα πολλαπλασιασμού των βακτηρίων στο έντερο και διείσδυσης στο βλεννογόνο του εντέρου σε σημεία που υπάρχει ισχαιμική βλάβη. Τα βακτήρια στον εντερικό αυλό ζυμώνουν υδατάνθρακες, παράγοντας αέριο υδρογόνο που είναι υπεύθυνο για εντερική πνευμάτωση και πυλαίο φλεβικό αέριο [1,12]. Τα συμπτώματα της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας είναι ποικίλα και συγχέονται με τη σήψη, για αυτό είναι απαραίτητη η διαφοροδιάγνωση χρησιμοποιώντας την ακτινογραφία η οποία επιβεβαιώνει τη διάγνωση της NEK αναδεικνύοντας την παρουσία φυσαλίδων αέρα στα τοιχώματα του εντέρου [1]. Συγκεκριμένα, στα συμπτώματα περιλαμβάνονται: ασταθή θερμοκρασία, λήθαργος, απνοϊκά επεισόδια, βραδυκαρδία, υπόταση, διαταραχές της ομοιόστασης της γλυκόζης, ενδείξεις σήψης, σηπτικό σοκ, κοιλιακή διάταση, χολώδεις εμετοί, χολώδες περιεχόμενο στην αναρρόφηση και αποβολή αίματος και βλέννης από το ορθό. Οι ασθενείς με πιο προχωρημένη νόσο μπορεί να έχουν μια ψηλαφητή μάζα που αντιπροσωπεύει σταθερούς εντερικούς βρόχους ή οίδημα. Στα αρσενικά νεογνά, το όσχεο μπορεί να αποχρωματιστεί, γεγονός που συχνά υποδηλώνει εντερική διάτρηση. Τα παθολογικά εργαστηριακά είναι συχνά αλλά όχι ειδικά, συμπεριλαμβανομένων της θρομβοπενίας, της υπονατρίαμίας, της μεταβολικής οξέωσης (με τα αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος), της ουδετεροπενίας και του αυξημένου αριθμού λευκοκυττάρων [1,12].

1.4.6. Διαταραχές του ουροποιητικού συστήματος

Η προωρότητα ενός νεογνού καθιστά ανώριμο και το ουροποιητικό του σύστημα με αποτέλεσμα να προκαλούνται προβλήματα σε επίπεδο διαχείρισης του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών καθώς ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης σχετίζεται άμεσα με την μικρή ηλικία κύησης. Οι νεφροί του νεογνού λόγω της μειωμένης απόκρισης στην αντιδιουρητική ορμόνη (ADH) διαθέτουν περιορισμένη ικανότητα συμπίκνωσης των ούρων ή αποβολής μεγάλων ποσοτήτων υγρών. Με άλλα λόγια, αν χορηγηθεί μεγάλη ποσότητα υγρών, το νεογνό κινδυνεύει από κατακράτηση υγρών, αλλά εάν χορηγηθεί μικρή ποσότητα υγρών τότε θα αφυδατωθεί γιατί δεν μπορεί να συγκρατήσει επαρκή ποσότητα. Επιπρόσθετα, οι νεφροί ενός πρόωρου νεογνού απεκκρίνουν γλυκόζη σε χαμηλό επίπεδο γλυκόζης ορού με

αποτέλεσμα η γλυκοζουρία με υπεργλυκαιμία να οδηγήσει σε ωσμωτική διούρηση και πολυουρία. Η ανωριμότητα του ουροποιητικού συστήματος επηρεάζει και την ικανότητα του νεογνού να απεκκρίνει φάρμακα. Πολλά φάρμακα χορηγούνται στο νεογνό ανά 24 ώρες αντί για 12 που είναι το σύνηθες μεσοδιάστημα μεταξύ των δόσεων, γιατί ο χρόνος απέκκρισης είναι μεγαλύτερος. Τέλος, η αποβολή των ούρων πρέπει να παρακολουθείται όταν το νεογνό λαμβάνει νεφροτοξικά φάρμακα (όπως γενταμυκίνη ή βανκομυκίνη), καθώς αν είναι χαμηλή τα φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν τοξικότητα στο νεογνό πολύ πιο γρήγορα από ότι σε έναν ενήλικα [8].

1.4.7. Σηψαιμία

Η νεογνική σηψαιμία είναι μία βακτηριακή, ιογενής ή μυκητιασική λοίμωξη που επηρεάζει τόσο τα τελειόμηνα όσο και τα πρόωρα νεογνά, σε ποσοστό 2.2% ανά 1000 γεννήσεις παγκοσμίως. Ταξινομείται σε 2 κατηγορίες με βάση το χρόνο παρουσίας της, την πρόωμη και την όψιμη νεογνική σηψαιμία. Ως πρόωμη νεογνική σηψαιμία (ΠΝΣ) χαρακτηρίζεται η λοίμωξη που μεταδίδεται από τη μητέρα στο νεογνό και εμφανίζεται μέχρι και τις 72 πρώτες ώρες μετά τον τοκετό. Αντίθετα, η όψιμη νεογνική σηψαιμία (ΟΝΣ) παρουσιάζεται μετά τις πρώτες 72 ώρες ζωής του νεογνού και αποκτάται από το περιβάλλον στον οποίο αυτό βρίσκεται, δηλαδή αποτελεί νοσοκομειακή λοίμωξη. Όμως, η ΟΝΣ μπορεί να προκύψει και από καθυστερημένη παρουσίαση παθογόνων μικροοργανισμών που αποκτήθηκαν από τη μητέρα [13].

Οι παράγοντες κινδύνου της νεογνικής σηψαιμίας ποικίλλουν ανάλογα με τον τρόπο μετάδοσης των λοιμογόνων παραγόντων, με τη μειωμένη ηλικία κύησης και το χαμηλό βάρος γέννησης να αποτελούν τα κύρια χαρακτηριστικά που θέτουν τα νεογνά σε κίνδυνο μόλυνσης ανεξάρτητα από το μηχανισμό μετάδοσης [13]. Η εμφάνιση της ΠΝΣ σχετίζεται με μητρικούς παράγοντες. Αναλυτικότερα, η χοριοαμνιτίδα, ο περιγεννητικός πυρετός και το χρονικό διάστημα από τη ρήξη των υμένων έως τον τοκετό έχουν χρησιμοποιηθεί για την καλύτερη αξιολόγηση του κινδύνου για ΠΝΣ. Παράλληλα, ως μητρικούς παράγοντας που επηρεάζει την παρουσίαση ΠΝΣ χαρακτηρίζεται και η έλλειψη περιγεννητικής φροντίδας, η κατάχρηση ουσιών και η φυλή, καθώς έχει αποδειχθεί ότι τα νεογνά γυναικών της μαύρης φυλής εκτίθενται σε μεγαλύτερο ποσοστό σε σύγκριση με οποιαδήποτε άλλη φυλή [13]. Από την άλλη πλευρά, η ΟΝΣ είναι άμεσα συσχετισμένη με νεογνικούς παράγοντες, οι οποίοι περιλαμβάνουν την προωρότητα, το χαμηλό βάρος γέννησης και την παρουσία

συγγενών ανωμαλιών. Τα νεογνά με αυτά τα χαρακτηριστικά συνήθως χρειάζονται επεμβατικές συσκευές και πολύπλοκη διαχείριση στη MENN. Οι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες και οι ενδοτραχειακοί σωλήνες που απαιτούνται σε αυτές τις ομάδες νεογνών επιτρέπουν την είσοδο παθογόνων μικροοργανισμών. Η καθυστερημένη εντερική σίτιση και η χορήγηση ορισμένων φαρμάκων (όπως αντιβιοτικά, ανταγωνιστές υποδοχέων ισταμίνης και αναστολείς αντλίας πρωτονίων) συμβάλλουν στην ευπάθεια ενάντια στις λοιμώξεις. Εκτός από τα νεογνικά χαρακτηριστικά, έχει αποδειχθεί πως στην ΟΝΣ συμβάλλουν και εξωτερικοί παράγοντες. Για παράδειγμα, ο αυξημένος φόρτος εργασίας σε μία MENN μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη αφοσοίωση στα μέτρα πρόληψης λοιμώξεων και κατά συνέπεια στην αύξηση του κινδύνου για ΟΝΣ [13].

Αξιοσημείωτη κρίνεται και η ανάλυση της παθογένεσης της νεογνικής σηψαιμίας. Για την πρώιμη νεογνική σηψαιμία συνήθως υπεύθυνα είναι ο στρεπτόκοκκος ομάδας Β και η *Escherichia coli* (*E coli*). Λιγότερο κοινές αιτίες αποτελούν: ο *Streptococcus pneumoniae*, ο *Staphylococcus aureus*, ο *Enterococcus spp.*, οι gram-αρνητικοί βάκιλλοι (*Enterobacter spp.* και *Haemophilus influenzae*) και η *Listeria monocytogenes*. Η όψιμη νεογνική σηψαιμία προκαλείται συχνότερα από gram θετικά βακτήρια, αλλά μπορεί επίσης να αποδοθεί σε gram αρνητικά βακτήρια, μύκητες και ιούς. Οι πιο συνηθισμένοι gram-θετικοί παράγοντες περιλαμβάνουν σταφυλόκοκκους αρνητικούς στην πηκτάση, τον σταφυλόκοκκο *aureus* και το σταφυλόκοκκο της ομάδας Β. Ενώ gram αρνητικές περιπτώσεις βακτηρίων περιλαμβάνουν την *E coli*, την *Klebsiella* πνευμονία, τη *Serratia marcescens*, το *Enterobacter spp.*, και τη *Pseudomonas aeruginosa*. Η *E coli* είναι το πιο κοινό gram αρνητικό είδος και η *P. aeruginosa* το πιο θανατηφόρο. Παράλληλα, οι πιο συνηθισμένοι μύκητες είναι οι *Candida albicans* και *Candida parapsilosis*, οι οποίοι γίνονται όλο και πιο διαδεδομένοι σε ασθενείς με κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες. Οι ιοί είναι οι λιγότερο συχνόι παράγοντες που αποδίδονται στην ΟΝΣ, αλλά μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα των προσβεβλημένων νεογνών. Από τα ιογενή παθογόνα, οι ιοί απλού έρπητα είναι οι πιο συνηθισμένοι παράγοντες, με εκδήλωση συμπτωμάτων μεταξύ 5 και 28 ημερών ζωής [13].

1.4.8. Εγκεφαλική/Ενδοκοιλιακή αιμορραγία (*intraventricular hemorrhage - IVH*)

Τα εξαιρετικά πρόωρα νεογνά έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, με την ενδοκοιλιακή αιμορραγία να αποτελεί μία από τις σημαντικότερες αιτίες νοσηρότητας,

θνησιμότητας και μακροχρόνιας αναπηρίας [14]. Η ενδοκοιλιακή αιμορραγία αναφέρεται στην αιμορραγία που συμβαίνει στην κοιλιακή κοιλότητα του εγκεφάλου, η οποία πρέπει να περιέχει εγκεφαλονωτιαίο μυελό [15]. Περίπου το 25% των νεογνών με βάρος γέννησης λιγότερο από 1500 γραμμάρια εμφανίζουν ΕΑ, με πολλά περιστατικά να γίνονται τις πρώτες 24 ώρες ζωής, γεγονός που συμβάλλει στη νοητική υστέρηση, αναπτυξιακή καθυστέρηση και διαταραχές του νευρικού συστήματος [14]. Ανάλογα με τη σοβαρότητα της εγκεφαλικής αιμορραγίας, η οποία ταξινομείται μέσω υπερήχων από ακτινολόγους με βάση τα κριτήρια των Papile ή Volpe,, τα νεογνά μπορεί να εμφανίσουν τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα δυσμενή νευρολογικά προβλήματα. Σύμφωνα με το σύστημα Papile et al. η ενδοκοιλιακή αιμορραγία έχει 4 βαθμούς. Στην ΕΑ βαθμού I υπάρχει υποεπενδυματική αιμορραγία. Αν εξελιχθεί στο στάδιο II θα παρατηρηθεί ενδοκοιλιακή αιμορραγία χωρίς διάταση των κοιλιών, ενώ στο στάδιο III θα γίνει και διάταση αυτών. Τέλος, αν η ΕΑ είναι βαθμού IV τότε μαζί με την ενδοκοιλιακή θα εντοπιστεί και ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία [9,15].

Η παθογένεση της εγκεφαλικής αιμορραγίας είναι πολυπαραγοντική, αλλά οφείλεται πρωτίστως στη ρήξη αγγείων. Ορισμένοι παράγοντες που οδηγούν στην αγγειακή ρήξη σχετίζονται με την ανωριμότητα της δομής των αγγείων της υποεπενδυματικής βλαστικής στιβάδας και με την ευαισθησία των τριχοειδών της στην υποξία - ισχαιμία [15]. Κατά την ανάπτυξη του νευρικού συστήματος, η υποεπενδυματική βλαστική στιβάδα και η κοντινή κοιλιακή βλαστική ζώνη χρησιμεύουν ως θέση για τον πολλαπλασιασμό των φλοιωδών νευρωνικών και νευρογλοιακών προδρόμων. Η ΥΒΣ είναι η πιο αισθητή περιοχή που περιβάλλει την κεφαλή του κερκοφόρου πυρήνα, για αυτό έχει συνήθως άφθονη παροχή αίματος μέχρι το έμβρυο να ωριμάσει, δηλαδή μετά τις 24 εβδομάδες κύησης μειώνεται και στις 36 εβδομάδες κύησης υποστρέφει. Στα εξαιρετικά πρόωρα νεογνά η επένδυση των εγκεφαλικών κοιλιών μπορεί να υποστεί βλάβη προκαλώντας αιμορραγία στην ΥΒΣ, ειδικά στο επίπεδο του Monro [15]. Άλλοι παράγοντες που οδηγούν σε ΕΑ είναι οι διαταραχές των αιμοπεταλίων και της πηκτικότητας, αλλά και οι διακυμάνσεις της εγκεφαλικής αιματικής ροής. Οι διακυμάνσεις αυτές μπορούν να προκληθούν από έλλειψη αυτορρύθμισης της εγκεφαλικής αιματικής ροής, υποξία ή υπερκαπνία (που προκαλούν αγγειοδιαστολή) ή από επώδυνους χειρισμούς από τους επαγγελματίες υγείας [8]. Επιπρόσθετα, μεγάλη πιθανότητα ανάπτυξης ΕΑ έχουν τα

πρόωρα νεογνά με χαμηλή αρτηριακή πίεση, με χαμηλή βαθμολογία Apgar στο πέμπτο λεπτό, με υψηλότερα επίπεδα PaCO₂ εντός των πρώτων τριών ημερών ζωής, νεογνά των οποίων οι μητέρες δεν έλαβαν προγεννητικά κορτικοστεροειδή και που προέρχονται από πολύδυμες κυήσεις. Βέβαια, η ενδοκοιλιακή αιμορραγία συνδέεται άμεσα με τη χρήση αναπνευστικής υποστήριξης (όπως η θετική πίεση αεραγωγών - CPAP). Τέλος, γενετικοί παράγοντες μπορεί να συμβάλλουν στην ανάπτυξη της ΕΑ, η οποία έχει συνδεθεί με μεταλλάξεις στο γονίδιο προκολλαγόνου τύπου IV (COL4A1), ειδικά σε διζυγωτικά πρόωρα δίδυμα. Παράλληλα, και οι μεταλλάξεις G20210A προθρομβίνης και παράγοντα V Leiden έχουν συνδεθεί με τους βαθμούς I και II της εγκεφαλικής αιμορραγίας [15].

Οι ενδοκοιλιακές αιμορραγίες μπορούν να εντοπιστούν χρησιμοποιώντας μεθόδους απεικόνισης του εγκεφάλου τις πρώτες 7 έως 14 ημέρες μετά τον τοκετό. Το υπερηχογράφημα εγκεφάλου (US) μπορεί να ανιχνεύσει τις εγκεφαλικές αιμορραγίες και τις κυστικές ανωμαλίες. Συνήθως, προτιμάται έναντι της αξονικής τομογραφίας (CT) και της απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (MRI) λόγω της ασφάλειας, της φορητότητας, της διαθεσιμότητας και της προσιτής τιμής του [15]. Ωστόσο, η ακριβέστερη απεικόνιση της ΕΑ γίνεται με τη χρήση της MRI, καθώς έχει την υψηλότερη ανάλυση για τον εντοπισμό χαμηλού βαθμού εγκεφαλικών αιμορραγιών. Επιτρέπει μία πιο λεπτομερή περιγραφή των βλαβών όσον αφορά τη θέση και την έκταση, ενώ προσφέρει και έναν αναλυτικότερο χαρακτηρισμό της λευκής ουσίας του νεογνικού εγκεφάλου. Επίσης, πολυάριθμες μελέτες έχουν ανακαλύψει ότι σημαντικές διακυμάνσεις στη μετρούμενη κυματομορφή αιμάτωσης Doppler, το οποίο είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος, έχει περιορισμένη ευαισθησία, μπορεί να ανιχνεύσει τη ροή αίματος μόνο σε μεγάλα αγγεία και δεν δύναται να μετρήσει με ακρίβεια την ταχύτητα ροής του αίματος σε ένα συγκεκριμένο ανατομικό σημείο [15].

Για να αποφευχθεί ο κίνδυνος για ΕΑ, είναι σημαντική η πρόληψη του πρόωρου τοκετού και η βελτιστοποίηση των παρεμβάσεων στη νεογνική φροντίδα, ιδιαίτερα των εξαιρετικά πρόωρων νεογνών. Η τρέχουσα θεραπεία για την ΕΑ είναι υποστηρικτική και επικεντρώνεται στη διατήρηση της εγκεφαλικής αιμάτωσης και στην ελαχιστοποίηση περαιτέρω εγκεφαλικής βλάβης. Για παράδειγμα, η ινδομεθακίνη αναστέλλει μη ειδικά την κυκλοοξυγενάση 1 (COX-1) και την κυκλοοξυγενάση 2 (COX-2), με αποτέλεσμα τη μειωμένη σύνθεση προσταγλανδίνης. Η χρήση ινδομεθακίνης έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την

εγκεφαλική αυτορρύθμιση, ενισχύει την ωρίμανση των μικροαγγείων της υποεπενδυματικής βλαστικής στιβάδας και αποτρέπει τις αλλαγές που σχετίζονται με την ισχαιμία στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Ταυτόχρονα, η σελεκοζίμπη, ένας αναστολέας της COX-2, και ο ZD6474, ένας αναστολέας του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα R2, μειώνουν τη συχνότητα και τη σοβαρότητα της αιμορραγίας της υποεπενδυματικής βλαστικής στιβάδας στα πρόωρα νεογνά [15].

1.4.9. Υδροκεφαλία

Ως υδροκέφαλος ορίζεται η οξεία διάταση του κοιλιακού συστήματος του νεογνικού εγκεφάλου, εξαιτίας της συσσώρευσης του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) στις κοιλίες ή στον υποαραχνοειδή χώρο του εγκεφάλου [16]. Σε ένα υγιές νεογνό το εγκεφαλονωτιαίο υγρό παράγεται και απορροφάται από τον εγκέφαλο και χρησιμεύει στην προστασία και τη λειτουργία του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού. Εάν διαταραχθεί η παραγωγή, η κυκλοφορία ή/και η απορρόφησή του, ο οργανισμός του νεογνού θα περιπλεχθεί με νευρολογικές παθήσεις όπως είναι ο υδροκέφαλος.

Στα συμπτώματα τα οποία υποδηλώνουν νεογνική υδροκεφαλία περιλαμβάνονται: αύξηση της περιμέτρου της κεφαλής (μεγαλοκεφαλία), προπέτεια των πηγών, βλέμμα δίκην ηλιοβασιλέματος, σπασμοί, μη φυσιολογικά αντανακλαστικά, βραδυκαρδία, διαταραχές στην αναπνοή, ευερεθιστότητα, νωθρότητα, προβλήματα στην όραση και έμετος [16].

Υπάρχουν 2 τύποι υδροκέφαλου που συναντώνται στα νεογνά: ο επικοινωνών και ο μη επικοινωνών. Ο επικοινωνών υδροκέφαλος, ο οποίος χαρακτηρίζεται και ως “μη αποφρακτική υδροκεφαλία”, προκαλείται από τη μη απορρόφηση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού στο κυκλοφορικό σύστημα και την ανεξέλεγκτη ροή του στις κοιλίες και στον υποαραχνοειδή χώρο του εγκεφάλου. Αυτός ο τύπος υδροκεφαλίας οφείλεται σε δυσλειτουργία των αραχνοειδών κοκκοποιήσεων, που είναι αποτέλεσμα εγκεφαλικής δυσπλασίας (οι αραχνοειδής κοκκοποιήσεις βρίσκονται κατά μήκος του ανώτερου οβελιαίου κόλπου και αποτελούν τη θέση απορρόφησης του ENY στο κυκλοφορικό σύστημα). Επιπρόσθετα, σε επικοινωνών υδροκέφαλο μπορούν να οδηγήσουν η ενδοκοιλιακή αιμορραγία, η μηνιγγίτιδα αλλά και ορισμένες λοιμώξεις που επηρεάζουν τον υποαραχνοειδή χώρο του εγκεφάλου. Ο μη επικοινωνών υδροκέφαλος, γνωστός και ως “αποφρακτική υδροκεφαλία”, προκύπτει από την απόφραξη της ροής του ENY στις κοιλίες

και στον υποαραχνοειδή χώρο. Αναλυτικότερα, η απόφραξη των πόρων του Monro και του υδραγωγού του Sylvius προκαλούν διαστολή των εγκεφαλικών κοιλιών. Παράλληλα, στην απόφραξη της ροής του εγκεφαλονωτιαίου υγρού συμβάλλουν και οι συγγενείς δυσπλασίες. Για παράδειγμα, η δυσπλασία Dandy – Walker εμποδίζει τα τμήματα του Luschka και του Magendie, ενώ η δυσπλασία Arnold – Chiari εμποδίζει την τέταρτη κοιλία οδηγώντας σε διαστολή των κοιλιών και του εγκεφαλικού υδραγωγείου [16]. Τέλος, η νεογνική υδροκεφαλία συνήθως αντιμετωπίζεται χειρουργικά, με εμφύτευση αναστομώνσεων για την απομάκρυνση της περίσσειας εγκεφαλονωτιαίου υγρού από τον εγκέφαλο και με την προσπάθεια αποκατάστασης δυσπλασιών που συμβάλλουν στην ανάπτυξη υδροκεφαλίας. Οι αναστομές αυτές παρακάμπτουν τις δυσλειτουργούσες αραχνοειδής κοκκοποιήσεις και καθοδηγούν το ENY σε κοιλότητες του σώματος όπου μπορεί να απορροφηθεί, όπως η περιτοναϊκή κοιλότητα, ο δεξιός κόλπος, η υπεζωκοτική κοιλότητα και η χοληδόχος κύστη [16].

1.4.10. Αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας (Retinopathy of Prematurity - ROP)

Η αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας είναι μία αγγειακή νόσος που επηρεάζει τον αμφιβληστροειδή των πρόωρων νεογνών και το κλινικό της φάσμα κυμαίνεται από αυτόματη υποχώρηση μέχρι αμφοτερόπλευρη αποκόλληση αμφιβληστροειδούς και ολική τύφλωση. Η φυσιολογική ανάπτυξη του αμφιβληστροειδούς έχει δύο φάσεις. Στη πρώτη φάση, που αρχίζει στις 14 έως τις 21 εβδομάδες κύησης, τα αγγειακά πρόδρομα κύτταρα μεσεγχυματικής προέλευσης εξέρχονται από το οπτικό νεύρο και σχηματίζουν τις τέσσερις κύριες στοές του οπίσθιου αμφιβληστροειδούς. Στη δεύτερη φάση, τα πολλαπλασιαζόμενα ενδοθηλιακά κύτταρα προκύπτουν από τα υπάρχοντα αιμοφόρα αγγεία, που σχηματίζονται κατά την πρώτη φάση, δημιουργώντας το τριχοειδές δίκτυο. Στη συνέχεια, ο ρινικός αμφιβληστροειδής αγγειοποιείται κατά τον 8ο μήνα εγκυμοσύνης και ο κροταφικός αμφιβληστροειδής περίπου στις 40 εβδομάδες κύησης. Συνεπώς, ένα πρόωρο νεογνό θα έχει κατά τη γέννηση έναν ατελώς αγγειωμένο περιφερικό αμφιβληστροειδή [17].

Η Αμπ έχει δύο στάδια. Στο πρώτο στάδιο, τα αναπτυσσόμενα αγγεία του αμφιβληστροειδούς, ειδικά τα τριχοειδή αγγεία, υποβάλλονται σε αντανακλαστική αγγειοσυστολή ακολουθούμενη από εξάλειψη των αγγείων. Αυτό συμβαίνει λόγω της υπεροξίας (ιατρικώς χορηγούμενο οξυγόνο) και των χαμηλών επιπέδων αυξητικού

παράγοντα ινσουλίνης 1 (IGF1) στον ορό, που συμβάλλουν στην καθυστερημένη αγγείωση του αμφιβληστροειδούς. Στο δεύτερο στάδιο, η παθολογική αγγειογένεση έχει ξεπεράσει σε ποσοστό τη φυσιολογική αγγειογένεση [17].

Σύμφωνα με το Εθνικό Φόρουμ Νεογνολογίας, θα πρέπει να εξετάζονται προληπτικά για αμφιβληστροειδοπάθεια προωρότητας τα νεογνά που γεννήθηκαν πριν τις 34 εβδομάδες κύησης και έχουν βάρος λιγότερο των 1750 γραμμαρίων, αλλά και τα νεογνά βάρους 1750 - 2000 γραμμαρίων ή με ηλικία κύησης 34 – 36 εβδομάδων αν έχουν συνοδούς παράγοντες κινδύνου, όπως μηχανικό αερισμό, παρατεταμένη οξυγονοθεραπεία, αιμοδυναμική αστάθεια και δυσμενές προφίλ αναπνευστικής ή καρδιακής νόσου. Η πρώτη εξέταση συνιστάται από την 30η ημέρα ζωής ανεξάρτητα από την ηλικία κύησης. Ωστόσο, για τα νεογνά που γεννήθηκαν πριν τις 28 εβδομάδες κύησης ή έχουν βάρος λιγότερο από 1200 γραμμάρια ο έλεγχος πρέπει να διενεργείται στις 2 – 3 εβδομάδες μετά τον τοκετό, ώστε να καταστεί δυνατή η έγκαιρη αναγνώριση της αμφιβληστροειδοπάθειας. Ο βαθμός προωρότητας είναι από μόνος του ο πιο συνεπής παράγοντας κινδύνου για Αμπ. Όσο χαμηλότερο είναι το βάρος γέννησης και η ηλικία κύησης, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος για Αμπ. Άλλοι μεταγεννητικοί παράγοντες είναι η χρήση συμπληρωματικού οξυγόνου, η ενδοκοιλιακή αιμορραγία, η άπνοια, ο μηχανικός αερισμός, η σηψαιμία, η θεραπεία με επιφανειοδραστικό παράγοντα, η αναιμία, η θρομβοπενία, η χορήγηση προϊόντων αίματος, οι μεταγγίσεις διπλού όγκου και η χαμηλή αναλογία μεταγεννητικής αύξησης βάρους (δηλαδή αύξηση βάρους μικρότερη από 50% του βάρους γέννησης) κατά τις 6 πρώτες εβδομάδες ζωής. Τέλος, συνήθης είναι η θεραπεία με φωτοπηξία, αντιαγγειακά φάρμακα ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα ή χειρουργική επέμβαση [17].

1.4.11. Περικοιλιακή λευκομαλακία (*Periventricular leukomalacia - PVL*)

Ως περικοιλιακή λευκομαλακία (ΠΛ) ορίζεται η νέκρωση της περικοιλιακής λευκής ουσίας του εγκεφάλου, κυρίως κοντά στις πλάγιες κοιλίες του εγκεφάλου. Η νέκρωση μπορεί να είναι είτε μακροσκοπική, με σχηματισμό κύστεων, είτε μικροσκοπική, χωρίς κύστες [9]. Η ΠΛ μπορεί να παρατηρηθεί σε 2 χαρακτηριστικά μοτίβα, την εστιακή και τη διάχυτη ΠΛ, και σχετίζεται με το ανώριμο εγκεφαλικό αγγειακό σύστημα του νεογνού το οποίο δεν διαθέτει την ικανότητα αυτορρύθμισης [18]. Η εστιακή περικοιλιακή λευκομαλακία χαρακτηρίζεται από καταστροφή όλων των κυτταρικών στοιχείων στην

προσβεβλημένη περιοχή και παρατηρείται συχνότερα στο επίπεδο της εν τω βάθει λευκής ουσίας και περιοχές κοντά στο τρήμα του Monro. Αυτές οι περιοχές φέρουν ειδικά χαρακτηριστικά σχετικά με την ανάπτυξη του αγγειακού δικτύου του εγκεφάλου. Πιο συγκεκριμένα, τα χαρακτηριστικά αυτά σχετίζονται με την ελαττωμένη πυκνότητα των μακρών διατιτραίνουσων, τον μικρό αριθμό παράπλευρων κλάδων και την απουσία αναστομών ως προς το παρέγχυμα αγγείων, στοιχεία τα οποία καθιστούν την αγγείωση της περικολιακής λευκής ουσίας ευαίσθητη σε μειωμένη αιμάτωση, στην περίπτωση συστηματικής υπότασης, και σε αιμορραγικές βλάβες, λόγω ρήξης των εγκεφαλικών αγγείων σε περίπτωση υπέρτασης. Από την άλλη πλευρά, η διάχυτη ΠΛ προσβάλλει επιλεκτικά τα κυτταρικά στοιχεία της λευκής ουσίας. Μπορεί να παρατηρηθεί σε συνδυασμό με την εστιακή περικολιακή νέκρωση και προκαλείται από διαταραχές στην εγκεφαλική αιματική ροή, λόγω δευτερογενούς αγγειακής ανωριμότητας. Το αποτέλεσμα είναι η μυελίνωση (δηλαδή η διαδικασία κάλυψης των αξόνων των νευρικών κυττάρων με μυελίνη) στη λευκή ουσία του εγκεφάλου να υπολείπεται και να γίνεται αύξηση των υπερτροφικών κυττάρων οδηγώντας σε κοιλιομεγαλία [18].

Η ταξινόμηση της περικολιακής λευκομαλακίας γίνεται κατά de Vries σε 4 βαθμούς ανάλογα με τον βαθμό της κυστικής εκφύλισης. Στη ΠΛ βαθμού I εντοπίζονται παροδικές περικολιακές ηχογένειες που επιμένουν για περισσότερο από 7 ημέρες. Στο βαθμό II οι περικολιακές ηχογένειες εξελίσσονται σε μικρές κύστεις που εντοπίζονται μετωποβρεγματικά, ενώ στο στάδιο III αναπτύσσονται σε εκτεταμένες κύστεις οι οποίες εντοπίζονται κυρίως βρεγματοϊνιακά. Τέλος, αν η ΠΛ εξελιχθεί στο στάδιο IV τότε οι ηχογένειες ανευρίσκονται εν τω βάθει στη λευκή ουσία και αναπτύσσονται σε εκτεταμένες υποφλοιώδεις κύστεις [18]. Οι περικολιακές ηχογένειες είναι ανιχνεύσιμες με υπερηχογράφημα εγκεφάλου στις πρώτες 6 εβδομάδες ζωής σε ποσοστό 10% των νεογνών με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης. Σε εξαιρετικά πρόωρα νεογνά, η πρώιμη υπερηχογραφική αυτή εξέταση που γίνεται μεταξύ της 4ης και 14ης ημέρας ζωής έχει αποδειχθεί ότι ανιχνεύει την κυστική ΠΛ. Γενικά, η περικολιακή λευκομαλακία μπορεί να μην είναι ανιχνεύσιμη μέχρι να γίνει υπερηχογραφική εξέταση ή μαγνητική τομογραφία, για αυτό είναι σημαντική η αναγνώριση της συμπτωματολογίας της [18].

Τα νεογνά με περικολιακή λευκομαλακία βαθμού I και II δεν εμφανίζουν συμπτώματα. Ωστόσο, στα νεογνά που πάσχουν από ΠΛ βαθμού III και IV προσβάλλονται

οι οπτικές, ακουστικές, σωματοαισθητικές, θαλαμοφλοιϊκές, διασυνδεδετικές ίνες και ίνες που είναι κατιούσες από τον φλοιό προς τους εν τω βάθει πυρήνες και το στέλεχος του εγκεφάλου. Κατά συνέπεια, τα νεογνά αυτά λόγω της μείωσης του όγκου του φλοιού και των θαλάμων θα παρουσιάσουν νοητική καθυστέρηση και σπασμούς, ενώ εξαιτίας του μειωμένου όγκου της παρεγκεφαλίδας θα πάσχουν από κινητικές, νοητικές και συμπεριφορικές διαταραχές. Επίσης, αυτά τα νεογνά μπορεί να εμφανίσουν και μυϊκή αδυναμία στα άκρα, σπαστική διπληγία, τετραπληγία και συμπτωματολογία που παραπέμπει σε εκτεταμένη υποξική - ισχαιμική βλάβη της λευκής ουσίας [18]. Οι παράγοντες κινδύνου που οδηγούν σε ΠΛ είναι προγεννητικοί, περιγεννητικοί και μεταγεννητικοί. Στους προγεννητικούς παράγοντες ανήκουν: η πολύδυμη κύηση, η οποιαδήποτε ανωμαλία στον πλακούντα ή στην πρόσφυση του ομφάλιου λώρου, η ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης, η παρατεταμένη ρήξη των υμένων, η παχυσαρκία της μητέρας ή αν νόσησε από λοίμωξη κατά την κύηση και η μη χρήση προγεννητικών κορτικοστεροειδών. Παράλληλα, σε περικουιλιακή λευκομαλακία μπορεί να οδηγήσει η αποκόλληση του πλακούντα, ο παθολογικός καρδιακός ρυθμός του εμβρύου και η εμβρυϊκή οξέωση, καταστάσεις που είναι πιθανό να συμβούν κατά τη διάρκεια του τοκετού. Τέλος, κατά τη νεογνική περίοδο, στους παράγοντες κινδύνου για ΠΛ περιλαμβάνεται η υποκαπνία, η λοίμωξη, η υπεροξία, η υποξία, ο παρατεταμένος μηχανικός αερισμός, ο ανοικτός βοτάλειος πόρος, η νεκρωτική εντεροκολίτιδα, η σηψαιμία και η υπόταση που απαιτεί θεραπεία με αγγειοσυσπαστικά φάρμακα [9].

Με τα τωρινά δεδομένα, δεν υπάρχει κάποιο πρωτόκολλο που να αποσκοπεί αποκλειστικά στην πρόληψη της περικουιλιακής λευκομαλακίας. Η τρέχουσα διαχείριση των νεογνών υψηλού κινδύνου στοχεύει στη διατήρηση της βέλτιστης εγκεφαλικής αιμάτωσης μετά τον τοκετό. Η κύρια προληπτική στρατηγική ενάντια στην ΠΛ είναι η πρόληψη του πρόωρου τοκετού και η μεταφορά σε κατάλληλη μαιευτική μονάδα στις περιπτώσεις που υπάρχει υποψία για πρόωρο τοκετό, ενώ έχει παρατηρηθεί πως και η προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών στη μητέρα συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου για ΠΛ σε κυήσεις στα όρια της βιωσιμότητας [18].

1.5. Μακροχρόνια νευροαναπτυξιακά αποτελέσματα πρόωρων νεογνών στα όρια της βιωσιμότητας

Οι απόψεις των επαγγελματιών υγείας της περιγεννητικής περιόδου όσον αφορά την ανάνηψη και περίθαλψη των εξαιρετικά πρόωρων νεογνών δίστανται, λόγω των πιθανών μακροχρόνιων δυσμενών αποτελεσμάτων στην υγεία του νεογνού. Αν και το παγκόσμιο ποσοστό επιβίωσης των νεογνών που γεννήθηκαν πριν την 28η εβδομάδα κύησης έχει αυξηθεί, υπάρχει μία μεγάλη ποικιλία συστάσεων, ιδιαίτερα για αυτά που ανήκουν στα όρια της βιωσιμότητας. Αυτά τα νεογνά διατρέχουν σημαντικό κίνδυνο για μακροχρόνιες νευροαναπτυξιακές διαταραχές, όπως περιορισμό της ανάπτυξης, εγκεφαλική παράλυση, απώλεια όρασης ή ακοής και επιληπτικές κρίσεις [19]. Οι ΝΔ είναι μία ομάδα διαταραχών πρώιμης έναρξης με υψηλό επιπολασμό. Παραδείγματα αυτών αποτελούν: η διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ), η διαταραχή του φάσματος του αυτισμού, η διανοητική αναπηρία, η διαταραχή επικοινωνίας, η ειδική μαθησιακή διαταραχή και η κινητική δυσλειτουργία [20].

Υπάρχουν δύο θεωρίες ανάπτυξης των νευροαναπτυξιακών προβλημάτων. Η μία θεωρία υποστηρίζει πως η πρώιμη έκθεση στο εξωμήτριο περιβάλλον, λόγω πρόωρου τοκετού, επηρεάζει σημαντικά την πρώιμη διαδικασία νευροανάπτυξης, η οποία μπορεί να αποτελέσει δείκτη για έγκαιρη διάγνωση. Από την άλλη πλευρά, σύμφωνα με τη δεύτερη θεωρία, τα άτομα με νευροαναπτυξιακές διαταραχές παρουσιάζουν βιολογικές ανωμαλίες από το εμβρυϊκό στάδιο, συμπεριλαμβανομένων των ανωμαλιών στον πολλαπλασιασμό των νευρικών προγονικών κυττάρων, της δημιουργίας νευρώνων και τον σχηματισμό των συνάψεων, οι οποίες έχουν βρεθεί ότι διακόπτονται στα πρόωρα νεογνά. Κατά συνέπεια, μπορούν να οδηγήσουν σε μορφολογικές και λειτουργικές εκτροπές του εγκεφάλου, όπως η ανισορροπία μεταξύ διεγερτικών και ανασταλτικών λειτουργιών [20]. Λαμβάνοντας τα ανωτέρω υπόψη, είναι σημαντική η εύρεση έγκαιρων διαγνωστικών μεθόδων που μπορούν να προβλέψουν αξιόπιστα τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, ώστε να μας επιτρέψουν να εντοπίσουμε τα νεογνά που διατρέχουν το μεγαλύτερο κίνδυνο νευροαναπτυξιακών προβλημάτων. Αυτές οι πληροφορίες είναι απαραίτητες και για την επαρκή ενημέρωση των γονέων, με σκοπό την υποβοήθηση της διαχείρισης της φροντίδας του νεογνού και την υπόδειξη πιθανών μελλοντικών νευροπροστατευτικών παρεμβάσεων [21].

2. ΗΘΙΚΕΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΕΣ ΔΙΑΣΤΑΣΕΙΣ

2.1. Λήψη αποφάσεων στις Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών

Η λήψη αποφάσεων για την περίθαλψη ενός εξαιρετικά πρόωρου νεογνού είναι μία περίπλοκη διαδικασία που συνοδεύεται από θεσμικούς και πολιτικούς περιορισμούς, την κρίση του νεογνολόγου σχετικά με την πιθανότητα επιβίωσης και την προτίμηση των γονέων. Ο τοκετός πριν από τις 24 εβδομάδες κύησης είναι μία τρομακτική και ηθικά προκλητική εμπειρία τόσο για τους γονείς όσο και για το μαιευτικό προσωπικό. Από τη μία πλευρά, οι γονείς συνήθως δεν γνωρίζουν τις επιπλοκές που θα αντιμετωπίσει το νεογνό και τον αντίκτυπο που θα έχουν στη μελλοντική υγεία του, με αποτέλεσμα να τους κυριεύει το άγχος και ο φόβος απόκτησης ενός παιδιού με ειδικές ανάγκες [22]. Από την άλλη πλευρά, οι επαγγελματίες υγείας έχουν ιατρονομική και ηθική ευθύνη απέναντι σε κάθε νεογνό και την οικογένειά του, προσπαθώντας να μειώσουν την υψηλή πιθανότητα δυσμενής έκβασης. Οι νεογνολόγοι που δραστηριοποιούνται στις MENN έχουν ανάμεικτες απόψεις σχετικά με την ανάνηψη, εισαγωγή και διαχείριση των νεογνών που ανήκουν στη γκρίζα ζώνη της βιωσιμότητας. Αυτό συμβαίνει διότι έρχονται σε δυσμενή θέση στη περίπτωση που χρειαστεί να ενημερώσουν τους γονείς, ώστε να αποφασιστεί αν θα συνεχίσουν ή θα διακόψουν τη ζωτική υποστήριξη στο νεογνό. Ο κανόνας είναι να παρέχεται η μεγαλύτερη δυνατή φροντίδα, ειδικότερα τις πρώτες μέρες ζωής του νεογνού, αλλά σε αυτή τη περίπτωση το δίλημμα κλιμακώνεται αν η πρόοδος δεν είναι ευνοϊκή, καθώς η καταστολή των μέτρων φροντίδας πιθανώς να οδηγήσει στο θάνατο του [20].

Για τη φροντίδα των τόσο μικρών και ευάλωτων νεογνών είναι σημαντική η κατανόηση της ανωριμότητας των οργάνων τους, της εμβρυολογίας και της φυσιολογίας αυτής της ηλικίας κύησης, αλλά και πώς οι παράγοντες αυτοί επηρεάζουν την επιβίωσή τους. Η περίθαλψη των εξαιρετικά πρόωρων νεογνών παρουσιάζει ένα ιδιαίτερα σύνθετο δίλημμα σχετικά με το τι είναι αποδεκτό για το νεογνό, την οικογένεια και τις ευρύτερες κοινωνικές ανησυχίες. Οι αποφάσεις σχετικά με την επιθετική ανάνηψη και πρόγνωση για αυτά τα νεογνά μπορούν να ενισχυθούν με την εξέταση της ατομικής μεταβλητότητας και των σχετικών ιατρικών, κοινωνικοοικονομικών και κοινωνικοδημογραφικών μεταβλητών που μπορεί να αποτελέσουν δείκτες των νευροψυχολογικών αποτελεσμάτων[20]. Προκειμένου να παρθεί η ορθότερη απόφαση, εκτός από την ηλικία κύησης, καθίσταται απαραίτητη και η εξέταση του βάρους γεννήσεως, του φύλου, της ένδειξης των

προγεννητικών κορτικοστεροειδών, την ανάγκη ανάνηψης και τις νοσηρότητες κατά τα πρώτα 24ωρα ζωής. Μια εγγύηση, ωστόσο, δεν μπορεί να προσφερθεί με βεβαιότητα στους γονείς σχετικά με την ποιότητα των τελικών λειτουργικών αποτελεσμάτων του νεογνού τους, γιατί η επιβίωση μπορεί να συνοδεύεται ενδεχομένως από μέτριες έως σοβαρές νευροαναπτυξιακές διαταραχές [22].

2.2. Γονεϊκή προοπτική και συγκατάθεση μετά από ενημέρωση

Ο τοκετός πριν τις 28 εβδομάδες κύησης αποτελεί μία οδυνηρή και αγχωτική κατάσταση, για αυτό η αλληλεπίδραση μεταξύ του μαιευτικού προσωπικού και των οικογενειών καθίσταται εξαιρετικά δύσκολη. Σύμφωνα με την Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής (American Academy of Pediatrics), απαραίτητη κρίνεται η προγεννητική ενημέρωση των μελλοντικών γονέων από νεογνολόγο, ειδικά όταν ο τοκετός αναμένεται στη γκρίζα ζώνη της βιωσιμότητας [2]. Οι κύριες ανησυχίες που προκύπτουν κατά τη συνάντηση των γονέων με τους νεογνολόγους περιλαμβάνουν: το χρονοδιάγραμμα του τοκετού, τη περίοδο νοσηλείας του νεογνού στη MENN, τα ατομικά χαρακτηριστικά (των ιατρών, των μελλοντικών γονέων και των νεογνών) και τις συνέπειες των αποφάσεων για τους γονείς και το νεογνό. Προκειμένου να αντιμετωπιστούν αυτές οι ανησυχίες, οι νεογνολόγοι αξιοποιούν στρατηγικές όπως την παράθεση περισσότερων πληροφοριών, την επεξήγηση των ορίων των δυνατοτήτων της ιατρικής και την αναγνώριση και αποδοχή της αβεβαιότητας των γονέων, με σκοπό την οικοδόμηση σχέσεων εμπιστοσύνης [2]. Κατά τη διάρκεια της συνάντησης ο νεογνολόγος παρέχει στους γονείς ποικίλες πληροφορίες, όπως τον κίνδυνο θνησιμότητας και νοσηρότητας, χρησιμοποιώντας στατιστικά στοιχεία και βιωματική αφήγηση. Παράλληλα, αναφέρονται στην ανάνηψη που θα χρειαστεί το νεογνό όταν γεννηθεί και στα πρώιμα ευρήματα των υπερήχων κεφαλής που αξιολογούν την πιθανότητα για ενδοκοιλιακή αιμορραγία και διασωλήνωση. Σημαντικό μέρος της ορθής ενημέρωσης των μελλοντικών γονέων είναι η κατανόηση των ορίων της ιατρικής και η αποδοχή της αδυναμίας αξιόπιστης πρόβλεψης των αποτελεσμάτων, συγκλίνοντας έτσι σε μία αναμενόμενη έκβαση του νεογνού. Ωστόσο, οι νεογνολόγοι προσπαθούν να παραμείνουν αισιόδοξοι με τις μέλλουσες οικογένειες κατά τη διάρκεια αυτών των ψυχοφθόρων συναντήσεων, καθώς τα αρνητικά αποτελέσματα δεν έχουν γίνει ακόμα πραγματικότητα. Ενόψει μίας χρονικά πιεσμένης συνάντησης, οι ειδικοί στρέφονται στη

δημιουργία επικοινωνιακών σχέσεων με τις οικογένειες. Αυτό επιτυγχάνεται με υποσχέσεις για μία ειλικρινή και υποστηρικτική συνεργασία από την αρχή έως το τέλος αυτού του επίπονου ταξιδιού, η οποία θα συνοδεύεται από επαναξιολόγηση των αποφάσεων και παροχή πληροφοριών ή διαβεβαίωσης όποτε χρειαστεί [2]. Έτσι, λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο θανάτου και νοσηρότητας, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής νευροαναπτυξιακής δυσλειτουργίας, ορισμένες θεσμικές κατευθυντήριες οδηγίες επιτρέπουν στους ενημερωμένους γονείς να επιλέξουν τη φροντίδα που θεωρούν κατάλληλη για το εξαιρετικά πρόωρο νεογνό τους, τόσο προγεννητικά (με τη λήψη κορτικοστεροειδών) όσο και κατά τον τοκετό (με την ανάνηψη) και κατά τη νεογνική περίοδο (με τη διασωλήνωση, αναπνευστική υποστήριξη κλπ.) [23].

2.3. Ισότητα στην υγεία και πρόσβαση στη νεογνική περίθαλψη

Στον τομέα της υγείας, συμπεριλαμβανομένου της μαιευτικής ειδικότητας, υπάρχουν ανισότητες οι οποίες βασίζονται είτε στη φυλή του ασθενή είτε στην κοινωνική τάξη που αυτός ανήκει. Κατά συνέπεια, οι μειονοτικές εθνοτικές και οι ευάλωτες κοινωνικά ομάδες έρχονται αντιμέτωπες με την περιορισμένη πρόσβαση στην περίθαλψη και τη διαφοροποιημένη συμπεριφορά από το νοσοκομειακό προσωπικό. Στην κατηγορία των κοινωνικά ευάλωτων ατόμων ανήκουν αυτοί που έχουν χαμηλό εισόδημα, είναι άστεγοι, είναι θύματα ενδοοικογενειακής βίας, κάνουν κατάχρηση ουσιών ή έχουν κάποιο είδος αναπηρίας [24]. Εξαιτίας αυτού, οι οργανισμοί δημόσιας υγείας οφείλουν να βελτιώσουν τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης, με σκοπό την κοινωνική και φυλετική ισότητα. Συγκεκριμένα στον μαιευτικό τομέα, τα ποσοστά νεογνικής και μητρικής θνησιμότητας, ειδικότερα σε περιστατικά πρόωρου τοκετού, αυξάνονται λόγω των διακρίσεων στην παροχή φροντίδας [25]. Για την επίλυση αυτού του προβλήματος σημαντική κρίνεται η εκτίμηση της ποιότητας της παρεχόμενης περίθαλψης.

Το μαιευτικό προσωπικό πρέπει να υποστηρίζει όλες τις γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, παρέχοντας την κατάλληλη φροντίδα και εκπαίδευση. Ο Δείκτης Αξιοποίησης της Επάρκειας της Προγεννητικής Φρόντιδας (Adequacy of Prenatal Care Utilization Index - ΔΑΕΠΦ) αποτελεί έναν ολοκληρωμένο τρόπο μέτρησης της προγεννητικής φροντίδας. Ενσωματώνει δύο βασικά στοιχεία: το μήνα έναρξης της

προγεννητικής φροντίδας και το ποσοστό των συνιστωμένων επισκέψεων (ο αριθμός των οποίων βασίζεται στις οδηγίες του Αμερικανικού Κολλεγίου Μαιευτήρων και Γυναικολόγων). Σύμφωνα με το ΔΑΕΠΦ, ως ανεπαρκής ορίζεται η προγεννητική φροντίδα που άρχισε μετά τον 4ο μήνα κύησης ή περιλαμβάνει λιγότερο από το 50% των συνιστωμένων επισκέψεων. Αντίθετα, η επαρκής φροντίδα ξεκινά κατά τον 1ο τρίμηνο της κύησης και περιλαμβάνει περισσότερο από το 80% των συνιστωμένων επισκέψεων [25].

Ένα αξιοσημείωτο παράδειγμα της προσπάθειας καταπολέμησης των διακρίσεων στην προγεννητική και περιγεννητική φροντίδα αποτελεί το Ολοκληρωμένο Πρόγραμμα Περιγεννητικών Υπηρεσιών (Comprehensive Perinatal Services Program - ΟΠΠΥ) της κομητείας του Σακραμέντο στη Καλιφόρνια. Το κρατικό χρηματοδοτούμενο πρόγραμμα στοχεύει στην προώθηση της έγκαιρης και συνεχούς προγεννητικής φροντίδας, στη μείωση των νεογνών με χαμηλό βάρος γέννησης, στη μείωση των πρόωρων τοκετών και στην πρόληψη των χρόνιων ασθενειών στα νεογνά (ιστότοπος GPSP της κομητείας του Σακραμέντο, 2021). Οι πιστοποιημένοι πάροχοι προσφέρουν διευρυμένες υπηρεσίες προγεννητικής φροντίδας σε γυναίκες χαμηλού εισοδήματος, συμπεριλαμβανομένου της παρακολούθησης κατά την κύηση και την παραπομπή σε γιατρό αν χρειαστεί. Χρησιμοποιούνται εγκεκριμένα εργαλεία εκτίμησης του κινδύνου και γίνονται παρεμβάσεις που αφορούν τη διατροφή και τη ψυχοκοινωνική ευημερία κατά την εγκυμοσύνη και την πρώιμη περίοδο μετά τον τοκετό. Παράλληλα, οι πάροχοι αυτοί λαμβάνουν ενισχυμένη αποζημίωση για τις υπηρεσίες, με εποπτεία από νομαρχικές και κρατικές υπηρεσίες δημόσιας υγείας [25].

Συμπερασματικά, οι παρεμβάσεις στον υγειονομικό τομέα αποσκοπούν στη βελτίωση της παροχής ιατρικής περίθαλψης και περιλαμβάνουν την προαγωγή της υγείας, τις χρηματοδοτικές επιδοτήσεις και την αναβάθμιση των δεξιοτήτων των επαγγελματιών υγείας και των μοντέλων περίθαλψης (τα μοντέλα περίθαλψης είναι πολύπλοκες παρεμβάσεις με διάφορες αλληλεπιδρούσες συνιστώσες και μηχανισμούς) [24]. Ωστόσο, οι δράσεις στον τομέα της υγείας πρέπει να είναι καθολικές, δηλαδή να απευθύνονται σε ολόκληρους πληθυσμούς, και όχι στοχευμένες ώστε να αποφευχθεί ο στιγματισμός, αλλά με κλίμακα και ένταση ανάλογη με την ισχύ της ανισότητας. Έτσι, εισήχθη η έννοια του “αναλογικού οικουμενισμού” ως απαραίτητη προϋπόθεση για την επιτυχία των καθολικών παρεμβάσεων [24]. Χάρη σε αυτόν, έχει σημειωθεί πρόοδος στην κατανόηση του τρόπου

με τον οποίο ο θεσμικός και πολιτικός ρατσισμός και οι κοινωνικές διακρίσεις επηρεάζουν το σύστημα υγείας. Όμως απαιτείται περισσότερη έρευνα για τον εντοπισμό παρεμβάσεων που λειτουργούν αποτελεσματικά για την εξάλειψη των επιπτώσεων του ρατσισμού στην ιατρική περίθαλψη [25].

2.4. Νομικά πλαίσια

Στην Ελλάδα οι ιατρικές παρεμβάσεις για την περίθαλψη των νεογνών στα όρια της βιωσιμότητας οριοθετούνται από εθνικά νομικά κείμενα, όπως οι διατάξεις του Κώδικα Ιατρικής Δεοντολογίας, του Συντάγματος, του νόμου 2619/1998 (Σύμβαση του Οβιέδο) και μερικές διατάξεις του κεφαλαίου περί εγκλημάτων κατά της ζωής στον Ποινικό Κώδικα (ΠΚ), αλλά και από υπερεθνικά νομοθετικά άρθρα, όπως η ΕΣΔΑ (Ευρωπαϊκή Σύμβαση για τα Δικαιώματα του Ανθρώπου). Στον νέο ΠΚ που βρίσκεται σε ισχύ από την 01/07/2019 (Νόμος 4619/2019), η ζωή των πρόωρων νεογνών στα όρια της βιωσιμότητας θεωρείται ισάξια με αυτή των υπόλοιπων ανθρώπων και συνεπώς η θανάτωσή τους με οποιοδήποτε τρόπο (ενεργητικό ή υπό τη μορφή βαθμιαίας μείωσης της θεραπείας τους) χαρακτηρίζεται ως ανθρωποκτονία. Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με το άρθρο 300 του ΠΚ “όποιος αποφάσισε και εκτέλεσε ανθρωποκτονία ύστερα από σπουδαία και επίμονη απαίτηση του θύματος και από οίκτο για αυτόν που έπασχε από ανίατη ασθένεια τιμωρείται με φυλάκιση”. Επιπρόσθετα, στο άρθρο 299 του ΠΚ αναφέρεται χαρακτηριστικά πως “Όποιος σκότωσε άλλον τιμωρείται με ισόβια κάθειρξη”. Συνεπώς, αν και η περίπτωση των πρόωρων νεογνών στα όρια της βιωσιμότητας συνιστά ένα περίπλοκο βιοηθικό ζήτημα, καθώς στο ένα σκέλος του ζυγού βρίσκεται η αξία της ανθρώπινης ζωής και στο άλλο τοποθετείται η ποιότητα αυτής, είναι ξεκάθαρο από το νόμο ότι διώκεται ποινικά η ενεργητική ευθανασία ή η άφεση στον θάνατο αυτών των νεογνών λόγω άρσης θεραπευτικών μέτρων [36]. Επιπρόσθετα, σύμφωνα με τον Κώδικα Ιατρικής Δεοντολογίας (Άρθρο 29 - Νόμος 3418/2005 - Ιατρικές αποφάσεις στο τέλος της ζωής), “ο ιατρός, σε περίπτωση ανίατης ασθένειας που βρίσκεται στο τελικό της στάδιο, ακόμη και αν εξαντληθούν όλα τα ιατρικά θεραπευτικά περιθώρια, οφείλει να φροντίζει για την ανακούφιση των ψυχοσωματικών πόνων του ασθενή. Του προσφέρει παρηγορητική αγωγή και συνεργάζεται με τους οικείους του ασθενή προς αυτήν την κατεύθυνση. Σε κάθε περίπτωση, συμπαρίσταται στον ασθενή μέχρι το τέλος της ζωής του και φροντίζει ώστε να

διατηρεί την αξιοπρέπειά του μέχρι το σημείο αυτό”. Δηλαδή, ο Κώδικας Ιατρικής Δεοντολογίας υποστηρίζει την παροχή ανακουφιστικής φροντίδας και παρηγορητικής ιατρικής, τις οποίες υποδεικνύει ως έσχατη λύση για την ανακούφιση του ασθενούς [26].

3. ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΠΡΩΩΡΟ ΤΟΚΕΤΟ ΣΤΑ ΟΡΙΑ ΤΗΣ ΒΙΩΣΙΜΟΤΗΤΑΣ

Ως πρόωρος τοκετός ορίζεται η γέννηση ενός νεογνού πριν συμπληρωθούν οι 37 εβδομάδες κύησης. Τα πρόωρα νεογνά εντάσσονται στις ομάδες υψηλού κινδύνου λόγω της ανωριμότητας των οργάνων τους και της έλλειψης βασικών θρεπτικών συστατικών που είναι σημαντικά για τη μετάβαση στην εξωμήτρια ζωή. Ο πρόωρος τοκετός θεωρείται μία από τις κύριες αιτίες νεογνικού θανάτου, καθώς όσο μικρότερο είναι το βάρος γέννησης και η ηλικία κύησης ενός νεογνού τόσο μειώνεται η πιθανότητα επιβίωσής του. Η κατανόηση των παραγόντων κινδύνου που αυξάνουν την πιθανότητα για πρόωρο τοκετό αποτελούν ένα σημαντικό μέσο πρόληψής του, με την πιο συχνή αιτία να είναι ο πρόωρος τοκετός σε προηγούμενη εγκυμοσύνη της μέλλουσας μητέρας.

3.1. Ανεπάρκεια τραχήλου

Η ανεπάρκεια του τραχήλου χαρακτηρίζεται από ανώδυνη διάταση του έσω τραχηλικού στομίου κατά τη διάρκεια της κύησης, αδυνατώντας να συγκρατήσει το έμβρυο εντός της μήτρας οδηγώντας έτσι σε πρόωρη ρήξη των υμένων και σε πρόωρο τοκετό [27]. Η τραχηλική ανεπάρκεια συμβαίνει κατά τη διάρκεια του δεύτερου ή στις αρχές του τρίτου τριμήνου κύησης, ανάλογα με τη σοβαρότητά της, και μπορεί να είναι συγγενής ή επίκτητη. Οι παράγοντες κινδύνου για συγγενή ανεπάρκεια του τραχήλου είναι η δυσμενής εμβρυολογική ανάπτυξη των πόρων Muller, το σύνδρομο Ehlers – Danlos (γενετική διαταραχή του συνδετικού ιστού που περιλαμβάνει χαλαρές αρθρώσεις, υπερελαστικό δέρμα, μη φυσιολογικό σχηματισμό ούλων και πόνο στις αρθρώσεις), το σύνδρομο Marfan (πολυσυστημική γενετική διαταραχή του συνδετικού ιστού που προκαλείται από ένα ελάττωμα στο γονίδιο που κωδικοποιεί τη δομή της ινιδίνης και των ελαστικών ινών), οι συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας (όπως η δίδελφους μήτρα), οι μαιευτικές ρήξεις και η έκθεση σε διαιθυλοιστιλβεστρόλη κατά την ενδομήτρια ζωή. Η επίκτητη τραχηλική

ανεπάρκεια μπορεί να προκληθεί από ρήξεις του τραχήλου σε προηγούμενο τοκετό, από απόξεση ή από κάποια χειρουργική επέμβαση (όπως η κωνοειδής εκτομή) που έχουν ως συνέπεια τη βλάβη των ιστών του τραχήλου. Όμως, σε ορισμένες περιπτώσεις η ασυμπτωματική διαστολή του τραχήλου είναι αποτέλεσμα λοίμωξης ή φλεγμονής, η οποία προκαλεί πρόωμη έναρξη του τοκετού [27,28].

Η διάγνωση της ανεπάρκειας του τραχήλου συνήθως γίνεται αν η γυναίκα έχει ιστορικό αποβολών κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, που να συνοδεύεται από αυτόματη ρήξη των υμένων χωρίς τοκετό, ή ταχέως, ανώδυνου, πρόωρου τοκετού. Βέβαια, η διάγνωση γίνεται και στην περίπτωση που η γυναίκα έχει ενδοκοιλιακά υπερηχογραφικά ευρήματα συμβατά με τραχηλική ανεπάρκεια, γνωρίζοντας ότι το φυσιολογικό μήκος του τραχήλου είναι 4.1 cm μεταξύ των 14 και 28 εβδομάδων κύησης και έως τις 40 εβδομάδες μειώνεται σταδιακά σε μήκος [27,28]. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι γυναίκες είναι ασυμπτωματικές ή εμφανίζουν ήπια συμπτώματα στις αρχές του δεύτερου τριμήνου όπως κοιλιακές κράμπες, οσφυαλγία, πυελική πίεση και κολπικές εκκρίσεις που αυξάνονται σε όγκο ή αλλάζουν χρώμα από διαυγείς σε ροζ [27]. Η τραχηλική ανεπάρκεια είναι δύσκολο να διαγνωστεί, εξαιτίας της έλλειψης αντικειμενικών ευρημάτων και σαφών διαγνωστικών κριτηρίων. Το υπερηχογράφημα τραχήλου είναι ένα χρήσιμο εργαλείο ελέγχου και διάγνωσης στις γυναίκες υψηλού κινδύνου με βάση το μαιευτικό ιστορικό τους και δείχνει συνήθως ένα τράχηλο μήκους μικρότερο ή ίσο με 25 mm [27]. Παράλληλα, σε μη έγκυες γυναίκες, των οποίων το ιστορικό υποστηρίζει την τραχηλική ανεπάρκεια, μπορούν να γίνουν εξετάσεις όπως η ακτινογραφική απεικόνιση της έλξης ειδικού μπαλονιού στο τράχηλο και η αξιολόγηση με διαστολικά κηρία Hegar ή Pratt ώστε να υπολογιστεί ο δείκτης αντίστασης του τραχήλου [27].

Για την αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος έχουν προταθεί φαρμακευτικοί και χειρουργικοί τρόποι, με τους τελευταίους να είναι οι πιο συνήθεις. Σε ορισμένες μελέτες, η χορήγηση καμπροϊκής υδροξυπρογεστερόνης μεταξύ της 16ης και 36ης εβδομάδας κύησης σε γυναίκες με ιστορικό αποβολής στο δεύτερο τρίμηνο αναδείχθηκε ότι μειώνει τον κίνδυνο για πρόωρο τοκετό [28]. Από την άλλη πλευρά, η χειρουργική αντιμετώπιση περιλαμβάνει την περίδεση του τραχήλου η οποία μπορεί να γίνει με δύο τεχνικές, τη McDonald και το τροποποιημένο Shirodkar [27].

3.2. Πρόωρη ρήξη υμένων

Ως πρόωρη ρήξη των υμένων (ΠΡΥ) ορίζεται η αυτόματη ρήξη των εμβρυϊκών μεμβρανών πριν την έναρξη του τοκετού. Στη περίπτωση της πρώιμης ΠΡΥ (ΠΠΡΥ) η ρήξη των μεμβρανών συμβαίνει πριν την ολοκλήρωση των 37 εβδομάδων κύησης και σχετίζεται με υψηλή νεογνική θνησιμότητα και νοσηρότητες [8,29]. Συνήθως, η ρήξη συμβαίνει στην περιοχή που οι μεμβράνες επικαλύπτουν το έσω τραχηλικό στόμιο, καθώς σε αυτό το σημείο η αμνιακή μεμβράνη μεταβάλλεται δομικά, διαταράσσεται εύκολα και είναι φορτωμένη με βακτήρια [29]. Υπάρχουν 2 τύποι ΠΡΥ. Στην κλασσική πρόωρη ρήξη υμένων παρατηρείται ανυδράμνιο, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να αποτελέσει εξέλιξη του δεύτερου τύπου ΠΡΥ με διαρροή του αμνιακού υγρού οδηγώντας έτσι σε βλάβη του βύσματος βλέννας στον τράχηλο. Παράλληλα, ο δεύτερος τύπος χαρακτηρίζεται ως “υψηλή” ΠΡΥ και περιλαμβάνει περιπτώσεις με ελαττωματική μεμβράνη απομακρυσμένη από το έσω τραχηλικό στόμιο και φυσιολογική ποσότητα αμνιακού υγρού (με ή χωρίς θετικό τεστ ΠΡΥ) ή με μειωμένη ποσότητα αμνιακού λόγω διαρροής (με θετικό τεστ ΠΡΥ) [29].

Η πρόωρη ρήξη των υμένων έχει συσχετιστεί με αλλοιωμένη μορφολογία των μεμβρανών, λόγω κάποιας διαταραχής στο δίκτυο κολλαγόνου εντός των συμπαγών, ινοβλαστικών και σπογγώδων στρωμάτων. Τα ένζυμα που θεωρούνται υπεύθυνα για τους μηχανισμούς ρήξης των μεμβρανών είναι τα MMP-1, MMP-8 και MMP-9. Έρευνες που έχουν διεξαχθεί ανέδειξαν ότι γυναίκες με ΠΠΡΥ είχαν αυξημένες συγκεντρώσεις MMP-8, ενώ γυναίκες με μικροβιακή εισβολή στην αμνιακή κοιλότητα είχαν αυξημένη τη MMP-9 και μειωμένη τη MMP-2 [29]. Επιπρόσθετα, η πρόωρη ρήξη των υμένων είναι άμεσα συνδεδεμένη με: την αποκόλληση του πλακούντα, την αμνιοπαρακέντηση, το σύνδρομο Ehlers – Danlos, την αιμορραγία κατά την κύηση, το ιστορικό κωνοειδούς εκτομής, την τραχηλική ανεπάρκεια, τη λοίμωξη της μητέρας, την πολύδυμη κύηση, τον χαμηλό δείκτη μάζας σώματος, τον προδρομικό πλακούντα και τις ανωμαλίες του γεννητικού συστήματος της μέλλουσας μητέρας [8]. Προκειμένου να διαγνωσθεί η ΠΡΥ πραγματοποιείται μία εξέταση ώστε να ανιχνευθεί η παρουσία αμνιακού υγρού στον κόλπο. Αν δεν υπάρχει ορατή ποσότητα, τότε χρησιμοποιείται το χαρτί νιτραζίνης το οποίο όταν εμποτιστεί με αμνιακό υγρό αλλάζει χρώμα σε βαθύ μπλε. Όμως, επειδή το τεστ με χαρτί νιτραζίνης μπορεί να βγει ψευδώς θετικό εξαιτίας ορισμένων παθογόνων βακτηρίων, ακολουθεί και

εξέταση της μορφολογίας των εκκρίσεων με μικροσκόπιο [8]. Τέλος, η ΠΡΥ μπορεί να προκαλέσει τόσο βραχυπρόθεσμες όσο και μακροχρόνιες επιπλοκές στο νεογνό. Στις βραχυπρόθεσμες επιπλοκές, κατά τη διάρκεια του τοκετού και τη νεογνική περίοδο, περιλαμβάνονται: ο πρόωρος τοκετός, η πρόπτωση ή συμπίεση του ομφάλιου λώρου, η ανώμαλη προβολή, η σηψαιμία και το ΣΑΔ [8]. Αντίθετα, οι μακροπρόθεσμες νοσηρότητες αφορούν χρόνιες αναπνευστικές παθήσεις, καρδιαγγειακές παθήσεις, νευροαναπτυξιακές και συμπεριφορικές διαταραχές [29].

3.3. Λοίμωξη μητέρας και Χοριοαμνιονίτιδα

Με την πάροδο των χρόνων έχει μελετηθεί αρκετά ο μηχανισμός του πρόωρου τοκετού και η σχέση του με τις λοιμώξεις. Πιστεύεται πως η έναρξη του τοκετού είναι αποτέλεσμα της μείωσης της προγεστερόνης, της έκκρισης ωκυτοκίνης ή της εμβρυϊκής ανοσολογικής απόκρισης. Ο μηχανισμός ανοσίας του νεογνού ενεργοποιείται με την παρουσία φλεγμονής, αιμορραγίας ή λοίμωξης, γνωρίζοντας πως οι μικροοργανισμοί μπορούν να εισβάλλουν στην αμνιακή κοιλότητα από το κατώτερο γεννητικό σύστημα (ανιούσα λοίμωξη), με αιματογενή διασπορά ή με επεμβατικές τεχνικές (όπως η αμνιοπαρακέντηση) [30]. Στη συνέχεια, αυτοί οι μικροοργανισμοί αναγνωρίζονται από υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων, όπως οι υποδοχείς τύπου Toll. Έτσι, οι χημειοκίνες και οι κυτοκίνες επάγουν την ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων και την έκκριση προσταγλανδινών, διεγείροντας τη συσταλτικότητα της μήτρας και την μαλάκωση του τραχήλου με αποτέλεσμα την ρήξη των μεμβρανών και τον πρόωρο τοκετό. Επιπρόσθετα, η έκκριση των προσταγλανδινών μπορεί να προκύψει και στην περίπτωση που η μόλυνση διεγείρει τον πλακούντα και στη συνέχεια τον υποθάλαμο του εμβρυϊκού εγκεφάλου, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση εμβρυϊκής κορτικοτροπίνης και κορτιζόλης [30]. Οι λοιμώξεις κατά την κύηση μπορεί να εμφανιστούν εντός του αμνίου, του χορίου, του πλακούντα, του αμνιακού υγρού, του ομφάλιου λώρου ή εντός του ίδιου του εμβρύου [30].

Ορισμένα παραδείγματα λοιμώξεων που μπορούν να προκαλέσουν ενδομήτρια λοίμωξη αποτελούν η βακτηριακή κολπίτιδα, τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, η μητρική περιοδοντική νόσος και η μόλυνση από μυκόπλασμα και ουρεόπλασμα. Αναλυτικότερα, η βακτηριακή κολπίτιδα είναι άμεσα συσχετισμένη με αυτόματη αποβολή,

πρώιμη πρόωρη ρήξη των υμένων, χοριοαμνιονίτιδα και λοίμωξη του αμνιακού υγρού. Οι μικροοργανισμοί που κρίνονται υπεύθυνοι για την βακτηριακή κολπίτιδα είναι οι: *Lactobacillus*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Mobiluncus* spp. και *Mycoplasma hominis*. Δύο είναι οι κύριοι μέθοδοι αξιολόγησης της βακτηριακής κολπίτιδας, τα κριτήρια του Amsel (κολπικό pH 3.8 - 4.2, παρουσία εκκρίσεων, δυσσομία και παρουσία ενδεικτικών κυττάρων) και η βαθμολογία του Nugent (σύστημα βαθμολόγησης των Gram βακτηρίων) [30]. Στα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα περιλαμβάνονται οι μολύνσεις από: *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, και *Neisseria gonorrhoeae*. Η γονόρροια είναι η λιγότερο συχνή λοίμωξη, αλλά μπορεί να οδηγήσει σε γονοκοκκική οφθαλμία, συστηματική νεογνική λοίμωξη καθώς και σε ενδομητρίτιδα μετά τον τοκετό. Για αυτό το λόγο, η διάγνωση και θεραπεία της γονόρροιας θεωρείται σημαντική [30]. Παράλληλα, το μυκόπλασμα και το ουρεόπλασμα σχετίζονται με μητρικές και νεογνικές νοσηρότητες, όπως ο πρόωρος τοκετός, η ενδομητρίτιδα λοχείας, η νεογνική συστηματική φλεγμονώδης απέκκριση και η βρογχοπνευμονική δυσπλασία. Τέλος, ο μηχανισμός της μητρικής περιοδοντικής νόσου αφορά την αιματογενή εξάπλωση της μόλυνσης στον πλακούντα, στο χόριο και κατά συνέπεια στο έμβρυο ενεργοποιώντας την εμβρυομητρική ανοσολογική απόκριση έναντι παθογόνων μικροοργανισμών που προήλθαν από το στόμα της μητέρας [30].

Υπάρχουν 2 είδη χοριοαμνιονίτιδας. Η κλινική χοριοαμνιονίτιδα περιλαμβάνει ένα συνδυασμό πυρετού, μητρικής ή εμβρυϊκής ταχυκαρδίας, ευαισθησίας της μήτρας, δύσσομου αμνιακού υγρού ή αυξημένου αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων, χωρίς η παρουσία τους να υποδηλώνει απαραίτητα ενδοαμνιακή φλεγμονή. Για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση της χοριοαμνιονίτιδας θα πρέπει να υπάρχουν και ενδείξεις λοίμωξης του αμνιακού υγρού, όπως θετική χρώση Gram βακτηρίων, μειωμένες συγκεντρώσεις γλυκόζης στο αμνιακό υγρό και θετικά αποτελέσματα καλλιέργειας αμνιακού υγρού [31]. Από την άλλη πλευρά, η ιστοπαθολογική χοριοαμνιονίτιδα ορίζεται ως η διάχυτη διήθηση ουδετερόφιλων στις χοριοαμνιακές μεμβράνες. Τα ουδετερόφιλα μεταναστεύουν στις ορισμένες μεμβράνες στην περίπτωση οξείας χοριοαμνιονίτιδας, η οποία οφείλεται σε ανιούσα λοίμωξη, δηλαδή η μόλυνση εκτείνεται στις εμβρυϊκές μεμβράνες, στο αμνιακό υγρό και τελικά στο έμβρυο. Τα βακτήρια που ευθύνονται για τη χοριοαμνιονίτιδα είναι τα:

Mycoplasma spp, Ureaplasma spp, στρεπτόκοκκος ομάδας B, Gardenella vaginalis, E. coli και μύκητες όπως η Candida [31].

3.4. Ηλικία μητέρας

Παράγοντα κινδύνου για πρόωρο τοκετό αποτελεί και η ηλικία της μητέρας και πιο συγκεκριμένα αν η μέλλουσα μητέρα είναι μικρότερη των 18 ή μεγαλύτερη των 35 ετών. Οι εξελίξεις στις τεχνολογίες της τεχνητής αναπαραγωγής, όπως η δωρεά ωαρίων και η εξωσωματική γονιμοποίηση, προσφέρουν τη δυνατότητα εγκυμοσύνης και σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας [32]. Πολλές γυναίκες σε χώρες υψηλού εισοδήματος σκοπεύουν να αποκτήσουν το πρώτο τους παιδί μετά την ηλικία των 30 ετών, με αποτέλεσμα να προκαλούνται ανησυχίες λόγω του κινδύνου υπογονιμότητας σε αυτή την ηλικία και δυσμενούς έκβασης της εγκυμοσύνης. Σε συνδυασμό με τις απαιτητικές τεχνικές της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, η προχωρημένη ηλικία της μητέρας είναι συσχετισμένη με υψηλότερα ποσοστά μητρικής υπέρτασης και διαβήτη, περιορισμό ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου, χρωμοσωμικές ανωμαλίες, χαμηλή βαθμολογία Apgar και νεογνικό θάνατο [32,33]. Αντίθετα, η εφηβική εγκυμοσύνη αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα στη δημόσια υγεία, καθώς οι ανήλικες μέλλουσες μητέρες συνήθως δεν έχουν υποστήριξη από το οικογενειακό και κοινωνικό τους περιβάλλον. Έτσι, το συνεχές στρες και η ελλιπής παρακολούθηση της κύησης (εξαιτίας μειωμένης οικονομικής και ψυχολογικής υποστήριξης) σε συνδυασμό με τη μεγάλη πιθανότητα η έφηβη να είναι καπνίστρια αυξάνει τον κίνδυνο για πρόωρο τοκετό και περιγεννητικό θάνατο [34].

3.5. Προεκλαμψία

Η προεκλαμψία είναι ένα σύνδρομο το οποίο χαρακτηρίζεται από δυσλειτουργία του πλακούντα και του ενδοθηλίου της μητέρας. Αν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα μπορεί να εξελιχθεί σε εκλαμψία, η οποία χαρακτηρίζεται από σπασμούς, ή σε σύνδρομο HELLP, το οποίο συνεπάγεται με αιμόλυση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα και μειωμένα αιμοπετάλια [35]. Υποψία για ανάπτυξη προεκλαμψίας υπάρχει στην περίπτωση που η γυναίκα εκδηλώσει υπέρταση με ή χωρίς πρωτεϊνουρία και οίδημα ή υπέρταση που συνοδεύεται από σπασμούς (τύπου grand mal). Στη περίπτωση που η υπέρταση συνυπάρχει με

πρωτεϊνουρία ή οίδημα τότε η γυναίκα πιθανώς να παραπονεθεί για κεφαλαλγία, κοιλιακό πόνο, απότομη πρόσληψη βάρους και προβλήματα στην όραση, ενώ θα πρέπει να γίνεται έλεγχος για θρομβοπενία, αιμοσυμπύκνωση και πνευμονικό οίδημα [28]. Σε γυναίκες που είχαν φυσιολογική αρτηριακή πίεση, η προεκλαμψία μπορεί να εμφανιστεί μετά την 20η εβδομάδα κύησης ή τις πρώτες εβδομάδες μετά τον τοκετό, όμως αν υπάρχει τροφοβλαστική νόσος ενδέχεται να εμφανιστεί πριν από την 20η εβδομάδα κύησης. Η προεκλαμψία χωρίζεται σε 2 κατηγορίες, την πρώιμη (ένδειξη για τοκετό πριν τις 34 εβδομάδες κύησης) και την όψιμη προεκλαμψία (ένδειξη για τοκετό μετά τις 34 εβδομάδες κύησης) [35].

Για την εμφάνιση της προεκλαμψίας έχει ενοχοποιηθεί κυρίως η μητροπλακουντιακή ισχαιμία. Όταν ο πλακούντας δεν είναι φυσιολογικός αλλοιώνονται τα επίπεδα του πλακουντιακού αυξητικού παράγοντα (PIGF -προαγγειογενετικός παράγοντας) και της τυροσινικής κινάσης 1 (sFlt1 - αντιαγγειογενετικός παράγοντας) στην αιματική κυκλοφορία της μητέρας, ενώ παράλληλα παρατηρείται και ανεπαρκής αναδιαμόρφωση των μητρικών σπειροειδών αρτηριών με αποτέλεσμα την ισχαιμία του πλακούντα. Στη συνέχεια, ο υποξικός πλακούντας εκκρίνει αυξημένες συγκεντρώσεις αντιαγγειογενετικών παραγόντων με σκοπό την αύξηση της περιφερικής αγγειοσυστολής και της αρτηριακής πίεσης της μητέρας ώστε να αυξηθεί η ροή του οξυγονωμένου αίματος της μητέρας στον μεσολάχινο χώρο. Κατά συνέπεια, τα επίπεδα των προαγγειογενετικών παραγόντων μειώνονται λόγω της αναστολής της έκκρισής τους από τη sFlt1. Έτσι, η ανισορροπία των sFlt1 και PIGF οδηγεί στην προεκλαμψία [35].

Επειδή η προεκλαμψία είναι άμεσα συνδεδεμένη με τη δυσμενή έκβαση του νεογνού, εξαιτίας του πρόωρου τοκετού και του περιορισμού της ενδομήτριας ανάπτυξης, απαραίτητη κρίνεται η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία της. Κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης συνίσταται ο έλεγχος για προεκλαμψία, έχοντας ως γνώμονα το ιστορικό της γυναίκας. Με άλλα λόγια, αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη προεκλαμψίας έχουν οι γυναίκες με δείκτη μάζας σώματος μεγαλύτερο από 26.1, Αφρο-Αμερικανικής καταγωγής, ατοκία, πολύδυμη ή μύλη κύηση, θρομβοφιλία, ηλικία μεγαλύτερη των 35 ή μικρότερη των 18 ετών, σακχαρώδη διαβήτη κύησης, κάποιο αυτοάνοσο νόσημα, κύηση μετά τη χρήση υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και αυτές που εμφάνισαν προεκλαμψία σε προηγούμενη εγκυμοσύνη [28,35]. Για τη διάγνωση της προεκλαμψίας διενεργείται εξέταση της ηπατικής

και της νεφρικής λειτουργίας, δηλαδή γίνεται μέτρηση των ηπατικών ενζύμων, της κάθαρσης της κρεατινίνης και του λευκώματος σε ούρα 24ωρου [28]. Στις γυναίκες με υψηλό κίνδυνο για προεκλαμψία συστήνεται η χορήγηση χαμηλής δόσης ασπιρίνης και η στενή παρακολούθηση για εμφάνιση προεκλαμψίας, εκλαμψίας ή σύνδρομο HELLP, αλλά και υπερηχογραφική παρακολούθηση των εμβρύων τους για να επιβεβαιώνεται η φυσιολογική τους ανάπτυξη [35].

3.6. Ανωμαλίες πλακούντα

Ο πλακούντας επηρεάζει σημαντικά την έκβαση ενός νεογνού, καθώς κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης χρησιμεύει ως αναπνευστικό, απεκκριτικό και ενδοκρινικό όργανο, ενώ παράλληλα παρέχει διατροφή και ανοσοποιητική υποστήριξη στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Ανωμαλίες στον πλακούντα, όπως η μη φυσιολογική μορφολογία του, η ανώμαλη εμφύτευσή του στο ενδομήτριο, η αποκόλλησή του και ο προδρομικός πλακούντας, μπορούν να οδηγήσουν σε πρόωρο τοκετό και στις νοσηρότητες με τις οποίες αυτός συνεπάγεται [36].

3.6.1. Ανωμαλίες στη μορφολογία του πλακούντα

Υπάρχουν 3 περιπτώσεις μη φυσιολογικής πλακουντιακής μορφολογίας οι οποίες αποτελούν αίτια για πρόωρο τοκετό. Ο κρασπεδωτός πλακούντας είναι αποτέλεσμα πρόσφυσης του ομφάλιου λώρου σε σημείο της χοριοαμνιακής μεμβράνης που βρίσκεται στο άκρο του πλακούντα. Αυτός ο τύπος είναι άμεσα συνδεδεμένος και με την αποκόλληση του πλακούντα, την αυτόματη αποβολή, το έμβρυο με καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης και με τον νεογνικό θάνατο. Ο μεμβρανώδης πλακούντας αναφέρεται στην περίπτωση κατά την οποία οι εμβρυϊκές μεμβράνες καλύπτονται από τις χοριακές λάχνες λόγω της μη διαφοροποίησής τους, με τον λεπτό μεμβρανώδη πλακούντα να καταλαμβάνει ολόκληρη ή το μεγαλύτερο ποσοστό της περιφέρειας του χορίου. Ο μεμβρανώδης πλακούντας σχετίζεται και με τον προδρομικό πλακούντα, την καθυστέρηση ενδομήτριας ανάπτυξης, τον νεογνικό θάνατο, την υποτροπιάζουσα αιμορραγία πριν από τον τοκετό και την αιμορραγία μετά τον τοκετό. Τέλος, υπάρχει και η μεσεγγυματική δυσπλασία του πλακούντα, η οποία χαρακτηρίζεται από διαστολή των χοριακών αγγείων και κυστικές ή υδροπικές χοριακές λάχνες. Αυτό το είδος δυσπλασίας είναι συνδεδεμένο τόσο με το

σύνδρομο Beckwith Wiedemann όσο και με την καθυστέρηση ενδομήτριας ανάπτυξης και τον ενδομήτριο ή νεογνικό θάνατο [36].

3.6.2. Ανώμαλη εμφύτευση του πλακούντα στο ενδομήτριο

Οι ανωμαλίες στην εμφύτευση του πλακούντα είναι αποτέλεσμα της μη φυσιολογικής ανάπτυξης των χοριακών λαχνών, οι οποίες διαπερνούν το ενδομήτριο, οδηγώντας έτσι στην προσκόλληση του πλακούντα στη μήτρα και στην αποτυχία διαχωρισμού του μετά τη γέννηση του εμβρύου. Υπάρχουν 3 είδη πλακούντα σε αυτή την περίπτωση: ο συμφυτικός, ο στιφρός και ο διεισθητικός. Στον συμφυτικό πλακούντα (placenta accreta) οι χοριακές λάχνες προσφύονται στο μυομήτριο. Στον στιφρό πλακούντα (placenta increta) οι χοριακές λάχνες διηθούν το μυομήτριο, ενώ στον διεισθητικό πλακούντα (placenta percreta) οι λάχνες αυτές διαπερνούν το μυομήτριο φτάνοντας στον ορογόνο υμένα της μήτρας ή ακόμα και σε γειτονικά όργανα. Υψηλό κίνδυνο για ανώμαλη εμφύτευση του πλακούντα έχουν οι γυναίκες με προδρομικό πλακούντα και με ιστορικό καισαρικής τομής, καθώς είναι πιθανό ο πλακούντας να εμφυτευτεί στην ουλή της μήτρας. Προκειμένου να διαγνωστεί η μη φυσιολογική εμφύτευση του πλακούντα στο ενδομήτριο χρησιμοποιείται η υπερηχογραφία, η υπερηχογραφία DOPPLER και η μαγνητική τομογραφία [28,36]

3.6.3. Αποκόλληση του πλακούντα

Η αποκόλληση του πλακούντα είναι ο πρώιμος διαχωρισμός του από το τοίχωμα της μήτρας, πριν πραγματοποιηθεί ο τοκετός του εμβρύου, και αναφέρεται μόνο στις εγκυμοσύνες που ολοκλήρωσαν τις 20 εβδομάδες. Η αποκόλληση του πλακούντα είναι συνδεδεμένη με την κολπική αιμορραγία και το κοιλιακό άλγος, ανεξαρτήτως της παρουσίας των συστολών της μήτρας, ενώ συνήθως συνοδεύεται από υπόταση της μητέρας [28,37]. Η θρόμβωση, η φλεγμονή, η λοίμωξη και η μητροπλακουντιακή αγγειοπάθεια προδιαθέτουν σε πλακουντιακή αποκόλληση. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι μειώνουν την αιμάτωση του πλακούντα και οδηγούν σε ελαττωματική αναδιαμόρφωση των σπειροειδών αρτηριών. Κατά συνέπεια, εκτός από την αποκόλληση του πλακούντα, αυξημένος είναι και ο κίνδυνος για καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου και προεκλαμψία της μητέρας [37]. Παράλληλα, σε αποκόλληση του πλακούντα μπορούν να οδηγήσουν και οξεία εναύσματα, όπως κάποιο κοιλιακό τραύμα και η ταχεία

αποσυμπίεση της κοιλότητας της μήτρας ύστερα από αμνιοτομή ή στην περίπτωση πολύδυμης κύησης μετά από τη γέννηση του πρώτου εμβρύου [37].

3.6.4. Προδρομικός πλακούντας

Ως προδρομικό πλακούντα ονομάζουμε την κατάσταση στην οποία η εμφύτευση του πλακούντα έγινε σε θέση η οποία καλύπτει το έσω τραχηλικό στόμιο μερικώς ή πλήρως. Έχουν αναγνωριστεί 4 βαθμοί προδρομικού πλακούντα ανάλογα με τι ποσοστό του έσω τραχηλικού στομίου καλύπτουν. Ο πλακούντας χαμηλής πρόσφυσης χαρακτηρίζεται ως ένας φυσιολογικός πλακούντας ο οποίος έχει αναπτυχθεί στο κατώτερο τμήμα της μήτρας, με απόσταση έως 2 εκατοστά από το έσω τραχηλικό στόμιο. Ο παραχείλιος πλακούντας φτάνει στα όρια του έσω τραχηλικού στομίου χωρίς να το καλύπτει, ενώ ο επιχείλιος πλακούντας το καλύπτει μερικώς. Τέλος, ο επιωματικός πλακούντας αποτελεί τον πιο σοβαρό βαθμό, καθώς το έσω τραχηλικό στόμιο καλύπτεται πλήρως. Αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης κάποιου βαθμού προδρομικό πλακούντα έχουν οι γυναίκες με ιστορικό καισαρικής τομής, έκτρωσης ή χειρουργικής επέμβασης στη μήτρα, χρήσης κοκαΐνης, πολυτοκίας, προδρομικού πλακούντα σε προηγούμενη κύηση, αλλά και αν είναι καπνίστριες ή η τωρινή τους εγκυμοσύνη είναι πολύδυμη [36]. Η γυναίκα με προδρομικό πλακούντα μπορεί να εμφανίσει ανώδυνη αιμορραγία από τον κόλπο πριν τις αρχές του τρίτου τριμήνου κύησης, υπερδραστηριότητα της μήτρας, η οποία ίσως συνοδεύεται από αιμορραγία, ή εμμένουσα αιμορραγία μετά τον τοκετό. Για αυτό θα πρέπει να γίνεται διακοιλιακός υπερηχογραφικός έλεγχος για τον εντοπισμό της θέσης του πλακούντα, αν η μέλλουσα μητέρα έχει ιστορικό το οποίο αυξάνει τον κίνδυνο για εμφάνιση προδρομικού πλακούντα [28,36].

3.7. Κατάχρηση ουσιών, αλκοόλ, κάπνισμα

Μία από τις αιτίες του πρόωρου τοκετού αποτελεί η χρήση εθιστικών ουσιών από τη μέλλουσα μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, όπως είναι η κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα και η χρήση ναρκωτικών ουσιών. Το κάπνισμα κατά την εγκυμοσύνη είναι άμεσα συνδεδεμένο τόσο με τον πρόωρο τοκετό όσο και με το μειωμένο βάρος γέννησης, τις συγγενείς ανωμαλίες, την αυτόματη αποβολή και τον νεογνικό θάνατο. Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει νικοτίνη, διοξείδιο του άνθρακα, κυάνιο, ανιλίνη, μεθανόλη,

υδρόθειο, αρσενικό, μόλυβδο, κάδμιο και άλλες 3000 καρκινογόνες ουσίες, χωρίς όμως να είναι σαφές ποια από αυτά τα συστατικά είναι υπεύθυνα για τις επιβλαβείς συνέπειες του τσιγάρου [38]. Ωστόσο, έχουν αναγνωριστεί 4 πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους το τσιγάρο οδηγεί στις ανεπιθύμητες περιγεννητικές εκβάσεις. Η πρώτη θεωρία υποστηρίζει πως εξαιτίας του καπνίσματος η όρεξη της μητέρας για φαγητό μειώνεται, με αποτέλεσμα την ελλιπή εμβρυϊκή διατροφή και το χαμηλό βάρος γέννησης. Σύμφωνα με τη δεύτερη θεωρία, η μειωμένη αγγειοσυστολή που προκαλείται από το κάπνισμα οδηγεί σε ελαττωμένη ροή αίματος προς το έμβρυο. Κατά συνέπεια μειώνεται η παροχή των θρεπτικών ουσιών και είναι βραδύτερη η αφαίρεση των καταβολιτών. Τρίτον, το κάπνισμα μπορεί να έχει άμεση τοξική επίδραση στον μεταβολισμό του εμβρύου, ενώ ο τέταρτος μηχανισμός αναφέρεται στα αυξημένα επίπεδα διοξειδίου του άνθρακα στο έμβρυο, το οποίο είναι τερατογόνα ουσία [38].

Η κατανάλωση του αλκοόλ στην αρχή της εγκυμοσύνης προδιαθέτει σε αυτόματο πρόωρο τοκετό, ο οποίος χαρακτηρίζεται από την αυξημένη φλεγμονώδη απόκριση και τη δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτό συμβαίνει λόγω των μεταβαλλόμενων επιπέδων των προσταγλανδινών, της προγεστερόνης και των φλεγμονώδων κυτοκινών που οδηγούν σε αδύναμη πλακουντοποίηση. Παράλληλα, το αλκοόλ μπορεί να αυξήσει και την ευαισθησία της εγκύου σε λοιμώξεις, εξαιτίας της εξασθενημένης ανταπόκρισης του ανοσοποιητικού συστήματός της [39]. Τέλος, η κατάχρηση ναρκωτικών ουσιών προκαλεί πολυάριθμες μαιευτικές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της καθυστέρησης της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου, της αποκόλλησης του πλακούντα, του πρόωρου τοκετού και του ολιγοϋδραμνίου. Το νεογνό χρήστριας μητέρας κατά τη νεογνική περίοδο θα εμφανίσει ενδεχομένως στερητικό σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται από την ευερεθιστότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος, τη δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος και τις γαστρεντερικές διαταραχές. Επιπρόσθετα, στο νεογνό θα παρατηρηθεί υπερβολικό κλάμα, ευερεθιστότητα, ανήσυχος ύπνος, αυξημένος μυϊκός τόνος, τρόμος, δερματικές εκκρίσεις, υπερθερμία, εφίδρωση, ρινική συμφόρηση, συνεχές φτάρνισμα και σπασμοί. Τα συμπτώματα του στερητικού συνδρόμου από ηρωίνη εμφανίζονται στις 24-48 πρώτες ώρες της ζωής, από βουπρενορφίνη στις 36-60 ώρες ζωής και από μεθαδόνη στις 48-72 ώρες ζωής [40].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4. Σκοπός της μελέτης

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της θνησιμότητας των πρόωρων νεογνών που βρίσκονταν στα όρια της βιωσιμότητας (22 με 26 εβδομάδες κύησης). Αναλυτικά διερευνήθηκαν:

- Οι περιγεννητικοί παράγοντες κινδύνου που σχετίζονταν με πρόωρο τοκετό στα όρια της βιωσιμότητας.
- Το ποσοστό θνησιμότητας των πρόωρων νεογνών στα όρια της βιωσιμότητας.

5. Υλικό και Μέθοδοι

Πρόκειται για αναδρομική περιγραφική μελέτη στην οποία εντάχθηκαν πρόωρα νεογνά με ηλικία κύησης μεταξύ 22-26 εβδομάδων. Η μελέτη αφορούσα τα έτη 2017 – 2022 και διεξήχθη σε μια Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών δημοσίου νοσοκομείου της Αττικής. Η συλλογή των δεδομένων έγινε από τα μαιευτικά και νεογνικά ιστορικά που φυλάσσονταν στα αρχεία του νοσοκομείου. Η έρευνα έλαβε έγκριση από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του νοσοκομείου (Αρ. Πρωτ.: 15285/07-07-2023)

6. Στατιστική Ανάλυση

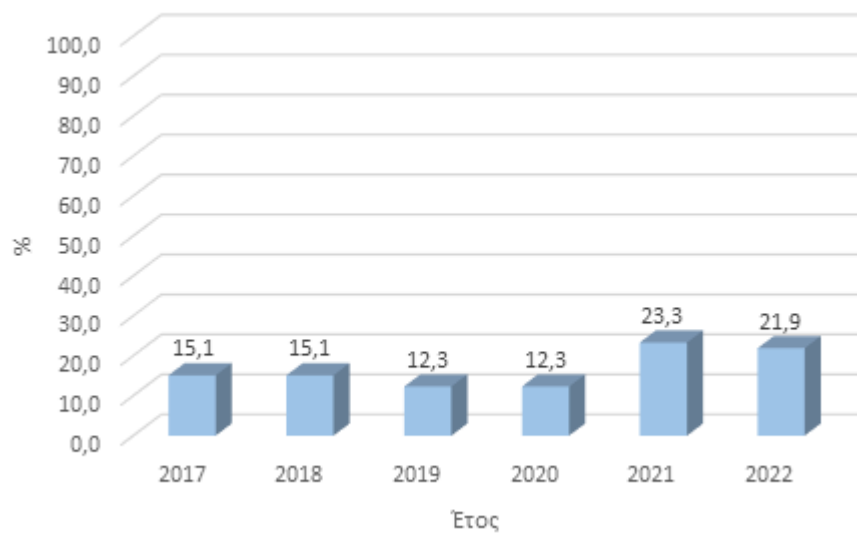
Με τη χρήση του κριτηρίου Kolmogorov-Smirnov ελέγχθηκαν οι κατανομές των ποσοτικών μεταβλητών ως προς την κανονικότητα της κατανομής τους. Για εκείνες που κατανέμονταν κανονικά χρησιμοποιήθηκαν οι μέσες τιμές (mean) και οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation=SD) για την περιγραφή τους, ενώ για εκείνες που δεν κατανέμονταν κανονικά χρησιμοποιήθηκαν επιπλέον και οι διάμεσοι (median) και τα ενδοτεταρτημοριακά εύρη (interquartile range). Οι απόλυτες τιμές (N) και οι σχετικές συχνότητες (%) χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το παραμετρικό κριτήριο Student's t-test, όταν η κατανομή της μεταβλητής ήταν κανονική και το μη παραμετρικό κριτήριο Mann-Whitney test, όταν δεν ήταν. Για τη σύγκριση αναλογιών χρησιμοποιήθηκε το Pearson's χ^2 test. Για την εύρεση ανεξάρτητων παραγόντων που σχετίζονται με την θνησιμότητα των νεογνών έγινε ανάλυση λογαριθμιστικής

παλινδρόμησης (logistic regression analysis) με τη διαδικασία διαδοχικής ένταξης/αφαίρεσης (stepwise) και προέκυψαν σχετικοί λόγοι (Odds Ratio) με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης τους (95% ΔΕ). Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 26.0.

7. Αποτελέσματα

Το δείγμα αποτέλεσαν συνολικά 73 νεογνά με ηλικία κύησης μεταξύ 22-26 εβδομάδων. Το 23,3% αυτών είχαν γεννηθεί το 2021, το 21,9% το 2022, το 15,1% το 2017 και το ίδιο ποσοστό το 2018, ενώ το 12,3% ήταν γεννημένα το 2019 και το ίδιο ποσοστό το 2020 (Γράφημα 1). Οι περισσότερες μητέρες (52,1%) είχαν γεννήσει με φυσιολογικό τοκετό (Γράφημα 2). Η μέση ηλικία των μητέρων ήταν τα 31,1 έτη (SD=7,1 έτη). Το 54,8% των νεογνών είχαν γεννηθεί από μητέρα πρωτοτόκο, το 23,4% από δευτεροτόκο και το 17,8% από πολυτόκο. Η διάμεση ηλικία κύησης ήταν 24,3 εβδομάδες (ενδ. εύρος: 22,9 – 25,2 εβδομάδες). Στις περισσότερες περιπτώσεις (82,2%) η κύηση ήταν μονήρης ενώ το 13,7% των περιπτώσεων γεννήθηκε από δίδυμη κύηση και το 4,1% από τρίδυμη κύηση. Το 53,4% των νεογνών ήταν αγόρια. Επίσης, μόνο το 8,2% των μητέρων είχαν υποβληθεί σε εξωσωματική γονιμοποίηση. Τέλος, αναφορικά με την προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών, το 37,4% των κυήσεων έλαβε πλήρη θεραπεία, το 24,7% μερική, ενώ το 38,4% δεν έλαβε καθόλου κορτικοστεροειδή (Πίνακας 1).

Γράφημα 1. Ποσοστά πρόωρων νεογνών ανά έτος γέννησης (N=73, 2017 - 2022).



Γράφημα 2. Τρόπος τοκετού των πρόωρων νεογνών της μελέτης.



Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά κυήσεων που εντάχθηκαν στην μελέτη.

		N	%
Έτος	2017	11	15,1
	2018	11	15,1
	2019	9	12,3
	2020	9	12,3
	2021	17	23,3
	2022	16	21,9
Ηλικία μητέρας, Μέση τιμή (SD)		31,1 (7,1)	
Τόκος	1	40	54,8
	2	20	27,4
	3	10	13,7
	4	3	4,1
Ηλικία Κύησης, Μέση τιμή (SD), Διάμεσος (ενδ. Εύρος)		24,1 (1,3)	24,3 (22,9 – 25,2)
Αριθμός εμβρύων	1	60	82,2
	2	10	13,7
	3	3	4,1
Φύλο	Άρρεν	39	53,4
	Θήλυ	34	46,6
Εξωσωματική γονιμοποίηση	Όχι	67	91,8
	Ναι	6	8,2
Είδος τοκετού	ΦΤ	38	52,1
	ΚΤ	35	47,9
Προγεννητικά κορτικοειδή	Πλήρης θεραπεία	27	37,0
	Μερική θεραπεία	18	24,7
	Καθόλου θεραπεία	28	38,4

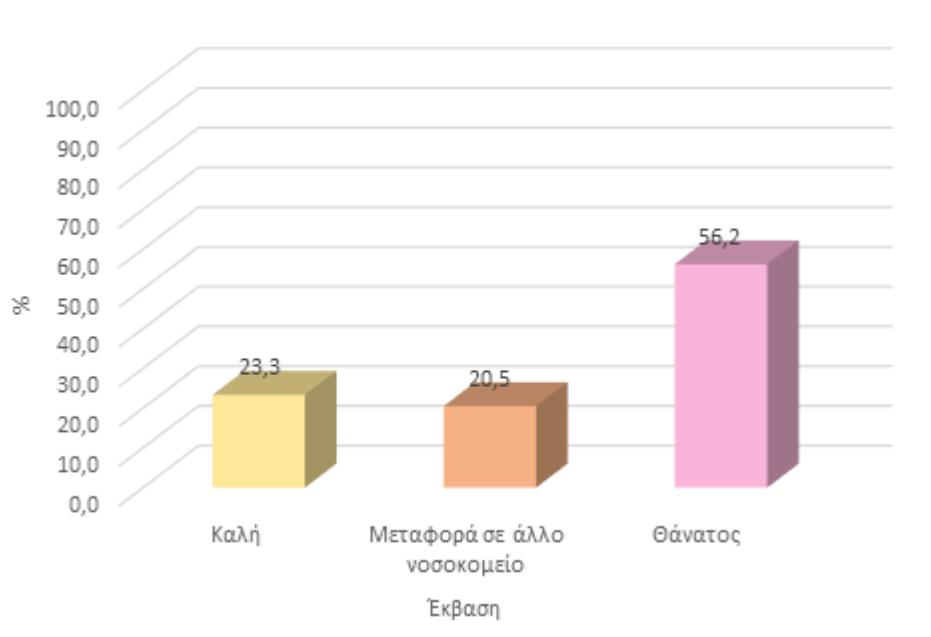
Στη συνέχεια παρατίθενται οι πληροφορίες σχετικά με το Apgar σκορ στο πρώτο και στο πέμπτο λεπτό μετά τη γέννηση, τις μετρήσεις που αφορούν το σωματικό βάρος και την περίμετρο κεφαλής κατά τη γέννηση και κατά την έξοδο του νεογνού, για όσα νεογνά εξήλθαν από τη MENN ζώντα. Επίσης, παρουσιάζονται τα στοιχεία σχετικά με την ανάγκη καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης και την τελική έκβαση των νεογνών. Το διάμεσο Apgar σκορ στο πρώτο λεπτό μετά την γέννηση ήταν 4 μονάδες (ενδ. εύρος: 2 – 5 μονάδες) και στο πέμπτο λεπτό ήταν 7 μονάδες (ενδ. εύρος: 4 – 8 μονάδες). Ανάμεσα στα νεογνά στα οποία έγινε μέτρηση της περιμέτρου κεφαλής κατά την γέννηση, η μέση τιμή αυτής ήταν 22,1 εκατοστά (SD=1,7 εκατοστά). Αντίστοιχα, το μέσο βάρος γέννησης ήταν 603,6 γραμμάρια (SD=155,1 γραμμάρια). Το 97,1% των νεογνών χρειάστηκαν καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση. Συγκεκριμένα, στο 63,4% όσων χρειάστηκαν

καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση, έγινε χρήση της συσκευής NEOPUFF ενώ το 62% διασωληνώθηκε και στο 16,9% χορηγήθηκε αδρεναλίνη. Το 41,7% των νεογνών για τα οποία υπήρχε πληροφορία σχετικά με τη διατροφή, το 41,7% λάμβανε μικτή διατροφή, το 39,9% μόνο μητρικό γάλα, το 16,7% μόνο φόρμουλα και το 2,8% λάμβανε ειδικό γάλα. Το 23,3% των νεογνών είχε καλή έκβαση, το 20,5% χρειάστηκε να μεταφερθεί σε άλλο νοσοκομείο, ενώ το 56,2% κατέληξε σε θάνατο. Η διάμεση διάρκεια νοσηλείας ήταν οι 28,5 ημέρες (ενδ. εύρος: 1 – 58 ημέρες). Τέλος, ανάμεσα σε όσα νεογνά επέζησαν, το μέσο βάρος κατά την έξοδο ήταν τα 2387,1 γραμμάρια (SD=1495,4 γραμμάρια), η μέση τιμή της περιμέτρου κεφαλής ήταν 31,8 εκατοστά (SD=4,8 εκατοστά). Τέλος, το 94,6% των νεογνών είχε φυσιολογικά ευρήματα στη νευρολογική εξέταση πριν την έξοδο από τη ΜΕΝΝ. Τα ανωτέρω στοιχεία παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 2 και στο Γράφημα 3.

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά νεογνών της μελέτης.

		N	%
Apgar score 1ο λεπτό, Μέση τιμή (SD), Διάμεσος (ενδ. Εύρος)		3,7 (2,2)	4,0 (2 – 5)
Apgar score 5ο λεπτό, Μέση τιμή (SD), Διάμεσος (ενδ. Εύρος)		5,7 (2,4)	7,0 (4 – 8)
Βάρος Γέννησης, Μέση τιμή (SD)		603,6 (155,1)	
Περίμετρος κεφαλής κατά τη γέννηση, Μέση τιμή (SD)		22,1 (1,7)	
Καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση			
Χρήση συσκευής NEOPUFF		45	63,4
Διασωλήνωση νεογνού		44	62,0
Χορήγηση αδρεναλίνης		12	16,9
Άλλο		1	1,4
Διατροφή	Μητρικό γάλα	14	38,9
	Φόρμουλα	6	16,7
	Μικτή διατροφή	15	41,7
	Ειδικό γάλα	1	2,8
Έκβαση	Θετική	17	23,3
	Μεταφορά σε άλλο νοσοκομείο	15	20,5
	Θάνατος	41	56,2
Διάρκεια νοσηλείας σε μέρες, Μέση τιμή (SD), Διάμεσος (ενδ. Εύρος)		28,5 (41,7)	6 (1 – 58)
Βάρος σώματος εξόδου, Μέση τιμή (SD)		2387,1 (1495,4)	
Περίμετρος κεφαλής εξόδου, Μέση τιμή (SD)		31,8 (4,8)	
Νευρολογική εξέταση κατά την έξοδο	Φυσιολογική	22	84,6
	Υποτονία	4	15,4
	Υπερτονία	0	0,0

Γράφημα 3. Έκβαση νεογνών της μελέτης.



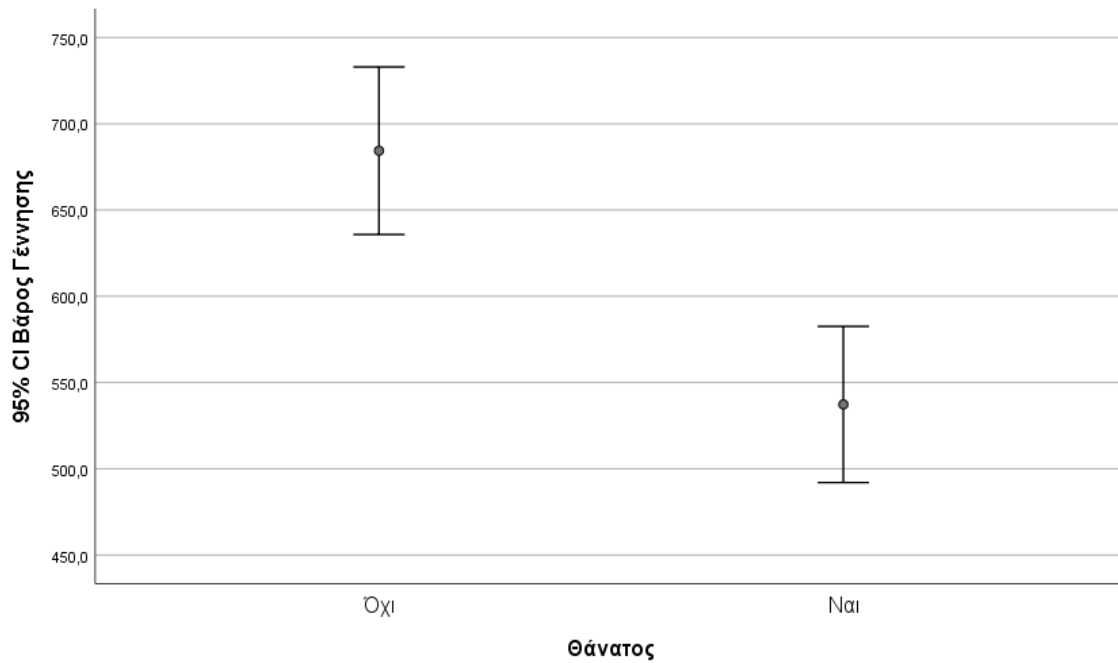
Επιπρόσθετα ελέγχθηκαν περιγεννητικοί παράγοντες όπως το βάρος γέννησης, η ηλικία κύησης και η ηλικία της μητέρας, του Apgar score, και η διάρκεια νοσηλείας των νεογνών σε σχέση με τη νεογνική θνησιμότητα (Πίνακας 3, Γράφημα 4 και 5). Η ηλικία κύησης των νεογνών που δεν επέζησαν ήταν σημαντικά μικρότερη από αυτών που επέζησαν. Επίσης, όσα νεογνά απεβίωσαν είχαν σημαντικά χαμηλότερο Apgar score στο 5ο λεπτό μετά την γέννηση, χαμηλότερο βάρος γέννησης και λιγότερες ημέρες νοσηλείας, σε σχέση με όσα είχαν καλή έκβαση.

Πίνακας 3. Συσχέτιση περιγεννητικών παραγόντων με το νεογνικό θάνατο.

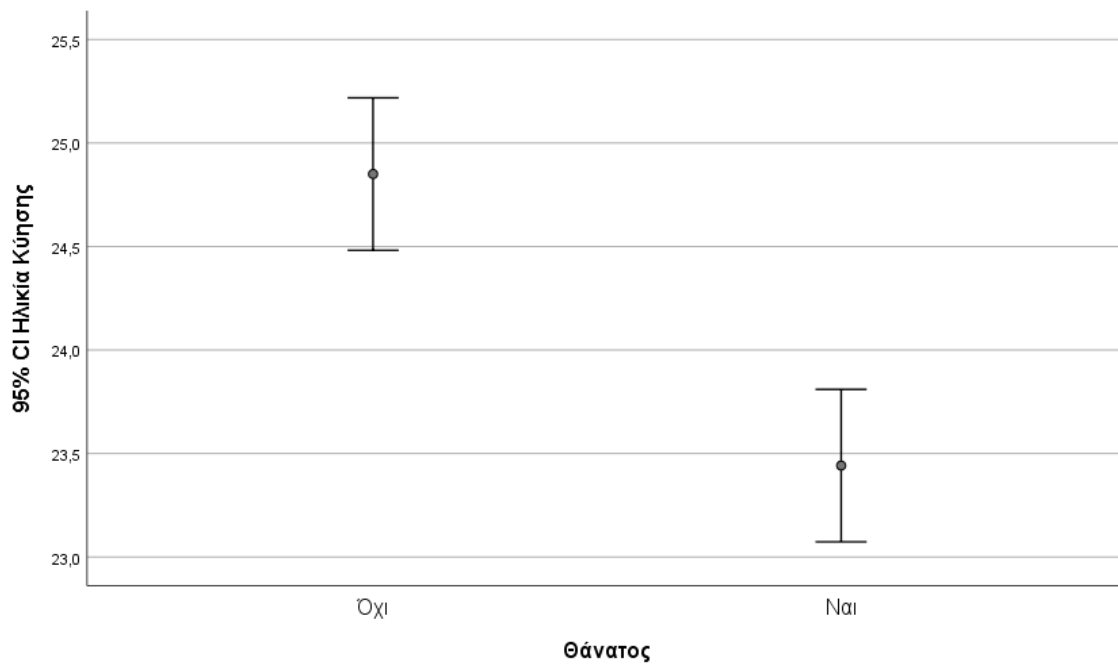
	Νεογνικός θάνατος				p
	Όχι		Ναι		
	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (ενδ. εύρος)	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (ενδ. εύρος)	
Ηλικία μητέρας	32,3 (7,1)	-	30,1 (7,1)	-	0,193++
Ηλικία κύησης	24,9 (1)	25,1 (24,5 – 25,6)	23,4 (1,2)	23,3 (22,4 – 24,3)	<0,001+
Apgar score στο 1ο λεπτό	4,4 (1,9)	5 (3 – 6)	3,3 (2,3)	3 (1 – 5)	0,099+
Apgar score στο 5ο λεπτό	6,6 (1,9)	7 (5 – 8)	5,2 (2,5)	5 (3 – 8)	0,047+
Βάρος γέννησης	684,4 (134,7)	-	537,3 (139,6)	-	<0,001++
Διάρκεια νοσηλείας σε ημέρες	57,6 (48,4)	69,5 (1 – 91)	5,7 (9,7)	2 (1 – 7)	<0,001+

+Mann-Whitney test ++Student's t-test

Γράφημα 4. Βάρος γέννησης σε σχέση με το νεογνικό θάνατο.



Γράφημα 5. Ηλικία κύησης σε σχέση με το νεογνικό θάνατο.



Στη συνέχεια ελέγχθηκε η θνησιμότητα σχετικά με τον τόκο της μητέρας, τον αριθμό των εμβρύων, το φύλο των νεογνών, το είδος τοκετού, την προγεννητική λήψη κορτικοειδών και τη διαχείριση στην καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση. Η έκβαση βρέθηκε να διαφέρει ανάλογα με τον αριθμό των εμβρύων. Όταν υπήρχαν πάνω από 1 έμβρυα το ποσοστό θνησιμότητας ήταν 30,8%, σημαντικά χαμηλότερο από το 61,7% των περιπτώσεων που υπήρχε ένα έμβρυο (Πίνακας 4).

Πίνακας 4. Συσχέτιση περιγεννητικών παραγόντων με το νεογνικό θάνατο.

		Νεογνικός θάνατος				P
		Όχι		Ναι		
		N	%	N	%	
Τόκος μητέρας	1	16	40,0	24	60,0	0,750÷
	2	10	50,0	10	50,0	
	≥3	6	46,2	7	53,8	
Αριθμός εμβρύων	1	23	38,3	37	61,7	0,042÷
	>1	9	69,2	4	30,8	
Φύλο εμβρύου	Άρρεν	16	41,0	23	59,0	0,604÷
	Θήλυ	16	47,1	18	52,9	
Είδος τοκετού	Φυσιολογικός τοκετός	15	39,5	23	60,5	0,434÷
	Καισαρική τομή	17	48,6	18	51,4	
Προγεννητικά κορτικοειδή	Πλήρης θεραπεία	10	37,0	17	63,0	0,467÷
	Μερική θεραπεία	10	55,6	8	44,4	
	Καθόλου θεραπεία	12	42,9	16	57,1	
Χρήση συσκευής ΝΕΟΡUFF	Όχι	9	34,6	17	65,4	0,178÷
	Ναι	23	51,1	22	48,9	
Διασωλήνωση	Όχι	13	48,1	14	51,9	0,683÷
	Ναι	19	43,2	25	56,8	
Χορήγηση αδρεναλίνης	Όχι	24	40,7	35	59,3	0,099÷
	Ναι	8	66,7	4	33,3	

÷Pearson's exact test

Για την εύρεση των παραγόντων που σχετίζονται ανεξάρτητα με την έκβαση του θανάτου έγινε πολυπαραγοντική λογαριθμιστική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή την έκβαση των νεογνών και ανεξάρτητες μεταβλητές σχετικές με τη μητέρα και το νεογνό. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης με τη μέθοδο διαδοχικής ένταξης αφαίρεσης δίνονται στον

ακόλουθο πίνακα (Πίνακας 5). Το βάρος γέννησης και η ηλικία κύησης βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με την θνησιμότητα. Συγκεκριμένα, μεγαλύτερο βάρος κατά την γέννηση και μεγαλύτερη ηλικία κύησης σχετίζονταν με μικρότερη πιθανότητα θανάτου.

Πίνακας 5. Περιγεννητικοί παράγοντες που σχετίζονται ανεξάρτητα με το νεογνικό θάνατο.

	OR (95% CI)+	p
Βάρος γέννησης	0,99 (0,98 – 0,99)	0,029
Ηλικία κύησης	0,38 (0,20 – 0,71)	0,003

+Σχετικός λόγος (95% Διάστημα εμπιστοσύνης)

8. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε το ποσοστό της θνησιμότητας των πρόωρων νεογνών με ηλικία κύησης από 22 έως και 26 εβδομάδες για τα έτη 2017 – 2022 σε ένα δημόσιο νοσοκομείο της Αττικής. Παράλληλα, εντοπίστηκαν περιγεννητικοί παράγοντες οι οποίοι σχετίζονταν σημαντικά με τη δυσμενή έκβαση των εξαιρετικά αυτών πρόωρων νεογνών.

Το ποσοστό του νεογνικού θανάτου στην συγκεκριμένη MENN ανήλθε στο 56,2%, με μέση ηλικία θανάτου τις 6 μέρες μετά τον τοκετό. Αντίθετα, έρευνες που έγιναν σε άλλες Ευρωπαϊκές χώρες ανέδειξαν μικρότερα ποσοστά. Για παράδειγμα, σε μελέτη που έγινε στο Ευρωπαϊκό Σύστημα Υγείας το 2015 αναφέρεται πως τα νεογνά που γεννήθηκαν στις 22 - 31 εβδομάδες κύησης είχαν ποσοστό θνησιμότητας 9% – 23%. Σε άλλη έρευνα που έγινε το 2017, τα αποτελέσματα έδειξαν ποσοστό νεογνικού θανάτου 6% – 26% για τα νεογνά με ηλικία κύησης 24 – 29 εβδομάδων το έτος 2011. Τέλος, σε έρευνα που διεξήχθη το 2017 ανάμεσα σε 10 ευρωπαϊκές χώρες και περιελάμβανε εξαιρετικά πρόωρα νεογνά, με βάση τα κριτήρια της ηλικίας κύησης και του βάρους γέννησης των νεογνών, ανέδειξε πως το 13% των νεογνών αυτών απεβίωσε κατά τη νεογνική περίοδο [41]. Σύμφωνα με τις έρευνες αυτές πολλά νεογνά απεβίωναν λόγω της εξαιρετικής προωρότητας στις πρώτες 12 ώρες ζωής. Για τα νεογνά τα οποία κατάφεραν να επιβιώσουν περισσότερο από 12 ώρες, αναδείχθηκε πως στο θάνατο τους συνέβαλε η ανάπτυξη του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας, η ενδοκοιλιακή αιμορραγία του εγκεφάλου ή η εμφάνιση λοίμωξης μεταξύ

των 2 και 4 εβδομάδων μετά τον τοκετό, ενώ για αυτά τα οποία απεβίωσαν στην ηλικία των 2 μηνών ενοχοποιήθηκε η ανάπτυξη νεκρωτικής εντεροκολίτιδας ή και βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας. Η παρατηρούμενη αυτή διαφορά μεταξύ της παρούσας μελέτης και άλλων προγενέστερων μελετών πιθανώς να οφείλεται στο γεγονός ότι η παρούσα μελέτη περιορίστηκε σε ένα μόνο νοσοκομείο της Αττικής, με αποτέλεσμα την αδυναμία εύρεσης της έκβασης των νεογνών που μεταφέρθηκαν σε άλλα νοσοκομεία και τον μειωμένο αριθμό των νεογνών που συμπεριλήφθηκαν στο δείγμα.

Η γέννηση ενός νεογνού στα όρια της βιωσιμότητας αποτελεί μία εξαιρετικά δύσκολη και αγχώδη κατάσταση τόσο για τους γονείς όσο και για το μαιευτικό προσωπικό, καθώς το νεογνό καθίσταται ευάλωτο σε νοσηρότητες οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν άμεσα στον θάνατό του. Προκειμένου να δημιουργηθεί ένα πλάνο φροντίδας για το νεογνό, απαραίτητη κρίνεται η αξιολόγηση των χαρακτηριστικών του, δηλαδή η ηλικία κύησης και το βάρος γέννησής του. Αυτοί οι δύο παράγοντες είναι αρκετά ισχυροί και χρησιμοποιούνται από τους νεογνολόγους για να εκτιμήσουν την πρόγνωση και την έκβαση του νεογνού. Όσο μικρότερο είναι το βάρος γέννησης και η ηλικία κύησης του νεογνού τόσο πιο δύσκολα προσαρμόζεται ο οργανισμός του στο εξωμήτριο περιβάλλον, εξαιτίας της ανωριμότητας των οργάνων και του ανοσοποιητικού του συστήματος. Όταν οι ιατροί κλίνουν να πάρουν αποφάσεις για τις παρεμβάσεις που θα κάνουν στο νεογνό όταν αυτό νοσηλεύεται στη ΜΕΝΝ, πάντα με την ενημέρωση και τη συγκατάθεση των γονέων, λαμβάνουν υπόψη τους παράγοντες αυτούς, καθώς στην περίπτωση που το νεογνό ξεπεράσει τις νοσηρότητες που συνοδεύουν άμεσα την προωρότητα υπάρχει μεγάλος κίνδυνος για κάποιο είδος αναπηρίας ή νευροαναπτυξιακής διαταραχής στη μετέπειτα ζωή του, επηρεάζοντας έτσι την ποιότητα της. Σε γυναίκες οι οποίες αναμένεται να γεννήσουν μεταξύ 24 και 34 εβδομάδων, συνιστάται η χορήγηση κορτικοστεροειδών 48 – 72 ώρες πριν τον τοκετό. Η χορήγηση των προγεννητικών κορτικοστεροειδών στη μέλλουσα μητέρα προάγει την ωρίμανση των πνευμόνων του εμβρύου, με αποτέλεσμα τη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας και της ενδοκοιλιακής αιμορραγίας στο νεογνό, συμβάλλοντας έτσι στη μείωση των νεογνικών θανάτων. Τα προγεννητικά κορτικοστεροειδή χορηγούνται ενδομυϊκά σε 2 δόσεις των 12 mg ανά 24 ώρες (βηταμεθαζόνη) ή σε 4 δόσεις των 6 mg ανά 12 ώρες (δεξαμεθαζόνη) [42].

Κατά τη διεξαγωγή της έρευνας αναδείχθηκε πως το 52,1 % των νεογνών γεννήθηκε με φυσιολογικό τοκετό και το 47,9 % με καισαρική τομή. Από τα νεογνά που γεννήθηκαν με κοιλιακό τοκετό απεβίωσε το 60,5 %, ενώ αυτά που γεννήθηκαν μέσω καισαρικής τομής είχαν ποσοστό θνησιμότητας 47,9 %. Αυτή η διαφορά στο ποσοστό νεογνικού θανάτου μεταξύ των δυο τρόπων τοκετού μπορεί να οφείλεται στο στρες και στην πίεση που δέχεται το νεογνό κατά τον τοκετό δια του κόλπου, γεγονός που πιθανώς να οδηγήσει σε υποξία του νεογνικού εγκεφάλου. Για να αποφευχθούν οι επιπτώσεις του τραυματικού κοιλιακού τοκετού στο πρόωρο νεογνό, το μαιευτικό προσωπικό συνήθως επιλέγει την καισαρική τομή. Ωστόσο, σε έρευνες έχει βρεθεί πως ο κοιλιακός τοκετός μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης της βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας και την ανάγκη για μηχανικό αερισμό [43].

Συνεπώς, κατά την επιλογή του τρόπου του τοκετού θα πρέπει να διερευνώνται διεξοδικά τα χαρακτηριστικά του εμβρύου και οι πιθανές επιπλοκές που θα προκαλέσει κάθε είδος τοκετού, λαμβάνοντας πάντα υπόψη και το ιστορικό της μέλλουσας μητέρας. Έτσι έπειτα από την ενημέρωση των γονέων, επιλέγεται ο τρόπος τοκετού που θα επιφέρει τις λιγότερες επιπλοκές και στη μητέρα και στο νεογνό. Ο τοκετός στα όρια της βιωσιμότητας περιβάλλεται από αποφάσεις που αφορούν την αναζωογόνηση του νεογνού στην αίθουσα τοκετών, την εντατική φροντίδα του στη ΜΕΝΝ και την απόσυρση της φροντίδας αυτής στην περίπτωση επιδείνωσης της υγείας του. Αυτές οι αποφάσεις οριοθετούνται τόσο από τους νόμους όσο και από ηθικούς κανόνες, καθώς αφορούν μία ανθρώπινη ζωή. Όταν οι ιατροί αναλαμβάνουν τη φροντίδα ενός τόσο ευάλωτου νεογνού οφείλουν να συνεργάζονται άμεσα με τους γονείς με σκοπό να ακολουθήσουν την πορεία που οδηγεί στη βέλτιστη έκβαση για το νεογνό. Όμως, αυτή η “βέλτιστη έκβαση” έχει διττή σημασία. Από τη μία πλευρά, ο όρος “βέλτιστη έκβαση” αναφέρεται στην παραμονή του νεογνού στη ΜΕΝΝ όπου εκεί χάρη στις παρεμβάσεις του μαιευτικού προσωπικού βελτιώνεται η κατάστασή του σταδιακά έως ότου λάβει εξιτήριο από το νοσοκομείο. Από την άλλη πλευρά, στην περίπτωση που δεν υπάρχει κάποια βελτίωση στην υγεία του νεογνού κατά την παραμονή του στη ΜΕΝΝ, αντίθετα παρά τις συνεχείς προσπάθειες των ιατρών και των μαιών/μαιευτών ο θάνατός του θεωρείται πως είναι αναπόφευκτος. Για αυτό οι ιατροί συνιστούν στους γονείς να αποσύρουν τη φροντίδα του νεογνού ώστε να μπορέσει να έχει έναν ήρεμο θάνατο, κατανοώντας τη θλίψη που θα τους προκαλέσει αυτή η απόφαση αλλά επιβεβαιώνοντας πως είναι πιο ορθή για το νεογνό, καθώς στην περίπτωση που επιβιώσει θα ταλαιπωρείται από χρόνιες νοσηρότητες ή και κάποιο είδος αναπηρίας. Τα δεδομένα

αυτής της μελέτης αποσκοπούν στη διεύρυνση της βιβλιογραφίας σχετικά με τη λήψη τέτοιων δύσκολων αποφάσεων στο τέλος της ζωής. Αυτό επιτυγχάνεται με την παροχή ενημερωμένων πληροφοριών για τη συσχέτιση των περιγεννητικών παραγόντων με τη νεογνική θνησιμότητα, οι οποίες μπορούν να αξιοποιηθούν ως προβλεπτικοί παράγοντες για την πορεία της υγείας του νεογνού κατά την παραμονή του στη MENN. Έτσι το μαιευτικό προσωπικό θα είναι προετοιμασμένο για τις πιθανές νοσηρότητες που θα κληθεί να αντιμετωπίσει το νεογνό, λαμβάνοντας τις πιο ορθές αποφάσεις για τη βέλτιστη φροντίδα του.

Κατά την εκπόνηση της εν λόγω έρευνας αναδείχθηκε η ανάγκη για στοχευμένες παρεμβάσεις στη λειτουργία των νοσοκομείων, όπως η εξειδίκευση της υποστήριξης της MENN και η κατάλληλη εκπαίδευση του προσωπικού, και στην ανανέωση των πόρων αποσκοπώντας στη βελτίωση της φροντίδας και των αποτελεσμάτων για τα εξαιρετικά πρόωρα νεογνά. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με την πραγματοποίηση ερευνών για τη διερεύνηση νέων παρεμβάσεων για την περίθαλψη των νεογνών στη MENN. Σε αυτές τις παρεμβάσεις συμπεριλαμβάνεται η προηγμένη αναπνευστική υποστήριξη του νεογνού αλλά και η εύρεση νέων φαρμακευτικών θεραπειών, συμβάλλοντας έτσι στην άμεση αντιμετώπιση των νοσηροτήτων που συνοδεύουν την προωρότητα. Ο τοκετός των νεογνών στα όρια της βιωσιμότητας αποτελεί μία διαχρονική ανησυχία για τον μαιευτικό τομέα, καθώς αυξάνει το ποσοστό των νεογνικών θανάτων και παρεμποδίζει την φυσιολογική ανάπτυξη των νεογνών που επέζησαν. Για αυτό, παράλληλα με τη διερεύνηση αποτελεσματικών παρεμβάσεων, που στοχεύουν στη μείωση της νεογνικής θνησιμότητας, απαραίτητη κρίνεται και η εκπόνηση διαχρονικών μελετών για την αξιολόγηση της νευροαναπτυξιακής εξέλιξης και των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων που θα έχουν αυτές οι παρεμβάσεις στην υγεία των επιζώντων νεογνών.

Η παρούσα έρευνα έχει ορισμένα αναγνωρισμένα δυνατά σημεία. Πρώτον, η εν λόγω μελέτη αποτελεί την πρώτη, εν γνώση μας, μελέτη που να αναφέρει ποσοστά νεογνικού θανάτου μεταξύ των νεογνών στα όρια της βιωσιμότητας στον Ελλαδικό χώρο. Εν συνεχεία, η συλλογή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας ένα διευρυμένο σύνολο πληροφοριών το οποίο παρείχε σαφείς ορισμούς για τον καθορισμό των μεταβλητών πριν τη στατιστική ανάλυση. Επιπρόσθετα, στο δείγμα της έρευνας συμπεριλήφθηκαν και νεογνά τα οποία απεβίωσαν στην αίθουσα τοκετού συμβάλλοντας

έτσι στην ακρίβεια των αποτελεσμάτων. Τα δεδομένα της μελέτης αφορούν πέντε συνεχόμενα έτη, με αποτέλεσμα την μείωση της πιθανότητας των τυχαίων διακυμάνσεων. Ωστόσο, σημαντική κρίνεται και η αναγνώριση των περιορισμών της μελέτης. Συγκεκριμένα, για ορισμένα νεογνά ήταν αδύνατος ο εντοπισμός της τελικής έκβασής τους λόγω της μεταφοράς τους σε άλλο νοσοκομείο το οποίο δεν παρείχε πρόσβαση στα αρχεία των νεογνών. Έτσι, κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη αυτός ο παράγοντας, καθώς προκαλεί απόκλιση στο τελικό ποσοστό των νεογνικών θανάτων.

9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι κύριοι παράγοντες που επηρεάζουν τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα των πρόωρων νεογνών στα όρια της βιωσιμότητας είναι η ηλικία κύησης, το βάρος γέννησης, οι αναπνευστικές παρεμβάσεις, η χρήση επιφανειοδραστικού παράγοντα και η διατροφική υποστήριξη. Τα υψηλά ποσοστά θνησιμότητας καταδεικνύουν τη μεγάλη ευπάθεια αυτών των νεογνών και την επείγουσα ανάγκη για βελτίωση των πρωτοκόλλων περίθαλψης. Η σημασία της προγεννητικής χορήγησης κορτικοστεροειδών, της συστηματικής εφαρμογής αποδεδειγμένα αποτελεσματικών αναπνευστικών μεθόδων και της έγκαιρης παροχής κατάλληλης διατροφής, ιδιαίτερα με μητρικό γάλα, αναδεικνύονται ως κρίσιμα στοιχεία για τη βελτίωση των ποσοστών επιβίωσης.

Η ενίσχυση της φροντίδας των πρόωρων νεογνών απαιτεί στοχευμένες παρεμβάσεις, όπως η διεύρυνση της πρόσβασης σε προγεννητική φροντίδα, η υιοθέτηση αποτελεσματικών αναπνευστικών προσεγγίσεων και η εξασφάλιση επαρκών διατροφικών επιλογών. Για την υλοποίηση αυτών των δράσεων απαιτείται εκπαίδευση του προσωπικού, σωστή διαχείριση πόρων και θεσμοθέτηση πολιτικών που υποστηρίζουν τα εξαιρετικά πρόωρα νεογνά. Τέλος, πολυκεντρικές και προοπτικές μελέτες μπορούν να συμβάλουν στη διαμόρφωση πιο εξειδικευμένων και τεκμηριωμένων στρατηγικών που να ανταποκρίνονται στις ιδιαίτερες ανάγκες αυτής της ομάδας νεογνών, λαμβάνοντας υπόψη τις διαφορετικές συνθήκες νοσηλείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Macdonald S.; Johnson G., *‘Mayer’s Περιγγενητική Μαιευτική Φροντίδα’*; translated by Βικτώρια Β., Κλεάνθη Γ., Αικατερίνη Λ.; Broken Hill Publishers LTD, Athens, Greece, 2022; pp 708 – 709.
2. Kaemingk; Bethany D., et al., ‘Uncertainty at the Limits of Viability: A Qualitative Study of Antenatal Consultations’. *Pediatrics*, 2021, 147(4).
<https://doi.org/10.1542/peds.2020-1865>
3. Jose M. C. C., ‘The limits of viability in preterm infants, a growing ethical dilemma’. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 2018, 116(3).
<https://doi.org/10.5546/aap.2018.eng.170>
4. Hopp C. A.; Baron I. S., ‘Birth at 22 Gestational Weeks: Case Report of Cognitive Resilience’. *The Clinical Neuropsychologist*, 2017, 31(2), pp 471 - 486.
<https://doi.org/10.1080/13854046.2016.1224802>
5. Saugstad O. D., ‘The Newborn at the Edge of Viability’. *Acta Paediatrica*, 2016, 105(11), pp 1249 - 1251.
<https://doi.org/10.1111/apa.13564>
6. Samartharam H.; Vasudeva N., et al., ‘The Role of Humidity in the Management of Premature Neonates in a Rural Incubator’. *Cureus*, 2021.
<https://doi.org/10.7759/cureus.14411>
7. Salama H.; Al Rifai H., et al., ‘Selection criteria for resuscitation and survivability rates for neonates at the limit of viability’. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*, 2020, 13(2), pp 153 – 158.
<https://doi.org/10.3233/NPM-190249>
8. Davidson L. L., *‘Σύγχρονη Μαιευτική Φροντίδα Μητέρας και Νεογνού’*; translated by Λυκερίδου Α., Σαραντάκη Α., Διαμάντη Α.; Λαγός Δημήτριος, Athens, Greece, 2022; pp 516 – 519, 740 – 743.
9. Gardner S. L.; Carter B. S., et al. ‘Merenstein & Gardner’ s Εντατική Φροντίδα Νεογνού’; translated by Μπερή Δ. Α., Νάνου Χ. Ι.; Broken Hill Publishers LTD, Athens, Greece, 2019, pp 31 – 148, 607 – 686
10. Jensen E. A.; Dysart K., et al., ‘The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-Based Approach’. *American Journal of Respiratory and*

- Critical Care Medicine, 2019, 200(6), pp 751 – 759.
<https://doi.org/10.1164/rccm.201812-2348OC>
11. Gilfillan M.; Bhandari A., et al., 'Diagnosis and Management of Bronchopulmonary Dysplasia', 2021.
<https://doi.org/10.1136/bmj.n1974>
 12. Rich B. S.; Dolgin S. E., 'Necrotizing Enterocolitis'. Pediatrics In Review, 2017, 38(12), pp 552 – 559.
<https://doi.org/10.1542/pir.2017-0002>
 13. Glaser M. A.; Hughes L. M., et al., 'Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies'. Advances in Neonatal Care, 2021, 21(1), pp 49 – 60
<https://doi.org/10.1097/ANC.0000000000000769>
 14. Roberts J. C.; Javed M. J., et al., 'Characterization of Laboratory Coagulation Parameters and Risk Factors for Intraventricular Hemorrhage in Extremely Premature Neonates'. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2022, 20(8), pp 1797 – 1807.
<https://doi.org/10.1111/jth.15755>
 15. Reddy A. P.; Sreenivasulu H., et al., 'Navigating the Complexities of Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants: An Updated Review'. Cureus, 2023.
<https://doi.org/10.7759/cureus.38985>
 16. Klebe D.; McBride D., et al., 'Posthemorrhagic Hydrocephalus Development after Germinal Matrix Hemorrhage: Established Mechanisms and Proposed Pathways'. Journal of Neuroscience Research, 2020, 98(1), pp 105 – 120.
<https://doi.org/10.1002/jnr.24394>
 17. Dogra M. R.; Katoch D., et al. 'An Update on Retinopathy of Prematurity (ROP)'. The Indian Journal of Pediatrics, 2017, 84(12), pp 930 – 936.
<https://doi.org/10.1007/s12098-017-2404-3>
 18. Novak C. M.; Ozen M., et al., 'Perinatal Brain Injury'. Clinics in Perinatology, 2018, 42(2), pp 357 – 375.
<https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.01.015>
 19. George J. M.; Pagnozzi A. M., et al., 'Prediction of Childhood Brain Outcomes in Infants Born Preterm Using Neonatal MRI and Concurrent Clinical Biomarkers

- (PREBO-6): Study Protocol for a Prospective Cohort Study', 2020, 10(5).
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-036480>
20. Zhao Y.; Liu Y., et al., 'Early Biomarkers of Neurodevelopmental Disorders in Preterm Infants: Protocol for a Longitudinal Cohort Study', 2023, 13(6).
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-070230>
21. Middel R. G.; Brandenbarg N., et al., 'The Predictive Value of Amplitude-Integrated Electroencephalography in Preterm Infants for IQ and Other Neuropsychological Outcomes at Early School Age'. *Neonatology*, 2018, 113(4), pp 287 – 295.
<https://doi.org/10.1159/000486704>
22. Christiansson Y.; Moberg M., et al., 'Increased Survival Concomitant with Unchanged Morbidity and Cognitive Disability among Infants Born at the Limit of Viability before 24 Gestational Weeks in 2009–2019'. *Journal of Clinical Medicine*, 2023, 12(12), pp 4048.
<https://doi.org/10.3390/jcm12124048>
23. Ehret D. E. Y.; Edwards E. M., et al. 'Association of Antenatal Steroid Exposure With Survival Among Infants Receiving Postnatal Life Support at 22 to 25 Weeks' Gestation', 2018, 1(6).
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.3235>
24. Khan Z.; Vowles Z., et al., 'Targeted Health and Social Care Interventions for Women and Infants Who Are Disproportionately Impacted by Health Inequalities in High-Income Countries: A Systematic Review'. *International Journal for Equity in Health*, 2023, 22(1), pp 131 – 132.
<https://doi.org/10.1186/s12939-023-01948-w>
25. Thurston H.; Fields B. E., et al., 'Does Increasing Access to Prenatal Care Reduce Racial Disparities in Birth Outcomes?' *Journal of Pediatric Nursing*, 2021, 59, pp 96 – 102.
<https://doi.org/10.1016/j.pedn.2021.01.012>
26. Νόμος 4619/2019
27. Thakur M.; Mahajan K., 'Cervical Insufficiency', StatPearls Publishing, 2024
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525954/>

28. Smith R. P., 'Netter's Μαιευτική και Γυναικολογία'; translated by Ζαφράκας Μ., Κατσίκης Η., Παπασωζομένου Π.; Broken Hill Publishers LTD, Athens, Greece, 2019, pp 592 – 594, 609 – 611, 644 – 649, 656 - 658.
29. Tchirikov, M.; Schlabritz-Loutsevitch N., et al, 'Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome'. Journal of Perinatal Medicine, 2018, 46(5), pp 465–488.
<https://doi.org/10.1515/jpm-2017-0027>
30. Nadeau, H. C. G.; Subramaniam, A., et al., 'Infection and preterm birth. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine'. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine, 2016, 21(2), pp 100–105.
<https://doi.org/10.1016/j.siny.2015.12.008>
31. Jain V. G.; Willis K. A., et al., 'Chorioamnionitis and Neonatal Outcomes'. Pediatric Research, 2022, 9(2), pp 289 – 296.
<https://doi.org/10.1038/s41390-021-01633-0>
32. Carolan, 'Maternal age ≥45 years and maternal and perinatal outcomes: A review of the evidence'. Midwifery, 2013, 29(5), pp 479–489.
<https://doi.org/10.1016/j.midw.2012.04.001>
33. Waldenström, U.; Aasheim, V., 'Adverse Pregnancy Outcomes Related to Advanced Maternal Age Compared With Smoking and Being Overweight'. Obstetrics & Gynecology, 2014, 123(1), pp 104–112.
<https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000062>
34. Smith G. C. S.; Pell J. P., 'Teenage Pregnancy and Risk of Adverse Perinatal Outcomes Associated with First and Second Births: Population Based Retrospective Cohort Study', 2001, 323(7311), pp 476 – 477.
<https://doi.org/10.1136/bmj.323.7311.476>
35. Stepan H.; Galindo A., et al. 'Clinical Utility of sFlt -1 and PlGF in Screening, Prediction, Diagnosis and Monitoring of Pre-eclampsia and Fetal Growth Restriction'. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2023, 61(2), pp 168 – 180.
<https://doi.org/10.1002/uog.26032>

36. Zaidi S. F.; Moshiri M., et al., “Comprehensive Imaging Review of Abnormalities of the Placenta”. *Ultrasound Quarterly*, 2016, 32(1), pp 25–42
<https://doi.org/10.1097/RUQ.0000000000000157>
37. Brandt J. S.; Ananth C. V., ‘Placental Abruption at Near-Term and Term Gestations: Pathophysiology, Epidemiology, Diagnosis, and Management’. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2023, 228(5), pp 1313 – 1329.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.06.059>
38. Ion R.; Bernal A. L., ‘Smoking and Preterm Birth’. *Reproductive Sciences*, 2014, 22(8), pp 918–926.
<https://doi.org/10.1177/1933719114556486>
39. Weile L. K. K.; Hegaard H. K., et al., ‘Alcohol Intake in Early Pregnancy and Spontaneous Preterm Birth: A Cohort Study’. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 2020, 44(2), pp 511 – 521.
<https://doi.org/10.1111/acer.14257>
40. Stover M. W.; Davis M. J., ‘Opioids in Pregnancy and Neonatal Abstinence Syndrome’. *Seminars in Perinatology*, 2015, 39(7), PP 561 – 565.
<https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.08.013>
41. Helenius K.; Sjörs G., et al., ‘Survival in Very Preterm Infants: An International Comparison of 10 National Neonatal Networks’. *Pediatrics*, 2017, 140(6)
<https://doi.org/10.1542/peds.2017-1264>
42. Lowdermilk L. D.; Perry S. E., et al., *Νοσηλευτική Μητρότητας*; translated by Λυκερίδου Α., Δελτσίδου Α.; Λαγός Δημήτριος, Athens, Greece, 2013, pp 760 – 763.
43. Demertzidou E., et al. ‘Effect of Mode of Delivery on Perinatal Outcome in Severe Preterm Birth: Systematic Review and Meta-analysis’. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2023, 62(4), pp 471 – 485.
<https://doi.org/10.1002/uog.26241>