

امید به حیات نوزادان VLBW در بخش مراقبت ویژه نوزادان بیمارستان مهدیه (تهران)

سیدابوالفضل افجه (MD)*^۱، محمد کاظم سبزه ای (MD)^۲، مینو فلاحی (MD)^۱، فاطمه اسماعیلی (BS)^۳

۱- مرکز تحقیقات عفونی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- گروه نوزادان، دانشگاه علوم پزشکی همدان

۳- بیمارستان مهدیه تهران

دریافت: ۹۱/۲/۱۹، اصلاح: ۹۱/۴/۲۰، پذیرش: ۹۱/۶/۸

خلاصه

سابقه و هدف: نوزادان با وزن تولد کمتر از ۱۵۰۰ گرم (VLBW) حدود ۷-۴٪ تولدهای زنده را تشکیل می‌دهند و علت یک سوم مرگ دوره نوزادی هستند. این مطالعه به منظور تعیین میزان بهبودی، عوارض و فاکتورهای پیشگویی کننده مرگ نوزادان VLBW انجام شد.

مواد و روشها: این مطالعه مقطعی در بخش NICU بیمارستان مهدیه تهران بمدت سه سال (۸۹-۱۳۸۷) بر روی تمام نوزادان VLBW انجام شد. نوزادان از بدو تولد تا هنگام ترخیص یا فوت مورد بررسی قرار گرفتند. سپس اطلاعات بدست آمده مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته ها: طی سه سال ۵۶۴ نوزاد وارد مطالعه شدند که میزان بهبودی بطور کلی ۷۰/۹٪، در نوزادان ELBW برابر ۳۳/۳٪ و در وزن بین ۱۵۰۰-۱۰۰۱ گرم ۸۴/۱٪ بود. میانگین وزن تولد نوزادان ۱۱۷۹±۲۵۸ گرم، میانگین سن حاملگی ۲۹/۶±۲/۵ هفته و متوسط مدت زمان بستری نوزادان ۲۹/۷±۲۳/۶ روز بود. نوزادان بهبود یافته در مقایسه با نوزادان فوت شده متوسط وزن تولد بیشتر (۱۲۷۵±۱۸۹) در مقابل (۹۴۴±۲۵۳) ($p<0/001$)، سن حاملگی بالاتر (۳۰/۵±۲/۲) در مقابل (۲۷/۵±۲) ($p<0/001$) و آپگار دقیقه پنجم بهتر (۶/۹±۱/۷) در مقابل (۵±۲/۱) ($p<0/001$) داشتند ولی در نوزادان فوت شده نیاز به احیاء بدو تولد بطور قابل توجهی بیشتر بود ($p<0/001$). نتایج آنالیز چند متغیره نشان داد که وزن پایین هنگام تولد، نیاز به استفاده از تهویه مکانیکی (با یا بدون نیاز به تجویز سورفاکتانت)، خونریزی ریه و معده مهمترین فاکتورهای پیشگویی کننده مرگ در نوزادان VLBW هستند.

نتیجه گیری: اگرچه میزان بهبودی نوزادان ما قابل مقایسه با اکثر کشورهای در حال توسعه است اما به منظور افزایش بهبودی خصوصاً در نوزادان ELBW، بهبود کیفیت مراقبتهای پری ناتال، سطح بندی خدمات، احیای استاندارد در اتاق زایمان و ارتقاء کیفی خدمات در بخش NICU توصیه میشود.

واژه های کلیدی: مرگ و میر نوزادی، نوزادان با وزن تولد خیلی کم، عوامل خطر.

مقدمه

است. مطالعه حاضر به منظور تعیین میزان بهبودی، عوارض و فاکتورهای پیش گویی کننده مرگ نوزادان VLBW در بخش مراقبت ویژه نوزادان بیمارستان مهدیه تهران مرکز ما و مقایسه آن با آمار سایر کشورها طراحی و انجام شد.

مواد و روشها

این مطالعه مقطعی از فروردین سال ۱۳۸۷ تا پایان اسفند ۱۳۸۹ در بیمارستان مهدیه تهران انجام شد، کلیه نوزادان متولد شده VLBW که در بخش مراقبت ویژه نوزادان بستری شده بودند وارد مطالعه شده و اطلاعات مادر و نوزاد از موقع تولد تا ترخیص یا فوت بررسی شد. تشخیص (Retinopathy of Prematurity, ROP)، توسط یک افتالمولوژیست ثابت و براساس برنامه غربالگری و تقسیم بندی بین المللی رتینوپاتی نارسى صورت گرفت (۵). تشخیص

نوزادان با وزن تولد کمتر از ۱۵۰۰ گرم (Very Low Birth Weight, VLBW) حدود ۷-۴٪ تولدهای زنده را تشکیل می‌دهند و علت یک سوم مرگ دوره نوزادی هستند (۱و۲). با پیشرفت های اخیر در نحوه مراقبت از این نوزادان، افزایش چشمگیری در بهبودی آنها خصوصاً در نوزادان با وزن تولد کمتر از ۱۰۰۰ گرم (Extremely Low Birth Weight, ELBW) صورت گرفته است اگرچه طی دو دهه گذشته امید به حیات در این نوزادان بهبود یافت اما میزان عوارض کوتاه مدت در این نوزادان ثابت مانده است (۳). میزان متوسط بهبودی این نوزادان حدود ۷۳٪ است. این میزان از ۴۳٪ در کشورهای در حال توسعه تا ۹۰٪ در کشورهای توسعه یافته متفاوت است (۴). از آنجاییکه میزان بهبودی این گروه از نوزادان از بیمارستانی به بیمارستان دیگر و از کشوری به کشور دیگر برحسب کیفیت ارائه مراقبتهای قبل از تولد، حین زایمان و دوره نوزادی متفاوت

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به شماره ۱۱۹۷۹۹۴ دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی می باشد.

* مسئول مقاله:

e-mail: a-afjeh@sbmu.ac.ir

آدرس: تهران، بیمارستان مهدیه، تلفن: ۰۲۱-۵۵۰۶۶۲۸۲

جدول ۱. مشخصات عمومی نوزادان مورد مطالعه

متغیر	تعداد (%)
جنس	
دختر	۲۷۴ (۴۸/۶)
پسر	۲۹۰ (۵۱/۴)
وزن تولد (mean±SD)	۱۱۷۹/۲۶±۲۵۸/۰۴
<=۷۵۰	۴۲ (۷/۴)
۷۵۱-۱۰۰۰	۱۰۵ (۱۸/۶)
۱۰۰۱-۱۲۵۰	۱۵۳ (۲۷/۱)
۱۲۵۱-۱۵۰۰	۲۶۴ (۴۶/۸)
سن حاملگی (هفته) (mean±SD)	۲۹/۶۸±۲/۵۸
≥۲۸	۱۹۶ (۳۴/۸)
۲۹-۳۲	۳۰۱ (۵۳/۴)
۳۳-۳۶	۶۲ (۱۱)
≥۳۷	۵۱ (۰/۹)
نوع زایمان	
سزارین	۴۱۶ (۷۳/۸)
زایمان طبیعی	۱۴۸ (۲۶/۲)
اولین حاملگی	
خیر	۲۴۱ (۴۲/۷)
بله	۳۲۳ (۵۷/۳)
تعداد جنین (قل)	
تک قلویی	۳۳۴ (۵۹/۲)
دو قلویی	۱۲۳ (۲۱/۸)
سه قلویی و بیشتر	۱۰۷ (۱۹/۰)
محل زایمان	
داخل بیمارستان	۴۷۱ (۸۳/۵)
خارج زایمان	۹۳ (۱۶/۵)
سن مادر (سال) (mean±SD)	۲۸/۲۷±۶/۰۳
دریافت استروئید قبل از تولد	۵۶۲ (۹۹/۶)
بیماریهای مادر	۳۳۲ (۵۸/۹)
پره اکلامپسی	۱۲۵ (۲۲/۲)
پارگی زود هنگام کیسه آب	۴۹ (۸/۷)
زایمان طول کشیده	۳۳ (۵/۹)
نازایی	۱۳۳ (۲۳/۶)
کوربوا آمنیوتیت	۱۱ (۲)
جدایی جفت	۵۹ (۱۰/۵)
آپگار دقیقه اول (mean±SD)	۶/۳۶±۲/۰۷
آپگار دقیقه پنجم (mean±SD)	۷/۸۶±۱/۷
درجه آپگار	
≤۶	۳۸۸ (۶۸/۸)
<۶	۱۷۶ (۳۱/۲)
احیای بدو تولد	۲۴۶ (۴۳/۶)
درمان با سورفاکتانت	۳۶۶ (۶۴/۹)
تهویه مکانیکی (به تنهایی)	۳۸ (۶/۷)
مدت تهویه مکانیکی (mean±SD)	۴/۰۲±۰/۵۶
مدت اقامت (mean±SD)	۲۹/۷۲±۲۳/۶
سن زمان ترخیص میانگین و مینیمم-ماکزیمم (روز)	۳۲ و ۱-۱۸۵
سن زمان فوت میانگین و مینیمم-ماکزیمم (روز)	۴ و ۱-۷۵
سن رسیدن به وزن زمان تولد میانگین و مینیمم-ماکزیمم	۱۵ و ۱-۸۴
عاقبت بیماری	
بهبودی	۴۰۰ (۷۰/۹)
فوت	۱۶۴ (۲۹/۱)

(Chronic Lung Disease, CLD) بر اساس نیاز به اکسیژن در هفته ۳۶ بعد از قاعدگی یا نیاز به اکسیژن در سن ۲۸ روزگی بود (۱)، تشخیص (Necrotizing Enterocolitis, NEC) براساس تقسیم بندی Bell The modified، براساس یافته های بالینی و رادیولوژیک و نتایج آزمایشات بود (۶). تشخیص (Intra Ventricular Hemorrhage, IVH) با انجام سونوگرافی جمجمه از طریق فونتanel قدامی روز ۷-۳، ۱۴، روزگی و یک ماهگی (در صورت نیاز هر ۱-۲ هفته تا زمان ترخیص) توسط یک رادیولوژیست ثابت بر بالین بیمار انجام و تقسیم بندی بر اساس Papile staging صورت گرفت (۷). نوزادانی که زنده متولد شده و بعد از تولد فوت شدند و یا مبتلا به ناهنجاریهای مادرزادی بودند نیز وارد مطالعه شده و نهایتاً به دو گروه زنده و فوت شده تقسیم شدند و متغیرهای ذکر شده در میان دو گروه مقایسه شد. کلیه اطلاعات با استفاده از تست های آماری مناسب نظیر محاسبه شیوع و میانگین، تجزیه و تحلیل و مقایسه شد. $p < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته می شود.

یافته ها

از مجموع ۱۳۱۹۷ نوزاد متولد شده طی سه سال در بیمارستان مهدیه تهران، تعداد ۵۶۴ نوزاد VLBW (۳/۴٪) بودند. میانگین وزن تولد نوزادان ۱۱۷۹±۲۵۸ گرم، میانگین سن حاملگی ۲۹/۶±۲/۵ هفته، متوسط زمان بستری ۲۹/۷±۲۳/۶ روز و میزان بهبودی به طور کلی ۷۰/۹٪ بود (جدول ۱). متوسط وزن تولد نوزادان بهبود یافته بیشتر از نوزادان فوت کرده بود (۱۲۷۵±۱۸۹ گرم در مقابل ۹۴۴±۲۵۳ گرم) ($p < 0.001$)، همچنین متوسط سن حاملگی نوزادان بهبود یافته بطور قابل توجهی بیشتر از نوزادان فوت کرده بود (۳۰/۵±۲/۲ در مقابل ۲۷/۵±۲/۲) ($p < 0.001$) و متوسط امتیاز آپگار دقیقه پنجم در گروه بهبود یافته بیشتر از گروه فوت کرده بود (۶/۹±۱/۷ در مقابل ۵/۲±۲/۱) ($p < 0.001$) و میزان نیاز به احیاء در بدو تولد در گروه نوزادان فوت شده بطور قابل توجهی بیشتر بود ($p < 0.001$) (جدول ۲). نتایج آنالیز تک متغیره برای عوامل خطر مرگ دوره نوزادی نشان داد که بیماری (Respiratory Distress Syndrome, RDS)، درمان با سورفاکتانت، (Intubation Surfactant Extubation, INSURE)، (Nasal Cantinuous Positive Airway Pressure, NCPAP)، استفاده از تهویه مکانیکی، خونریزی داخل بطنی، پنوموتوراکس، خونریزی ریوی، بیماری مزمن ریوی، نارسایی کلیه، تشنج، خونریزی معده، آنمی، عوارض هماتولوژیک و اختلالات متابولیک به عنوان فاکتورهای پیشگویی کننده هستند (جدول ۳). نتایج آنالیز چند متغیره نشان داد که وزن پایین تولد، نیاز به استفاده از تهویه مکانیکی، خونریزی ریه و معده، مهمترین فاکتورهای پیشگویی کننده مرگ بودند، عوامل موثر دیگر شامل زایمان به روش طبیعی، پره اکلامپسی، خونریزی مادر، امتیاز آپگار دقیقه پنجم کمتر از ۶ و نیاز به انتوباسیون در اتاق زایمان، استفاده از NCPAP، درمان با سورفاکتانت، بیماری مزمن ریوی، تشنج و عوارض هماتولوژیک می باشد (جدول ۴). میزان بهبودی کلی ۷۰/۹٪ بود. میزان بهبودی در نوزادان VLBW با افزایش وزن تولد بطور قابل توجهی افزایش یافت بطوریکه میزان بهبودی در نوزادان ELBW برابر ۳۳/۳٪، در وزن بین ۱۰۰۱-۱۵۰۰ گرم ۸۴/۱٪ و با افزایش وزن تولد میزان بهبودی بدون عارضه هم افزایش یافت. مهمترین علت مرگ نوزادان، نارسایی تنفسی ناشی از RDS بدلیل وزن بسیار کم تولد بود (جدول ۵). متوسط زمان بستری نوزادان ۲۹/۷±۲۳/۶ روز بود (نمودار ۱۰۲).

جدول ۲. عوامل خطر قبل و حین زایمان در نوزادان زنده و فوت شده

متغیر	زنده (n=400)	مردۀ (n=164)	OR	95% CI	p-Value
جنس					
دختر	۷۳/۴۲۰۱	۲۶/۶۷۳	۱	-۱/۸۱-۱/۸۱	۰/۲۲
پسر	۶۸/۶۱۹۹	۳۱/۴۹۱	۱/۲۶		
وزن تولد (گرم)					
≤۷۵۰	۱۳۷۵/۵۳±۱۸۹/۱۵	۹۴۴/۴۵±۲۵۳/۳۷	۰/۵۴	-۰/۶-۰/۴۸	<۰/۰۰۱
۷۵۱-۱۰۰۰	۷/۱۱۳	۹۲/۹۳۹	۱۶۷/۶۳	۴۷/۳۸-۵۹۳/۱۴	<۰/۰۰۱
۱۰۰۱-۱۲۵۰	۴۳/۸۴۶	۵۶/۲۵۹	۱۶/۵۴	۹/۰۳-۳۰/۳	<۰/۰۰۱
۱۲۵۱-۱۵۰۰	۶۹/۳۱۰۶	۳۰/۷۴۷	۵/۷۲	۳/۲-۱۰/۲۱	<۰/۰۰۱
سن حاملگی (هفته)					
≤۲۸	۳۰/۵۵±۲/۲۵	۲۷/۵۵±۲/۰۳	۰/۴۹	-۰/۵۶-۰/۴۳	<۰/۰۰۱
۲۹-۳۲	۳۶/۷۷۲	۶۳/۳۱۲۴	۶/۸۹	۰/۷۶-۶۲/۸۳	۰/۰۹
۳۳-۳۶	۸۷/۷۲۶۴	۱۲/۳۳۷	۰/۵۶	-۰/۵-۵/۱۵	۰/۶۱
≥۳۷	۹۶/۸۶۰	۳/۲۲	۰/۱۳	-۰/۱-۱/۸	۰/۱۳
سن حاملگی (هفته)					
≤۲۸ هفته	۲۴/۵۲۷	۷۵/۵۸۳	۱۴/۱۶	۸/۶۲-۲۳/۲۵	<۰/۰۰۱
≥۲۸ هفته	۸۲/۲۳۷۳	۱۷/۸۸۱			
نوع زایمان					
سزارین	۷۵/۵۳۱۴	۲۴/۵۱۰۲	۱	۱/۴۹-۳/۳	<۰/۰۰۱
زایمان طبیعی	۵۸/۱۸۶	۴۱/۹۶۲	۲/۲۲		
اولین حاملگی					
بله	۷۱/۲۳۰	۲۸/۸۹۳	۰/۹۷	-۰/۴-۰/۶۷	۰/۸۶
خیر	۷۰/۵۱۷۰	۲۹/۵۷۱			
تعداد جنین (قل)					
تک قلبی	۶۹/۸۲۳۳	۳۰/۲۱۰۱	۱	-۰/۲۶-۰/۶	۰/۴۶
چند قلبی	۷۲/۶۱۶۷	۲۷/۴۶۳	۰/۸۷		
سن مادر					
≤۲۰	۲۸/۲۶±۵/۶۱	۲۸/۳±۶/۹۸	۱	-۰/۹۷±۱/۰۳	۰/۹۴
≥۲۰	۶۰/۱۵	۴۰/۱۰	۱/۶۷	-۰/۷۳-۳/۷۹	۰/۲۲
بیماریهای مادر					
بله	۷۲/۹۲۴۲	۲۷/۱۹۰	۰/۷۹	-۰/۵۵-۱/۱۵	۰/۲۲
خیر	۶۸/۱۱۵۸	۳۱/۹۷۴			
پره اکلامپسی					
بله	۸۰/۱۰۰	۲۰/۲۵	۰/۵۴	-۰/۸۷-۰/۳۳	۰/۰۱
خیر	۶۸/۳۳۰۰	۳۱/۷۱۳۹			
پارگی زود هنگام کیسه آب					
بله	۸۱/۶۴۰	۱۸/۴۹	۰/۵۲	-۰/۱۱-۰/۲۵	۰/۰۹
خیر	۶۹/۳۶۰	۳۰/۱۱۵۵			
زایمان طول کشیده					
بله	۸۴/۸۲۸	۱۵/۲۵	۰/۴۲	-۰/۱۱-۰/۱۶	۰/۰۸
خیر	۷۰/۱۳۷۲	۲۹/۹۱۵۹			
نازایی					
بله	۶۹/۲۹۲	۳۰/۸۴۱	۱/۱۲	-۰/۷۳-۱/۷	۰/۶۱
خیر	۷۱/۵۳۰۸	۲۸/۵۱۲۳			
کوریوآمینیوتیت					
بله	۲۷/۳۳	۷۲/۷۸	۶/۷۹	۱/۷۸-۲۵/۹۱	۰/۰۰۵
خیر	۷۱/۸۳۷۹	۲۸/۲۱۵۶			
جدایی جفت					
بله	۶۲/۷۳۷	۳۷/۳۲۲	۱/۵۲	-۰/۶۷-۰/۸۷	۰/۱۴
خیر	۷۱/۹۳۶۳	۲۸/۱۱۴۲			
مایع آمنیوتیک آغشته به مکنونوم					
بله	۶۸/۸۱۱	۳۱/۳۵	۱/۱۱	-۰/۳۸-۳/۲۵	۰/۸۵
خیر	۷۱/۳۸۹	۲۹/۱۵۹			
آپگار دقیقه پنجم (mean±SD)	۶/۹۱±۱/۷۸	۵/۰۲±۲/۱۳	۰/۵۳	-۰/۴۶±۰/۶	<۰/۰۰۱
آپگار دقیقه پنجم					
≥۶	۸۱/۷۳۱۷	۱۸/۳۷۱	۵/۹۳	۳/۳۸-۷/۴۱	<۰/۰۰۱
<۶	۴۷/۲۸۳	۵۲/۸۹۳			
احیای بدو تولد					
بله	۵۱/۲۱۲۶	۴۸/۸۱۲۰	۱	۳/۳۸-۷/۴۱	<۰/۰۰۱
خیر	۸۶/۲۷۴	۱۳/۸۴۴	۵		
اینتراسیون در اتاق زایمان					
بله	۲۶/۱۱۸	۷۳/۹۵۱	۹/۵۸	۵/۳۸-۱۷/۰۵	<۰/۰۰۱
خیر	۷۷/۲۳۸۲	۲۲/۸۱۱۳			

جدول ۳. میزان مرگ و میر بر اساس بیماری (درمان) در نوزادان مورد مطالعه

متغیر	زنده (n=۴۰۰)	مرده	OR	95% CI	p-Value
سندرم دیسترس تنفسی					
بله	(۶۲/۲)۲۵۲	(۳۷/۸)۱۵۳	۸/۱۷	۴/۲۹-۱۵/۵۶	<۰/۰۰۱
خیر	(۹۳/۱)۱۴۸	(۶/۹)۱۱			
درمان با سورفاکتانت					
بله	(۶۲/۶)۲۲۹	(۳۷/۴)۱۳۷	۳/۷۹	۲/۴-۵/۹۹	<۰/۰۰۱
خیر	(۸۶/۴)۱۷۱	(۱۳/۶)۲۷			
اینشور (INSURE)					
بله	(۸۵/۴)۱۲۳	(۱۴/۶)۲۱	۰/۳۳	۰/۲-۰/۵۵	<۰/۰۰۱
خیر	(۶۶)۲۷۷	(۳۴)۱۴۳			
سی پی ا از راه بینی					
بله	(۷۶/۵)۱۶۶	(۲۳/۵)۵۱	۰/۶۴	۰/۴۳-۰/۹۴	۰/۰۲
خیر	(۶۷/۴)۲۳۴	(۳۲/۶)۱۱۳			
تهویه مکانیکی					
بله	(۵۰)۱۹	(۵۰)۱۹	۲/۶۳	۱/۳۵-۵/۱	۰/۰۰۴
خیر	(۷۲/۴)۳۸۱	(۲۷/۶)۱۴۵			
تهویه مکانیکی+سورفاکتانت					
بله	(۵۰/۲)۱۳۴	(۴۹/۸)۱۳۳	۸/۵۲	۵/۴۷-۱۳/۲۶	<۰/۰۰۱
خیر	(۸۹/۶)۲۶۶	(۱۰/۴)۳۱			
باز ماندن مجرای شریانی قلب					
بله	(۷۱/۶)۱۳۱	(۲۸/۴)۵۲	۰/۹۵	۰/۶۵-۱/۴۱	۰/۸۱
خیر	(۷۰/۶)۲۶۹	(۲۹/۴)۱۱۲			
انتروکولیت نكروزان <2					
بله	(۵۰)۳	(۵۰)۳	۲/۴۷	۰/۴۹-۱۳/۳۵	۰/۲۷
خیر	(۷۱/۱)۳۹۷	(۲۸/۹)۱۶۱			
خونریزی داخل بطنی (همه درجات)					
بله	(۷۳/۵)۱۳۹	(۲۶/۵)۵۰	۲/۷۸	۱/۲۴-۶/۲۴	۰/۰۱
خیر	(۶۹/۶)۲۶۱	(۳۰/۴)۱۱۴			
لکومالاسی اطراف بطنی					
بله	(۵۷/۱)۴	(۴۲/۹)۳	۱/۸۴	۰/۴۱-۸/۳۳	۰/۴۳
خیر	(۷۱/۱)۳۹۶	(۲۸/۹)۱۶۱			
پنوموتوراکس					
بله	(۳۵/۱)۲۰	(۶۴/۹)۳۷	۵/۵۴	۳/۱-۹/۸۹	<۰/۰۰۱
خیر	(۷۵)۳۸۰	(۲۵)۱۲۷			
خونریزی ریه					
بله	(۱۷/۴)۱۶	(۸۲/۶)۷۶	۲۰/۷۳	۱۱/۵۳-۳۷/۲۷	>۰/۰۰۱
خیر	(۸۱/۴)۳۸۴	(۱۸/۶)۸۸			
بیماری مزمن ریوی					
بله	(۸۱/۶)۸۴	(۱۸/۴)۱۹	۰/۴۹	۰/۲۹-۰/۸۴	۰/۰۱
خیر	(۶۸/۵)۳۱۶	(۳۱/۵)۱۴۵			
نارسایی کلیه					
بله	(۴۷/۷)۴۲	(۵۲/۳)۴۶	۳/۳۲	۲/۰۸-۵/۳	<۰/۰۰۱
خیر	(۷۵/۲)۳۵۸	(۲۴/۸)۱۱۸			
تشنج					
بله	(۳۷/۹)۳۶	(۶۲/۱)۵۹	۵/۶۸	۳/۵۶-۹/۰۷	<۰/۰۰۱
خیر	(۷۷/۶)۳۶۴	(۲۲/۴)۱۰۵			
خونریزی معده					
بله	(۳۹/۷)۱۱	(۷۰/۳)۳۶	۶/۶۶	۳/۲۱-۱۳/۸۴	<۰/۰۰۱
خیر	(۷۳/۸)۳۸۹	(۲۶/۲)۱۳۸			
آپنه					
بله	(۷۳/۵)۱۵۵	(۲۶/۵)۵۶	۰/۸۲	۰/۵۶-۱/۲	۰/۳۱
خیر	(۶۹/۴)۲۴۵	(۳۰/۶)۱۰۸			
عفونت (پنومونی±مننژیت±عفونت خون)					
بله	(۷۱/۱)۱۰۶	(۲۸/۹)۴۳	۰/۹۹	۰/۶۵-۱/۴۹	۰/۹۵
خیر	(۷۰/۸)۲۹۴	(۲۹/۲)۱۲۱			
آنمی					
بله	(۸۲/۷)۲۱۱	(۱۷/۳)۴۴	۰/۳۳	۰/۲۲-۰/۴۹	<۰/۰۰۱
خیر	(۶۱/۲)۱۸۹	(۳۸/۸)۱۲۰			
عوارض خونی					
بله	(۷۵/۸)۲۳۲	(۲۴/۲)۷۴	۰/۶	۰/۴۱-۰/۸۶	۰/۰۰۶
خیر	(۶۵/۱)۱۶۸	(۳۴/۹)۹۰			
عوارض متابولیک					
بله	(۶۶/۳)۲۵۸	(۳۲/۷)۱۳۱	۲/۱۸	۱/۴۲-۳/۳۷	<۰/۰۰۱
خیر	(۸۱/۱)۱۴۲	(۱۸/۹)۳۳			
اعمال جراحی					
بله	(۶۹/۲)۹	(۳۰/۸)۴	۱/۰۹	۰/۳۳-۳/۵۸	۰/۸۹
خیر	(۷۱)۳۹۱	(۲۹)۱۶۰			

جدول ۴. آنالیز چند متغیره نوزادان مورد مطالعه

متغیر	OR	95% CI	p-Value
وزن تولد (گرم)			
≤۷۵۰	۱۱/۰۹	۳/۸۳-۳۲/۰۸	<۰/۰۰۱
۷۵۱-۱۰۰۰	۶۳/۵۳	۱۷/۰۷-۲۳۶/۴۵	<۰/۰۰۱
۱۰۰۱-۱۲۵۰	۱۱/۰۹	۳/۸۳-۳۲/۰۸	<۰/۰۰۱
۱۲۵۱-۱۵۰۰	۱		
زایمان طبیعی	۲/۵۵	۱/۰۵-۶/۱۸	۰/۰۴
پره اکلامپسی	۰/۳۴	۰/۱۲-۰/۹۵	۰/۰۴
خونریزی قبل از تولد (جدایی جفت)	۵/۱۸	۱/۴۱-۱۹/۰۷	۰/۰۱
آپگار کمتر از ۶ در دقیقه پنجم	۳/۵۱	۱/۴۱-۸/۷۳	۰/۰۰۷
اینتراسیون در اتاق زایمان	۳/۵۲	۱/۰۴-۱۱/۹۴	۰/۰۴
سی پی از راه بینی	۰/۲۷	۰/۱۱-۰/۶۳	۰/۰۰۳
تهویه مکانیکی+سورفاکتانت	۴۷/۰۸	۱۴/۳۵-۱۵۴/۴۲	<۰/۰۰۱
تهویه مکانیکی به تنهایی	۳۵/۷۵	۶/۵۶-۱۹۴/۷۷	<۰/۰۰۱
خونریزی ریوی	۴۵/۵۷	۱۴/۳۸-۱۴۴/۴۱	<۰/۰۰۱
بیماری مزمن ریوی	۰/۰۵	۰/۰۲-۰/۱۶	<۰/۰۰۱
خونریزی معده	۱۱/۶۶	۳/۰۳-۴۴/۸۸	<۰/۰۰۱
تشنج	۳/۸۲	۱/۴۲-۱۰/۲۴	۰/۰۰۸
عوارض خونی	۰/۱۲	۰/۰۵-۰/۳۱	<۰/۰۰۱

جدول ۵. آمار کلی نوزادان زنده مانده با عوارض انتخابی در نوزادان مورد مطالعه

وزن هنگام تولد	۷۵۰-۵۰۱	۷۵۱-۱۰۰۰	۱۰۰۱-۱۲۵۰	۱۲۵۱-۱۵۰۰	n=۴۰۰
عاقبت بیماری					
کل نوزادان زنده	۳/۴۲ (۷/۱)	۴۶/۱۰۵ (۴۳/۸)	۱۰۶/۱۵۳ (۶۹/۳)	۲۴۵/۲۶۴ (۹۲/۸)	۴۰۰/۵۶۴ (۷۰/۹)
نوزادان زنده بدون عوارض	۲ (۶۶/۷)	۲۱ (۴۵/۷)	۷۱ (۶۷)	۲۰۴ (۸۳/۳)	۲۹۸ (۷۴/۵)
نوزادان زنده با عوارض					
بیماری مزمن ریوی	۱ (۳۳/۳)	۳۳ (۵۰)	۳۲ (۳۰/۲)	۲۸ (۱۱/۴)	۸۴ (۲۱)
خونریزی داخل بطنی ≤۳	۰ (۰)	۲ (۴/۳)	۴ (۳/۸)	۶ (۲/۴)	۱۲ (۳/۰)
انتروکولیت نکرولوزان ≤۲	۰ (۰)	۱ (۲/۲)	۱ (۰/۹)	۱ (۰/۴)	۳ (۰/۸)
رتینوپاتی شدید (درمان با لیزر)	۱ (۳۳/۳)	۱۰ (۲۱/۷)	۱۴ (۱۳/۲)	۸ (۳/۳)	۳۳ (۸/۳)

جدول ۶. توزیع نوزادان فوت شده بر اساس وزن تولد و علت اصلی فوت

وزن هنگام تولد	۷۵۰-۵۰۱	۷۵۱-۱۰۰۰	۱۰۰۱-۱۲۵۰	۱۲۵۱-۱۵۰۰	n=۱۶۴
علت فوت					
نارسایی تنفسی	۳۰ (۷۶/۹)	۴۷ (۷۹/۷)	۳۲ (۶۸/۱)	۱۳ (۶۸/۴)	۱۲۲ (۷۴/۴)
عفونت خون	۲ (۵/۱)	۰ (۰)	۱ (۲/۱)	۱ (۵/۳)	۴ (۲/۴)
آنومالیهای مادرزادی	۰ (۰)	۰ (۰)	۱ (۲/۱)	۱ (۵/۳)	۲ (۱/۲)
سایر	۷ (۱۷/۹)	۱۲ (۲۰/۳)	۱۳ (۲۷/۷)	۴ (۲۱/۱)	۳۶ (۲۲/۰)

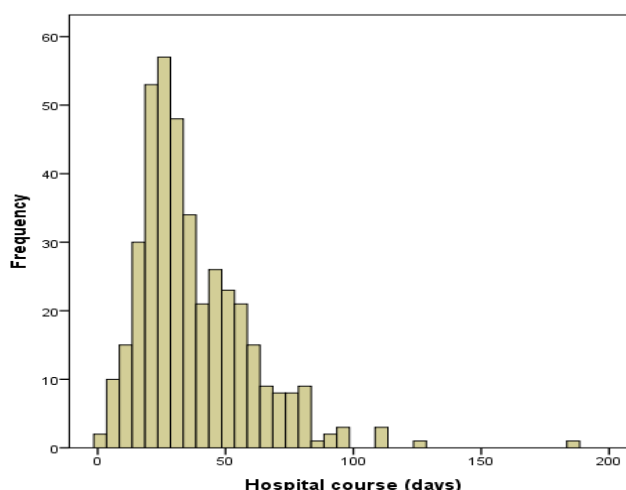
برای ارزیابی شرایط عمومی و احیاء انجام شده، است (۱۲)، در این مطالعه متوسط آپگار دقیقه اول ($6/36 \pm 2/07$) و دقیقه پنجم ($7/36 \pm 1/7$) بود و بطور کلی آپگار کمتر از ۶ در دقیقه پنجم در ($3/31/2$) ۱۷۶ نوزاد مشاهده شد. در مقایسه با مطالعه ده ساله Patel در آمریکا (۱۳) که $46/9\%$ بوده قابل قبول است ولی یکی از عوامل خطر مرگ نوزادان می باشد.

در مطالعه ما ($12/2\%$) ۶۹ نوزاد نیاز به لوله تراشه و... داشتند که از این گروه ($73/9\%$) ۵۱ نوزاد در طول مدت بستری فوت شدند و لذا نیاز به احیاء پیشرفته (لوله تراشه و ...) در گروه عوامل خطر مرگ نوزادان VLBW قرار گرفته است، اما نیاز به احیاء پیشرفته (Delivery room – cardio pulmonary resuscitation, DR-CPR) در نوزادان VLBW در سالهای اخیر مورد توجه قرار گرفته و در مطالعه Finer در ۱۹۶ بخش نوزادان با 27707 نوزاد، میزان فشردن قفسه سینه ($82/1\%$)، تجویز آدرنالین ($66/7\%$) و نوزادان زنده مانده ($63/3\%$) بوده است (۱۴). که این بیانگر عملکرد بسیار خوب مرکز مورد پژوهش، در مرحله احیاء نوزاد بوده و بروز عوارض منجر به فوت در مرحله مراقبت بعد از احیاء می باشد. در نوزادان VLBW، بروز بیماری RDS شیوع زیادی دارد که تا 90% نیز گزارش شده است (۱۵)، ولی در این مطالعه ($71/8\%$) 405 نوزاد دچار RDS شدند که با توجه به سن حاملگی نوزادان در طیف قابل قبول می باشد.

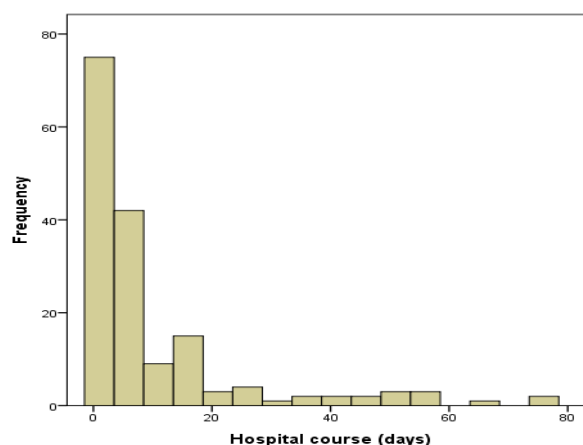
در حال حاضر ارائه مراقبت دوره بارداری استاندارد، تجویز استروئید قبل از زایمان، انجام زایمان در مرکز سطح III، حضور تیم احیاء در اتاق زایمان، شروع N.CPAP از بدو تولد، تجویز سورفاکتانت به روش INSURE و در صورت بروز شکست در هر مرحله استفاده از تهویه مکانیکی و ... بر اساس شرایط بالینی نوزاد، توصیه میگردد (۱۶).

ما نیز در این مطالعه برای 405 نوزاد دارای RDS، از روشهای ($53/6\%$) 217 : N.CPAP (NIV)، $35/5\%$ INSURE، و تهویه مکانیکی با تجویز سورفاکتانت در ($65/9\%$) 267 نوزاد استفاده کردیم که ($37/8\%$) 153 نوزاد فوت نموده اند ($20-17$) که در مقایسه با سایر مطالعات و آنالیز چند متغیره استفاده از N.CPAP و تهویه مکانیکی (با یا بدون تجویز سورفاکتانت) در گروه عوامل خطر مرگ نوزاد قرار دارند. که این بیانگر شدت بیماری RDS نوزاد بوده که باعث شکست INSURE و N.CPAP شده و نیاز به تهویه مکانیکی و تجویز سورفاکتانت را ایجاد نموده است. در مدت بستری، شایع ترین عوارض کوتاه مدت نوزادان بهبود یافته عبارتند از: 84 (21%) CLD، 12 (3%) IVH $\geq$ III، 3 ($0/8\%$) NEC $\geq$ II و 33 ($8/3\%$) ROP $\geq$ ، که در مقایسه با کشورهای توسعه یافته فقط میزان CLD که در آنها ($23-8\%$) بود، کمی بیشتر می باشد و در سایر موارد کمتر از مراکز کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه بوده است (22 و 21 و 15 و 4 و 3 و 1).

بر اساس آنالیز چند متغیره عوارض دیگر مانند خونریزی ریه و معده، تشنج و مشکلات خونی که در گروه عوامل خطر مرگ نوزاد قرار دارند، در مقایسه با سایر مطالعات در یک یا چند متغیر مشابه می باشند، بطور کلی وزن پایین تولد و نیاز به تهویه مکانیکی مهمترین فاکتور مشترک مرگ در اکثر مطالعات می باشند (23 و 15). میزان بهبود کلی نوزادان در مطالعه ما $70/9\%$ بود که بهتر از کشوری مانند هند 63% (۲۴) و ایران $35/6\%$ (۲۵) و برابر با کشور آفریقای جنوبی (70%) و 71% در سالهای 2006 و 2003 (۲۳) و کمتر از کشورهای ترکیه ($74/5\%$) (۲۶)، تایلند (81%) (۲۱)، آمریکا ($87/5\%$ و 85%) (۲۷ و 28)، اسپانیا (84%) (۲۹)، نیوزلند و هلند (هر کدام 90%) (۳۱ و 30) می باشد. میزان بهبودی در نوزادان ELBW



نمودار ۱. مدت اقامت در بیمارستان در نوزادانی که زنده مانده اند.



نمودار ۲. مدت اقامت در بیمارستان در نوزادانی که فوت شدند

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه از 564 نوزاد VLBW حدود $4/3\%$ نوزاد VLBW و $1/1\%$ نوزاد ELBW بودند در آمار جهانی $7-1/5\%$ و 1% و در آمریکا $1/5\%$ و $0/7\%$ به ترتیب می باشد (۱۸)، با توجه به انجام مطالعه در مرکز سطح ۳ که مرکز پذیرش حاملگی ها و زایمانهای پر خطر از سایر مراکز می باشد، این میزان قابل قبول بوده اگرچه بیانگر آمار کشوری نمی باشد.

بیماریهای زمینه ای مادر که یکی از عوامل اصلی تولد، عوارض و مرگ و میر نوزادان VLBW می باشد در این مطالعه در $58/9\%$ مادران وجود داشت. مسمومیت حاملگی ($22/2\%$) (۹)، جدا شدن زود هنگام جفت ($10/5\%$) (۱۰) و نوع زایمان (طبیعی - سزارین) که در نوزادان VLBW یکی از چالشهای طب پریناتولوژی است، اگرچه اکثر مطالعات زایمان سزارین را در این گروه پیشنهاد می نمایند (۱۱) ولی در این مطالعه $73/8\%$ با روش سزارین و $26/2\%$ با روش زایمان طبیعی بوده اند و چنانچه ملاحظه میشود مسمومیت حاملگی، جدا شدن زود هنگام جفت (خونریزی) و زایمان طبیعی از عوامل خطر مرگ نوزادان بوده اند.

نوزادان VLBW در گروه نوزادان پرخطر بوده و حضور تیم احیاء ماهر و مجهز در اتاق زایمان الزامی است، احیاء بموقع و موثر این نوزادان در پیش آگهی کوتاه مدت و دراز مدت تاثیر بسزایی دارد و آپگار دقیقه اول و پنجم تولد معیاری

حال توسعه است اما به منظور کاهش مرگ و میر خصوصاً در نوزادان ELBW، بهبود کیفیت مراقبتهای پری ناتال، اجرای برنامه سطح بندی، احیای استاندارد در اتاق زایمان، استفاده از NCPAP و ارتقاء کیفیت خدمات در بخش NICU جهت جلوگیری از ایجاد عوارض توصیه میشود.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از حمایت مرکز تحقیقات عفونی کودکان بیمارستان مفید و از کلیه همکاران بخش مراقبت ویژه نوزادان بیمارستان مهدیه و همچنین آقای دکتر احمدرضا شمشیری جهت آنالیز آماری تشکر و قدردانی می گردد.

برابر ۳۳/۳٪ بود که برابر افریقای جنوبی (۳۴/۹٪) (۲۵) و ایران (۳۶/۶٪) (۳۲) ولی کمتر از ایتالیا (۴۴٪) (۳۳) و آمریکا (۵۱/۷٪) بود (۲۸).

مطالعه ما نشان داد که نوزادان با وزن تولد کمتر از ۷۵۱ گرم در شرایط فعلی کشور از حداقل شانس برای حیات برخوردارند این حد زنده ماندن این گروه از نوزادان در مراکز ما، مانند بسیاری از مراکز کشورهای در حال توسعه است (۱ و ۲۵) و لذا میتواند در صورت محدودیت نیروی انسانی و منابع، در سیاستگذاری کشوری بخشهای NICU مورد استفاده قرار گیرد. مهمترین علت مرگ نوزادان در مطالعه ما نارسایی تنفسی ناشی از RDS شدید بدلیل نارسایی بود و در درجه بعد عفونت و ناهنجاریهای مهم که با نتایج سایر مطالعات مشابه است (۲۴ و ۲۵). اگرچه میزان بهبودی نوزادان ما قابل مقایسه با اکثر کشورهای در

Survival of Very Low Birth Weight Infants in Neonatal Intensive Care Unit at the Mahdiah Hospital (Tehran-Iran)

S.A. Afjeh (MD)^{1*}, M.K. Sabzehei (MD)^{1,2}, M. Fallahi (MD)¹, F. Esmaili (BSc)³

1. Infectious Diseases Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2. Department of Neonatology, Hamedan University of Medical Sciences, Hamedan, Iran

3. Mahdiah Hospital, Tehran, Iran

J Babol Univ Med Sci; 14(6); Nov 2012; pp: 7-16

Received: May 8th 2012, Revised: Jul 10th 2012, Accepted: Aug 29th 2012.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Very low birth weight (VLBW) infants (4-7% live birth) are at high risk for mortality (one third of neonatal mortality). To determine the frequency of disease-free survival, complications and risk factors for morbidity and mortality in VLBW neonates.

METHODS: This cross-sectional retrospective study was performed from April 2007 to March 2010 on all hospitalized VLBW neonates in neonatal intensive care unit (NICU) at the Mahdiah hospital in Tehran, Iran. Relevant pre- and peri-natal data up to the time of discharge from the hospital or death, including complications during the course of hospitalization, were collected and compared.

FINDINGS: Five hundred and sixty four neonates were included in the study during three years. Overall survival was 70.9%; in ELBW newborns this figure was 33.3% rising to 84.1% in infants weighing between 1001-1500 grams. Mean gestational age was 29.6 ± 2.5 weeks, mean birth weight was 1179 ± 258 grams and Mean hospitalization duration was 29.7 ± 23.6 . Mean birth weight, gestational age and APGAR scores were significantly higher in babies who survived than those who died, (1275 ± 189 vs. 944 ± 253 grams; 30.5 ± 2.2 vs. 27.5 ± 2 weeks and 6.9 ± 1.7 vs. 5 ± 2.1 respectively; $p < 0.001$ in all instances) but needs for CPR was more in dead newborns ($p < 0.001$). Need for mechanical ventilation, pulmonary hemorrhage and gastro-intestinal bleeding were also significant predictive factors for mortality.

CONCLUSION: Although our survival was compatible with most of developing countries but for improving survival, especially in ELBW suggest increasing the quality of prenatal care, regionalization, standard CPR in delivery room and improving the quality of care in NICU.

KEY WORDS: Neonatal mortality, Very low birth weight infant, Risk factors.

* Corresponding Author;

Address: Newborn Service, Mahdiah Medical Center, Shoosh Square, Shahrezad St., Tehran, Iran

Tel: +98 21 55066282

E-mail: a-afjeh@sbmu.ac.ir

References

1. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(2):147.e 1-8.
2. United Nations. Reduced child mortality. The Millennium Development Goal Report. New York 2008; pp:21-3.
3. Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med* 2008;358(16):1700-11.
4. Ruegger C, Hegglin M, Adams M, Bucher HU. Population based trends in mortality, morbidity and treatment for very preterm and very low birth weight infants over 12 years. *BMC Pediatrics* 2012;12:17.
5. An international classification of retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1984;74(1):127-33.
6. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978;187(1):1-7.
7. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weight less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978;92(4):529-34.
8. Behram RE, Stith Bulter A, eds. Preterm birth: Causes, consequence, and prevention. Washington, DC: National Academies Press 2007.
9. Liu CM, Cheng PJ, Chang SD. Maternal complications and perinatal outcomes associated with gestational hypertension and severe preeclampsia in Taiwanese women. *J Formos Med Assoc* 2008;107(2):129-33.
10. Sheiner E, Shoham-Vardi I, Hadar A, Hallak M, Hackmon R, Mazor M. Incidence, obstetric risk factors and pregnancy outcome of preterm placental abruption; a retrospective analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11(1):34-9.
11. Lee HC, Gould JB. Survival advantage associated with cesarean delivery in very low birth weight vertex neonates. *Obstet Gynecol* 2006;107(1):97-105.
12. American Academy of Pediatrics and American Heart Association. Textbook of neonatal resuscitation. 6th ed. Dallas, TX: American heart Association 2011; pp: 14-22.
13. Patel D, Piotrowski ZH. Positive changes among very low birth weight infant Apgar scores that are associated with the neonatal resuscitation program in Illinois. *J Perinatol* 2002;22(5):386-90.
14. Finer NN, Horbar JD, Carpenter JH. Cardiopulmonary resuscitation in the very low birth weight infant: the Vermont Oxford Network experience. *Pediatrics* 1999;104(3 pt 1):428-34.
15. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from NICHD neonatal research network. *Pediatrics* 2010;126(3):443-56.
16. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory Syndrome in preterm infants. 2010 update. *Neonatology* 2010;97(4):402-17.
17. Morley CI, Davis PG, Doyle LW, et al. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med* 2008;358(7):700-8.
18. Kugelman A, Ferferkorn I, Riskin A, Chistyakov I, Kaufman B, Bader D. Nasal intermittent mandatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome: A randomized controlled, prospective study. *J Pediatric* 2007;150(5):521-6.
19. Ramanathan R, Sekar KC, Rasmussen M, Bhatia J, Soll RF. Nasal intermittent positive pressure ventilation after surfactant treatment for respiratory distress syndrome in preterm infant <30 week's gestation: A randomized, controlled trial. *J Perinatol* 2012;32(5):336-43.
20. Afjeh SA, Sabzehei MK. The INSURE method in VLBW preterm infant with RDS. *Pejouhandeh* 2010;15(5):199-203. [in Persian]
21. Sritipsukho S, Suarod T, Sritipsukho P. Survival and outcome of very low birth weight infants born in a university hospital with level II NICU. *J Med Assoc Thai* 2007;90(7):1323-9.

22. Chedid F, Shanteer S, Haddad H, et al. Short-term outcome of very low birth weight infants in a developing country: comparison with the Vermont oxford Network. *J Trop Pediatr* 2009;55(1):15-19.
23. Ballot ED, Chirwa TF, Cooper PA. Determinants of survival in very low birth weight neonates in public sector hospital in Johannesburg. *BMC Pediatrics* 2010;10:30.
24. Basu S, Rathore P, Bhatia BD. Predictors of mortality in very low birth weight neonates in India. *Singapore Med J* 2009;49(7):556-60.
25. Navaei F, Aliabady B, Moghtaderi J, Moghtader M, Kelishadi R. Early outcome of preterm infants with birth weight of 1500g or less and gestational age of 30 weeks or less in Isfahan city, Iran. *World J Pediatr* 2010;6(3):228-32.
26. Canbak Y, Silfeler I, Dorum BA, Kurnaz H, Dorum S. The ratio of mortality and morbidity in very low birth weight infants in a public hospital. *Turk Arch Ped* 2011;46(2):144-50.
27. Grupo Collaborative Neocosur. Very low birth weight infant outcomes in 11 South American NICUS. *J Perinatol* 2002;22(1):2-7.
28. Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, et al. Mortality and neonatal morbidity Among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. *Pediatrics* 2012;129(6):1019-26.
29. Moro M, Figueras-Aloy J, Fernandez C, et al. Mortality for newborns of birth weight less than 1500 g in Spanish neonatal units (2002-2005). *Am J Perinatol* 2007;24(10):593-601.
30. Darlow BA, Cut AE, Danoghue DA. Improved outcome for very low birth weight infants: evidence from New Zealand national population based data. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88(1):23-8.
31. Anthony S, Ouden L, Brand R, Verloove Vanhorick P, Gravenhorst JB. Changes in perinatal care and survival in very preterm and extremely preterm infants in The Netherlands between 1983 and 1995. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;112(2):170-7.
32. Nayeri F, Amini E, Shariat M, et al. Life expectancies and outcome in extremely low birth weight neonates. *Tehran Univ Med J* 2008;66(4):288-93. [in Persian]
33. Vonderweid U, Carta A, Chiandotto V, et al. Italian multicenter study on very low birth weight babies. *Ann Ist Super Sanita* 1991;27(4):633-50.
34. Battin MR, Knight DB, Kuschel CA, Howie RN. Improvement in mortality of very low birthweight infants and the changing pattern of neonatal mortality: The 50-year experience of one perinatal centre. *J Paediatr Child Health* 2012;48(7):596-9.