

Az 500 gramm alatti születési súlyú koraszülöttek túlélésének változása klinikánkon

Varga Péter dr. ■ Jeager Judit dr. ■ Harmath Ágnes dr.
Berecz Botond dr. ■ Kollár Tímea dr. ■ Pete Barbara dr.
Magyar Zsófia dr. ■ Rigó János jr. dr. ■ Romicsné Görbe Éva dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

Bevezetés: Az extrém kis súlyúak (születési súly 1000 gramm alatt) életkilátásai és morbiditási tényezői rosszabbak, mint az igen kis súlyú vagy érett újszülöttek hasonló mutatói. A Centers for Disease Control 2013-ban megjelent, 2009-re vonatkozó adatai szerint az 500 gramm alatti születési súlyú koraszülöttek mortalitása az Egyesült Államokban 83,4% volt. Az esetek többségében túlélés esetén is súlyos szövődményekre lehet számítani. *Célkitűzés:* A retrospektív vizsgálat arra irányult, hogy az 500 gramm alatti születési súlyú koraszülöttek mortalitásában bekövetkezett változások okait keressék. *Módszer:* A 2006. január 1. és 2012. június 1. között a Semmelweis Egyetem, I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán született 48 extrém kis súlyú újszülött túlélési és morbiditási adatait vizsgálták. Az újszülötteket két csoportra osztották: 2009. január 1. előtt és 2009. január 1. után születettek csoportjára. A statisztikai analízist a t-, F- és χ^2 -próba segítségével végezték. *Eredmények:* Szignifikáns különbség volt a túlélési arányban a két vizsgált időszak között, a túlélés 26,31%-ról 55,17%-ra javult ($p = 0,048$), miközben a szövődmények (bronchopulmonalis dysplasia, koraszülöttek retinopathiája, agykamrai vérzés, periventricularis leukomalacia, nekrotizáló enterocolitis) előfordulási gyakorisága nem változott szignifikánsan. A túlélők átlagos gesztációs kora (25,57 hét) magasabb volt, mint a meghaltaké (24,18 hét), a különbség szignifikáns volt ($p = 0,0045$). *Következtetések:* A személyi feltételek, az orvosok és szakdolgozók képzettsége a technikai feltételekkel együtt javította a koraszülöttek életben maradási esélyeit. Az újszülött intenzív ellátás működési feltételrendszerének teljesülése és a szteroidprofilaxis kiterjesztése tovább javíthatják az eredményeket. Orv. Hetil., 2015, 156(10), 404–408.

Kulcsszavak: 500 gramm alatti születési súly, túlélés

Changes in the outcome of extremely low birth weight infants less than 500 grams in the First Department of Obstetrics and Gynecology, Semmelweis University

Introduction: The mortality and morbidity of extremely low birth weight infants (birth weight below 1000 grams) are different from low birth weight and term infants. The Centers for Disease Control statistics from the year 2009 shows that the mortality of preterm infants with a birth weight less than 500 grams is 83.4% in the United States. In many cases, serious complications can be expected in survivals. *Aim:* The aim of this retrospective study was to find prognostic factors which may improve the survival of the group of extremely low birth weight infants (<500 grams). *Method:* Data of extremely low birth weight infants with less than 500 grams born at the 1st Department of Obstetrics and Gynecology, Semmelweis University between January 1, 2006 and June 1, 2012 were analysed, and mortality and morbidity of infants between January 1, 2006 and December 31, 2008 (period I) were compared those found between January 1, 2009 and June 1, 2012 (period II). Statistical analysis was performed with probe-t, -F and -Chi-square. *Results:* Survival rate of extremely low birth weight infants less than 500 grams in period I and II was 26.31% and 55.17%, respectively ($p = 0.048$), whereas the prevalence of complications were not significantly different between the period examined. The mean gestational age of survived infants (25.57 weeks) was higher than the gestational age of infants who did not survive (24.18 weeks) and the difference was statistically significant ($p = 0.0045$). *Conclusions:* Education of the team of the Neonatal Intensive Care Unit, professional routine and technical conditions may improve the survival chance of preterm infants. The use of treatment protocols, conditions of the Neonatal Intensive Care Unit and steroid prophylaxis may improve the survival rate of extremely low birth weight infants.

Keywords: extremely low birth weight less than 500 grams, survival

Varga, P., Jeager, J., Harmath, Á., Berecz, B., Kollár, T., Pete, B., Magyar, Zs., Rigó, J. jr., Romicsné Görbe, É. [Changes in the outcome of extremely low birth weight infants less than 500 grams in the First Department of Obstetrics and Gynecology, Semmelweis University]. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(10), 404–408.

(Beérkezett: 2014. december 8.; elfogadva: 2014. december 31.)

Rövidítések

BPD = (bronchopulmonary dysplasia) bronchopulmonalis dysplasia; CDC = Centers for Disease Control; CPAP = (continuous positive airway pressure) folyamatos pozitív légúti nyomás; ELBW = (extremely low birth weight) extrém kis születési súly; IVH = (intraventricular hemorrhage) agykamrai vérzés; NEC = (necrotizing enterocolitis) nekrotizáló enterocolitis; NIC = (necrotizing enterocolitis) nekrotizáló enterocolitis; NIC = újszülött intenzív ellátás; PVL = (periventricular leukomalacia) periventricularis leukomalacia; RDS = respirációs distressz szindróma; ROP = (retinopathy of prematurity) koraszülöttek retinopathiája; SGA = (small for gestational age) méhen belüli növekedési retardáció

Hazánkban a perinatalis halálozás 2011-ben 6,6 ezrelék volt, csökkenésében a 0–6 napos neonatalis mortalitás javulása a fő tényező [1]. A Centers for Disease Control (CDC) 2013-ban közölt, 2009-es adatai alapján az Amerikai Egyesült Államokban az extrém kis súlyú, 500 gramm alatti koraszülések aránya az összes szülésre vetítve mindössze 0,17% volt. Az évi 4,1 milliós születésszám mellett az 500 gramm alatti születési súlyúak neonatalis mortalitása 83,4% volt az Amerikai Egyesült Államokban [2]. Hazánkban, az újszülött intenzív ellátás (NIC) adatbázisa alapján, évente 35–40 újszülött jön a világra 500 gramm alatti születési súllyal, mortalitásuk 80% feletti, és a túlélő extrém kis súlyú koraszülöttek között igen nagy arányban fordul elő idegrendszeri károsodás [3].

Az extrém kis súlyú koraszülöttek ellátása igen komoly etikai problémát jelent a neonatológusok számára. Egy közlemény pszichológusok által anonim módon végzett kérdőíves kutatás eredményét dolgozta fel [4]. Az Amerikai Egyesült Államokban több mint 300 tapasztalt neonatológust kérdeztek meg levélben, anonim módon, hogy milyen döntést hoznának a szülőszobán extrém kis súlyú újszülött születése esetén. Választhattak, hogy az egyes esetekben teljes reanimációt végeznének vagy a szülővel történő konzultációtól tennék függővé az invazív beavatkozást, vagy csak „comfort care” ellátást alkalmaznának. Hazánkhoz hasonlóan az Amerikai Egyesült Államokban is kötelező minden életjelenséget mutató koraszülött invazív ellátása. A vizsgálat szerint a tapasztalt neonatológusok csaknem kétharmada 500 gramm alatti születési súly esetén meggyőződése ellenére végzett invazív beavatkozásokat [4].

Módszer

Klinikánkon az elmúlt években csökkent az 500 gramm alatti születési súlyú koraszülöttek mortalitása. Retro-

spektíve vizsgáltuk a szövődmények gyakoriságának változását és a túlélési arányban bekövetkezett változásokat, valamint ezek okait. Adatainkat összehasonlítottuk a nemzetközi adatokkal. A Semmelweis Egyetem, I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán 2006. január 1. és 2009. január 1. között, valamint a 2009. január 1. és 2012. június 1. között született 500 gramm alatti születési súlyú koraszülöttek adatait dolgoztuk fel. A neonatalis mortalitást, az intrauterin növekedési retardáció előfordulását, a terhességi kort és a születési súlyt, valamint a nemek arányát vizsgáltuk. A két időszak adataiban összehasonlítottuk a szteroidprofilaxis alkalmazásának gyakoriságát, az ikerterhesség előfordulását, a szülésvezetés módját, az Apgar-értéket 1 perces és 5 perces korban, valamint a fejlődési rendellenességeket. Adataink statisztikai elemzéséhez a t-, F- és a χ^2 -próbákat használtuk.

Eredmények

A 2006 és 2008 között, valamint a 2009 és 2012 között születettek csoportjai között a túlélés szignifikáns különbséget mutatott, míg az első periódusban 26,31% volt a túlélők aránya, addig a 2009. január 1. után születettek esetén 55,17% volt ($p = 0,048$). Az intrauterin növekedési retardáció előfordulása nem mutatott szignifikáns eltérést a két csoport között. Hasonló volt a gesztációs idők átlagértéke (24,4, illetve 25,0 hét), illetve a születési súlyok átlaga is (430 gramm, illetve 422 gramm). Mindkét periódusban kevesebb volt a fiú (21%, illetve 27,6%), de a két vizsgált periódus között ebben a tekintetben sem volt szignifikáns különbség. Adatainkat az 1. táblázatban tüntettük fel.

1. táblázat | Az 500 gramm alatti koraszülöttek perinatalis adatai

	2006–2008, N = 19	2009–2012, N = 29	P-érték
Túlélők (esetszám)	5/19 (26,3%)	16/29 (55,1%)	0,048
SGA (esetszám)	17/19 (89,4%)	26/29 (29,6%)	0,98
Túlélők közül SGA	5/5 (100%)	15/16 (93,7%)	0,56
Gesztációs idő (hét), medián (minimum– maximum)	24 (22–28)	25 (22–29)	0,23
Születési súly (gramm), medián (minimum– maximum)	430 (270–500)	430 (280–500)	0,61
Fiúk aránya (%)	21	27,6	0,60

Mind a két vizsgált időszakban a várandós nők közel azonos arányban részesültek szteroidprofilaxisban. A szülésvezetés módját vizsgálva azt találtuk, hogy 2009 előtt és 2009 után is csaknem 90% volt a császármetszés gyakorisága. Nem volt szignifikáns különbség az Apgar-érték tekintetében, noha mind az egyperces Apgar-érték (4,6, illetve 5,4), mind az ötperces érték átlaga (6,0, illetve 7,3) magasabb volt a 2009. január 1. után születetknél. A fejlődési rendellenesség előfordulási gyakorisága is azonos volt a két összehasonlított csoportban (2. táblázat).

A túlélők között nem találtunk szignifikáns különbséget a BPD előfordulásában, mindkét csoportban jóval 90% felett volt a BPD előfordulási gyakorisága. Szintén nem volt szignifikáns különbség a két csoport között a ROP előfordulásában, de alacsonyabb volt a retinopathia miatt lézerkezelést igénylők aránya, a periventricularis leukomalacia előfordulási gyakorisága a 2009–2012 közötti időszakban. Az agykamrai vérzések előfordulási arányában sem találtunk szignifikáns eltérést a két csoport között (3. táblázat).

Nem volt szignifikáns különbség a gesztációs érettség tekintetében a két vizsgált periódus között (1. táblázat),

2. táblázat | Az 500 gramm alatti születési súlyú koraszülöttek perinatalis adatai. A túlélést befolyásoló tényezők a két periódusban

	2006–2008, N = 19	2009–2012, N = 29	P-érték
Szteroidprofilaxis (esetszám)	15/19 (78,9%)	20/29 (68,9%)	0,74
Ikerterhesség (esetszám)	2/19 (10,5%)	8/29 (27,5%)	0,15
Császármetszés (esetszám)	17/19 (89,4%)	26/29 (89,6%)	0,98
1 perces Apgar-értékek átlaga (SD)	4,6 (±1,77)	5,4 (±2,27)	0,23
5 perces Apgar-értékek átlaga (SD)	6,0 (±2,36)	7,3 (±2,17)	0,06
Fejlődési rendellenesség (esetszám)	2/19 (10,5%)	4/29 (13,8%)	0,13

3. táblázat | Neonatalis szövődmények előfordulása a túlélő koraszülöttek között

	2006–2008, túlélők száma (n = 5)	2009–2012, túlélők száma (n = 16)	P-érték
BPD	5/5	15/16	0,56
Lézerkezelést igénylő ROP	3/5	8/16	0,69
PVL	1/5	2/16	0,67
IVH (I–II. st.)	2/5	6/16	0,91
IVH (>II. st.)	0/5	1/16	0,56

azonban ha a túlélők és a meghaltak adatait hasonlítottuk össze, szignifikáns különbség mutatkozott a gesztációs korban. A túlélők átlagos terhességi kora a születéskor 25,57 hét, míg a meghaltaké 24,18 hét volt ($p = 0,0045$).

Megbeszélés

A klinikánkon 2009 után született 500 gramm alatti születési súlyú koraszülöttek javuló túlélési arányát mutatták adataink. A túlélési esélyeket befolyásoló tényezőket tanulmányoztuk. A túlélést alapvetően meghatározza a koraszülött gesztációs kora. Csaknem tízezer 22–28. terhességi héten született koraszülött vizsgálatával igazolták, hogy nemcsak a túlélés javul szignifikánsan a gesztációs kor növekedésével, hanem az érettséggel csökken a szövődmények (bronchopulmonalis dysplasia – BPD; agykamrai vérzés – IVH; periventricularis leukomalacia – PVL; koraszülöttek retinopathiája – ROP; nekrotizáló enterocolitis – NEC) előfordulási gyakorisága is [5].

Vizsgálataink idején került be három, klinikánkon született koraszülött (házánkban elsőként) a „Registry of Survivors With Birth Weight Less Than 400 Grams”, az Iowa Egyetem által vezetett regiszterbe is. A regiszterben Magyarországról elsőként bejelentett, 400 gramm alatti születési súlyú, 1 éves korban regisztrált koraszülött akkor a 92. volt, természetesen azóta már jóval 100 feletti a regisztráltak száma. Egy túlélő koraszülöttek adatait feldolgozó, 2011-ben megjelent közlemény szerint a regiszterbe bekerültek, két újszülött kivételével, valamennyien intrauterin növekedési retardációval születtek. A női nem kedvező prognosztikai faktorként szerepelt, ugyanis a regiszterbe felvettek 75%-a leány. A regiszterben a 10 legkisebb születési súlyú túlélő koraszülött ugyancsak leány újszülött [6].

A szülésvezetés módját számos munkacsoport vizsgálta. Saját vizsgálatainkban gyakori, csaknem 90% volt a császármetszés mindkét periódus betegeinél. A legnagyobb esetszámú tanulmány több tízezer, a 22–31. gesztációs hét között született koraszülött adatai alapján azt igazolta, hogy statisztikailag szignifikánsan javítja a 25. gesztációs hétnél éretlenebbek túlélését a császármetszés [7].

A szteroidprofilaxis jótékony hatását számos közlemény hangsúlyozza. A 24. gesztációs hét előtti fenyegető koraszülés eseteire is javasolt a betamethason vagy dexamethason adása. A szteroidprofilaxis nemcsak a túlélési esélyt javítja szignifikánsan, hanem a szövődmények (BPD, IVH, PVL, ROP, NEC) előfordulási gyakoriságát is csökkenti [5, 8, 9, 10].

Egy 2008-ban megjelent tanulmány több mint 4000 olyan újszülött adatait dolgozta fel, akik a 25. gesztációs hét előtt születtek, és megállapították, hogy a koraszülöttek túlélése javul szteroidprofilaxis, a női nem és a nagyobb születési súly esetén. A túlélési esélyt szignifi-

kánsan rontotta, ha többes terhességből született a koraszülött [11].

Az irodalmi adatok alapján túlélést befolyásoló tényezőnek tekintett gesztációs kor, nagyobb születési súly, szteroidprofilaxis, női nem, a császármetszés gyakorisága és az ikerterhességek arányában nem találtunk szignifikáns eltérést a két vizsgált csoportunk között.

Valószínű, hogy a javuló túlélés klinikánkon a személyi feltételek meglétével, a neonatológusokból és szakdolgozókból álló team képzettségével, az extrém kis súlyú koraszülöttek ellátásában szerzett egyre növekvő rutinjával, valamint az osztályunkon meglévő technikai feltételekkel magyarázható. Az egyre több életben maradt és osztályunkon kezelt extrém kis súlyú koraszülött kezelésében szerzett tapasztalat alapján bővültek az erre a speciális betegcsoportra kidolgozott terápiás és ápolási protokollok.

Ismert, hogy a surfactant pótló kezelés nemcsak a krónikus tüdőbetegség és a pneumothorax rizikóját csökkenti, hanem a mortalitást is, azoknál a koraszülötteknél, akik respirációs distressz szindrómában (RDS) szenvednek [12].

A szteroidprofilaxis a nagy dózisu, 200 mg/ttkg surfactant pótló kezelés, az ellátás során a „minimal handling” elv következetes betartása, a testhőmérséklet ellenőrzése, az egyénre szabott és folyamatosan az igényekhez igazított folyadékterápia, a fájdalomcsillapítás és a tartósan alkalmazott vena umbilicalis katéterek központi szerepet kaptak a koraszülöttek ellátásában. Az 500 gramm alatti koraszülöttek jelentős része kisebb súlyú, mint az a gesztációs korának megfelelő lenne, ezért a táplálásuk felépítése körültekintést igényel.

Az RDS szoros kapcsolatot mutat a fertőzéssel. Régóta ismert, hogy a chorioamnionitis a magzati szövetekben gyulladásos reakciót indít el, amely enyhe esetekben a surfactanttermelés stimulusa lehet, míg a súlyos esetek az alveolocapillaris egység károsodását okozhatja, következményes surfactantinaktiválódással. Ilyen esetekben hatástalannak tűnik a surfactantpótló kezelés, csak nagyobb, illetve ismételt dózis adása után lesz sikeres [13]. A koraszülés oka az esetek 60–70%-ában fertőzés, más esetekben összetett az etiológia, és az okok között a fertőzés is szerepel [14]. A korai szepszis előfordulási eseteinek száma csökkenthető a 90-es évek óta alkalmazott antibiotikumprofilaxissal [15, 16], és felvetődött a B csoportú Streptococcus elleni vakcina alkalmazásának lehetősége is [17]. A fertőzés és a kolonizáció elkülönítésére a C-reaktív protein vagy a prokalcitoninmeghatározás javasolt [18, 19].

A surfactant protein-D-gén polimorfizmusa koraszülötteknél jellemző, és kapcsolatot mutat a koraszüléssel. Ma még nem ismert genetikai tényezők is szerepet játszhatnak a fertőzés és a koraszülés kapcsolatában, a magzati immunválasz pedig a koraszülés megindulásában [20].

Az újszülöttek, koraszülöttek életkilátásait befolyásoló tényezők részben technikai, részben személyi tényezőktől függenek. Javíthatók az eredmények a kevesebb mel-

lékhatást, légúti károsodást okozó, noninvasív lélegeztetési technikák és a surfactant együttes alkalmazásával. Azonban az 1500 gramm alattiak CPAP-kezelésénél nagyobb a nekrotizáló enterocolitis veszélye [21, 22]. Egyre több kutatás irányul a gépi lélegeztetés és az intubáció elkerülését célzó módszerek fejlesztésére. Egységes álláspont még nincs a kérdésben, de a „best non-invasive ventilation mode” kutatása virágkorát éli [23, 24].

Klinikánkon a vizsgálat idején az extrém kis súlyú koraszülötteknél nem tudtunk noninvasív lélegeztetési technikákat alkalmazni. Minden esetben gépi lélegeztetésre volt szükség, így nem meglepő, hogy nagyon magas, 90% feletti volt a BPD előfordulási aránya.

A szteroidprofilaxis kiterjesztésével, tehát a 24. gesztációs hét előtt születetteknél is alkalmazva, valamint a profilaxis hatásának kialakulásáig tocolysist folytatva és a császármetszés javallatát átgondolva, a perinatalis mortalitás feltehetően tovább csökkenthető. A működési feltételrendszernek az Európai Unió tagállamainak megfelelő ismételt átgondolása és lehetőségeink szerinti megvalósítása további esélyt adhat a koraszülötteknek. Az extrém kis súlyú újszülöttek jogai a gyógyuláshoz és az intenzív ellátáshoz a felnőttekével azonosak.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: V. P., J. J., M. Zs.: Retrospektív adatgyűjtés. K. T., P. B.: Táblázatok. R. G. É., H. Á.: A kézirat megszövegezése, irodalom összeállítása. B. B.: Statisztikai elemzés. R. J.: Végleges szövegezés. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] *Hungarian Central Statistical Office:* Statistical reflections. [KSH Statisztikai Tükör.] 2012, 6, 56–57. <http://www.ksh.hu/> [Hungarian]
- [2] *Mathews, T. J., MacDorman, M. F.:* Infant mortality statistics from the 2009 period. Linked birth/infant death data set. National Vital Statistic Reports, 2013, 61(8), 1–28. http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr61/nvsr61_08.pdf
- [3] *Keir, A., McPhee, A., Wilkinson, D.:* Beyond the borderline: Outcomes for inborn infants born at <500 grams. J. Paediatr. Child Health, 2014, 50(2), 146–152.
- [4] *Singh, J., Fanaroff, J., Andrews, B., et al.:* Resuscitation in the “gray zone” of viability: determining physician preferences and predicting infant outcomes. Pediatrics, 2007, 120(3), 519–526.
- [5] *Stoll, B. J., Hansen, N. I., Bell, E. F., et al.:* Neonatal outcomes of extremely preterm infants from National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Pediatrics, 2010, 126(3), 443–456.
- [6] *Bell, E. F., Zumbach, D. K.:* The tiniest babies: a registry of survivors with birth weight less than 400 grams. Pediatrics, 2011, 127(1), 58–61.

- [7] *Malloy, M. H.*: Impact of cesarean section on neonatal mortality rates among very preterm infants in the United States, 2000–2003. *Pediatrics*, 2008, *122*(2), 285–292.
- [8] *Onland, W., de Laat, M. W., Mol, B. W., et al.*: Effects of antenatal corticosteroids given prior to 26 weeks gestation: a systematic review of randomized controlled trials. *Am. J. Perinatol.*, 2011, *28*(1), 33–44.
- [9] *Soll, R. F.*: Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2000, (2), CD000511.
- [10] *Kyser, K. L., Morriss, F. H. Jr., Bell, E. F., et al.*: Improving survival of extremely preterm infants born between 22 and 25 weeks of gestation. *Obstet. Gynecol.*, 2012, *119*(4), 795–800.
- [11] *Tyson, J. E., Parikh, N. A., Langer, J., et al.*: Intensive care for extreme prematurity – Moving beyond gestational age. *N. Engl. J. Med.*, 2008, *358*(16), 1672–1681.
- [12] *Jeager, J., Schuler, Zs., Molvarec, A., et al.*: Prevention of bronchopulmonary dysplasia by infants that have an increased risk for the development of the disease. *Clin. Exp. Med. J.*, 2009, *3*, 463–477.
- [13] *Smith, P. B., Ambalavanan, N., Li, L., et al.*: Approach to infants born at 22 to 24 weeks' gestation: relationship to outcomes of more-mature infants. *Pediatrics*, 2012, *129*(6), e1508–e1516.
- [14] ACOG educational bulletin. Antibiotics and gynecologic infection. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 1997, *58*(3), 333–340.
- [15] *Velaphi, S., Siegel, J. D., Wendel, G. D. Jr., et al.*: Early-onset group B streptococcal infection after a combined maternal and neonatal Group B Streptococcal Chemoprophylaxis Strategy. *Pediatrics*, 2003, *111*(3), 541–547.
- [16] *Cagno, C. K., Pettit, J. M., Weiss, B. D.*: Prevention of perinatal group B streptococcal disease: updated CDC Guideline. *Am. Fam. Physician*, 2012, *86*(1), 59–65.
- [17] *Schrag, S. J., Verani, J. R.*: Intrapartum antibiotic prophylaxis for prevention of perinatal group B streptococcal disease: Experience in the USA and implications for a potential group B streptococcal vaccine. *Vaccine*, 2013, *31*(Suppl. 4), D20–D26.
- [18] *Gomez, B., Bressan, S., Mintegi, S., et al.*: Diagnostic value of procalcitonin in well-appearing young febrile infants. *Pediatrics*, 2012, *130*(5), 815–822.
- [19] *Vouloumanou, E. K., Plessa, E., Karageorgopoulos, D. E.*: Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.*, 2011, *37*(5), 747–762.
- [20] *Karjalainen, M. K., Huusko, J. M., Tuohimaa, A., et al.*: A study of collectin genes in spontaneous preterm birth reveals an association with a common surfactant protein D gene polymorphism. *Pediatr. Res.*, 2012, *71*(1), 93–99.
- [21] *Dani, C.*: Surfactant replacement in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Acta Biomed.*, 2012, *83*(Suppl. 1), 17–20.
- [22] *O'Brien, K., Campbell, C., Havlin, L. et al.*: Infant flow biphasic nasal continuous positive airway pressure (BP-NCPAP) vs. infant flow NCPAP for the facilitation of extubation in infants' <1250 grams: A randomized controlled trial. Canadian Paediatric Society Meeting, Ottawa, 2009, June 23–29.
- [23] *Levesque, B. M., Kalish, L. A., LaPierre, J., et al.*: Impact of implementing 5 potentially better respiratory practices on neonatal outcomes and costs. *Pediatrics*, 2011, *128*(1), e218–e226.
- [24] *Roberts, C. L., Badgery-Parker, T., Algert, C. S.*: Trends in use of neonatal CPAP: a population-based study. *BMC Pediatr.*, 2011, *11*, 89.

(dr. Romicsné dr. Görbe Éva,
Budapest, Baross u. 27., 1088
e-mail: gorbeeva@gmail.com)

Budapesti házi gyermekorvosi praxisba helyettes gyermekorvost keresünk.
Jelentkezés: gyerekdokter@gmail.com.

Budapesti egészségügyi vállalkozás megüresedő házi gyermekorvosi praxisba
gyermekorvost keres.
Jelentkezés: gyerekdokter@gmail.com címen.